

Studien zur stereoselektiven Totalsynthese von
(–)-Leiodermatolid

Dissertation

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

Vorgelegt von
Anita Reiss
aus Wangen im Allgäu

Tübingen
2016

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:	30.09.2016
Dekan:	Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin E. Maier
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Ziegler

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht

„*Studies for the total synthesis of (–)-Leiodermatolide – Synthesis of sidechain analogous*”

A. Reiss, M. E. Maier, *Manuskript in Vorbereitung.*

„*Toward Leiodermatolide: Synthesis of the Core Structure*“

A. Reiss, M. E. Maier, *Organic Letters* **2016**, *18*, 3146-3149.

Posterpräsentationen

„*Studies for the total synthesis of (–)-Leiodermatolide*“, 15th Belgian Organic Synthesis Symposium, 10.07.-15.07.2016, Antwerpen, Belgien.

„*On the Way to Leiodermatolide*“, National Organic Chemistry Symposium, 28.06.-02.07.2015, College Park, Maryland, USA.

„*Towards the total synthesis of Leiodermatolide*“, 17. Frühjahrssymposium, Münster, 25.03.-28.03.2015, Münster, Deutschland.

„*Towards the total synthesis of Leiodermatolide*“, 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, 13.07.-18.07.2014, Louvain-la-Neuve, Belgien.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2011 bzw. April 2012 bis Mai 2016 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Martin E. Maier für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Aufgabenstellung, sowie für seine Unterstützung und das geschenkte Vertrauen während der gesamten Doktorarbeit. Auch möchte ich mich bei ihm für die Gelegenheiten bedanken, dass ich an zahlreichen Tagungen und Konferenzen teilnehmen durfte.

Bei Prof. Dr. Thomas Ziegler möchte ich mich für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens bedanken.

Für die Aufnahme von hochauflösenden Massenspektren möchte ich mich bei Dr. Dorothee Wistuba und für die Messungen der NMR-Spektren an den 600 MHz bzw. 700 MHz Geräten bei Herrn Paul Schuler bedanken.

Frau Maria Munari danke ich für die Destillation der Lösungsmittel, die Verwaltung der Chemikalien, ihrer Freundlichkeit und ihrer Hilfsbereitschaft, die den Laboralltag erleichterte. Zudem danke ich Frau Claudia Braun für die Unterstützung bei den Synthesen und Aufreinigungen wichtiger Zwischenstufen.

Bei Frau Magdalena Muresan und Frau Egidia Naiser möchte ich mich für die Hilfe und die Verwaltung der Formulare und Anträge vielmals bedanken.

Allen ehemaligen und gegenwärtigen Mitarbeitern des Arbeitskreises gilt mein Dank für das freundliche und stets hilfsbereite Auftreten, insbesondere Lena Kämmler, Katharina Nostadt, Stefan Hess und Lea-Marina Mehl. Ein besonderer Dank gilt Petra Brozik, Dr. Alexander Riefert und Dr. Dominik Gaugele für das freundschaftliche Arbeitsklima, sowie den unzähligen wissenschaftlichen und privaten Diskussionen.

Für das kritische und sorgfältige Korrekturlesen des Manuskriptes sei Prof. Dr. Martin E. Maier, Dr. Tomislav Reiss, Thomas Brunel und Petra Brozik gedankt.

Am meisten danke ich meinen Eltern, meinem Bruder Tomislav, seiner Familie und Thomas Brunel, für Ihre Liebe und die großartige Unterstützung während meines gesamten Studiums sowie in der Zeit der Doktorarbeit.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Theoretischer Teil.....	7
2.1	Leiodermatolid.....	7
2.1.1	Isolierung und Struktur von Leiodermatolid.....	7
2.1.2	Synthese der Kernstruktur nach Maier.....	9
2.1.3	Synthese der Kernstruktur nach Paterson	15
2.1.4	Totalsynthese nach Fürstner.....	17
2.1.5	Totalsynthese nach Paterson.....	21
2.1.6	Biologische Aktivität	24
2.2	Addition an Dreifachbindungen –	
	Aufbau von trisubstituierten (<i>E</i>)-Alkenen durch Carbometallierung	28
2.2.1	Carboaluminierung.....	29
2.2.2	Carbocuprierung	31
2.2.3	Bromoborierung	33
2.2.4	α -Silylstannylierung.....	34
3	Aufgabenstellung.....	37
4	Ergebnisse und Diskussion	39
4.1	Retrosynthese I	39
4.2	Synthese von Fragment 4-3	41
4.2.1	Synthese der C4-C11-Einheit	41
4.2.2	Carbometallierungsreaktionen am Alkin 4-19	47
4.2.3	Kettenverlängerung durch Grignard-Addition –.....	
	Darstellung des Fragments 4-3	55
4.3	Synthese von Fragment 4-4	62

4.3.1	Darstellung der Stereozentren C14 und C15 mittels Marshall-Tamaru-Reaktion	62
4.3.2	Fertigstellung von Fragment 4-4	64
4.4	Darstellung der Kernstruktur 4-63	66
4.4.1	Stille-Kupplung der Fragmente 4-3 und 4-4	66
4.4.2	Fertigstellung der Kernstruktur 4-63	68
4.4.3	Einführung der Seitenkette mittels einer Julia-Kocienski-Olefinierung	70
4.5	Retrosynthese II	75
4.6	Darstellung von Fragment 4-74a	77
4.6.1	Synthese von Aldehyd 4-75	77
4.6.2	Einführung der Seitenkette mittels Julia-Kocienski-Olefinierung	78
4.6.3	Stille-Kupplung der Fragmente 4-73 und 4-74a	80
4.6.4	Darstellung des TBS-geschützten Aldehyds 4-89 und Julia-Kocienski-Olefinierung	83
4.7	Retrosynthese III	86
4.8	Darstellung von Aldehyd 4-101	88
4.8.1	Synthese von Stannan 4-102	88
4.8.2	Stille-Kupplung von Vinyljodid 4-73 und Stannan 4-102	89
4.9	Fertigstellung der Seitenkettenanaloga	91
4.9.1	Julia-Kocienski-Olefinierung und Darstellung der Carbonsäuren 4-111 und 4-112	91
4.9.2	Abspaltung der TBS-Gruppen in den Carbonsäuren 4-111 und 4-112	93
4.9.3	Änderung des Synthesewegs	95
4.10	Retrosynthese IV	97
4.11	Darstellung der Kernstruktur 4-115	99
4.11.1	Tebbe-Reaktion am Aldehyd 4-101 und Bildung der seco-Säure 4-121	99

4.11.2	Synthese der Kernstruktur 4-115	101
4.12	Darstellung der Seitenkette 2-45	104
4.12.1	Darstellung von Keton 2-57	104
4.12.2	Fertigstellung der Seitenkette 2-45	108
4.13	Kreuzmetathese	110
5	Zusammenfassung.....	113
6	Ausblick.....	121
7	Experimenteller Teil.....	125
7.1	Arbeitstechniken	125
7.1.1	Chemikalien und Lösungsmittel	125
7.1.2	Arbeitstechniken	125
7.1.3	Flash-Säulenchromatographie	126
7.2	Analytik.....	127
7.2.1	Dünschichtchromatographie	127
7.2.2	Hochauflösende Massenspektrometrie.....	127
7.2.3	Polarimetrie.....	128
7.2.4	NMR-Spektroskopie.....	128
7.3	Synthesevorschriften	129
8	Spektrenanhang.....	233
9	Literaturverzeichnis	263

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
abs.	absolut
Ac	Acetyl
aq	wässrig
äq	Äquivalente
BINAP	2,2'-Binaphtyldiphenyldiphosphan
Bn	Benzyl
bs	breites Singulett
CH	Cyclohexan
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon
DFT/GIAO	Dichtefunktionaltheorie/Lehre einschließlich atomarer Orbitale (engl.: <i>density functional theory/gauge including atomic orbitals</i>)
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxymethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphono)propan
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (engl.: <i>Diastereomeric ratio</i>)
<i>E</i>	entgegen

EN	Elektronegativität
Et	Ethyl
FT-ICR	Fouriertransform-Ionencyclotronresonanz (engl.: <i>Ion Cyclotron Resonance</i>)
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMPT/HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (engl.: <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
lpc	Isopinocampheyl
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
kg	Kilogramm
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithium- <i>N,N</i> -diisopropylamin
M	Molarität
mbar	Millibar
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxymethyl
Mes	Mesityl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl
N	Normalität
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid

<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>n</i> Hex	<i>n</i> -Hexyl
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernmagnetische Resonanz (engl.: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
NOESY	Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie (engl.: <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
Ns	4-Nitrophenylsulfonyl
PE	Petrolether
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMBTCAI	<i>para</i> -Methoxybenzyl-trichloracetimidat
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonat
PT	<i>N</i> -Phenyltetrazoyl
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
RKI	Robert-Koch Institut
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
TAS-F	Tris(dimethylammonium)sulfoniumdifluortrimethylsilicat
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TC	2-Carboxylthiophen
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TMG	1,1,3,3-Tetramethylguanidin
TMS	Trimethylsilyl

TOF	Flugzeit (engl.: <i>time of flight</i>)
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
ÜZ	Übergangszustand
Z	zusammen

1 Einleitung

Die Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen zählt in der modernen Medizin zu einer der größten Herausforderungen. Krebserkrankungen gehören zu den häufigsten gesundheitlichen Beeinträchtigungen weltweit. Sie führen bei den Betroffenen zu hohem Leidensdruck und die oft langwierigen Behandlungen verlaufen nicht immer erfolgreich. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden weltweit im Jahr 2012 ca. 14 Mio. Krebsneuerkrankungen diagnostiziert. Weiterhin konnte die WHO im selben Jahr etwa 8.2 Mio. Todesfälle aufgrund von Krebsleiden dokumentieren.¹ In Deutschland wurden im gleichen Zeitraum 477.950 Neuerkrankungen registriert und statistisch war jeder 4. Todesfall auf ein Krebsleiden zurückzuführen. Aufgrund dieser Fakten wurde eine Prognose erstellt, die für das Jahr 2016 498.700 Krebsneuerkrankungen erwartet.² Eine statistische Auswertung des Robert-Koch Instituts (RKI) zeigt, dass die Neuerkrankungen bis 2030 deutschlandweit um 20% steigen werden.³ Dass mit einem Anstieg der Neuerkrankungsrate zu rechnen ist, liegt auch an der demografischen Entwicklung. Mit steigender Lebenserwartung wird auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, an einem Krebsleiden zu erkranken. Grundsätzlich können verschiedene maligne Tumorerkrankungen unterschieden werden. Bei Frauen sind am häufigsten Zellen der Brustdrüsen, Lunge sowie des Darms betroffen, bei Männern hingegen werden Krebsleiden vor allem an Prostata, Lunge und des Darms diagnostiziert.

Bei der Entstehung einer Krebserkrankung können genetische Faktoren, aber auch äußere Einflüsse, wie z.B. UV-Strahlung (physikalische Karzinogene), Umweltgifte (chemische Karzinogene) und Infektionen mit Viren, Bakterien oder Parasiten (biologische Karzinogene) eine Rolle spielen. Bezüglich der Behandlung kann festgehalten werden, dass mittlerweile die Hälfte aller Krebserkrankten auf eine dauerhafte Heilung hoffen kann, was vor dem Jahr 1980 nur auf ein Drittel der Patienten zutraf.² Diese positive Entwicklung ist auf eine Verbesserung der Vorbeugung, Früherkennung und Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen. Die Weiterentwicklung von Diagnoseverfahren zur Früherkennung und die Therapiemöglichkeiten für tumorbedingte Erkrankungen zählen zu den größten Herausforderungen der modernen Forschung. Diese sollen die Heilungschancen für die Betroffenen zukünftig verbessern.

Zu den wichtigsten Therapieverfahren gehören die operative Entfernung des Tumors, Strahlentherapie und die medikamentöse Behandlung, welche in drei Hauptklassen eingeteilt wird: Die Chemotherapie, die Hormontherapie und die Immuntherapie. Die jeweilige Untergliederung der Medikamente erfolgt aufgrund der Wirkmechanismen, diese können aus Tabelle 1 entnommen werden.⁴

Tabelle 1 Einteilung der Krebsmedikamente.

Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Alkylierungsmittel • Antibiotika • Antimetabolite • Topoisomerase Inhibitoren • Mitose Inhibitoren • Andere
Hormonelle Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Steroide • Anti-Estrogene • Anti-Androgene • LH-RH Analoga • Anti-Aromatase Mittel
Immuntherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon • Interleukin 2 • Vaccine • Brentuximab vedotin und Ado-trastuzumab emtansin⁵

Zu den wichtigsten Behandlungsmethoden gehört die Chemotherapie. Ziel der Chemotherapie ist es, die bösartig veränderten Zellen mithilfe sogenannter Zytostatika am Wachstum zu hindern und/oder diese zum Absterben zu bringen. Dieser Ansatz beruht darauf, dass das relativ schnell wachsende Tumorgewebe stärker getroffen werden soll, als das normale Gewebe. Diese unspezifische proliferationshemmende Wirkung führt jedoch zu Nebenwirkungen, wie z.B. Übelkeit, Haarverlust usw.⁶ Daher ist es notwendig Wirkstoffe zu entwickeln, die auf spezifische Eigenschaften der Tumorzellen zielen. Eine mögliche Quelle zur Findung neuer Wirkstoffe bietet die Natur.

Naturstoffe werden von der Pharmazeutischen Industrie schon seit Jahrzehnten als Medikamente für verschiedenste Erkrankungen eingesetzt. Bekannteste Beispiele

sind hierfür die Penicilline **1-1** als Antibiotikum, aber auch Schmerzmittel wie das Morphin (**1-2**).⁷

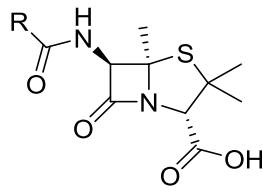
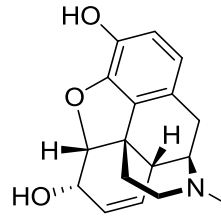
Penicilline (**1-1**)Morphin (**1-2**)

Abbildung 1 Penicillin-Grundgerüst **1-1** und Morphin (**1-2**).

Knapp die Hälfte (48.6%) der zugelassenen Wirkstoffe sind die reinen Naturstoffe oder ein Derivat davon, die restliche Hälfte fällt auf vollsynthetische Substanzen. Auch sind bereits Naturstoffe als Antikrebsmittel im Einsatz. Ein bekanntes Beispiel für ein kommerziell eingesetztes Zytostatikum ist das Paclitaxel (**1-3**), welches 1967 aus der Rinde der Pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* isoliert und 1992 von der FDA zugelassen wurde. Paclitaxel (**1-3**) wird für die Behandlung von Patienten mit Lungen-, Eierstock- und Brustkrebs, sowie zur Therapie der fortgeschrittenen Formen des Kaposi-Sarkoms eingesetzt. Die zytotoxische Wirkung des Naturstoffs beruht darauf, dass die zellulären Mikrotubuli während der Zellteilung stabilisiert werden, wobei dies die Zelle an der Zellteilung hindert und es zum Zelltod von Tumorzellen kommt. Desweiteren sind die Alkaloide der *Catheranthus roseus* (Rosafarbenes Zimmerimmergrün) wie das Vincristin (**1-4**) oder das Vinblastin (**1-5**) zu nennen, die seit den sechziger Jahren als Chemotherapeutikum verwendet werden. Ihr Wirkmechanismus beruht darauf, dass die Ausbildung der Mikrotubuli gestört und so die Mitose gehemmt wird.⁸

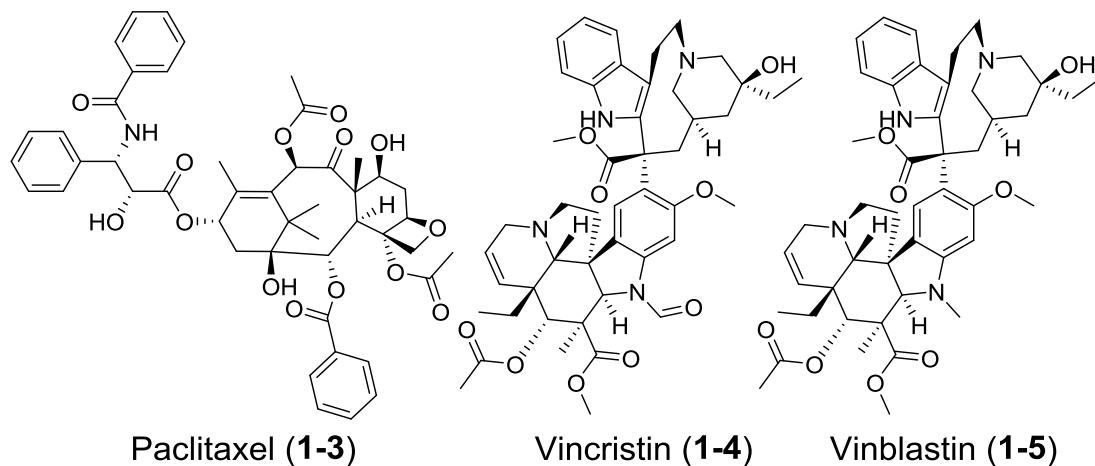


Abbildung 2 Strukturen von Paclitaxel (1-3), Vincristin (1-4) und Vinblastin (1-5).

Durch die voranschreitende Erforschung der marinen Umwelt wurden weitere vielversprechende Naturstoffe isoliert, die hohe Zytotoxizität im nanomolaren Bereich aufweisen. Die vielversprechendsten Verbindungen konnten zumeist aus Tiefseeschwämmen isoliert werden.⁹ Das Polyketid Discodemolid (1-6) wurde erstmals 1990 aus dem karibischen Tiefseeschwamm *Discodermia dissoluta* sp. isoliert. Von Novartis® konnte erfolgreich der Naturstoff auf voll synthetischem Weg im Gramm-Maßstab hergestellt werden, sodass dieser in klinischen Studien getestet werden konnte. Discodemolid (1-6) zeigte jedoch bei zwei Patienten eine pulmonale Toxizität, sodass die klinischen Studien abgebrochen wurden. Es ist noch nicht geklärt, ob die Toxizität vom Naturstoff selbst oder von den Metaboliten stammt, daher ist weitere Forschung notwendig.¹⁰ Die Darstellung weiterer Analoga soll genauere Strukturaktivitätsbeziehungen liefern, um so einfachere und potentere Derivate zu erhalten. Die Aktivität der Verbindung beruht ebenfalls auf der Stabilisierung der Mikrotubuli, darüber hinaus zeigt es immunsuppressive und neuroprotektive Eigenschaften.¹¹ Ein weiterer Vertreter ist das Dictyostatin (1-7), welches in dem maledivischen Schwamm *Spongia* sp. enthalten ist und später auch aus dem jamaikanischen Tiefseeschwamm *Corallistidea* sp. gewonnen wurde. Das Polyketid ist ein 22-gliedriges Makrolacton, das einen ähnlichen Wirkmechanismus wie das bereits erwähnte Paclitaxol (1-3) aufweist.¹² Vielversprechende Zelltests machten die Verbindung interessant, sodass totalsynthetische Studien¹³ notwendig waren, um eine ausreichende Verfügbarkeit, für weitere präklinische und klinische Studien zu gewährleisten.

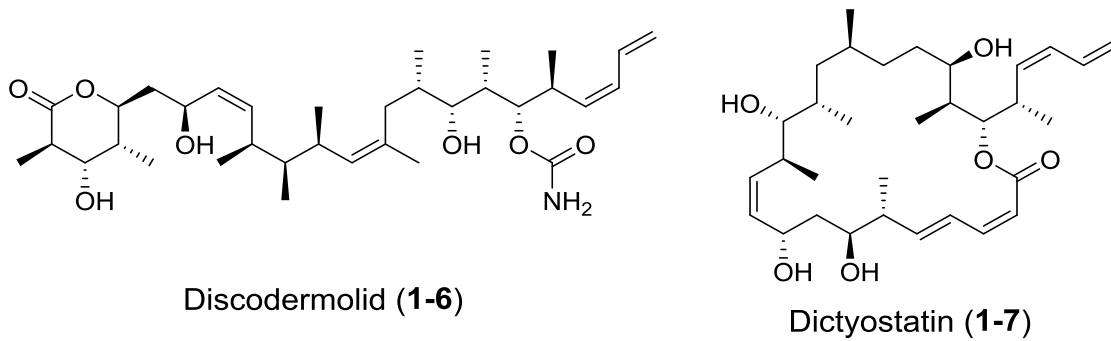


Abbildung 3 Strukturen von Discodermolid (1-6) und Dictyostatin (1-7).

Viele marine Verbindungen zeigen bemerkenswerte biologische Aktivitäten und auch interessante Strukturen, jedoch sind sie aufgrund ihrer geringen Verfügbarkeit in der Natur nicht in ausreichender Menge zu isolieren, um ausreichende klinische Studien zu gewährleisten. Dies führte dazu, dass zahlreiche Synthesechemiker und Biochemiker an effizienten Synthesen forschen, um Zugang zu den Naturstoffen und biologisch aktiven Strukturanaloga zu bekommen. Ein weiterer potenter Kandidat für die Entwicklung neuer Zytostatika ist das (–)-Leiodermatolid (1-8). Die geringe Verfügbarkeit in der natürlichen Quelle und auch die anspruchsvolle Struktur macht das (–)-Leiodermatolid (1-8) zu einem interessanten Zielmolekül für die Naturstoffsynthese. Daher wird in der vorliegenden Arbeit ein weiterer totalsynthetischer Zugang des Naturstoffs erarbeitet.

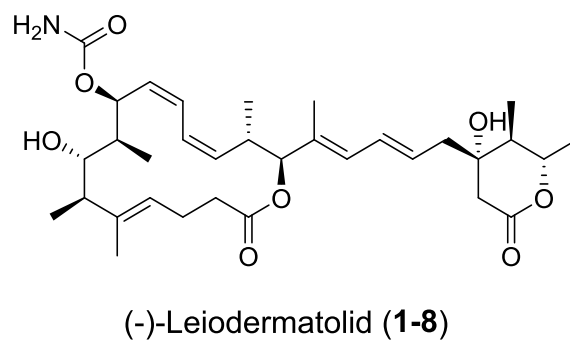


Abbildung 4 Struktur von (–)-Leiodermatolid (1-8).

2 Theoretischer Teil

2.1 Leiodermatolid

2.1.1 Isolierung und Struktur von Leiodermatolid

Leiodermatolid (**1-8**) wurde 2008 von der Arbeitsgruppe um Amy Wright (*Harbor Banch Oceanographic Institute*, Florida) aus dem Tiefseeschwamm *Leiodermatium* isoliert und seine chemische Struktur, sowie die Verwendung für medizinische Anwendungen erstmals patentiert.¹⁴ Der Meeresschwamm *Leiodermatium* gehört zur Ordnung Lithisda der Klasse Demosongiae. Diese ist eine polyphyletische Ansammlung von Schwämmen, deren Gerüst aus einer Verflechtung ihrer Kieselnadeln besteht. Die Meeresschwämme kommen weltweit sowohl im seichten als auch Tiefseewasser vor.¹⁵

Das isolierte Leiodermatolid (**1-8**) wurde aus einer Probe des Tiefseeschwammes in einer Tiefe von 401 m nahe der Küste von Fort Lauderdale, Florida, mithilfe eines Tauchroboters gewonnen. Mittels einer Bioassay-geleiteten Fraktionierung konnte eine Fraktion mit zytotoxischer Aktivität isoliert werden. In dieser wurde eine Inhibierung der Mitose durch das Leiodermatolid (**1-8**) mittels eines Phosphonucleolin Cytoblot Assays nachgewiesen. Weitere Studien zeigten, dass **1-8** einen G2/M Block des Zellzyklus induziert und hohe Zytotoxizität gegen viele Tumorzellen im nanomolaren Bereich aufweist, wobei normale Zelllinien wenig empfindlich darauf reagieren.

Für die Isolierung des Naturstoffs **1-8** wurden 1.04 kg Tiefseeschwamm extrahiert. Durch nachfolgende Reinigungsprozesse des Extrakts, u.a. mittels säulenchromatographischen Methoden, wurden 11.8 mg reiner Naturstoff gewonnen. Dies entspricht einem Gehalt von 0.0011% Leiodermatolid (**1-8**) im Tiefseeschwamm. Der reine Naturstoff stellt einen amorphen weißen Feststoff dar und besitzt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{24} = -84.2$ (c=0.34, MeOH).¹⁶

Im Jahr 2011 publizierte Paterson *et al.* eine vollständige NMR-Analyse des Naturstoffs. Mithilfe von computergestützten Rechnungen (DFT/GIAO und den von Smith und Goodman entwickelten DP4-Verschiebungsanalysen¹⁷) ergaben sich daraus zwei mögliche diastereomere Strukturen (Abbildung 5). Wie zu sehen ist, besteht der Naturstoff aus einem 16-gliedrigen Makrolacton mit einer ungesättigten

Seitenkette, die ein δ -Lacton enthält. Die Kernstruktur weist neben einer hochsubstituierten Doppelbindung ein (*Z,Z*)-Dien und sechs Stereozentren an Position C6, C7, C8, C9, C14 und C15 auf.

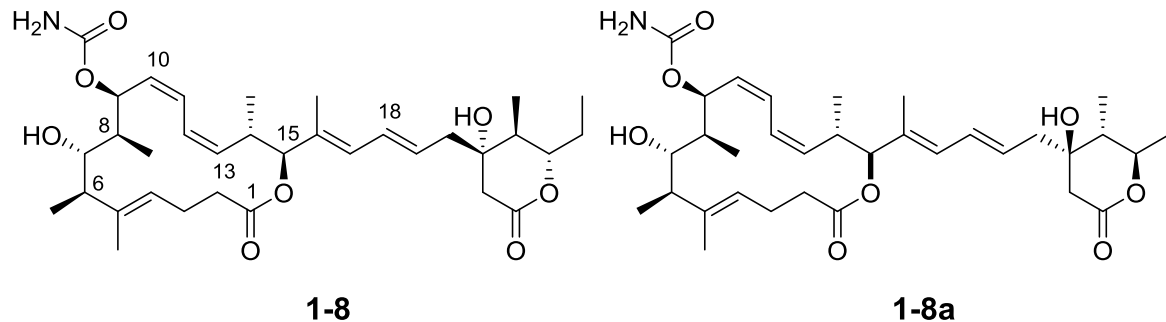


Abbildung 5 Vorgeschlagene Diastereomere von Leiodermatolid **1-8** und **1-8a**

Die Stereozentren C7, C9 und C15 besitzen Hydroxy-Funktionen, wobei C9 eine Carbamat-Funktion enthält. An C6, C8 und C14 sind Methyleinheiten, was für den Einbau von Propionat-Einheiten in der Biosynthese spricht. Die durch ein (*E,E*)-Dien verbundene Seitenkette weist am δ -Lacton weitere drei Stereozentren auf, wovon eines ein quartäres Stereozentrum darstellt, was für eine intramolekulare Aldol-Reaktion spricht.

Leiodermatolid (**1-8**) zeigt wenig strukturelle Ähnlichkeit mit anderen zytotoxischen Polyketiden, außer der Besonderheit der Carbamat-Funktion, die auch in anderen marinen Naturstoffen wie z.B. dem Discodemolid (**1-6**), Palmerolid A (**2-1**) oder dem Tulearin A (**2-2**) enthalten ist (Abbildung 6).

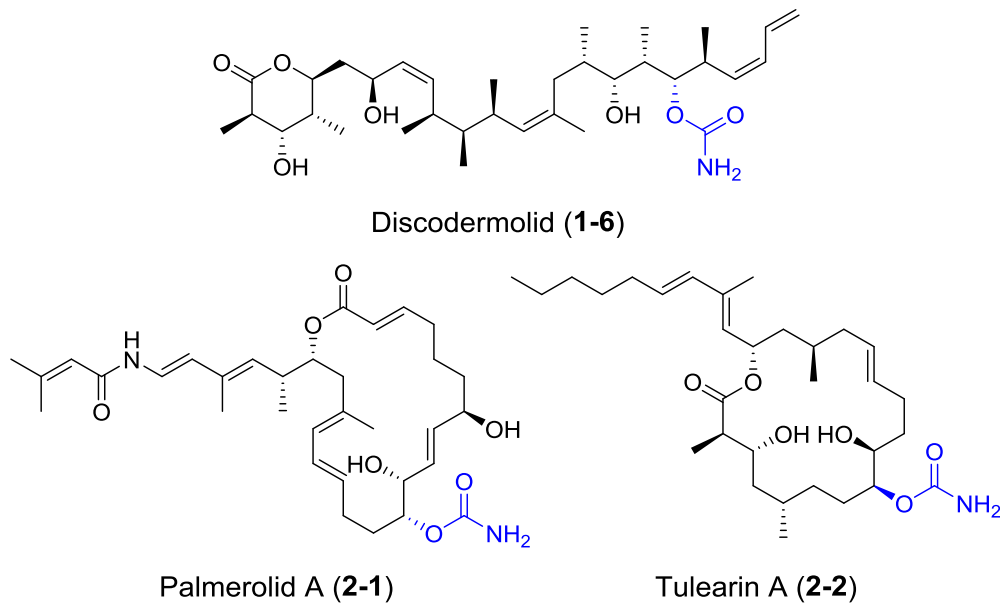


Abbildung 6 Strukturen von Discodermolid (1-6), Palmerolid A (2-1) und Tularin A (2-2).

Nicht nur wegen seiner anspruchsvollen Struktur, sondern auch aufgrund seiner vielversprechenden biologischen Aktivität und der geringen Verfügbarkeit aus natürlichen Quellen, ist der Naturstoff **1-8** in den Fokus der totalsynthetischen Forschung gerückt.

2.1.2 Synthese der Kernstruktur nach Maier

In unserem Arbeitskreis wurden bereits erste Schritte zur Totalsynthese des Naturstoffs, durch Dr. Christian Rink und Dr. Vaidotas Navickas, unternommen. Da es noch keine eindeutig aufgeklärte Stereochemie des Naturstoffs gab, basierten diese totalsynthetischen Studien auf einer Struktur, die auf der Homepage des *Harbor Banch Oceanographic Institut* veröffentlicht wurde (Abbildung 7).¹⁸

In der ersten retrosynthetischen Betrachtung sollte die Seitenkette über eine Julia-Kocienski-Olefinierung eingeführt werden, wobei zum Seitenkettenaufbau eine intramolekulare Reformatsky-Reaktion als Schlüsselschritt dienen sollte (Abbildung 7). Der Aufbau der Kernstruktur sollte mittels Ringschluss-Metathese (RCM von *ring closing metathesis*) und Sonogashira-Kreuzkupplung erfolgen (blau hervorgehobene Schnitte). Die einzelnen Fragmente der Kernstruktur sollten mithilfe einer Marshall-Tamaru-Reaktion dargestellt werden (grün hervorgehoben).¹⁹

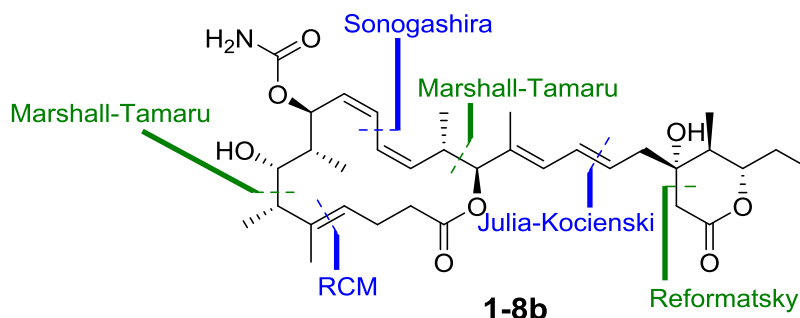


Abbildung 7 Erste Retrosynthese nach Maier.

Zur Synthese des Alkins **2-6** wurde ausgehend von dem literaturbekannten Aldehyd **2-4** und dem (*R*)-Mesylat **2-3** eine Marshall-Tamaru-Reaktion durchgeführt (Abbildung 8). Hierbei erhielt man mit dem Katalysatorsystem Pd(OAc)₂ und PPh₃ mit ZnEt₂ das Diol in 61% Ausbeute. Das daraus entstandene Produkt wurde anschließend als Acetonid **2-5** mit 2,2-Dimethoxypropan und CSA in 82%-iger Ausbeute geschützt. In weiteren sechs Stufen, die unter anderem eine Kutcheroff-Alkin-Hydratisierung und eine Tebbe-Reaktion beinhalteten, erhielt man das Fragment **2-6** (in insgesamt acht Stufen und 11% Ausbeute).

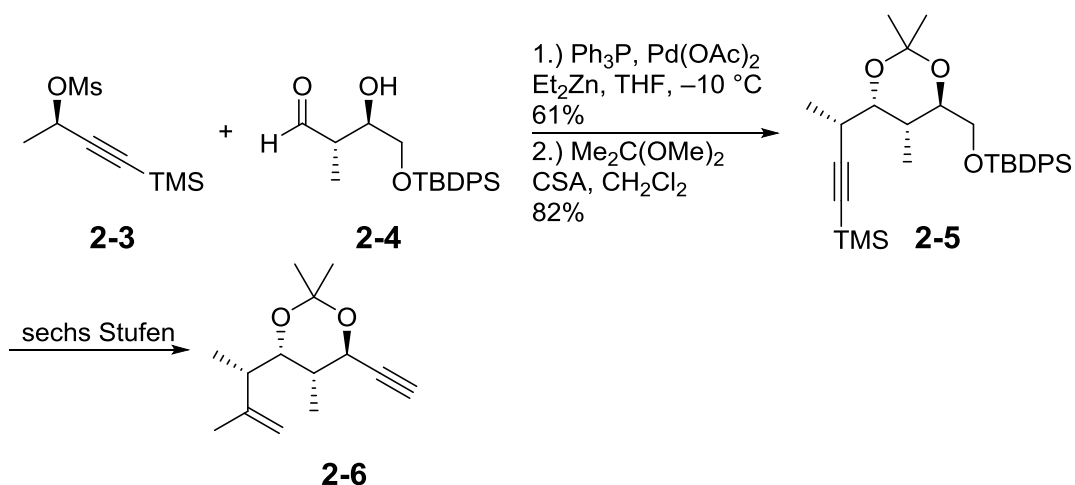


Abbildung 8 Synthese des Fragments **2-6**.

Die Schlüsselreaktion des Vinylidides **2-9** stellte ebenfalls die Marshall-Tamaru-Reaktion dar. Hierfür wurden ausgehend vom (*R*)-Mesylat **2-3** und vom literaturbekannten Aldehyd **2-7** mithilfe des zuvor beschriebenen Katalysatorsystems, der sekundäre Alkohol **2-8** in 58% Ausbeute und als einziges Isomer erhalten (Abbildung 9). Durch anschließende Schützung des Alkohols **2-8**, Einführung des Iodides an die Dreifachbindung und (*Z*)-selektiver Reduktion des Alkins, konnte das

Fragment **2-9** somit in nur vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 31% dargestellt werden.

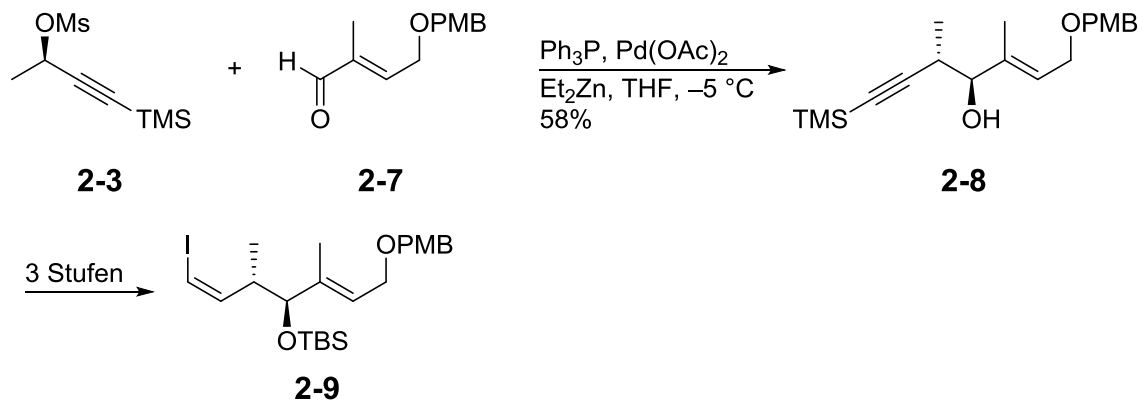


Abbildung 9 Synthese des Fragments **2-9**.

Zum Aufbau der Seitenkette **2-14** wurde ausgehend von der β -Hydroxysäure **2-10** das Vinylketon **2-11** in fünf Stufen gebildet (Abbildung 10). Addition von Benzylalkohol an das Michael-System, anschließende saure TBS-Entschützung und Veresterung des erhaltenen Alkohols lieferte die Ausgangsverbindung **2-12** für die intramolekulare Reformatsky-Reaktion. Die Reformatsky-Reaktion wurde mit Sml_2 , welches *in situ* generiert wurde, bei -78°C in THF durchgeführt und lieferte das δ -Lacton **2-13** in 88% Ausbeute. In weiteren vier Stufen erhielt man das Sulfon **2-14** mit einer Gesamtausbeute von 21% in insgesamt zwölf Stufen. Die Stereochemie wurde mithilfe von NOESY Experimenten am quartären Kohlenstoffatom bestimmt. Dieses quartäre Stereozentrum stellte sich jedoch als Epimeres der erfordernten Seitenkette heraus.²⁰

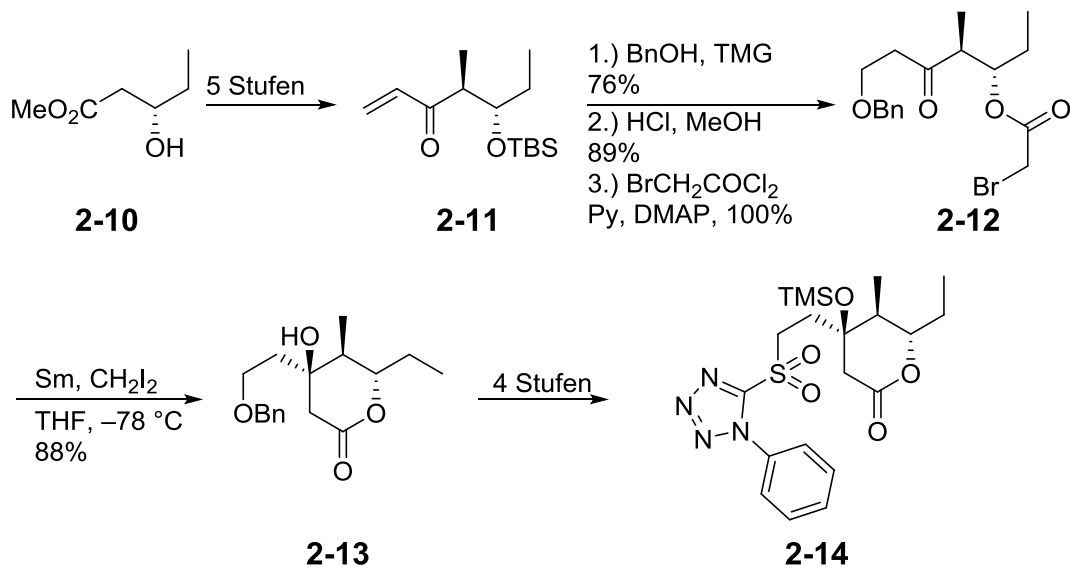


Abbildung 10 Synthese der Seitenkette 2-14.

Nach erfolgreichem Aufbau der Fragmente 2-6 und 2-9 konnte die Sonogashira-Kupplung erfolgreich durchgeführt werden, jedoch gelang im Anschluss weder eine (*Z*)-selektive Reduktion der Dreifachbindung, noch eine RCM, sodass eine Änderung der Retrosynthese zwingend notwendig war.²¹

Die neue Retrosynthese beinhaltet nach wie vor, dass die Seitenkette durch eine Julia-Kocienski-Olefinierung an das Kernstück angebracht werden sollte (Abbildung 11). Das Makrolacton sollte mittels einer Yamaguchi-Lactonisierung gebildet werden und durch eine Stille-Kupplung sollte die (*Z,Z*)-Dien-Einheit aufgebaut werden. Der Schlüsselschritt beim Aufbau des Stannans 2-21 sollte weiterhin die Marshall-Tamaru-Reaktion beinhalten, allerdings sollte das Vinyljodid 2-20 mittels einer Suzuki-Kupplung und einer Evans-Aldol-Reaktion aufgebaut werden.

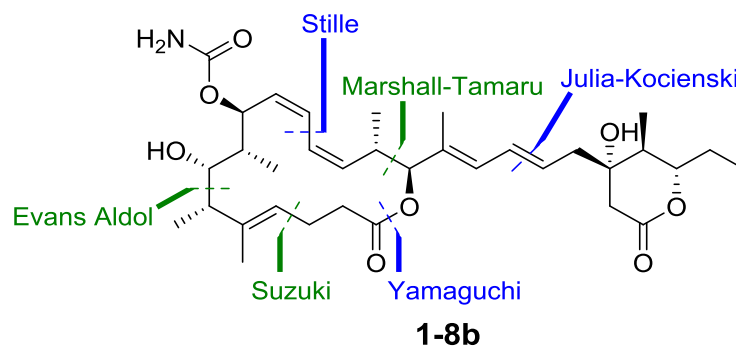


Abbildung 11 Zweite Retrosynthese nach Maier.

Zur Synthese des Vinyljodides **2-20** bildete man zunächst ausgehend vom (*R*)-Roche-Ester **2-15** das Alkin **2-16**, welches in einer Carboaluminierungsreaktion das Vinyljodid **2-17** in Ausbeute von 66% lieferte (Abbildung 12). Anschließende Suzuki-Kupplung mit Pd(PPh₃)₄ als Katalysator und dem PMB-geschützten Allylalkohol führte zur Kettenverlängerung zum Alken **2-18** in 81% Ausbeute. In weiteren fünf Stufen, die unter anderem die Evans-Aldol-Reaktion beinhalteten, konnte das Keton **2-19** gebildet werden, welches in weiteren sieben Stufen das Vinyljodid **2-20** in 11% Gesamtausbeute ausgehend von (*R*)-**2-15** lieferte.

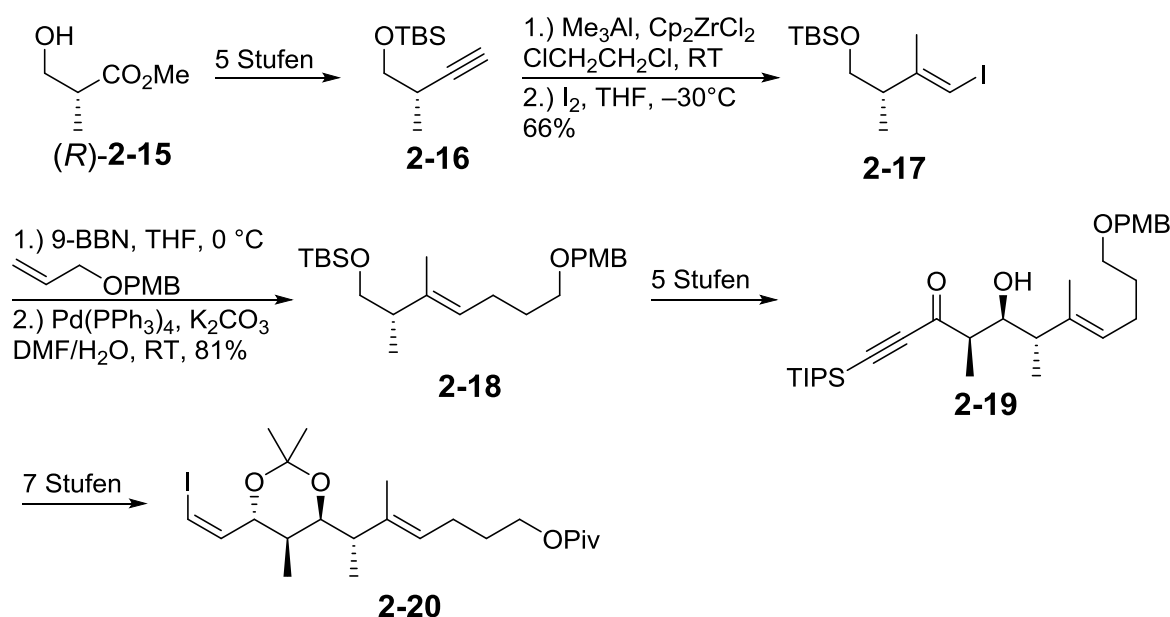


Abbildung 12 Synthese von Fragment **2-20**.

Das Vinyljodid **2-9** konnte durch Lithiierung mittels *t*BuLi in THF bei -78 °C und anschließender Transmetallierung auf das Zinn in das Stannan **2-21** in sehr guter Ausbeute von 90% überführt werden (Abbildung 13). Die Stille-Kupplung zwischen dem Vinyljodid **2-20** und dem Stannan **2-21**, unter Verwendung von [Ph₂PO₂⁻][NBu₄⁺], CuTC und Pd(PPh₃)₄, lieferte das Produkt **2-22** in 90% Ausbeute. In weiteren sechs Stufen, welche die Yamaguchi-Lactonisierung als letzten Schritt beinhaltete, gelang es die Kernstruktur **2-23** in einer Gesamtausbeute von 1.8% und 26 Stufen (ausgehend von der längsten linearen Sequenz) zu erhalten.²²

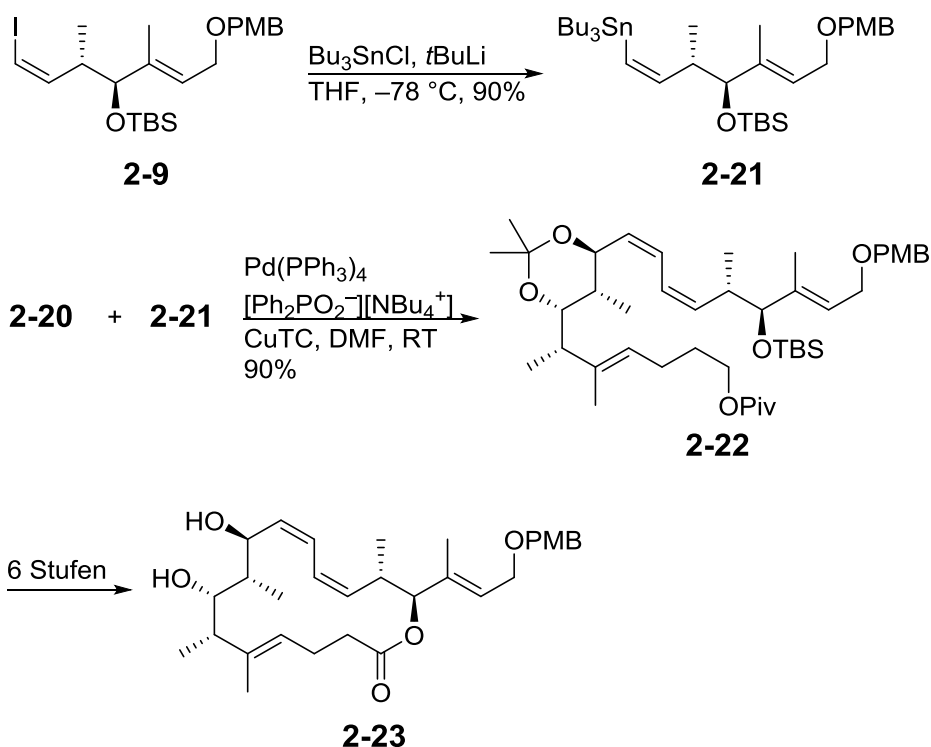


Abbildung 13 Synthese der Kernstruktur **2-23**.

Beim Versuch der Vollendung der Totalsynthese entstanden erneut mehrere Probleme. Zum einen zeigten Testreaktionen mit der Seitenkette **2-14**, dass die Kernstruktur nicht mit der Seitenkette **2-14** in einer Julia-Kocienski-Olefinierung verbunden werden konnte. Hierzu hätte die Seitenkette weiter modifiziert werden müssen, z.B. als geschütztes Lactol. Zum anderen war die Bildung der Carbamat-Funktion ausschließlich an der C7 Hydroxy-Gruppe möglich. Zudem konnte eine von Paterson *et al.* aus dem Jahr 2011 publizierte NMR-Studie die Struktur des Naturstoffs aufklären, die zur Folge hatte, dass die Stereochemie revidiert wurde. Die NMR Untersuchung ergab, dass die Stereotetade an C6-C9 eine *anti,anti,syn* Konfiguration, anstelle der zuvor veröffentlichten *syn, syn, anti* Konfiguration, besitzt. Die angestrebte Totalsynthese von Maier *et al.* basierte somit auf der inkorrekten Struktur.

2.1.3 Synthese der Kernstruktur nach Paterson

Paterson *et al.* publizierte im Jahr 2011, kurz nach seiner NMR-Strukturaufklärungsstudie, eine Synthese für die Kernstruktur **2-31**. In der Retrosynthese sollte die Seitenkette mithilfe einer Kreuzkupplung eingeführt und somit auch die (*E,E*)-Dien-Einheit gebildet werden (Abbildung 14). Das Makrolacton sollte durch eine Yamaguchi-Lactonisierung aufgebaut und durch eine Stille-Kupplung die (*Z,Z*)-Dien Einheit erhalten werden, ähnlich der bereits besprochenen Synthese nach Maier. Die Schlüsselreaktionen für das Stannan **2-27** sollten hierbei eine Alkylierungsreaktion zur Kettenverlängerung und eine *syn*-selektive Bor vermittelte Aldol-Reaktion zum Aufbau der Stereozentren sein. Der Aufbau der Stereozentren im Vinyljodid **2-29** sollte eine *anti* selektive Boron vermittelte Aldol-Reaktion beinhalten.

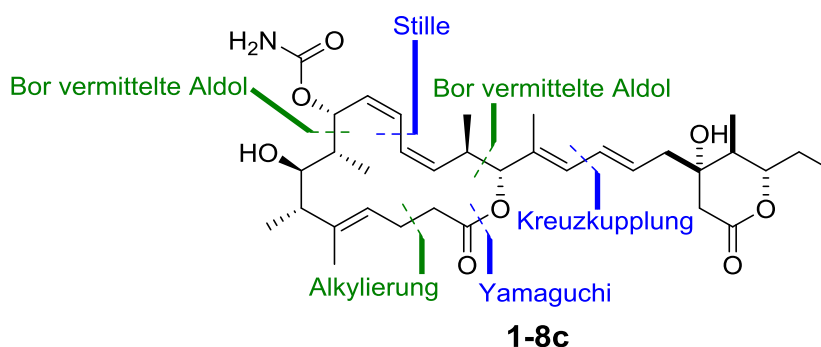


Abbildung 14 Retrosynthese nach Paterson.

Ausgehend vom Keton (*S*)-**2-24** konnte in einer Sequenz von vier Stufen, welche eine *syn*-selektive Bor vermittelte Aldol-Reaktion enthält, der Allylalkohol **2-25** gebildet werden. Dieser wurde mit TiBr_4 einer allylischen Umlagerung zum Allylbromid **2-26** unterworfen. Nach weiteren fünf Stufen konnte das Trimethylstannan **2-27** in einer Gesamtausbeute von 5.9% dargestellt werden (Abbildung 15).

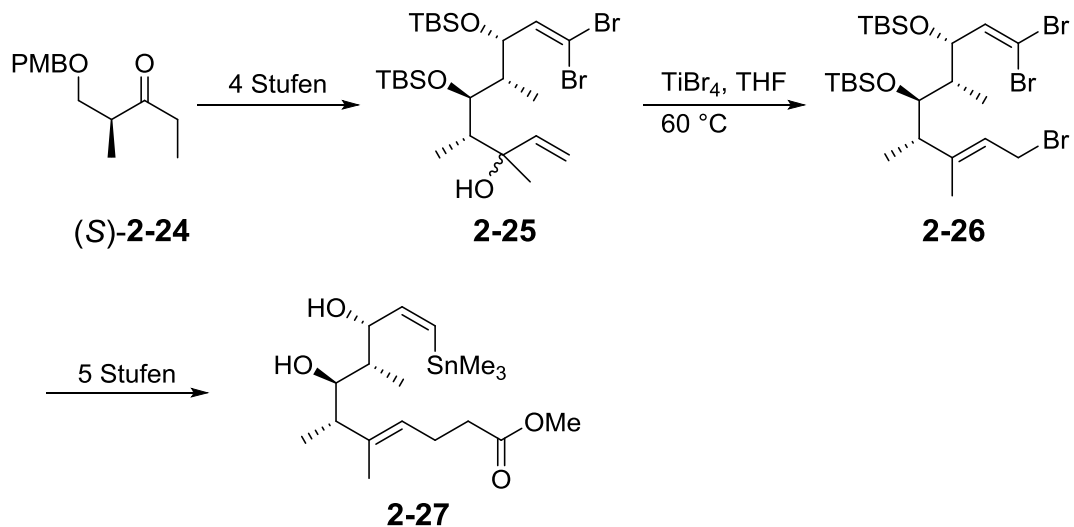


Abbildung 15 Synthese von Stannan **2-27**.

Ausgehend vom Keton $(R)\text{-}2\text{-}28$ konnte in fünf Stufen und 49% Gesamtausbeute das Vinyljodid **2-29** dargestellt werden. Die Schlüsselreaktion war hierbei die in Patersons Arbeitskreis entwickelte Bor vermittelte *anti*-selektive Aldol-Reaktion²³ (Abbildung 16).

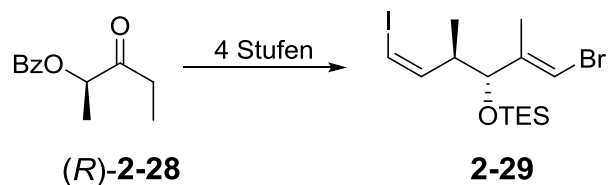


Abbildung 16 Synthese von Fragment **2-29**.

Der Aufbau der Kernstruktur erfolgte zunächst mittels einer Stille-Kreuzkupplung mit dem Katalysator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und den Additiven CuTC und $[\text{Ph}_2\text{PO}_2^-][\text{NBu}_4^+]$, wodurch die beiden Fragmente **2-27** und **2-29** in einer Ausbeute von 88% zu **2-30** gekuppelt werden konnten (Abbildung 17). Nach weiteren vier Stufen, die Schützungs- und Entschützungssequenzen, sowie eine Yamaguchi-Lactonisierung enthielten, konnte die Kernstruktur in einer Gesamtstufenzahl von 19 Stufen (ausgehend von der längsten linearen Sequenz) und einer Gesamtausbeute von 0.9% realisiert werden.²⁴

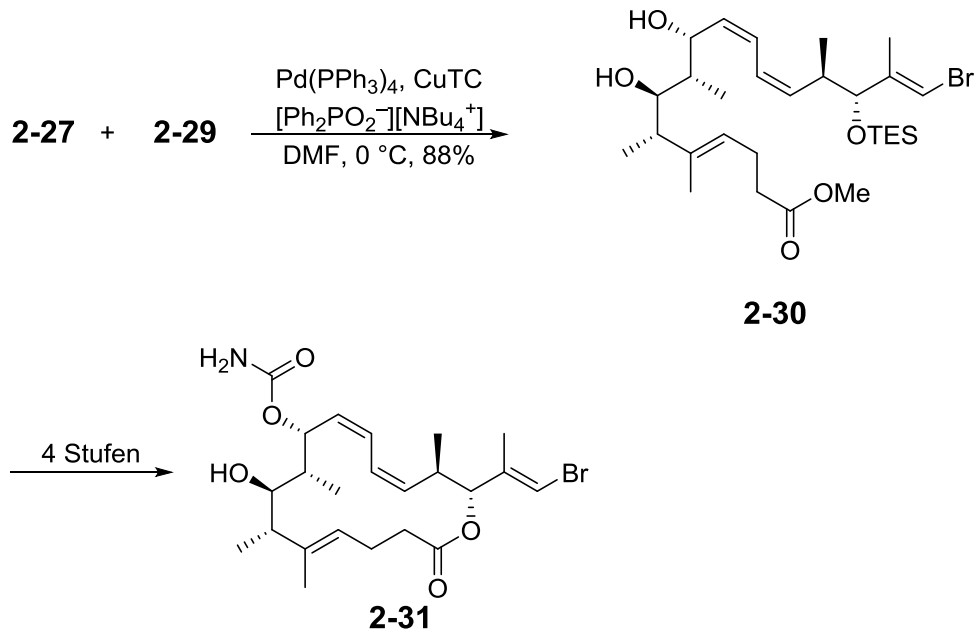


Abbildung 17 Synthese der Kernstruktur **2-31**.

Im Jahr 2012 wurde die erste Totalsynthese von (–)-Leiodermatolid (**1-8**) von Fürstner *et al.* publiziert, in welcher die absolute Stereochemie des Naturstoffs **1-8** eindeutig aufgeklärt werden konnte. Damit wurde bewiesen, dass die totalsynthetischen Studien der Paterson Gruppe auf der enantiomeren Struktur des Naturstoffs basierten und somit inkorrekt waren.

2.1.4 Totalsynthese nach Fürstner

Die erste Totalsynthese von (–)-Leiodermatolid konnte 2012 von Fürstner *et al.* realisiert werden.²⁵ Ihre retrosynthetische Strategie bestand darin, die Seitenkette mittels Suzuki-Kreuzkupplung an der Kernstruktur anzubringen (Abbildung 18). Der Makrozyklus sollte mittels Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM) gebildet werden, wobei durch eine Veresterung zweier Fragmente die Ausgangsverbindung für die RCAM dargestellt werden sollte. Die Schlüsselreaktionen zum Aufbau der Stereozentren in der Seitenkette, sowohl als auch in den Fragmenten der Kernstruktur sollten die Aldol-Technologie sein (grün gekennzeichnet in Abbildung 18).

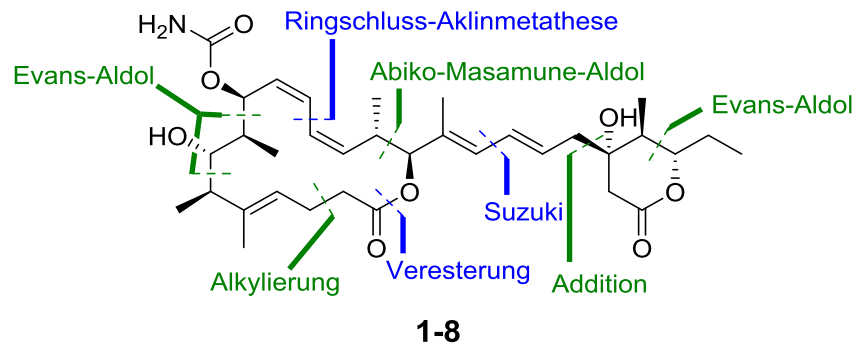


Abbildung 18 Retrosynthese nach Fürstner

Ausgehend vom Methylmalonat **2-32** konnte in vier Stufen und 34% Ausbeute das 3-Iodmethylacrolein (**2-33**) dargestellt werden (Abbildung 19). Dieses diente als Vorstufe für die Abiko-Masamune Aldol-Reaktion zum Aufbau der zwei Stereozentren in Fragment **2-35**. Durch Schützung des resultierenden sekundären Alkohols und Abspaltung des Auxilliars wurde in weiteren vier Stufen der Aldehyd **2-36** synthetisiert. Durch eine Julia-Kocienski-Olefinierung und anschließende TBS-Abspaltung konnte das Fragment **2-38** in einer Gesamtausbeute von 16% hergestellt werden.

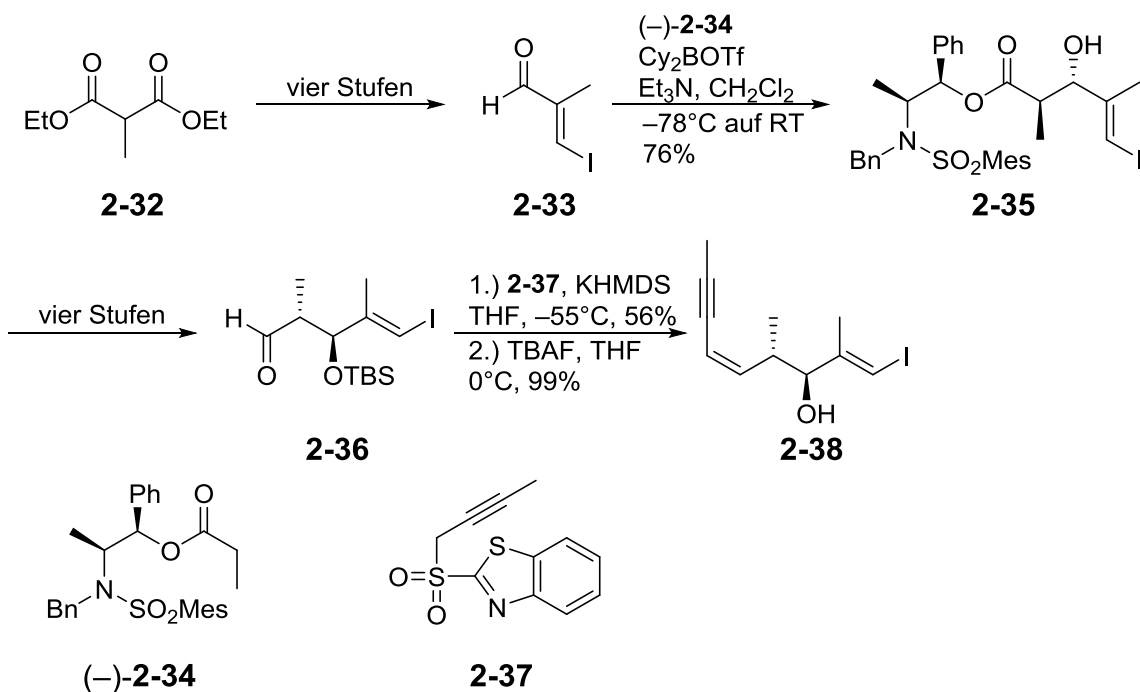


Abbildung 19 Synthese von Fragment **2-38**.

Für die Synthese des größeren Fragments **2-42** wurde ausgehend vom propionyliertem Evans-Auxilliar **2-39** in acht Stufen der Allylalkohol **2-40** hergestellt (Abbildung 20). Ähnlich wie in der Synthese der Kernstruktur nach Paterson, wurde dieser einer allylischen Umlagerung zum Allylbromid **2-41** unterworfen. Durch anschließende Alkylierung und Verseifung des Carbonsäureesters erhielt man das Fragment **2-42** in einer Gesamtausbeute von 28%.

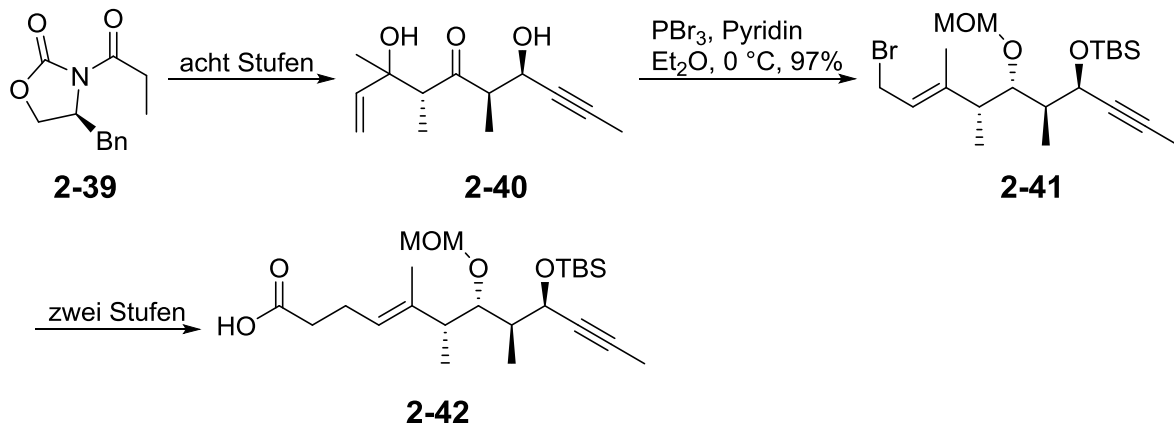


Abbildung 20 Synthese von Fragment **2-42**.

Zur Synthese der Seitenkette wurde die Evans-Aldol-Reaktion angewendet, wie bereits beim Fragment **2-38**. Diese diente zum Aufbau von zwei der drei Stereozentren (Abbildung 21). Man erhielt somit in drei Stufen und 50% Ausbeute den β -Ketoester **2-43**. Dieser wurde durch eine stereoselektive Addition des Allylborans **2-44** in den tertiären Alkohol **2-45** überführt, wobei das Diastereomenverhältnis (*dr* von *diastereomeric ratio*) 5.5:1 betrug. Eine Metathese mit **2-46** und **2-47** als Katalysator lieferte den Kupplungspartner **2-48** für die Suzuki-Kupplung.

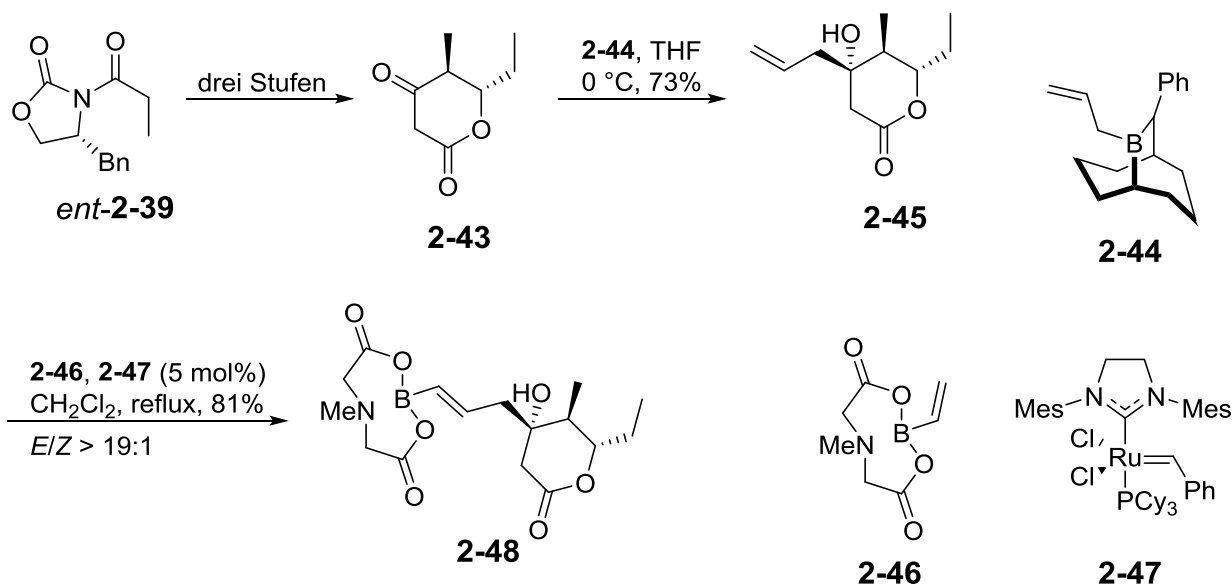


Abbildung 21 Synthese der Seitenkette **2-48**.

Eine Veresterung der Fragmente **2-38** und **2-42** lieferte die Vorstufe **2-49** für die RCAM. Diese wurde mit dem Molybdän-Katalysator **2-50** in einer Mischung aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Toluol}$ bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt und lieferte das Produkt in 72% Ausbeute (Abbildung 22). Durch eine anschließende Suzuki-Kupplung, mithilfe von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und $\text{Ti}(\text{OEt})_3$ als Base und der Seitenkette **2-48** erhielt man das Kupplungsprodukt **2-51** in 55% Ausbeute. In weiteren vier Stufen, wovon eine die Lindlar-Reduktion der Dreifachbindung enthielt, konnte der Naturstoff **1-8** in 19 Stufen und einer Gesamtausbeute von 3.8% dargestellt werden.

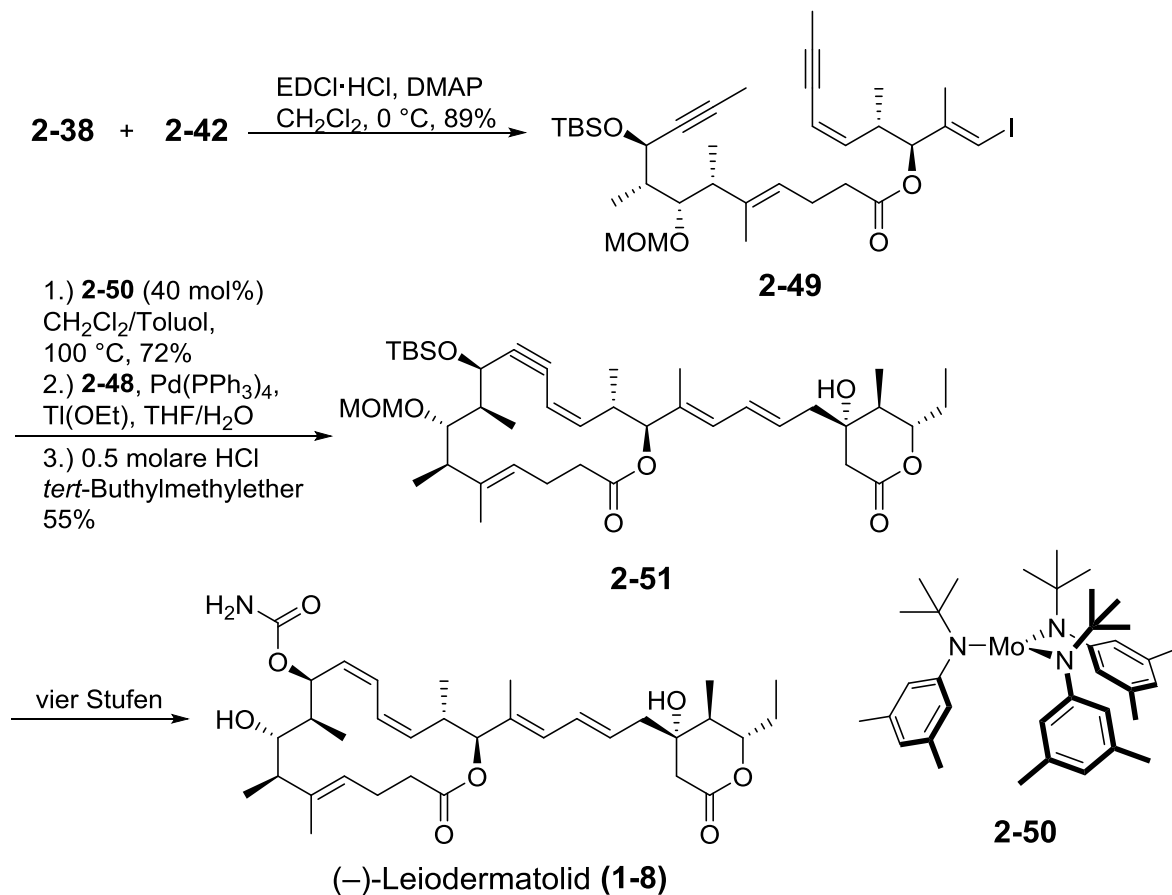


Abbildung 22 Darstellung von Leiodermatolid (**1-8**).

Mit der ersten Totalsynthese von Fürstner *et al.* konnte die Struktur des Naturstoffs eindeutig aufgeklärt werden. Durch eine Weiterentwicklung der Synthese 2014 wurde unter anderem die Darstellung der Seitenkette optimiert und auch die mäßig verlaufende Suzuki-Kupplung durch eine Stille-Kupplung ersetzt. Desweiteren konnte die RCAM durch die Verwendung eines robusteren Katalysators verbessert werden. In diesem Zuge wurden sieben weitere Analoga dargestellt, die für ein besseres Verständnis der biologischen Aktivität dienen sollten (siehe Kapitel 2.1.6).²⁶

2.1.5 Totalsynthese nach Paterson

Nachdem die Gruppe um Paterson im Jahr 2011 bereits die Synthese einer enantiomeren Kernstruktur publizierte, gelang es ihnen im Jahr 2014 eine weitere Totalsynthese des Naturstoffs **1-8** zu verwirklichen.²⁷

In der Retrosynthese sollte das Makrolacton durch eine Yamaguchi-Lactonisierung generiert werden, wobei durch eine Stille-Kupplung zwei Hauptfragmente entstehen

würden. Durch eine Heck-Kupplung sollte die Seitenkette eingeführt werden. Die Raffinesse der Totalsynthese sollte dadurch gegeben sein, dass die Stereozentren in allen Teilstücken durch die im Paterson Arbeitskreis entwickelten *anti*-selektive Bor vermittelte Aldol-Reaktion²⁸ generiert werden. Somit ergaben sich als Ausgangsverbindungen das (*R*)- oder (*S*)-**2-28** (Abbildung 23).

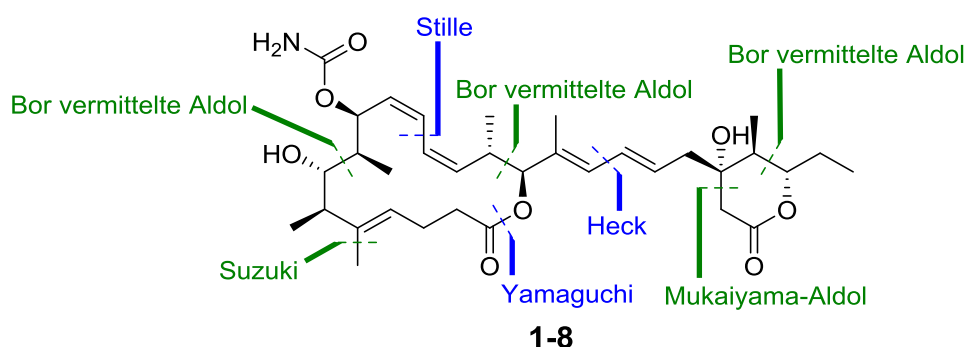


Abbildung 23 Retrosynthese nach Paterson.

Das Stannan **2-55** wurde ausgehend vom Weinrebamid (*S*)-**2-52**, welches aus dem (*S*)-Rochester (*S*)-**2-15** dargestellt wurde, in fünf Stufen zum Aldehyd **2-53** umgesetzt (Abbildung 24). Anders als bei der Synthese der Kernstruktur **2-31** wurde hier eine Grignard-Reaktion verwendet, um die Kette zu verlängern und durch Enolisierung, sowie Suzuki-Kupplung die Methyl-substituierte (*E*)-Doppelbindung zu bilden. Mittels einer *anti*-selektiven Bor vermittelten Aldol-Reaktion konnten in 96% Ausbeute zwei weitere Stereozentren eingeführt werden. In weiteren acht Stufen konnte das Stannan **2-55** mit einer Ausbeute von 43% realisiert werden.

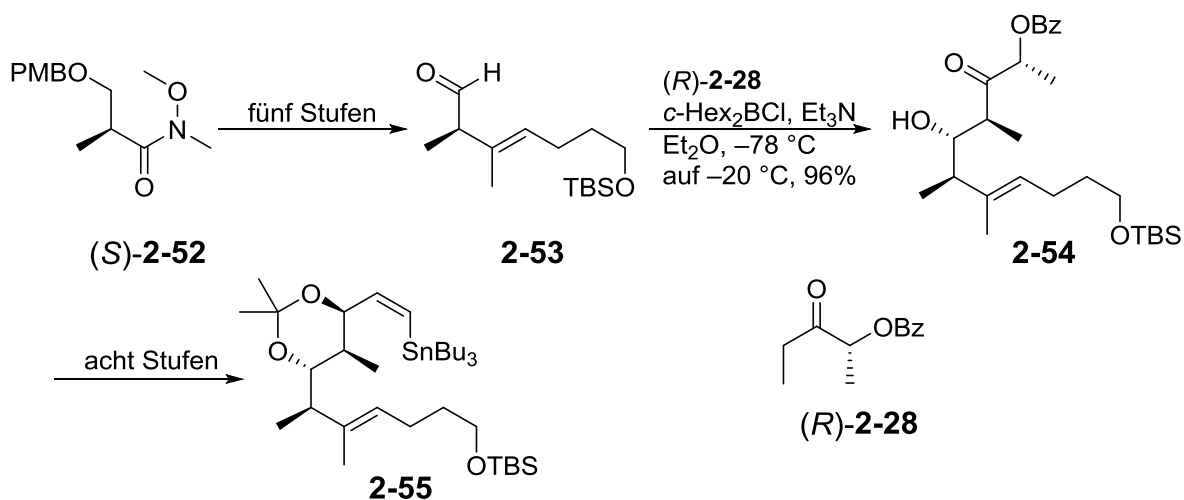


Abbildung 24 Synthese des Fragments **2-55**.

Ausgehend von (*S*)-**2-28** wurde in vier Stufen, die unter anderem eine *anti*-selektive Bor vermittelte Aldol-Reaktion enthielten, das Diol **2-56** dargestellt (Abbildung 25). Zum Aufbau der Seitenkette wurde die *anti*-selektive Bor vermittelte Aldol-Reaktion ausgehend vom (*R*)-**2-28** durchgeführt und man erhielt in insgesamt vier Stufen die Ausgangsverbindung **2-57** für die Mukaiyama-Aldol-Reaktion. Ausgehend vom Aldolprodukt wurde in einem Schritt, unter sauren Bedingungen, der Silylether gespalten und lactonisiert, sodass man das δ -Lacton **2-45** in 82% Ausbeute über zwei Stufen erhielt. Das δ -Lacton **2-45** wurde in einer Heck-Kupplung mit **2-56** und dem Katalysator Pd(OAc)₂ umgesetzt. Man erhielt das Diol **2-59** in einer Ausbeute von 73%, aus welchem in weiteren fünf Stufen das Vinyljodid **2-60** gebildet wurde.

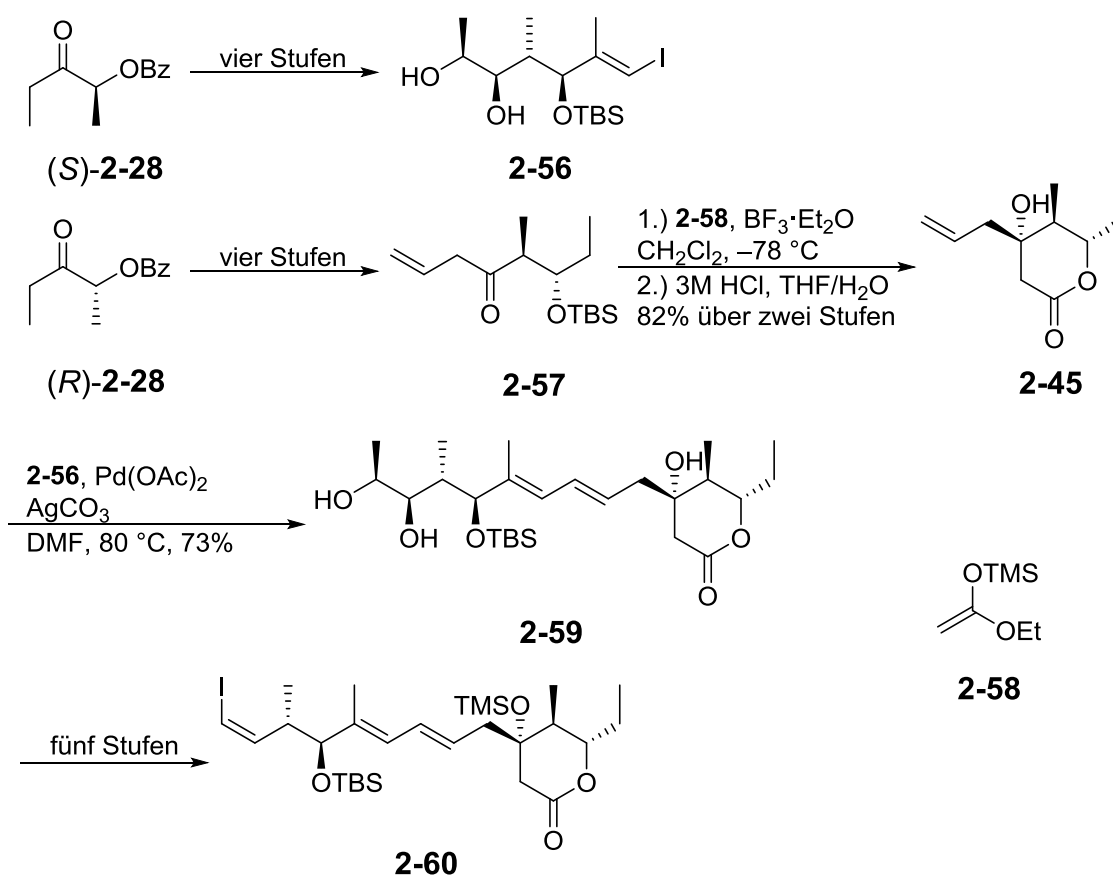


Abbildung 25 Synthese von Fragment **2-60**.

Mit dem Stannan **2-55** und dem Vinyljodid **2-60** wurde eine Stille-Kupplung mit Pd(PPh₃)₄, CuTC und [Ph₂PO₂⁻][NBu₄⁺] durchgeführt. Das Kupplungsprodukt **2-61** konnte anschließend in weiteren sieben Stufen, u.a. mittels einer Yamaguchi-Lactonisierung zum fertigen Naturstoff **1-8** umgesetzt werden (Abbildung 26).

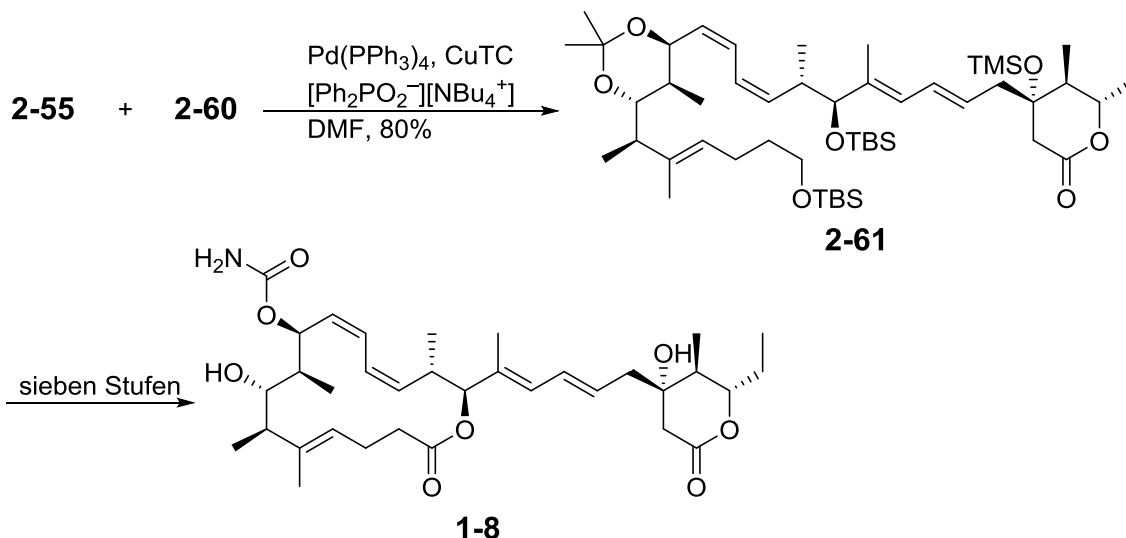


Abbildung 26 Kupplung der Fragmente **2-55** und **2-60** und Fertigstellung zum Naturstoff **1-8**.

So war es Paterson möglich (–)-Leiodermatolid (**1-8**) in 22 Stufen (ausgehend von der längsten linearen Sequenz) in einer Gesamtausbeute von 3.2% darzustellen und somit die Struktur ebenfalls zu bestätigen.

2.1.6 Biologische Aktivität

Im Rahmen der biologischen Aktivitätsanalysen der Inhaltsstoffe des gewonnenen Tiefseeschwammes *Leiodermatium*, konnte durch Bioassay geleiteter Fraktionierung (–)-Leiodermatolid (**1-8**) als wirksamer zytotoxischer Naturstoff isoliert werden. Amy Wright testete dazu in Untersuchungen die antiproliferative Wirksamkeit von (–)-Leiodermatolid (**1-8**) gegen einige Tumorzelllinien. In Tabelle 2 sind die Zelllinien aufgeführt, bei welchen die potenteste Wirkung nachgewiesen wurde.¹⁴ Der IC_{50} -Wert beschreibt die Konzentration eines Wirkstoffs, die eine 50%-ige Inhibierung der erwarteten Aktivität aufweist. Für die Zelllinien A549, PANC-1, DLC-1 und der murinen Zelllinie P388 liegt die Konzentration im niedrigen nanomolaren Bereich. Jedoch ist die Inhibierung gegen das Humankarzinom NCI-ADR-RES, welches eine Multiresistenz gegenüber Chemotherapeutika aufweist, um einen Faktor von etwa 100 schlechter.

Tabelle 2 Zelltoxikologische Tests.

	A549	human	NCI-ADR-RES	PANC-1	human	DLD-1	human	P388	murine
	Lungen		human	Pankreas		Colorectal		Leukemie	
	Adenokarzinom		Karzinom	Karzinom		Karzinom		Zelllinien	
IC ₅₀	3.3 nM		233 nM	5.0 nM		8.3 nM		3.3 nM	

Die Aktivität des Naturstoffs konnte auf die Blockierung des G₂/M-Phasenübergangs eingegrenzt werden, da bei den Zelltests die Population der Zellen in verschiedenen Phasen des Zellzyklus untersucht wurden. So zeigten die A549 Zellen ohne Behandlung mit dem Wirkstoff eine prozentuale Verteilung von 55% in der G₁ Phase, 32% in der S Phase und 12% in der G₂ Phase. Mit Behandlung von 10 nM (–)-Leiodermatolid (**1-8**) konnte eine Verteilung von 2% G₁, 0% S und 97% G₂ beobachtet werden. Auch die Behandlung der PANC-1 Zellen zeigte den gleichen Effekt von (–)-Leiodermatolid (**1-8**) auf den Zellzyklus. So konnte nachgewiesen werden, dass die Zellen in der G₂/M Phase verharrten. Im mitotischen Zellzyklus wechseln sich Mitose und Interphase miteinander ab, wobei die Interphase in mehrere Phasen unterteilt ist. Beginnend mit der G₁-Phase, die zwischen der letzten Mitose und der nächsten DNA-Replikation steht, folgt in der S-Phase die Replikation der DNA. Diese geht in die G₂-Phase über, welche hauptsächlich der Mitosevorbereitung dient. Das Verharren der Zellen in der G₂/M-Phase zeigt nun, dass eine Replikation der DNA zwar erfolgte, es aber nicht zur Zellkernteilung kommt. Viele Wirkstoffe die einen G₂/M Arrest bewirken, interagieren mit Proteinen des Cytoskeletts der Tubulin. Mikrotubuli sind das dominierende Strukturelement des Spindelapparats. Dieser dient zum Transport der verdoppelten Chromosomen. Damit diese auf zwei Tochterkerne verdoppelt werden können, müssen zunächst die Chromosome in die Äquatorialebene des Kerns transportiert werden. Anschließend werden sie in ihre Chromatiden getrennt und zu den Polen bewegt. Daher wurde der Effekt des Naturstoffs auf die Mikrotubuli mittels Konfokalmikroskopie getestet. Im linken Bild ist der Spindelapparat ohne die Behandlung und im rechten Bild mit Behandlung von Leiodermatolid von 10 nM zu sehen.¹⁶ Das Resultat ist eine deutliche Deformation des Spindelgebildes (Abbildung 27).

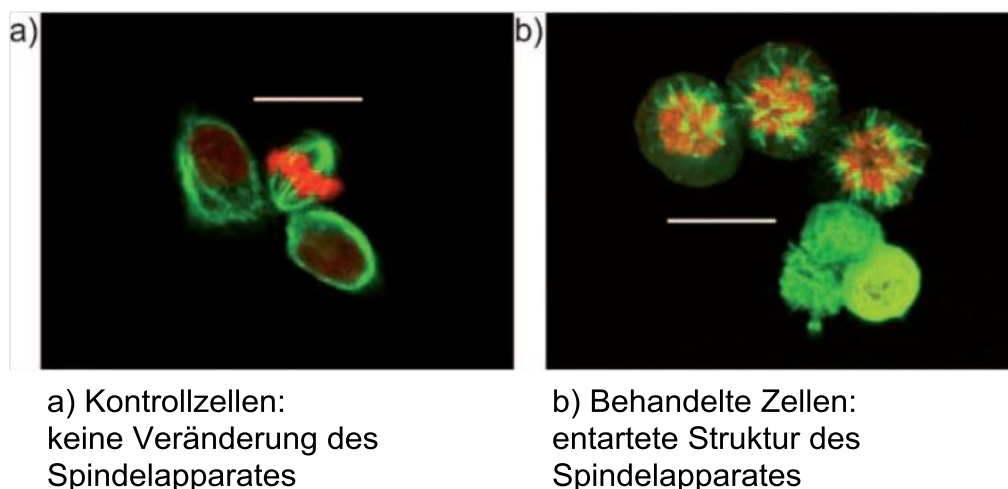


Abbildung 27 Spindelapparat mit a) und ohne b) Behandlung mit Leiodermatolid.¹⁶

Der genaue Wirkmechanismus konnte allerdings nicht aufgeklärt werden, da der Naturstoff *in vitro* keine Interaktion mit gereinigten Tubuli zeigte.

Die Aktivitätsuntersuchungen des Naturstoffs und einiger Strukturanaloga durch Fürstner zeigten wichtige Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. So ist die freie Hydroxy-Funktion an C7 und eine benachbarte Carbonyl-Einheit (an C9) für die biologische Aktivität entscheidend, hierbei scheint der Austausch der Carbamat-Funktion gegen eine Acetyl-Gruppe keinen großen Unterschied zu machen. Dies wäre ein Vorteil für die Entwicklung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. Die beiden Lactone scheinen eine nicht zu vernachlässigende funktionale Verbindung aufzuweisen, da Zelltests mit **1-8a** eine nahezu halbierte Aktivität, im Gegensatz zum Naturstoff, zeigten. Auch kann vermutet werden, dass die Stereozentren am δ -Lacton einen wichtigen Einfluss auf die chemische Stabilität des Moleküls ausmachen.²⁶ Jedoch war keiner der untersuchten Analoga so potent wie der Naturstoff selber.

In Tabelle 3 sind weitere zelltoxikologische Tests mit dem Naturstoff aufgeführt, hierbei wurde der GI_{50} -Wert ermittelt. Dieser gibt die Konzentration an, bei der 50% der maximalen Inhibierung des Zellwachstums gegeben sind. Leiodermatolid zeigt auch hier eine hohe Inhibierung des Wachstums auf die getesteten Zellen.

Tabelle 3 Zelltoxikologische Tests.

	N87 Magenkarzinom	MDA-MB-361- DYT2 Brustkarzinom	HT29 colonial Karzinom	HL60 Leukämie Zelllinien	NB4 Leukämie Zelllinien	HEL92.1.7 Leukämie Zelllinien	Raji Leukämie Zelllinien
GI_{50}	2.4 nM	3.5 nM	2.5 nM	1.0 nM	0.4 nM	1.0 nM	0.9 nM

Erwähnenswert ist die potente Wirkung von (-)-Leiodermatolid (**1-8**) auf HEL92.1.7 Zelllinien, welche das Multidrug-Resistance-Protein 1 (Pgp-Pumpe) exprimieren. Dieses Protein ist die Hauptursache der Resistenz gegen Krebschemotherapie, da es unter ATP-Verbrauch zelltoxische Stoffe aus der Zelle transportiert. Um eine biologische Einschätzung über den Wirkmechanismus zu erhalten, wurden Untersuchungen an abgeleiteten humanen osteogenen Sarkomzellen U2OS durchgeführt. Zusammenfassend konnte die Störung des Spindelapparats und des mitotischen Arrests bestätigt werden, allerdings konnte auch in dieser Studie der genaue Wirkmechanismus nicht aufgeklärt werden. Da keine Bindung zu gereinigten Tubuli in zellfreien Test gemessen werden konnte, wird vermutet, dass der Wirkmechanismus im Vergleich zu anderen klinisch anerkannten Wirkstoffen deutlich verschieden sein muss. Es gibt Hinweise, dass Leiodermatolid eine Zentrosom-Entclusterung bewirkt. Zentrosome spielen eine zentrale Rolle in der Mikotubuli-Organisation in tierischen Zellen. Malignome Zellen weisen eine erhöhte Zahl an Zentrosomen auf, welche einer zentrosomen Clusterbildung unterliegen.²⁹ Diese Clusterbildung fördert die bösartige Veränderung von Zellen.³⁰ Die Bewirkung einer Entclusterung der Zentrosome würde eine wichtige Rolle in der Krebstherapie spielen, da normale Zellen nicht sensitiv auf den Wirkstoff reagieren würden.²⁶

2.2 Addition an Dreifachbindungen – Aufbau von trisubstituierten (*E*)-Alkenen durch Carbometallierung

Der stereoselektive Aufbau von di-, tri- oder tetrasubstituierten Doppelbindungen ist von bedeutender Aufgabenstellung in der Organischen Chemie, da viele Naturstoffe diese Strukturelemente aufweisen. Eine wichtige Ausgangsverbindung zum Aufbau solcher Doppelbindungen sind Alkine. Hierbei kann durch Additionsreaktionen an die Dreifachbindung stereoselektiv das Alken gebildet werden. Die Addition von Organometall-Verbindungen wird als hilfreiches Mittel eingesetzt und zusammenfassend als Carbometallierung bezeichnet. Unter Bildung einer C-C-Verknüpfung erhält man eine Alkenyl-Metall-Spezies, die durch abschließende Terminierung mit einem Elektrophil zum gewünschten Produkt überführt werden kann.³¹ Ob dabei eine *anti*- oder *syn*-Addition an das Alkin stattfindet, hängt hierbei von dem jeweiligen Metall in der Organometall-Verbindung ab. So addieren Metallorganyle mit z.B. Li, Mg oder Zn in *anti*- und Verbindungen mit z.B. Cu oder Al in der Regel *syn*-Weise (Abbildung 28).³²

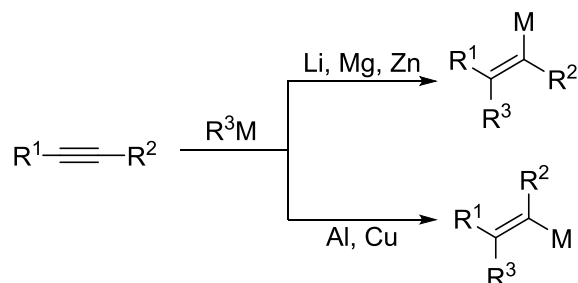


Abbildung 28 Carbometallierungsreaktionen.

Für den Aufbau von trisubstituierten (*E*)-Doppelbindungen mit einer Methylgruppe wird von terminalen Alkinen ausgegangen, an die ein Methyl-Metall-Reagenz addiert. Die Addition muss hierfür in *syn*-Weise erfolgen, um das entsprechende (*E*)-Alken zu erhalten (Abbildung 29).

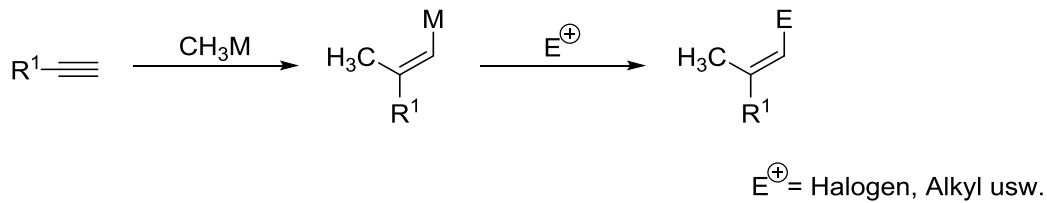


Abbildung 29 Methylmetallierung.

Im Folgenden werden die Carbometallierungsreaktionen mit Al und Cu-Verbindungen genauer betrachtet. Zusätzlich sollen zwei weitere analog verlaufende Additionen mit BBr_3 (Bromoborierung) und $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ (Silylstannylierung) besprochen werden, um so die Darstellung von Methyl-substituierten (*E*)-Alkenen zu erarbeiten.

2.2.1 Carboaluminierung

Die von Negishi entwickelte Carboaluminierung³³ gehört zu den Standardreaktionen um substituierte (*E*)-Doppelbindungen aufzubauen. Hierfür werden Cp_2ZrCl_2 (25-100 mol%) und AlMe_3 (≥ 1 äq) in einem chlorierten Lösungsmittel zur *cis*-Addition an terminale Alkine verwendet. Die Ausbeuten sind häufig sehr hoch und man erhält *E/Z* Verhältnisse bis zu 95:5.³⁴ In Abbildung 30 ist der Mechanismus der Carboaluminierung dargestellt. Im ersten Schritt findet ein Me-Cl Austausch zwischen AlMe_3 und Cp_2ZrCl_2 statt, diese bilden dann eine $\text{Me}(\text{Cl})\text{ZrCp}_2$ -Spezies **2-62** und **2-63**. Durch Spaltung der Zr-Cl-Verbrückung entsteht die elektrophile Me-Zr-Spezies **2-64**, die mit der Dreifachbindung des terminalen Alkins interagiert und anschließend das Carbozirkonisierungsprodukt **2-66** bildet. Die Transmetallierung auf das Aluminium führt zum Alan **2-69**, wobei das Cp_2ZrCl_2 unverändert aus der Reaktion hervorgeht.³⁵

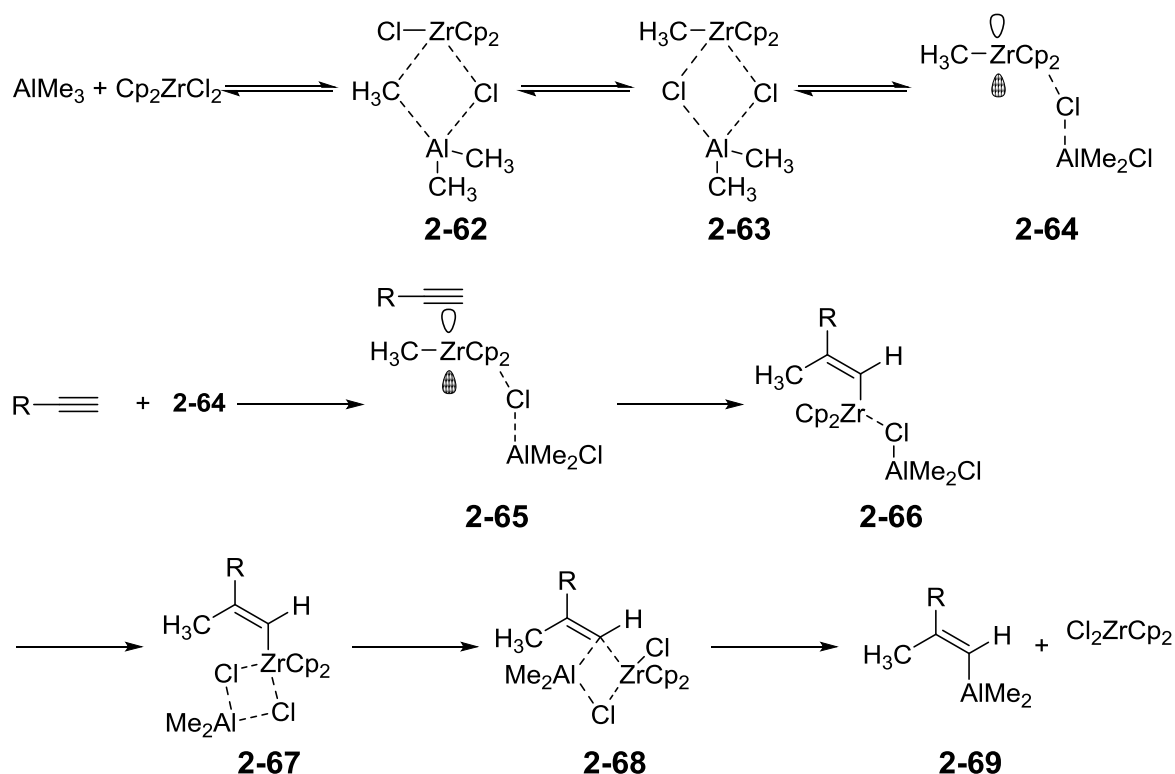


Abbildung 30 Mechanismus der Carboaluminierung von terminalen Alkinen.

Durch eine Variante nach Wipf konnte die Reaktivität des $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AlMe}_3$ -Systems drastisch erhöht werden, indem man bis zu 2 äq Wasser zur Reaktionsmischung gab. Hier wird die Beschleunigung der Reaktion auf die Bildung eines oxo-verbückten Dimers **2-71** zurückgeführt, wie in Abbildung 31 zu sehen ist.³⁶ Die Menge an eingesetztem Zr-Katalysator konnte hierbei auf bis zu 5% reduziert werden.³⁴

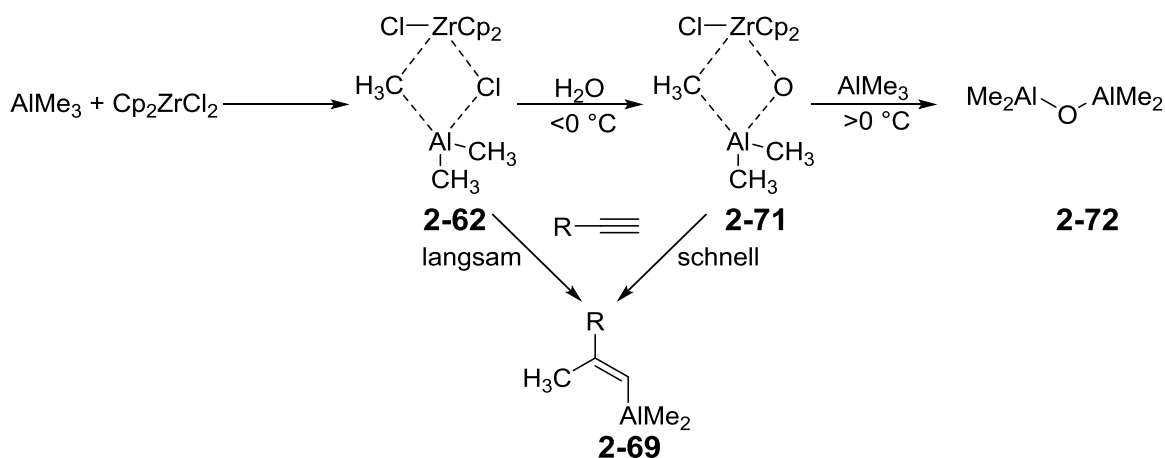


Abbildung 31 Reaktive Spezies bei der Carboaluminierung nach Wipf.

Das entstandene Alan **2-69** kann anschließend auf unterschiedliche Weise weiter umgesetzt werden. So führt die Zugabe eines Alkylhalogenides zur direkten Kettenverlängerung unter Bildung von Alken **2-73** oder durch Zugabe von I_2 zum Vinyljodid **2-74**, das in Kreuzkupplungsreaktionen verwendet werden kann (Abbildung 32).

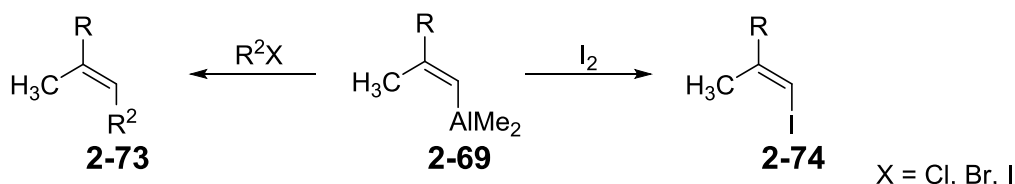


Abbildung 32 Darstellung von trisubstituierten Doppelbindungen.

2.2.2 Carbocuprierung

Die Carbocuprierung von Acetylen oder terminalen Alkinen, erstmals durch Normant³⁷ beschrieben, ist eine zuverlässige *syn*-Addition mit hoher Stereoselektivität. Die Regioselektivität hängt jedoch entscheidend vom Rest R^1 ab. Bei simplen monoalkylierten Alkinen wird das Produkt bevorzugt gebildet, welches anschließend das Kupfer am weniger substituierten Kohlenstoff enthält. Allerdings kann eine elektronenziehende Gruppe die Selektivität umkehren.³⁸ Eine Carbocuprierung kann sowohl mit Magnesium (R_2CuMgX)- als auch Lithium (R_2CuLi)- und Zinkcupraten ($RCu(CN)ZnX$) durchgeführt werden, jedoch eignen sich Normant (R_2CuMgX)- und Gilman (R_2CuLi)-artige Cuprate für Acetylene und terminale Alkine am Besten.³⁹ Allgemein wurde für den Mechanismus ein viergliedriger Übergangszustand (ÜZ) **2-76** angenommen, der in Abbildung 33 abgebildet ist.⁴⁰

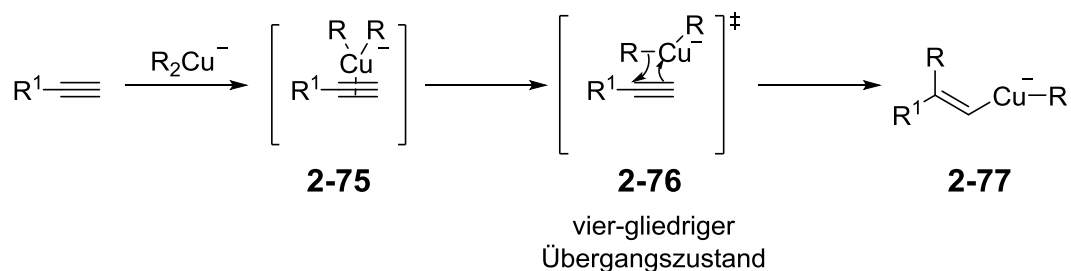


Abbildung 33 Vorgeschlagener Mechanismus der Carbocuprierung.

Methylcuprierungen mit Cupraten aus Grignard-Verbindungen liefern meist niedrige Ausbeuten ($\approx 30\%$). Durch einen großen Überschuss an Kupferreagenz (10 äq) oder der Zugabe von LiBr in THF, können diese verbessert werden. Ein Nachteil ist die Darstellung von Methyl-trisubstituierten (*E*)-Doppelbindungen, da höher verzweigte und funktionalisierte Alkine schlechter reagieren. Zusätzlich können sich, je nach Chelatisierung der funktionalen Gruppe an das Kupfer, die Selektivitäten umkehren (Abbildung 34).³²

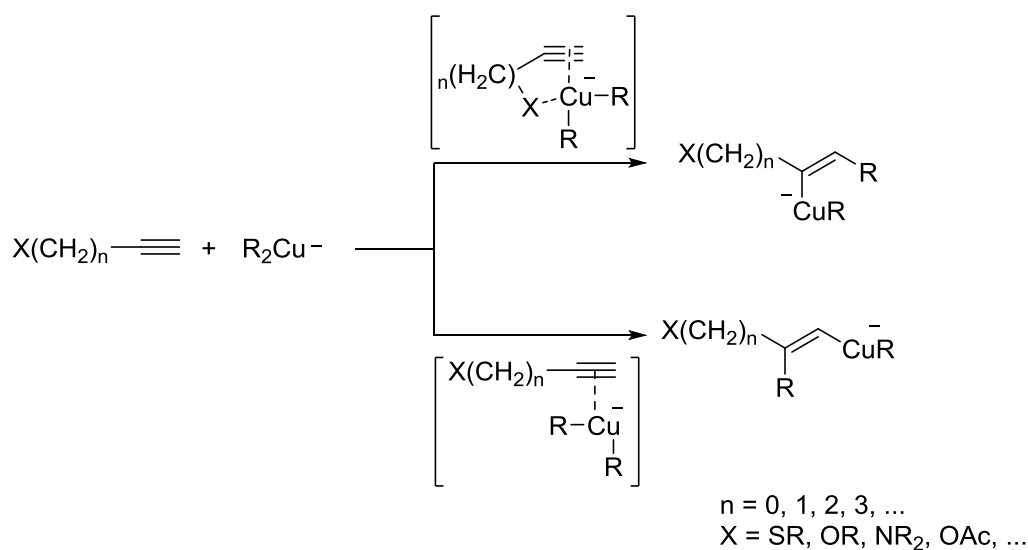


Abbildung 34 Chelatisierung durch funktionelle Gruppen.

Zur Darstellung von Methyl-substituierten (*E*)-Alkenen stellte sich die Carboaluminierung als attraktivere Methode dar, jedoch erwiesen sich Carbocuprierungsreaktionen von simplen Alkinen als sehr nützlich. So gelang es Normant im Jahr 1980 mithilfe dieser Methode in wenigen Schritten Insektenpheromone aufzubauen, ein Beispiel hierzu ist in Abbildung 35 abgebildet.³⁷

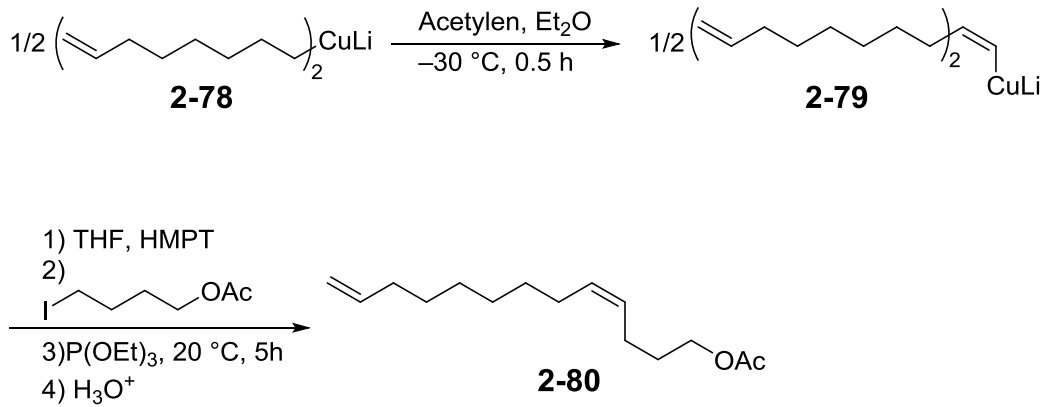


Abbildung 35 Synthese des Insektenpheromons **2-80**.

2.2.3 Bromoborierung

Lappert beschrieb erstmals die Haloborierung von Acetylenen im Jahr 1964, welche eine eher selten verwendete Variante der Halometallierung darstellt.⁴¹ Eine Weiterentwicklung durch Suzuki, bei der das BBr_3 zur Addition an terminale Alkine verwendet wurde, bietet Zugang zu trisubstituierten Doppelbindungen.⁴² Ein Vorteil der Bromoborierung gegenüber der Carboaluminierung oder der Carboacuprierung ist, dass die Anwendung praktisch nicht nur auf simple Alkylmetallate, einschließlich Allyl- und Benzylmetallate, beschränkt wird. Wie in Abbildung 36 ersichtlich, findet eine *syn*-Addition an die Dreifachbindung statt, wobei sich das Bor, wie bei Hydroborierungen auch, am weniger substituierten Kohlenstoff befindet. Das eingeführte Bromid in **2-81** kann z.B. über eine Negishi-Kupplung durch einen beliebigen Rest R substituiert werden. Eine anschließende Suzuki-Kupplung mit dem Bor-Terminus in **2-82** führt zur trisubstituierten Doppelbindung **2-83**.⁴³

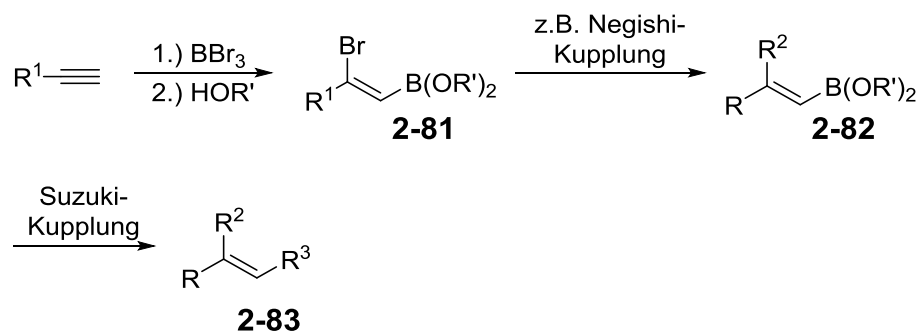


Abbildung 36 Bromoborierung von terminalen Alkinen.

Um Methyl-substituierte (*E*)-Alkene zu erhalten, wird zunächst das Bromid durch eine Methyl-Gruppe substituiert. Nachfolgend kann, wie bereits besprochen, eine Kettenverlängerung angewendet oder das Bor erst durch ein Halogenid ausgetauscht und dann einer Kreuzkupplung unterzogen werden.

Eine Anwendung der Bromoborierung in der Naturstoffsynthese zeigte die Synthese von Farnesan (**2-89**) von Negishi, der diese zum Aufbau Methyl-substituierter (*Z*)-Alkene verwendete. Hierfür unterzog er Propin einer Bromoborierung und substituierte die entsprechenden funktionellen Gruppen durch Kreuzkupplungen (Abbildung 37).⁴⁴

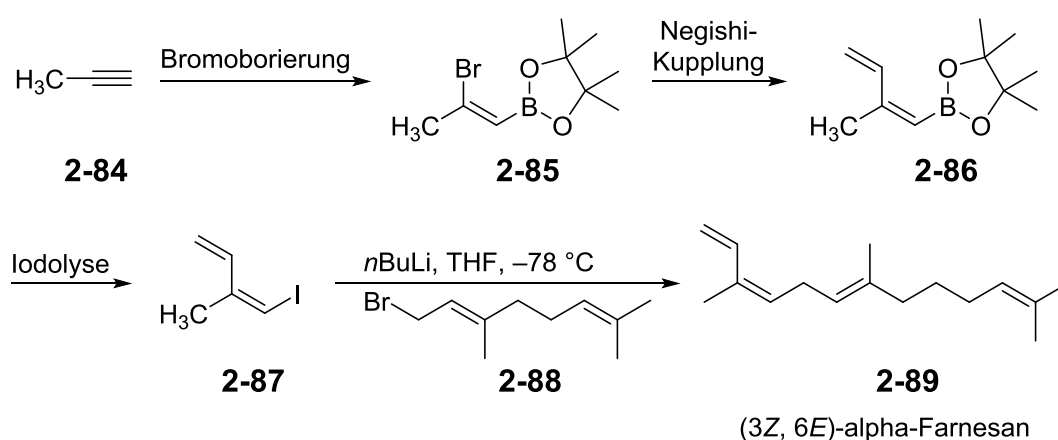


Abbildung 37 Beispiel für die Anwendung der Bromoborierung in der Naturstoffsynthese.

2.2.4 α -Silylstannylierung

Basierend auf der Forschung zur Addition von Hexylalkyldistannanen an Allene und terminale Alkine, entwickelten Mitchell⁴⁵ und Chenard⁴⁶ unabhängig die Pd-katalysierte α -Silylstannylierung an 1-Alkine. Die Addition von R_3SiSnR_3 Verbindungen an terminale Dreifachbindungen verläuft *syn*-selektiv und regioselektiv. Hierbei befindet sich der Silyl-Rest an 1-Position (Abbildung 38), ausgenommen bei Alkoxy- oder Carboxyacetylenen, bei denen sich die Regioselektivität umkehrt.⁴⁷ Die neu ausgebildeten Metall-Kohlenstoff-Bindungen sind von unterschiedlicher Reaktivität, was einen schrittweisen Austausch ermöglicht.

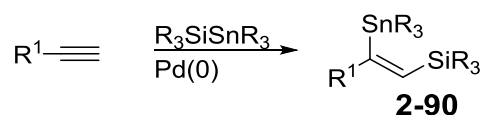


Abbildung 38 Silylstannylierung von terminalen Alkinen.

Durch eine theoretische Studie von Ito 1994 konnte ein allgemein anerkannter Reaktionsmechanismus postuliert werden (Abbildung 39).⁴⁸ Zunächst findet eine oxidative Addition des R_3SiSnR_3 an das Pd statt. Anschließend koordiniert das terminale Alkin an das Katalysatorsystem, wobei eine Insertion des Alkins in die Pd-Sn-Bindung stattfindet. Dieser Schritt wurde als limitierender Schritt in der Reaktionsgeschwindigkeit erkannt. Nach einer reduktiven Eliminierung erhält man schließlich das silylstannylierte Produkt und der Katalysatorzyklus ist abgeschlossen.⁴⁹

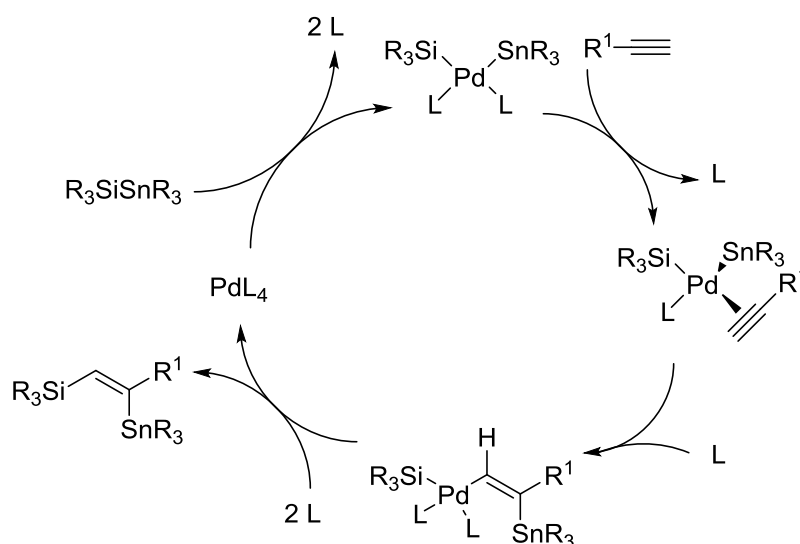


Abbildung 39 Katalysezyklus der Silylstannylierung.

Die Regioselektivität kann dadurch erklärt werden, dass aufgrund einer sterischen Hinderung zwischen dem Alkin-Rest und dem Liganden des Pd der ÜZ **2-92** bevorzugt wird (Abbildung 40).

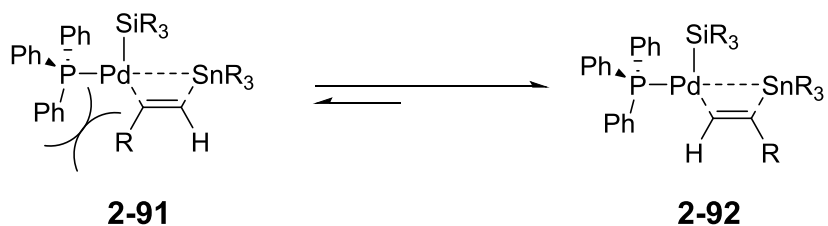


Abbildung 40 Erklärung der Regioselektivität.

Die α -Silylstannylierung wird im Allgemeinen in THF bei höheren Temperaturen mit einem Pd(0)-Katalysator durchgeführt. Das Produkt kann in einer Stille-Reaktion weiterverwendet werden, um einen Alkyl-Rest an 2-Position einzuführen oder es kann erst ein Zinn-Iod Austausch erfolgen und anschließend das Vinyljodid in einer C-C-Kupplungsreaktion verwendet werden. Ein Silicium-Iod Austausch führt zum terminalen Vinyljodid, das ebenfalls durch z.B. Kreuzkupplungen alkyliert werden kann. Die Methyl-substituierten (*E*)-Doppelbindungen können durch die in *syn*-Addition entstandenen *cis*-Silylstannane aufgebaut werden, wie in Abbildung 41 als mögliche Variante dargestellt wird. Anwendungen in Naturstoffsynthesen zum Aufbau dieser Doppelbindungssysteme konnten die Silylstannylierung als wirksames Werkzeug etablieren.⁵⁰

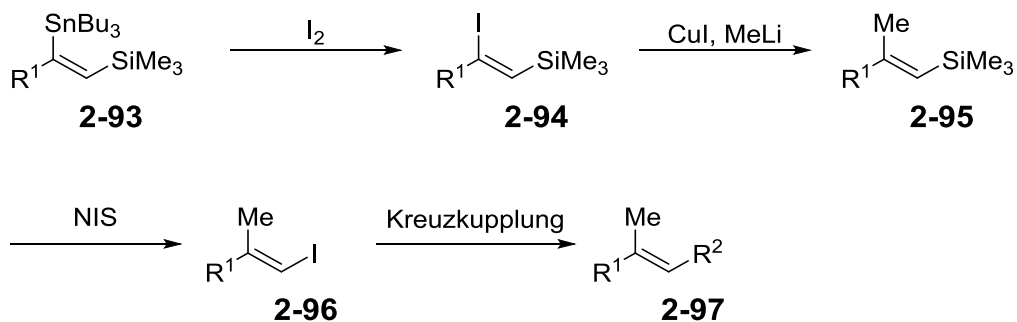


Abbildung 41 Aufbau von Methyl-substituierten Doppelbindungen.

Carbometallierungen, sowie auch analog verlaufende Additionsreaktionen, an terminalen Alkinen bieten eine Vielzahl an Möglichkeiten zum Aufbau mehrfachsubstituierter Doppelbindungen.

3 Aufgabenstellung

Das marine Polyketid (–)-Leiodermatolid (**1-8**) stellt einen Naturstoff mit antitumoraler Wirkung dar, dessen Wirkmechanismus bis zu diesem Zeitpunkt nicht vollständig aufgeklärt werden konnte. Die Gegebenheit, dass normale Zelllinien nicht sensitiv auf den Naturstoff reagieren, macht ihn zu einem interessanten Kandidaten für neue Zytostatika in der Krebstherapie. Umso wichtiger ist es, die zelltoxischen Mechanismen von (–)-Leiodermatolid (**1-8**) aufzuklären. Dies erfordert eine ausreichende Menge des Naturstoffs, welche nicht durch die natürlichen Ressourcen abgedeckt werden kann, sodass man darauf angewiesen ist, diesen auf synthetischem Wege zu gewinnen.

Ziel dieser Arbeit war es, einen synthetischen Zugang zum Naturstoff **1-8** zu erarbeiten, der einen Zugang zu weiteren Analoga gewährleistet. Die Anforderung an die Totalsynthese von (–)-Leiodermatolid (**1-8**) sollte dabei eine konvergente stereoselektive Syntheseroute beinhalten. In Anlehnung an die Forschungsergebnisse, die bereits zur Totalsynthese in unserem Arbeitskreis erarbeitet wurden, sollte das Polyketid in drei Hauptfragmente unterteilt werden. Daraus ergeben sich eine Seitenkette (blau markiert) und zwei etwa gleich große Fragmente (grün und rot markiert) für das 16-gliedrige Makrolacton (Abbildung 42). Der Schnitt zur Einführung der Seitenkette sollte an der Position C18/19 erfolgen, was einen Unterschied zu den jeweiligen Totalsynthesen von Fürstner und Paterson darstellt. Die Kernstruktur sollte durch eine Makrolactonisierung gebildet werden und durch einen Schnitt zwischen C11 und C12 sollten die beiden Hauptfragmente miteinander verbunden werden.

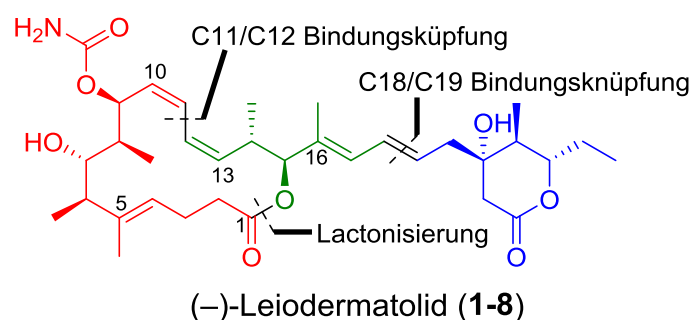


Abbildung 42 Retrosynthese von (–)-Leiodermatolid (**1-8**).

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Retrosynthese I

Zum Aufbau des Naturstoffs **1-8** sollten die retrosynthetischen Schnitte wie bereits in unserem Arbeitskreis erarbeitet, beibehalten werden (siehe Kapitel 2.1.2). Wie aus Abbildung 43 zu entnehmen ist, sollte die Seitenkette **4-2** über eine Julia-Kocienski-Olefinierung an das Kernfragment an Position C18/C19 verbunden werden. Eine späte Einführung ermöglicht auch die Synthese weiterer Seitenkettenanaloge, unabhängig von der Synthese der Kernstruktur **4-1**.

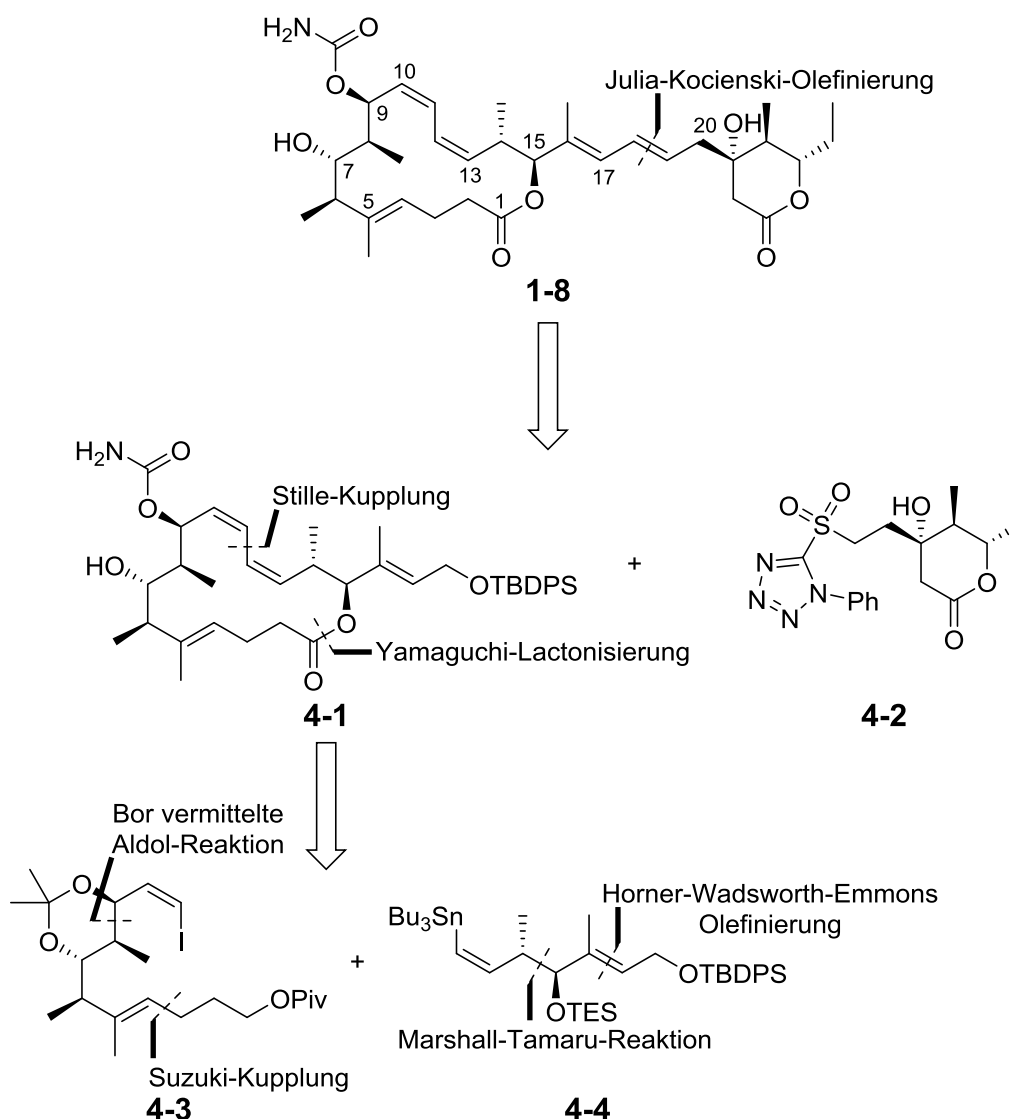


Abbildung 43 Retrosynthese von Leiodermatolid (**1-8**).

Die Kernstruktur **4-1** sollte durch eine Yamaguchi-Lactonisierung gebildet und die (*Z,Z*)-Dien-Einheit an C10-C13 über eine Stille-Kupplung erhalten werden. Dies ermöglichte eine konvergente Synthese der Kernstruktur **4-1**, die durch etwa gleich große Fragmente **4-3** und **4-4** realisiert werden sollte. Der Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung an C4/C5 im Fragment **4-3** sollte durch Carbometallierungsreaktionen initiiert und durch anschließende Suzuki-Kupplung verlängert werden. Die Stereozentren an Position C8 und C9 sollten durch eine *syn*-selektive Dialkylbortriflat vermittelte Aldol-Reaktion, durch Einsatz des chiralen (+)-Ipc₂BOTf, gebildet werden, wobei das Stereozentrum an C7 durch *anti* selektive Reduktion mit [NMe₄][B(OAc)₃H] dargestellt werden könnte. Der Aufbau des Fragments **4-4** sollte analog der Vorschrift von Dr. V. Navickas erfolgen, so dass die Stereozentren an C14 und C15 durch eine Marshall-Tamaru-Reaktion gebildet werden würden. Die trisubstituierte Doppelbindung an C16/C17 sollte mittels einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion aufgebaut werden.

4.2 Synthese von Fragment 4-3

4.2.1 Synthese der C4-C11-Einheit

Zum Aufbau der Stereotetrade in Fragment **4-3** wurde die *syn*-selektive Bor vermittelte Aldol-Reaktion nach Paterson⁵¹ herangezogen. Hierzu wurde ausgehend vom (*R*)-Roche-Ester (*R*)-**2-15** das Patersonketon (*R*)-**2-24** in drei Stufen nach literaturbekannter Methode⁵² in guten Ausbeuten dargestellt. Ebenso konnte das literaturbekannte⁵³ TIPS-Propinal (**4-7**) in sehr guten Ausbeuten (91%) gewonnen werden (Abbildung 44).

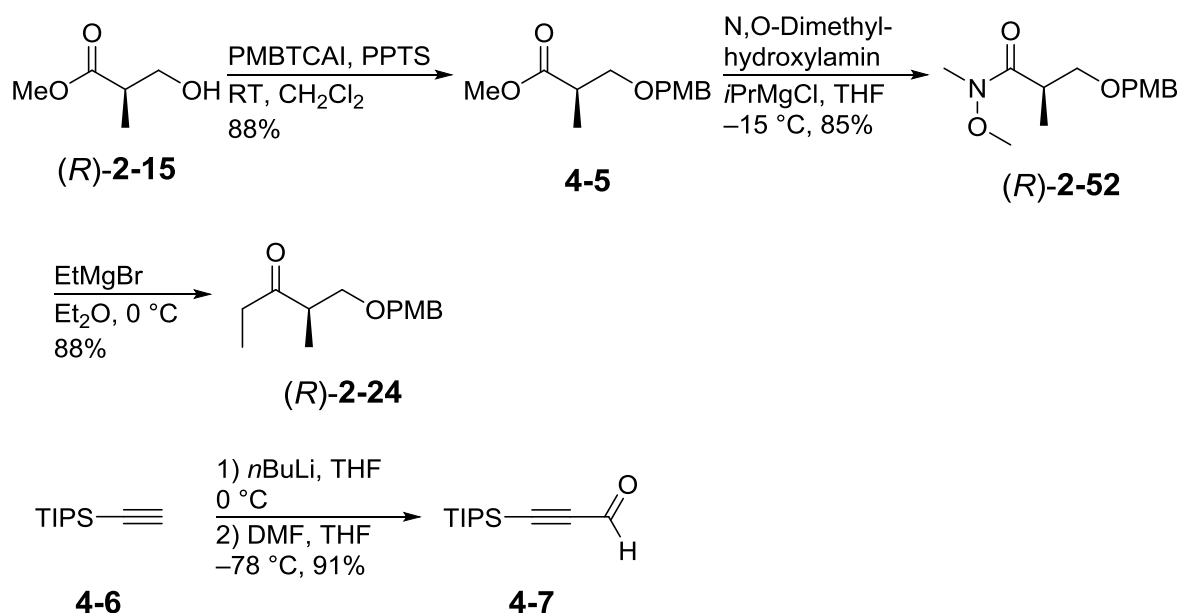


Abbildung 44 Darstellung der Ausgangsverbindungen für die Bor vermittelte Aldol-Reaktion nach Paterson.

Für die Paterson-Aldol-Reaktion erfolgte die Bildung des Bor-Enolats aus dem Keton (*R*)-**2-24** mit (+)-Ipc₂BOTf unter kinetischer Kontrolle bei -78 °C und DIPEA als Base.²⁴ Anschließend wurde nach Zugabe des Aldehydes **4-7** die Reaktion bei -20 °C gerührt. Der Aldehyd musste in einem Überschuss von 1.7 äq zugegeben werden, da sonst keine vollständige Reaktion stattfand. Man konnte allerdings das reduzierte TIPS-Propinal, als Alkohol, isolieren, sodass man durch Oxidation den Aldehyd **4-7** wieder darstellen konnte. Wie man aus Abbildung 45 entnehmen kann, ist derjenige sechsgliedrige ÜZ bevorzugt, bei dem der Rest R des Ketons minimale sterische

Hinderung durch die Methyl-Gruppe des Ipc-Liganden erfährt. Durch diese stereoselektive Aldol-Reaktion erhielt man das β -Hydroxyketon **4-8** in einer Ausbeute von 84% und als einziges Diastereomer.

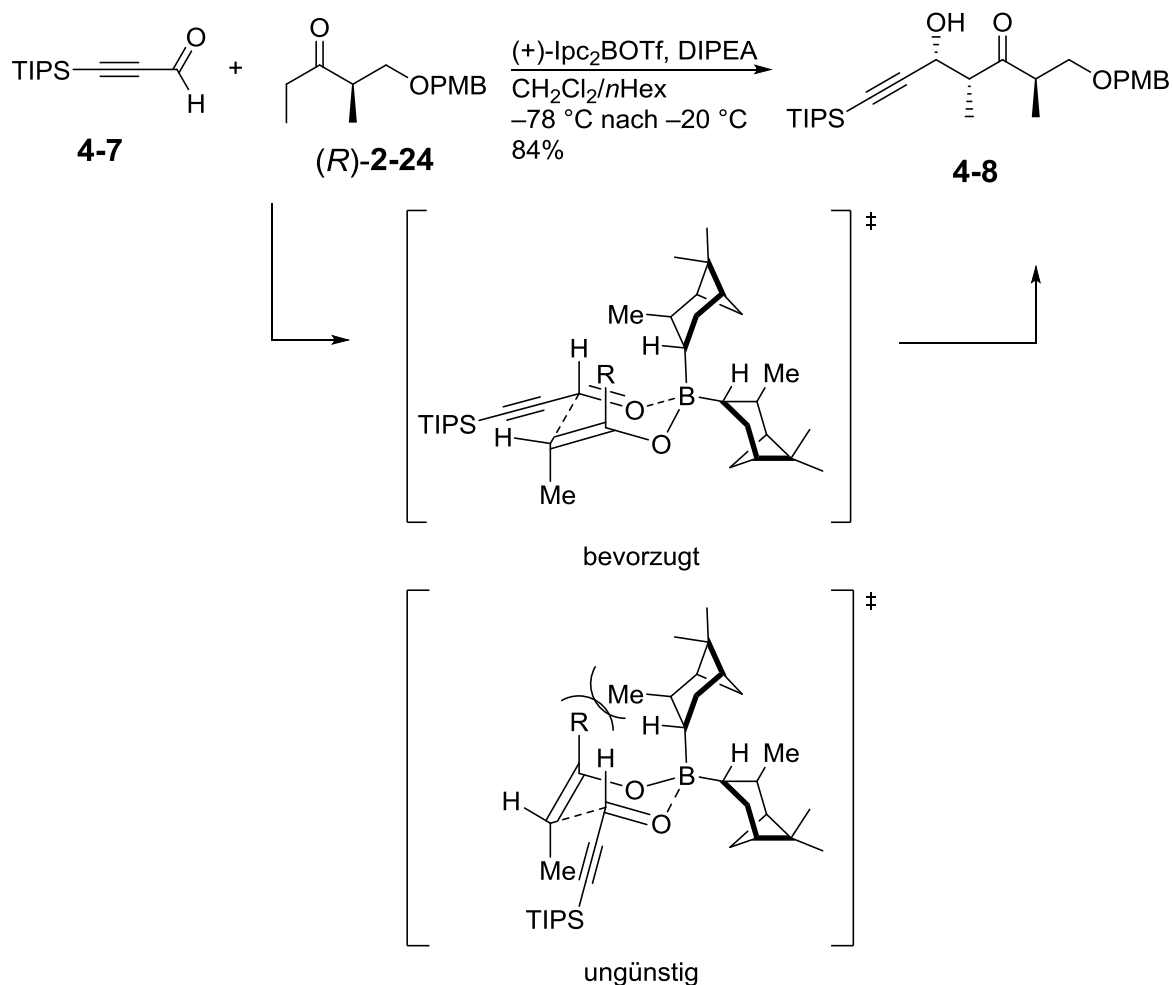


Abbildung 45 Bor vermittelte *syn*-Aldol-Reaktion mit Übergangszustand.

Die absolute Stereochemie an C9, dem OH-tragenden Stereozentrum, wurde mithilfe der Mosher-Analyse⁵⁴ bestimmt. Da es sich um eine *syn*-Aldol-Addition handelt, kann die absolute Konfiguration am C8-Atom abgeleitet werden. Zur Darstellung der beiden diastereomeren Mosher-Ester wurde je 1.4 äq (*R*)- oder (*S*)-Mosher-Säure mit dem Aldolprodukt **4-8** unter Steglich-Bedingungen⁵⁵ (DCC) umgesetzt. Eine ¹H-NMR Auswertung der beiden Diastereomere ergab, dass das gewünschte (*R,R*)-Produkt entstanden war. In Abbildung 46 ist der Effekt des Phenyl-Rings auf den jeweiligen Rest von **4-9** und **4-10** hervorgehoben, der zur beobachteten Hochfeldverschiebung im ¹H-NMR führte.

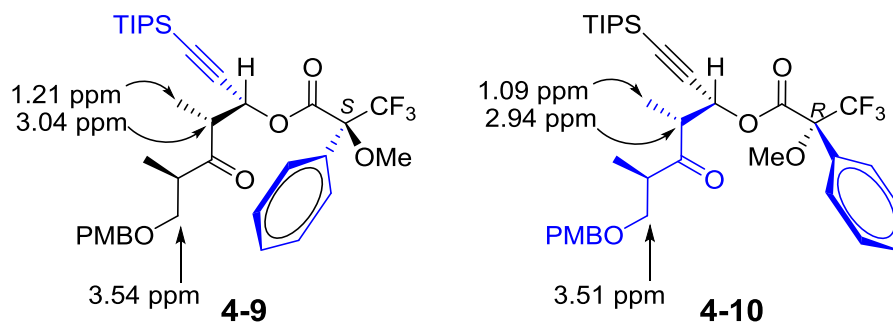


Abbildung 46 Ringstrom-Effekt des Phenyl-Ringes auf jeweilige Reste in **4-8**.

Das Stereozentrum an C7 wurde mithilfe der *anti*-selektiven Reduktion des β -Hydroxyketons **4-8** eingeführt, um die Stereotetade zu vollenden. Hierfür wurde analog der Vorschrift nach Evans^{56,57} das β -Hydroxyketon **4-8** mit 7 äq $[\text{NMe}_4][\text{B}(\text{OAc})_3\text{H}]$ in einer Mischung aus Eisessig und Acetonitril bei -35°C gerührt. Man erhielt das *anti*-Diol **4-11** in 81% Ausbeute mit einem *dr* von 16:1.

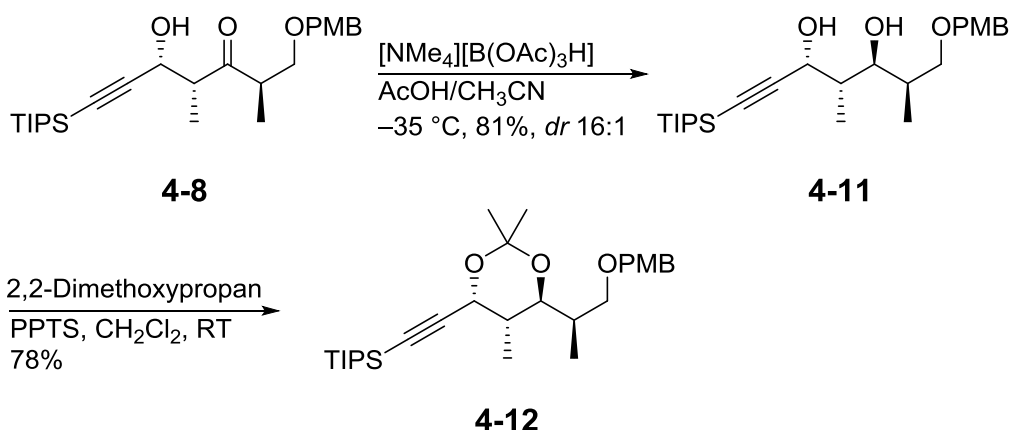


Abbildung 47 Darstellung des *anti*-Acetonid **4-12**.

Zur Überprüfung der Stereochemie wurde die Methode von Rychnovski⁵⁸ angewendet, indem man aus dem Diol **4-11** mit 2,2-Dimethoxypropan das Acetonid **4-12** darstellte. Da es sich um ein *anti*-Diol handelte, sollte der ausgebildete Sechsering in twist-boot-Form vorliegen. Dies sollte dazu führen, dass die acetoniden Methyl-Gruppen im ^{13}C -NMR nahezu dieselbe Verschiebung (~ 25 ppm) aufweisen. Die NMR-Analyse zeigte jedoch, dass diese Methyl-Gruppen, wie in einem *syn*-Diol, stark voneinander abwichen. Zur letztendlichen Aufklärung der Struktur wurde das *syn*-Acetonid **4-13** dargestellt, hierzu wurde das β -Hydroxyketon **4-8** mit DIBAL-H bei

–80 °C umgesetzt, welches zum *syn*-Produkt führte⁵⁹ und anschließend ohne Aufreinigung zu **4-13** acetalisiert wurde.

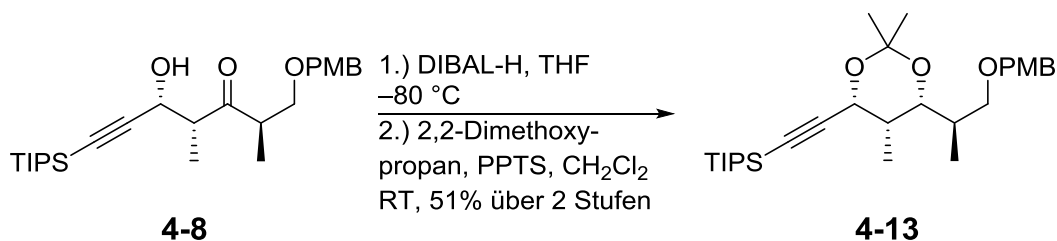


Abbildung 48 Darstellung des *syn*-Acetonid **4-13**.

Der Vergleich der ¹³C-Spektren zeigte nun, dass die Methyl-Gruppen im *anti*-Acetonid **4-12** ähnliche Verschiebungen zeigten wie im *syn*-Acetonid **4-13** (Tabelle 4).

Tabelle 4 Verschiebungen in den ¹³C-Spektren der *anti* und *syn* Produkte **4-12** und **4-13**.

	Methyl-Gruppen im <i>anti</i> Produkt		Quartäres C im <i>anti</i> Produkt	Methyl-Gruppen im <i>syn</i> Produkt		Quartäres C im <i>syn</i> Produkt
δ in ppm	23.42	29.66	99.90	19.24	29.88	99.30

Wie eine Studie von Rychnovski⁶⁰ zeigt könnte dies daran liegen, dass der schlanke Acetylen-Rest bevorzugt eine axiale Position einnimmt. Somit könnte sich eine Sessel-Konformation, anstelle der zu erwartenden twist-boot Konformation, ausbilden. Dies würde erklären warum die Methyl-Gruppen im *anti*-Acetonid **4-12** große Verschiebungsunterschiede aufwiesen, wie in Abbildung 49 zu sehen ist.

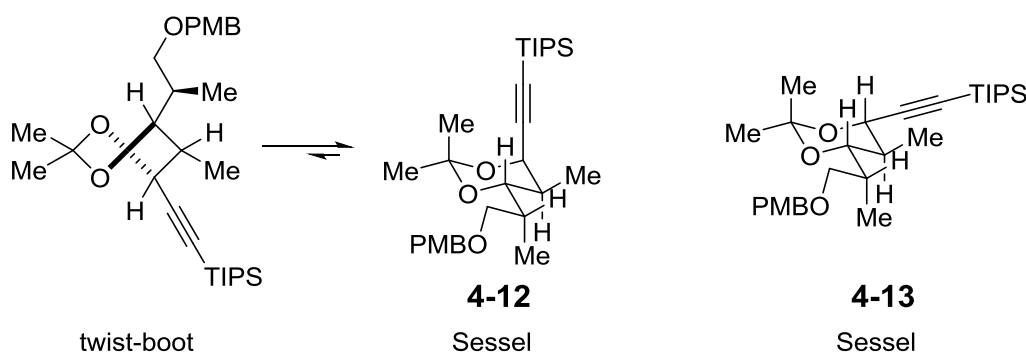


Abbildung 49 Konformationen des *anti*-Acetonids **4-12** und des *syn*-Acetonids **4-13**.

Als nächster Schritt zur Synthese der C4-C11-Einheit sollte nun der PMB-Ether gespalten werden. Hierfür wählte man eine oxidative Methode mit DDQ in einer $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ Mischung. Nach einer NMR-Analyse des Rohprodukts konnte festgestellt werden, dass man eine Epimerenmischung der primären Alkohole **4-14** und **4-15** in einem Verhältnis von *anti/syn* 2:1 erhielt (Abbildung 50).

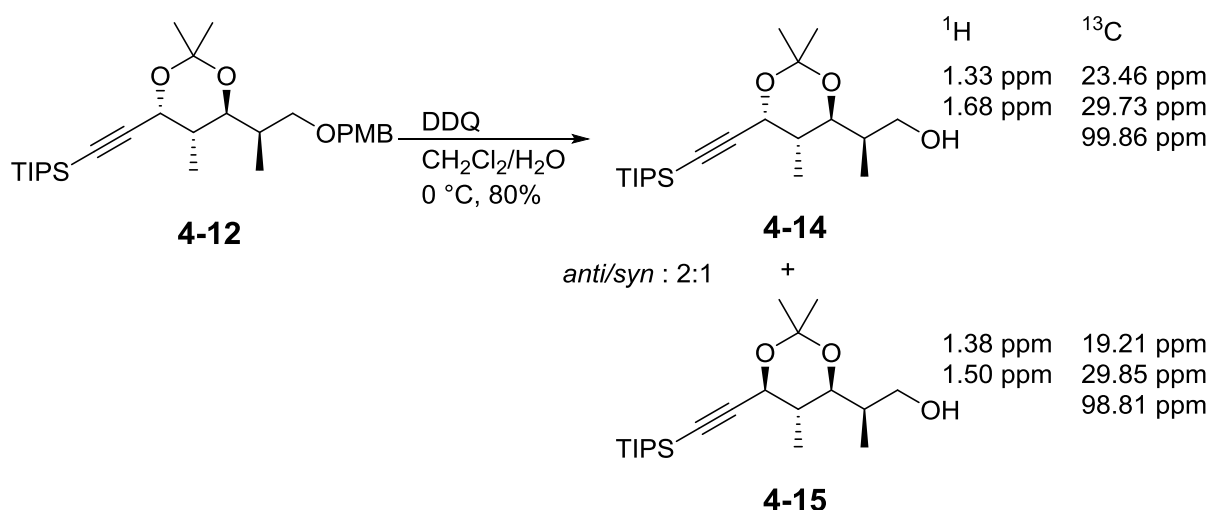


Abbildung 50 PMB-Ether Spaltung.

Man nahm an, dass die sauren Bedingungen der Abspaltung der Schutzgruppe durch DDQ, eine Epimerisierung der propargylyischen Hydroxy-Funktion bewirkten. Die Verwendung von pH7-Puffer⁶¹ anstelle von Wasser, um die entstehende Säure abzufangen, ergab allerdings ebenfalls ein Isomerengemisch. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Acetonid-Gruppe eine Epimerisierung begünstigt, da durch eine Halbacetalbildung und durch anschließenden Angriff an das entstandene Carbenium-Ion das thermodynamisch günstigere *syn*-Produkt gebildet werden würde. Eine Möglichkeit dies zu unterbinden, wäre die Verwendung von stabileren TBS-Gruppen, die ggf. durch ihre räumliche Sperrigkeit die *anti* Konformation bevorzugen würden. Folglich wurde ausgehend vom Diol **4-11** wurden die TBS-Gruppen durch 3.0 äq TBSOTf mit 4.5 äq 2,6-Lutidin in CH_2Cl_2 in einer Ausbeute von 84% eingeführt (Abbildung 51).⁶² Anschließend erfolgte die Spaltung des PMB-Ethers **4-16** durch DDQ in einer $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ Mischung. Die Ausbeute betrug 88% als einziges Isomer **4-17**.

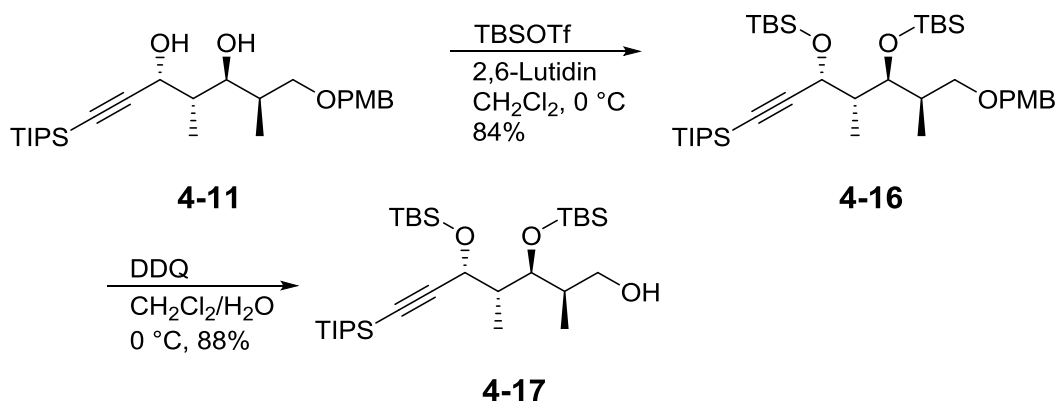


Abbildung 51 Schützung der Diol-Funktion als TBS-Ether und anschließende PMB-Abspaltung.

Nach erfolgreicher Entschützung zum primären Alkohol **4-17**, wurde dieser mit DMP in CH_2Cl_2 und 92%-iger Ausbeute zum Aldehyd **4-18** oxidiert. Dieser wurde anschließend mithilfe einer Corey-Fuchs-Reaktion⁶³ zum terminalen Alkin **4-19** umgesetzt (Abbildung 52).⁶⁴

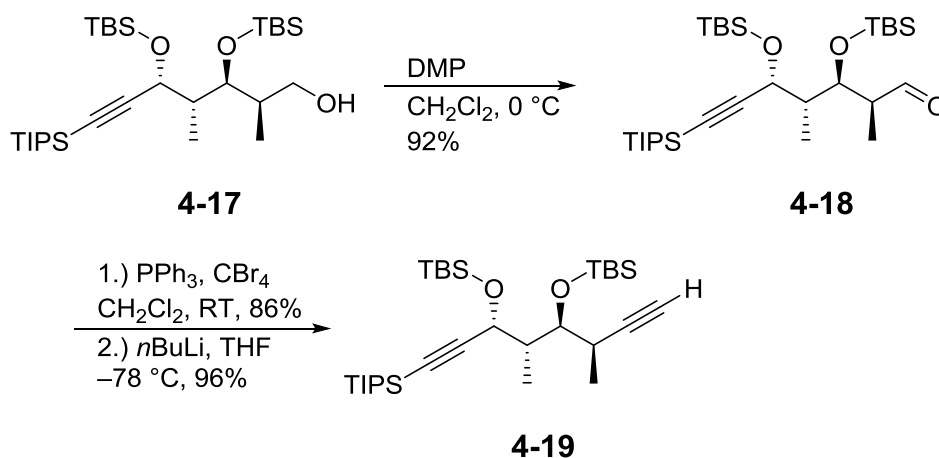


Abbildung 52 Fertigstellung der C4-C11 Einheit.

Die C4-C11 Einheit konnte mit der Synthese des Alkins **4-19** erfolgreich dargestellt werden, welches anschließend als Edukt für die Bildung des Vinylidides **4-23** in einer Carbometalierungsreaktion dienen sollte.

4.2.2 Carbometallierungsreaktionen am Alkin **4-19**

Zur Einführung der C1-C3-Einheit an das Alkin **4-19** wurde eine Suzuki-Kupplung vorgesehen. Als mögliche Methode wurde eine Bromoborierung in Betracht gezogen, da unter *syn*-Addition an die terminale Dreifachbindung das gewünschte (*E*)-Methylalken generiert werden könnte. Hierfür wurde, gemäß der Vorschrift nach Negishi⁶⁵, das Alkin **4-19** bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.1 äq BBr_3 in CH_2Cl_2 versetzt, auf RT erwärmt und anschließend wieder bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Pinakol-Lösung (**4-20**) abgefangen. Es entstand ein Produktgemisch, welches allerdings nicht das gewünschte Additionsprodukt enthielt (Abbildung 53). Die NMR-Analytik des Hauptprodukts wies auf die Addition an die Dreifachbindung hin, jedoch war eine TBS-Gruppe ebenfalls abgespalten worden.

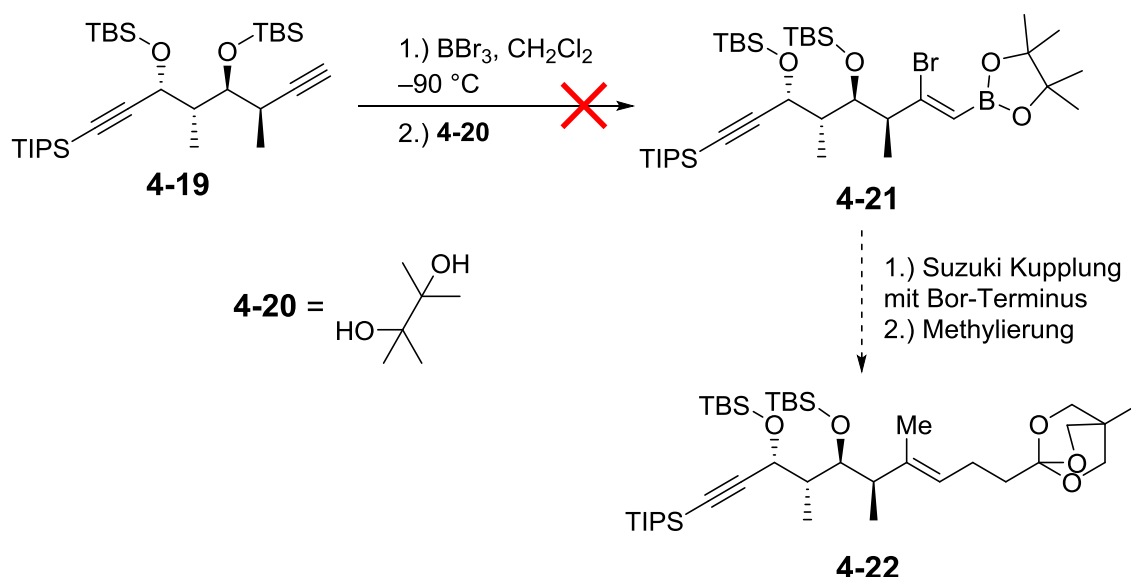


Abbildung 53 Bromoborierung von Alkin **4-19**.

In der Literatur⁶⁶ wird BBr_3 häufig zur Spaltung von Ethern verwendet, daher sollte in einem weiteren Versuch das Abfangen der reaktiven Spezies mit Pinakol (**4-20**) ohne vorheriges Erwärmen auf RT erfolgen. Es war allerdings auch hier das Fehlen einer TBS-Gruppe zu verzeichnen. Man sah von einer Umschätzung der Diol-Einheit ab, daher wurden keine weiteren Versuche zur Bromoborierung unternommen.

Eine weitere Methode zur Verwirklichung der Suzuki-Kupplung könnte über das Vinyljodid **4-23** führen, welches über eine Carbometallierungsreaktion dargestellt

werden könnte. Man entschied sich zunächst für eine Carboaluminierungsreaktion. Mithilfe der Zirkonium-katalysierten Methylaluminierung sollte das Vinyljodid **4-23** in einem Schritt erhalten werden. Hierfür wurde bei RT erst eine Lösung aus Cp_2ZrCl_2 und AlMe_3 in DCE hergestellt und diese anschließend mit einer Lösung aus **4-19** in DCE versetzt (Abbildung 54).²²

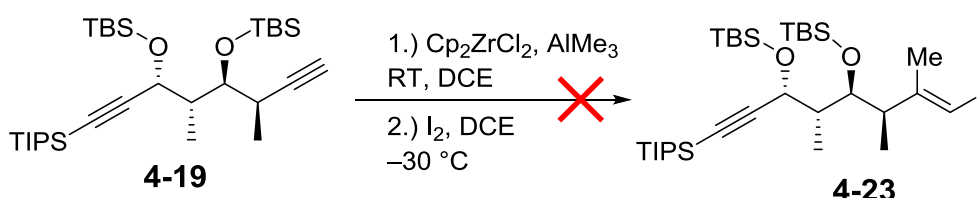


Abbildung 54 Zirkonium-katalysierte Methylaluminierung.

Es waren viele Nebenprodukte mittels Dünnschichtchromatographie (DC) zu beobachten, sodass man die Reaktionsmischung nach etwa 3 h auf -30 °C abkühlte, um mit I_2 die Reaktion zu beenden. Die Analyse des Reaktionsgemisches ergab, dass keine Addition an die Dreifachbindung stattgefunden hatte. Um Nebenreaktionen bei der Zr-katalysierten Carboaluminierung zu unterdrücken, wurde ein Versuch bei tieferen Temperaturen durchgeführt. Dabei erfolgte die Umsetzung mit 1.5 äq Cp_2ZrCl_2 und 2.2 äq AlMe_3 in CH_2Cl_2 bei -20 °C , jedoch wurden auch hier Zersetzungsprodukte beobachtet. Daraufhin wurde die Methode nach Wipf³⁶ angewendet, um die höhere Reaktivität des oxo-verbrückten Dimeres zu nutzen. Dafür wurden zur Reaktionsmischung 1.5 äq H_2O bei -20 °C gegeben und nach 30 min mit einer I_2 -Lösung versetzt. Es wurde keine Zersetzung mittels DC beobachtet, allerdings wurde auch kein Produkt gebildet. Man konnte lediglich das Edukt zurückgewinnen. Zur Überprüfung der Reaktivität der Reagenzien wurde eine Testreaktion mit **4-24** durchgeführt. Hier konnte das Carboaluminierungsprodukt **4-25** isoliert werden, allerdings erhielt man nur ein Ausbeute von 6.5% (Abbildung 55).

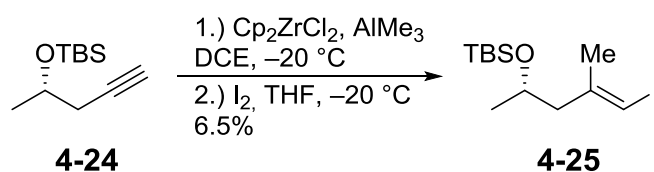


Abbildung 55 Methylaluminierung an Alkin **4-24**.

Diese Beobachtung deckte sich mit den Resultaten von Dr. Christan Rink, dass bei sterisch anspruchsvollen Alkinen und solche mit Alkoxy substituenten keine Carboaluminierung an der Dreifachbindung stattfindet.²⁰

Aus diesem Grund entschied man sich für die Anwendung einer Carbocuprierung. Dies stellt prinzipiell eine weitere Möglichkeit dar, das Alkin **4-19** direkt in das Vinyljodid **4-23** zu überführen. Zuerst sollte jedoch die Reaktion an dem einfacheren Alkin **4-24** erprobt werden, bevor diese an **4-19** angewendet werden sollte. Hierfür wurden mehrere Testansätze zur Carbocuprierung unternommen (Abbildung 56).

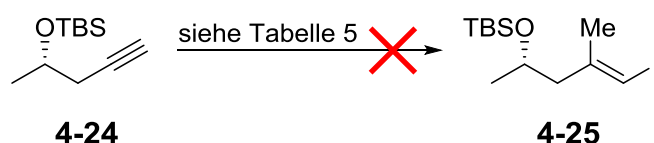


Abbildung 56 Carbocuprierung an Alkin **4-24**.

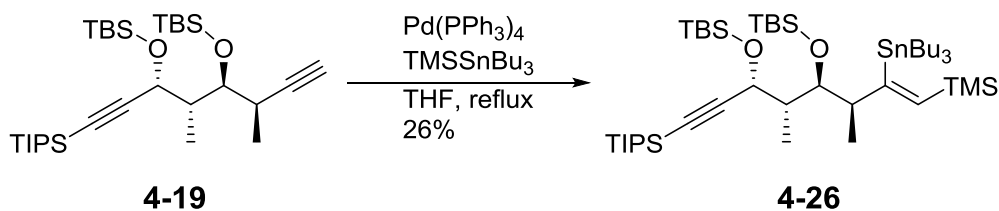
Zuerst wurde die Carbocuprierung mit Normant-Cupraten, die aus der Kupferquelle CuBr·DMS gebildet wurden, untersucht. Diese Kupferquelle findet in der Literatur häufig Anwendung.^{67,68} Hierfür wurde das Cuprat bei $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ einmal in THF und einmal in Et₂O mit Dimethylsulfid (DMS) gebildet, was die Stabilisierung des Cuprats bewirken sollte. Anschließend versetzte man das Cuprat mit dem Alkin **4-24**. Es konnte beides Mal keine Produktbildung beobachtet werden, weshalb man sich dafür entschied verschiedene Kupferquellen zu testen. Es wurden bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von **4-24** in THF in die zu untersuchenden Cuprat-Lösungen getropft und nach 1.5 h mit I₂ versetzt (Eintrag 3-5, Tabelle 5). In den Reaktionsmischungen bildeten sich mehrere Produkte, wovon nur eines nach der wässrigen Aufarbeitung isoliert werden konnte. Nach einer NMR-Analyse stellte sich das vermeintliche Produkt aber als rückgewonnenes Edukt heraus. Daher wurden nachfolgend Gilman-Cuprate aus verschiedenen Kupferquellen getestet.⁶⁹ Die Zugabe des Alkins **4-24** in THF wurde wie in der Vorschrift nach Hall⁷⁰ nun bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Hierfür wurde HMPT als Cosolvent eingesetzt, da dieses das entstehende Alkenylcuprat stabilisieren sollte. Es konnte allerdings auch hier nur das Edukt zurückgewonnen werden (Tabelle 5).

Tabelle 5 Reaktionsbedingungen für Carbocuprierung.

	Kupferquelle	Methylquelle	Lösungsmittel/Additive und Temperatur	Ausbeute in %
1	CuBr-DMS (1.3 äq)	MeMgBr (2.7 äq)	THF/DMS bei -45 °C	Keine Reaktion
2	CuBr-DMS (1.3 äq)	MeMgBr (2.7 äq)	Et ₂ O/DMS bei -45 °C	Keine Reaktion
3	CuBr-DMS (1.3 äq)	MeMgBr (2.7 äq)	THF bei -50 °C	Keine Produktbildung
4	CuI (1.3 äq)	MeMgBr (2.7 äq)	THF bei -50 °C	Keine Produktbildung
5	CuCN (1.3 äq)	MeMgBr (2.7 äq)	THF bei -50 °C	Keine Produktbildung
6	CuBr-DMS (1.0 äq)	MeLi (2.0 äq)	THF/HMPT bei -80 °C	Keine Reaktion
7	CuI (1.0 äq)	MeLi (2.0 äq)	THF/HMPT bei -80 °C	Keine Reaktion
8	CuCN (1.0 äq)	MeLi (2.0 äq)	THF/HMPT bei -80 °C	Keine Reaktion

Möglich ist, dass das Cuprat durch die benachbarte Silyloxy-Funktion koordinativ gebunden wird, was möglicherweise einen Angriff an die Dreifachbindung verhindert. Wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, hat die Komplexierung von Cupraten durch Nachbargruppen einen erheblichen Einfluss auf die Regioselektivität, aber auch auf die Reaktivität. Daher wurden keine weiteren Versuche unternommen, die Carbocuprierung an dem Alkin **4-19** zu erproben.

Eine weitere Option zur Darstellung des Vinyljodides **4-23** wäre die α -Silylstannylierung. Hierfür wurde nach der Vorschrift von Williams⁷¹ das Alkin **4-19** mit 22 mol-% Pd(PPh₃)₄ und TMSSnBu₃ (5 äq) in THF unter Rückfluss erhitzt. Da nach 23 h noch kein vollständiger Umsatz zu beobachten war, setzte man der Reaktionsmischung insgesamt weitere 28 mol-% Pd-Katalysator zu (Abbildung 57).

**Abbildung 57** α -Silylstannylierung von Alkin **4-19**.

Man konnte allerdings nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lediglich 26% Produkt **4-26** isolieren, so dass weitere Optimierungsversuche nötig waren (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Reaktionsbedingungen für die α -Silylstannylierung.

	Katalysator System	TMSSnBu ₃	LM/Temperatur	Ausbeute
1	Pd(PPh ₃) ₄ (von 21 mol-% auf 41 mol-%)	5 äq	THF/reflux	58%
2	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5 mol-%) PPh ₃ (21 mol-%)	1.1 äq	THF/reflux	25%
3	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5 mol-%) PPh ₃ (83 mol-%)	1.1 äq	THF/reflux	68%
4	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5 mol-%) PCy ₃ (30 mol-%)	1.1 äq	THF/reflux	Keine Reaktion
5	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5 mol-%) P(OEt) ₃ (23 mol-%)	1.1 äq	THF/RT	Keine Reaktion
6	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5 mol-%) P(o-Tol) ₃ (20 mol-%)	1.1 äq	THF/reflux	Keine Reaktion
7	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5 mol-%) (S)-Tol-BINAP (11 mol-%)	1.1 äq	THF/reflux	11%
8	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5 mol-%) dppp (10 mol-%)	1.1 äq	THF/reflux	Keine Reaktion
9	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5 mol-%) AsPh ₃ (20 mol-%)	1.1 äq	THF/reflux	Keine Reaktion
10	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5 mol-%) PPh ₃ (21 mol-%)	1.1 äq	Toluol/45 °C	Spuren an Produkt
11	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ (5 mol-%) PPh ₃ (20 mol-%)	1.1 äq	DMF/70 °C	Spuren an Produkt

Auch die Verwendung von frisch gekauftem Pd(PPh₃)₄, sowie die Zugabe von fast 0.5 äq des Katalysators, konnte nur eine Ausbeute von 58% Produkt erzielen. So entschied man sich für die Verwendung von Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (5 mol-%), PPh₃ (21 mol-%) und 1.1 äq TMSSnBu₃, da diese Bedingungen für die α -Silylstannylierung häufig in der Literatur⁴⁹ beschrieben werden. Man konnte aber auch hier keine vollständige Reaktion beobachten und die Ausbeute betrug lediglich 25%. Die Zugabe von 83 mol-% PPh₃ konnte die Ausbeute auf 68% steigern (Eintrag 3,

Tabelle 6). Die Verwendung des elektronenreicheren Phosphan-Liganden PCy_3 , sowie dem elektronenärmeren $\text{P}(\text{OEt})_3$ oder einem elektronisch ähnlichen Liganden, jedoch mit höherer sterischer Hinderung, dem $\text{P}(\text{o-Tol})_3$, ergab keine Umsetzung (Eintrag 4-6, Tabelle 6). Da ohne vollständige Umsetzung des Edukts kolloidales Pd aus der Reaktionsmischung ausfiel, entschied man sich zweizählige Liganden zu verwenden, da diese einen stabileren Pd-Komplex bilden. Die Umsetzung mit dem (S)-Tol-BINAP-Liganden lieferte jedoch nur 11% Ausbeute. Der Austausch zu dppp brachte keine Umsetzung des Edukts (Eintrag 7 und 8, Tabelle 6). Eine weitere Überlegung war, dass aufgrund der sterischen Hinderung des Alkins die Koordination an das Palladium erschwert würde und man durch labilere Pd(0)-Komplexe diese Koordination erleichtern könnte. Die Verwendung von AsPh_3 , welches mit Pd(0) häufig als Katalysator in Stille-Reaktionen verwendet wird⁷², konnte hier auch keine Reaktion bewirken (Eintrag 9, Tabelle 6). Da die besten Ergebnisse mit PPh_3 als Ligand erzielt wurden, versuchte man durch eine Änderung des Lösungsmittels eine Steigerung der Ausbeute zu erzielen. Jedoch konnten sowohl in Toluol, als auch im polaren Lösungsmittel DMF nur Spuren von Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 10 und 11, Tabelle 6). Um die sterische Hinderung des Alkins **4-19** zu verringern, entschied man sich die TBS-Gruppen abzuspalten. Hierfür wurde **4-19** mit 3.5 äq PPTS und einer Mischung aus MeOH/THF unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt das Diol **4-27** in 71% Ausbeute (Abbildung 58).

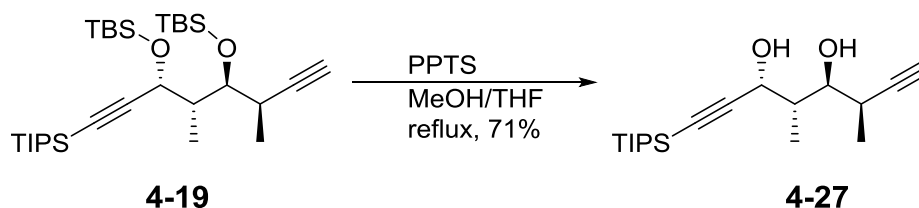


Abbildung 58 Darstellung des Diol **4-27**.

Anschließend wurde in einer Testreaktion das Diol **4-27** in einer α -Silylstannylierung mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (12.5 mol-%), PPh_3 (20 mol-%) und TMSSnBu_3 (3.5 äq) in THF unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt das Additionsprodukt in 95% Ausbeute. Der anschließende Iod-Zinn Austausch mit I_2 und 2,6-Lutidin in CH_2Cl_2 bei -40°C verlief nur in mäßiger Ausbeute von 44%. Die Einführung der Methyl-Gruppe mit CuI und MeLi in THF scheiterte, sodass man diese Syntheseroute schließlich verwarf. Eine erneute Schützung der Diol-Funktion vor der Methylierung wäre ggf. möglich

gewesen, aber dies hätte die Gesamtstufenzahl nochmals erhöht, was man vermeiden wollte. Daher entschied man, mit dem TBS-geschützten α -Silylstannylierungsprodukt **4-26** weiterzuarbeiten.

Um das Vinylidiod **4-23** zu erhalten, wurde das Silylstannylierungsprodukt **4-26** mit I_2 (1 äq) und 2,6-Lutidin (2.9 äq) in CH_2Cl_2 bei $-40\text{ }^\circ C$ umgesetzt, woraus man das Vinylidiod **4-28** in 87%-iger Ausbeute erhielt. Anschließend wurde dieses durch Einsatz von CuI (5 äq) und $MeLi$ (10 äq) in Et_2O bei $-20\text{ }^\circ C$ methyliert, welches mit guter Ausbeute von 76% gelang. Der letzte Schritt war die Substitution des TMS-Rests durch Iod. Diese gelang durch die Zugabe von 1.5 äq NIS in einer Mischung aus CH_3CN/THF . Die Ausbeute der Reaktion war 88% (Abbildung 59).

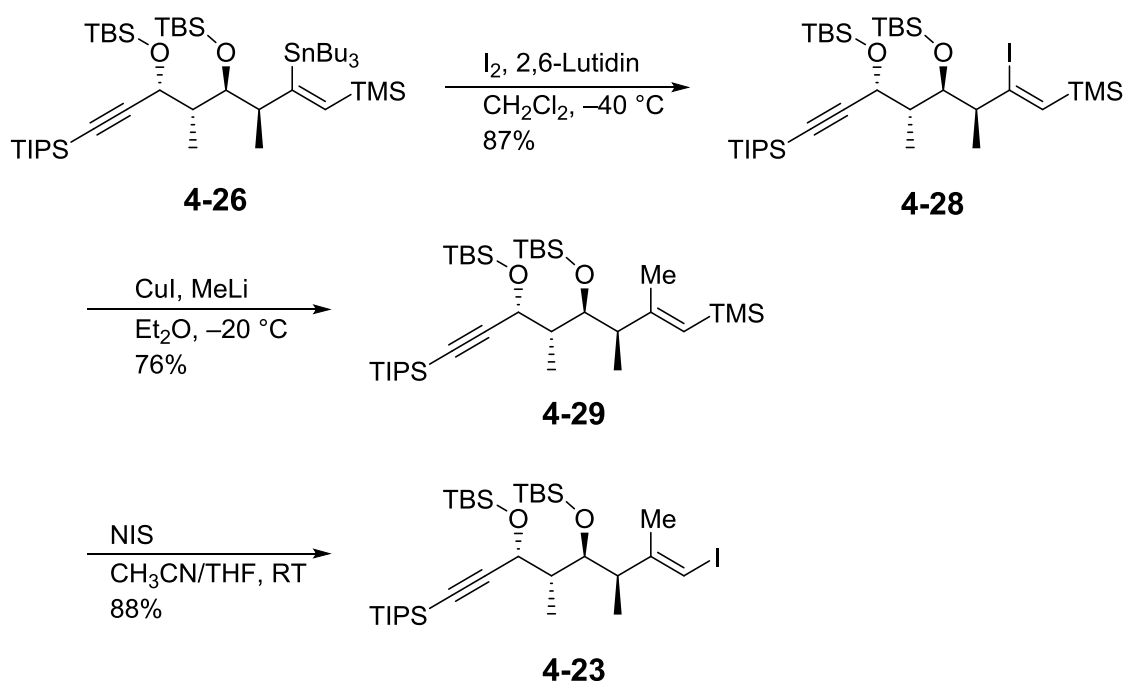


Abbildung 59 Darstellung von Vinylidiod **4-23**.

Somit konnte das Vinylidiod **4-23**, ausgehend vom Alkin **4-19**, in einer Gesamtausbeute von 40% über vier Stufen erfolgreich dargestellt werden.

Für die Kettenverlängerung mittels Suzuki-Kupplung zum Orthoester **4-34** benötigte man den Orthoester **4-33**. Ausgehend vom Acrylsäurechlorid (**4-30**) wurde zunächst mit 3-Methyl-3-oxetanmethanol (**4-31**), NEt_3 und DMAP in CH_2Cl_2 bei $0\text{ }^\circ C$ der Ester **4-32** in 70%-iger Ausbeute dargestellt. Der Ester **4-32** konnte durch eine Lewis-Säure katalysierte Umlagerung, mit 0.3 äq $BF_3 \cdot Et_2O$ in CH_2Cl_2 bei $-20\text{ }^\circ C$, zum

Orthoester **4-33** überführt werden (Abbildung 60).⁷³ Die niedrige Ausbeute von 39% ist damit zu erklären, dass zum einen bei der Reaktion viele Nebenprodukte entstanden und zum anderen das Produkt unter den beschriebenen Umkristallisationsbedingungen (*n*-Hexan) nicht vollständig auskristallisierte.

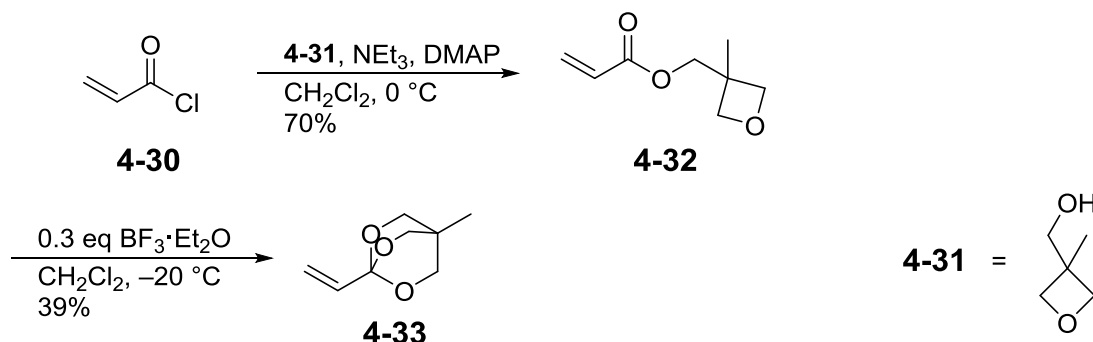


Abbildung 60 Darstellung des Orthoesters **4-33**.

Mit dem Orthoester **4-33** wurde nun die Suzuki-Kupplung^{74,75,76} mit dem Vinyljodid **4-23** durchgeführt. Es wurde erst eine Lösung aus **4-33** in THF mit 1 äq 9-BBN bei RT versetzt und 1.5 h gerührt. Anschließend gab man die Boran-Lösung zu einer Lösung aus Vinyljodid **4-23**, 5 mol-% Pd(PPh₃)₄ und 4 äq K₂CO₃ in einem DMF/H₂O Gemisch (Abbildung 61).²² Es wurde die Bildung eines Hauptprodukts beobachtet, welches mithilfe der ¹H-NMR-Analyse aber als das Homokupplungsprodukt des Vinyljodides **4-23** identifiziert wurde.

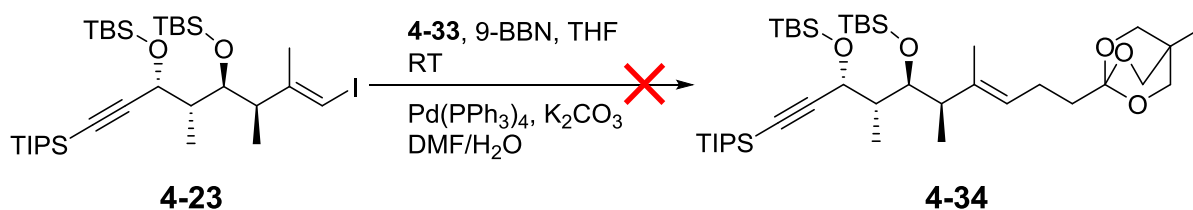


Abbildung 61 Suzuki-Kupplung von Vinyljodid **4-23** und Orthoester **4-33**.

Daher wurde eine Testreaktion der Suzuki-Kupplung mit dem Orthoester **4-33** und Brombenzol unter den gleichen Bedingungen durchgeführt, um zu überprüfen, ob eine Kupplung mit **4-33** möglich wäre. Es war jedoch keine Reaktion zu beobachten, was darauf hindeutet, dass keine Hydroborierung an dem Orthoester **4-33** stattfand. Diese Ergebnisse deckten sich mit der Beobachtung von Dr. Christian Rink,²⁰ bei ihm war eine Suzuki-Kupplung mit **4-33** ebenfalls nicht möglich. Alternativ wurde eine

Kupplung mit Allyl-*p*-methoxybenzylether und dem Vinyljodid **4-23** durchgeführt, da dies bei Dr. C. Rink zur Problemlösung der Suzuki-Kupplung führte. Allerdings erhielt man auch hier nicht das gewünschte Produkt.

An dieser Stelle entschied man, eine neue Synthesestrategie zum Aufbau des Fragments **4-3** anzuwenden. Neben der Tatsache, dass bei der Suzuki-Kupplung mit Vinyljodid **4-23** keinerlei Bildung des gewünschten Kupplungsprodukts **4-34** zu beobachten war, machte zudem die Variante der α -Silylstannylierung die Synthese ineffizient. Zum einen ist dies durch die Erhöhung der Gesamtstufenzahl gegeben und zum anderen durch die Verwendung von teurem und giftigem TMSSnBu_3 (5 g/83.10 €),⁷⁷ sowie der mäßigen Ausbeute von 68%.

4.2.3 Kettenverlängerung durch Grignard-Addition – Darstellung des Fragments **4-3**

Eine weitere Möglichkeit der Kettenverlängerung wäre eine Grignard-Addition an den Aldehyd **4-18**. Das entstandene Additionsprodukt **4-39** könnte durch Oxidation in das Keton **4-40** überführt werden, welches durch Enolisierung die geforderte Doppelbindung generieren würde.

Es wurde zunächst das Grignard-Reagenz hergestellt, wofür 1,4-Butandiol (**4-35**) mono-PMB-geschützt wurde. Dazu wurde zu einer NaH-Lösung in THF bei 0 °C das 1,4-Butandiol (**4-35**) äquimolar zugetropft. Nach vollständiger Reaktion tropfte man anschließend 1 äq PMBCl zu. Man erhielt den mono-PMB-Ether **4-36** in 83% Ausbeute, welcher weiter durch Substitution der Hydroxy-Funktion in das Bromid **4-37** überführt wurde (Abbildung 62).

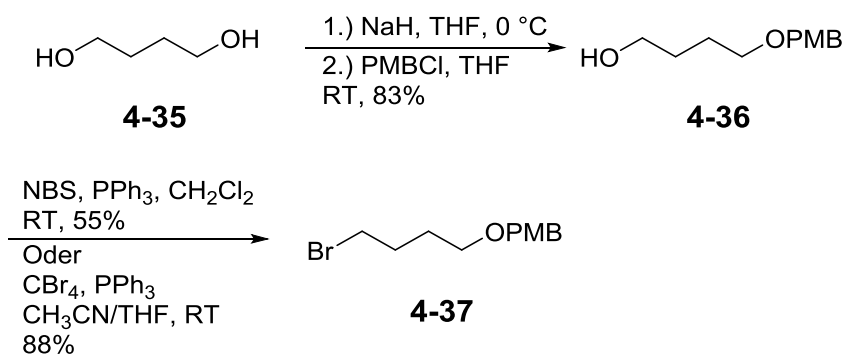


Abbildung 62 Darstellung des Bromids **4-37**.

Für die Darstellung des Bromides **4-37**⁷⁸ wurden zwei Methoden verwendet. Als erste Methode wurde die Mukaiyama-Redoxkondensation gewählt, in der man durch Zugabe von 1.6 äq NBS und 1.6 äq PPh₃ in CH₂Cl₂ das Bromid in 55% Ausbeute erhielt.⁷⁹ Der Nachteil daran war, dass man das Produkt schwer von Verunreinigungen trennen konnte, da die Verunreinigungen einen nahezu gleichen R_f-Wert besaßen. Bessere Ausbeuten konnten mit der Appel-Reaktion erhalten werden. Hier wurde der Alkohol **4-36** mit einer zuvor hergestellten Lösung aus 2 äq CBr₄ und 2 äq PPh₃ in einer Mischung aus CH₃CN/CH₂Cl₂ versetzt.⁸⁰ Die Ausbeute der Reaktion betrug 88%.

Bei der Herstellung der Grignard-Lösung mussten die Mg-Späne im großen Überschuss (4 äq bezogen auf das eingesetzte Bromid) verwendet werden. Mithilfe der *dry-stir* Methode wurde das Magnesium zuvor im Vakuum ausgeheizt und trocken über Nacht unter Ar-Atmosphäre gerührt, um das Magnesium von der Oxidschicht zu befreien.^{81,82} Anschließend wurden die Mg-Späne durch wiederholtes Versetzen mit 1,2-Dibromethan und anschließendem Waschen mit THF aktiviert. Zu erwähnen ist, dass ohne diese Prozedur das Grignard-Reagenz **4-38** nicht erfolgreich hergestellt werden konnte.

Um nun die Kettenverlängerung durchzuführen, wurde ausgehend vom Aldehyd **4-18** eine Grignard-Reaktion durchgeführt.⁸³ Hierfür wurde das Grignard-Reagenz **4-38** in 2.5 äq Überschuss zu einer Lösung von **4-18** in THF bei 0 °C zugetropft. Man erhielt den sekundären Alkohol **4-39** als Isomerengemisch, welcher nur mittels kurzer Kieselgelfiltrationssäule aufgereinigt wurde. Der Alkohol **4-39** wurde im Anschluss mit DMP in CH₂Cl₂ zum Keton **4-40** oxidiert, welches man in 82%-iger Ausbeute über zwei Stufen erhielt (Abbildung 63).

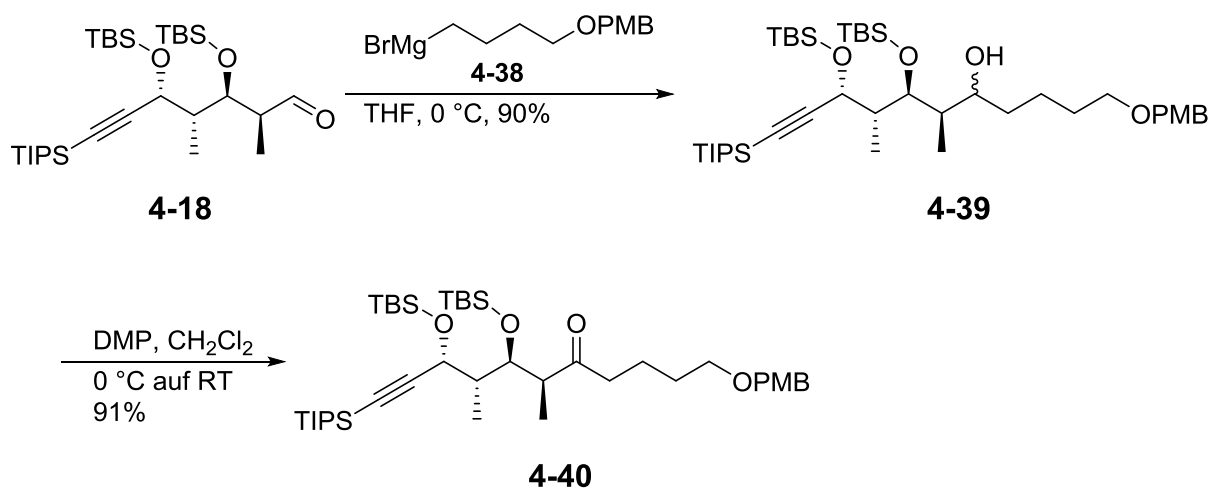


Abbildung 63 Grignard-Reaktion mit anschließender DMP-Oxidation zum Keton 4-40.

Über die Grignard-Reaktion konnte erfolgreich die Kettenverlängerung durchgeführt werden. Nun musste man die trisubstituierte (*E*)-Doppelbindung über Enolisierung des Ketons und anschließender Methylierung generieren. Mithilfe einer Kumada-Kupplung⁸⁴ sollte die Umsetzung erfolgen. Die Enolisierung erfolgte unter kinetischer Kontrolle und Zuhilfenahme einer sperrigen Base. Diese Bedingungen konnten das erforderliche (*Z*)-Enolat bilden, welches zur Generierung der substituierten (*E*)-Doppelbindung notwendig war. Betrachtet man den ÜZ, wird deutlich, dass sich derjenige ÜZ ausbildet, in dem die beiden Reste des Ketons die geringste sterische Hinderung durch die Reste der Base erfahren (Abbildung 64).

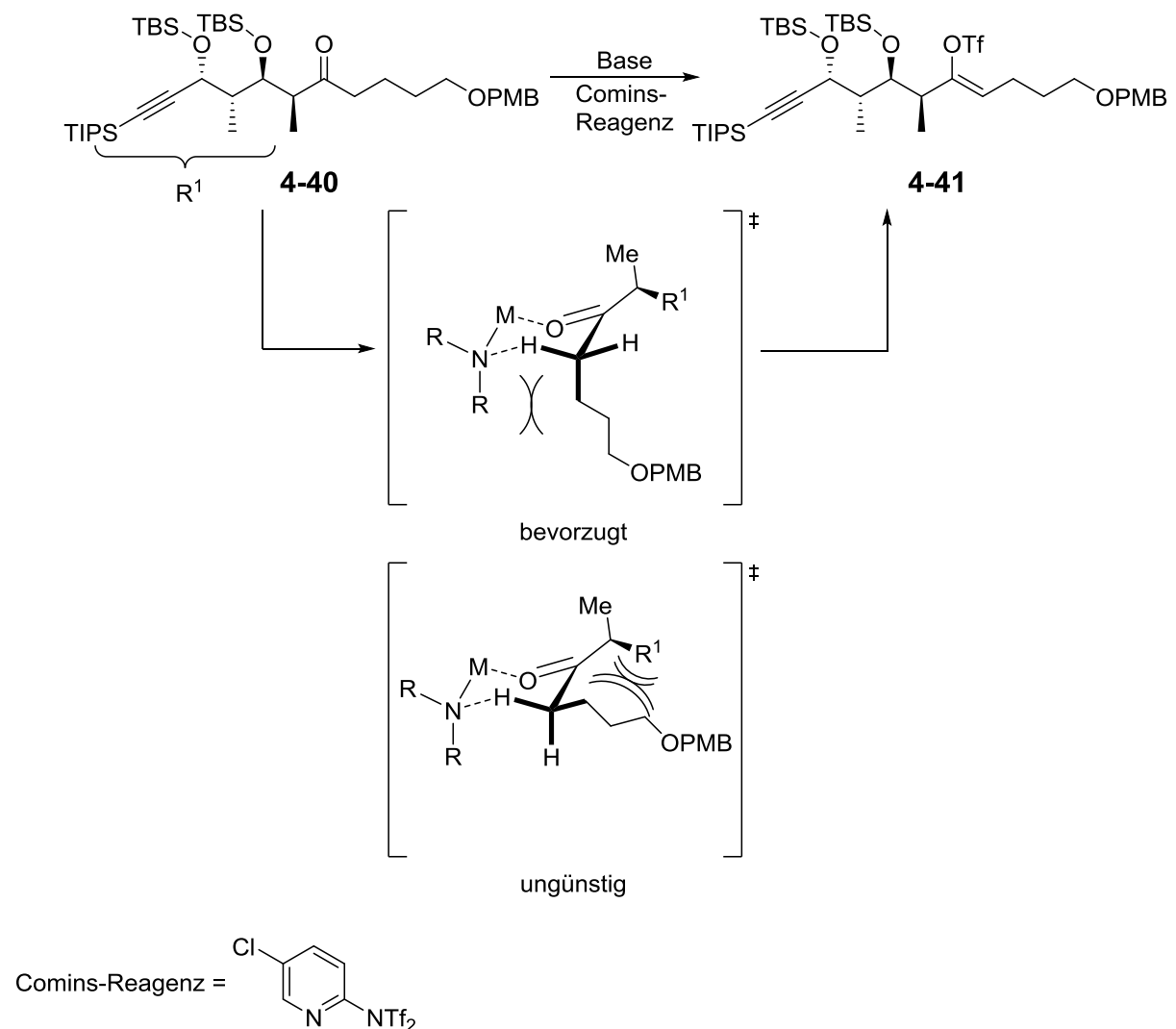


Abbildung 64 Enolisierung von Keton **4-40**.

Die Enolisierung des Ketons **4-40** erfolgte bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 2 äq KHMDs, das entstandene Enolat wurde anschließend durch 2.5 äq Comins-Reagenz⁸⁵ abgefangen. Es wurden weitere Optimierungsversuche unternommen, um die Äquivalente der Base zu verringern. Hierzu wurden weitere Basen (NaHMDS, LDA) verwendet, dies führte aber nicht zum Erfolg. Das Comins Reagenz, welches in 2.5 äq Überschuss verwendet wurde, konnte allerdings durch das wesentlich günstigere PhNTf₂ ersetzt werden.⁸⁶ Nach einer kurzen Kieselgelfiltrationssäule wurde das Triflat **4-41** in einer Kumada-Kupplung verwendet. Die Reaktion wurde in THF mit 0.1 äq Pd(PPh₃)₄ und 2.7 äq MeMgBr bei Erhitzen unter Rückfluss durchgeführt.⁸⁷ Die Ausbeute über zwei Stufen betrug 86% und das *E/Z*-Verhältnis konnte auf 4:1 mittels NMR-Analyse bestimmt werden (Abbildung 65).

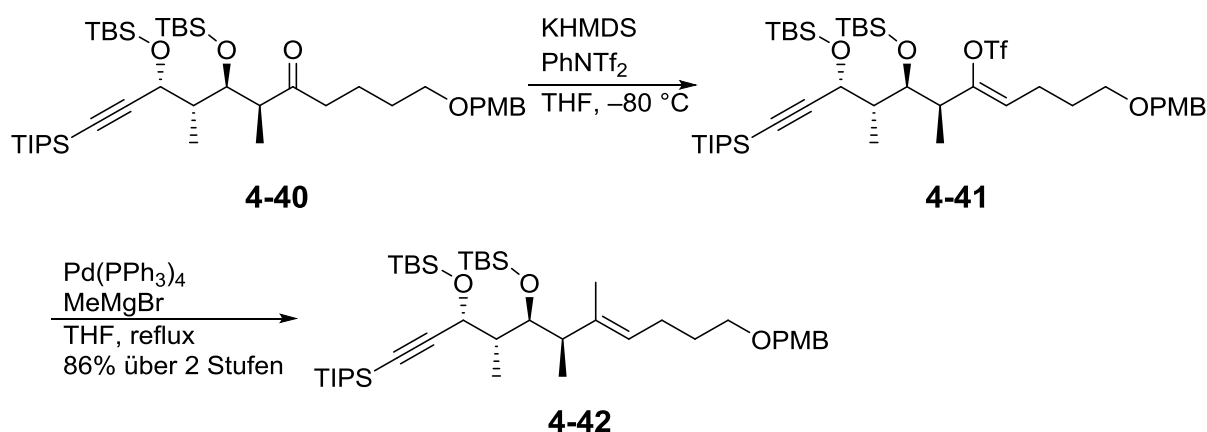


Abbildung 65 Darstellung der Methyl-substituierten (*E*)-Doppelbindung.

Zur Fertigstellung des Fragments **4-3** musste zuerst die PMB-Schutzgruppe ersetzt werden, da Studien von Dr. C. Rink zeigten,²⁰ dass die Schutzgruppe in Anwesenheit der später eingeführten (*Z,Z*)-Dien-Einheit nicht oxidativ entfernt werden kann. Aus diesem Grund entschied man sich an diesem Punkt, analog zu früheren Studien, zu einer Piv-Schutzgruppe. Der PMB-Ether wurde mittels 1.3 äq DDQ in wässrigem CH_2Cl_2 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ in einer Ausbeute von 75% gespalten und der primäre Alkohol **4-43** anschließend mit PivCl, NEt_3 und DMAP in CH_2Cl_2 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ in 79% Ausbeute verestert (Abbildung 66). Für die Bildung des Vinyljodides **4-3** wurde zunächst die TIPS-Gruppe unter Einsatz von TBAF· $3\text{H}_2\text{O}$ in THF bei RT abgespalten. Unter diesen Bedingungen wurden auch die TBS-Gruppen an der Diol-Einheit entfernt, die Ausbeute der Silylether-Spaltung betrug 91%. Eine direkte Einführung des Iodides an die Dreifachbindung nach Kim *et al.*⁸⁸ mit AgF und NIS in DMF war hier nicht möglich.

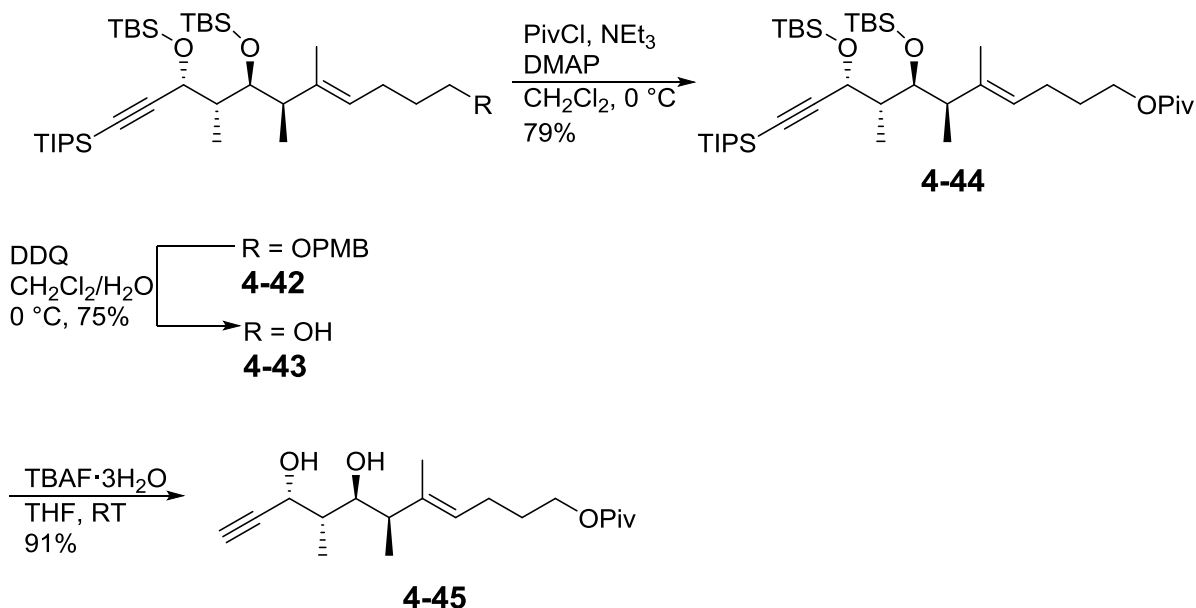


Abbildung 66 Darstellung des Diols **4-45**.

Das Diol **4-45** wurde nachfolgend in einer Ausbeute von 84% unter Einsatz von 2,2-Dimethoxypropan und PPTS in CH_2Cl_2 als Acetonid geschützt. Mit der Darstellung des Acetonides **4-46** konnte die *anti*-Konformation der Diol-Einheit erneut bestätigt werden. Wie von Rychnowski beschrieben, sind die ^{13}C -Verschiebungen der beiden Methyl-Gruppen des Acetonids im Alken ähnlich und betragen 23.16 ppm und 26.91 ppm, sowie für das quartäre Kohlenstoffatom 100.64 ppm. Die Einführung des Iods an die Dreifachbindung erfolgte mit I_2 und DMAP in Toluol bei $50\text{ }^\circ\text{C}$, wobei die Ausbeute hierbei 92% betrug.⁸⁹ Im letzten Schritt wurde die Dreifachbindung mit NsNHNH_2 und NEt_3 in THF bei RT zum *cis*-Alken **4-3** reduziert. Die Ausbeute betrug 87% (Abbildung 67).⁹⁰

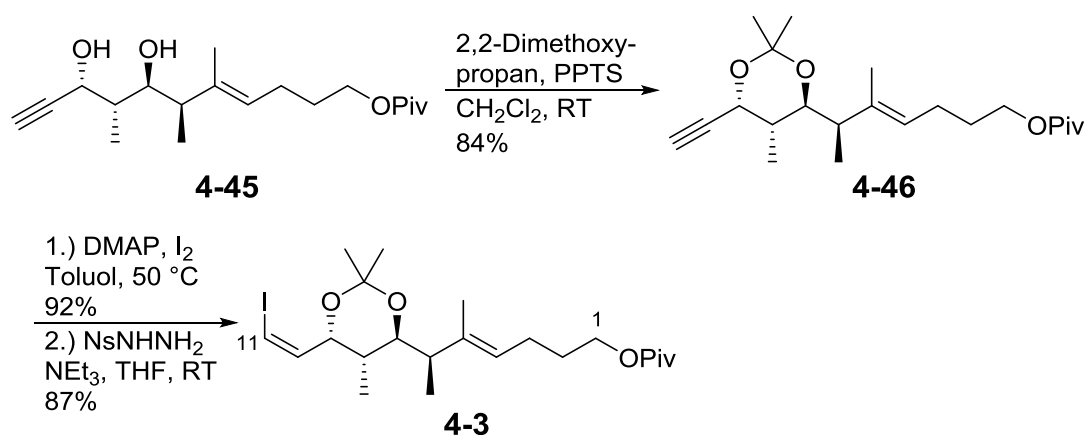


Abbildung 67 Fertigstellung des C1-C11 Fragments **4-3**.

Somit konnte das Fragment **4-3** erfolgreich in einer Gesamtstufenzahl von 15 Stufen, ausgehend vom literaturbekannten Keton (*R*)-**2-24** und einer Gesamtausbeute von 14% dargestellt werden. Nachfolgend soll nun die Darstellung des zweiten Fragments **4-4** erörtert werden.

4.3 Synthese von Fragment 4-4

4.3.1 Darstellung der Stereozentren C14 und C15 mittels Marshall-Tamaru-Reaktion

Unter der Vorlage von Dr. V. Navickas^{17,19} wurde ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Phosphonat **4-48** und dem Methylglyoxal-1,1-dimethylacetal (**4-47**) in einer HWE Reaktion der ungesättigte Ester dargestellt. Dieser wurde ohne Aufreinigung mit DIBAL-H (2.5 äq) in CH₂Cl₂ bei -80 °C zum Allylalkohol **4-49** reduziert. Die Schützung des Allylalkohols **4-50** erfolgte mittels TBDPSCI und Imidazol in CH₂Cl₂ bei 0 °C und führte zu einer Gesamtausbeute von 53% über drei Stufen (Abbildung 68).

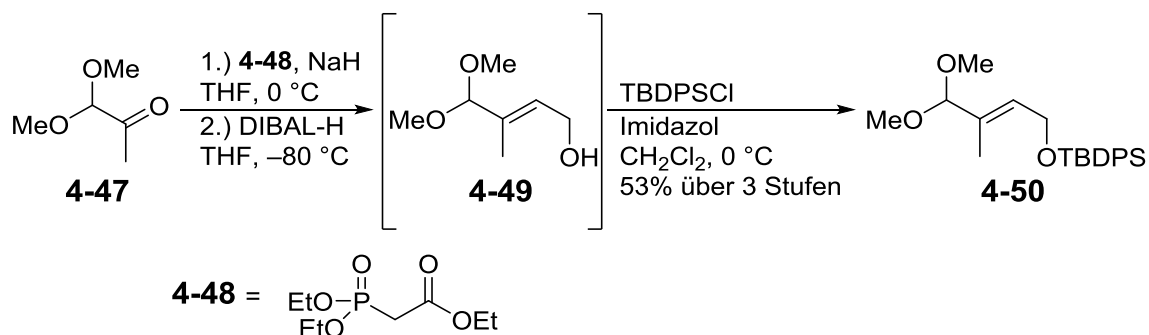


Abbildung 68 Darstellung von Dimethylacetal **4-50**.

Anschließend wurde das Dimethylacetal unter Verwendung von 0.5 äq PPTS in feuchtem Aceton und Erhitzen unter Rückfluss gespalten⁹¹, die Ausbeute des Enals **4-51** betrug 99%. Das chirale Marshall-Tamaru Reagenz wurde nach literaturbekannter Methode⁹² ausgehend vom (*R*)-TMS-Butinol⁹³ **4-52** mit MsCl und NEt₃ in CH₂Cl₂ bei 0 °C in einer Ausbeute von 98% synthetisiert (Abbildung 69).

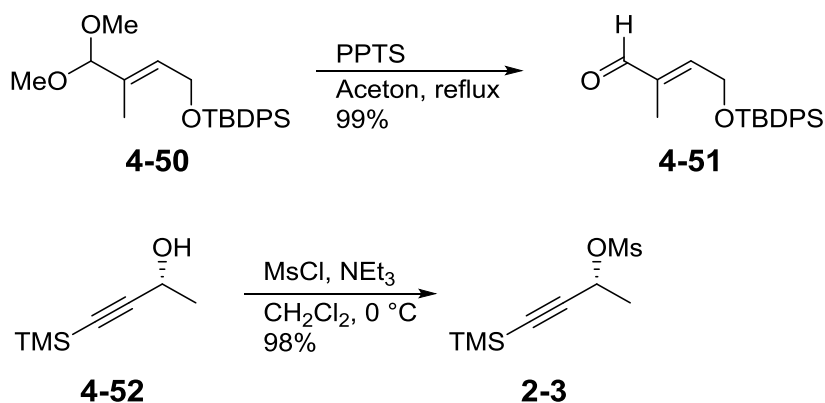


Abbildung 69 Darstellung der Edukte für die Marshall-Tamaru-Reaktion.

Nach Erhalt der Edukte für die Marshall-Tamaru-Reaktion^{94,95,96} konnte das Additionsprodukt **4-53** mithilfe des Katalysatorsystems Pd(OAc)₂ (5 mol-%) und PPh₃ (5 mol-%), sowie 3 äq ZnEt₂ in THF in 64%-iger Ausbeute realisiert werden. Das Produkt wurde als einziges Diastereomer erhalten. Dies ist dadurch zu erklären, dass sich im ÜZ das Allenylzink-Intermediat und der Aldehyd sich so anordnen, dass eine möglichst geringe sterische Hinderung der Reste ermöglicht wird (Abbildung 70). Bei der Reaktion entstanden mehrere Nebenprodukte, was die mäßige Ausbeute von 64% der Reaktion erklären könnte.

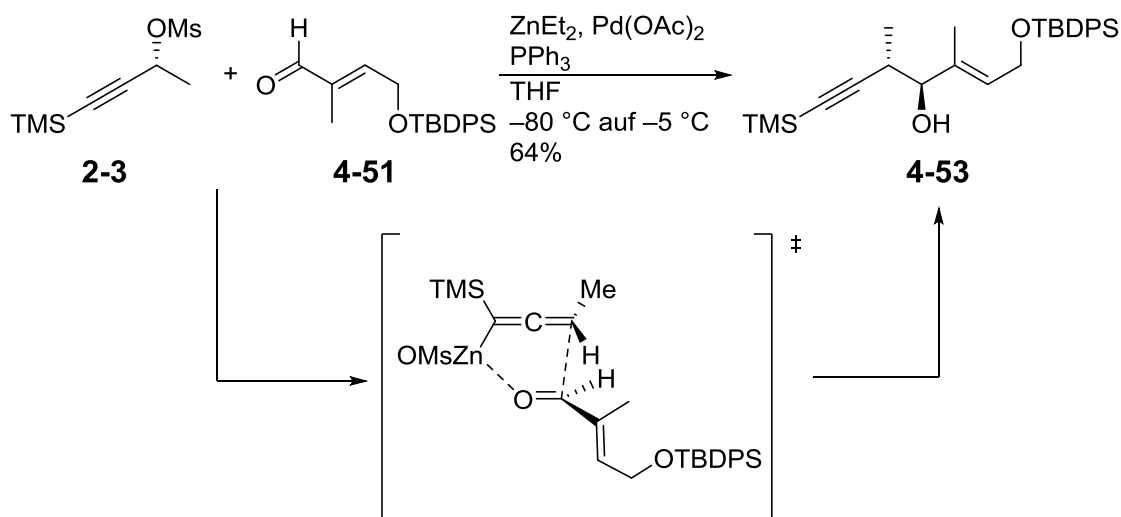


Abbildung 70 Marshall-Tamaru-Reaktion zur Bildung des Homopropargylalkohols **4-53**.

Die Stereochemie des entstandenen sekundären Allylalkohols **4-53** wurde wie bereits in der Synthese von Fragment **4-3**, mit der Mosher-Methode⁵⁴ überprüft. Hierfür wurde **4-53** mit 1.4 äq (*R*)- bzw. (*S*)-Mosher-Säure unter Steglich Bedingungen⁵⁵

verestert. Die Ausbeuten der jeweiligen Veresterungen waren sehr gering (1.5% (*S*)-Ester **4-54** und 4.1% (*R*)-Ester **4-55**). Zum einen war eine sehr geringe Umsetzung zu beobachten und zum anderen konnten durch die Aufreinigung mittels präparativer DC die Produkte nicht quantitativ isoliert werden. Jedoch war die isolierte Menge ausreichend, um eine $^1\text{H-NMR}$ -Analytik durchzuführen. Die zu erwartenden Hochfeldverschiebungen, induziert durch den Ringstrom des Phenyl-Rests (blau gekennzeichnet), sind in Abbildung 71 deutlich zu erkennen.

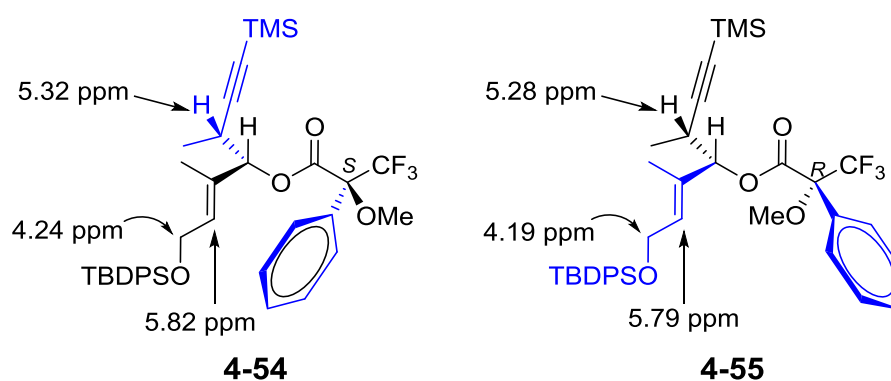


Abbildung 71 Mosher-Analyse.

Mit dem Erhalt des sekundären Alkohols **4-53** konnte die Synthese für das Fragment **4-4** angegangen werden.

4.3.2 Fertigstellung von Fragment **4-4**

Für die Fertigstellung des Fragments **4-4** musste zunächst der sekundäre Alkohol **4-53** geschützt werden. Mit 1.1 äq TESOTf und 1.2 äq 2,6-Lutidin in CH_2Cl_2 bei $-65\text{ }^\circ\text{C}$ wurde **4-53** verethert und man erhielt den Silylether **4-56** in 77% Ausbeute.⁹⁷ Nachfolgend wurde die TMS-Gruppe durch ein Iod substituiert, sodass mit 1.4 äq NIS und 0.2 äq AgNO_3 in DMF bei RT 92% Ausbeute erzielt wurden.^{98,99} Die (*Z*)-selektive Reduktion mit Kaliumazodicarboxylat¹⁰⁰ unter Verwendung von Pyridin und Eisessig in MeOH bei RT¹⁰¹ führte zum Vinyljodid **4-58** in 88% Ausbeute (Abbildung 72). Nach einem Iod-Lithium-Austausch mit *t*BuLi und anschließender Transmetallierung auf das Bu_3SnCl konnte man das Vinylstannan **4-4** in 86% Ausbeute isolieren.¹⁰²

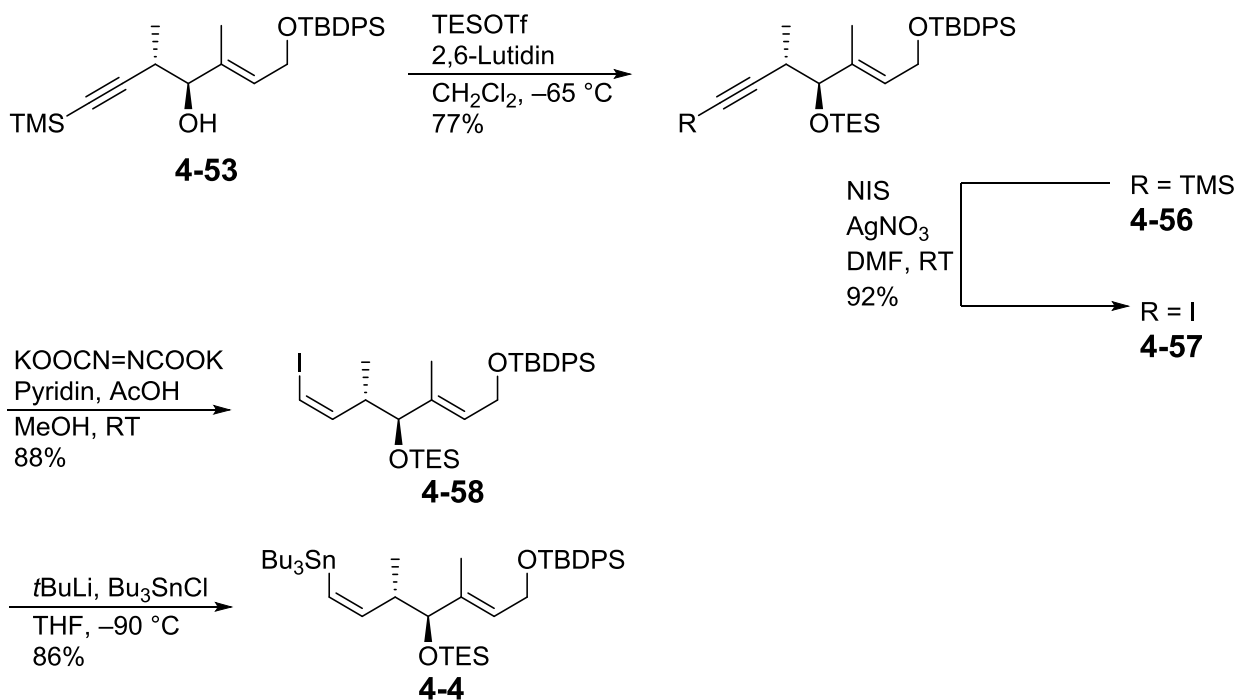


Abbildung 72 Fertigstellung Fragment **4-4**.

Erwähnenswert ist, dass das Stannan **4-4** sehr leicht protodestannyliert, weshalb bei der Aufarbeitung mit pH7-Puffer gearbeitet wurde. Ebenso wurde das Kieselgel der Trennsäule mit 1% NEt_3 im Laufmittel deaktiviert.

In neun Stufen, ausgehend vom Methylglyoxal-1,1-dimethylacetal (**4-47**) und einer Gesamtausbeute von 18%, wurde die Synthese des zweiten Bausteins für die Darstellung der Kernstruktur **4-1** erfolgreich durchgeführt.

4.4 Darstellung der Kernstruktur 4-63

4.4.1 Stille-Kupplung der Fragmente 4-3 und 4-4

Gemäß der retrosynthetischen Analyse sollten die beiden Fragmente **4-3** und **4-4** mittels Stille-Kupplung¹⁰³ verbunden werden. Die Umsetzung erfolgte mit 1.1 äq Vinyljodid **4-3** und 1 äq Stannan **4-4** mit 0.1 äq Pd(PPh₃)₄, 1.1 äq [Ph₂PO₂]⁻[BuN⁺] und 1.5 äq CuTC in entgastem DMF bei RT (Abbildung 73).¹⁰⁴ Bereits nach wenigen Minuten konnte die Bildung von Pd-Mohr (feinverteiltes schwarzes Pd-Pulver) beobachtet werden und als Folge stoppte die Reaktion.

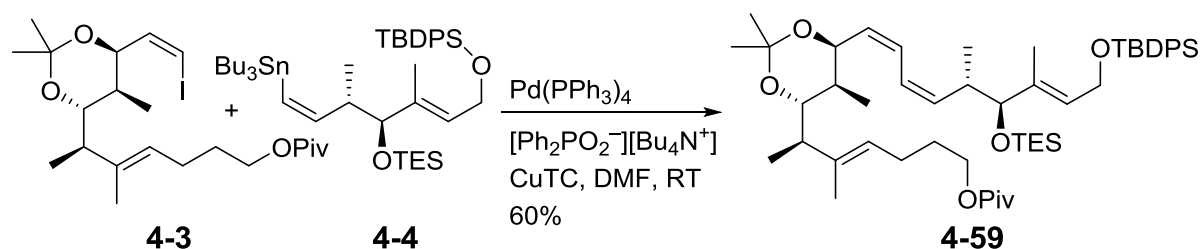
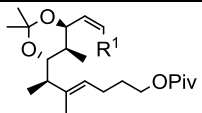
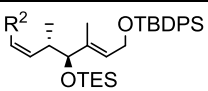


Abbildung 73 Stille-Kupplung zum (Z,Z) -Dien **4-59**.

Aufgrund der mäßigen Ausbeute von 60%, sollte die Reaktion näher betrachtet werden und weitere Optimierungen durchgeführt werden (siehe Tabelle 9). Die Zugabe der Additiv-Kombination [Ph₂PO₂]⁻[BuN⁺] und CuTC lieferte den besten Umsatz (Eintrag 1). Um den Einfluss des Zinnabfangreagenzes [Ph₂PO₂]⁻[BuN⁺] zu verstehen, wurde nur 1.5 äq CuTC zur Reaktion zugesetzt.¹⁰⁵ Es konnte die Bildung des Homokupplungsprodukts des Vinyljodids **4-3** beobachtet werden. Somit war das Abfangreagenz [Ph₂PO₂]⁻[BuN⁺] für das Stannan notwendig, um eine Kupplung zu ermöglichen. Eintrag 4 zeigt den Versuch mit 1.5 äq LiCl in THF bei 60 °C, dieses sollte als unterstützende Halogenidquelle dienen. THF wird häufig als Lösungsmittel in Stille-Kupplungen beschrieben.¹⁰⁶ Man erhoffte sich durch einen Polaritätswechsel des Lösungsmittels eine Ausbeuteerhöhung. Die Zugabe von 2 äq [Ph₂PO₂]⁻[BuN⁺] sollte hier die Produktbildung unterstützen, allerdings konnten nur Spuren des Kupplungsprodukts detektiert werden. Die Kupplung des Stannans **4-4** (1.1 äq) mit dem Bromanalogon des Vinyljodids **4-3** (1 äq), unter Verwendung von 0.1 äq Pd(PPh₃)₄, 1.1 äq [Ph₂PO₂]⁻[BuN⁺] und 1.5 äq CuTC in DMF, lieferte nahezu gleiche Ausbeuten (einmalig für das Vinyljodid 78% und für das Vinylbromid 73%, siehe

Eintrag 5). Ein Wechsel auf das entsprechende Vinylbromid wurde auch deswegen verworfen, da dessen Darstellung geringere Ausbeuten (41% über zwei Stufen) im Vergleich zum Vinyljodid **4-3** (80% über zwei Stufen) lieferte. Auch ein Tausch der Funktionalitäten führte zu keiner Verbesserung der Kupplungsreaktion, so dass nur geringe Spuren des Produkts gebildet wurden (Eintrag 6). Es wurde hauptsächlich eine Protodestannylierung festgestellt (Tabelle 7).

Tabelle 7 Zusammenfassung der Stille-Kupplungen.

			Reagenzien/Bedingungen	Beobachtung
1	$R^1 = I$	$R^2 = Bu_3Sn$	0.1 äq Pd(PPh ₃) ₄ , 1.1 äq [Ph ₂ PO ₂ ⁻][BuN ⁺], 1.5 äq CuTC, DMF, RT	60% isolierte Ausbeute (Einmalig 78%)
2	$R^1 = I$	$R^2 = Bu_3Sn$	0.1 äq Pd(PPh ₃) ₄ , DMF, RT	Keine Produktbildung
3	$R^1 = I$	$R^2 = Bu_3Sn$	0.1 äq Pd(PPh ₃) ₄ , 1.5 äq CuTC, DMF, RT	Keine Produktbildung
4	$R^1 = I$	$R^2 = Bu_3Sn$	0.1 äq Pd(PPh ₃) ₄ , 2 äq [Ph ₂ PO ₂ ⁻][BuN ⁺], 1.5 äq LiCl, THF, 60 °C	Spuren an Produkt
5	$R^1 = Br$	$R^2 = Bu_3Sn$	0.1 äq Pd(PPh ₃) ₄ , 1.1 äq [Ph ₂ PO ₂ ⁻][BuN ⁺], 1.5 äq CuTC, DMF, RT	Ähnliche Ausbeute wie in Eintrag 1 (73%)
6	$R^1 = SnBu_3$	$R^2 = I$	0.1 äq Pd(PPh ₃) ₄ , 1.1 äq [Ph ₂ PO ₂ ⁻][BuN ⁺], 1.5 äq CuTC, DMF, RT	Spuren an Produkt

Das ursprüngliche Katalysatorsystem, 0.1 äq Pd(PPh₃)₄, 1.1 äq [Ph₂PO₂⁻][BuN⁺], 1,5 äq CuTC in DMF bei RT, zeigte die besten Ergebnisse in der Stille-Reaktion und diese Bedingungen wurden daher letztendlich beibehalten.

4.4.2 Fertigstellung der Kernstruktur **4-63**

Als nächstes sollte die Kernstruktur **4-63** fertiggestellt werden. Hierfür wurde der Piv-Ester gespalten, was unter reduktiven Bedingungen mit 2.5 äq DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ eine Ausbeute von 74% ergab. Nachfolgend wurde der primäre Alkohol **4-60** unter Stark-Bedingungen¹⁰⁷ (0.1 äq TPAP, 10 äq $\text{NMO}\cdot\text{H}_2\text{O}$) zur Carbonsäure **4-61** in 80% Ausbeute umgesetzt (Abbildung 74).

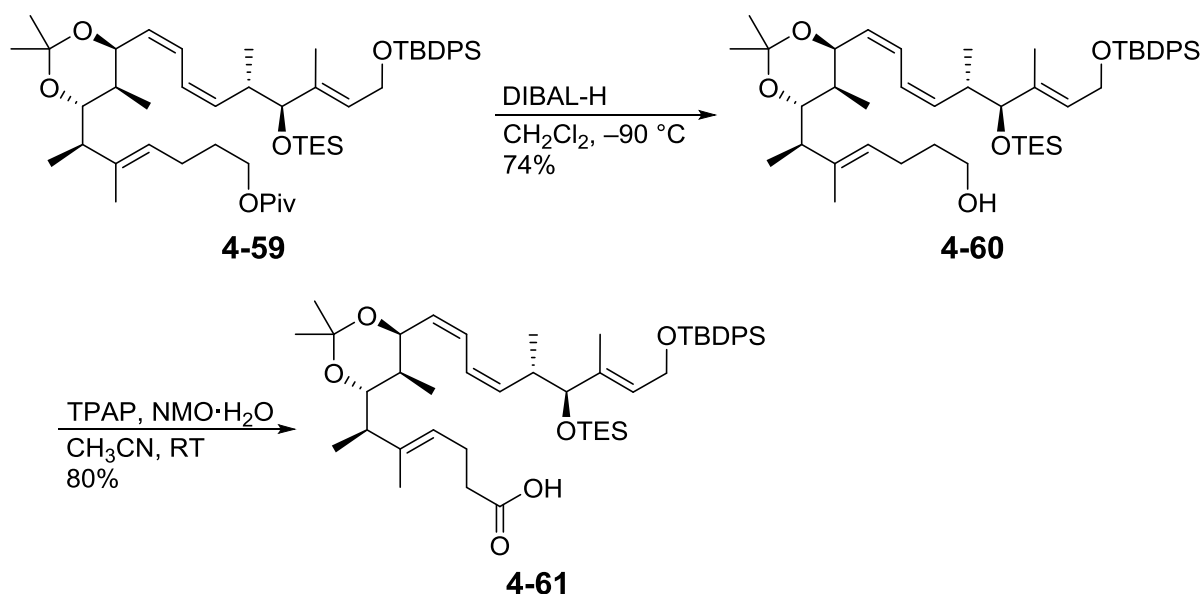


Abbildung 74 Darstellung von Säure **4-61**.

Der anschließende Versuch, eine selektive Spaltung des TES-Ethers¹⁰⁸ durchzuführen, gelang mit 0.3 äq PPTS in EtOH bei RT, jedoch führte dies zu geringen Ausbeuten ($< 32\%$), da ebenfalls eine Entschützung des Diols stattgefunden hatte. Die Folgereaktion, welche die Yamaguchi-Makrolactonisierung war, konnte das gewünschte Makrolacton nicht liefern. Man ging davon aus, dass durch die Acetonid-Einheit das Molekül eine ungünstige Geometrie für die Makrolactonisierung hatte. Deswegen wurde mittels 3 äq PPTS in MeOH bei $35\text{ }^\circ\text{C}$ eine Spaltung des TES-Ethers, sowie auch des Acetonids durchgeführt.¹⁰⁹ Die Ausbeute war auch hier mit 24% sehr gering. Die Ausbeute der Entschützung konnte mit einem Gemisch aus 3 N $\text{HCl}_{(\text{aq})}/\text{AcOH}$ in THF bei RT auf 58% gesteigert werden, jedoch waren auch hier mehrere Nebenprodukte zu erkennen. Durch eine anschließende Yamaguchi-Makrolactonisierung mit einem großen Überschuss von

21 äq 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, 50 äq NEt_3 und 62 äq DMAP konnte das Makrolacton **4-63** in 71% Ausbeute gebildet werden (Abbildung 75).

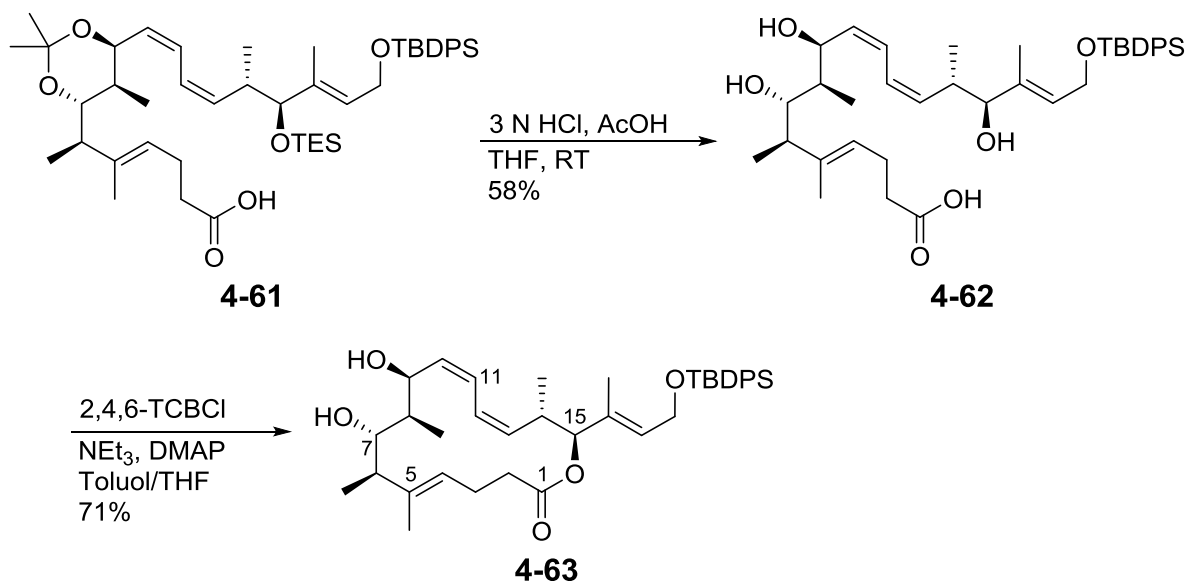


Abbildung 75 Darstellung Makrolacton **4-63**.

Vergleiche der ^{13}C -NMR Daten des Naturstoffs aus der Literatur mit der Kernstruktur **4-63** zeigten gute Übereinstimmungen in ihren chemischen Verschiebungen. Zudem zeigten die Signale im ^1H -NMR für die olefinischen Protonen, sowie für die Protonensignale für 15-H und 7-H ähnliche Verschiebungen und Kopplungskonstanten (siehe Tabelle 8). Dies lässt auf gute Übereinstimmungen für Stereochemie, sowie Konformation der Moleküle schließen.

Tabelle 8 Vergleich der ^{13}C - und ^1H -NMR Signale von **1-8** und **4-63**.

C-Atom- nummer	^{13}C von 1-8 in CD_2Cl_2 (in ppm)	^{13}C von 4-63 in CDCl_3 (in ppm)	^1H von 1-8 in CD_2Cl_2 (in ppm)	^1H von 4-63 in CDCl_3 (in ppm)
1	172.2	172.10		
7	78.2	80.16	3.26 (d, $J = 9.6$ Hz)	3.47 (d, $J = 10.1$ Hz)
9	67.6	64.95	5.89 (d, $J = 10.0$ Hz)	5.09 (d, $J = 9.6$ Hz)
10	128.5	130.98	5,53 (ddt, $J = 10.7,$ 10.0, 1.4 Hz)	5,59 (dd, $J = 10.4,$ 10.4 Hz)
11	126.2	124.95	6.38 (ddt, $J = 12.0,$ 10.9 Hz)	6.44 (dd, $J = 11.2,$ 11.2 Hz)
12	124.4	123.70	6.53 (ddt, $J = 11.8,$ 11.0, 1.0 Hz)	6.28 (dd, $J = 11.2,$ 11.2 Hz)
13	137.6	136.49	5.35 (ddt, $J = 10.8,$ 10.2, 1.4 Hz)	5.35 (dd, $J = 10.6,$ 10.6 Hz)
15	82.5	82.20	5.07 (d, $J = 10.3$ Hz)	5.07 (d, $J = 10.4$ Hz)
6-CH₃	16.5	15.94	1.12 (d, $J = 6.7$ Hz)	1.12 (d, $J = 7.3$ Hz)
8-CH₃	12.5	11.72	1.08 (d, $J = 7.3$ Hz)	1.14 (d, $J = 6.6$ Hz)
14-CH₃	16.6	16.50	0.87 (d, $J = 6.7$ Hz)	0.85 (d, $J = 6.6$ Hz)

Somit gelang es, die Kernstruktur **4-63** in insgesamt 20 Stufen, ausgehend von der längsten linearen Sequenz, in einer Gesamtausbeute von 1.3% darzustellen.

4.4.3 Einführung der Seitenkette mittels einer Julia-Kocienski-Olefinierung

Nachdem die Kernstruktur erfolgreich aufgebaut wurde, sollte als nächstes die Knüpfung mit der Seitenkette erfolgen. Zunächst sollte das Diol im Makrolacton **4-63** MEM-geschützt werden, wofür **4-63** mit 2.4 äq MEMCl und 2.5 äq DIPEA in CH_2Cl_2 bei RT gerührt wurde. Da nach 3 h Rühren bei RT noch überwiegend Edukt vorhanden war, gab man weitere 2.4 äq MEMCl und 2.5 äq DIPEA hinzu. Nach weiteren 16 h wurde etwa die Hälfte des Edukts umgesetzt, sodass man zur Unterstützung der Veretherung ein wenig TBAI zugab. Dies führte zur vollständigen Umsetzung des Edukts (Abbildung 76). Das isolierte Produkt zeigte allerdings im ^1H -NMR nur eine Mono-Schätzung der Diol-Funktion, was durch eine massenspektrometrische Analyse bestätigt wurde. Es wurde vermutet, dass aufgrund

der Konformation des Makrolactons und der Methylgruppen an C6 und C8 die OH-Gruppe an C7 schwer zugänglich ist. Daher wurde eine Schützung mit der kleineren MOM-Gruppe versucht. Hier wurde das Makrolacton **4-63** mit 3.5 äq MOMCl und 3.5 äq DIPEA mit ein wenig TBAI in CH₂Cl₂ bei RT gerührt. Da nach 24 h kein vollständiger Umsatz zu sehen war, wurde der Reaktionsmischung erneut die gleiche Menge MOMCl und DIPEA zugesetzt (Abbildung 76). Auch hier war nach Auswertung des ¹H-NMR Spektrums nur das mono-geschützte Diol nachzuweisen. Man ging davon aus, dass keine Reaktion erfolgen konnte, weil vermutlich aufgrund der benachbarten CH₃-Gruppen eine sterische Abschirmung der 7-OH stattfand.

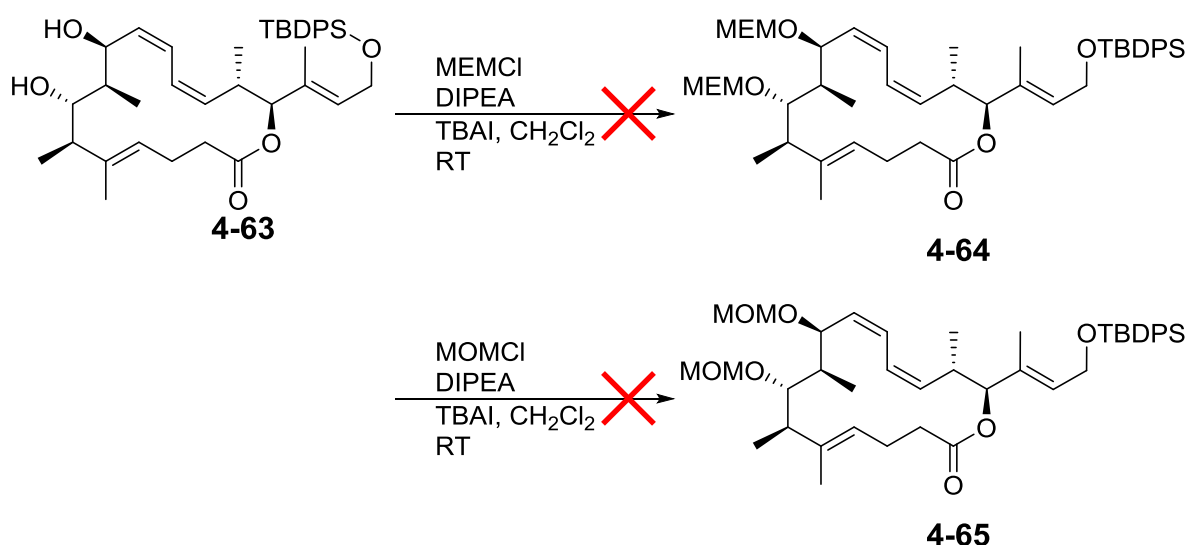


Abbildung 76 Versuche zur doppelten Schützung der Diol-Funktion im Lacton **4-63**.

Nichtsdestotrotz wurde am mono-MEM-geschützten Makrolacton eine Silyletherspaltung mithilfe von TBAF·3H₂O getestet. Diese Reaktion verlief quantitativ, somit wurde dieses Produkt direkt einer Oxidation mit MnO₂ unterzogen.¹¹⁰ Diese Bedingungen sollten den allylischen Alkohol selektiv oxidieren. Es konnte kein vollständiger Umsatz des Edukts beobachtet werden und eine Analyse des Massenspektrums ergab, dass kein Produkt gebildet wurde. Daher wurde angedacht, dass die Oxidation mit frisch gefälltem MnO₂ erneut in einem Testansatz durchgeführt werden sollte. Die Beobachtung der Reaktion mittels DC zeigte die Bildung eines unpolaren Produkts, welches dem Aldehyd entsprach. Deswegen sollte dieser Testansatz nun direkt weiter in einer Julia-Kocienski-Reaktion^{111,112} verwendet werden. Um diesen Plan zu testen, sollte die einfache Seitenkette **4-69** verwendet werden. Diese wurde zuvor durch eine Mitsunobu-

Reaktion aus **4-66** und **4-67** und anschließender Oxidation mit $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Ethanol}$ in das Sulfon **4-69** überführt. Die Ausbeute betrug in 85% über zwei Stufen (Abbildung 77).

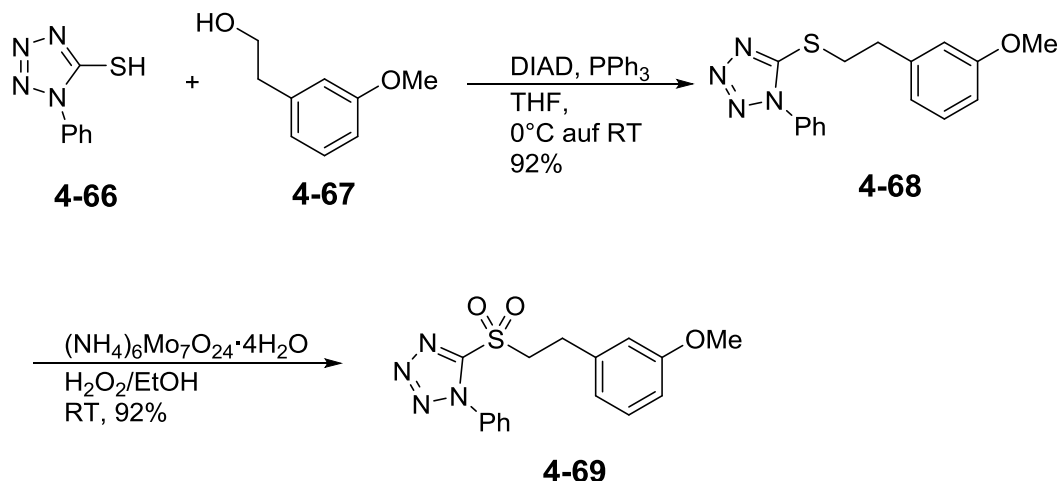


Abbildung 77 Darstellung von Sulfon **4-69**.

Die Julia-Kocienski-Reaktion wurde mit den Bedingungen nach Kotake *et al.*¹¹³ durchgeführt, dafür wurden 1.5 äq Sulfon zunächst mit 2.6 äq KHMDS in THF bei -78°C deprotoniert und anschließend mit dem vermuteten Aldehyd versetzt. Die Reaktionsmischung zeugte jedoch eine Reihe von Nebenprodukten, von denen keines das Olefinierungsprodukt darstellte (Abbildung 78).

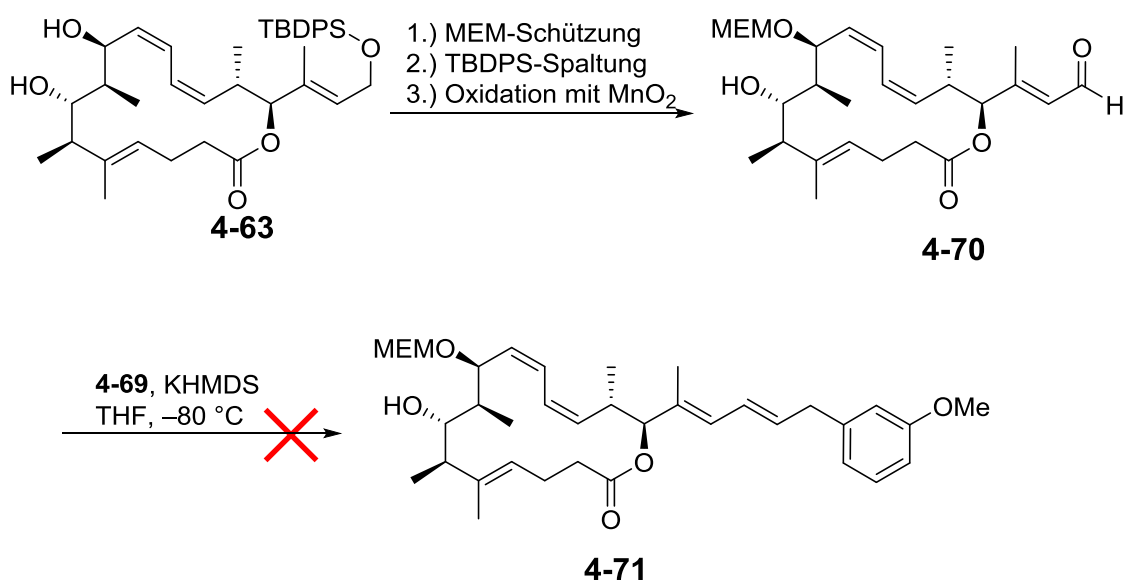


Abbildung 78 Testreaktion zur Julia-Kocienski-Olefinierung zwischen dem α,β -ungesättigten Aldehyd und dem Sulfon **4-69**.

Die Idee, erst die Carbamat-Gruppe einzuführen und nachfolgend die Oxidation durchzuführen, sollte alternativ getestet werden. Die Darstellung des Carbamats erfolgte durch Zugabe von Trichloracetylisocyanat zu einer Lösung aus Diol **4-63** in CH_2Cl_2 bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$. Nach Zugabe von MeOH wurde das Rohprodukt auf einer basischen Aluminiumoxid-Säule (Alox-B) hydrolysiert (Abbildung 79). Es bildete sich eine Mischung aus dem C9 und C7 Carbamat im Verhältnis von etwa 3:1 C9/C7 aus.

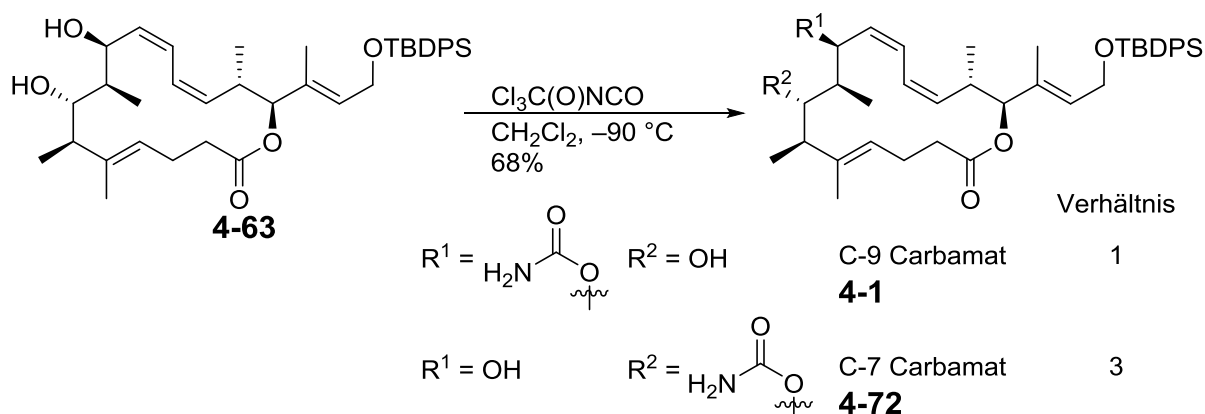


Abbildung 79 Darstellung von C9 und C7 Carbamat.

Im $^1\text{H-NMR}$ der beiden Regioisomere ist deutlich zu erkennen, dass im C9 Carbamat das 9-H Dublett-Signal von 5.09 ppm nach 6.24 ppm verschoben ist. Dieses weist eine Kopplungskonstante von $J = 9.9\text{ Hz}$ auf und stimmt mit dem Naturstoff gut überein (Abbildung 80).

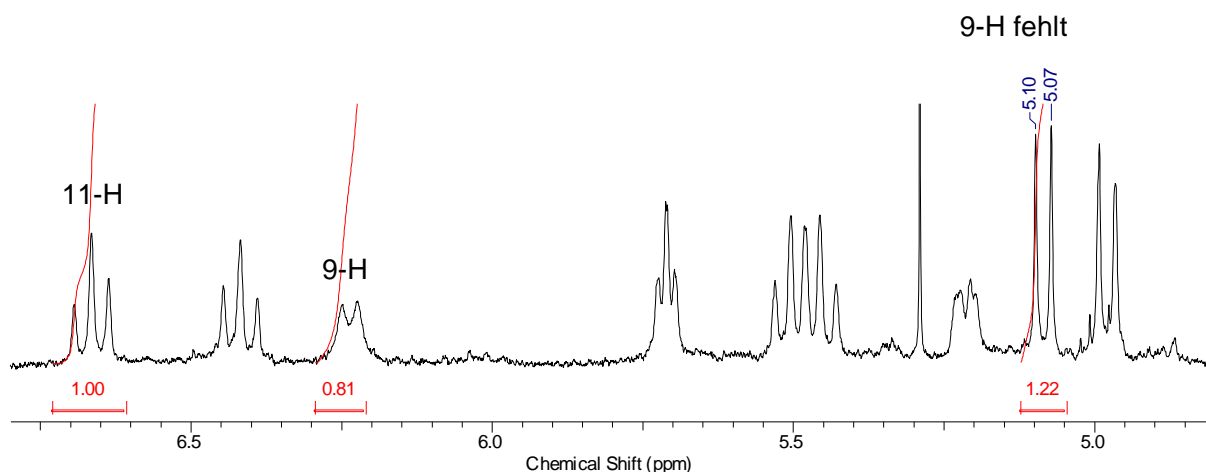
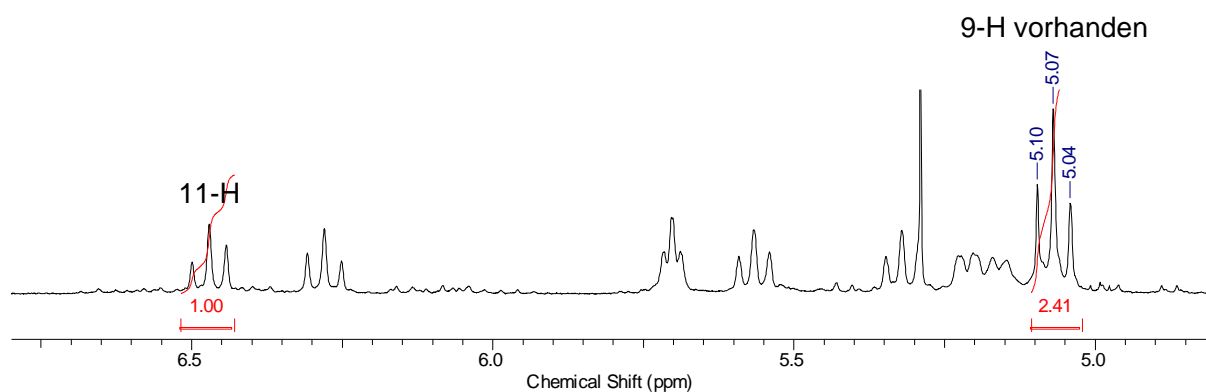
C9-Carbamat **4-1**C7-Carbamat **4-72**

Abbildung 80 Ausschnitt aus den ¹H-NMR Spektren des C9 und C7 Carbamate.

Für beide Carbamate wurde, wie oben beschrieben die Abspaltung der TBDPS-Gruppe durchgeführt. Das entstandene Produkt wurde anschließend direkt einer Oxidation mit MnO₂ unterzogen. Es konnte jedoch in beiden Fällen kein Aldehyd mittels Massenspektrometrie nachgewiesen werden, daher wurden keine weiteren Untersuchungen bezüglich der Julia-Kocienski-Reaktion unternommen.

Da eine Schützung der Diol-Funktion mit MEMCl, als auch mit MOMCl nicht vollständig ablief und auch die nachfolgenden Testreaktionen mit dem monogeschützten Makrolacton, sowie den Carbamaten keine vielversprechenden Ergebnisse lieferten, entschied man an dieser Stelle eine neue Retrosynthese zu erarbeiten.

4.5 Retrosynthese II

Das Makrolacton sollte weiterhin durch eine Yamaguchi-Lactonisierung dargestellt, sowie die (*Z,Z*)-Dien Einheit über eine Stille-Kupplung generiert werden, was zu den beiden Fragmenten **4-73** und **4-74a** führte. Das Vinyljodid **4-73** sollte über die bereits erarbeitete Synthese dargestellt werden, allerdings sollte die Acetonid-Schutzgruppe durch zwei TBS-Gruppen ersetzt werden. Grund dafür ist die geringe Stabilität des Vinyljodides **4-3**, welche verbessert werden ggf. durch eine Änderung der Schutzgruppe. Im Fragment **4-74a** sollte die *E,E*-Dien-Einheit erneut durch eine Julia-Kocienski-Olefinierung aus dem Aldehyd **4-75** generiert werden. Hier sollten in einer Fallstudie unterschiedliche Seitenketten verwendet werden, um die Robustheit des Synthesewegs zu überprüfen. Zum einen sollte der *m*-Methoxyphenyl-Rest und desweiteren eine Halogenverbindung, der *m*-Fluorphenyl-Rest, verwendet werden. Diese könnten außerdem, nach einer erfolgreichen Synthese interessante Kandidaten für biologische Zelltests darstellen. Der Aldehyd **4-75** soll, wie bereits beschrieben, über eine Marshall-Tamaru-Reaktion gebildet werden (Abbildung 81).

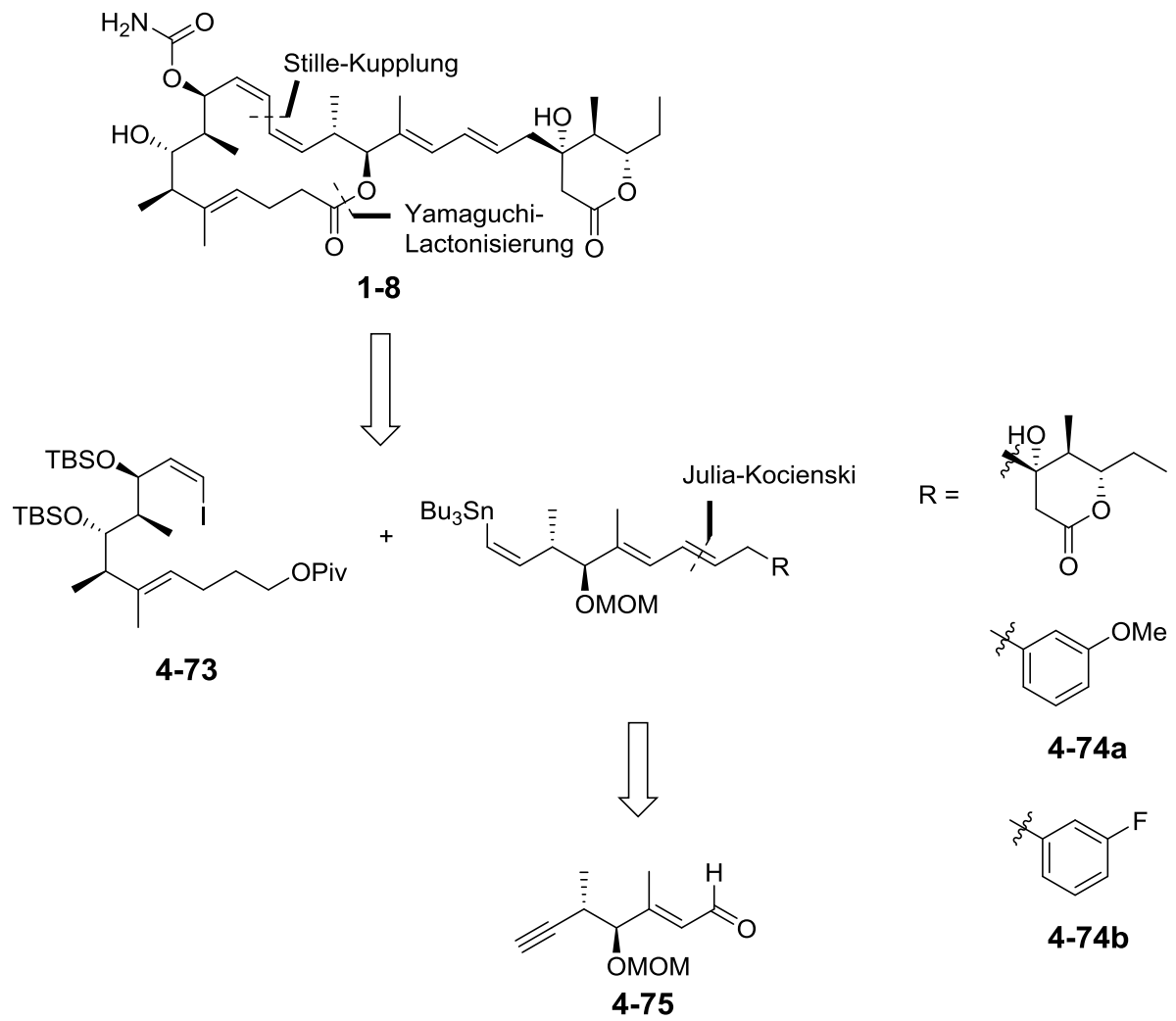


Abbildung 81 Retrosynthese II

4.6 Darstellung von Fragment 4-74a

4.6.1 Synthese von Aldehyd 4-75

Zur Darstellung des Stannans **4-74a** wurde zuerst das Marshall-Tamaru-Produkt **4-53** als MOM-Ether geschützt, dieser sollte eine Orthogonalität der Schutzgruppen nach der Stille-Kupplung gewährleisten. Hierfür wurde der sekundäre Alkohol mit 3 äq MOMCl, 3 äq DIPEA und 0.1 äq TBAI in CH₂Cl₂ bei 0 °C versetzt. Die Reaktion wurde anschließend 17 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt, sodass man 75% des MOM-Ethers **4-76** isolieren konnte. Nachfolgend wurde durch die Spaltung des TBDPS-Silylethers mit 2.2 äq TBAF·3H₂O in THF und Oxidation des entstandenen Allylalkohols **4-77** der Aldehyd **4-75** in einer Ausbeute von 73% über zwei Stufen dargestellt (Abbildung 82).

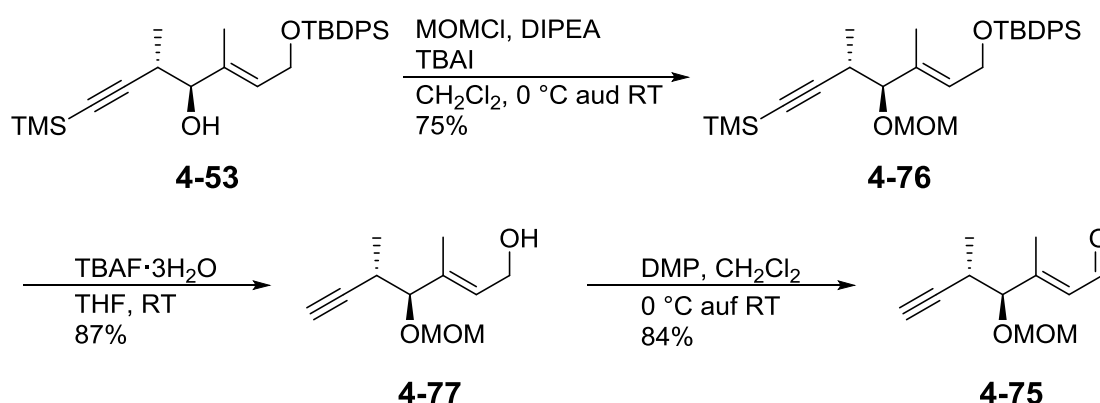


Abbildung 82 Darstellung des Aldehyds **4-75**.

4.6.2 Einführung der Seitenkette mittels Julia-Kocienski-Olefinierung

Mit der erfolgreichen Darstellung des Aldehydes **4-75** konnte nun die Julia-Kocienski-Reaktion erprobt werden (Abbildung 83).

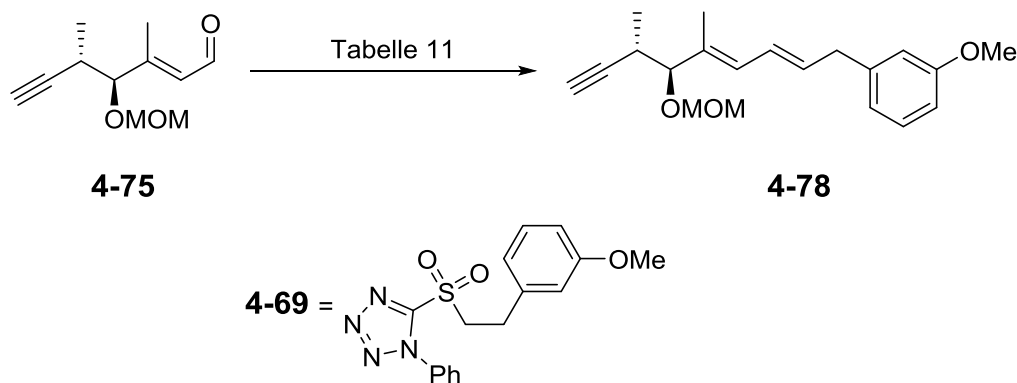


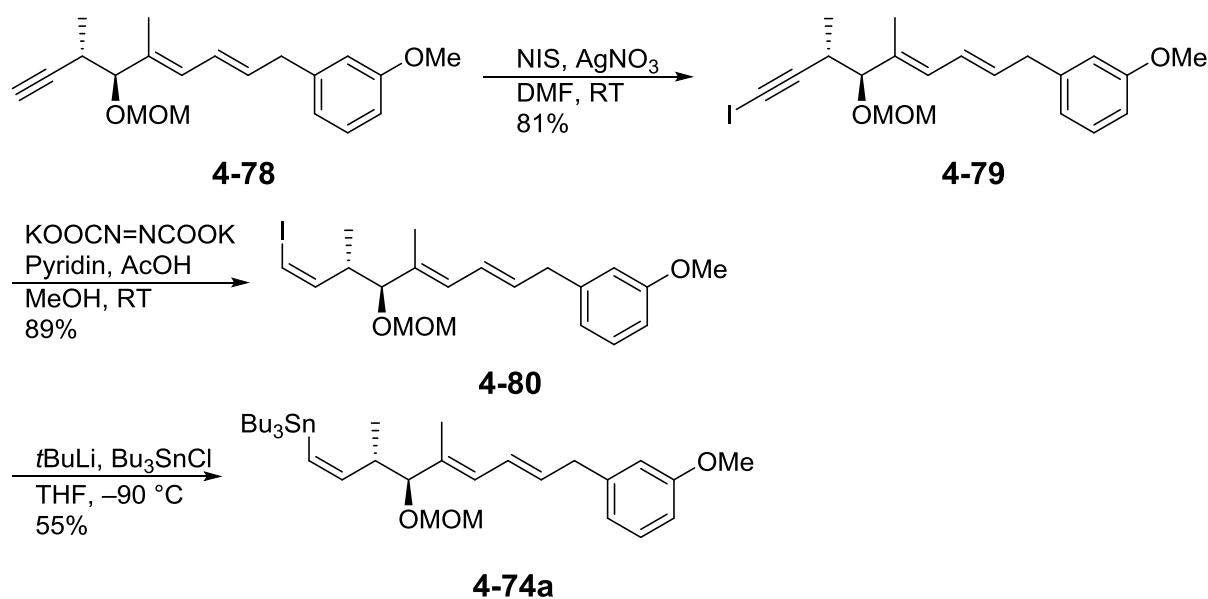
Abbildung 83 Julia-Kocienski-Olefinierung.

Es sollte zuerst der Einfluss der in der Literatur gängigsten Base für die Julia-Kocienski-Olefinierung untersucht werden. Hierfür wurde das Sulfon **4-69** mit leichtem Überschuss der jeweiligen Basen bei -80 °C in THF deprotoniert und anschließend mit einer Lösung des Aldehyds **4-75** in THF versetzt (Eintrag 1-3, Tabelle 9). Man konnte im Fall von LDA nur 16% und in den Fällen für NaHMDS und KHMDS nur 29% an Produkt **4-78** isolieren. Eine Studie durch Kocienski *et al.* beschrieb, dass bei 1-Phenyl-1*H*-tetrazoylsulfonen hervorragende Ausbeuten und (*E*)-Selektivitäten durch die Verwendung von KHMDS in DME erzielt werden konnten.¹¹⁴ Deswegen wurde **4-69** mit 1.2 äq KHMDS in DME bei -60 °C , gemäß einer Vorschrift von Shen¹¹⁵ durchgeführt (Eintrag 4, Tabelle 9). Die Ausbeute betrug lediglich 56% und konnte auch durch Zugabe von mehr Äquivalenten an Base nicht gesteigert werden (Eintrag 5, Tabelle 9).

Tabelle 9 Ergebnisse der Julia-Kocienski-Olefinierung zwischen dem Aldehyd **4-75** und dem Sulfon **4-69**.

	Sulfon 4-69 in äq	Base (äq)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1	1.2	LDA (1.3)	THF	-80 °C	16%
2	1.2	NaHMDS (1.3)	THF	-80 °C	29%
3	1.1	KHMDS (1.2)	THF	-80 °C	29%
4	1.1	KHMDS (1.2)	DME	-60 °C	56%
5	2.0	KHMDS (2.2)	DME	-60 °C	54%

Mit dem Kupplungsprodukt **4-78** konnte nun das Fragment **4-74a** hergestellt werden. Es wurde zuerst das Iodalkin **4-79** mithilfe von 1.2 äq NIS und 0.2 äq AgNO₃ in DMF in 81% Ausbeute gebildet. Anschließend wurde die Dreifachbindung unter Zuhilfenahme von 5 äq Kaliumazodicarboxylat, 6.4 äq Pyridin und 6 äq AcOH in MeOH Z-selektiv zum Vinyljodid **4-80** reduziert. Nach Lithiierung von **4-80** mit *t*BuLi und Transmetallierung auf das Bu₃SnCl, erhielt man das Stannan **4-74a** in 49% Ausbeute über zwei Stufen (siehe Abbildung 84).

**Abbildung 84** Darstellung von Fragment **4-74a**.

Die geringe Ausbeute aus der Stannylierung ist dadurch zu erklären, dass während der Reaktion weitere Nebenprodukte entstanden, wovon eines als protodestannyliertes Produkt mittels ¹H-NMR-Analyse nachgewiesen werden konnte. Nach Erhalt des Fragments **4-74a** sollte nun die Stille-Kupplung durchgeführt werden.

4.6.3 Stille-Kupplung der Fragmente **4-73** und **4-74a**

Vinyliodid **4-73** sollte als zweiter Reaktionspartner für die Stille-Kupplung synthetisiert werden. Hierfür wurde das Diol **4-45** zunächst als TBS-Ether geschützt. Man versetzte das Diol **4-45** mit 4.5 äq 2,6-Lutidin und 3 äq TBSOTf in CH₂Cl₂ bei 0 °C und erhielt den Di-TBS-Ether **4-81** in einer Ausbeute von 83% (siehe Abbildung 85). Anschließend wurde mit 5 äq I₂ und 1.5 äq DMAP in Toluol bei 50 °C das Iodalkin **4-82** in 96% Ausbeute generiert. Nach (*Z*)-selektiver Reduktion der Dreifachbindung mit 1.8 äq NsNHNH₂ und 1.8 äq NEt₃ in THF bei RT konnte das Fragment **4-73** erfolgreich in 85% Ausbeute dargestellt werden.

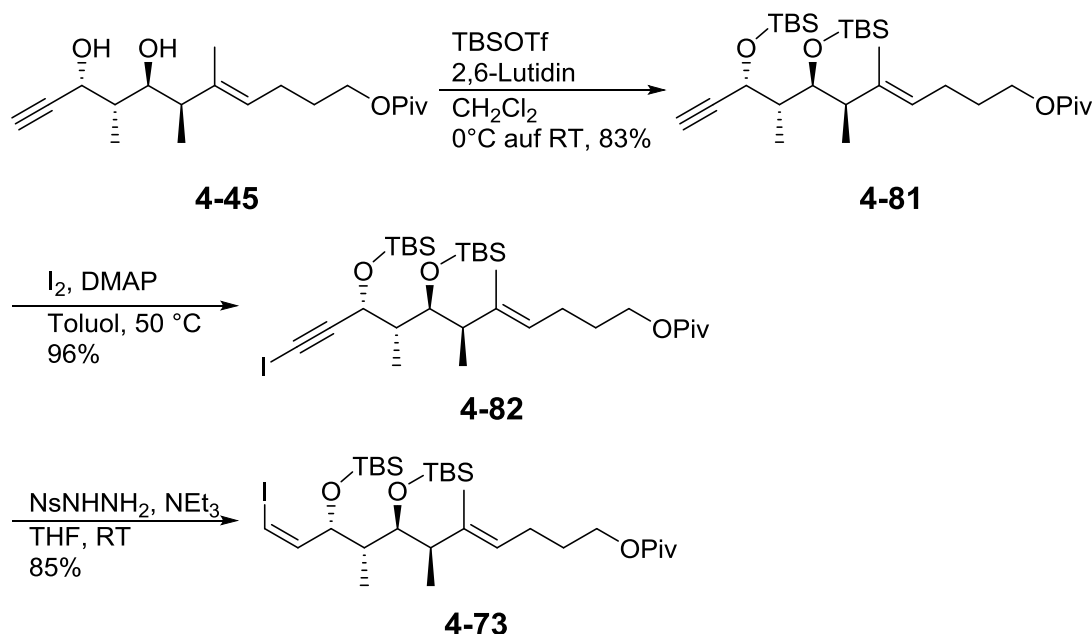


Abbildung 85 Darstellung des Vinyliodid **4-73**.

Wie vermutet, zeigte das Vinyliodid **4-73** deutlich höhere Stabilität im Vergleich zum Vinyliodid **4-3**. Während das Acetonid-geschützte **4-3** schon nach wenigen Stunden deutliche Zersetzung zeigte, konnte das TBS-geschützte Vinyliodid **4-73** über mehrere Monate ohne Anzeichen einer Zersetzung gelagert werden.

Mit der erfolgreichen Darstellung der Kupplungspartner **4-73** und **4-74a** konnte nun die Stille-Kupplung erfolgen. Hierfür wurde eine 1:1 Mischung von Vinyliodid **4-73** und Stannan **4-74a** mit 1.1 äq [Ph₂PO₂]⁻[Bu₄N⁺], 1.5 äq CuTC, 0.1 äq Pd(PPh₃)₄ und 0.4 äq PPh₃ in DMF bei RT zur Reaktion gebracht. Das zusätzliche PPh₃ sollte den Pd-Komplex stabilisieren, da bei vorherigen Stille-Kupplungen das Pd schon nach

wenigen Minuten aus der Reaktionsmischung als Pd-Mohr ausgefallen war. Somit war es möglich, eine quantitative Umsetzung der Fragmente zu erhalten, die isolierte Ausbeute der Kupplung betrug 83% (Abbildung 86).

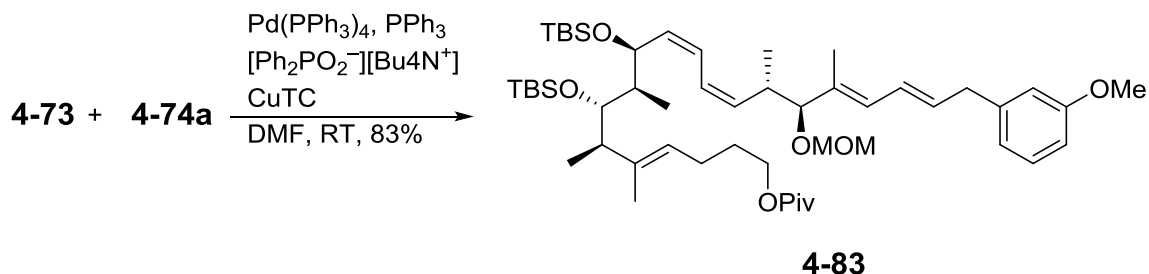


Abbildung 86 Stille-Kupplung der Fragmente **4-73** und **4-74a**.

Der entstandene Piv-Ester **4-83** wurde mit 3 äq DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ in 96%-iger Ausbeute reduziert. Anschließend wurde der erhaltene primäre Alkohol **4-84** in einer Stark-Oxidation zur Carbonsäure **4-85** umgesetzt, allerdings erhielt man nur eine Ausbeute von 27%. Eine zweistufige Sequenz, in welcher der Alkohol **4-84** erst mittels DMP zum Aldehyd ohne Isolierung in einer Pinnick-Reaktion¹¹⁶ zur Carbonsäure **4-85** oxidiert wurde, ergab eine Ausbeute von 69% (Abbildung 87).

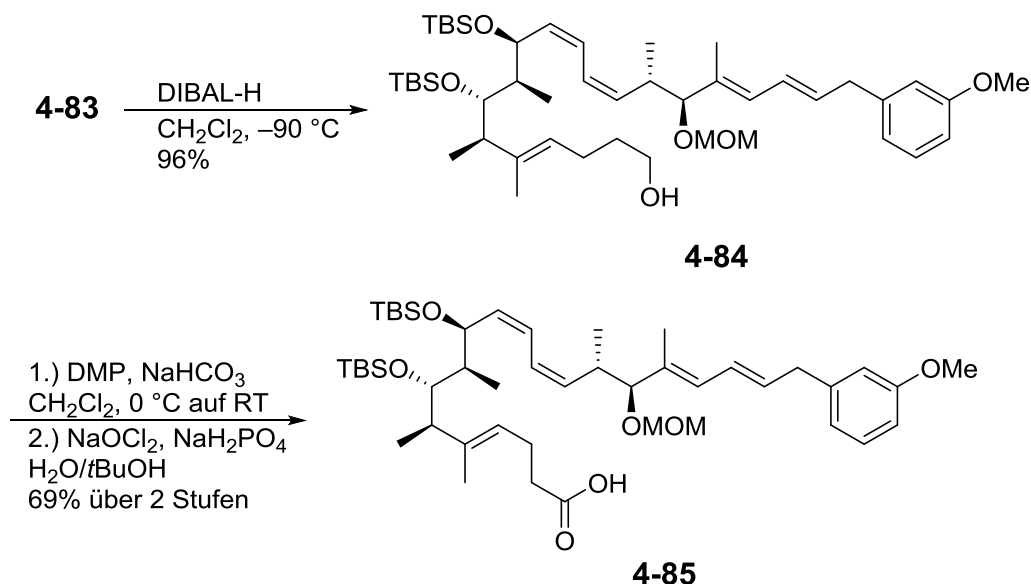


Abbildung 87 Darstellung der *seco*-Säure **4-85**.

Nun musste eine Abspaltung der MOM-Schutzgruppe erfolgen, damit die *seco*-Säure **4-86** gebildet werden konnte (Abbildung 88). Als erste Methode wurde die Entschützung nach Porco¹¹⁷ angewendet (Eintrag 1, Tabelle 10). Dafür wurde eine

Lösung des MOM-Ethers **4-85** in *i*PrOH mit CBr₄ bei RT gerührt. Dies führte allerdings zur Zersetzung des Moleküls ohne Bildung eines Hauptprodukts. Alternativ wurde eine Entschützung unter sauren Bedingungen gewählt. Allerdings konnte weder mit PPTS in *t*BuOH (Eintrag 2, Tabelle 10), noch mittels anderen sauren Methoden (konz. HCl in *i*PrOH, AcOH/1N HCl in THF oder AcCl in MeOH) eine Entschützung beobachtet werden (Eintrag 3-5, Tabelle 10). In allen Fällen konnte nur Zersetzung detektiert werden. Eine weitere MOM-selektive Entschützung mit LiBF₄¹¹⁸ in CH₃CN ergab ebenfalls keine Bildung des Produkts (Eintrag 6, Tabelle 10), ebenso wie die Methode durch Zugabe von TMSBr¹¹⁹ in CH₂Cl₂ bei –30 °C (Eintrag 7, Tabelle 10).

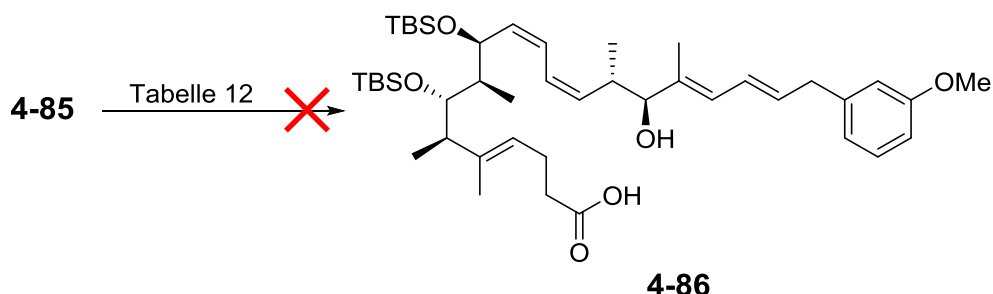


Abbildung 88 Entschützung der MOM-Schutzgruppe.

Tabelle 10 Übersicht über verwendete Methoden der MOM-Entschützung von **4-85**.

	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Beobachtung
1	4 äq CBr ₄	<i>i</i> PrOH	RT	Zersetzung
2	3 äq PPTS	<i>t</i> BuOH	reflux	Zersetzung
3	konz. HCl (aq) (3 Tropfen)	<i>i</i> PrOH	85 °C	Zersetzung
4	1 N HCl (aq), AcOH	H ₂ O/THF	RT	Zersetzung
5	Katalytisch AcCl	MeOH	RT	TBS-Gruppen Signale fehlen im NMR, jedoch MOM-Gruppe Signale noch enthalten
6	7.2 äq LiBF ₄	CH ₃ CN	75 °C	Zersetzung
7	5 äq TMSBr	CH ₂ Cl ₂	–30 °C	Keine Reaktion

Da keine Entschützung der MOM-Gruppe stattfand, musste eine andere Schutzgruppenchemie durchgeführt werden. Man entschied, den sekundären Alkohol

4-53 als TBS-Ether zu schützen, um durch eine globale Entschützung die Ausgangsverbindung für die Makrolactonisierung zu erhalten.

4.6.4 Darstellung des TBS-geschützten Aldehyds **4-89** und Julia-Kocienski-Olefinierung

Es sollte nun die Darstellung des TBS-geschützten Aldehyds **4-89** erfolgen. Ausgehend vom sekundären Alkohol **4-53**, der aus der Marshall-Tamaru-Reaktion hervorging, wurde dieser mithilfe von 1.2 äq TBSOTf und 1.8 äq 2,6-Lutidin in CH_2Cl_2 als TBS-Ether **4-87** in 91% Ausbeute geschützt. Die TBDPS-Gruppe wurde unter basischen Bedingungen, 10%-ige methanolische KOH Lösung, in 90% Ausbeute abgespalten. Anschließend wurde der Allylalkohol **4-88** mithilfe von DMP in CH_2Cl_2 oxidiert, um den Aldehyd **4-89** in 89% Ausbeute zu erhalten (Abbildung 89).

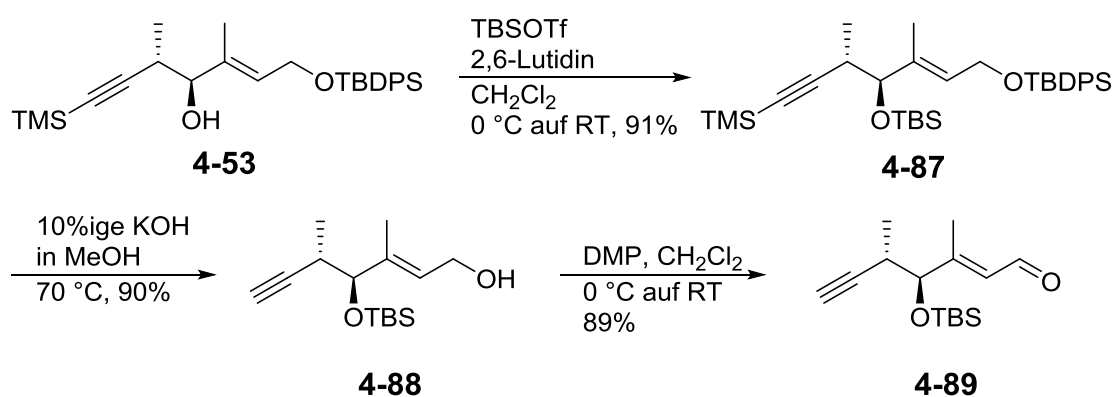


Abbildung 89 Darstellung von Aldehyd **4-89**.

Es sollten nun in einer Fallstudie zwei mögliche Seitenkettenanaloge gebildet werden. Die Seitenkettenanaloge könnten interessante Kandidaten für zytotoxische Zelltests darstellen, ebenso könnte aufgrund verschiedener Funktionalitäten die Robustheit der Syntheseroute überprüft werden. Daher sollte nun parallel zum Sulfon **4-69** das fluorierte Sulfon **4-92** in einer Julia-Kocienski-Olefinierung verwendet werden. Das Thiol **4-66** wurde dafür unter Mitsunobu-Bedingungen (DIAD, PPh_3) mit **4-90** verethert und anschließend mit $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{25}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in $\text{H}_2\text{O}_2/\text{EtOH}$ zum Sulfon **4-92** oxidiert. Die Ausbeute betrug 94% über zwei Stufen (siehe Abbildung 90).

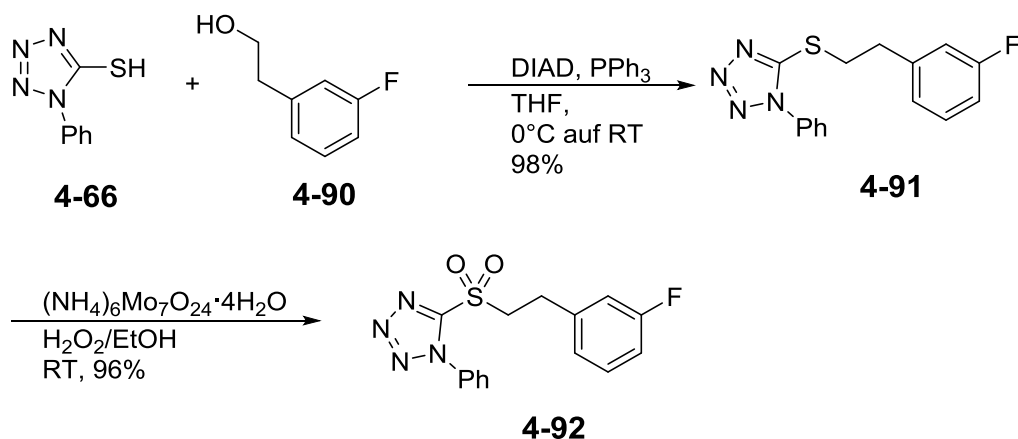


Abbildung 90 Darstellung von Sulfon **4-92**.

Nun folgte die Julia-Kocienski-Olefinierung des Aldehyds **4-89** mit je 2 äq des jeweiligen Sulfons (**4-69** und **4-92**) und 2.1 äq KHMDS in DME bei -60°C . Hier erhielt man 56% Ausbeute im Fall von **4-93** und 40% Ausbeute im Fall von **4-94** (Abbildung 91).

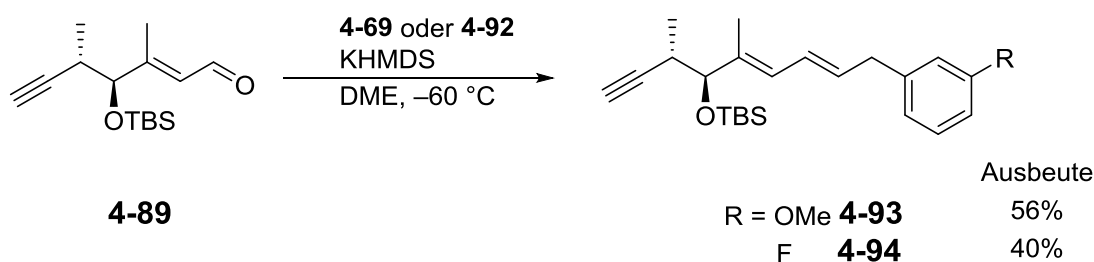


Abbildung 91 Julia-Kocienski-Olefinierung

Der nächste Schritt in der Syntheseroute war die Bildung der jeweiligen Iodalkine **4-95** und **4-96**. Diese wurden mithilfe von NIS und AgNO_3 in DMF in guten Ausbeuten, von jeweils etwa 80%, gebildet. Jedoch war die (*Z*)-selektive Reduktion der Dreifachbindung mit den vorher verwendeten Bedingungen (Kaliumazodicarboxylat, Pyridin und AcOH) nicht möglich. Daher wurde wie im Fragment **4-73** eine Reduktion mit 1.2 äq NsNHNH_2 und 1.2 äq NEt_3 in THF durchgeführt. Es wurde kein vollständiger Umsatz der Edukte beobachtet und man stellte fest, dass sich die Reduktionsprodukte sich schon nach wenigen Stunden zersetzten. Die Stannylierung mit $t\text{BuLi}$ und Bu_3SnCl in THF bei -90°C ergab im Fall der fluorierten Verbindung ebenfalls die Substitution der Fluorid-Funktion am Aromaten durch den Tributylzinn-

Rest. Die Bildung von Stannan **4-98** war nur in geringen Ausbeuten (< 35%) möglich (Abbildung 92).

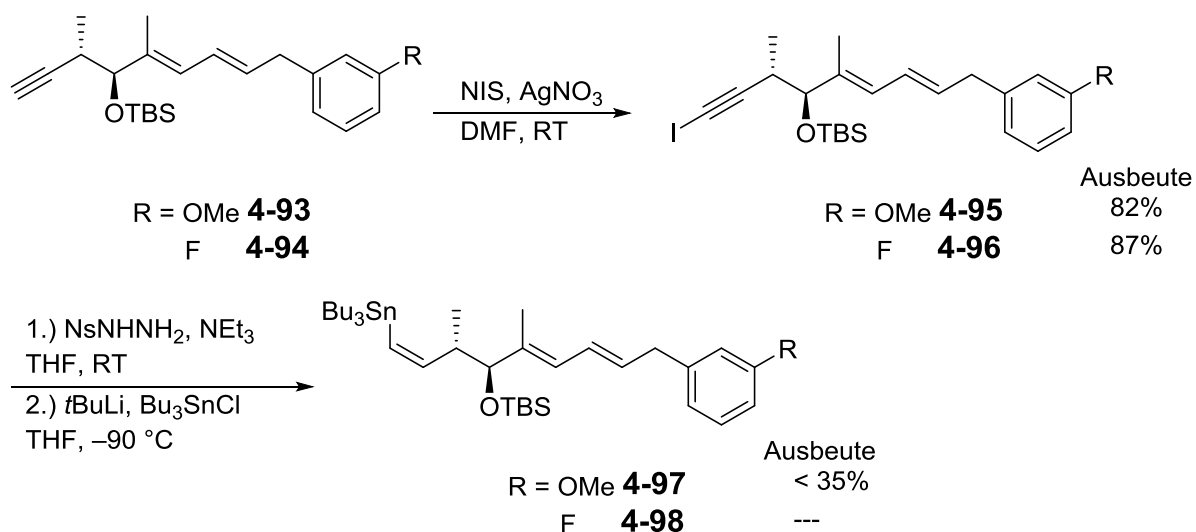


Abbildung 92 Iodolyse von **4-93** und **4-94** bzw. Bildung der Stannane **4-97** und **4-98**.

Es war unter diesen Reaktionsbedingungen (*t*BuLi, Bu₃SnCl) nicht möglich das fluorierte Stannan **4-98** darzustellen. Die Anforderung an die Syntheseroute war jedoch, dass diese unabhängig von den einzuführenden Seitenketten durchgeführt werden konnte. Da zudem das Stannan **4-97** in geringen Ausbeuten gebildet wurde, entschied man, eine neue Retrosynthese zu erarbeiten.

4.7 Retrosynthese III

In der Retrosynthese I sollte die Einführung der Seitenketten an der Kernstruktur **4-1** erfolgen. Dies war allerdings nicht möglich, da der erforderte Aldehyd nicht dargestellt werden konnte. Daher entschied man, in der darauffolgenden Retrosynthese II die Einführung der Seitenketten vor der Stille-Kupplung durchzuführen. Hier konnte nur das Stannan **4-97** in geringer Ausbeute dargestellt werden. Für das fluorierte Stannan **4-98** führte dieser Syntheseweg nicht zum Erfolg. Die Julia-Kocienski-Olefinierung sollte jedoch weiterhin die Methode der Wahl zur Kupplung der Seitenkette sein. Man entschied sich, dass die Einführung der Seitenketten nach der Stille-Kupplung durchgeführt werden sollte. Diese Änderung in der Retrosynthese sollte die Stannylierung an der fluorierten Verbindung umgehen, welche zur Retrosynthese III führte (Abbildung 93).

Wie zuvor auch sollte die Bildung des Makrolactons über eine Yamaguchi-Lactonisierung erfolgen. Die Einführung der Seitenketten sollte nun mittels der angestrebten Julia-Kocienski-Olefinierung am Aldehyd **4-101** durchgeführt werden. Der Aldehyd **4-101** könnte durch Stille-Kupplung der beiden Fragmente **4-73** und **4-102** gebildet werden. Die Bildung des Stannans **4-102** könnte durch die Schützung des Aldehyds **4-89**, als Ethylenglykolacetal erfolgen.

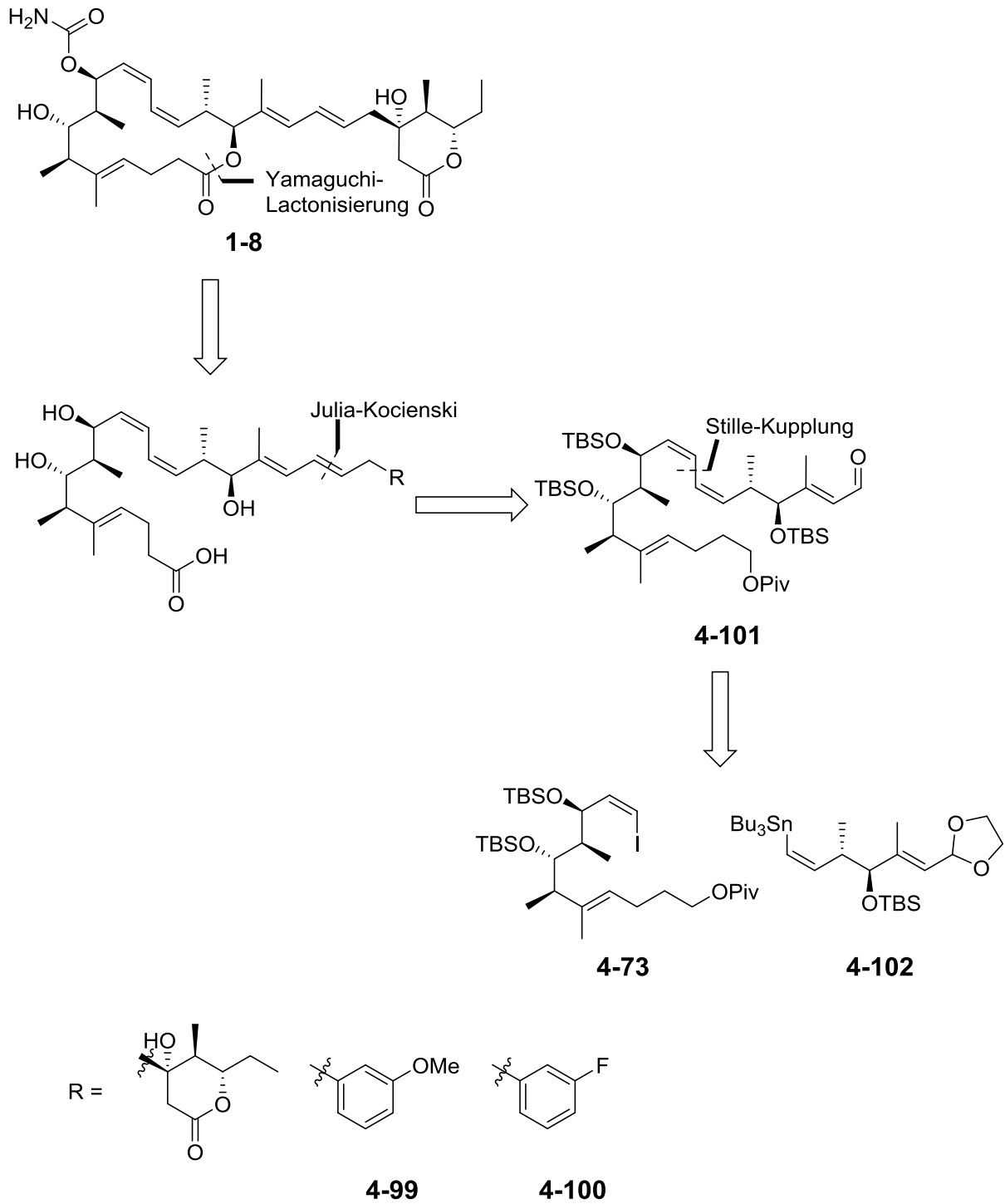


Abbildung 93 Retrosynthese III.

4.8 Darstellung von Aldehyd 4-101

4.8.1 Synthese von Stannan 4-102

Zunächst musste der Aldehyd **4-89** als Ethylenglykolacetal **4-103** geschützt werden. Dies erfolgte mit Bis-(trimethylsilyl)-ethylenglykol und 0.01 äq TMSOTf in CH_2Cl_2 bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$.¹²⁰ Die Reaktion verlief mit sehr guter Ausbeute von 92%, wobei bei der Aufarbeitung immer darauf geachtet werden musste, diese in leicht basischem Milieu zu halten, da **4-103** sehr säureempfindlich ist (siehe Abbildung 94).

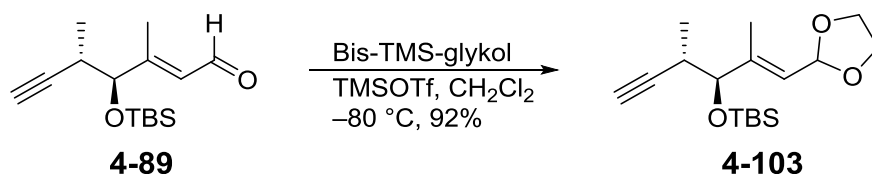


Abbildung 94 Darstellung des Acetals **4-103**.

Die Einführung des Iodids an die Dreifachbindung wurde mittels 1.2 äq NIS und 0.2 äq AgNO_3 in DMF unter Lichtausschluss durchgeführt und verlief in sehr guter Ausbeute von 96%. Nach einer (*Z*)-selektiven Reduktion mit 1.1 äq NsNHNH_2 und 1.1 äq NEt_3 in THF bei RT, konnte das Vinylidiod **4-105** in guter Ausbeute von 68% dargestellt werden (Abbildung 95).

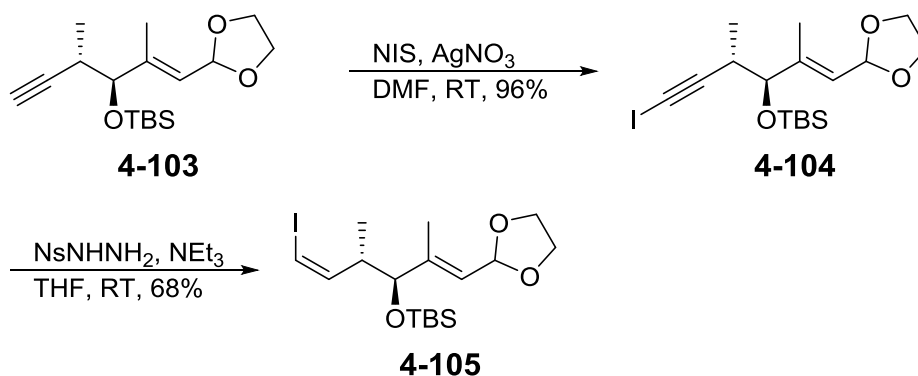


Abbildung 95 Darstellung von Vinylidiod **4-105**.

Mit dem Erhalt des Vinylidiodes **4-105** konnte nun die Stannylierung erfolgen. Durch die Zugabe von 2.5 äq $t\text{BuLi}$ und 1.5 äq Bu_3SnCl zum Vinylidiod **4-105** in THF bei

–90 °C, wurde das Fragment **4-102** in guter Ausbeute von 72% isoliert (Abbildung 96).

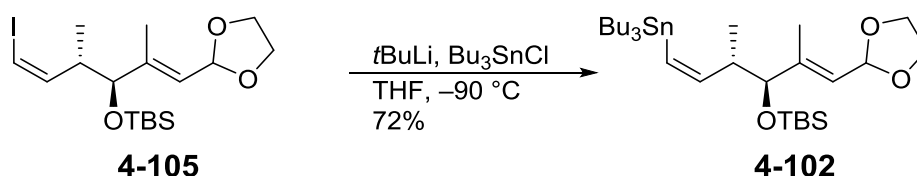


Abbildung 96 Darstellung des Vinylstannans **4-102**.

Somit konnte das Stannan **4-102** in vier Stufen ausgehend vom Aldehyd **4-89** dargestellt und für eine Stille-Kupplung eingesetzt werden.

4.8.2 Stille-Kupplung von Vinylidiod **4-73** und Stannan **4-102**

Als nächster Syntheseschritt sollte die Stille-Kupplung durchgeführt werden. Hierfür wurden die Fragmente **4-73** und **4-102** mithilfe von 0.1 äq Pd(PPh₃)₄, 0.4 äq PPh₃, 1.5 äq CuTC und 1.2 äq [Ph₂PO₂⁻][NBu₄⁺] in DMF bei RT zur Reaktion gebracht. Nach anschließender Isolierung mittels Säulenchromatographie erhielt man das Kupplungsprodukt in 86% Ausbeute (Abbildung 97).

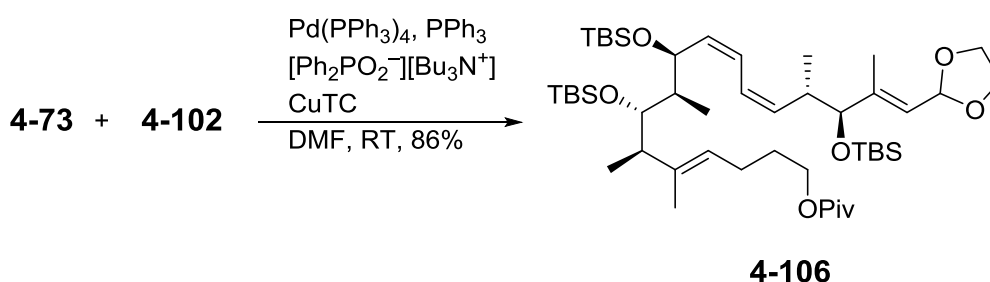


Abbildung 97 Stille-Kupplung der Fragmente **4-73** und **4-102**.

Nun folgte die Darstellung des Aldehyds **4-101**, der durch Acetalspaltung freigesetzt werden sollte. Zunächst wurde das Acetal **4-106** säurekatalytisch mit PTSA¹²¹ in Aceton bei RT gerührt, man erhielt jedoch nur geringe Ausbeuten von < 31% des Aldehyds **4-101**. Als Nebenprodukt entstand der Aldehyd mit einer fehlenden TBS-Gruppe. Daher wurde die Methode von D. A. Evans *et al.*¹²² angewendet, in der man das Acetal mit einer katalytischen Menge FeCl₃·SiO₂¹²³ in Aceton bei RT umsetzte.

Die Reaktion musste nach 5 min abgebrochen werden, indem man das Reaktionsgemisch über eine Kieselgelsäule filtrierte. Es wurde sonst das Fehlen einer TBS-Gruppe detektiert. Die Ausbeute der Entschützung betrug 97% (siehe Abbildung 98).

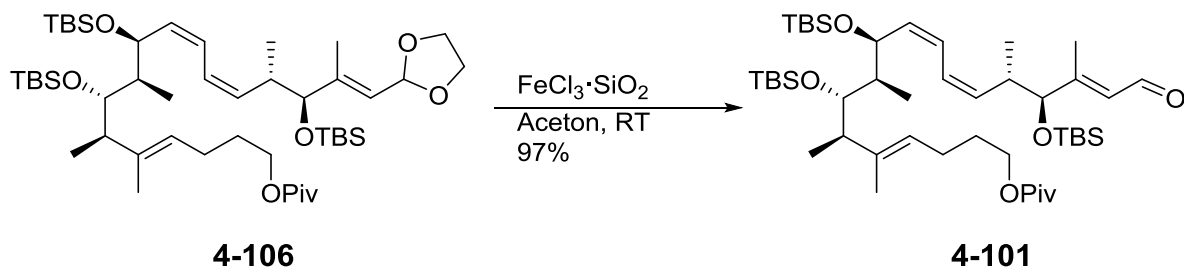


Abbildung 98 Darstellung des Aldehyds **4-101**.

Somit gelang es den Aldehyd **4-101** darzustellen, der als Kupplungspartner in der Julia-Kocienski-Olefinierung dienen sollte.

4.9 Fertigstellung der Seitenkettenanaloge

4.9.1 Julia-Kocienski-Olefinierung und Darstellung der Carbonsäuren **4-111** und **4-112**

Für die Julia-Kocienski-Olefinierung sollten wieder parallel die Sulfone **4-69** und **4-92** verwendet werden. Hierfür wurde der Aldehyd **4-101** mit je 2.0 äq Sulfon (**4-69** und **4-92**) und 2.2 äq KHMDS in DME bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ versetzt. Die Ausbeuten der Kupplungen waren für das OMe-Derivat **4-107** 60% und für das F-Derivat **4-108** 72% (Abbildung 99).

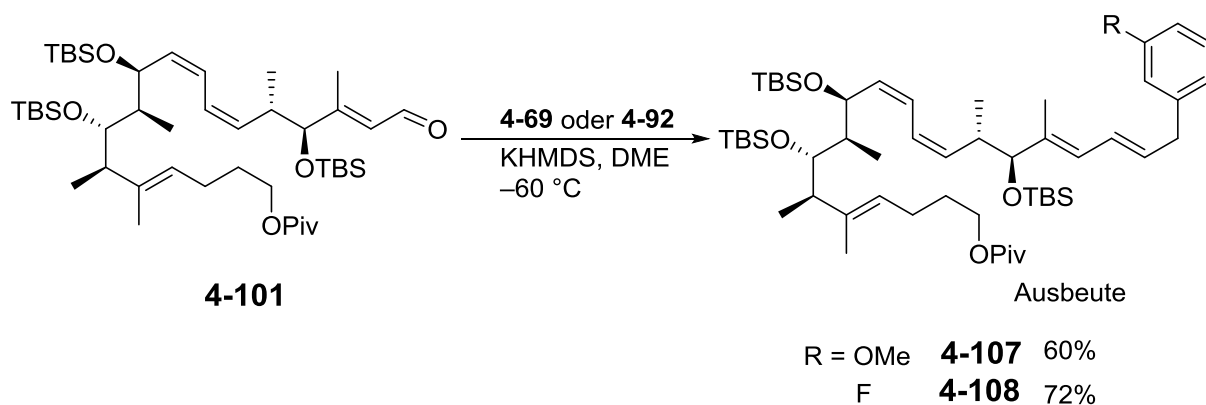


Abbildung 99 Julia-Kocienski-Olefinierung.

Nach erfolgreicher Kupplung wurde anschließend der Piv-Ester mit jeweils 2.5 äq DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gespalten und die entstandenen primären Alkohole **4-109** und **4-110** mittels DMP-Oxidation und Pinnick-Oxidation in die Carbonsäuren **4-111** und **4-112** überführt. Die Ausbeuten betragen dabei für **4-111** 55% und für **4-112** 67% über jeweils zwei Stufen (Abbildung 100).

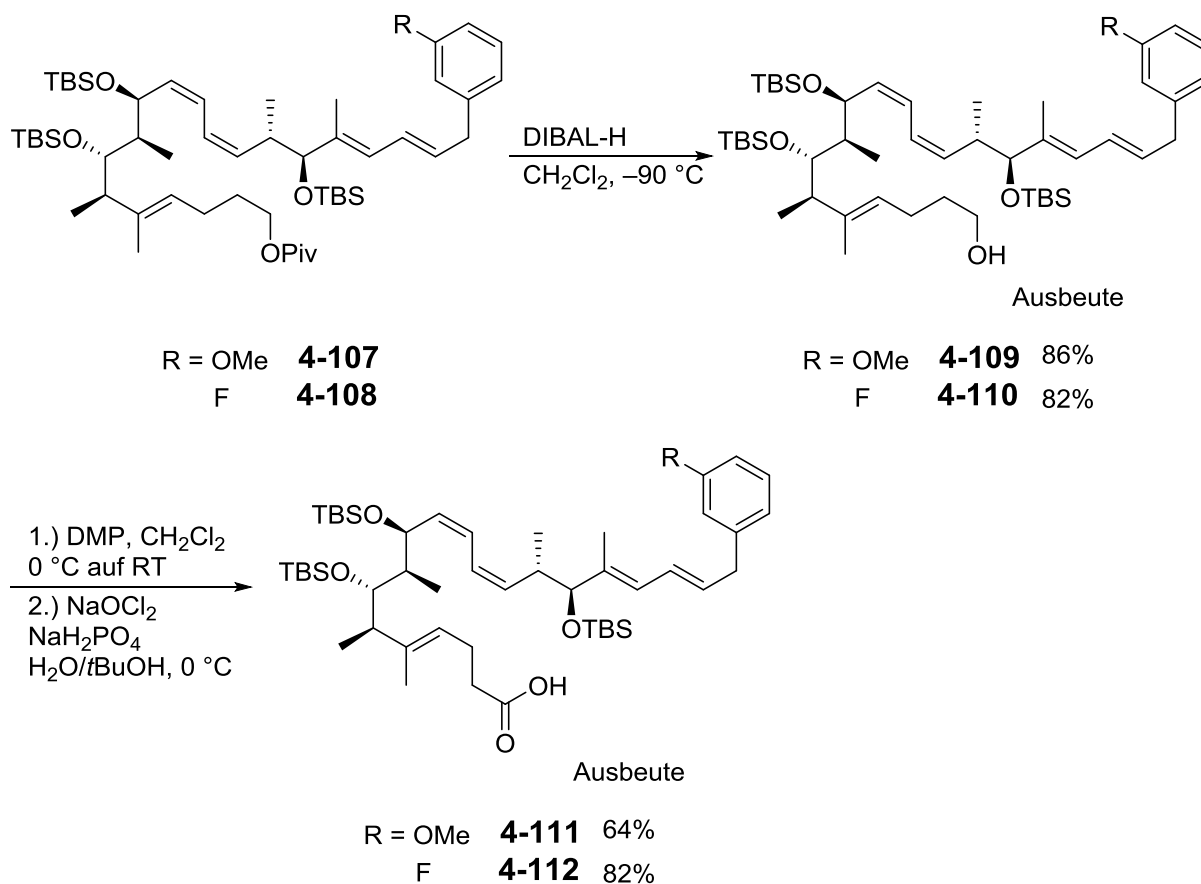


Abbildung 100 Darstellung der Carbonsäuren **4-111** und **4-112**.

Zur Darstellung der OMe-Carbonsäure **4-111** wurde alternativ die Stark-Oxidation angewendet, um eine Erhöhung der Ausbeute zu erzielen. Dafür wurde **4-109** mit 10 äq NMO·H₂O und 0.1 äq TPAP in CH₃CN bei RT zur Reaktion gebracht. Man konnte nur Spuren der Säure **4-111** isolieren. Es wurde beobachtet, dass die Reaktion bei der Vorstufe der Carbonsäure **4-111** stehen blieb. Die Zugabe von weiterem NMO·H₂O und TPAP erzielte keine weitere Umsetzung. An den Carbonsäuren **4-111** und **4-112** sollte eine globale TBS-Ether-Spaltung erfolgen, um so die Ausgangsverbindungen für die Makrolactonisierung zu erhalten.

4.9.2 Abspaltung der TBS-Gruppen in den Carbonsäuren **4-111** und **4-112**

Für die Makrolactonisierung mussten zunächst die *seco*-Säuren **4-99** und **4-100** dargestellt werden, hierfür sollte eine globale TBS-Entschützung stattfinden (Abbildung 101).

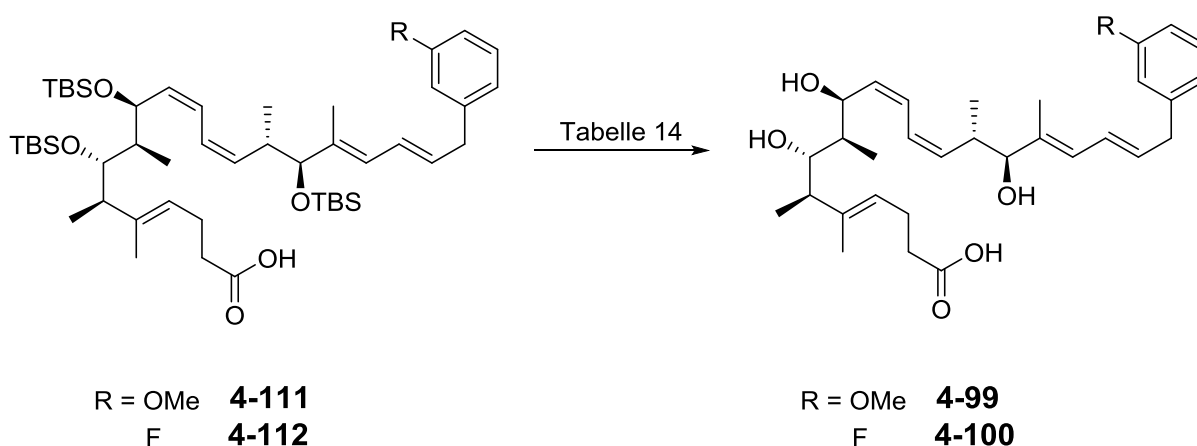


Abbildung 101 globale TBS-Ether-Spaltung.

Zunächst wurden die Carbonsäuren **4-111** und **4-112** mit 10 äq wasserfreiem TBAF in THF bei RT versetzt. Im Falle des F-Derivats konnte nur eine Zersetzung des Edukts festgestellt werden. Für das OMe-Derivat **4-111** wurde in 44% Ausbeute einmalig das Produkt **4-99** gebildet, jedoch ließ sich die Produktbildung nicht mehr reproduzieren (Eintrag 1, Tabelle 11). Die Zugabe von AcOH zum TBAF sollte mildere Bedingungen¹²⁴ für die Entschützung bieten, jedoch war hier in beiden Fällen, selbst bei Reaktionszeiten von mehreren Tagen, keine Umsetzung der Edukte zu beobachten (Eintrag 2, Tabelle 11). Erst als diese Reaktion unter Rückfluss erhitzt wurde, konnte die Abspaltung einer TBS-Gruppe beobachtet werden. Alternativ wurden 10 äq TBAF·3H₂O verwendet, da durch Wasser die Basizität des Fluorid-Ions etwas verringert wird. Hier konnten jedoch wieder nur Spuren von Produktbildung beim OMe-Derivat **4-99** und lediglich Zersetzung für das F-Derivat **4-100** beobachtet werden (Eintrag 3, Tabelle 11). Bei der Verwendung von NH₄·3HF¹²⁵ und von TAS-F¹²⁶ konnte in beiden Fällen keine Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 4-5, Tabelle 11). Entschützung unter sauren Bedingungen mit 3N HCl_(aq) oder kat. FeCl₃ erbrachten in beiden Fällen nur Zersetzung der Edukte (Eintrag 6-7, Tabelle 11).

Tabelle 11 Übersicht zu den Versuchen zur globalen TBS-Ether-Spaltung an den Verbindungen **4-111** und **4-112**.

	Reaktionsbedingungen	Beobachtung
1	10 äq TBAF, THF, RT	Geringe Menge an Produkt 4-99 konnten isoliert werden, für 4-100 wurde nur Zersetzungsprodukte beobachtet
2	10 äq TBAF, 10 äq AcOH, THF, RT	Keine Reaktion, erst bei erwärmen auf 50 °C wurde eine TBS-Gruppe abgespalten
3	10 äq TBAF·3H ₂ O, THF, 0°C auf RT	Nach Abspaltung einer TBS-Gruppe tritt Zersetzung auf
4	NEt ₃ ·3HF, THF, 0°C	Sofortige Zersetzung tritt ein
5	15 äq TAS-F, DMF/H ₂ O, RT	Siehe Eintrag 3
6	3N HCl _(aq) , MeOH, 0 °C auf RT	Siehe Eintrag 3
7	FeCl ₃ ·SiO ₂ , Aceton, RT	Siehe Eintrag 3

Es wurde angenommen, dass durch die Spaltung des TBS-Ethers an C15 das Molekül eine Eliminierung der OH-Funktion erfährt. Das könnte die Beobachtung erklären, dass die Zersetzung meist nach der ersten TBS-Ether-Spaltung eintritt. Die treibende Kraft der Eliminierung könnte das stabilisierte Carbenium-Ion sein, welches in Abbildung 102 dargestellt ist. Die Begünstigung des Carbenium-Ions könnte durch eine Mesomeriestabilisierung und durch den benzylichen Rest erklärt werden.

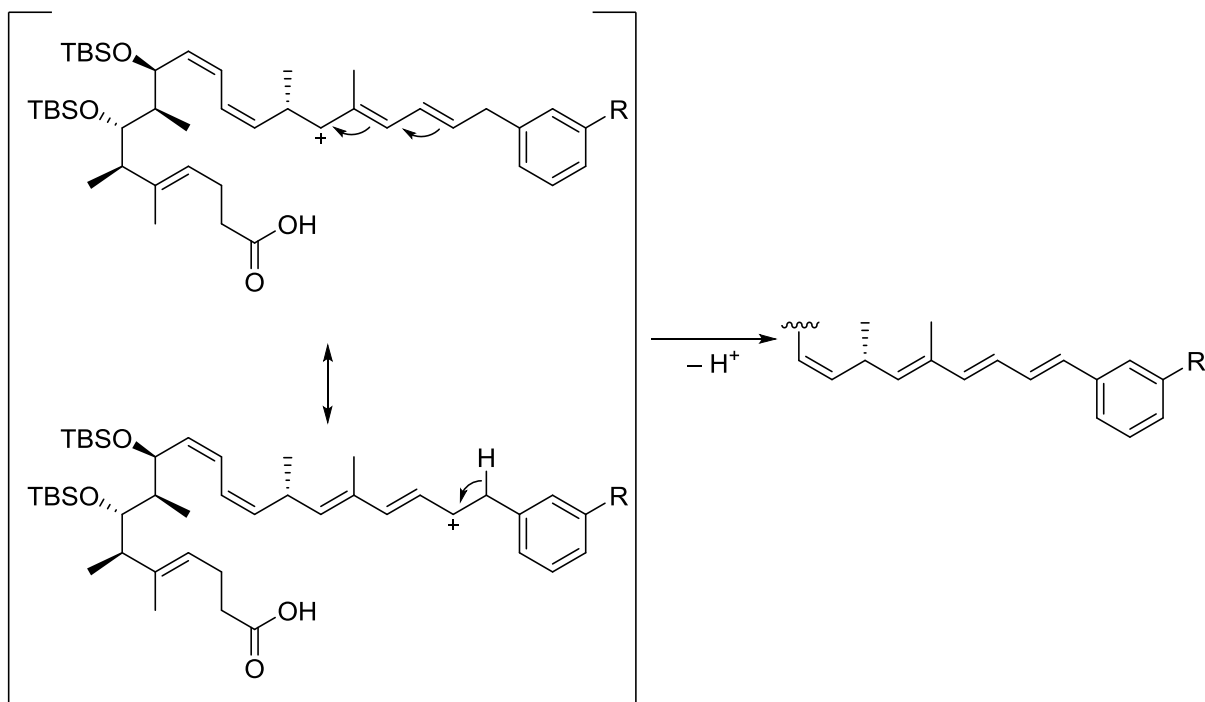


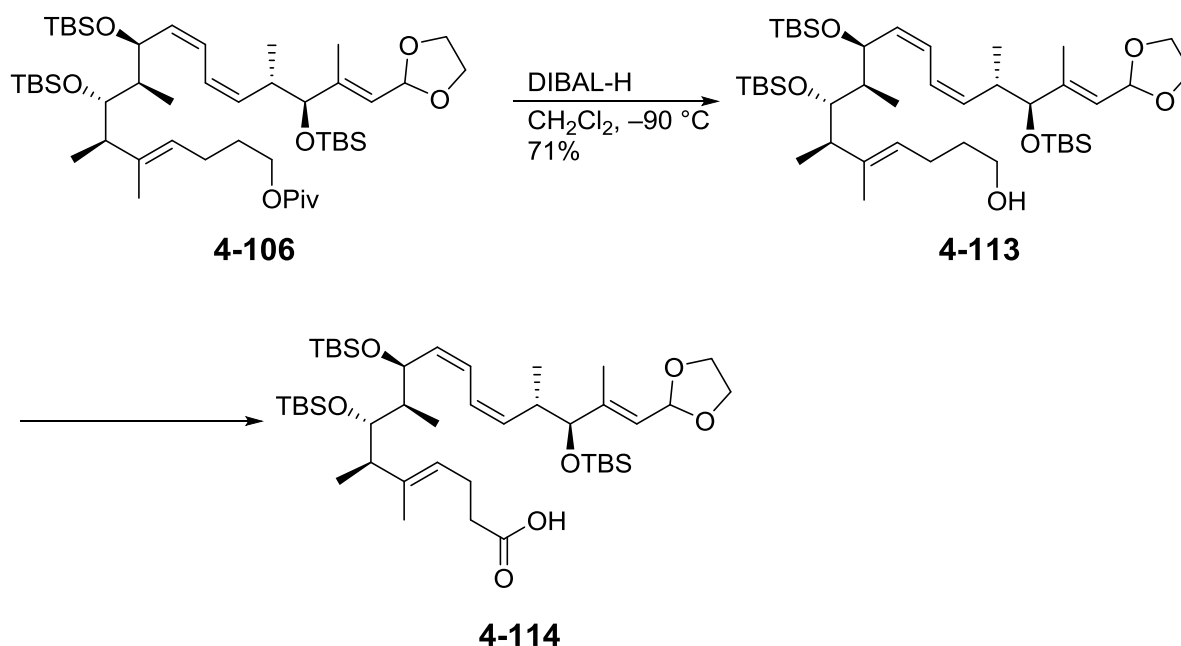
Abbildung 102 Mesomerie-Stabilisierung nach möglicher Eliminierung der Hydroxy-Funktion.

Es konnte keine globale Spaltung der TBS-Ether in den Verbindungen **4-111** und **4-112** erreicht werden. Grund dafür könnte die Eliminierung der C15 OH-Funktion sein, dadurch wurde eine Änderung des Synthesewegs notwendig.

4.9.3 Änderung des Synthesewegs

In der Änderung des Synthesewegs sollte die Acetal-Schutzgruppe an **4-106** beibehalten werden. Somit sollte die erforderte Oxidationsstufe an C18 bereits vorhanden sein, da die Oxidation des allylischen Alkohols aus der Kernstruktur **4-63** nicht möglich war. Ausgehend vom Acetal **4-106** galt es eine Piv-Ester Spaltung durchzuführen. Hierfür wurde **4-106** mit 2.2 äq DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei -90 °C versetzt, man konnte den primären Alkohol **4-113** in einer Ausbeute von 71% gewinnen. Der erhaltene primäre Alkohol **4-113** wurde anschließend zur Carbonsäure **4-114** oxidiert. Bei der zweistufigen Sequenz aus DMP-Oxidation (1.5 äq DMP, 13.5 äq NaHCO_3 in CH_2Cl_2) und anschließender Pinnick-Oxidation (4 äq, NaOCl_2 , NaH_2PO_4 und 2-Methyl-2-buten in einer 1:1 Mischung aus H_2O und *t*BuOH) konnten nur 41% Carbonsäure **4-114** isoliert werden. Man erhoffte sich durch eine

Stark-Oxidation (10 äq NMO·H₂O und 0.1 äq TPAP in CH₃CN) eine Steigerung der Ausbeute. Diese konnte allerdings nur auf 47% verbessert werden (Abbildung 103).



einstufig durch Stark Oxidation 47%
zweistufig durch DMP- und Pinnick-Oxidation 41%

Abbildung 103 Darstellung der Säure 4-114.

Anschließend erfolgte in einer Testreaktion die Abspaltung der TBS-Gruppen durch 10 äq TBAF in THF bei 45 °C. Mittels DC wurde beobachtet, dass sich ein Hauptprodukt ausbildete, jedoch auch geringe Mengen von Nebenprodukten entstanden. Die Analyse des Hauptprodukts mittels NMR-Analytik zeigte, dass neben den TBS-Gruppen auch das Acetal gespalten wurde, jedoch konnte es nicht eindeutig als gewünschtes Produkt identifiziert werden. Die Weiterreaktion der isolierten Verbindung in einer Yamaguchi-Lactonisierung zeigte keinen Erfolg, sodass keine weiteren Versuche durchgeführt wurden, um diesen Syntheseweg weiter zu verfolgen.

4.10 Retrosynthese IV

Aufgrund der Studie in den Kapiteln 4.5 sowie 4.7 konnte gezeigt werden, dass eine Julia-Kocienski-Olefinierung zur Einführung der aromatischen Seitenketten **4-69** und **4-92** möglich war. Die Problematik bestand darin, dass eine globale Entschützung der Carbonsäuren **4-111** und **4-112** nicht realisiert werden konnte. Auch die Bemühungen eine TBS-Ether-Spaltung an der acetal-geschützten Carbonsäure **4-114** führten nicht zum Erfolg. Es wurde an diesem Punkt entschieden, eine andere Methode zur Einführung der Seitenketten zu wählen und die Idee mittels Julia-Kocienski-Olefinierung zu verwerfen.

Man entschied sich zur Anwendung einer Kreuzmetathese als Schlüsselschritt zur Einführung der Seitenketten (siehe Abbildung 104). Diese sollte als letzter Schritt in der Totalsynthese durchgeführt werden, da man so etwaige Effekte durch die aromatischen Seitenketten in der globalen Entschützungssequenz umgehen könnte. Die resultierende Kernstruktur **4-115** könnte durch eine Yamaguchi-Lactonisierung und das terminale (*E,E*)-Dien durch eine Tebbe-Reaktion aus dem Aldehyd **4-101** gebildet werden. Die Seitenkette **2-45** sollte, wie durch Paterson *et al.* bereits beschrieben, durch eine Mukaiyama-Aldol-Reaktion aus dem Keton **2-57** und dem Ketenacetal **2-58** gebildet werden. Die *anti*-Konformation der Stereozentren im Keton **2-57** könnte mittels Abiko-Masamune-Aldol-Reaktion aus dem Ester (+)-**2-34** und dem Propionaldehyd (**4-116**) gebildet werden. Weiterhin sollte der Aldehyd **4-101** nach dem in Kapitel 4.7 erarbeiteten Syntheseweg dargestellt werden.

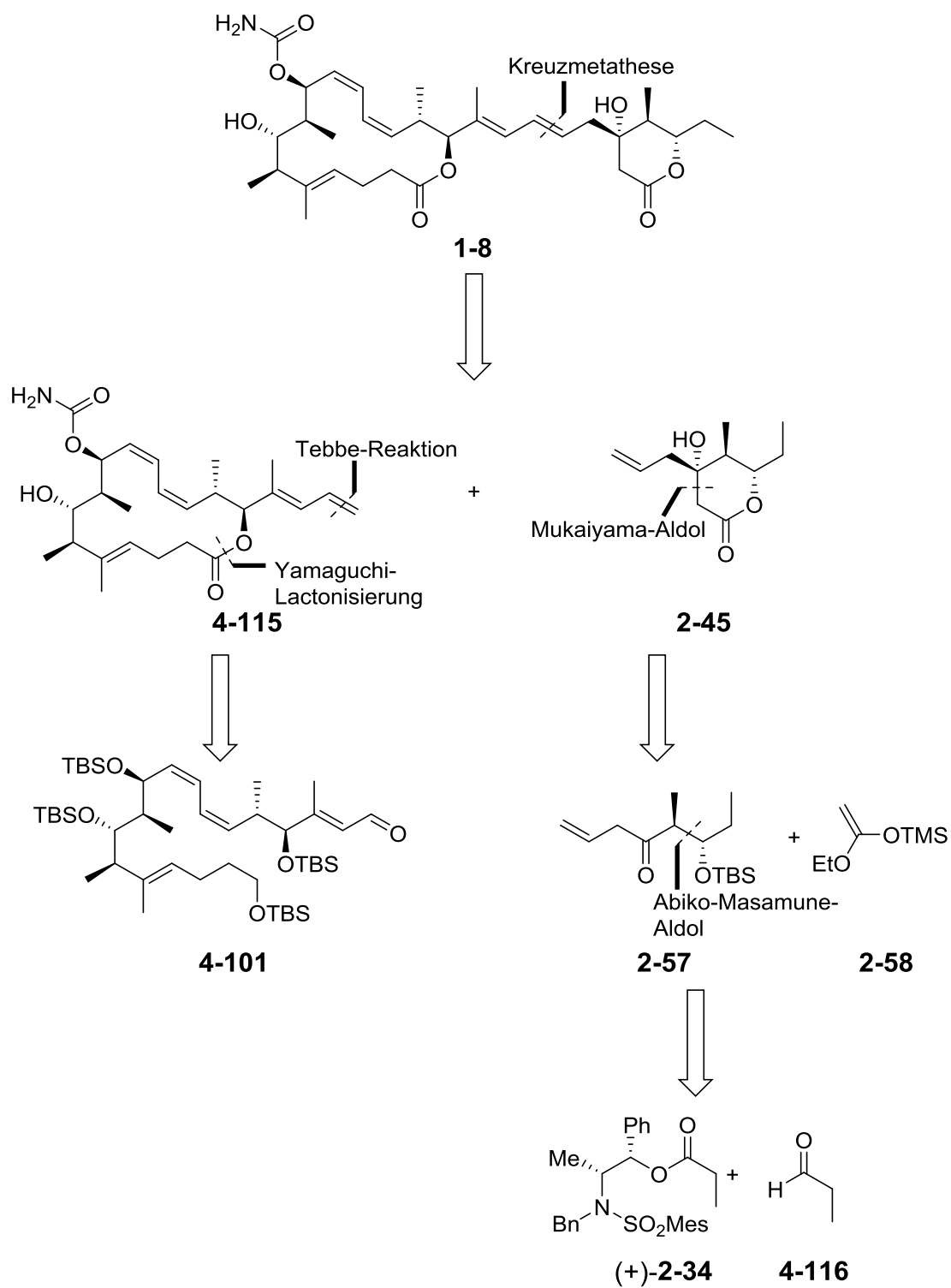


Abbildung 104 Retrosynthese IV.

4.11 Darstellung der Kernstruktur 4-115

4.11.1 Tebbe-Reaktion am Aldehyd 4-101 und Bildung der seco-Säure 4-121

Die Darstellung des terminalen (*E,E*)-Diens 4-118 sollte ausgehend vom Aldehyd 4-101 mittels einer Tebbe-Reaktion¹²⁷ durchgeführt werden. Zuerst wurde das Tebbe-Reagenz 4-117 gemäß der Vorschrift von Paquette¹²⁸ dargestellt, anschließend wurde der Aldehyd 4-101 in Toluol bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 53 äq Pyridin und 6 äq Tebbe-Reagenz-Lösung versetzt (Abbildung 105).¹¹³

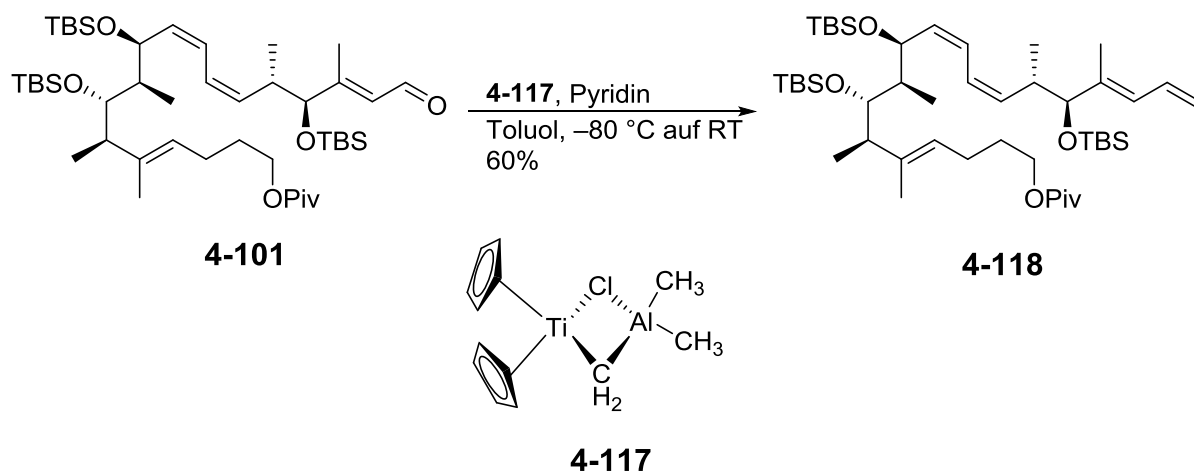


Abbildung 105 Tebbe-Reaktion am Aldehyd 4-118.

Bei der Reaktion war eine leichte Nebenproduktbildung zu beobachten, diese Nebenprodukte konnten durch Säulenchromatographie abgetrennt werden. Das Produkt konnte in mäßiger Ausbeute von 60% isoliert werden, es war aber nicht von einer gelben Verunreinigung zu trennen, die weder auf der DC noch im NMR zu erkennen war. Man entschied, den Piv-Ester 4-118 ohne weitere Reinigungsversuche in der Folgereaktion zu verwenden, um die Verunreinigung im nächsten Schritt zu entfernen. Nach Spaltung des Piv-Esters durch 2.5 äq DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, konnte der primäre Alkohol 4-119 in sehr guter Ausbeute von 94% erhalten werden. Ebenso wurde die Reinigung von der zuvor erwähnten Verunreinigung gewährleistet. Eine Oxidation unter Stark-Bedingungen (10 äq $\text{NMO}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 0.1 äq TPAP) lieferte zwar die Carbonsäure 4-120, aber es entstanden viele Nebenprodukte. Man entschied daher, eine Oxidation mittels 1.5 äq DMP und anschließend mit je 4.0 äq NaOCl_2 und NaH_2PO_4 in $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$ durchzuführen. Es

bildeten sich deutlich weniger Nebenprodukte und die Ausbeute der zweistufigen Sequenz betrug 57%. Als nächster Schritt musste nun eine globale TBS-Ether-Spaltung durchgeführt werden. Einzig die Verwendung von 30 äq TAS-F in DMF/H₂O bei 80 °C konnte die *seco*-Säure **4-121** in zufriedenstellender Ausbeute von 78% liefern (Abbildung 106).

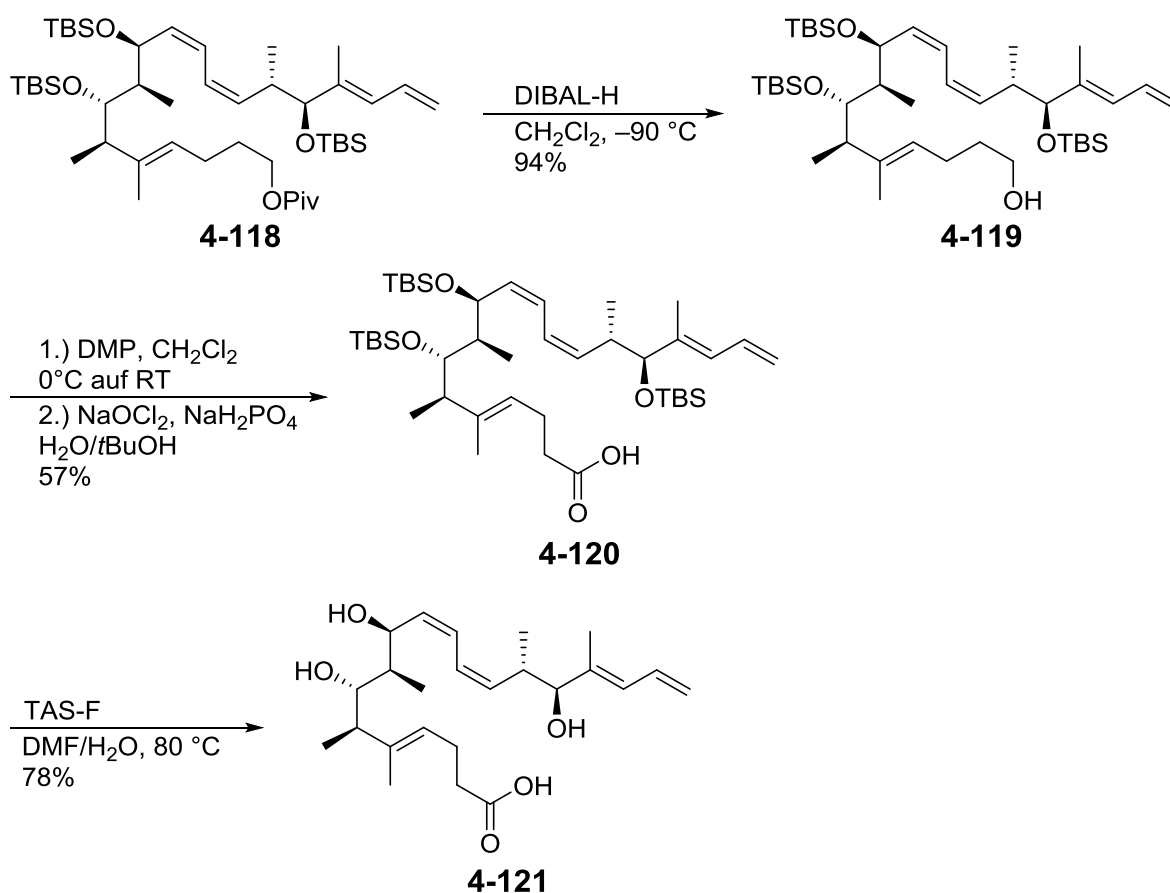


Abbildung 106 Darstellung der *seco*-Säure **4-121**.

Alternativ zur globalen Entschützung mit TAS-F wurden Bedingungen, wie bereits in Tabelle 11 beschrieben, getestet. In allen Fällen wurde entweder keine vollständige Entschützung (TBAF) oder eine Zersetzung (saure Bedingungen) beobachtet. Bei der TBS-Spaltung von den Carbonsäuren **4-111** und **4-112** ging man davon aus, dass aufgrund der aromatischen Seitenketten stabilisierte Carbeniumionen, durch Eliminierung der 15-OH Funktion, gebildet werden. Dies sollte allerdings in der Säure **4-120** deutlich ungünstiger sein, da der stabilisierende Benzyl-Rest nicht vorhanden ist. Um zu überprüfen, ob die Zersetzung durch TBAF gegebenenfalls durch die freie Carbonsäure **4-121** entsteht, wurde der Piv-Ester **4-118** mit 15 äq TBAF·3H₂O in THF unter Rückfluss erhitzt. Hier war eine deutlich geringere Nebenproduktbildung

zu beobachten und man erhielt das Triol **4-122** in 68%-iger Ausbeute (Abbildung 107). Die Instabilität der Verbindungen **4-111** und **4-112** ist nicht nur auf die elektronischen Einflüsse der aromatischen Seitenketten zurückzuführen, es gab vermutlich auch eine Beeinflussung durch die freie Carbonsäure.

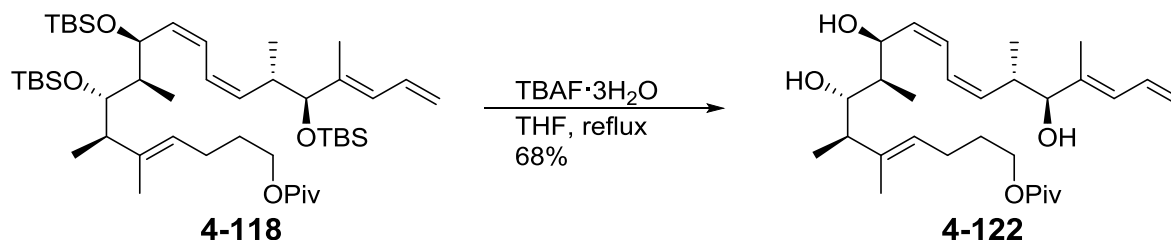


Abbildung 107 TBS-Spaltung am Piv-Ester **4-118**.

Mit der *seco*-Säure **4-121** sollte nun die Makrolactonisierung durchgeführt werden.

4.11.2 Synthese der Kernstruktur **4-115**

Zur Vollendung der Kernstruktur **4-115** musste zunächst das Makrolacton **4-123** mittels einer Yamaguchi-Lactonisierung gebildet werden. Dafür wurde zu einer Lösung aus 11 äq DMAP in Toluol eine Mischung aus der *seco*-Säure **4-121**, 7 äq 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 10 äq NEt₃ in THF über 4 h zugetropft. Die Ausbeute an Makrolacton **4-123** betrug 67%, dabei waren geringe Mengen an Nebenprodukten zu beobachten. Anschließend wurde das Makrolacton mit Trichloracetylisocyanat in CH₂Cl₂ bei –90 °C versetzt, um die Carbamat Funktion an der Kernstruktur **4-123** einzuführen. Die Ausbeute betrug hier 75% (Abbildung 108).

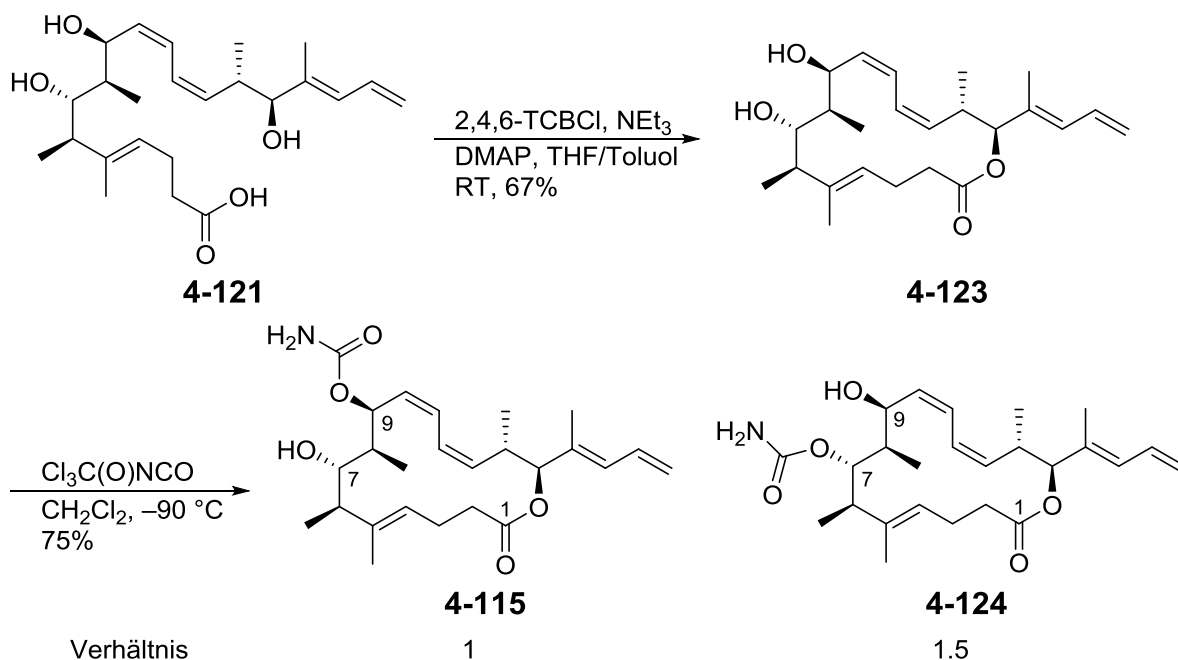


Abbildung 108 Darstellung der Kernstruktur **4-115**.

Es entstanden hierbei zwei Regioisomere im Verh\u00e4ltnis von etwa 1.5:1. Dabei war wie an der Kernstruktur **4-63** die Bildung des Carbamats am 7-OH bevorzugt. Dies stimmte mit den Ergebnissen von Paterson^{24,27} \u00fcberein. Das Verh\u00e4ltnis der beiden regioisomeren Carbamate **4-115** und **4-124** wurde durch eine ¹H-NMR-Analyse bestimmt. In Abbildung 109 kann man an den gekennzeichneten Stellen deutlich den Einfluss der Carbamat-Funktion an chemischen Verschiebungen f\u00fcr 7-H bzw. 9-H erkennen.

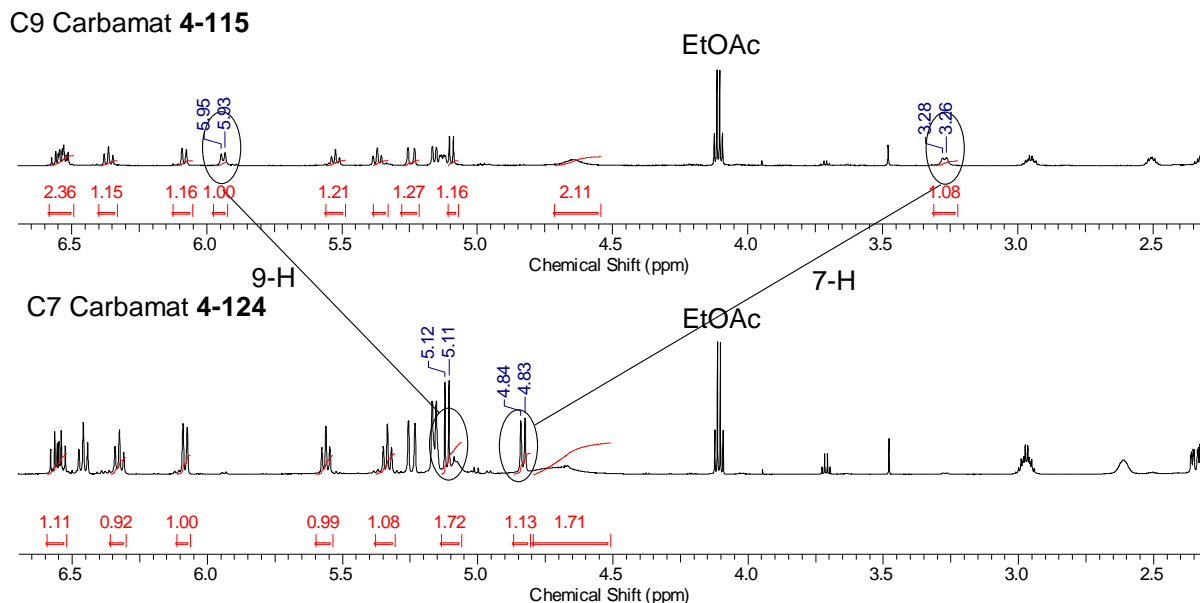


Abbildung 109 $^1\text{H-NMR}$ Spektren der Carbamate **4-115** und **4-124**.

Eine Trennung der Isomere war mittels Säulenchromatographie möglich, hierbei wurde festgestellt, dass das C9-Carbamat **4-115** sehr instabil war. Im Gegensatz dazu zeigte das C7-Carbamat **4-124** keinerlei Zersetzung. Da somit die Kernstruktur **4-115** für die Kreuzmetathese erfolgreich synthetisiert wurde, sollte im nächsten Schritt die Darstellung der Seitenkette **2-45** erfolgen.

4.12 Darstellung der Seitenkette 2-45

4.12.1 Darstellung von Keton 2-57

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden Versuche unternommen, die Seitenkette des (-)-Leiodermatolids (**1-8**), gemäß der Retrosynthese I, als Sulfon **4-2** darzustellen. Im Folgenden werden die gewonnenen Erkenntnisse beschrieben, die für die Synthese des Ketons **2-57** von Nutzen waren. Die *anti*-Konfiguration im Keton **2-57** wurde mithilfe der Abiko-Masamune-Aldol-Reaktion¹²⁹ eingeführt. Im Gegensatz zur Darstellung durch eine Frater-Alkylierung von Dr. Christian Rink, wurde in dieser Synthesestrategie die Abiko-Masamune-Aldol-Reaktion zum Aufbau des Enons **2-11** verwendet. Dieses konnte anschließend in das Sulfon **4-133** überführt werden. Zunächst musste für die Abiko-Masamune-Aldol-Reaktion das Auxilliar **4-125** dargestellt werden. Die Synthese wurde ausgehend vom (+)-Norephidrin nach literaturbekannter Vorschrift¹³⁰ durchgeführt. Anschließend wurde dieses unter Verwendung von 1.25 äq Propionylchlorid (**4-126**) und 1.3 äq Pyridin propionyliert. Die Ausbeute betrug dabei 96%. Das erhaltene Produkt (+)-**2-34** konnte nun unter Verwendung von 2.2 äq frisch hergestelltem Cy₂BOTf¹³¹, 2.4 äq DIPEA und 1.2 äq frisch destilliertem Propionaldehyd (**4-116**) in CH₂Cl₂ bei -80 °C in das Produkt **4-127** überführt werden.¹³² Das Produkt wurde in 95% Ausbeute dargestellt. Das *dr*-Verhältnis konnte mittels ¹H-NMR-Analyse auf 12:1 bestimmt werden. Die Diastereomere wurden anschließend mittels Säulenchromatographie voneinander getrennt (Abbildung 110).

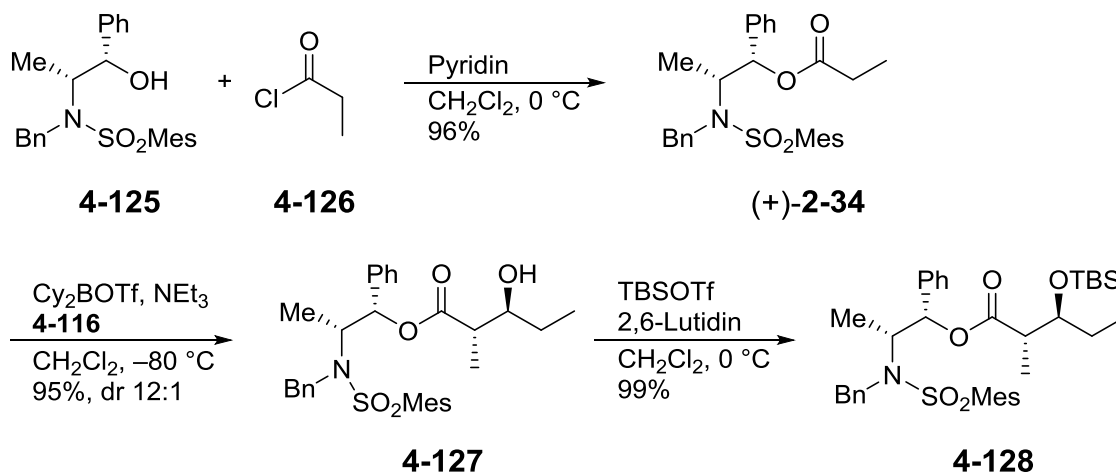


Abbildung 110 Abiko-Masamune-Aldol-Reaktion.

Der sekundäre Alkohol **4-127** wurde anschließend mittels 1.2 äq TBSOTf und 1.8 äq 2,6-Lutidin in CH_2Cl_2 bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ in 99% Ausbeute in den Silylether **4-128** überführt. Der nächste Schritt sollte die Abspaltung des Auxilliars **4-125** sein. Es wurde zunächst eine direkte Überführung in das Weinreb-Amid **4-129** mit anschließender Addition von VinylMgBr angedacht, um so das Enon **2-11** zu erhalten. Jedoch konnte dies nicht nach der Methode von Menche^{133,134} gebildet werden, es wurde lediglich Zersetzung beobachtet. Somit wurde alternativ das Auxilliar in einer zweistufigen Sequenz, erst durch Reduktion mithilfe von 2.5 äq DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ in 95%-iger Ausbeute abgespalten und durch anschließende DMP-Oxidation (1.1 äq DMP in CH_2Cl_2) in den Aldehyd **4-131** in 82% Ausbeute überführt.¹³⁵ Dieser wurde in einer Grignard-Reaktion mit 1.2 äq VinylMgCl in THF bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und im Anschluss daran in einer Dess-Martin-Oxidation in das Keton **2-11** überführt. Die Ausbeute betrug 72% über zwei Stufen (Abbildung 111).

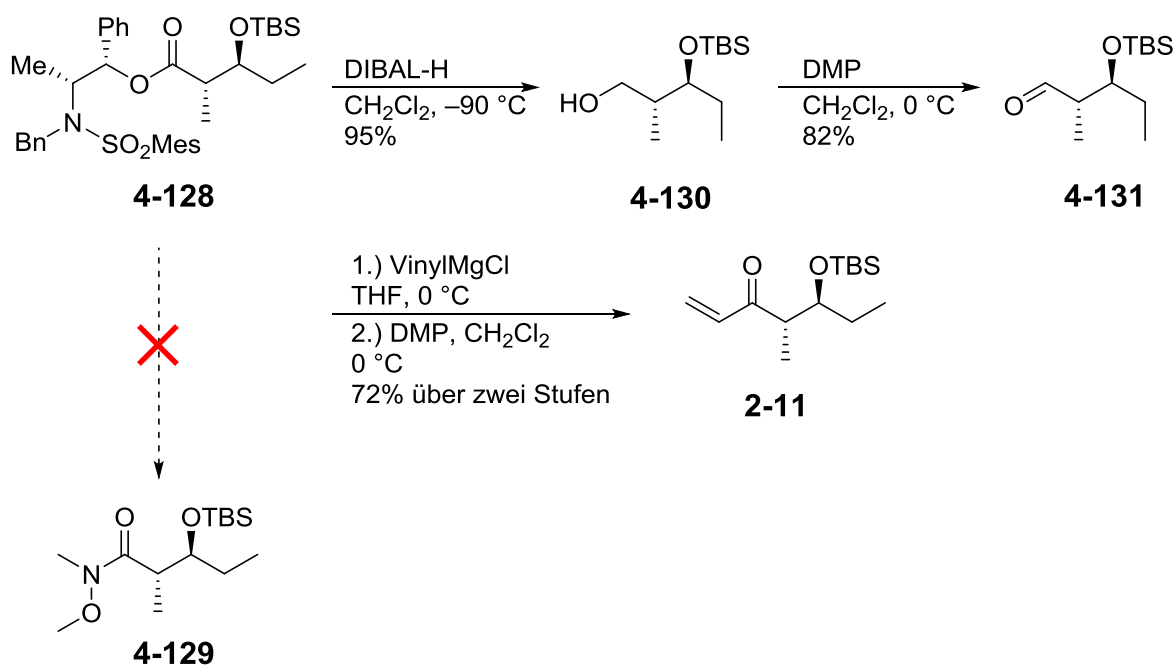


Abbildung 111 Darstellung des Ketons **2-11**.

Das Enon **2-11** wurde mit dem Thiol **4-66** (3 äq) und 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (0.5 äq) in THF bei RT einer Michael-Addition unterworfen.²⁰ Der entstandene Thioether **4-132** konnte anschließend mithilfe von $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.1 äq) in Ethanol und 30%-igem H_2O_2 zum Sulfon **4-133** oxidiert werden. Nun sollte das quartäre Stereozentrum gebildet werden. Man entschied, dieses mithilfe einer Grignard-Reaktion am Carbonyl-Kohlenstoff mit VinylMgBr zu generieren. Hierbei sollte sich

ein Felkin-Anh-artiger Übergangszustand ausbilden und zum Produkt **4-134** bzw. **4-135** führen¹³⁶ (Abbildung 112).

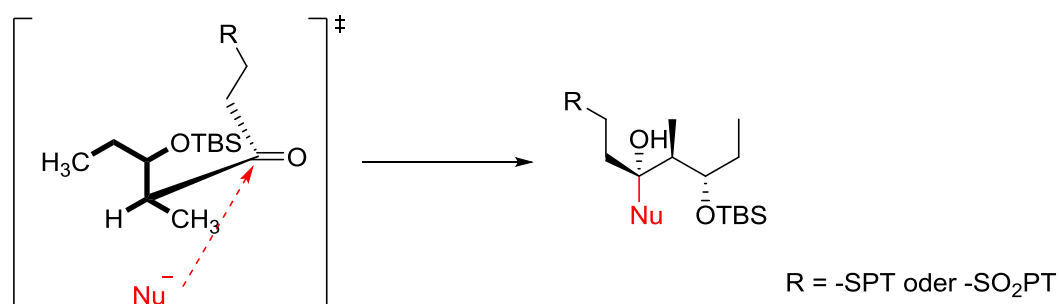


Abbildung 112 Darstellung eines Felkin-Anh-artigen Übergangszustands.

Sowohl das Sulfon **4-133** als auch der Thioether **4-132** ergaben keine Umsetzung mit VinylMgBr. Auch der Zusatz von trockenem CeCl_3 ,¹³⁷ welche den Carbonyl-Kohlenstoff aktivieren sollte,¹³⁸ führte nicht zur Umsetzung (siehe Abbildung 113).

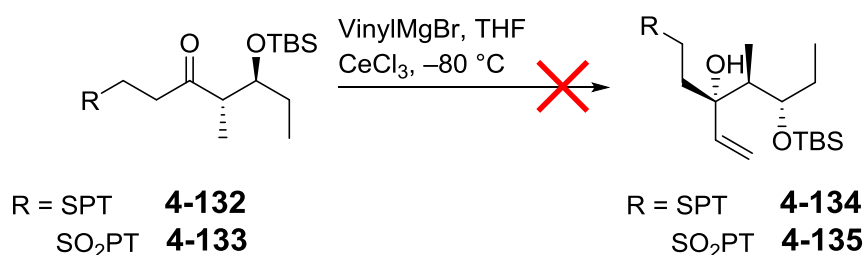


Abbildung 113 Grignard-Addition an **4-132** bzw. **4-133**.

Eine andere Strategie sollte das quartäre Stereozentrum über die Ausbildung eines Gleichgewichts zweier diastereomeren Lactole **4-137** und **4-138** generieren. Hierfür wurde zunächst das Abiko-Aldol-Produkt **4-127** in das Dien **4-136** überführt. Dies geschah durch zweifache Addition von AllylMgCl (6 äq) an das Abiko-Masamune-Produkt **4-127** in THF bei 0 °C. Das entstandene Produkt **4-136** erwies sich als sehr instabil und wurde daher direkt in einer Dihydroxylierung mit $\text{KOsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.1 äq) und $\text{NMO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 äq) in einer Mischung aus THF/ H_2O weiter umgesetzt.^{139,140} Anschließend gab man zur Reaktionsmischung NaIO_4 (6 äq) zu, um eine Periodat-Spaltung durchzuführen. Der resultierende Dialdehyd konnte nun mit der freien Hydroxy-Gruppe die beiden diastereomeren Lactole bilden, welche als TBS-Acetale **4-137** und **4-138**, mit TBSCl (3 äq) und Ag_2O (7 äq) abgefangen wurden.¹⁴¹ Man vermutete, dass sich das **4-137** bevorzugt ausbilden könnte. Es konnten lediglich

8.1% einer Mischung von den Acetalen **4-137** und **4-138** in einem Verhältnis von 1.5:1 isoliert werden. Die geringe Ausbeute kann damit erklärt werden, dass viele Nebenprodukte bei der Abfangreaktion der Lactole entstehen (siehe Abbildung 114).

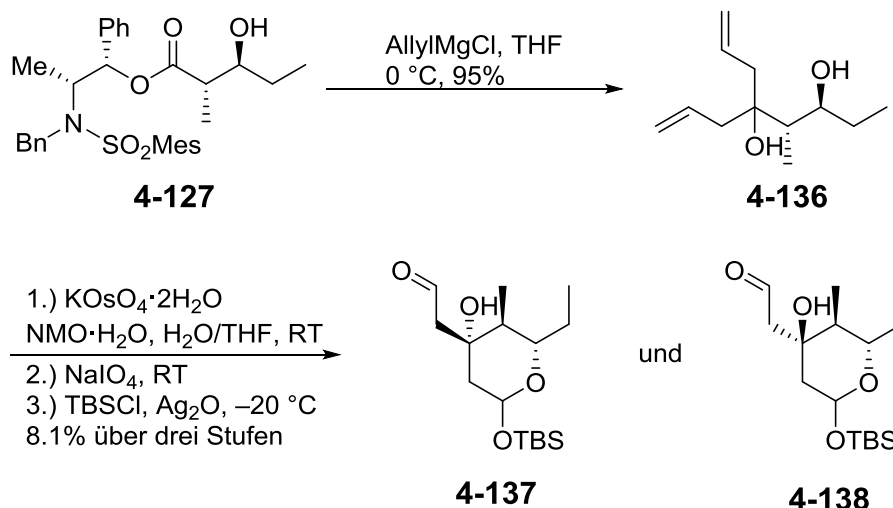


Abbildung 114 Darstellung der Acetale **4-137** und **4-138**.

Eine NMR-Analyse der geschützten Lactole **4-137** und **4-138** ergab allerdings keinen Aufschluss, welches der Acetale sich bevorzugt bildete. Der Grund dafür war, dass diese Verbindungen einer schnellen Zersetzung unterworfen waren.

Aufgrund dieser vorherigen Studien entschloss man sich, durch Allylierung des Aldehyds **4-131** mit Allylmagnesiumchlorid und anschließender Oxidation mit DMP das Keton **2-57** darzustellen. Dies gelang mit sehr guter Ausbeute von 91% über zwei Stufen (siehe Abbildung 115).

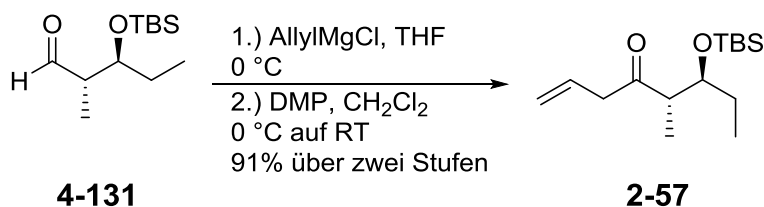


Abbildung 115 Darstellung des Ketons **2-57**.

Das Keton **2-57** wurde bereits in der Totalsynthese von (–)-Leiodermatolid nach Paterson für die Synthese der Seitenkette verwendet.²⁷ Man entschied sich zur Reproduktion der Paterson-Synthese, da die Seitenkette **2-45** in einer Kreuzmetathese mit der Kernstruktur **4-115** getestet werden sollte. Durch die

Reproduktion müsste eine erfolgreiche Darstellung der Seitenkette **2-45** garantiert werden.

4.12.2 Fertigstellung der Seitenkette **2-45**

Nun sollte die Seitenkette **2-45** für die Kreuzmetathese dargestellt werden. Hierfür musste zunächst das Ketenacetal **2-58** synthetisiert werden.¹⁴² Es wurde Ethylacetat bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ mithilfe von 1.1 äq LDA deprotoniert und das entstandene Enolat mit 1.2 äq TMS-Cl abgefangen. Das empfindliche Ketenacetal **2-58** konnte mithilfe einer Vakuumdestillation ($\sim 70\text{ mbar}$, $69\text{ }^{\circ}\text{C}$) gereinigt werden, wobei eine Ausbeute von 40% erzielt wurde. Die Mukaiyama-Aldol-Reaktion wurde mithilfe von 1.5 äq $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 2.0 äq Ketenacetal **2-58** und 1.0 äq Keton **2-57** bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.²⁷ Das entstandene Produkt wurde ohne Aufreinigung direkt unter sauren Bedingungen ($3\text{N HCl}_{(\text{aq})}$ in THF/MeOH) zum δ -Lacton **2-45** umgesetzt. Die Ausbeute betrug 56% über zwei Stufen als einziges Diastereomer (Abbildung 116).

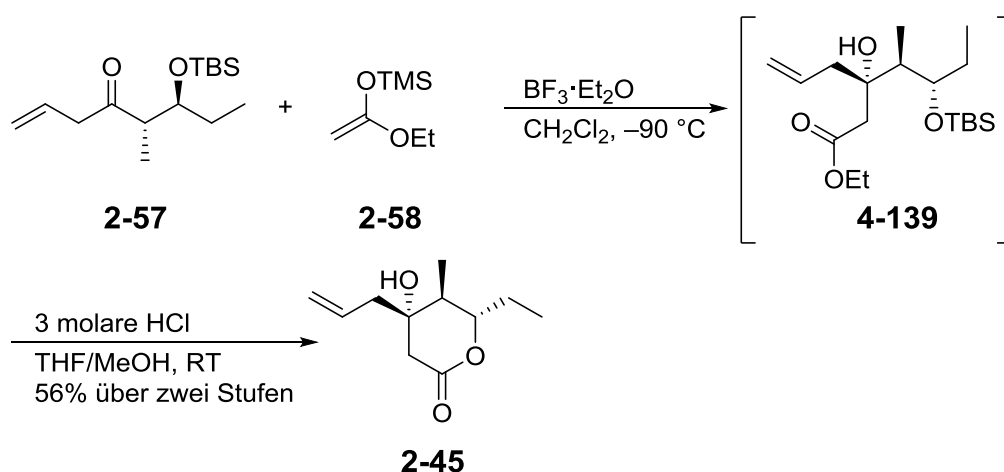


Abbildung 116 Darstellung der Seitenkette **2-45**.

Der NMR-Spektrenvergleich der dargestellten Verbindung mit der Literatur²⁷ zeigte eine gute Übereinstimmung der Signale. Auch der spezifische Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ von $+3.7$ ($c = 0.53$, CHCl_3) ist vergleichbar mit der Literaturangabe $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ von $+5.8$ ($c = 1.17$, CHCl_3). Die von Paterson *et al.* angegebene Ausbeute von 82% konnte allerdings nicht bestätigt werden. Es wurde bei der Mukaiyama-Aldol-Reaktion die Bildung eines Nebenprodukts beobachtet. Eine $^1\text{H-NMR}$ -Analyse deutete auf eine Isomerisierung der Doppelbindung des Ketons **2-57** zum 1,2-Enon hin.

Mit erfolgreich dargestellter Seitenkette **2-45** sollte nun die Kreuzmetathese durchgeführt werden.

4.13 Kreuzmetathese

Für die Kreuzmetathese^{143,144} wurde zunächst die Seitenkette **4-141** als Testsystem angewendet, um eine Kreuzkupplung mit der Kernstruktur **4-115** zu optimieren. Die Seitenkette **4-141** konnte, ausgehend vom *m*-Bromanisol (**4-140**), durch eine Grignard-Reaktion an das Allylbromid (Wurtz-Kupplung) in 97% Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 117).¹⁴⁵

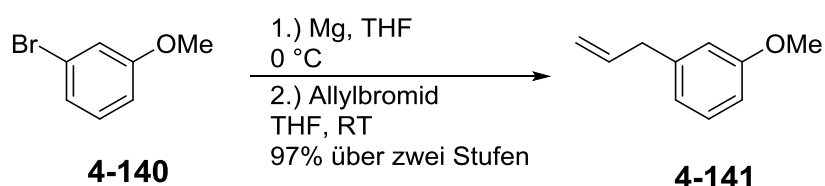


Abbildung 117 Darstellung der Seitenkette **4-141**.

Nun wurde für die Kreuzmetathese eine Mischung aus 2.0 äq **4-141** mit 1.0 äq einer Mischung aus den Carbamaten **4-115** und **4-124** in CH_2Cl_2 mit 5 mol-% Grubbs-Katalysator der zweiten Generation unter Rückfluss erhitzt.¹¹³ Eine Isolierung der beiden Hauptkomponenten mittels präoperativer DC konnte mithilfe der Massenanalyse aufzeigen, dass das C9 Carbamat **4-115** eine Metathese mit der Seitenkette **4-141** zum Produkt **4-142** einging. Allerdings unterlag das C7 Carbamat **4-124** keiner Reaktion (Abbildung 118).

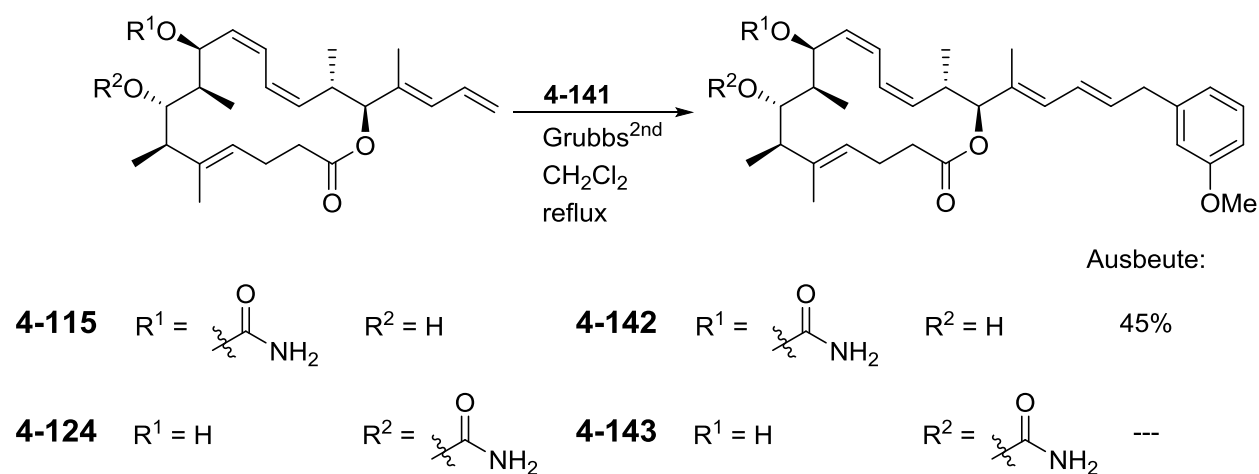


Abbildung 118 Kreuzmetathese mit der Seitenkette **4-141**.

Die Wiederholung der Kreuzmetathese mit reinem **4-115** ergab eine Ausbeute von 45%. Es stellte sich als schwierig heraus, saubere NMR-Spektren zu erhalten, da sich die Substanz in Lösung sehr schnell zersetze. Somit konnten von anfänglich 1 mg isolierter Substanz nach etlichen säulenchromatographischen Aufreinigungsschritten lediglich 0.1 mg vermessen werden. Der letzte Schritt in der Totalsynthese sollte die Metathese mit der Seitenkette **2-45** darstellen. Es wurde hierfür 1 äq der Kernstruktur **4-115** und 5.5 äq der Seitenkette **2-45** mit 10 mol-% Grubbs^{2nd}-Katalysator in CH₂Cl₂ unter Rückfluss erhitzt. Es war zu beobachten, dass viele Nebenprodukte entstanden, jedoch keine Metathese zwischen der Kernstruktur **4-115** und der Seitenkette **2-45** stattfand. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die freie OH-Funktion an der Seitenkette **2-45** den Katalysator inaktiviert. Die freie OH-Funktion an C7 der Kernstruktur sollte allerdings keinen Einfluss haben, da diese weit genug von der (*E,E*)-Dien-Einheit entfernt ist. Die Reaktion wurde mit dem C7-Carbamat **4-124** wiederholt. Wie zu erwarten, war die Metathese zwischen dem C7-Carbamat **4-124** und der Seitenkette **2-45** ebenso nicht möglich (Abbildung 119).

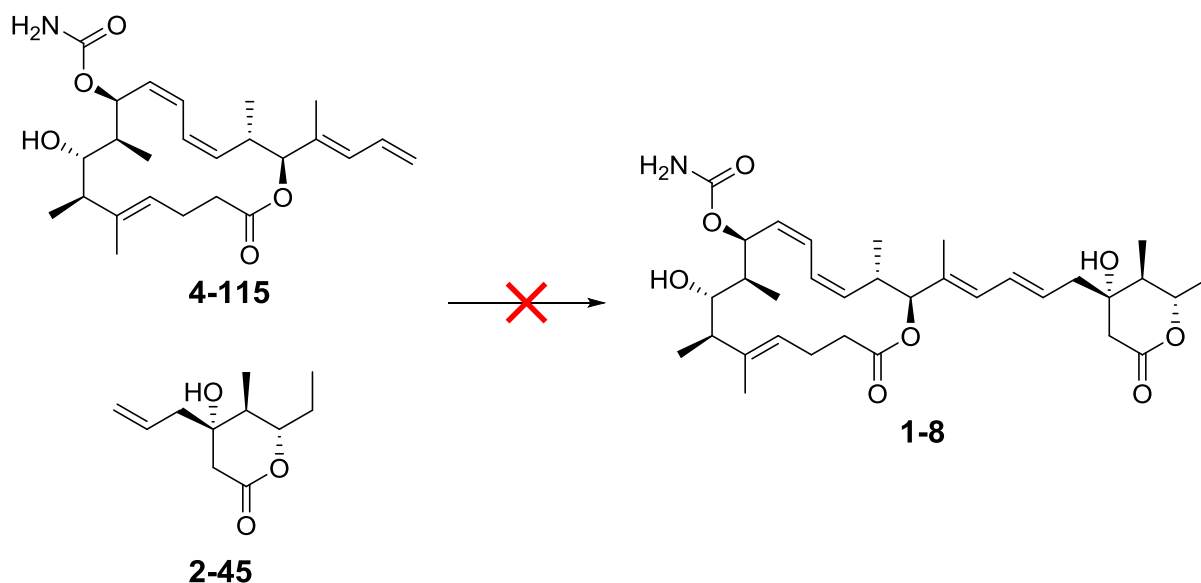


Abbildung 119 Versuche zur Darstellung des Naturstoff **1-8** durch Kreuzmetathese.

Da aufgrund der instabilen Kernstruktur **4-115** nur wenig Substanz zur Verfügung stand, konnte eine Metathese mit einer geschützten Seitenkette nicht mehr durchgeführt werden. Ebenso konnte auch das F-Derivat von **4-142** nicht dargestellt werden. Es war zwar möglich die Metathese an der Kernstruktur **4-115** mit der Testseitenkette **4-141** durchzuführen, die Bedingungen (Grubbs^{2nd}-Katalysator,

CH₂Cl₂ unter Rückfluss) konnten allerdings nicht auf die Metathese mit der Seitenkette **2-45** angewendet werden. Somit wurden die Studien zur Totalsynthese von (–)-Leiodermatolid (**1-8**) in dieser Doktorarbeit beendet. In Kapitel 6 ist eine mögliche Fortführung dieses Projekts zu finden, welche als Grundlage für eine weitere Doktorarbeit dienen könnte.

5 Zusammenfassung

(–)-Leiodermatolid **1-8** zeigt eine hohe Potenz gegenüber vielen Tumorzelllinien, wobei normale Zellen nicht sensitiv auf den Naturstoff reagieren. Das macht **1-8** zu einem interessanten Zielmolekül für die Krebsforschung. Der genaue Wirkmechanismus wurde noch nicht vollständig aufgeklärt, daher ist die Synthese einer ausreichenden Menge des Naturstoffs **1-8** und von Derivaten wichtig, um genauere Struktur-Wirkungsbeziehungen durchführen zu können. Diese zytotoxischen Aktivitätsuntersuchungen könnten so zu weiteren potenten Verbindungen mit ggf. einfacheren Strukturen für die Krebstherapie führen.

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Ausarbeitung zweier Synthesestrategien, die es ermöglichen, die Kernstruktur von (–)-Leiodermatolid (**1-8**) stereoselektiv darzustellen. Ebenso wurde ein Zugang zu einem Seitenkettenanalogon erarbeitet. Erste retrosynthetische Überlegungen sollten die Einführung verschiedener Seitenketten mittels Julia-Kocienski-Olefinierung an Position C18/C19 ermöglichen. In diesem Zuge konnte die Kernstruktur **4-63** dargestellt werden. Die Einführung einer einfachen aromatischen Seitenkette **4-69** konnte allerdings nicht realisiert werden. Eine Änderung der Retrosynthese erzielte die Einführung zweier unterschiedlicher aromatischer Seitenketten **4-69** und **4-92** mittels Julia-Kocienski-Olefinierung, doch konnte die Synthese der Seitenkettenanaloga nicht fertiggestellt werden. Die Problematik der Fertigstellung zeigte sich in der globalen Entschützungssequenz der jeweiligen Carbonsäuren **4-111** und **4-112** (siehe Abbildung 120).

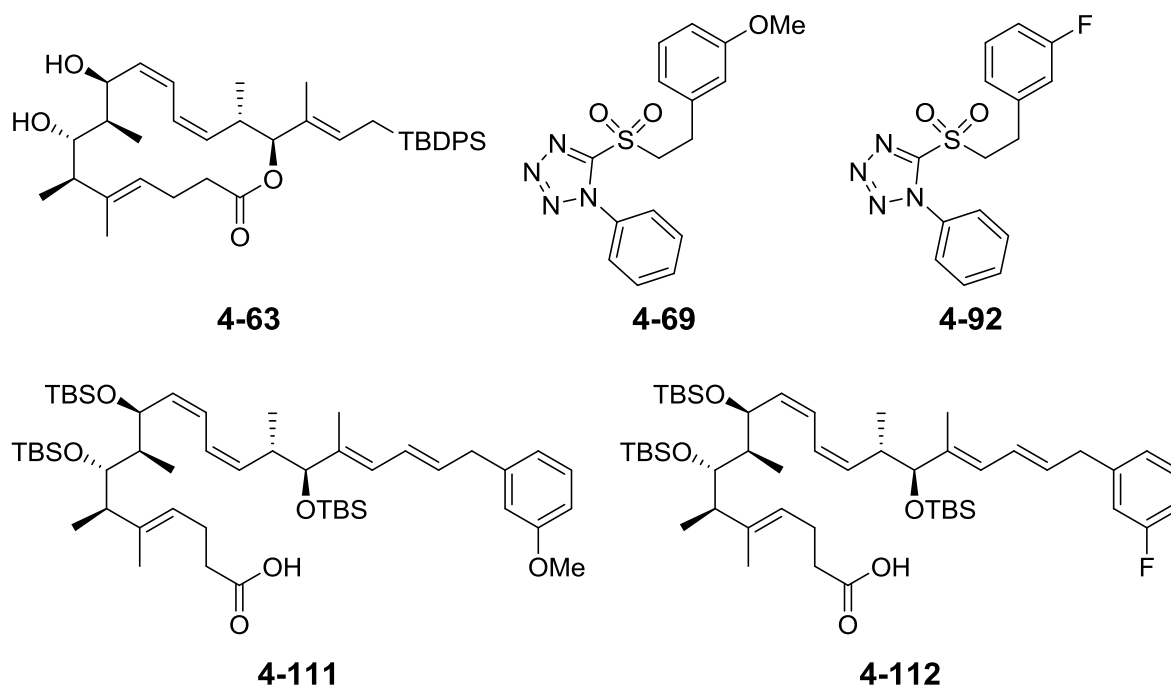


Abbildung 120 Wichtige Schlüsselverbindungen aus den Retrosynthesen I-III

Die vorangegangenen Studien eröffneten einen Syntheseweg, durch den es möglich war einen Zugang zur Kernstruktur **4-115** und eines Seitenkettenanalogons **4-142** zu erhalten. Es ergab sich dadurch folgende Retrosynthese (Abbildung 121).

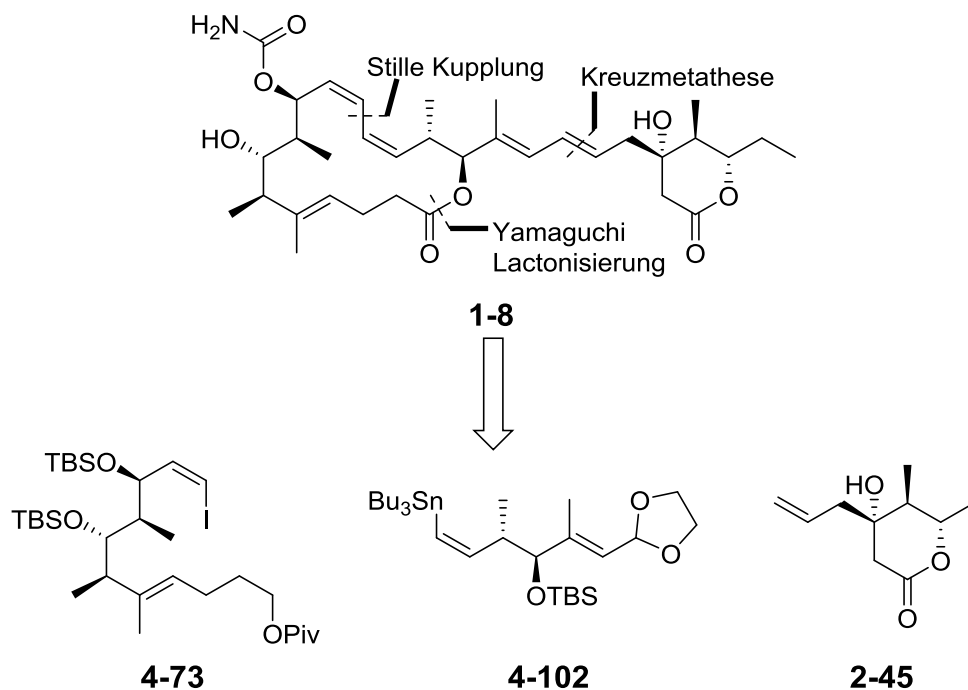


Abbildung 121 Retrosynthese von (-)-Leiodermatolid (**1-8**).

Die Einführung der Seitenkette **2-45** sollte mithilfe einer Kreuzmetathese an der Kernstruktur **4-115** erfolgen. Die Schlüsselreaktionen zum Aufbau des Makrolactons sollten dabei die Yamaguchi-Lactonisierung und die Stille-Kupplung darstellen. Diese retrosynthetischen Schnitte führten zu drei Hauptfragmenten, der Seitenkette **2-45**, sowie dem Vinyljodid **4-73** und dem Stannan **4-102**.

Für das Vinyljodid **4-73** wurde ausgehend vom literaturbekannten Keton (*R*)-**2-24** und dem TIPS-Propinal **4-7** eine Paterson-Aldol-Reaktion durchgeführt. Hierbei wurden zwei Stereozentren an Position C8 und C9 stereoselektiv eingeführt. Die Einführung des Stereozentrums an C7 konnte mithilfe der *anti*-selektiven Reduktion nach Evans und Saksena am β -Hydroxyketon **4-8** realisiert werden. Nach anschließender Schützung der Diol-Funktion an **4-11** durch TBS-Gruppen konnte der PMB-Ether oxidativ gespalten werden, was den primären Alkohol für die Oxidation mittels DMP zum Aldehyd **4-18** lieferte. Die Kettenverlängerung erfolgte mithilfe einer Grignard-Addition und der resultierende Alkohol wurde anschließend zum Keton **4-40** oxidiert. Eine Enolisierung unter kinetischer Kontrolle lieferte das (*Z*)-Enolat, welches mittels Kumada-Kupplung die Methyl-trisubstituierte (*E*)-Doppelbindung an C4/C5 in einem *E/Z*-Verhältnis von 4:1 generierte. Die Umschützung des primären Alkohols lieferte den Piv-Ester **4-44**, an welchem die Silylschutzgruppen abgespalten wurden. Dies legte die terminale Dreifachbindung an C10/C11 für die spätere Einführung des Iodids frei. Nach erneuter Maskierung der Diol-Funktion als TBS-Ether, Iodolyse der Dreifachbindung und (*Z*)-selektiver Reduktion des Alkins konnte das Fragment **4-73** in 15 Stufen und einer Gesamtausbeute von 12% dargestellt werden (Abbildung 122).

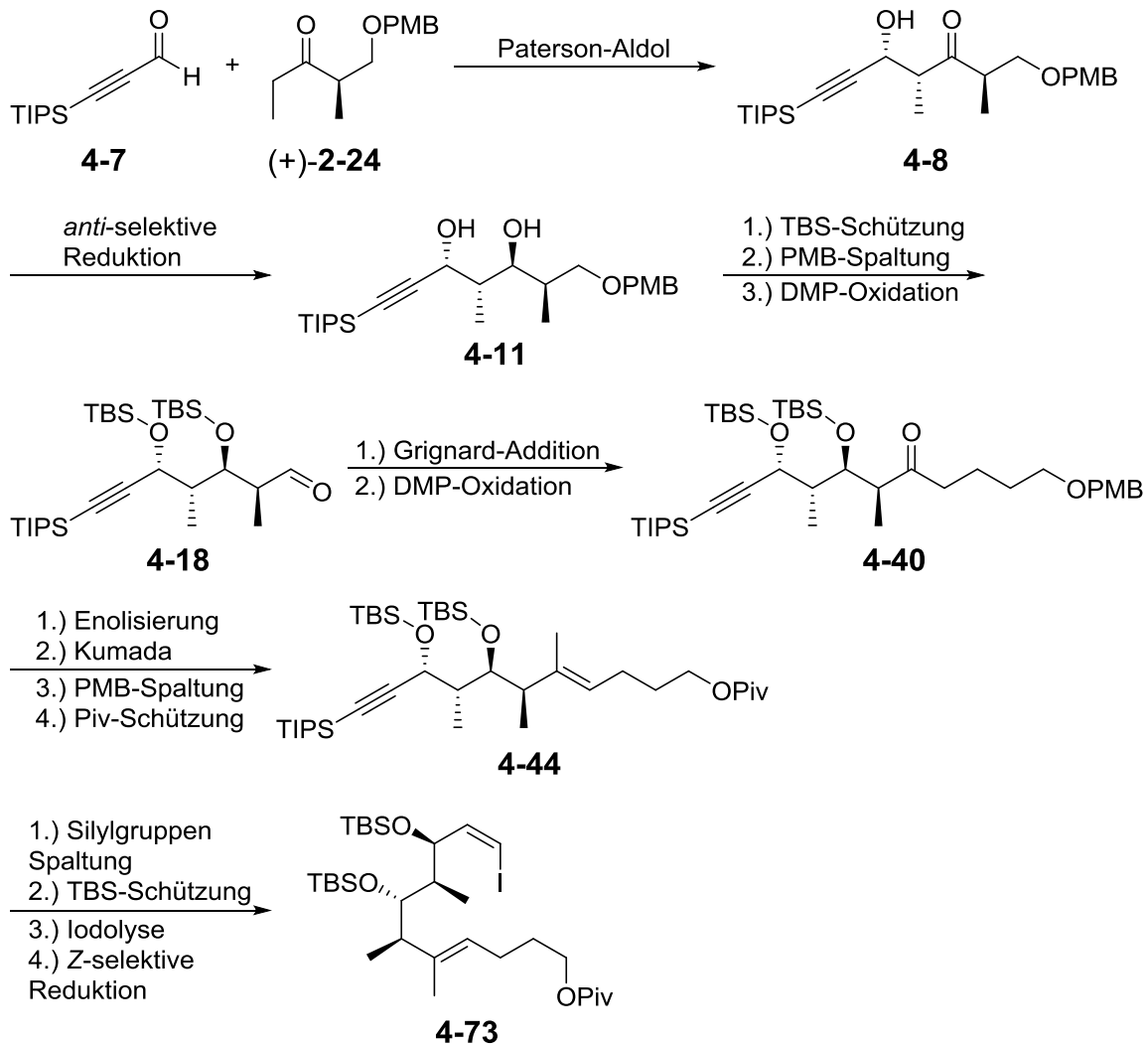


Abbildung 122 Aufbau des Vinyliodids **4-73**.

Für die Darstellung des Fragments **4-102** wurde ausgehend vom Methylglyoxal-1,1-dimethylacetal (**4-47**) eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion durchgeführt. Nach anschließender Reduktion des Esters, TBDPS-Schützung und Spaltung der Acetal-Funktion wurde der Aldehyd **4-51** gewonnen, welcher als Edukt für die Marshall-Tamaru-Reaktion diente. Durch diese Reaktion erhielt man die Stereozentren an C14 und C15. Der sekundäre Alkohol **4-53** wurde als TBS-Ether geschützt und die TBDPS-Gruppe abgespalten. Der resultierende primäre Alkohol wurde oxidiert und der Aldehyd anschließend als Ethylenglykolacetal **4-103** geschützt. Die Einführung des Iodids erfolgte an der Dreifachbindung und nach (*Z*)-selektiver Reduktion des Alkins sowie eines Iod-Zinn-Austauschs konnte das Fragment **4-102** in 12 Stufen und einer Gesamtausbeute von 11% synthetisiert werden (Abbildung 123).

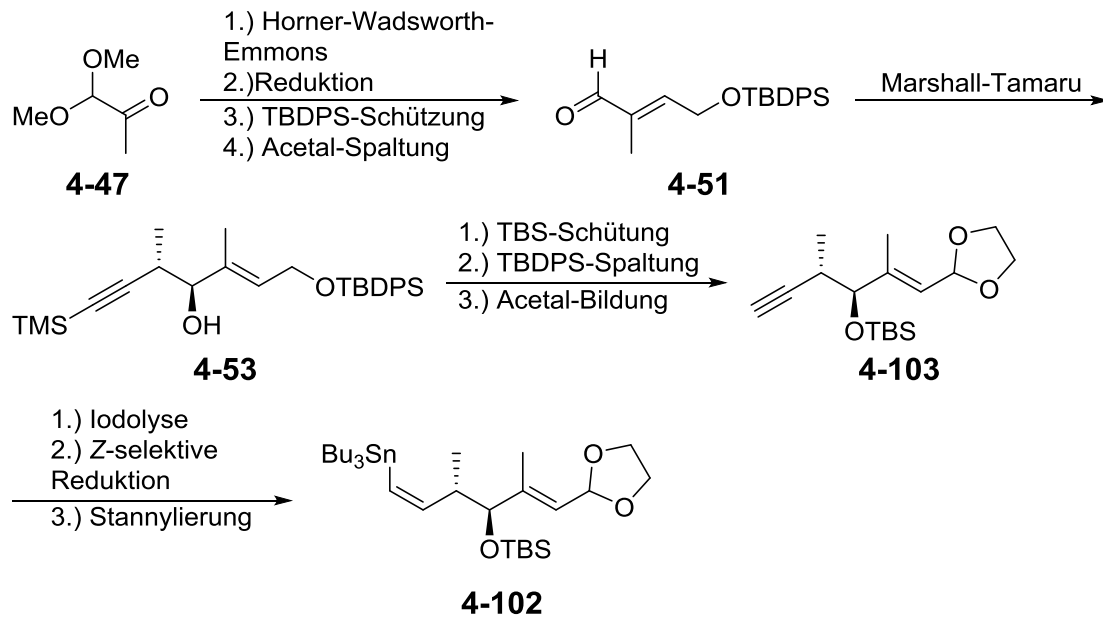


Abbildung 123 Aufbau des Stannans **4-102**.

Die Kupplung der Fragmente **4-73** und **4-102** mittels Stille-Reaktion lieferte das (*Z,Z*)-Dien, an welchem nach Spaltung der Acetal-Schutzgruppe eine Tebbe-Reaktion durchgeführt wurde, um das terminale (*E,E*)-Dien zu erhalten. Die Spaltung des Piv-Esters und die Oxidation des primären Alkohols erfolgten in einer zweistufigen Sequenz über eine Dess-Martin- und Pinnick-Oxidation. Dies ergab die Carbonsäure **4-120**. An dieser wurde eine globale Entschützung der Hydroxy-Funktionen vorgenommen, welche die Ausgangsverbindung für die Makrolactonisierung darstellte. Die Makrolactonisierung fand unter Yamaguchi-Bedingungen statt und man erhielt nach Einführung der Carbamat-Funktion die Kernstruktur **4-115** in einer Gesamtstufenzahl von 24 Stufen (ausgehend von der längsten linearen Sequenz) und einer Gesamtausbeute von 0.6% (Abbildung 124).

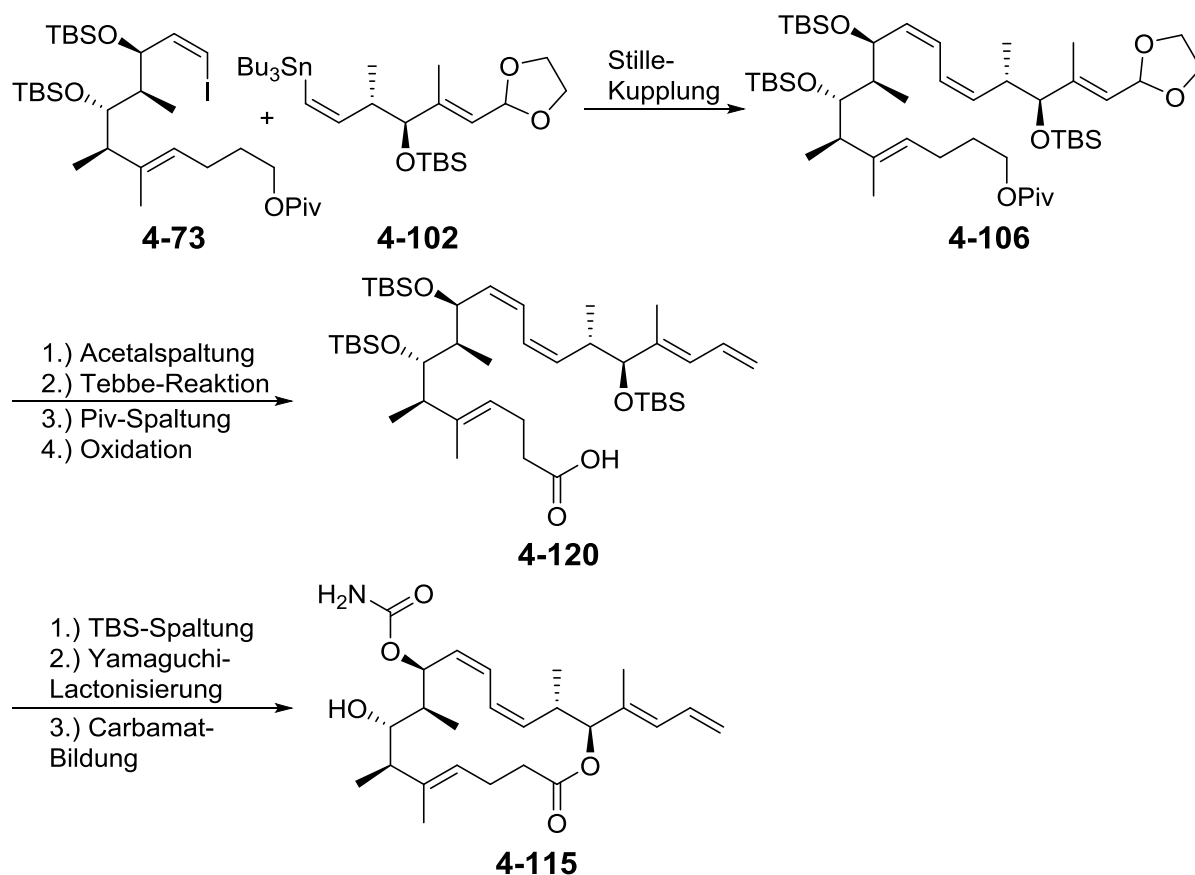


Abbildung 124 Aufbau der Kernstruktur **4-115**.

Für Seitenkette **2-45** wurden ausgehend von einer Abiko-Masamune-Aldol-Reaktion zwischen (+)-**2-34** und Propionaldehyd (**4-116**) zwei Stereozentren in einem *dr* von 12:1 gebildet. Nach einer TBS-Schützung, reduktiver Abspaltung des Auxilliars und Oxidation des Alkohols zum Aldehyd **4-131** erhielt man die Ausgangsverbindung für die Grignard-Addition, die einen Allyl-Rest einführte. Der Alkohol wurde zum Keton **2-57** oxidiert und nachfolgend in einer Mukaiyama-Aldol-Reaktion verwendet. Unter sauren Bedingungen wurde in einem Schritt der TBS-Ether gespalten und zum δ -Lacton **2-45** verestert (Abbildung 125). Somit erhielt man die Seitenkette **2-45** in einer Gesamtstufenzahl von acht Stufen und einer Gesamtausbeute von 38%.

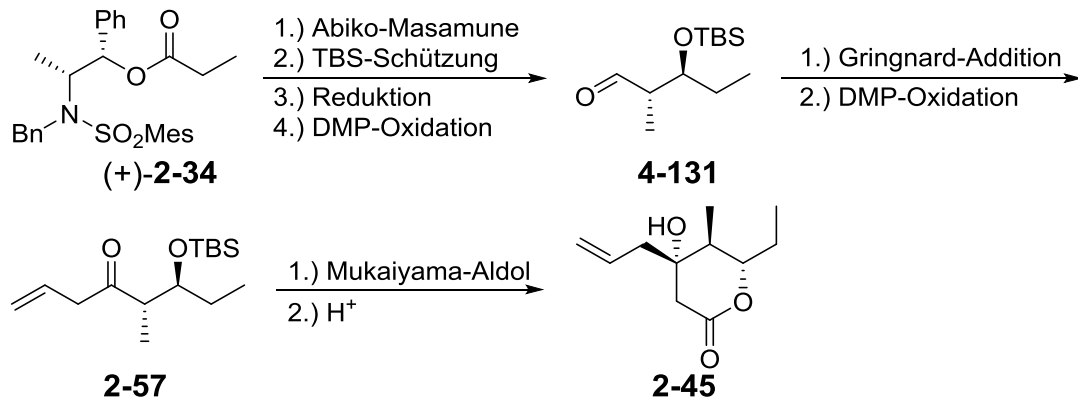


Abbildung 125 Aufbau der Seitenkette **2-45**.

Mit der erfolgreichen Synthese der Kernstruktur **4-115** wurde nun die Kreuzmetathese mit der einfachen aromatischen Seitenkette **4-141** durchgeführt (Abbildung 126). Eine Kupplung mit der richtigen Seitenkette **2-45** konnte unter den erarbeiteten Bedingungen leider nicht durchgeführt werden.

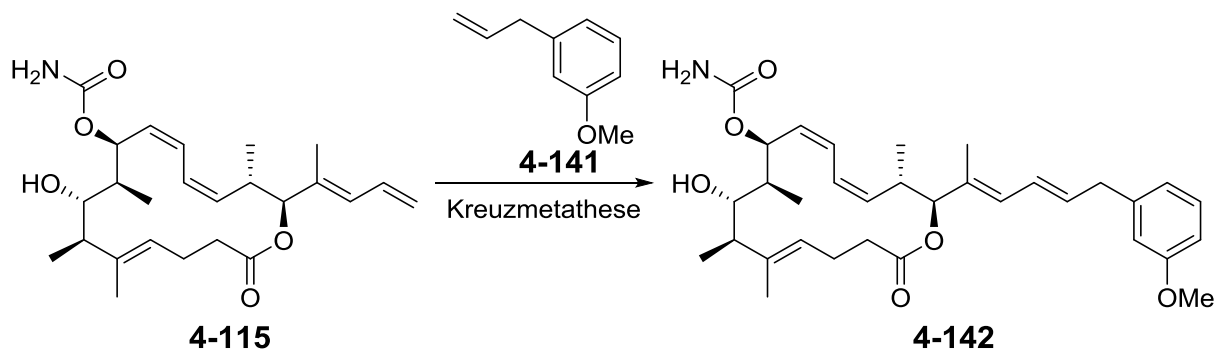


Abbildung 126 Kreuzmetathese zwischen der Kernstruktur **4-115** und Seitenkette **4-141**.

Zusammenfassend konnten zwei Synthesestrategien zur Darstellung der Kernstruktur des Naturstoffs (–)-Leiodermatolid (**1-8**) erarbeitet werden. Zudem ist es ebenfalls gelungen, die Seitenkette **2-45** zu synthetisieren. Mit der Darstellung der Kernstruktur **4-115** konnte weiterhin ein möglicher Zugang zu Seitenkettenderivaten gewährleistet werden.

6 Ausblick

Die Kreuzmetathese konnte erfolgreich für die Kernstruktur **4-115** mit einer einfachen Seitenkette **4-141** angewendet werden, welche weiterhin zur Vollendung der Totalsynthese herangezogen werden könnte. Da jedoch die Kernstruktur **4-115** deutliche Instabilität zeigt, sollte die Einführung der Carbamat-Funktion nach der Metathese erfolgen. Eine erneute Schützung der Diol-Funktion, z.B. als TMS-Ether, könnte am Makrolacton **4-123** durchgeführt werden, anschließend könnte die Kreuzmetathese mit den unterschiedlichen Seitenketten erfolgen, wie in Abbildung 127 dargestellt.

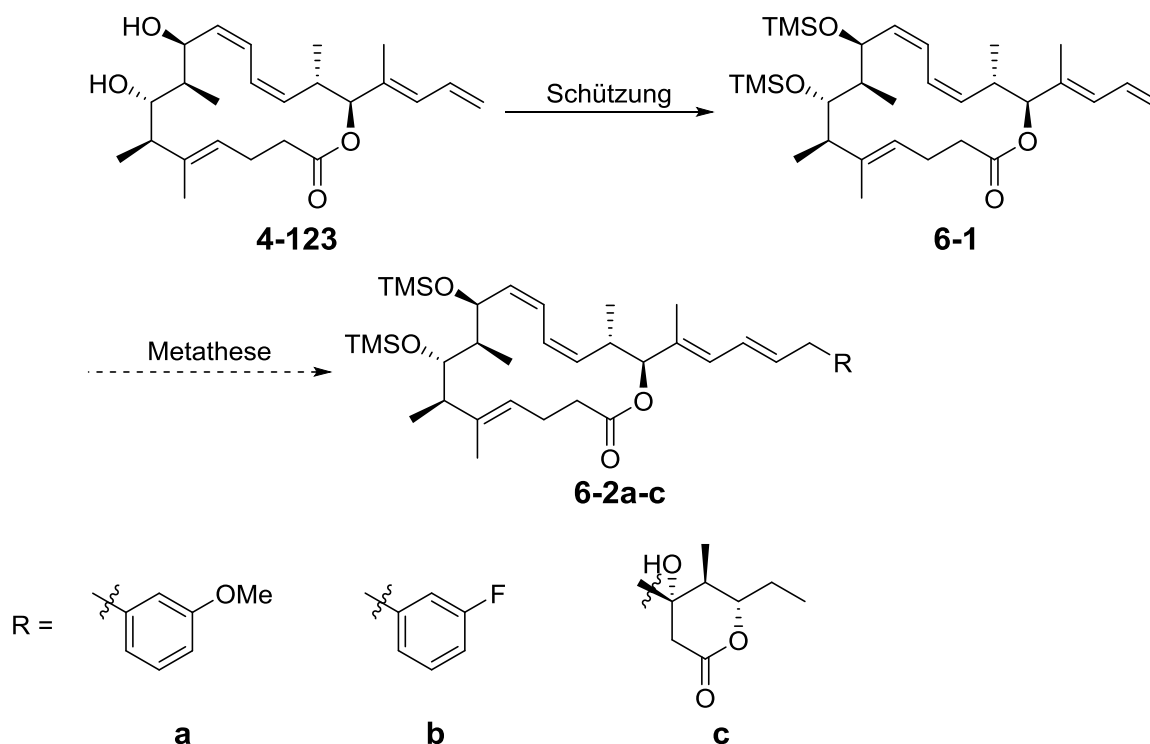


Abbildung 127 Schützung der Diol-Funktion, um eine Kreuzmetathese auf späterer Stufe zu begünstigen.

Ebenso könnte man anstelle der TBS-Gruppen im Vinylidid **4-73** MOM- oder MEM-Gruppen verwenden, diese würden bei der Freisetzung der 15-OH Gruppe für die Makrolactonisierung intakt bleiben, sodass eine zusätzliche Synthesestufe erspart bliebe (Abbildung 128).

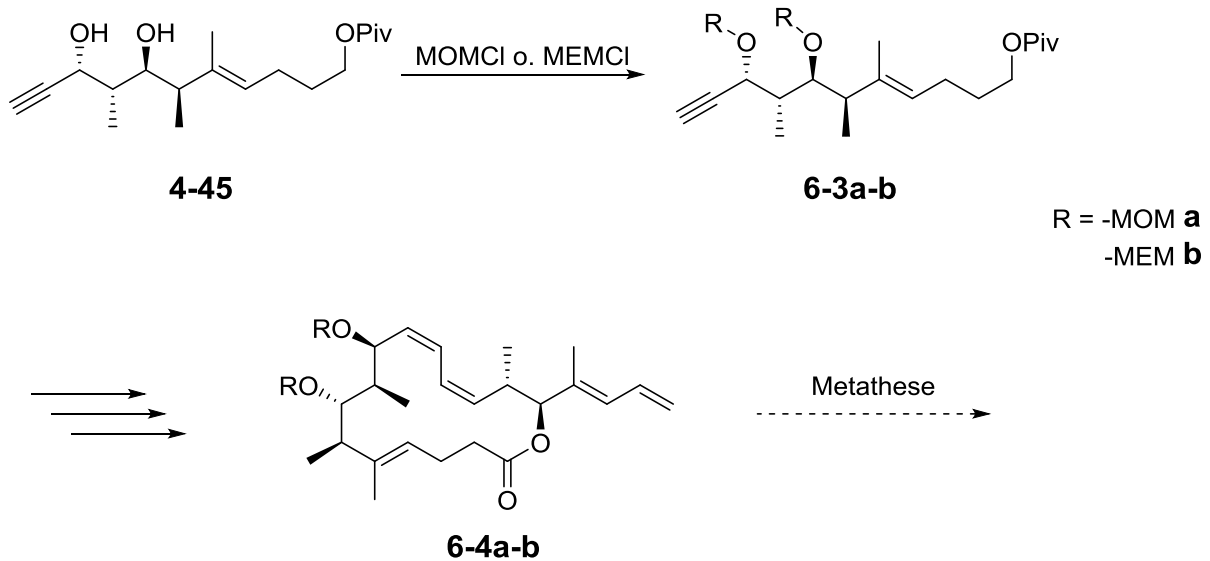


Abbildung 128 Umschützung auf der Stufe **4-45**.

Für die Marshall-Tamaru-Reaktion könnte der Aldehyd **6-3** verwendet werden, somit wäre das terminale Dien bereits im Molekül vorhanden. Der Vorteil der Verwendung des Aldehyds **6-3** wäre die Einsparung von zwei weiteren Stufen in der Gesamtstufenzahl (Abbildung 129). Es müsste weder eine Acetal-Spaltung noch eine Tebbe-Reaktion durchgeführt werden.

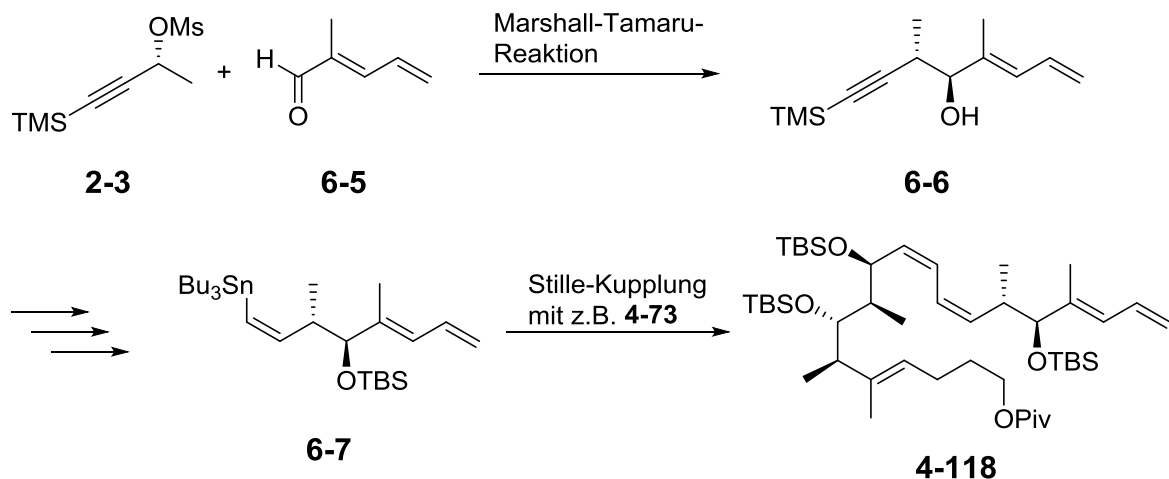


Abbildung 129 Mögliche Marshall-Tamaru-Reaktion mit Aldehyd **6-5**.

Ebenso sollte die freie Hydroxy-Funktion in der Seitenkette **2-45** z.B. durch eine leicht entfernbare TMS-Gruppe maskiert werden, da die freie Hydroxy-Funktion unter Umständen den Katalysator für die Metathese inaktiviert (Abbildung 130).

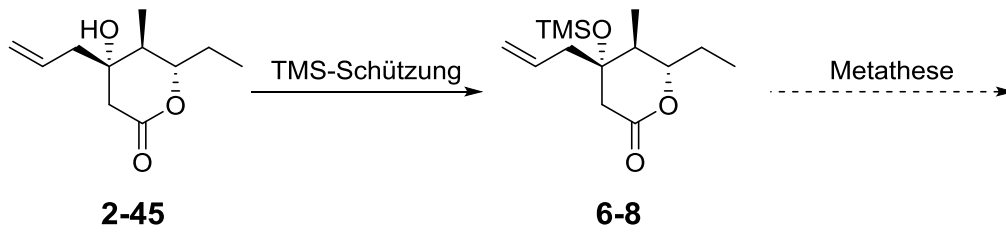


Abbildung 130 Schützung der Seitenkette **2-45**.

Der Vorteil einer TMS-Schützung der Kernstruktur **4-115** und der Seitenkette **2-45** wäre, dass man diese nach der Metathese in einem Schritt entfernen und anschließend die Carbamat-Funktion einführen könnte.

Für die Kreuzmetathese sollte zudem noch ein Screening der verschiedenen Katalysatoren vorgenommen werden, um optimale Bedingungen zu erreichen.

7 Experimenteller Teil

7.1 Arbeitstechniken

7.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Die für die Synthese und Analytik verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Abcr, Alfa Aesar, Applichem, Acros Organics, Carbolution Chemicals, Merck, Roth, Sigma Aldrich, Strem und TCI Europe erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet, wenn nicht anders angegeben. Die Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich von 40–60 °C. Der frisch destillierte Diethylether wurde über KOH-Plätzchen in Braunglasflaschen gelagert. Die Lösungsmittel für die Reaktionen wurden unter gängigen Methoden absolutiert. THF und Diethylether wurden mithilfe von Natrium und Benzophenon und MeOH sowie EtOH wurden mithilfe von Mg-Spänen absolutiert. DMF, CH₂Cl₂, DME, NEt₃ und 2,6-Lutidin wurden über CaH₂ destilliert. Das geglähte und gereinigte Kieselgur wurde von Applichem und das basische Aluminiumoxid (aktiviert, für Chromatographie, 50-200 µm, Brockmann Aktivität 1) von Acros Organics bezogen.

7.1.2 Arbeitstechniken

Alle Reaktionen, wenn nicht anders erwähnt, wurden in absolutierten Lösungsmitteln unter Stickstoff- oder Argonatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Alle Glasgeräte wurden vor Gebrauch im Trockenschrank bei 70 °C ausgeheizt. Das Reaktionsgefäß wurde mithilfe einer Ölvakuumpumpe evakuiert (10⁻¹ mbar) und anschließend mit Inertgas geflutet, dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Flüssige Reagenzien wurde mithilfe einer Spritze oder eines Teflonschlauchs über ein Gummiseptum in den Reaktionskolben überführt, hochviskose Öle wurden erst eingewogen und anschließend, wie oben beschrieben, unter Inertgasatmosphäre gesetzt. Feststoffe wurden unter Inertgasgegenstrom zugegeben.

7.1.3 Flash-Säulenchromatographie

Die Flash-Säulenchromatographie wurde nach der Methode von Still¹⁴⁶ durchgeführt, der angelegte Druck war hierbei 0.5 bar. Das verwendete Kieselgel erhielt man von der Firma Macherey & Nagel GmbH & Co. KG mit den Spezifikationen 60 M, 0.04-0.063 μm . Die Lösungsmittelgemische sind bei den jeweiligen Reaktionen abgegeben. Für geringe Mengen (< 10 mg) wurde die Säulenchromatographie mithilfe einer Pipette durchgeführt, wobei der Druck durch ein Pipetten-Hütchen erzeugt wurde.

7.2 Analytik

7.2.1 Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographie für Reaktionskontrolle, Reinheitsprüfung und präparative Dünnschichtchromatographie wurden mit DC-Fertigfolien POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Beleuchtung bei 254 nm und mithilfe von Tauchreagenzien und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön.

Cer-Ammoniummolybdat-Lösung:

2.5 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ und 1.0 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ in 100 ml 10%-ige Schwefelsäure gelöst.

Kaliumpermanganat-Lösung

4.0 g KMnO_4 und 20 g Na_2CO_3 in 400 ml Wasser gelöst.

p-Anisaldehyd-Lösung

15 ml *p*-Anisaldehyd und 15 ml konz. H_2SO_4 in 300 ml EtOH.

7.2.2 Hochauflösende Massenspektrometrie

Die hochauflösende MS wurde von der Serviceabteilung für Massenspektrometrie am Institut für Organische Chemie, Naturwissenschaftlich-Mathematische Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen durchgeführt. Die verwendeten Geräte waren von der Firma Bruker Daltonics, hierbei wurden das Apex II FT-ICR-HRMS und das maXis 4G TOF HRMS Gerät verwendet. Die Ionisation erfolgte bei beiden Geräten mittels Elektronenspray-Ionisation.

7.2.3 Polarimetrie

Der Drehwert chiraler Verbindungen wurde mithilfe des Geräts der Firma Jasco Modell P-1020 gemessen, bei einer Wellenlänge $\lambda = 589$ nm, welche durch eine Natriumdampflampe erzeugt wurde. Die Maße der Küvette betragen 1 cm in der Breite und 10 cm in der Länge. Alle Werte wurden als spezifischer Drehwert in $[\alpha]_D^T$ in $^\circ$ angegeben. Das verwendete Lösungsmittel ist bei den jeweiligen Synthesevorschriften beschrieben. Die Konzentration wurde in g/100 ml angegeben.

7.2.4 NMR-Spektroskopie

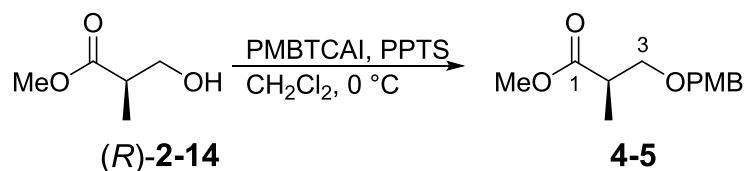
Folgende Geräte wurden für die Aufnahmen der NMR-Spektren verwendet:

- Bruker Avance 400 Spektrometer
Aufnahmefrequenzen waren 400 MHz für ^1H - und 100 MHz für ^{13}C -Kerne.
- Bruker Avance III HDX 600 mit 5mm Prodigy BBO-Cryo Probenkopf
Aufnahmefrequenzen waren 600 MHz für ^1H - und 150 MHz für ^{13}C -Kerne.
- Bruker Avance III HDX 700
Aufnahmefrequenzen waren 700 MHz für ^1H - und 176 MHz für ^{13}C -Kerne.

Die ^{13}C -Spektren wurden breitbandenkoppelt. Die chemischen Verschiebungen werden in ppm und die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Die Spektren wurden auf Lösungsmittelrestsignale referenziert und sind für CDCl_3 $\delta_{\text{H}} = 7.25$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 77.0$ ppm, für CD_2Cl_2 $\delta_{\text{H}} = 5.32$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 53.8$ ppm und für Benzol- D_6 $\delta_{\text{H}} = 7.16$ ppm und $\delta_{\text{C}} = 128.0$ ppm. Die Multiplizitäten werden in s für Singulett, d für Dublett, t für Triplett, q für Quartett und m für Multipllett oder Kombinationen daraus abgekürzt.

7.3 Synthesevorschriften

7.3.1 (*R*)-(+)-Methyl-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpropanoat (**4-5**)



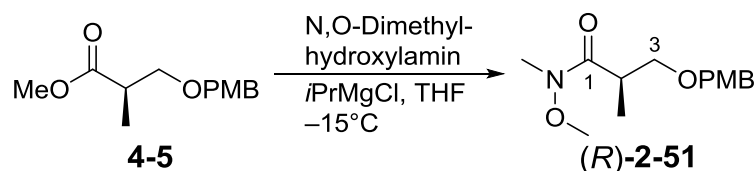
Zu einer Lösung aus Alkohol (*R*)-**2-14** (2.57 g, 21.7 mmol, 1 äq) in CH₂Cl₂ (70 ml) werden PPTS (266 mg, 1.1 mmol, 0.05 äq) bei RT gegeben. Anschließend tropft man über 2 h PMBTCAI¹⁴⁷ (7.53 g, 28.0 mmol, 1.3 äq) zu und lässt über Nacht rühren. Die rötliche Lösung wird auf Kieselgel bis zur Rieselfähigkeit im Vakuum getrocknet und anschließend chromatographiert (Kieselgel, PE/EtOAc 7:1). Man erhält die Titelverbindung **4-5** (4.39 g, 18.4 mmol, 85%) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.48$ (PE/EtOAc; 4:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.19$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2-CH₃), 2.75-2.84 (m, 1H, 2-H), 3.48 (dd, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.65 (dd, $J = 9.1, 7.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.71 (s, 3H, ArOMe), 3.82 (s, 3H, -COOMe), 4.44–4.51 (m, 2H, -CH₂Ar), 6.89–6.91 (m, 2H, ArH), 7.25–7.29 (m, 2H, ArH),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.9$ (2-CH₃), 40.1 (C-2), 51.6 (OMe), 55.2 (ArOMe), 71.6 (C-3), 72.7 (-CH₂Ar), 113.7 (ArH), 129.1 (ArH), 130.2 (Ar), 159.1 (Ar), 175.3 (C-1).

7.3.2 (*R*)-*N*-Methoxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-*N*,2-dimethylpropanamid ((*R*)-**2-51**)



Zu einer Lösung aus PMB-Ether **4-5** (4.39 g, 18.4 mmol, 1 äq) in abs. THF (30 ml) wird bei RT *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin (2.69 g, 27.6 mmol, 1.5 äq) zugegeben und anschließend auf -15°C gekühlt. Man tropft eine *i*PrMgCl-Lösung (35 ml, 55.2 mmol, 3 äq, 1.6 M) so zu, dass die Temperatur nicht über -15°C steigt. Nachdem die Reaktionsmischung 2 h bei gleicher Temperatur gerührt wurde, gibt man eine

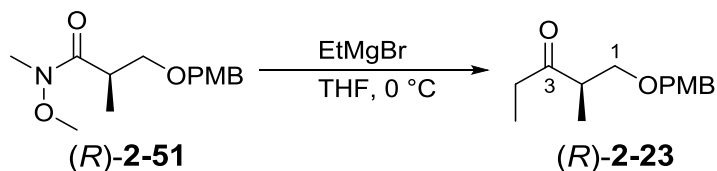
gesättigte NH_4Cl -Lösung (30 ml) zu. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (dreimal je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wird chromatographiert (PE/EtOAc 3:1 \rightarrow 2:1 \rightarrow 1:1), um 4.16 g (15.6 mmol, 85%) an reinem Produkt (*R*)-**2-51** zu erhalten.

$R_f = 0.18$ (PE/EtOAc, 3:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.13$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 3.23 (s, 3H, N- CH_3), 3.24–3.35 (m, 1H, 2-H), 3.42 (dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 1H, 3-H), 3.69–3.73 (m, 4H, 3-H, -OMe), 3.82 (s, 3H, ArOMe), 4.42–4.52 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 6.87–6.92 (m, 2H, ArH), 7.25–7.27 (m, 2H, ArH),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (2- CH_3), 32.0 (C-2), 35.8 (-NMe), 55.2 (ArOMe), 61.4 (-OMe), 72.2 (C-3), 72.8 ($-\text{CH}_2\text{Ar}$), 113.6 (ArH), 113.8 (ArH), 128.5 (ArH), 129.1 (ArH), 130.4 (Ar), 159.0 (Ar), 175.8, (C-1).

7.3.3 (*R*)-1-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2-methylpentan-3-on ((*R*)-**2-23**)



Zu einer Lösung aus Weinreb-Amid (*R*)-**2-51** (4.08 g, 15.3 mmol, 1 äq) in abs. THF (100 ml) bei 0 °C wird eine EtMgBr-Lösung in Et_2O (14 ml, 30.5 mmol, 2 äq, 2.1 M) getropft. Nachdem die gesamte EtMgBr-Lösung zugegeben wurde, wird die Reaktionsmischung 4.5 h bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend gibt man gesättigte NH_4Cl -Lösung (40 ml) zu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit Et_2O (viermal je 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc 3:1), um 3.18 g (13.5 mmol, 88%) leicht gelbes Öl als Produkt (*R*)-**2-23** zu erhalten.

$R_f = 0.58$ (PE/EtOAc, 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = -20.3$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 5-H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 2.41 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, 4-H), 2.73–2.81 (m, 1H, 2-H), 3.34 (dd, $J = 9.1, 5.3$

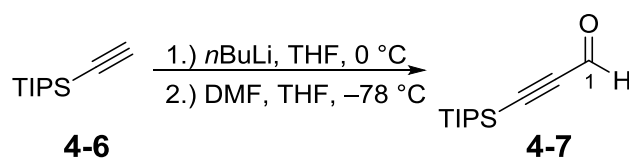
Hz, 1H, 1-H), 3.50 (dd, $J = 9.1, 7.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 4.28–4.35 (m, 2H, -CH₂Ar), 6.77–6.79 (m, 2H, ArH), 7.11–7.13 (m, 2H, ArH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.9$ (C-5), 14.0 (2-CH₃), 35.6 (C-4); 46.6 (C-3), 55.6 (-OCH₃), 77.2 (C-1), 77.9 (-CH₂Ar), 114.1 (Ar-H), 129.6 (Ar-H), 130.6 (Ar), 159.6 (Ar), 214.1 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₀O₃ 259.130466, gefunden 259.130401.

Analytik stimmt mit der Literatur⁵² überein.

7.3.4 3-(Triisopropylsilyl)propionaldehyd (**4-7**)



Zu einer Lösung aus TIPS-Acetylen (**4-6**) (5.54 g, 30.4 mmol, 1.0 äq) in abs. Et₂O (20 ml) wird bei 0 °C *n*BuLi-Lösung (13 ml, 2.5M) zugetropft. Die Lösung wird eine Stunde gerührt, bevor diese mithilfe einer Spritze in eine Lösung aus DMF (7.2 ml, 91.1 mmol, 3.0 äq) in abs. Et₂O (20 ml) bei -80 °C getropft wird. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h gerührt und anschließend mit einer 5%-igen H₂SO₄-Lösung (50 ml) bei 0 °C versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (dreimal je 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan/Et₂O, 9:1) und man erhält 5.79 g Produkt **4-7** als farblose Flüssigkeit (91%, 27.5 mmol).

$R_f = 0.68$ (*n*-Pentan/Et₂O, 9:1);

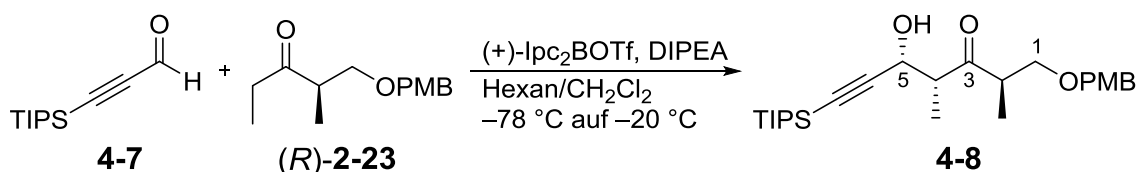
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ (m_c, 21H, TIPS), 9.14 (s, 1H, 1-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.3$ (TIPS-CH), 18.8 (TIPS-CH₃), 101.2 (C-3), 104.9 (C-2), 177.0 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₂OSi 265.159428, gefunden 265.159546.

Analytik stimmt mit der Literatur⁵³ überein.

7.3.5 (2*R*,4*R*,5*R*)-5-Hydroxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,4-dimethyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-yn-3-on (**4-8**)



Es wird eine (+)-Ipc₂BOTf-Lösung^{148,149} (40 ml, 1.2M Lösung in *n*-Hexan, 1.5 äq) mit abs. DCM (100 ml) verdünnt und auf –78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man DIPEA (11 ml, 61.8 mmol, 2.0 äq) zu, dabei entfärbt sich die gelbe Lösung. Nach 15 min Rühren tropft man über 30 min eine Lösung aus dem Keton (*R*)-**2-23** (7.31 g, 30.9 mmol, 1.0 äq) in abs. CH₂Cl₂ (20 ml) zu. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur 2 h gerührt und anschließend wird eine Lösung des Aldehyds **4-7** (10.9 g, 51.8 mmol, 1.7 äq) in abs. CH₂Cl₂ (15 ml) über 30 min zugetropft. Nach 1 h wird die Reaktion auf –20 °C aufgetaut und 12 h gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit pH7-Puffer (100 ml) versetzt und auf RT aufgetaut. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 120 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden unter vermindertem Druck eingeeengt und anschließend mit MeOH (100 ml) aufgenommen. Die methanolische Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit pH7-Puffer (100 ml) und mit 30%-iger H₂O₂-Lösung (60 ml) versetzt und 1 h gerührt. Man extrahiert die wässrige Lösung mit CH₂Cl₂ (dreimal je 150 ml) trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (PE/EtOAc/CH₂Cl₂, 7:1:2). Man erhält 11.61 g Produkt **4-8** als farbloses Öl (84%, 26.0 mmol).

$R_f = 0.20$ (nHex/DCM/Et₂O, 6:2:1),

$[\alpha]_D^{21} = +5.6$ (c = 1.0, CH₂Cl₂),

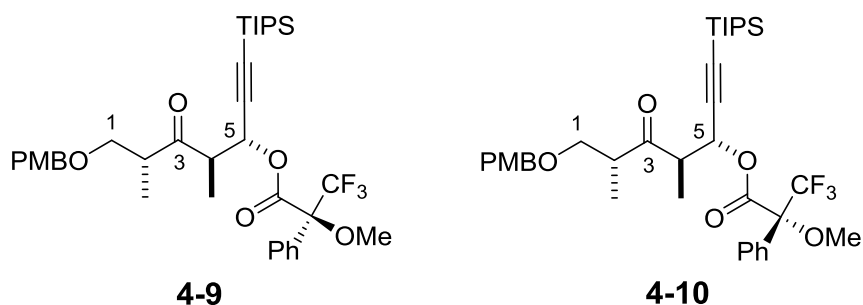
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05–1.09 (m, 24H, TIPS, 2-CH₃), 1.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.90–2.96 (m, 1H, 4-H), 3.08 (bd, *J* = 3.3 Hz, 1H, OH), 3.18–3.27 (m, 1H, 2-H), 3.43 (dd, *J* = 9.0, 5.2 Hz, 1H, 1-H), 3.64 (pt, *J* = 8.7 Hz, 1H, 1-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.38–4.45 (m, 2H, CH₂Ar), 4.69 (pt, *J* = 4.8 Hz, 1H, 5-H), 6.86–6.89 (m, 2H, Ar-H), 7.19–7.23 (m, 2H, Ar-H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.07 (TIPS-CH), 11.12 (2-CH₃), 13.8 (4-CH₃), 18.5 (TIPS-CH₃), 44.7 (C-2), 51.5 (C-4), 55.2 (OCH₃), 63.7 (C-5), 72.1 (C-1), 73.0

(CH₂Ar), 86.6 (C-7), 106.2 (C-6), 113.7 (Ar-CH), 129.2 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C), 159.17 (Ar-C), 215.7 (C-3),

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₄₂O₄Si 469.274457, gefunden 469.274601.

7.3.6 Mosher-Ester-Analyse des Paterson-Aldol-Produkt **4-8**



Es wird Aldolprodukt **4-8** (22.3 mg, 50 μ mol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (1 ml) gelöst, mit (S)- bzw (R)-Mosherensäure (16.4 mg, 70 μ mol, 1.4 äq) und DCC (13.4 mg, 65 μ mol, 1.3 äq) bei RT versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei RT gerührt und danach auf etwa die Hälfte unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels präp. DC (PE/EtOAc 10:1), um den (S)-Mosher-Ester **4-9** in 1.9 mg (3 μ mol, 5.8%) und den (R)-Mosher-Ester **4-10** in 2.3 mg (3 μ mol, 7.0%) zu erhalten.

R_f = 0.23 (*n*Hexan/EtOAc 10:1); (S)-Mosherester

R_f = 0.20(*n*Hexan/ EtOAc 10:1); (R)-Mosherester

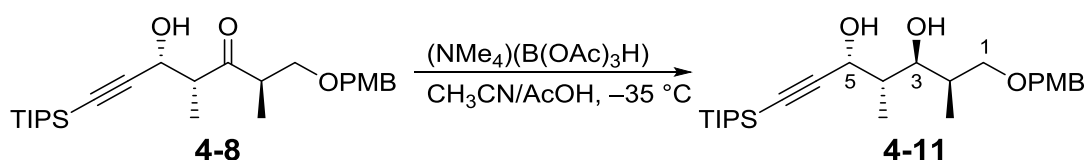
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, (S)-Mosher-Ester): δ = 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.02 (s, 21H, TIPS-CH₃, TIPS-CH), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃), 3.00–3.08 (m, 1H, 4-H), 3.11–3.18 (m, 1H, 2-H), 3.41 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 1H, 1-H), 3.50 (d, J = 0.8 Hz, 3H, OMe), 3.54 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H, 1-H), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 4.33–4.38 (m, 2H, CH₂PMB), 5.78 (d, J = 6.1 Hz, 1H, 5-H), 6.82–6.86 (m, 2H, PMB-ArH), 7.15–7.18 (m, 2H, PMB-ArH), 7.33–7.38 (m, 3H, Ph-H), 7.50–7.52 (m, 2H, Ph-H).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, (R)-Mosher-Ester): δ = 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.03 (s, 21H, TIPS-CH₃, TIPS-CH), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.89–2.99 (m, 1H, 4-H), 3.08–3.15 (m, 1H, 2-H), 3.36 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 1H, 1-H), 3.51 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H, 1-H), 3.54 (d, J = 0.8 Hz, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, PMB-OCH₃), 4.31–4.36 (m, 2H, CH₂PMB), 5.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 5-H), 6.82–6.86 (m, 2H, PMB-ArH), 7.15–7.17 (m, 2H, PMB-ArH), 7.33–7.38 (m, 3H, Ph-H), 7.53–7.55 (m, 2H, Ph-H).

Tabelle 12 Mosher-Ester-Analyse

Protonen #	δ	δ_s	δ_r	$\delta_s - \delta_r$
1-H	3.43; 3.64	3.41; 3.54	3.36; 3.51	+0.05; +0.03
2-H	3.23	3.15	3.12	+0.03
2-CH ₃	1.07	0.99	0.98	+0.01
4-H	2.93	3.04	2.94	+0.10
4-CH ₃	1.31	1.21	1.09	+0.12
5-H	4.69	5.78	5.79	-0.01

7.3.7 (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-4,6-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)hept-1-yn-3,5-diol (**4-11**)



Es werden $(\text{NMe}_4)(\text{B}(\text{OAc})_3\text{H})$ ⁵⁶ (54.75 g, 208 mmol, 8.0 äq) in Eisessig (69 ml) und abs. Acetonitril (69 ml) bei RT gelöst und 30 min gerührt. Anschließend kühlt man die Lösung auf -35°C und tropft nun eine Lösung aus Aldolprodukt **4-8** (11.61 g, 26.0 mmol, 1.0 äq) in abs. Acetonitril (25 ml) zu. Die Reaktionsmischung wird 12 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor man diese mit ges. Rochelle-Salz-Lösung (84 ml) versetzt und auf RT auftauen lässt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (dreimal je 110 ml) extrahiert und anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lsg neutral gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgt über Säulenchromatographie (PE/EtOAc 15:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 2:1). Man erhält 10.0 g des Diols **4-11** als farbloses Öl (86%, 22.4 mmol).

$R_f = 0.16$ (*n*Hexan/EtOAc, 7:1);

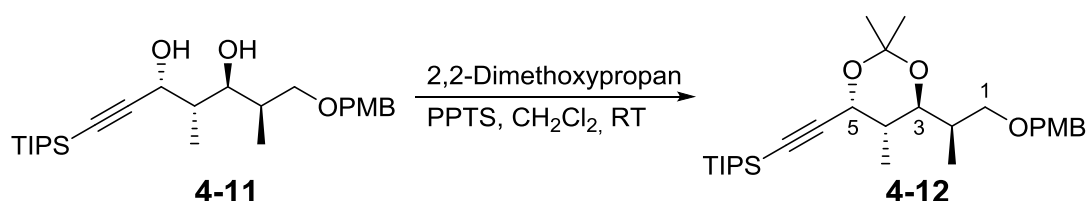
$[\alpha]_D^{20} = +26.9$ ($c = 1.7$, CH_2Cl_2);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 0.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.06–1.09, (m, 21H, TIPS-CH₃, TIPS-CH), 1.78–1.85 (m, 1H, 2-H), 1.95–2.03 (m, 1H, 4-H), 3.51 (dd, $J = 9.1, 4.6$ Hz, 1H, 1-H), 3.58 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.38–4.46 (m, 3H, CH₂Ar), 6.85–6.88 (m, 2H, Ar-H), 7.19–7.23 (m, 2H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.4$ (2- CH_3), 11.2 (TIPS-CH), 13.4 (4- CH_3), 18.6 (TIPS- CH_3), 34.7 (C-2), 40.2 (C-4), 55.2 (OCH_3), 68.3 (C-5), 73.3 (CH_2Ar), 75.8 (C-1), 77.7 (C-3), 85.9 (C-7), 107.4 (C-6), 113.8 (Ar-CH), 129.2 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C), 159.3 (Ar-C);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$ 471.290108, gefunden 471.290355.

7.3.8 Triisopropyl(((4*R*,5*S*,6*S*)-6-((*R*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)propan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethynyl)silan (**4-12**)



Zu einer Lösung aus Diol **4-11** (427 mg, 1.05 mmol) und 2,2-Dimethoxypropan (2.5 ml) in abs. DCM (3.2 ml) wird ein Körnchen PPTS bei RT zugegeben und 4 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit einer Sp. NaHCO_3 versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der ölige Rückstand wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (PE/EtOAc 10:1), um 404 mg (0.82 mmol, 78%) des Acetonids **4-12** als farbloses Öl, zu erhalten.

$R_f = 0.57$ (PE/EtOAc, 5:1);

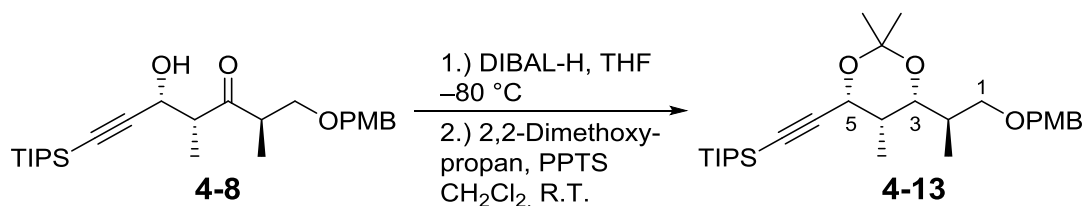
$[\alpha]_D^{21} = -16.5$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.04–1.09 (m, 21H, TIPS- CH_3 , TIPS-CH), 1.31 (s, 3H, CH_3 -Acetonid), 1.61 (s, 3H, CH_3 -Acetonid), 1.97–2.07 (m, 2H, 2-H, 4-H), 3.30 (dd, $J = 9.1, 6.2$ Hz, 1H, 1-H), 3.45 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 1H, 3-H), 4.38–4.44 (m, 2H, CH_2Ar), 4.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 5-H), 6.84–6.87 (m, 2H, Ar-H), 7.23–7.26 (m, 2H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.7$ (2- CH_3), 11.2 (TIPS-CH), 12.9 (4- CH_3), 18.6 (TIPS- CH_3), 23.4 (CH_3 -Acetonid), 29.7 (CH_3 -Acetonid), 34.1 (C-2), 34.3 (C-4), 55.2 (OCH_3), 66.2 (C-5), 70.3 (C-3), 72.6 (C-1), 72.8 (CH_2Ar), 88.8 (C-7), 99.9 ($\text{C}_{\text{quart.}}$ -Acetonid), 105.9 (C-6), 113.7 (Ar-CH), 129.1 (Ar-CH), 130.9 (Ar-C), 159.0 (Ar-C);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$ 511.32141, gefunden 511.32163.

7.3.9 Triisopropyl(((4*R*,5*S*,6*R*)-6-((*R*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)propan-2-yl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethynyl)silan (**4-13**)



Es wird eine Lösung aus β -Hydroxyketon **4-8** (115 mg, 0.224 mmol, 1 äq) in abs. THF (2 ml) gelöst und auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man eine 1M DIBAL-H Lösung (450 μl) in Hexan zu und rührt eine Stunde bei $-80\text{ }^\circ\text{C}$ nach. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktionsmischung mit 1M Salzsäure (5 ml) und EtOAc (5 ml) versetzt. Sobald das Gemisch RT erreicht hat, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit EtOAc (viermal je 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Mg_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit abs CH_2Cl_2 (2.5 ml) aufgenommen und mit 2,2-Dimethoxypropan (530 μl) und einem Körnchen PPTS bei RT versetzt. Man rührt die Mischung 1.5 h, bevor man die Reaktion mit 1 Spssp. NaHCO_3 abbricht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, anschließend erfolgt eine säulenchromatographische Aufreinigung (*n*Hexan/EtOAc, 4:1), um 56.0 mg (0.114 mmol, 51% über zwei Stufen) Acetonids **4-13** als farbloses Öl zu erhalten.

$R_f = 0.54$ (*n*Hexan/EtOAc, 5:1);

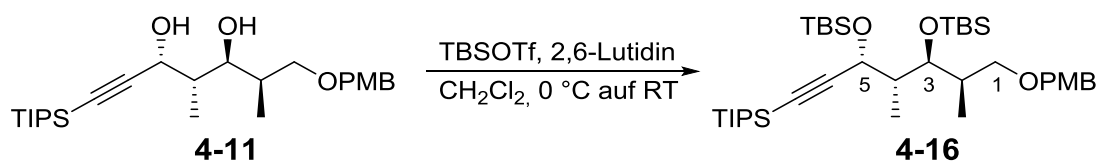
$[\alpha]_D^{20} = +17.0$ ($c=1.4$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.08–1.11 (m, 21H, TIPS- CH_3 , TIPS-CH), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.41 (s, 3H, CH_3 -Acetonid), 1.42 (s, 3H, CH_3 -Acetonid), 1.62–1.66 (m, 1H, 2-H), 1.81–1.86 (m, 1H, 4-H), 3.42 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.50 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.72 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.38–4.48 (m, 2H, CH_2Ar), 4.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.87–6.90 (m, 2H, Ar-H), 7.24–7.27 (m, 2H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.0$ (2- CH_3), 11.2 (TIPS-CH), 12.6 (4- CH_3), 18.6 (TIPS- CH_3), 19.2 (CH_3 -Acetonid), 29.9 (CH_3 -Acetonid), 34.4 (C-2), 35.5 (C-4), 55.2 (OCH_3), 66.3 (C-5), 71.6 (C-3), 72.8 (C-1), 72.3 (CH_2Ar), 85.9 (C-7), 99.3 ($\text{C}_{\text{quart.}}$ -Acetonid), 105.7 (C-6), 113.6 (Ar-CH), 129.0 (Ar-CH), 131.0 (Ar-C), 159.0 (Ar-C);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$ 511.32141, gefunden 511.32131.

7.3.10 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-2,4-dimethyl-3,5-(bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-(triisopropylsilyl)-hept-6-in (**4-16**)



Zu einer Lösung aus Diol **4-11** (10.03 g, 22.4 mmol, 1.0 äq) in abs. CH₂Cl₂ (110 ml) werden bei 0 °C 2,6-Lutidin (11.4 ml, 101 mmol, 4.5 äq) gegeben und anschließend TBSOTf (15 ml, 67.1 mmol, 3.0 äq) zugetropft. Die Reaktionsmischung lässt man auf RT erwärmen und nach 1 h Rühren wird diese mit ges. NH₄Cl-Lösung (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (PE/EtOAc 30:1) erhält man das Produkt **4-16** (12.78 g, 18.9 mmol, 84%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.63$ (CH/EtOAc, 10:1);

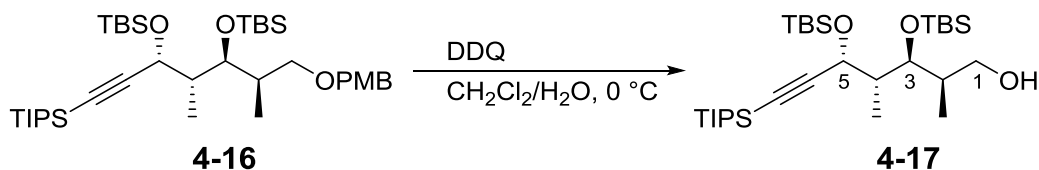
$[\alpha]_D^{19} = +28.1$ ($c = 0.19$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00$ (s, 3H, CH₃-TBS), 0.06 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.13 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.16 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.86–0.91 (m, 18H, *t*-Bu-TBS, 3H, 2-CH₃), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.06–1.09 (m, 21H, TIPS), 1.82–1.90 (m, 1H, 4-CH), 1.99–2.08 (m, 1H, 2-CH), 3.21 (pt, $J = 8.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.36 (dd, $J = 8.7, 6.4$ Hz, 1H, 1-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.98 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 1H, 3-CH), 4.35–4.43 (m, 2H, CH₂Ar), 4.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 5-H), 6.84–6.86 (m, 2H, Ar-H), 7.23–7.25 (m, 2H, Ar-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.5$ (TBS-CH₃), -4.4 (TBS-CH₃), -4.0 (TBS-CH₃), -3.8 (TBS-CH₃), 11.11 (2-CH₃), 11.14 (4-CH₃), 11.3 (TIPS-CH), 18.3 (TBS-C_{quart}), 18.4 (TBS-C_{quart}), 18.6 (TIPS-CH₃), 25.9 (TBS-*t*Bu), 26.1 (TBS-*t*Bu), 35.5 (C-2), 46.8 (C-4), 55.3 (OCH₃), 64.6 (C-5), 72.0 (CH₂Ar), 72.4 (C-1), 74.4 (C-3), 85.6 (C-7), 109.1 (C-6), 113.7 (Ar-CH), 129.1 (Ar-CH), 130.9 (Ar-C), 159.0 (Ar-C);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₈H₇₂O₄Si₃ 699.463061, gefunden 699.462849.

7.3.11 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,5-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-7-(triisopropylsilyl)-hept-6-in-1-ol (**4-17**)



Zu einer Lösung aus PMB-Ether **4-16** (12.78 g, 18.9 mmol, 1.0 äq) in CH₂Cl₂ (280 ml) und H₂O (12.5 ml) wird portionsweise bei 0 °C DDQ (5.13 g, 22.6 mmol, 1.2 äq) gegeben. Nach gesamter Zugabe wird die dunkel grüne Reaktionsmischung 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lösung (100 ml) und H₂O (200 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (viermal je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 10:1) gereinigt und man erhält den Alkohol **4-17** als farbloses Öl (9.25 g, 16.6 mol, 88%).

$R_f = 0.31$ (CH/EtOAc 10:1);

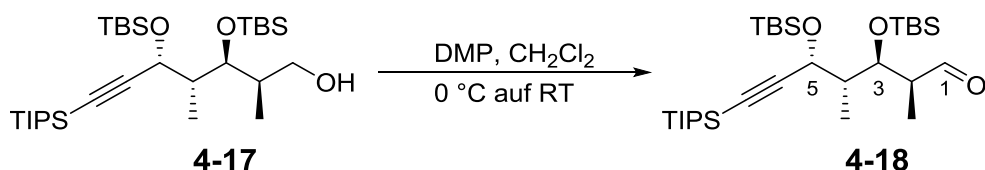
$[\alpha]_D^{20} = +25.9$ ($c = 1.5$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.05$ (s, 3H, CH₃-TBS), 0.07 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.13 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.17 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.89–0.90 (m, 18H, *t*-Bu-TBS, 3H, 4-CH₃), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.05–1.10 (m, 21H, TIPS), 1.51 (bs, 1H, OH), 1.89–1.99 (m, 2H, 2-CH, 4-H), 3.45 (dd, $J = 10.4, 6.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.52 (dd, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 1H, 1-H), 4.09 (dd, $J = 5.9, 1.6$ Hz, 1H, 3-H), 4.39 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, 5-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.8$ (TBS-CH₃), -4.6 (TBS-CH₃), -4.0 (TBS-CH₃), -4.0 (TBS-CH₃), 11.2 (4-CH₃), 11.3 (TIPS-CH), 11.3 (2-CH₃), 18.27 (TBS-C_{quart}), 18.30 (TBS-C_{quart}), 18.6 (TIPS-CH₃), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 38.0 (C-4), 46.7 (C-2), 65.0 (C-5), 67.4 (C-1), 71.8 (C-3), 86.4 (C-7), 108.6 (C-6);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₀H₆₄O₃Si₃ 579.405547, gefunden 579.405221.

7.3.12 (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,5-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyl-7-(triisopropylsilyl)hept-6-in-1-al (**4-18**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **4-17** (9.25 g, 6.6 mmol, 1.0 äq) in abs CH₂Cl₂ (90 ml) wird bei 0 °C portionsweise DMP (10.53 g, 22.9 mmol, 1.5 äq) gegeben und erst 30 min bei 0 °C und anschließend 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird danach mit Na₂S₂O₃-Lösung (20 ml, 0.4M) und ges. NaHCO₃-Lösung (120 ml) versetzt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc 15:1) aufgereinigt. Man erhält den Aldehyd **4-18** als farbloses Öl (8.49 g, 15.3 mmol, 92%).

$R_f = 0.85$ (CH/EtOAc 10:1);

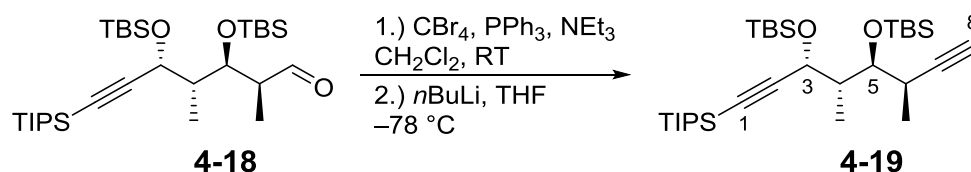
$[\alpha]_D^{21} = +45.6$ (c = 1.6, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.02$ (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.17 (s, 3H, TBS), 0.85 (s, 9H, TBS, 3H), 0.90 (s, 9H, TBS), 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.05–1.07 (m, 21H, TIPS), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.94–2.02 (m, 1H, 4-H), 2.64 (dq, $J = 6.8, 2.2$ Hz, 1H, 2-H), 4.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.56 (dd, $J = 6.1, 2.3$ Hz, 1H, 3-H), 9.66 (s, 1H, 1-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.8$ (TBS), -4.5 (TBS), -4.2 (TBS), -3.9 (TBS), 7.2 (4-CH₃), 11.15 (2-CH₃), 11.22 (TIPS), 18.17 (TBS), 18.24 (TBS), 18.6 (TIPS), 25.8 (2 TBS), 46.5 (C-4), 49.6 (C-2), 64.7 (C-3), 69.8 (C-5), 87.0 (C-7), 108.0 (C-6), 204.7 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₀H₆₂O₃Si₃ 577.389897, gefunden 577.389963.

7.3.13 (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,6-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)octa-1,7-diin (**4-19**)



Zu einer Lösung aus CBr_4 (2.27 g, 7.02 mmol, 4.3 äq) in abs. CH_2Cl_2 (9 ml) wird eine Lösung aus PPh_3 (3.62 g, 14.0 mmol, 8.6 äq) in abs. CH_2Cl_2 (14 ml) bei 0 °C zugegeben. Die entstandene orange-rote Lösung wird bei 0 °C 30 min gerührt. Anschließend tropft man eine Mischung aus Aldehyd **4-18** (0.917 g, 1.65 mmol), NEt_3 (4.8 ml, 34.7 mmol, 21 äq) und CH_2Cl_2 (6 ml) zu. Die nach Zugabe entstandene dunkelrote Lösung wird über Nacht bei RT weitergerührt, bevor sie mit ges. NH_4Cl -Lösung (20 ml) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (dreimal je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 30:1) und man erhält das 1,1-Dibromalken (982 mg, 1.38 mmol, 84%) als farbloses Öl.

Es werden 1,1-Dibromalken (947 mg, 1.33 mmol) in abs. THF (9 ml) gelöst und auf -80 °C gekühlt. Anschließend tropft man eine $n\text{BuLi}$ -Lösung in n -Hexan (1.7 ml, 2.5M) zu und rührt 35 min nach. Die gelbe Reaktionslösung wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (25 ml) versetzt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (dreimal je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt über eine Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 30:1) und man erhält das Alkin **4-19** (705 mg, 1.28 mmol, 96%) farbloses Öl.

$R_f = 0.63$ ($n\text{Hexan}/\text{EtOAc}$, 30:1);

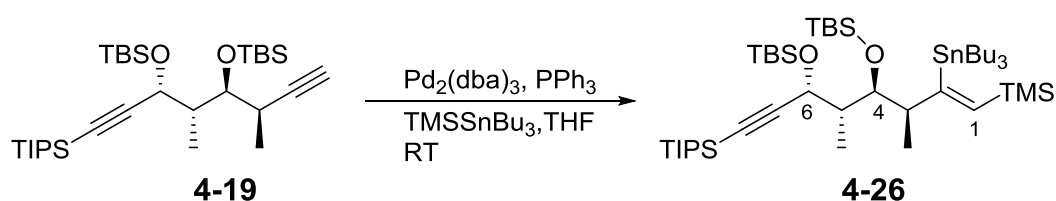
$[\alpha]_D^{20} = +25.0$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.09$ (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.15 (s, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.90 (s, 9H, TBS), 1.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.07 (m, 21H, TIPS), 1.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.87–1.96 (m, 1H, 4-H), 2.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 8-H), 2.61–2.69 (m, 1H, 6-H), 3.97 (dd, $J = 6.4, 4.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.8$ (TBS), -4.2 (TBS), -4.1 (TBS), -4.0 (TBS), 11.0 (4- CH_3), 11.2 (TIPS), 17.6 (6- CH_3), 18.2 (TBS), 18.3 (TBS), 18.6 (TIPS), 25.9 (TBS), 26.0 (TBS), 28.6 (C-6), 47.3 (C-4), 65.3 (C-5), 70.0 (C-3), 75.3 (C-8), 86.3 (C-1), 87.6 (C-7), 109.1 (C-2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{62}\text{O}_2\text{Si}_3$ 573.394982, gefunden 573.395378.

7.3.14 ((3*S*,4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-4,6-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethyl-8-(triisopropylsilyl)-1-(trimethylsilyl)oct-1-en-7-in-2-yl)tributylstannan (**4-26**)



Es wird $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37.3 mg, 0.036 mmol, 0.2 äq) in abs. THF (1.5 ml) gelöst und mit PPh_3 (39.6 mg, 0.151 mmol, 0.8 äq) versetzt. Die orange-rote Lösung wird 15 min bei RT gerührt und anschließend gibt man TMSSnBu_3 (700 μl , 0.2 mmol, 1.1 äq) und Alkin **4-19** (100 mg, 0.181 mmol, 1 äq) in abs. THF (3 ml) gelöst zu. Das nun dunkelrote Reaktionsgemisch wird 22 h bei RT gerührt, bevor man dieses mit Et_2O (15 ml) verdünnt und über Kieselgur filtriert. Das braune Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt und mithilfe von Säulenchromatographie (Kieselgel, *n*Hexan 100%) gereinigt. Man erhält das Produkt **4-26** (110 mg, 0.12 mmol, 68%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.68$ (*n*Hexan 100%);

$[\alpha]_D^{20} = +22.5$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2);

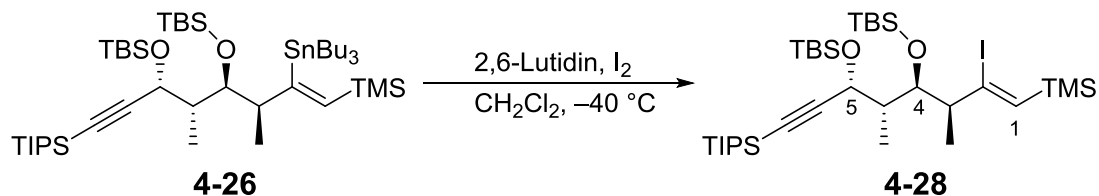
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 15H, 3xTMS, 2xTBS), 0.16 (s, 3H, TBS), 0.87-0.96 (m, 42H, 2xTBS, 3x $\text{SnBu}_3\text{-CH}_3$, 3x $\text{SnBu}_3\text{-CH}_2$, 3- CH_3 , 5- CH_3), 1.08 (m, 21H, TIPS), 1.28–1.37 (m, 6H, 3x $\text{SnBu}_3\text{-CH}_2$), 1.43–1.52 (m, 6H, 3x $\text{SnBu}_3\text{-CH}_2$), 1.85–1.93 (m, 1H, 5-H), 2.52–2.63 (m, 1H, 3-H), 3.99 (dd, $J = 5.9, 4.2$ Hz, 1H, 4-H), 4.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 6-H), 6.49 (s, $J_{\text{trans-Sn}} = 189.7$ Hz, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.5$ (TBS), -3.8 (TBS), -3.4 (TBS), -3.1 (TBS), 0.5 (TMS), 11.4 (TIPS), 11.9 ($\text{SnBu}_3\text{-CH}_2$), 12.6 (5- CH_3), 13.6 ($\text{SnBu}_3\text{-CH}_3$), 17.9 (3- CH_3), 18.2 (TBS), 18.3 (TBS), 18.7 (TIPS), 25.9 (TBS), 26.1 (TBS), 27.6 ($\text{SnBu}_3\text{-}$

CH₂), 29.3 (SnBu₃-CH₂), 48.16 (C-5), 48.18 (C-3), 65.2 (C-6), 75.3 (C-4), 85.4 (C-8), 110.0 (C-7), 142.8 (C-1), 169.2 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₆H₉₈O₂Si₄Sn 937.55580, gefunden 937.55647.

7.3.15 (3*S*,4*R*,5*S*,6*R*,*Z*)-4,6-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-iod-3,5-dimethyl-8-(triisopropylsilyl)-1-(trimethylsilyl)oct-1-en-7-in (**4-28**)



Es wird das Stannan **4-26** (110 mg, 0.12 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst und auf –40 °C gekühlt. Man gibt nun 2,6-Lutidin (40 µl, 0.343 mmol, 2.9 äq) und I₂ (30.7 mg, 0.12 mmol, 1 äq) zu. Nach 6 h Rühren bei –40°C, wird weiteres I₂ (21,0 mg, 0.082 mmol, 0.7 äq) zugegeben und weiter über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Na₂S₂O₄-Lösung (15 ml, 10%-ig) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (dreimal je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mithilfe von Säulenchromatographie (*n*Hexan 100%) gereinigt, somit erhält man das Produkt **4-28** (78.3 mg, 0,100 mmol, 87%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.63$ (*n*Hexan 100%);

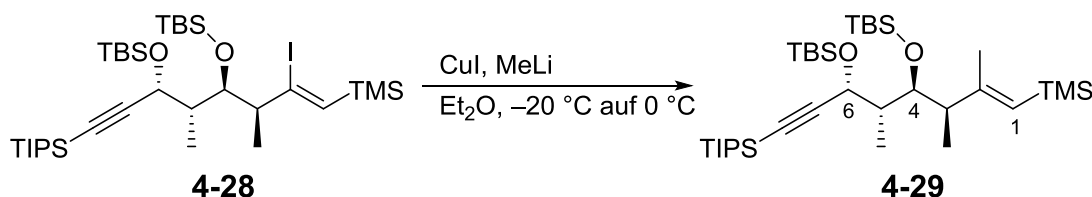
$[\alpha]_D^{20} = +26.8$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.04 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.18 (s, 3H, TBS), 0.18 (s, 9H, TMS), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.91 (s, 9H, TBS), 1.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.07–1.08 (m, 21H, TIPS), 1.89–1.97 (m, 1H, 5-H), 2.72–2.78 (m, 1H, 3-H), 4.10 (dd, $J = 4.3, 4.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 6-H), 6.49 (s, 1H, 1-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –4.7 (TBS), –3.8 (TBS), –3.7 (TBS), –3.4 (TBS), 1.0 (TMS), 11.3 (TIPS), 12.0 (5-CH₃), 15.9 (3-CH₃), 18.3 (TBS), 18.4 (TBS), 18.7 (TIPS), 25.9 (TBS), 26.1 (TBS), 46.8 (C-5), 53.8 (C-3), 64.8 (C-6), 74.2 (C-4), 85.7 (C-8), 109.6 (C-7), 130.6 (C-1), 137.2 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₄H₇₁I O₂Si₄ 773.34681, gefunden 773.34683.

7.3.16 (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,*E*)-4,6-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,3,5-trimethyl-8-(triisopropylsilyl)-1-(trimethylsilyl)oct-1-en-7-in (**4-29**)



Es wird CuI (95.2 mg, 0.500 mmol, 5 äq) in abs. Et₂O (1.2 ml) vorgelegt und auf –20 °C gekühlt. Anschließend tropft man eine MeLi-Lösung (630 µl, 1.01 mmol, 10 äq, 1.6 M in Et₂O) zu. Dabei wird die Reaktionsmischung erst zitronengelb und nach gesamtter Zugabe wieder farblos. Danach tropft man eine Lösung aus Vinyljodid **4-28** (78.3 mg, 0.100 mmol, 1 äq) in abs. Et₂O (2.8 ml) über 30 min zu. Nach gesamtter Zugabe der Vinyljodid-Lösung taut man die Reaktionsmischung auf 0 °C auf und rührt 3 h nach. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan 100%), sodass man das Produkt **4-29** (50.8 mg, 0.079 mmol, 76%) als farbloses Öl erhält.

$R_f = 0.57$ (*n*Hexan 100%);

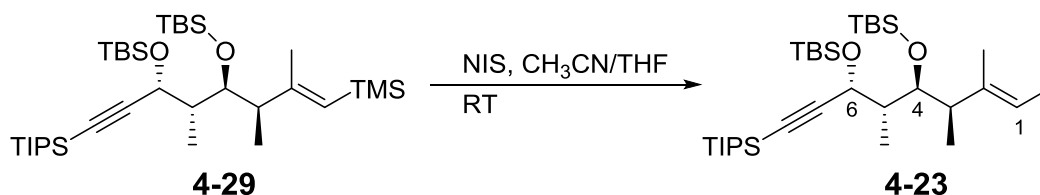
$[\alpha]_D^{21} = +26.8$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.01 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 12H, TBS, TMS), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H, 5-CH₃, 3-CH₃), 1.07–1.08 (m, 21H, TIPS), 1.81 (bs, 3H, 2-CH₃), 1.92–1.99 (m, 1H, 5-H), 2.44–2.50 (m, 1H, 3-H), 4.00 (dd, $J = 5.8, 4.0$ Hz, 1H, 4-H), 4.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 6-H), 5.27 (s, 1H, 1-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = –4.9 (TBS), –4.2 (TBS), –4.1 (TBS), –4.0 (TBS), 0.1 (TMS), 11.0 (5-CH₃), 11.3 (TIPS), 16.2 (3-CH₃), 18.2 (TBS-C), 18.6 (TIPS), 20.2 (2-CH₃), 25.8 (TBS), 26.0 (TBS), 47.1 (C-5), 48.1 (C-3), 65.0 (C-6), 73.3 (C-4), 85.8 (C-8), 109.6 (C-7), 124.2 (C-1), 158.4 (C-2);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₅H₇₄O₂Si₄ 661.46581, gefunden 661.46632.

7.3.17 (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,*E*)-4,6-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-iod-2,3,5-trimethyl-8-(triisopropylsilyl)oct-1-en-7-in (**4-23**)



Es wird das Vinylsilan **4-29** (50.8 mg, 0.079 mmol, 1 äq) in einer Mischung aus CH₃CN (1.8 ml) und abs. THF (1 ml) gelöst und bei RT mit NIS (26.6 mg, 0.119 mmol, 1.5 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4.5 h im Dunkeln gerührt und anschließend mit Na₂S₂O₄-Lösung (5 ml, 10%-ig) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (*n*Hexan 100%), sodass man das Vinyljodid **4-23** (48.5 mg, 0.070 mmol, 88%) als farbloses Öl erhält.

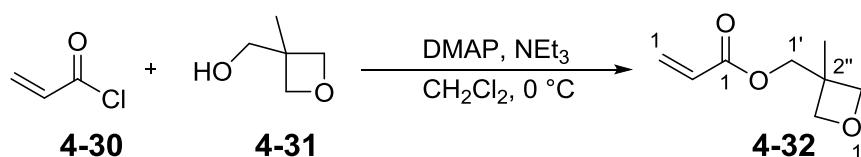
$R_f = 0.54$ (*n*Hexan 100%);

$[\alpha]_D^{21} = +22.3$ ($c = 1.1$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00$ (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.15 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.06–1.10 (m, 21H, TIPS), 1.84 (s, 3H, 2-CH₃), 1.91–2.00 (m, 1H, 5-H), 2.74 (dq, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 4.01 (dd, $J = 5.8, 4.0$ Hz, 1H, 4-H), 4.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 6-H), 5.97 (s, 1H, 1-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.9$ (TBS), -4.3 (TBS), -4.1 (TBS), -4.0 (TBS), 10.7 (5-CH₃), 11.3 (TIPS), 15.7 (3-CH₃), 18.2 (TBS), 18.3 (TBS), 18.6 (TIPS), 23.0 (2-CH₃), 25.8 (TBS), 25.9 (TBS), 45.4 (C-5), 47.6 (C-3), 64.9 (C-6), 73.7 (C-4), 77.9 (C-1), 86.3 (C-8), 109.1 (C-7), 150.9 (C-2);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₂H₆₅I₂O₂Si₃ 715.32265, gefunden 715.32299.

7.3.18 (3-Methyloxetan-3-yl)methyl-acrylat (**4-32**)

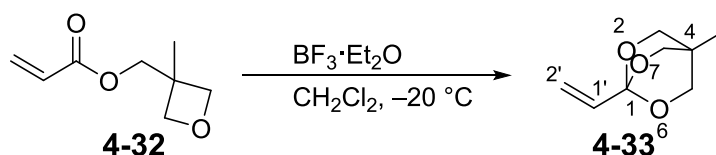
Es wird 3-Methyl-3-oxetanmethanol **4-31** (2.1 ml, 20.6 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (40 ml) gelöst und mit NEt₃ (3.5 ml, 24.7 mmol, 2.0 äq) und DMAP (252.1 mg, 2.06 mmol, 0.1 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und anschließend tropft man (2 ml, 24.7 mmol, 2.0 äq) Acrylsäurechlorid **4-30** über 10 min zu. Die entstandene orange Lösung wird 20 min bei 0 °C gerührt und danach mit ges. NaHCO₃-Lösung (50 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/Et₂O, 1:1), sodass man den Ester **4-32** als farblose Flüssigkeit (2.33 g, 14.9 mmol, 70%) erhält.

$R_f = 0.65$ (*n*Hexan/EtOAc, 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (s, 3H, 3''-CH₃), 4.24 (s, 2H, 1'-CH₂), 4.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 2''-H), 4.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 2''-H), 5.58 (dd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H, 3-H), 6.15 (dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H, 2-H), 6.43 (dd, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (3''-CH₃), 39.1 (C-3''); 68.7 (C-1'), 79.5 (C-2''), 128.1 (C-2), 131.2 (C-3), 166.2 (C-1).

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur⁷³ überein.

7.3.19 4-Methyl-1-vinyl-2,6,7-trioxa-bicyclo[2.2.2]octan (**4-33**)

Es wird **4-32** (2.21 g, 14.1 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (35 ml) gelöst und auf -20 °C gekühlt. Anschließend tropft man BF₃·Et₂O (530 µl, 4.23 mmol, 0.3 äq) zu und rührt erst 22 h bei -20 °C und dann 2 h bei RT. Die Reaktionsmischung wird mit NEt₃ (610 µl, 4.30 mmol, 0.3 äq) versetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Der entstandene weiße Feststoff wird mit Et₂O (10 ml) aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Feststoff wird aus *n*Hexan umkristallisiert. Man erhält den Orthoester **4-33** (861 mg, 5.51 mmol, 39%) als weißen, nadelförmigen Feststoff.

$R_f = 0.19$ (*n*Hexan/EtOAc 1:1)

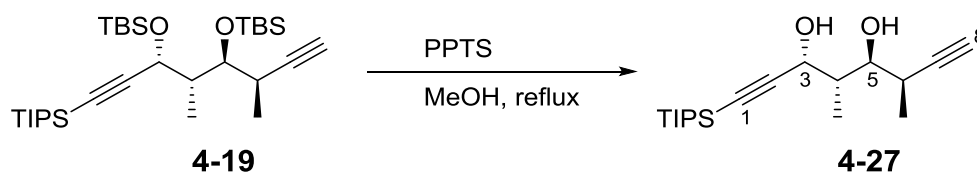
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.82$ (s, 3H, 4-CH₃), 3.96 (s, 6H, 3-H, 5-H, 8-H), 5.30 (dd, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H, 2'-H), 5.63 (dd, $J = 17.4, 1.5$ Hz, 1H, 2'-H), 5.80 (dd, $J = 17.4, 10.6$ Hz, 1H, 1'-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.5$ (4-CH₃), 30.5 (C-1.), 72.8 (C-3, C-5, C8), 118.7 (C-2'), 136.1 (C-1');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₈H₁₂O₃ 157.08592, gefunden 157.08586.

Die NMR-Spektren und Massenanalyse stimmen mit der Literatur⁷³ überein.

7.3.20 (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4,6-Dimethyl-1-(triisopropylsilyl)octa-1,7-diin-3,5-diol (**4-27**)



Es wird abs. MeOH (10 ml) vorgelegt und anschließende eine Lösung aus TBS-Ether **4-19** (304 mg, 0.552 mmol, 1 äq) in abs. THF (2 ml) zugegeben. Man erhitzt die Lösung mit PPTS (490.7 mg, 1.932 mmol, 3.5 äq) unter Rückfluss 21 h lang. Die Reaktionsmischung wird danach mit K₂CO₃ (540 mg, 3.91 mmol, 7.1 äq) versetzt, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mithilfe von Säulenchromatographie (*n*Hexan/EtOAc, 10:1) gereinigt und man erhält das Diol **4-27** (126 mg, 0.392 mmol, 71%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.14$ (*n*Hexan/EtOAc, 10:1)

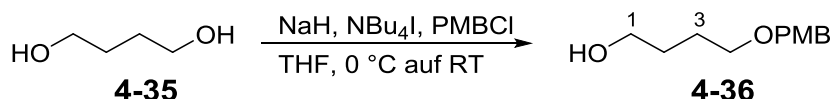
$[\alpha]_D^{21} = +33.3$ (c = 1.3, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.06 (m_c, 21H, TIPS), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6-CH₃), 2.00–2.08 (m, 1H, 4-H), 2.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 8-H), 2.63–2.69 (m, 1H, 6-H), 2.72 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, -OH), 3.66 (d, $J = 7.3$ Hz, H, -OH), 3.93–3.95 (m, 1H, 5-H), 4.56–4.57 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.1$ (TIPS), 12.7 (4- CH_3), 13.6 (6- CH_3), 18.6 (TIPS), 30.0 (C-6), 39.6 (C-4), 66.8 (C-5), 70.5 (C-3), 76.5 (C-8), 86.2 (C-1), 86.6 (C-7), 106.8 (C-2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ 345.222028, gefunden 345.222351.

7.3.21 4-(4-Methoxybenzyloxy)butan-1-ol¹⁵⁰ (**4-36**)



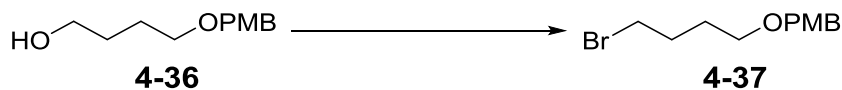
Es wird NaH (60% in Mineralöl, 1.81 g, 45.6 mmol, 1 äq) in abs. THF (80 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend tropft man 1,4-Butandiol (**4-35**) (4.0 ml, 45.6 mmol, 1 äq) zu. Nach vollständiger Zugabe wird 10 min nachgerührt, bevor man Bu_4NI (1.84 g, 4.96 mmol, 0.1 äq) und PMBCl (6.2 ml, 45.6 mmol, 1 äq) zugibt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend 17 h bei RT gerührt. Nun gibt man ges. NaHCO_3 -Lsg (100 ml) zu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (viermal je 130 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 1:1) und man erhält das Butanolderivat **4-36** (7.90 g, 37.6 mmol, 83%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.14$ (*n*Hexan/EtOAc, 3:2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.65\text{--}1.77$ (m, 4H, 2-H, 3-H), 3.51 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, 4-H), 3.66 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, 1-H), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.48 (s, 2H, CH_2Ar), 6.89–6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.27–2.30 (m, 2H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.7$ (C-3), 30.2 (C-2), 55.2 (OCH_3), 62.9 (C-1), 70.09 (C-4), 72.7 (CH_2Ar), 113.8 (Ar-CH), 129.3 (Ar-CH), 130.2 (Ar-C), 159.2 (Ar-C);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 233.114816, gefunden 233.114593.

7.3.22 4-Brom-1-(4-methoxybenzyl)-butylether (**4-37**)

Variante 1: Mukaiyama-Redoxkondensation

Es wird PPh_3 (13.4 g, 50.9 mmol, 1.6 äq) in CH_2Cl_2 (150 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man NBS (9.06 g, 50.9 mmol, 1.6 äq) portionsweise zu (starkes Schäumen!). Zu dieser entstandenen rot-braunen Lösung tropft man Alkohol **4-36** (7.120 g, 33.9 mmol, 1 äq) in CH_2Cl_2 (23 ml) zu. Sobald die gesamte Lösung zugegeben wurde, wird das Kältebad entfernt und 22 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Kieselgel bis zu Rieselfähigkeit im Vakuum getrocknet und chromatographiert (CH/EtOAc, 8:1 \rightarrow 6:1). Man erhält das Bromid **4-37** als farblose Flüssigkeit (5.06 g, 18.5 mmol, 55%).

Variante 2: Appel-Reaktion

Es wird Alkohol **4-36** (4.29 g, 20.4 mmol, 1 äq) in abs. MeCN (35 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man frisch umkristallisiertes PPh_3 aus MeOH (6.95 g, 26.5 mmol, 1.3 äq) zu und gibt abs. CH_2Cl_2 (7 ml) zu, um das gesamte PPh_3 in Lösung zu bringen. Danach gibt man portionsweise CBr_4 (8.71 g, 26.5 mmol, 1.3 äq) zu, dabei wird die Lösung gelb. Nach 30 min Rühren wird das Reaktionsgemisch mit Kieselgel zur Rieselfähigkeit im Vakuum getrocknet und chromatographiert (PE/EtOAc, 50:1 \rightarrow 5:1). Man erhält das Bromid **4-37** (4.89 g, 17.8 mmol, 88%) als farbloses Öl.

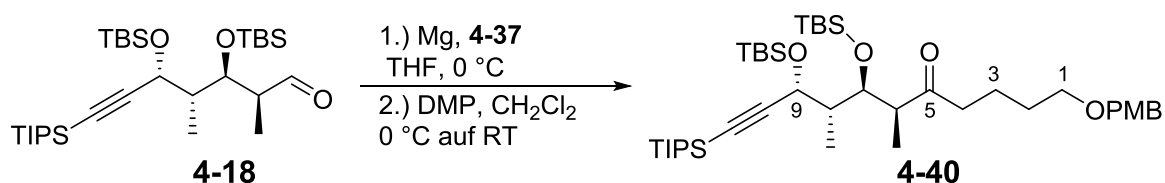
$R_f = 0.73$ (CH/EtOAc, 3:2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.70\text{--}1.77$ (m, 2H, 3-H), 1.92–1.99 (m, 2H, 2-H), 3.42 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, 1-H), 3.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, 4-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (s, 2H, CH_2Ar), 6.85–6.88 (m, 2H, Ar-H), 7.23–2.25 (m, 2H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$ (C-3), 29.7 (C-2), 33.8 (C-1) 55.3 (OCH_3), 68.9 (C-4), 72.6 (CH_2Ar), 113.8 (Ar-CH), 129.2 (Ar-CH), 130.5 (Ar-C), 159.2 (Ar-C);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ 295.030414 gefunden 295.030254.

7.3.23 (6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-7,9-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6,8-dimethyl-11-(triisopropylsilyl)undec-10-in-5-on (**4-40**)



Es werden Magnesium-Späne (3.52 g, 139 mmol, 10 äq) unter Argon-Atmosphäre mit abs THF (5 ml) überschichtet und anschließend tropft man eine Lösung aus 1-(*p*-Methoxybenzyl)-4-brombutan (**4-37**) (7.59 g, 27.8 mmol, 2 äq) in abs. THF (6 ml) unter Eiskühlung zu. Die Tropfgeschwindigkeit wird so eingestellt, dass die Reaktion nicht unterbricht. Sobald das Bromid **4-37** zugegeben wurde, rührt man die entstandene Grignard-Lösung 2.5 h bei RT nach.

Die Grignard-Lösung wird zu einer Lösung aus Aldehyd **4-18** (7.71 g, 13.9 mmol, 1 äq) in abs. THF (30 ml) bei 0 °C zugetropft. Anschließend wird 1 h bei 0 °C gerührt bevor man die Reaktionsmischung mit ges. NH₄Cl-Lösung (30 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (dreimal je 60 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach anschließender Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1→5:1→2:1) erhält man 9.32 g (12.4 mmol, 90%) des Alkohol als farbloses Öl.

Es wird der Alkohol (9.32 g, 12.4 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (65 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man portionsweise DMP (6.80 g, 16.2 mmol, 1,3 äq) zu. Nach 30 min bei 0 °C wird 2 h bei RT weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (45 ml) versetzt und die Phasen anschließend getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 15:1→7:1→4:1) gereinigt. Man erhält das Keton **4-40** (8.48 g, 11.3 mmol, 91%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.44$ (CH/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{19} = +42.4$ ($c = 1.3$, CH₂Cl₂);

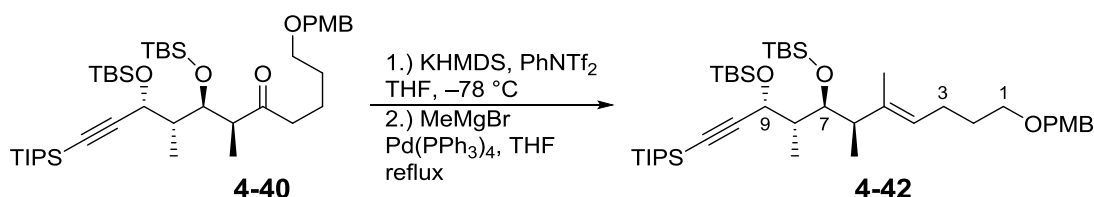
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.05$ (s, 3H, TBS-CH₃), 0.05 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.12 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.16 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.86 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, TBS-

*t*Bu), 1.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.04–1.08 (m, 21H, TIPS, 3H, 6-CH₃), 1.53–1.65 (m, 2H, 2-H, 2H 3-H), 1.82–1.90 (m, 1H, 8-H), 2.41–2.53 (m, 2H, 4-H), 2.94 (dq, $J = 7.0, 2.9$ Hz, 1H, 6-H), 3.42 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, 1-H), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (dd, $J = 5.4, 2.9$ Hz, 1H, 7-H), 4.41 (s, 2H, CH₂Ar), 4.45 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 9-H), 6.84–6.88 (m, 2H, Ar-H), 7.22–7.26 (m, 2H, Ar-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (TBS-CH₃), -4.3 (TBS-CH₃), -4.3 (TBS-CH₃), -4.0 (TBS-CH₃), 10.7 (6-CH₃), 11.2 (TIPS-CH), 11.7 (8-CH₃), 18.2 (TBS-C_{quart}), 18.3 (TBS-C_{quart}), 19.6 (TIPS-CH₃), 20.5 (C-2), 25.8 (TBS-*t*Bu), 25.9 (TBS-*t*Bu), 29.3 (C-3), 40.9 (C-4), 46.8 (C-8), 49.1 (C-6), 55.2 (OCH₃), 64.6 (C-9), 69.9 (C-1), 71.3 (C-7), 72.5 (CH₂Ar), 86.5 (C-11), 108.5 (C-10), 113.7 (Ar-CH), 129.2 (Ar-CH), 130.7 (Ar-C), 159.1 (Ar-C), 212.4 (C-5);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₂H₇₈O₅Si₃ 769.504926, gefunden 769.504523.

7.3.24 (*E*)-(6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-7,9-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,6,8-trimethyl-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-in (**4-42**)



Es wird eine KHMDS-Lösung (22.4 ml, 1.0M in THF) mit abs. THF (20 ml) verdünnt und auf -78 °C gekühlt. Man tropft über 30 min eine Lösung aus Keton **4-40** (8.379 g, 12.4 mmol, 1 äq) in abs. THF (20 ml) über 1 h zu und lässt 2 h bei dieser Temperatur rühren. Anschließend tropft man eine Lösung aus PhNTf₂ (8.00 g, 22.4 mmol, 2 äq) in abs. THF (20 ml) zu. Nach weiteren 30 min lässt man die Reaktionsmischung auf RT auftauen und engt anschließend die Lösung mit Kieselgel bis zur Rieselfähigkeit ein. Nach einer kurzen Filtrationssäule (PE/EtOAc, 20:1) wird das Produkt in abs. THF (150 ml) gelöst und mit Pd(PPh₃)₄ (1.26 g, 1.13 mmol, 0.1 äq) versetzt. Man tropft zügig eine MeMgBr-Lösung (11.3 ml, 3.0M in THF) zu und erhitzt anschließend 2 h unter Rückfluss. Die Reaktionsmischung wird mit Kieselgel bis zur Rieselfähigkeit eingengt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1→10:1→5:1) erhält man das Produkt **4-42** als farbloses Öl (7.28 g, 9.77 mmol, 86% über zwei Stufen, *E/Z*-Verhältnis 4:1, welches mittels ¹H-NMR an 4-H erfolgte).

$R_f = 0.83$ (CH/EtOAc, 10:1);

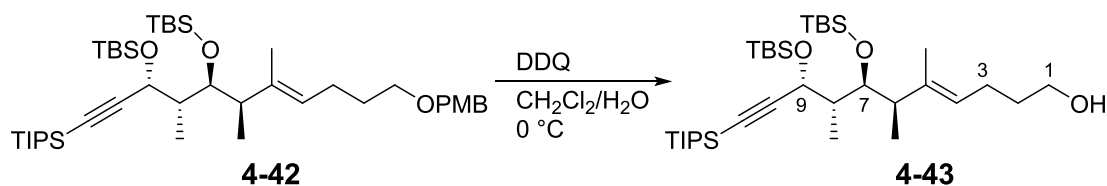
$[\alpha]_D^{20} = +4.4$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3H, TBS- CH_3), 0.07 (s, 6H, 2 TBS- CH_3), 0.11 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.88 (s, 9H, TBS- $t\text{Bu}$), 0.88 (s, 9H, TBS- $t\text{Bu}$), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.05–1.09 (m, 21H, TIPS), 1.59 (bs, 3H, 5- CH_3), 1.63–1.68 (m, 2H, 2-H), 1.92–1.98 (m, 1H, 8-H), 2.00–2.10 (m, 2H, 3-H), 2.36–2.43 (m, 1H, 6-H), 3.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 1-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (dd, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 1H, 7-H), 4.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 9-H), 4.42 (s, 2H, CH_2Ar), 5.17 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.85–6.88 (m, 2H, Ar-H), 7.23–7.26 (m, 2H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (TBS- CH_3), -4.3 (TBS- CH_3), -4.2 (TBS- CH_3), -3.9 (TBS- CH_3), 10.7 (8- CH_3), 11.3 (TIPS-CH), 14.2 (5- CH_3), 16.8 (6- CH_3), 18.2 (TBS- C_{quart}), 18.3 (TBS- C_{quart}), 18.6 (TIPS- CH_3), 24.5 (C-3), 25.8 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.0 (TBS- $t\text{Bu}$), 29.6 (C-2), 44.9 (C-6), 47.99 (C-8), 55.3 (OCH_3), 65.0 (C-9), 69.7 (C-1), 72.5 (CH_2Ar), 73.4 (C-7), 85.6 (C-11), 109.8 (C-10), 113.7 (Ar-CH), 125.4 (C-4), 129.2 (Ar-CH), 130.8 (Ar-C), 138.8 (C-5), 159.1 (Ar-C);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{80}\text{O}_4\text{Si}_3$ 767.525662, gefunden 767.525738.

7.3.25 (*E*)-(6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-7,9-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,6,8-trimethyl-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-in-1-ol (**4-43**)



Zu einer Lösung aus PMB-Ether **4-42** (7.25 g, 9.73 mmol, 1 äq) in CH_2Cl_2 (140 ml) und H_2O (6.1 ml) wird portionsweise bei 0 °C DDQ (2.867 g, 12.7 mmol, 1.3 äq) gegeben. Nach gesamter Zugabe wird die dunkelgrüne Reaktionsmischung 1.5 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lösung (70 ml) und H_2O (150 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (dreimal je 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1→10:1→5:1) gereinigt und man erhält das Produkt **4-43** als farbloses Öl (4.56 g, 7.30 mmol, 75%).

$R_f = 0.25$ (CH/EtOAc, 10:1);

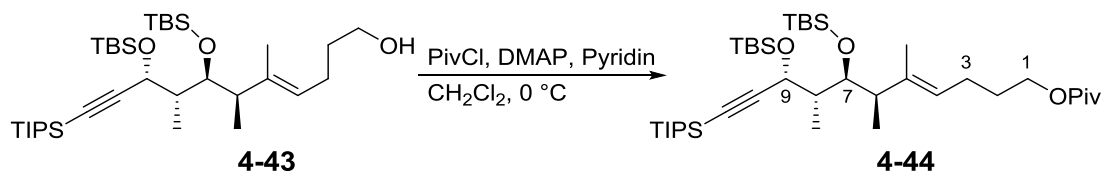
$[\alpha]_D^{21} = +20.8$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ (s, 3H, TBS- CH_3), 0.07 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.08 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.11 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.88 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.88 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 8- CH_3 , 6- CH_3), 1.05–1.07 (m, 21H, TIPS), 1.43 (bs, 1H, -OH), 1.59–1.65 (m, 2H, 2-H), 1.61 (s, 3H, 5- CH_3), 1.92–1.96 (m, 1H, 8-H), 2.02–2.09 (m, 2H, 3-H), 2.38–2.44 (m, 1H, 6-H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 1- CH_2), 3.96 (dd, $J = 7.0, 3.4$ Hz, 1H, 7-H), 4.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 9-H), 5.19 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (TBS- CH_3), -4.4 (TBS- CH_3), -4.2 (TBS- CH_3), -3.9 (TBS- CH_3), 10.7 (8- CH_3), 11.3 (TIPS- CH), 14.3 (5- CH_3), 16.7 (6- CH_3), 18.2 (TBS- C_{quart}), 18.3 (TBS- C_{quart}), 18.6 (TIPS- CH_3), 24.2 (C-3), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 32.6 (C-2), 44.8 (C-6), 47.9 (C-8), 62.8 (C-1), 65.0 (C-9), 73.4 (C-7), 85.7 (C-11), 109.7 (C-10), 125.1 (C-4), 139.1 (C-5);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{72}\text{O}_3\text{Si}_3$ 647.468147, gefunden 647.468717.

7.3.26 (*E*)-(6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-7,9-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,6,8-trimethyl-11-(triisopropylsilyl)undec-4-en-10-in-1-ylpivalat (**4-44**)



Zu einer Lösung aus Alkohol **4-43** (6.08 g, 9.73 mmol, 1 äq), DMAP (239 mg, 1.95 mmol, 0.2 äq) und abs. Pyridin (1.6 ml, 19.5 mmol, 2 äq) in abs. CH_2Cl_2 (26 ml) wird bei 0 °C PivCl (1.2 ml, 14.6 mmol, 1.5 äq) zugetropft. Man rührt 3.5 h und versetzt anschließend das Reaktionsgemisch mit ges. NaHCO_3 -Lösung (50 ml). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (dreimal je 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 20:1) gereinigt, um das Produkt **4-44** als farbloses Öl (5.47 g, 7.71 mmol, 79%) zu erhalten.

$R_f = 0.77$ (CH/ EtOAc , 10:1);

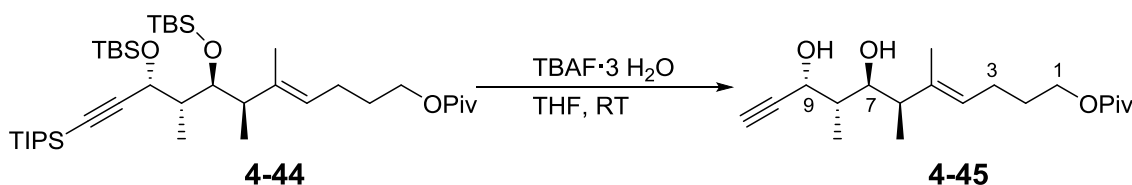
$[\alpha]_D^{21} = +16.8$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.00 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.07 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.08 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.11 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.88 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.88 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 8- CH_3 , 6- CH_3), 1.05–1.07 (m, 21H, TIPS), 1.19 (bs, 9H, Piv), 1.60 (bs, 3H, 5- CH_3), 1.63–1.70 (m, 2H, 2-H), 1.91–1.99 (m, 1H, 8-H), 2.01–2.09 (m, 2H, 3-H), 2.37–2.44 (m, 1H, 6-H), 3.96 (dd, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H, 7-H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 4.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H, 9-H), 5.18 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = –5.0 (TBS- CH_3), –4.4 (TBS- CH_3), –4.2 (TBS- CH_3), –4.0 (TBS- CH_3), 10.7 (8- CH_3), 11.3 (TIPS-CH), 14.3 (5- CH_3), 16.7 (6- CH_3), 18.2 (TBS- C_{quart}), 18.3 (TBS- C_{quart}), 18.6 (TIPS- CH_3), 24.3 (C-3), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 27.2 (Piv-*t*Bu), 28.6 (C-2), 38.7 (Piv- C_{quart}), 44.8 (C-6), 48.0 (C-8), 64.0 (C-1), 65.0 (C-9), 73.3 (C-7), 85.7 (C-11), 109.7 (C-10), 124.6 (C-4), 139.4 (C-5) 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{80}\text{O}_4\text{Si}_3$ 731.525662, gefunden 731.525298.

7.3.27 (*E*)-(6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-7,9-Dihydroxy-5,6,8-trimethylundec-4-en-10-in-1-ylpivalat (4-45)



Es wird der Silylether **4-44** (2.00 g, 2.82 mmol, 1 äq) in abs. THF (21 ml) gelöst und mit TBAF·3H₂O (3.82 g, 11.3 mmol, 4 äq) versetzt. Die Lösung wird 4 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaCl-Lösung (30 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (dreimal je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/EtOAc, 4:1 → 2:1), sodass man das Produkt **4-45** als farbloses Öl (911 mg, 2.82 mmol, 91%) erhält.

R_f = 0.20 (CH/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{21}$ = + 15.3 (c = 1.0, CH₂Cl₂);

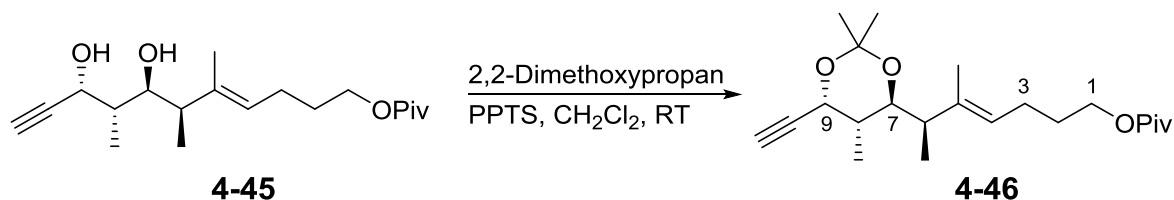
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 8- CH_3), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 6- CH_3), 1.19 (bs, 9H, Piv), 1.65 (bs, 3H, 5- CH_3), 1.65–1.73 (m, 2H, 2-H), 1.96–

2.01 (m, 1H, 8-H), 2.06–2.15 (m, 2H, 3-H), 2.27 (dq, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 11-H), 3.84 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H, 7-H), 3.98–4.04 (m, 1H, 1-H), 4.06–4.12 (m, 1H, 1-H), 4.49 (dd, $J = 2.5, 2.5$ Hz, 1H, 9-H), 5.23 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.9$ (6- CH_3), 12.9 (8- CH_3), 16.5 (5- CH_3), 24.2 (C-3), 27.2 (Piv- $t\text{Bu}$), 28.7 (C-2), 39.6 (Piv- C_{quart}), 39.6 (C-8), 43.5 (C-6), 63.5 (C-1), 67.1 (C-9), 73.5 (C-11), 78.8 (C-7), 83.4 (C-10), 125.3 (C-4), 137.8 (C-5) 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_4$ 347.219281, gefunden 347.219332.

7.3.28 6-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-Ethynyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-methylhept-4-enyl-1-ylpivalat (**4-46**)



Es wird das Diol **4-45** (826 mg, 2.56 mmol, 1 äq) in abs. CH_2Cl_2 (19 ml) gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan (8 ml) und mit 1 Spssp. PPTS versetzt. Die Reaktionsmischung wird 7 h bei RT gerührt. Man gibt anschließend 1 Spssp. K_2CO_3 zur Reaktionsmischung und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/ Et_2O , 10:1) und man erhält das Produkt **4-46** als farbloses Öl (784 mg, 2.16 mmol, 84%).

$R_f = 0.70$ (CH/ EtOAc , 4:1);

$[\alpha]_D^{19} = -10.3$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2);

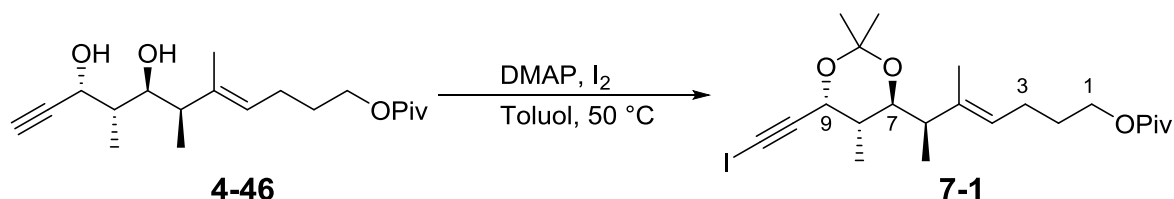
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.19 (bs, 9H, Piv), 1.34 (s, 3H, CH_3 -Acetonid), 1.41 (s, 3H, CH_3 -Acetonid), 1.58 (bs, 3H, 5- CH_3), 1.62–1.69 (m, 2H, 2-H), 1.83–1.92 (m, 1H, 8-H), 2.04–2.09 (m, 2H, 3-H), 2.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3-H), 2.14–2.21 (m, 1H, 6-H), 2.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 11-H), 3.41 (dd, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H, 7-H), 4.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 1-H), 4.64 (dd, $J = 5.1, 2.3$ Hz, 1H, 9-H), 5.22 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H, 4-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.5$ (8- CH_3), 13.8 (5- CH_3), 14.0 (6- CH_3), 23.2 (CH_3 -Acetonid), 24.0 (C-3), 26.9 (CH_3 -Acetonid), 27.2 (Piv- $t\text{Bu}$), 28.6 (C-2), 37.3 (C-

8), 38.7 (Piv-C_{quart}), 45.8 (C-6), 63.1 (C-9), 63.8 (C-1), 75.5 (C-11), 75.6 (C-7), 81.4 (C-10), 100.6 (Acetonid-C_{quart}), 124.8 (C-4), 137.9 (C-5), 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₃₆O₄ 387.250581, gefunden 387.250700.

7.3.29 (4*E*,6*R*)-6-[(4*S*,5*S*,6*R*)-6-(Iodethinyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-5-methylhept-4-en-1-ylpivalat (**7-1**)



Eine Lösung aus I₂ (2.87 g, 11.3 mmol, 5 äq) und DMAP (4.10 g, 3.39 mmol, 1.5 äq) in abs. Toluol (75 ml) wird 1 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt, bevor eine Lösung aus Alkin **4-46** (784 mg, 2.26 mmol, 1 äq) in abs. Toluol (130 ml) zügig zugetropft wird. Das Reaktionsgemisch wird bei 50 °C 2.5 h gerührt und anschließend mit einer Mischung aus Na₂S₂O₃-Lösung (50 ml, 0.4M), K₂HPO₄-Lösung (75 ml, 1.0M), und ges. NaCl-Lösung (130 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (viermal je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/Et₂O, 10:1) und man erhält das Produkt **7-1** als farbloses Öl (1.02 g, 2.08 mmol, 92%).

R_f = 0.49 (CH/EtOAc, 10:1);

[α]_D¹⁹ = +10.3 (c = 1.4, CH₂Cl₂);

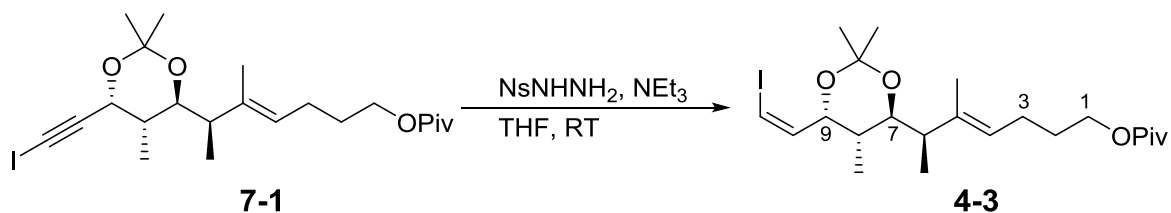
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.13 (bs, 9H, Piv), 1.33 (s, 3H, CH₃-Acetonid), 1.40 (s, 3H, CH₃-Acetonid), 1.58 (bs, 3H, 5-CH₃), 1.64–1.70 (m, 2H, 2-H), 1.83–1.92 (m, 1H, 8-H), 2.07 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 2.13–2.20 (m, 1H, 6-H), 3.39 (dd, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H, 7-H), 4.03 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 4.78 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 9-H), 5.22 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 4-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 3.4 (C-11), 13.6 (8-CH₃), 13.8 (6-CH₃), 14.0 (5-CH₃), 23.1 (CH₃-Acetonid), 24.1 (C-3), 27.0 (CH₃-Acetonid), 27.2 (Piv-*t*Bu), 28.6 (C-

2), 37.7 (C-8), 38.7 (Piv-C_{quart}), 45.7 (C-6), 63.8 (C-1), 64.9 (C-9), 75.5 (C-7), 92.1 (C-10), 100.6 (Acetonid-C_{quart}), 124.8 (C-4), 137.9 (C-5) 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₃₅IO₄ 513.147224, gefunden 513.147092.

7.3.30 (4*E*,6*R*)-6-((4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(*Z*)-2-Iodvinyl]-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-methylhept-4-en-1-ylpivalat (**4-3**)



Zu einer Lösung aus Iodalkin **7-1** (718 mg, 1.46 mmol, 1 äq) in abs. THF (5.4 ml) wird NEt₃ (250 µl, 1.75 mmol, 1.2 äq) und NsNHNH₂¹⁵¹ (384 mg, 1.75 mmol, 1.2 äq) gegeben und 12 h unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird die gelbe Lösung mit EtOAc (15 ml) verdünnt und mit Wasser (einmal 10 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (dreimal je 20 ml) extrahiert und anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält das Vinyljodid **4-3** nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O, 10:1) als farbloses Öl (628 mg, 1.28 mmol, 87%), wovon 16 % überreduziertes Nebenprodukt enthalten sind.

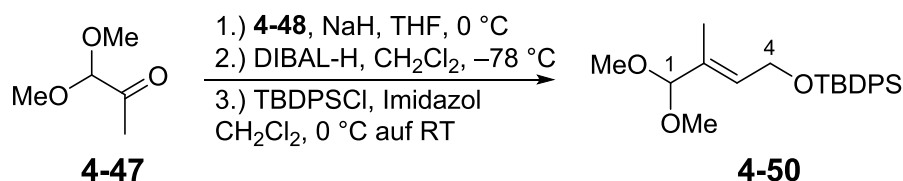
R_f = 0.43 (CH/EtOAc, 10:1);

[α]_D²⁰ = +31.5 (c = 1.1, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, Benzol-d₆): δ = 0.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.19 (bs, 9H, Piv), 1.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃-Acetonid), 1.41 (s, 3H, CH₃-Acetonid), 1.49–1.55 (m, 2H, 2-H), 1.57 (bs, 3H, 5-CH₃), 1.98 (td, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H, 3-H), 2.14–2.26 (m, 2H, 8-H, 6-H), 3.38 (dd, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 1H, 7-H), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 4.85 (ddd, *J* = 6.9, 5.0, 1.3 Hz, 1H, 9-H), 5.24 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 4-H), 5.88 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, 11-H), 6.19 (dd, *J* = 7.6, 7.1 Hz, 1H, 10-H);

¹³C-NMR (100 MHz, Benzol-d₆): δ = 13.3 (8-CH₃), 14.0 (5-CH₃), 14.7 (6-CH₃), 23.877 (CH₃-Acetonid), 24.3 (C-3), 25.8 (CH₃-Acetonid), 27.3 (Piv-*t*Bu), 29.0 (C-2), 37.5 (C-8), 38.8 (Piv-C_{quart}), 47.4 (C-6), 63.7 (C-1), 73.8 (C-9), 77.1 (C-7), 81.2 (C-11), 100.6 (Acetonid-C_{quart}), 125.3 (C-4), 138.3 (C-5), 140.5 (C-10), 179.0 (Piv-CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₂H₃₇IO₄ 515.162874, gefunden 515.163313.

7.3.31 (*E*)-1,1-Dimethoxy-2-methyl-4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-2-en (**4-50**)

Zu einer Suspension von NaH (60%-ig in Mineralöl, 2.43 g, 61.0 mmol, 1.2 äq) in abs. THF (140 ml) tropft man bei 0 °C Triethylphosphonoacetat (**4-48**) (12.1 ml, 61.0 mmol, 1.2 äq) innerhalb von 10 min hinzu. Nachdem das Reaktionsgemisch 10 min bei 0 °C gerührt wurde, tropft man nun Methylglyoxal-1,1-dimethylacetal (**4-47**) (6.2 ml, 51.0 mmol, 1 äq) über 10 min zu. Dabei entsteht ein zäher Niederschlag und die Lösung verfärbt sich orange-braun. Die Reaktionsmischung wird nach 30 min Rühren mit Wasser (120 ml) und *n*-Hexan (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit *n*-Hexan (dreimal je 100 ml) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in abs. THF (200 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend tropft man eine DIBAL-H-Lösung (122 ml, 1.0M in *n*-Hexan) über 1 h zu. Sobald das gesamte DIBAL-H zugegeben wurde, lässt man die Reaktionsmischung auf RT auftauen und rührt nach Erreichen der Temperatur 1 h weiter. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und mit ges. Rochelle-Salz-Lösung (200 ml) versetzt. Anschließend wird die entstandene Emulsion bei RT 1 h gerührt. Man trennt die Phasen und die wässrige Phase wird mit EtOAc (dreimal je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck auf etwa 100 ml eingeeengt. Die organische Phase wird nun mit ges. NaCl-Lösung (30 ml) gewaschen, nochmals über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt aus wird in abs. CH₂Cl₂ (70 ml) gelöst, mit Imidazol (4.15 g, 61.0 mmol, 1.2 äq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend tropft man TBDPSCl (15.8 ml, 60.9 mmol, 1.2 äq) zu, dabei entsteht ein weißer Niederschlag. Die Reaktionsmischung wird nach gesamter Zugabe von TBDPSCl 2 h bei RT weitergerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Et₂O (120 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird erst mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (80 ml) und anschließend mit ges. NaCl-Lösung (80 ml) gewaschen. Die etherische Lösung wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mithilfe von

Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:1) gereinigt. Man erhält das Produkt **4-50** als farbloses Öl in 10.4 g (27.0 mmol, 53% über 3 Stufen, *E/Z*-Verhältnis 9:1 mittels $^1\text{H-NMR}$ an 3-H bestimmt).

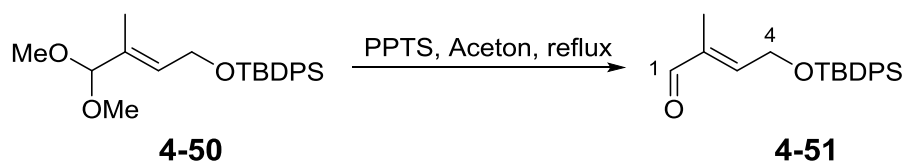
$R_f = 0.54$ (CH/EtOAc, 7:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 9H, TBDPS-*t*Bu), 1.43 (bs, 3H, 2- CH_3), 3.28 (s, 6H, OCH_3), 4.29 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, 4-H), 4.44 (bs, 1H, 1-H), 5.78 (dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, 1H, 3-H), 7.36–7.40 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.67–7.69 (m, 4H, TBDPS-Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (2- CH_3), 19.1 (TBDPS- C_{quart}), 26.8 (TBDPS-*t*Bu), 53.6 (OCH_3), 60.6 (C-4), 107.2 (C-1), 127.8 (TBDPS-Ar-CH), 129.0 (TBDPS-Ar-CH), 129.9 (C-3), 132.6 (C-2), 133.6 (TBDPS-Ar-C), 135.6 (TBDPS-Ar-CH);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ 407.201293, gefunden 407.201377.

7.3.32 (*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-enal (**4-51**)



Es wird Dimethylacetal **4-50** (10.34 g, 26.9 mmol, 1 äq) in (nassem) Aceton (270 ml) gelöst, mit PPTS (3.15 g, 13.5 mmol, 0.5 äq) versetzt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Aceton unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird mit Et_2O (150 ml) aufgenommen. Die etherische Lösung wird einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (70 ml) und einmal mit ges. NaCl -Lösung (70 ml) gewaschen. Danach trocknet man die organische Phase über MgSO_4 und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:1) und man erhält den Aldehyd **4-51** als farbloses Öl (9.01 g, 26.6 mmol, 99%).

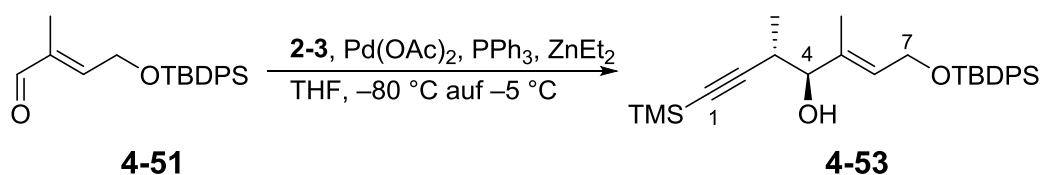
$R_f = 0.55$ (CH/EtOAc, 7:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (s, 9H, TBDPS-*t*Bu), 1.56 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 2- CH_3), 4.51 (dd, $J = 5.8, 1.1$ Hz, 2H, 4-H), 6.58 (ddd, $J = 5.8, 5.8, 1.3$ Hz, 1H, 3-H), 7.37–7.45 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.66–7.68 (m, 4H, TBDPS-Ar), 9.40 (s, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.3$ (2- CH_3), 19.1 (TBDPS- C_{quart}), 26.7 (TBDPS-*t*Bu), 61.3 (C-4), 127.8 (TBDPS-Ar-CH), 129.9 (TBDPS-Ar-CH), 133.0 (TBDPS-Ar-C), 135.5 (TBDPS-Ar-CH), 137.9 (C-2), 152.5 (C-3), 194.6 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ 361.159428, gefunden 361.159533.

7.3.33 (3*S*,4*S*,5*E*)-7-[[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-3,5-dimethyl-1-(trimethylsilyl)hept-5-en-1-in-4-ol (**4-53**)



Es wird Pd(OAc)₂ (298 mg, 1.33 mmol, 0.05 äq) in abs. THF (160 ml) gelöst und auf –80 °C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man nun PPh₃ (349 mg, 1.33 mmol, 0.05 äq), dabei verfärbt sich die Lösung orange-gelb. Anschließend tropft man eine Mischung aus (*R*)-Mesylat **2-3** (8.78 g, 39.9 mmol, 1.5 äq) und Aldehyd **4-51** (9.00 g, 26.6 mmol, 1 äq) in abs. THF (16 ml) über 10 min zu. Man lässt über 20 min rühren, bevor man eine ZnEt₂-Lösung (80 ml, 1M in *n*-Hexan) über 1.5 h zugetropft. Sobald die gesamte ZnEt₂-Lösung zugegeben wurde, lässt man die Reaktionsmischung auf –5 °C auftauen und rührt weitere 16 h. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit ges. NH₄Cl-Lösung (200 ml) versetzt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird Et₂O (dreimal je 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt über Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 8:1 → 6:1 → 4:1) und man erhält das Produkt **4-53** als farbloses Öl (7.93 g, 17.1 mmol, 64%).

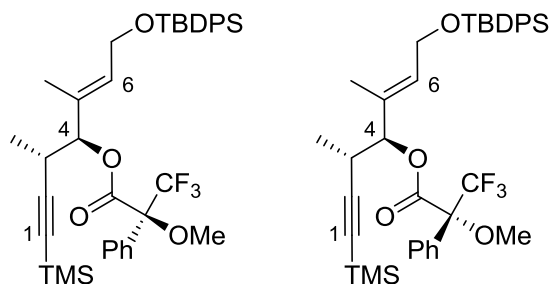
$R_f = 0.58$ (CH/EtOAc, 7:1);

$[\alpha]_D^{20} = +10.3$ (c = 1.2, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.15 (s, 9H, TMS), 1.04 (s, 9H, TBDPS-*t*Bu), 1.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.42 (s, 3H, 5-CH₃), 2.25 (bs, 1H, OH), 2.58–2.65 (m, 1H, 3-H), 3.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 4-H), 4.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, 7-H), 5.65 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H, 6-H), 7.35–7.44 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.66–7.69 (m, 4H, TBDPS-Ar);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 0.1 (TMS), 11.3 (5-CH₃), 17.4 (3-CH₃), 19.1 (TBDPS-C_{quart}), 26.8 (TBDPS-*t*Bu), 32.5 (C-3), 60.7 (C-7), 80.2 (C-4), 87.6 (C-1), 107.8 (C-2), 127.62 (TBDPS-Ar-CH), 128.7 (C-6), 129.6 (TBDPS-Ar-CH), 133.8 (TBDPS-Ar-C), 133.8 (TBDPS-Ar-C), 135.0 (C-5), 135.6 (TBDPS-Ar-CH);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₈H₄₀O₂Si₂ 487.245905, gefunden 487.245926.

7.3.34 Mosher-Analyse des Marshall-Tamaru-Produkt **4-52****4-54****4-55**

Es wird der *sec*-Alkohol **4-53** (23.2 mg, 50 μ mol, 1 äq) in abs. CH_2Cl_2 (1 ml) gelöst, mit (*S*)- bzw. (*R*)-Mosher-säure (16.4 mg, 70 μ mol, 1.4 äq) und DCC (13.4 mg, 65 μ mol, 1.3 äq) bei RT versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei RT gerührt und danach auf etwa die Hälfte unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels präp. DC (PE/EtOAc, 10:1), um den (*S*)-Mosher-Ester **4-54** in 0.5 mg (0.7 μ mol, 1.4%) und den (*R*)-Mosher-Ester **4-55** in 1.4 mg (2.1 μ mol, 4.2%) zu erhalten.

$R_f = 0.63$ (CH/EtOAc, 7:1); (*S*)-Mosher-Ester

$R_f = 0.63$ (CH/EtOAc, 7:1); (*R*)-Mosher-Ester

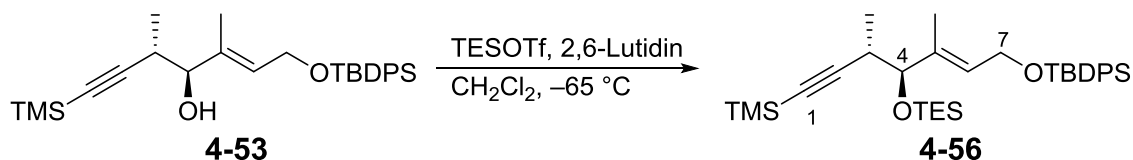
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (*S*)-Mosher-Ester): $\delta = 0.07$ (s, 9H, TMS), 1.02 (s, 9H, TBDPS-*t*Bu), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 5- CH_3), 2.78 (dq, $J = 7.8, 7.1$ Hz, 1H, 3-H), 3.51 (s, 3H, OMe), 4.24 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 7-H), 5.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4-H), 5.82 (dd, $J = 5.8, 5.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.33–7.41 (m, 9H, ArH), 7.51–7.53 (m, 2H, ArH), 7.64–7.66 (m, 4H, ArH);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , (*R*)-Mosher-Ester): $\delta = 0.09$ (s, 9H, TMS), 1.02 (s, 9H, TBDPS-*t*Bu), 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.16 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, 5- CH_3), 2.76 (dq, $J = 9.0, 7.1$ Hz, 1H, 3-H), 3.65 (s, 3H, OMe), 4.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 7-H), 5.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 4-H), 5.79 (dd, $J = 5.1, 5.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.27–7.32 (m, 2H, ArH), 7.33–7.41 (m, 7H, ArH), 7.51–7.53 (m, 2H, ArH), 7.64–7.66 (m, 4H, ArH).

Tabelle 13 Mosher-Ester Analyse

Protonen #	δ	δ_s	δ_r	$\delta_s - \delta_r$
3-H	2.62	2.78	2.76	+0.02
4-H	3.77	5.32	5.28	+0.04
3-CH ₃	1.06	1.06	1.06	0.00
6-H	5.65	5.82	5.79	+0.03
5-CH ₃	1.42	1.45	1.16	+0.29
7-H	4.27	4.24	4.19	+0.05

7.3.35 (*E*)-(4*S*,5*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3,5-dimethyl-4-(triethylsilyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-2-en-6-in (**4-56**)



Es wird Alkohol **4-53** (7.72 g, 16.6 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (36 ml) gelöst und auf –65 °C gekühlt. Man tropft 2,6-Lutidin (2.3 ml, 19.9 mmol, 1.2 äq) und anschließend TESOTf (4.1 ml, 18.3 mmol, 1.1 äq) hinzu. Die Reaktionsmischung lässt man 30 min bei –65 °C rühren, bevor man diese mit ges. NH₄Cl-Lösung (40 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase extrahiert man CH₂Cl₂ (dreimal je 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mithilfe von Säulenchromatographie (PE/Et₂O, 15:1) gereinigt und man erhält das Produkt **4-56** als farbloses Öl (7.38 g, 12.7 mmol, 77%).

$R_f = 0.85$ (CH/EtOAc, 8:1);

$[\alpha]_D^{19} = +16.5$ (c = 2.4, CH₂Cl₂)

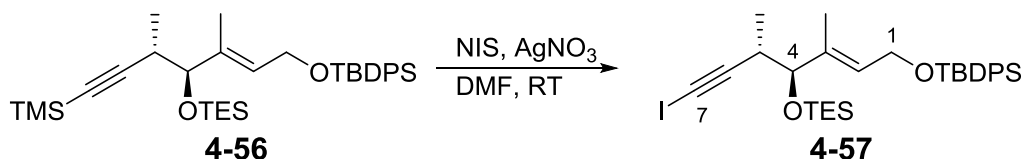
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.13$ (s, 9H, TMS), 0.61 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H, TES-CH₂), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, TES-CH₃), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1.03 (s, 9H, TBDPS-*t*Bu), 1.42 (s, 3H, 3-CH₃), 2.50–2.58 (m, 1H, 5-H), 3.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 4-), 4.23 (dq, $J = 13.1, 6.1$ Hz, 2H, 1-H), 5.57 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.34–7.44 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.67–7.68 (m, 4H, TBDPS-Ar);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.1$ (TMS), 4.9 (TES-CH₂), 7.0 (TES-CH₃), 11.0 (3-CH₃), 17.5 (5-CH₃), 19.1 (TBDPS-C_{quart}), 26.7 (TBDPS-*t*Bu), 32.6 (C-5), 60.6 (C-1),

81.6 (C-4), 84.6 (C-7), 110.5 (C-6), 127.6 (TBDPS-Ar-CH), 127.9 (C-2), 129.6 (TBDPS-Ar-CH), 133.6 (TBDPS-Ar-C), 135.5 (TBDPS-Ar-CH), 136.7 (C-3);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{34}H_{54}O_2Si_3$ 601.332382, gefunden 601.331993.

7.3.36 (*E*)-(4*S*,5*R*)-7-Iod-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3,5-dimethyl-4-(triethylsilyloxy)hept-2-en-6-in (**4-57**)



Es wird TMS-Alkin **4-56** (1.00 g, 1.73 mmol, 1 äq) in entgastem und abs. DMF (3.4 ml) gelöst und mit $AgNO_3$ (52.4 mg, 0.346 mmol, 0.2 äq) versetzt. Anschließend gibt man unter Lichtausschluss NIS (0.532 g, 2.42 mmol, 1.4 äq) hinzu und lässt 3.5 h bei RT rühren. Die Reaktionsmischung wird mit H_2O (10 ml) versetzt und die wässrige Phase EtOAc (dreimal je 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt mithilfe von Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 10:1), sodass man das Iodalkin **4-57** (1.00 g, 1.59 mmol, 92%) als farbloses Öl erhält.

$R_f = 0.70$ (CH/EtOAc, 10:1);

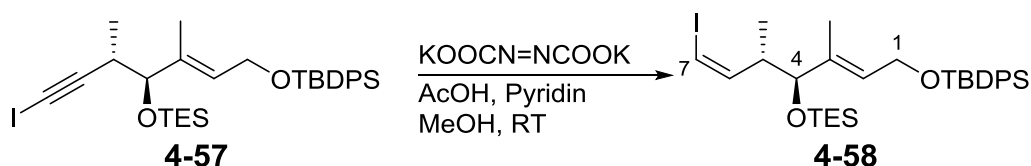
$[\alpha]_D^{21} = +17.6$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.60$ (q, $J = 8.2$ Hz, 6H, TES- CH_2), 0.93–0.97 (m, 12H, TES- CH_3 , 5- CH_3), 1.03 (s, 9H, TBDPS-*t*Bu), 1.40 (s, 3H, 3- CH_3), 2.64–2.71 (m, 1H, 5-H), 3.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.17–4.27 (m, 2H, 1-H), 5.56 (dd, $J = 5.9$, 5.9 Hz, 1H, 2-H), 7.34–7.44 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.66–7.68 (m, 4H, TBDPS-Ar);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -6.1$ (C-7), 4.9 (TES- CH_2), 6.9 (TES- CH_3), 11.0 (3- CH_3), 17.2 (5- CH_3), 19.1 (TBDPS- C_{quart}), 26.7 (TBDPS-*t*Bu), 33.9 (C-5), 60.6 (C-1), 81.7 (C-4), 97.8 (C-6), 127.6 (TBDPS-Ar-CH), 128.1 (C-2), 129.6 (TBDPS-Ar-CH), 133.8 (TBDPS-Ar-CH), 133.9 (TBDPS-Ar-C), 135.5 (TBDPS-Ar-C), 136.4 (C-3);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{31}H_{45}IO_2Si_2$ 655.189498, gefunden 655.189417.

7.3.37 (*E*)-(4*S*,5*R*)-7-Iod-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3,5-dimethyl-4-(triethylsilyloxy)-hepta-2,6-dien (**4-58**)



Es wird Iodalkin **4-57** (987 mg, 1.56 mmol, 1 äq) in abs. MeOH (7.2 ml) gelöst und bei RT mit abs. Pyridin (0.76 ml, 9.36 mmol, 6 äq) und Kaliumazodicarboxylat¹⁰¹ (1.56 g, 7.80 mmol, 5 äq) versetzt. Nun tropft man unter Lichtausschluss AcOH (0.54 ml, 9.36 mmol, 6 äq), mit einer Tropfgeschwindigkeit von 90 $\mu\text{l/h}$, zu. Die Reaktionsmischung lässt man, nach gesamter Zugabe der AcOH, 30 min rühren und verdünnt diese anschließend mit EtOAc (30 ml). Die organische Phase wird mit Wasser (zweimal je 25 ml) und jeweils einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung (25 ml) und ges. NaCl -Lösung (25 ml) gewaschen. Man trocknet diese über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 20:1) gereinigt. Sodass man das Vinyljodid **4-58** (869 mg, 1.39 mmol, 88%) als farbloses Öl erhält.

$R_f = 0.86$ (CH/EtOAc, 10:1);

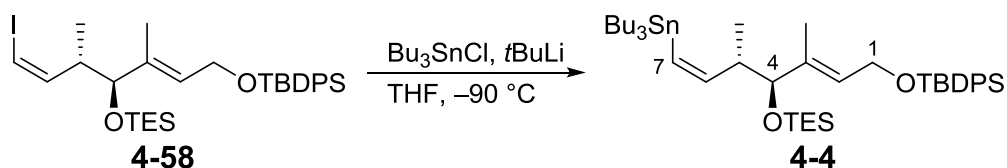
$[\alpha]_D^{20} = +21.8$ ($c = 1.6$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.59$ (q, $J = 7.7$ Hz, 6H, TES- CH_2), 0.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, 5- CH_3), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, TES- CH_3), 1.04 (s, 9H, TBDPS-*t*Bu), 1.45 (s, 3H, 3- CH_3), 2.60–2.68 (m, 1H, 5-H), 3.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 4-H), 4.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, 1-H), 5.56–5.59 (m, 1H, 2-H), 6.04 (dd, $J = 8.6, 8.8$ Hz, 1H, 7-H), 6.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 6-CH), 7.35–7.44 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.67–7.69 (m, 4H, TBDPS-Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.9$ (TES- CH_2), 6.9 (TES- CH_3), 12.5 (3- CH_3), 16.4 (5- CH_3), 19.1 (TBDPS- C_{quart}), 26.7 (TBDPS-*t*Bu), 43.9 (C-5), 60.7 (C-1), 80.4 (C-4), 81.6 (C-7), 126.1 (C-2), 127.6 (TBDPS-Ar-CH), 129.5 (TBDPS-Ar-CH), 133.9 (TBDPS-Ar-C), 135.5 (TBDPS-Ar-CH), 137.3 (C-3), 143.8 (C-6);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{IO}_2\text{Si}_2$ 657.205148, gefunden 657.205290.

7.3.38 (*E*)-(4*S*,5*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-7-tributylstannyl-3,5-dimethyl-4-(triethylsilyloxy)-hepta-2,6-dien (**4-4**)



Es wird Vinyljodid **4-58** (897 mg, 1.41 mmol, 1 äq) in abs. THF (17 ml) gelöst und auf $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Man gibt Bu_3SnCl (0.58 ml, 2.12 mmol, 1.5 äq) zu und tropft anschließend eine *t*BuLi-Lösung (1.8 ml, 1.7M in Pentan) zügig zu. Die Reaktionsmischung lässt man 15 min bei gleicher Temperatur rühren und versetzt diese dann mit pH7-Puffer (10 ml). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (dreimal je 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 50:1 + 0.1% NEt_3) und man erhält das Produkt **4-4** (964 mg, 1.21 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.82$ (CH/ EtOAc , 20:1);

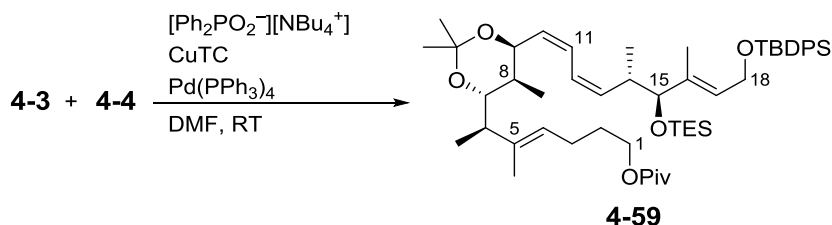
$[\alpha]_D^{20} = +15.0$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 0.67$ (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, TES- CH_2), 0.94–0.99 (m, 12H, 5- CH_3 , TES- CH_3), 1.04–1.11 (m, 15H, SnBu_3 - CH_3 , SnBu_3 - CH_2), 1.20 (s, 9H, TBDPS-*t*Bu), 1.38–1.47 (m, 6H, SnBu_3 - CH_2), 1.51 (bs, 3H, 3- CH_3), 1.61–1.73 (m, 6H, SnBu_3 - CH_2), 2.21–2.31 (m, 1H, 5-H), 3.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.27–4.38 (m, 2H, 1-H), 5.71 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1H, 2-H), 6.03 (d, $J = 12.4$, $^2J_{\text{Sn-H}} = 72.8$ Hz, 1H, 7-H), 6.50 (dd, $J = 12.4, 9.6$, $^3J_{\text{Sn-H trans}} = 129.6$ Hz, 1H, 6-H), 7.23–7.30 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.80–7.86 (m, 4H, TBDPS-Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.4$ (TES- CH_2), 7.3 (SnBu_3 - CH_3), 10.7 (SnBu_3 - CH_2), 11.4 (3- CH_3), 13.9 (TES- CH_3), 18.5 (5- CH_3), 19.4 (TBDPS- C_{quart}), 27.0 (TBDPS-*t*Bu), 27.9 (SnBu_3 - CH_2), 29.7 (SnBu_3 - CH_2), 46.6 (C-5), 61.0 (C-1), 82.7 (C-4), 127.5 (C-2), 127.6 (C-7), 128.1 (TBDPS-Ar-CH), 130.0 (TBDPS-Ar-CH), 134.2 (TBDPS-Ar-C), 134.3 (TBDPS-Ar-C), 136.0 (TBDPS-Ar-CH), 138.2 (C-3), 153.2 (C-6);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{74}\text{O}_2\text{Si}_2\text{Sn}$ 821.415001, gefunden 821.415343.

7.3.39 (*R,E*)-6-((4*S*,5*R*,6*S*)-6-((1*Z*,3*Z*,5*S*,6*S*,7*E*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-5,7-dimethyl-6-(triethylsilyloxy)nona-1,3,7-trienyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-methylhept-4-enylpivalat (**4-59**)



Es werden das Stannan **4-4** (964 mg, 1.21 mmol, 1 äq) und das Vinyljodid **4-3** (628 mg, 1.28 mmol, 1.1 äq) in entgastem und abs. DMF (43 ml) gelöst. Bei RT werden $[\text{Ph}_2\text{PO}_2^-][\text{NBu}_4^+]^{152}$ (604 mg, 1.28 mmol, 1.1 äq) und CuTC^{152} (345 mg, 1.82 mmol, 1.5 äq) zugesetzt. Anschließend gibt man $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (135 mg, 0.121 mmol, 0.1 äq) zu und rührt bei RT 1 h. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (20 ml) versetzt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (viermal je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erst mit einmal Wasser (50 ml) gewaschen und danach über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mithilfe von Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 15:1) gereinigt. Man erhält das Produkt **4-59** als farbloses Öl (631 mg, 0.722 mmol, 60%).

$R_f = 0.58$ (CH/ EtOAc , 10:1);

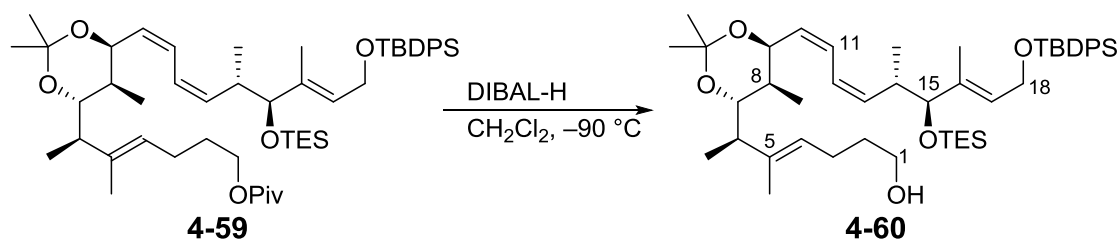
$[\alpha]_D^{19} = +9.6$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.51$ (q, $J = 8.1$ Hz, 6H, TES- CH_2), 0.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 14- CH_3), 0.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H, TES- CH_3), 1.03–1.05 (m, 12H, TBMPS- $t\text{Bu}$, 6- CH_3), 1.19 (s, 9H, Piv- $t\text{Bu}$), 1.33 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.36 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.43 (s, 3H, 16- CH_3), 1.57 (s, 3H, 5- CH_3), 1.60–1.69 (m, 2H, 2-H), 1.71–1.80 (m, 1H, 8-H), 2.01–2.10 (m, 2H, 3-H), 2.14–2.20 (m, 1H, 6-H), 2.68–2.78 (m, 1H, 14-H), 3.25 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H, 7-H), 3.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 15-H), 4.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 1-H), 4.18–4.26 (m, 2H, 18-H), 4.82 (ddd, $J = 7.9, 5.0, 0.8$ Hz, 1H, 9-H), 5.21 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 1H, 4-H), 5.34–5.38 (m, 2H, 6-CH, 10-H), 5.53 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1H, 17-H), 6.17 (dd, $J = 11.5, 11.5$ Hz, 1H, 12-H), 6.33 (dd, $J = 11.6, 11, 6$ Hz, 1H, 11-H), 7.34–7.43 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.66–7.68 (m, 4H, TBDPS-Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.8$ (TES- CH_2), 6.9 (TES- CH_3), 11.5 (16- CH_3), 12.8 (8- CH_3), 13.8 (5- CH_3), 14.8 (6- CH_3), 17.7 (14- CH_3), 19.1 (TBDPS- C_{quart}), 23.8 (Acetonid- CH_3), 24.1 (C-3), 25.6 (Acetonid- CH_3), 26.7 (TBDPS-*t*Bu), 27.2 (Piv-*t*Bu), 28.6 (C-2), 36.5 (C-14), 38.7 (Piv- C_{quart}), 39.2 (C-8), 47.0 (C-6), 60.7 (C-18), 63.9 (C-1), 66.3 (C-9), 76.9 (C-7), 82.2 (C-15), 100.3 (acetonid- C_{quart}), 123.4 (C-12), 124.7 (C-4), 125.4 (C-11), 126.7 (C-17), 127.6 (TBDPS-Ar-CH), 128.2 (C-10), 129.5 (TBDPS-Ar-CH), 133.9 (TBDPS-Ar-C), 135.5 (TBDPS-Ar-CH), 137.4 (C-13), 137.6 (C-16), 138.1 (C-5), 178.5 (Piv-CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{53}\text{H}_{84}\text{O}_6\text{Si}_2$ 895.569865, gefunden 895.569530.

7.3.40 (*R,E*)-6-((4*S*,5*R*,6*S*)-6-((1*Z*,3*Z*,5*S*,6*S*,7*E*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-5,7-dimethyl-6-(triethylsilyloxy)nona-1,3,7-trienyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-methylhept-4-en-1-ol (**4-59**)



Es wird Pivaloat **4-59** (631 mg, 0.722 mmol, 1 äq) in abs. CH_2Cl_2 (19 ml) gelöst und auf $-90\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man eine DIBAL-H-Lösung (1.6 ml, 1.0M in *n*Hexan) zu und rührt 20 min nach. Die Reaktionsmischung wird mit ges. Rochelle-Salz-Lösung (25 ml) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (dreimal je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 3:1) gereinigt, sodass man das Produkt **4-60** (420 mg, 0.532 mmol, 74%) als farbloses Öl erhält.

$R_f = 0.22$ (CH/ EtOAc , 8:1);

$[\alpha]_D^{19} = +9.3$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2);

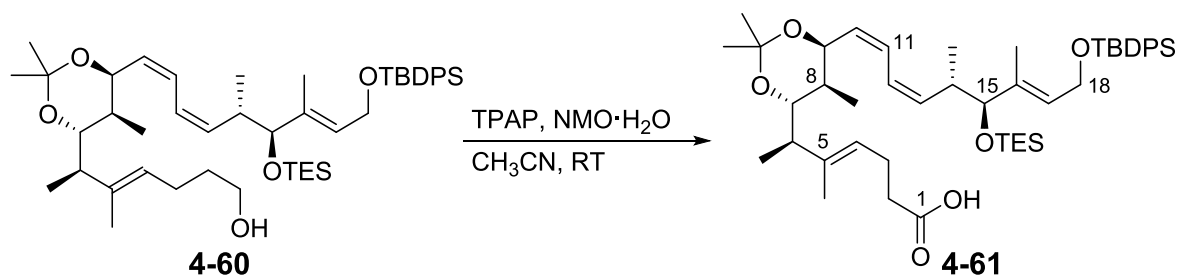
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.52 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H, TES- CH_2), 0.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 14- CH_3), 0.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, TES- CH_3), 1.03 (s, 9H, TBDPS-*t*Bu), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.33 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.36 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.42 (s, 3H, 16- CH_3), 1.56–1.63 (m, 5H, 2-H, 5- CH_3),

1.72–1.81 (m, 1H, 8-H), 2.02–2.12 (m, 2H, 3-H), 2.14–2.20 (m, 1H, 6-H), 2.68–2.77 (m, 1H, 14-H), 3.26 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 1H, 7-H), 3.62 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, 1-H), 3.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 15-H), 4.18–4.26 (m, 2H, 18-H), 4.82 (ddd, $J = 8.1, 4.8, 4.8$ Hz, 1H, 9-H), 5.25 (dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H, 4-H), 5.34–5.39 (m, 2H, 6-H, 10-H), 5.53 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1H, 17-H), 6.16 (dd, $J = 11.2, 11.2$ Hz, 1H, 12-H), 6.32 (dd, $J = 11.6, 11.6$ Hz, 1H, 11-H), 7.34–7.43 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.66–7.68 (m, 4H, TBDPS-Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.9$ (TES- CH_2), 6.9 (TES- CH_3), 11.5 (16- CH_3), 12.8 (8- CH_3), 14.0 (5- CH_3), 14.7 (6- CH_3), 17.7 (14- CH_3), 19.1 (TBDPS- C_{quart}), 23.9 (Acetonid- CH_3), 24.2 (C-3), 25.6 (Acetonid- CH_3), 26.7 (TBDPS- $t\text{Bu}$), 32.6 (C-2), 36.5 (C-14), 39.1 (C-8), 46.9 (C-6), 60.7 (C-18), 62.8 (C-1), 66.3 (C-9), 76.8 (C-7), 82.2 (C-15), 100.3 (Acetonid- C_{quart}), 123.3 (C-12), 125.3 (C-4), 125.4 (C-11), 126.7 (C-17), 127.6 (TBDPS-Ar-CH), 128.2 (C-10), 129.5 (TBDPS-Ar-CH), 133.9 (TBDPS-Ar-C), 135.5 (TBDPS-Ar-CH), 137.4 (C-13), 137.6 (C-16), 137.7 (C-5);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{48}\text{H}_{76}\text{O}_5\text{Si}_2$ 811.512350, gefunden 811.512429.

7.3.41 (*R,E*)-6-((4*S*,5*R*,6*S*)-6-((1*Z*,3*Z*,5*S*,6*S*,7*E*)-9-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-5,7-dimethyl-6-(triethylsilyloxy)nona-1,3,7-trienyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-methylhept-4-ensäure (**4-60**)



Es wird Alkohol **4-60** (420 mg, 0.532 mmol, 1 äq) in CH_3CN (9 ml) gelöst und bei RT mit $\text{NMO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (721 mg, 5.32 mmol, 10 äq) versetzt. Anschließend gibt man TPAP (19.5 mg, 0.0532 mmol, 0.1 äq) hinzu und rührt 2.5 h. Die Reaktionsmischung wird mit *i*PrOH (3 ml) verdünnt und das Lösungsmittel wird danach unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 4:1 + 0.1% AcOH), sodass man die Säure **4-61** (340 mg, 0.423 mmol, 80%) als farbloses Öl erhält.

$R_f = 0.22$ (CH/ EtOAc , 8:1 + 1% AcOH);

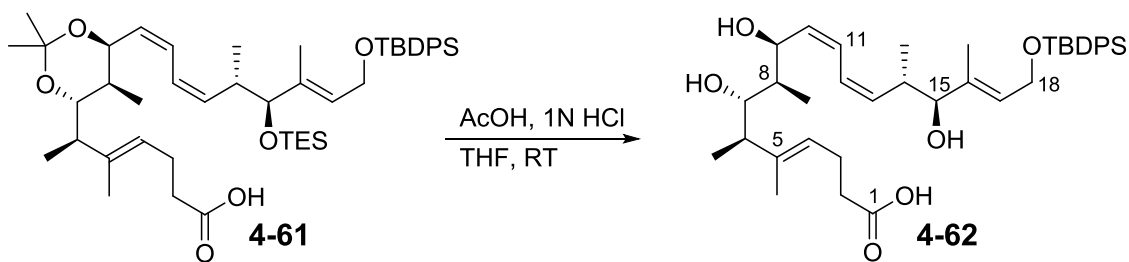
$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +9.8$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.52 (q, J = 8.1 Hz, 6H, TES- CH_2), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 8- CH_3), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 14- CH_3), 1.03–1.05 (m, 12H, TBDPS- $t\text{Bu}$, 6- CH_3), 1.33 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.36 (s, 3H, Acetonid- CH_3), 1.43 (s, 3H, 16- CH_3), 1.60 (s, 3H, 5- CH_3), 1.71–1.78 (m, 2H, 8-H), 2.13–2.20 (m, 2H, 6-H), 2.29–2.40 (m, 4H, 3-H, 2-H), 2.68–2.78 (m, 1H, 14-H), 3.25 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H, 7-H), 3.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 15-H), 4.18–4.27 (m, 2H, 18-H), 4.82 (ddd, J = 7.8, 5.1, 5.1 Hz, 1H, 9-H), 5.21 (dd, J = 6.6, 6.6 Hz, 1H, 4-H), 5.34–5.41 (m, 2H, 13-H, 10-H), 5.54 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H, 17-H), 6.17 (dd, J = 11.2, 11.2 Hz, 1H, 12-H), 6.33 (dd, J = 11.6, 11.6 Hz, 1H, 11-H), 7.34–7.43 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.67–7.69 (m, 4H, TBDPS-Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 4.9 (TES- CH_2), 6.9 (TES- CH_3), 11.5 (16- CH_3), 12.8 (5- CH_3), 13.9 (8- CH_3), 14.6 (6- CH_3), 17.7 (14- CH_3), 19.1 (TBDPS- C_{quart}), 23.1 (C-3), 23.8 (Acetonid- CH_3), 25.5 (Acetonid- CH_3), 26.7 (TBDPS- $t\text{Bu}$), 33.9 (C-2), 36.5 (C-14), 39.1 (C-8), 46.8 (C-6), 60.7 (C-18), 66.3 (C-9), 77.2 (C-7), 82.2 (C-15), 100.3 (Acetonid- C_{quart}), 123.3 (C-4, C-12), 125.4 (C-11), 126.7 (C-17), 127.6 (TBDPS-Ar-CH), 128.1 (C-10), 129.5 (TBDPS-Ar-CH), 133.9 (TBDPS-Ar-C), 135.5 (TBDPS-Ar-CH), 137.4 (C-13), 137.6 (C-16), 139.1 (C-5), 178.8 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M-H}]^-$ berechnet für $\text{C}_{48}\text{H}_{74}\text{O}_6\text{Si}_2$ 801.49512, gefunden 801.49479.

7.3.42 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*)-18-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-7,9,15-trihydroxy-5,6,8,14,16-pentamethyloctadeca-4,10,12,16-tetraensäure (4-62)



Es wird die Säure **4-61** (333 mg, 0.415 mmol, 1 äq) in THF (1.5 ml) bei RT gelöst und mit AcOH (3 ml) und Salzsäure (90 μl , 1N) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt und anschließend mit H_2O (15 ml) und Et_2O (20 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (dreimal je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulechromatographie (PE/EtOAc, 2:1 + 0.1% AcOH) gereinigt und man

erhält die *seco*-Säure **4-62** (156 mg, 0.236 mmol, 58%) als farbloses, zähflüssiges Öl.

$R_f = 0.19$ (PE/EtOAc, 2:1 + 0.1% AcOH);

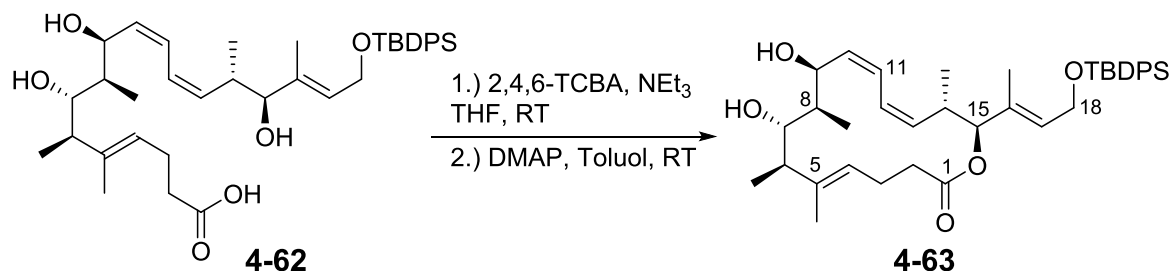
$[\alpha]_D^{20} = -11.8$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 14- CH_3), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.03 (s, 9H, TBBPS-*t*Bu), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.45 (s, 3H, 16- CH_3), 1.57 (s, 3H, 5- CH_3), 1.75–1.85 (m, 1H, 8-H), 2.25–2.41 (m, 5H, 3- CH_3 , 6-H, 2-H), 2.74–2.83 (m, 1H, 14-H), 3.55 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 1H, 7-H), 3.68 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 15-H), 4.22–4.30 (m, 2H, 18-H), 4.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 9-H), 5.25 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, 4-H), 5.39 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, 13-H), 5.57–5.62 (m, 2H, 17-H, 10-H), 6.31–6.44 (m, 2H, 11-H, 12-H), 7.35–7.44 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.66–7.68 (m, 4H, TBDPS-Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.0$ (16- CH_3), 12.0 (8- CH_3), 13.8 (6- CH_3), 14.4 (5- CH_3), 17.3 (14- CH_3), 19.2 (TBDPS- C_{quart}), 23.2 (C-3), 26.8 (TBDPS-*t*Bu), 33.9 (C-2), 35.6 (C-14), 39.1 (C-8), 45.4 (C-6), 60.7 (C-18), 68.8 (C-9), 71.3 (C-7), 82.3 (C-15), 124.4 (C-4), 124.9 (C-11), 125.1 (C-12), 127.7 (TBDPS-Ar-CH), 129.2 (C-17), 129.6 (TBDPS-Ar-CH), 132.1 (C-10), 133.8 (TBDPS-Ar-C), 133.8 (TBDPS-Ar-C), 135.6 (TBDPS-Ar-CH), 136.2 (C-13), 138.7 (C-16);

HRMS (ESI): $[\text{M-H}]^-$ berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{Si}$ 647.37734, gefunden 647.37698.

7.3.43 Makrolacton **4-63**



Zu einer Mischung aus NEt_3 (30 μl , 149 μmol , 50 äq), 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid (10 μl , 62 μmol , 21 äq) und abs. THF (1.1 ml) wird *seco*-Säure **4-62** (1.7 mg, 3 μmol , 1 äq) in abs. THF (0.2 ml) zugetropft. Anschließend rührt man das Reaktionsgemisch 1 h bei RT, bevor man diese Lösung zu einer Lösung aus DMAP (22.4 mg, 186 μmol , 62 äq) in abs. Toluol (1 ml), über einen Zeitraum von 3 h, tropft. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h gerührt und danach über

Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt und die Aufreinigung erfolgt mittels präp. DC (PE/EtOAc, 1:1). Man erhält das Produkt **4-63** (1.2 mg, 2 μ mol, 71%) als weißen.

$R_f = 0.36$ (CH/EtOAc, 2:1);

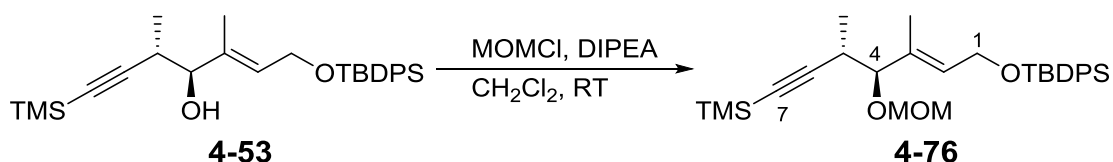
$[\alpha]_D^{19} = -57.6$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 14- CH_3), 1.02 (s, 9H, *t*Bu-TBDPS), 1.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.42 (s, 3H, 5- CH_3), 1.48 (s, 3H, 16- CH_3), 1.60–1.65 (m, 1H, 6-H), 2.15–2.37 (m, 4H, 3-H, 2-H), 2.48–2.53 (m, 1H, 8-H), 2.83–2.93 (m, 1H, 14-H), 3.47 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 7-H), 4.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, 18-H), 5.07 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, 15-H), 5.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, 9-H), 5.17 (dd, $J = 10.6, 3.8$ Hz, 1H, 4-H), 5.32 (dd, $J = 10.6, 10.6$ Hz, 1H, 13-H), 5.59 (dd, $J = 10.4, 10.4$ Hz, 1H, 10-H), 5.69 (dt, $J = 5.9, 1.0$ Hz, 1H, 17-H), 6.28 (dd, $J = 11.2, 11.2$ Hz, 1H, 11-H), 6.44 (dd, $J = 11.2, 11.2$ Hz, 1H, 12-H), 7.35–7.42 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.64–7.67 (m, 4H, TBDPS-Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.2$ (5- CH_3), 11.6 (16- CH_3), 11.7 (8- CH_3), 15.9 (6- CH_3), 16.5 (14- CH_3), 19.1 (TBDPS- C_{quart}), 21.7 (C-3), 26.7 (TBDPS-*t*Bu), 33.5 (C-2), 34.8 (C-14), 60.5 (C-18), 65.0 (C-9), 80.2 (C-7), 82.2 (C-15), 123.7 (C-12), 124.95 (C-11), 125.9 (C-4), 127.6 (TBDPS-Ar-CH), 129.6 (TBDPS-Ar-CH), 130.9 (C-17), 131.0 (C-10), 133.7 (TBDPS-Ar-C), 135.5 (TBDPS-Ar-CH), 136.5 (C-13), 172.1 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}$ 653.363272, gefunden 653.363432.

7.3.44 (*E*)-(4*S*,5*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3,5-dimethyl-4-(Methoxymethoxy)-7-(trimethylsilyl)hept-2-en-6-in (**4-76**)



Es wird der Alkohol **4-53** (800 mg, 1.72 mmol, 1 äq) in abs. CH_2Cl_2 (17 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man Bu_4NI (63.5 mg, 0.172 mmol, 0.1 äq) zu und tropft nacheinander DIPEA (0.88 ml, 15.2 mmol, 8.8 äq) und MOMCl (0.39 ml, 15.2 mmol, 8.8 äq) zu. Die Reaktion wird 16 h unter Lichtausschluss bei RT gerührt, bevor diese mit ges. NaHCO_3 -Lösung (30 ml) versetzt wird. Die Phasen werden getrennt

und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Ausreinigung erfolgt säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 10:1) und man erhält das Produkt **4-76** (655 mg, 1.29 mmol, 75%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.61$ (CH/EtOAc, 7:1);

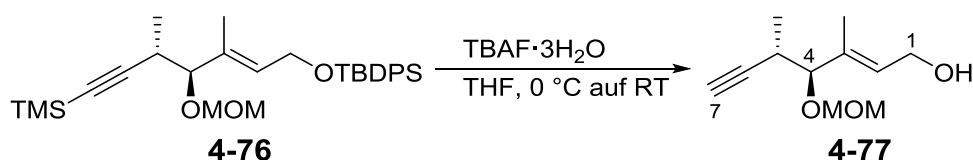
$[\alpha]_D^{20} = -7.7$ ($c = 1.4$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.13$ (s, 9H, TMS), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1.03 (s, 9H, *t*Bu-TBDPS), 1.35 (bs, 3H, 3-CH₃), 2.60–2.68 (m, 1H, 5-H) 3.35 (s, 3H, CH₃-MOM) 3.85 (d, $J = 9.4$ Hz, 4-H), 4.21–4.30 (m, 2H, 1-H), 4.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH₂-MOM), 4.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂-MOM), 5.68 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 2-H), 7.35–7.43 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.65–7.67 (m, 4H, TBDPS-Ar);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.1$ (TMS) 10.8 (3-CH₃), 17.6 (5-CH₃), 19.1 (C_{quart.}-TBDPS), 26.7 (*t*Bu-TBDPS), 30.2 (C-5), 55.6 (CH₃-MOM), 60.5 (C-1), 84.0 (C-4), 84.8 (C-7), 93.0 (CH₂-MOM), 109.8 (C-6), 127.7 (TBDPS-Ar), 129.6 (TBDPS-Ar), 131.6 (C-2), 132.5 (C-3), 133.7 (TBDPS-Ar), 133.8 (TBDPS-Ar), 135.5 (TBDPS-Ar),

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₀H₄₄O₃Si₂ 531.27212, gefunden 531.27269.

7.3.45 (4*S*,5*S*,*E*)-4-(Methoxymethoxy)-3,5-dimethylhept-2-en-6-in-1-ol (**4-77**)



Es wird der Silylether **4-76** (101 mg, 0.198 mmol, 1 äq) in THF (1.5 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man zur Lösung TBAF·3H₂O (147 mg, 0.433 mmol, 2.2 äq). Die Reaktion wird danach auf RT erwärmt und man rührt 2 h nach. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (20 ml) verdünnt und einmal mit ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1), um das Produkt **4-77** (34.0 mg, 0.171 mmol, 87%) als farbloses Öl zu erhalten.

$R_f = 0.14$ (PE/EtOAc, 2:1);

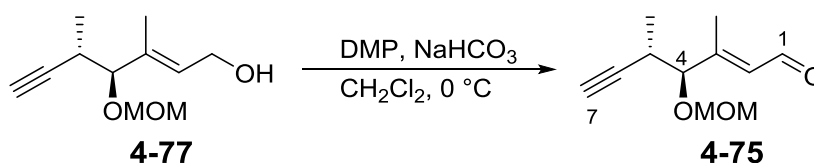
$[\alpha]_D^{20} = -50.6$ ($c = 1.1$, CH₂Cl₂);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 5- CH_3), 1.58 (bs, 3H, 3- CH_3), 2.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 7-H), 2.63–2.71 (m, 1H, 5-H), 3.42 (s, 3H, CH_3 -MOM), 3.85 (d, J = 8.6 Hz, 4-H), 4.16–4.26 (m, 2H, 1-H), 4.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H, CH_2 -MOM), 4.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H, CH_2 -MOM), 5.66 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 1H, 2-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 11.2 (3- CH_3), 17.7 (5- CH_3), 29.3 (C-5), 55.7 (CH_3 -MOM), 58.9 (C-1), 69.2 (C-7), 83.8 (C-4), 86.7 (C-6), 93.5 (CH_2 -MOM), 130.3 (C-2), 134.6 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 221.11482, gefunden 221.11503.

7.3.46 (4*S*,5*S*,*E*)-4-(Methoxymethoxy)-3,5-dimethylhept-2-en-6-inal (**4-75**)



Es wird der Allylalkohol **4-77** (57.8 mg, 0.292 mmol, 1 äq) in abs. CH_2Cl_2 (6 ml) gelöst, mit NaHCO_3 (308.6 mg, 3.64 mmol, 12 äq) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Die Suspension wird anschließend portionsweise mit DMP (258.2 mg, 0.606 mmol, 2 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird nach vollständiger Zugabe 45 min bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit H_2O (6 ml) versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (dreimal je 6 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über eine kurze Säule gereinigt (PE/EtOAc, 3:1) und man erhält das Produkt **4-75** (47.8 mg, 0.244 mmol, 84%) als farbloses Öl.

R_f = 0.40 (CH/EtOAc, 2:1);

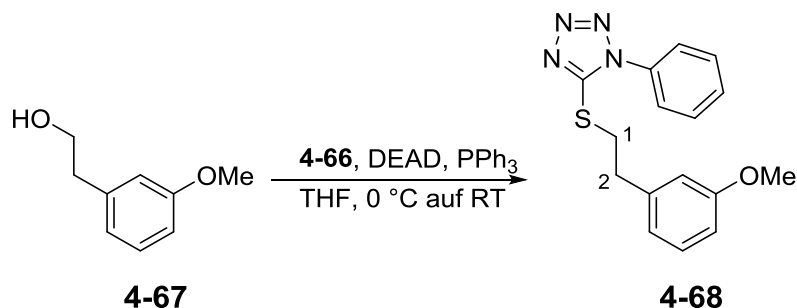
$[\alpha]_D^{19}$ = -27.4 (c = 1.2, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 5- CH_3), 2.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 7-H), 2.14 (d, J = 1.3 Hz, 3H, 3- CH_3), 2.74–2.81 (m, 1H, 5-H), 3.39 (s, 3H, CH_3 -MOM), 4.01 (d, J = 6.3 Hz, 4-H), 4.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H, CH_2 -MOM), 4.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H, CH_2 -MOM), 6.05–6.07 (m, 1H, 2-H), 10.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 1-H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$ (3- CH_3), 17.8 (5- CH_3), 29.8 (C-5), 56.1 (CH_3 -MOM), 70.5 (C-7), 82.6 (C-4), 84.8 (C-6), 94.9 (CH_2 -MOM), 129.1 (C-2), 158.2 (C-3), 190.8 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 219.09917, gefunden 219.09932.

7.3.47 5-(3-Methoxyphenethylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**4-68**)



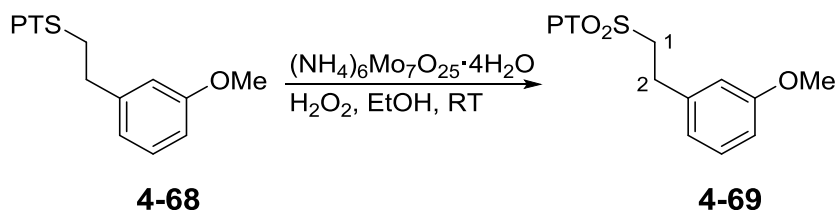
Es wird 3-Methoxyphenethylalkohol (**4-67**) (101 mg, 0.660 mmol, 1 äq) in abs. THF (2.8 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man PPh_3 (207 mg, 0.788 mmol, 1.2 äq), sowie 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**4-66**) (140.4 mg 0.788 mmol, 1.2 äq) zu und versetzt die Reaktionsmischung mit einer DIAD-Lösung (175.1 mg, 0.866 mmol, 1.3 äq, 470 μl , 40%-ig in Toluol). Die Reaktion wird erst 20 min bei 0 °C und danach 3.5 h bei RT gerührt. Die gelbe Lösung wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und je einmal mit H_2O (10 ml) und ges. NaCl -Lösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) und man erhält den Thioether **4-68** (190 mg, 0.606 mmol, 92%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.21$ (CH/EtOAc, 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.10$ – 3.14 (m, 2H, 2-H), 3.61– 64 (m, 2H, 1-H), 3.78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.77– 6.78 (m, 2H, Ar-H), 6.82– 6.84 (m, 1H, Ar-H), 7.20– 7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.51– 7.56 (m, 5H, -Ph);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 34.3$ (C-1 o. C-2); 35.4 (C-1 o. C-2), 55.2 (OCH_3), 112.2 (Ar-H), 114.3 (Ar-H), 120.9 (Ar-H), 123.8 (-Ph), 129.6 (-Ph), 129.7 (-Ph), 130.1 (-Ar), 133.6 (-Ph), 140.5 (Ar-H), 154.1 (C-Tetrazol), 159.7 (Ar);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ 335.093703, gefunden 335.093813.

7.3.48 5-(3-Methoxyphenethylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**4-69**)

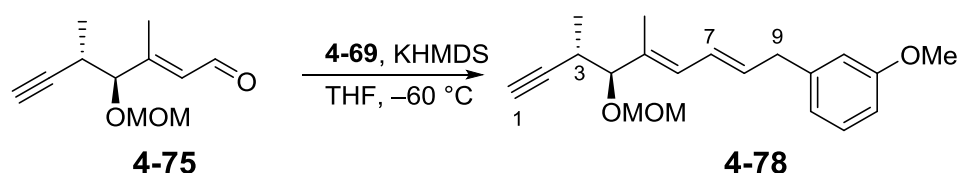
Es wird der Thioether **4-68** (100 mg, 0.320 mmol, 1 äq) in Ethanol (2 ml) suspendiert und bei RT mit einer Lösung aus $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{25}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (39.5 mg, 0.032 mmol, 0.1 äq) in 30%-igem H_2O_2 -Lösung (0.36 ml) versetzt. Die gelbe Suspension wird 2,5 h gerührt, wobei nach einer halben Stunde eine gelbe Lösung entsteht. Anschließend verdünnt man die Reaktionslösung mit EtOAc (15 ml) und wäscht die organische Phase einmal mit H_2O (10 ml). Die wässrige Phase wird einmal mit EtOAc (15 ml) rückextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das entstandene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 5:1) aufgereinigt. Man erhält das Sulfon **4-69** (102 mg, 0.296 mmol, 92%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.34$ (CH/EtOAc, 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.21\text{--}3.25$ (m, 2H, 2-H), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.97–4.01 (m, 2H, 1-H), 6.77–6.84 (m, 3H, Ar-H), 7.22–7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.58–7.64 (m, 3H, -Ph), 7.67–7.70 (m, 2H, -Ph);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.5$ (C-2), 55.2 ($-\text{OCH}_3$), 57.19 (C-1), 112.7 (Ar-H), 114.2 (Ar-H), 120.7 (Ar-H), 125.0 (-Ph), 129.7 (-Ph), 130.0 (Ar), 131.5 (-Ph), 133.0 (-Ph), 137.8 (Ar-H), 153.3 (C-Tetrazol), 160.0 (Ar);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 367.083532, gefunden 367.083237.

7.3.49 1-Methoxy-3-((2*E*,4*E*,6*S*,7*S*)-6-(methoxymethoxy)-5,7-dimethylnona-2,4-dien-8-ynyl)benzol (**4-78**)

Es wird das Sulfon **4-69** (69.9 mg, 0.203 mmol, 1.2 äq) in frisch destilliertem THF (3.5 ml) gelöst und auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man eine KHMDS-Lösung (220 μl , 0.220 mmol, 1.3 äq, 1.0M in THF) zu und rührt die entstandene gelbe Lösung 2 h nach. Nun wird eine Lösung aus Aldehyd **4-75** (33.2 mg, 0.169 mmol, 1 äq) in frisch destilliertem THF (3.4 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion noch 30 min bei RT gerührt, bevor man die Reaktionsmischung mit ges. NaCl-Lösung (6 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (fünfmal je 6 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4:1), um das Produkt **4-78** (24.9 mg, 0.079 mmol, 50%) als farbloses Öl zu erhalten.

$R_f = 0.56$ (CH/EtOAc, 5:1);

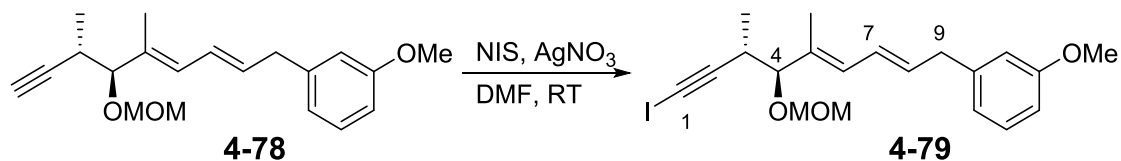
$[\alpha]_D^{20} = -16.6$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.65 (bs, 3H, 5- CH_3), 2.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 1-H), 2.65–2.73 (m, 1H, 3-H), 3.41–3.43 (m, 5H, 9-H, $\text{CH}_3\text{-MOM}$), 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 4-H), 4.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-MOM}$), 4.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-MOM}$), 5.84 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H, 8-H), 6.03 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, 6-H), 6.31 (ddt, $J = 14.9, 10.8, 1.5$ Hz, 1H, 7-H), 6.73–6.79 (m, 3H, Ar-H), 7.19–7.23 (m, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.3$ (5- CH_3), 17.7 (3- CH_3), 29.4 (C-3), 39.3 (C-9), 55.1 ($-\text{OCH}_3$), 55.7 ($\text{CH}_3\text{-MOM}$), 69.0 (C-1), 84.2 (C-4), 87.1 (C-2), 93.2 ($\text{CH}_2\text{-MOM}$), 111.4 (Ar-H), 114.4 (Ar-H), 120.9 (Ar-H), 126.6 (C-7), 129.4 (Ar-H), 130.4 (C-6), 132.1 (Ar), 133.9 (C-8), 141.7 (C-5), 159.7 (Ar);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 337.17742, gefunden 337.17783.

7.3.50 1-((2*E*,4*E*,6*S*,7*S*)-9-Iod-6-(methoxymethoxy)-5,7-dimethylnona-2,4-dien-8-ynyl)-3-methoxybenzol (**4-79**)



Es wird das Alkin **4-78** (21.6 mg, 0.069 mmol, 1 äq) in abs. DMF (0.5 ml) gelöst und mit NIS (18.1 mg, 0.082 mmol, 1.2 äq) und AgNO₃ (2.1 mg, 0.014 mmol, 0.2 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Anschließend versetzt man das Gemisch mit ges. NaCl-Lösung (2 ml) und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (zweimal je 4 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1), um das Iodalkin **4-79** (24.6 mg, 0.056 mmol, 81%) als farbloses Öl zu erhalten.

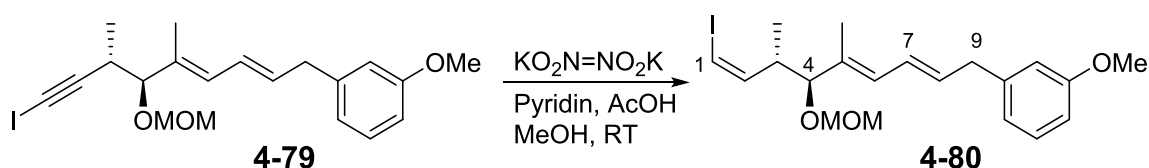
$R_f = 0.63$ (CH/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = +20.9$ ($c = 1.2$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.62 (bs, 3H, 5-CH₃), 2.79–2.87 (m, 1H, 3-H), 3.41–3.43 (m, 5H, 9-H, CH₃-MOM), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.85 (d, $J = 9.4$ Hz, 4-H), 4.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂-MOM), 4.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH₂-MOM), 5.84 (dt, $J = 14.7, 7.1$ Hz, 1H, 8-H), 6.01 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 6-H), 6.30 (ddt, $J = 14.9, 10.9, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 6.73–6.78 (m, 3H, Ar-H), 7.19–7.23 (m, 1H, Ar-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.7$ (C-1), 11.1 (5-CH₃), 17.5 (3-CH₃), 31.6 (C-3), 39.3 (C-9), 55.2 (OCH₃), 55.8 (CH₃-MOM), 84.4 (C-4), 93.0 (CH₂-MOM), 97.3 (C-2), 111.4 (Ar-H), 114.4 (Ar-H), 120.9 (Ar-H), 126.6 (C-7), 129.4 (Ar-H), 130.8 (C-6), 131.9 (Ar), 134.0 (C-8), 141.7 (C-5), 159.7 (Ar);

7.3.51 1-((2*E*,4*E*,6*S*,7*S*,8*Z*)-9-Iod-6-(methoxymethoxy)-5,7-dimethylnona-2,4,8-trienyl)-3-methoxybenzol (**4-80**)



Es wird das Iodalkin **4-79** (48.4 mg 0.110 mmol, 1 äq) in abs MeOH (0.65 ml) gelöst und mit Kaliumazodicarboxylat (110 mg, 0.550 mmol, 5 äq) und abs. Pyridin (60 µl, 0.707 mmol 6.4 äq) versetzt. Anschließend tropft man über 5.5 h AcOH (40 µl, 0.660 mmol, 6 äq) unter Lichtausschluss bei RT zu. Die Reaktionsmischung wird nach beendeter Zugabe mit H₂O (5 ml) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (dreimal je 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1) gereinigt und man erhält das Vinyliodid **4-80** (43.4 mg, 0.098 mmol, 89%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.32$ (CH/EtOAc, 15:1);

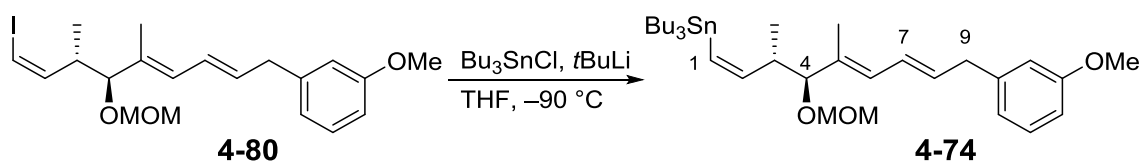
$[\alpha]_D^{19} = -40.8$ ($c = 1.2$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.89$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.70 (bs, 3H, 5-CH₃), 2.73–2.82 (m, 1H, 3-H), 3.34 (s, 3H, CH₃-MOM), 3.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 9-H), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 4-H), 4.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂-MOM), 4.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH₂-MOM), 5.81 (dt, $J = 14.9, 7.1$ Hz, 1H, 8-H), 5.98 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 6-H), 6.12 (dd, $J = 8.6, 7.6$ Hz, 1H, 2-H), 6.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 1-H), 6.33 (ddt, $J = 14.9, 10.9, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 6.71–6.79 (m, 3H, Ar-H), 7.17–7.23 (m, 1H, Ar-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.1$ (5-CH₃), 16.2 (3-CH₃), 39.3 (C-9), 42.2 (C-3), 55.2 (-OCH₃), 55.6 (CH₃-MOM), 81.9 (C-1), 84.7 (C-4), 93.4 (CH₂-MOM), 111.4 (Ar-H), 114.3 (Ar-H), 120.9 (Ar-H), 126.9 (C-7), 129.3 (C-6), 129.4 (Ar-H), 130.6 (Ar), 133.3 (C-8), 141.9 (C-5), 144.2 (C-2), 159.7 (Ar);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₀H₂₇IO₃ 465.08971, gefunden 465.08991.

7.3.52 Tributyl((1*Z*,3*S*,4*S*,5*E*,7*E*)-4-(methoxymethoxy)-9-(3-methoxyphenyl)-3,5-dimethylnona-1,5,7-trienyl)stannan (**4-74**)



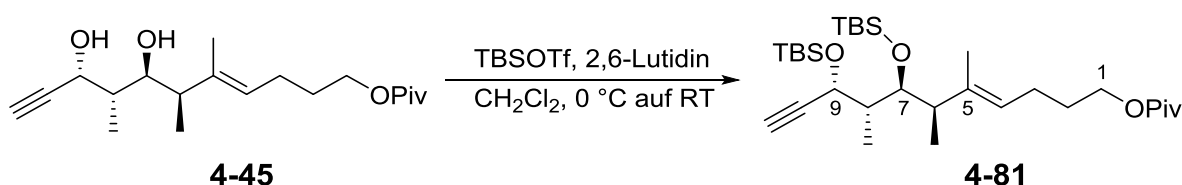
Es wird das Vinyljodid **4-80** (43.4 mg, 0.098 mmol, 1 äq) in abs. THF (1.7 ml) gelöst und auf $-90\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man Bu_3SnCl (50 μl , 0.147 mmol, 1.5 äq) und eine $t\text{BuLi}$ -Lösung (160 μl , 1.7M in Pentan) zu. Nach 10 min Rühren wird das Kältebad entfernt und die Lösung mit pH7-Puffer (2 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (dreimal je 2 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}$, 50:1+0.1% NEt_3) und man erhält das Vinylstannan **4-74** (32.8 mg, 0.054 mmol, 55%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.24$ (CH 100%);

$[\alpha]_D^{19} = -26.0$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.82$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3- CH_3) 1.26–1.35 (m, 15H, $\text{CH}_3\text{-SnBu}_3$, $-\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 1.26–1.35 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 1.47–1.55 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 1.66 (bs, 3H, 5- CH_3), 2.15–2.15 (m, 1H, 3-H), 3.31 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-MOM}$), 3.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 9-H), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 4-H), 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-MOM}$), 4.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-MOM}$), 5.79–5.84 (m, $^2J_{\text{Sn-H}} = 70.6$ Hz, 2H, 1-H, 8-H), 5.97 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 6-H), 6.29–6.38 (m, $^3J_{\text{trans Sn-H}} = 140.5$ Hz, 2H, 2-H, 7-H), 6.72–6.79 (m, 4H, Ar-H), 7.17–7.23 (m, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4$ ($\text{CH}_3\text{-SnBu}_3$), 11.5 (3- CH_3), 13.7 ($\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 18.1 (5- CH_3), 27.4 ($\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 29.2 ($\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 39.3 (C-9), 44.1 (C-3), 55.1 ($-\text{OCH}_3$), 55.4 ($\text{CH}_3\text{-MOM}$), 85.1 (C-4), 93.0 ($-\text{CH}_2\text{-MOM}$), 111.3 (Ar-H), 114.3 (Ar-H), 126.9 (C-7), 127.7 (C-8), 129.4 (Ar-H), 129.7 (C-6), 133.0 (C-1), 133.7 (Ar), 141.9 (C-5), 152.4 (C-2), 159.7 (Ar).

7.3.53 (6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,*E*)-7,9-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,6,8-trimethylundec-4-en-10-ynylpivalat (**4-81**)

Zu einer 0 °C kalten Lösung Diol **4-45** aus (598 mg, 1.85 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (6.5 ml) wird 2,6-Lutidin (0.94 ml, 8.33 mmol, 4.5 äq) zugegeben. Anschließend tropft man TBSOTf (1.2 ml, 5.55 mmol, 3 äq) zu und lässt 1.5 h bei 0 °C und danach 2 h bei RT rühren. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 ml) versetzt und man trennt daraufhin die Phasen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/Et₂O, 20:1) und man erhält das Produkt **4-81** (852 mg, 1.54 mmol, 83%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.70$ (CH/EtOAc, 7:1);

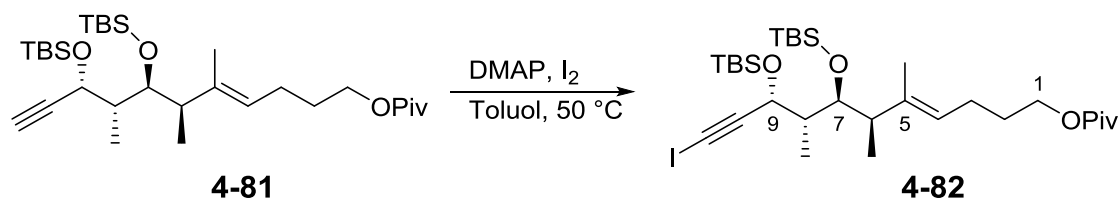
$[\alpha]_D^{19} = +13.8$ ($c = 1.1$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00$ (s, 3H, CH₃-TBS), 0.06 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.08 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.11 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 0.89 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 6-CH₃, 8-CH₃), 1.19 (s, 9H, *t*Bu-Piv), 1.58 (bs, 3H, 5-CH₃), 1.65–1.70 (m, 2H, 2-H), 1.89–1.98 (m, 1H, 8-H), 2.04 (dt, $J = 7.8; 7.1$ Hz, 2H, 3-H), 2.31–2.38 (m, 1H, 6-H), 2.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 11-H), 3.92 (dd, $J = 6.7, 3.9$ Hz, 1H, 7-H), 4.04 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 1-H), 4.23 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, 9-H), 5.16 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 4-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.9$ (CH₃-TBS), -4.3 (CH₃-TBS), -4.2 (CH₃-TBS), -4.1 (CH₃-TBS), 10.7 (8-CH₃), 14.4 (5-CH₃), 16.3 (6-CH₃), 18.2 (TBS-C_{quart}), 18.3 (TBS-C_{quart}), 24.3 (C-3), 25.8 (*t*Bu-TBS), 26.0 (*t*Bu-TBS), 27.2 (*t*Bu-Piv), 28.6 (C-2), 38.7 (Piv-C_{quart}), 44.5 (C-8), 47.8 (C-6), 64.0 (C-1), 64.2 (C-9), 73.2 (C-7), 73.3 (C-11), 85.9 (C-10), 124.7 (C-4), 139.0 (C-5), 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₃₁H₆₀O₄Si₂ 575.39223, gefunden 575.39258.

7.3.54 (6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,*E*)-7,9-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-iod-5,6,8-trimethylundec-4-en-10-inylpivalat (**4-82**)



Eine Lösung aus I_2 (1.44 g, 5.70 mmol, 5 äq) und DMAP (2.070 g, 1.71 mmol, 1.5 äq) in abs. Toluol (35 ml) wird 1 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt, bevor eine Lösung aus Alkin **4-81** (630 mg, 1.14 mmol, 1 äq) in abs. Toluol (40 ml) zügig zugetropft wird. Das Reaktionsgemisch wird bei 50 °C 2 h gerührt und anschließend mit einer Mischung aus $Na_2S_2O_3$ -Lösung (30 ml, 0.4M), K_2HPO_4 -Lösung (25 ml, 1.0M) und ges. NaCl-Lösung (25 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (dreimal je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/Et₂O, 10:1) und man erhält das Iodalkin **4-82** als farbloses Öl (745 mg, 1.09 mmol, 96%).

$R_f = 0.49$ (CH/EtOAc, 15:1);

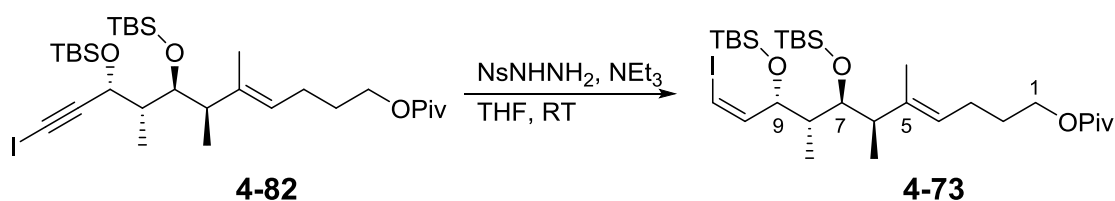
$[\alpha]_D^{20} = +11.1$ ($c = 1.3$, CH_2Cl_2);

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.01$ (s, 3H, CH_3 -TBS), 0.06 (s, 6H, CH_3 -TBS), 0.10 (s, 3H, CH_3 -TBS), 0.88 (s, 18H, *t*Bu-TBS), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.19 (s, 9H, *t*Bu-Piv), 1.56 (bs, 3H, 5- CH_3), 1.63–1.70 (m, 2H, 2-H), 1.88–1.98 (m, 1H, 8-H), 2.01–2.07 (m, 2H, 3-H), 2.29–2.36 (m, 1H, 6-H), 3.88 (dd, $J = 6.8, 3.8$ Hz, 1H, 7-H), 4.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 1-H), 4.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 9-H), 5.17 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 4-H);

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -4.9$ (CH_3 -TBS), -4.3 (CH_3 -TBS), -4.2 (CH_3 -TBS), -4.1 (CH_3 -TBS), 1.2 (C-11), 10.9 (8- CH_3), 14.4 (5- CH_3), 16.3 (6- CH_3), 18.4 (TBS- C_{quart}), 18.3 (TBS- C_{quart}), 24.3 (C-3), 25.8 (*t*Bu-TBS), 26.0 (*t*Bu-TBS), 27.2 (*t*Bu-Piv), 28.6 (C-2), 38.7 (Piv- C_{quart}), 44.5 (C-6), 48.0 (C-8), 64.0 (C-1), 65.9 (C-9), 73.3 (C-7), 96.6 (C-10), 124.9 (C-4), 138.9 (C-5), 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{31}H_{59}IO_4Si_2$ 701.28888, gefunden 701.28889.

7.3.55 (4*E*,6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,10*Z*)-7,9-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-iod-5,6,8-trimethylundeca-4,10-dienylpivalat (**4-73**)



Es wird das Iodalkin **4-82** (745 mg, 1.10 mmol, 1 äq) in abs. THF (4 ml) gelöst und mit NsNHNH₂ (437 mg, 1.99 mmol, 1.8 äq) und NEt₃ (0.3 ml, 1.98 mmol, 1.8 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Anschließend wird die Reaktionlösung einmal mit ges. NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/Et₂O, 20:1) gereinigt und man erhält das Vinyliodid **4-73** (632 mg, 0.928 mmol, 85%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.64$ (CH/EtOAc, 15:1);

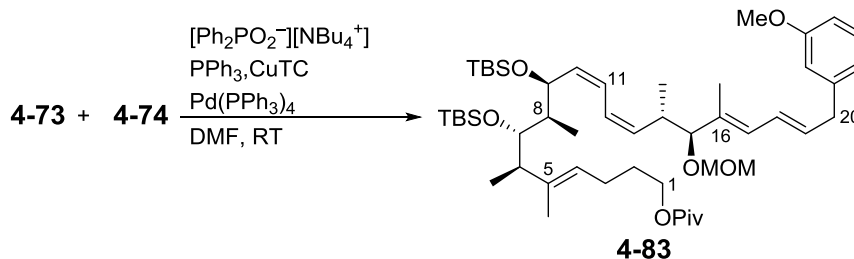
$[\alpha]_D^{19} = -17.0$ ($c = 1.3$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.06$ (s, 3H, CH₃-TBS), 0.05 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.08 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.10 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 0.89 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 0.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H, 8-CH₃, 6-CH₃), 1.19 (s, 9H, *t*Bu-Piv), 1.58 (bs, 3H, 5-CH₃), 1.63–1.72 (m, 2H, 2-H), 1.80–1.89 (m, 1H, 8-H), 1.96–2.012 (m, 2H, 3-H), 2.29 (dq, $J = 6.8, 2.2$ Hz, 1H, 6-H), 3.83 (dd, $J = 5.1, 2.8$ Hz, 1H, 7-H), 4.04 (dt, $J = 6.5, 0.9$ Hz, 2H, 1-H), 4.38 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H, 9-H), 5.10 (dd, $J = 6.3, 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 11-H), 6.34 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H, 10-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.5$ (CH₃-TBS), -4.3 (CH₃-TBS), -3.2 (CH₃-TBS), -3.2 (CH₃-TBS), 11.5 (8-CH₃), 13.9 (6-CH₃), 15.8 (5-CH₃), 18.2 (TBS-C_{quart}), 18.5 (TBS-C_{quart}), 24.3 (C-3), 26.0 (*t*Bu-TBS), 26.3 (*t*Bu-TBS), 27.2 (*t*Bu-Piv), 28.7 (C-2), 38.7 (Piv-C_{quart}), 43.7 (C-6), 46.0 (C-8), 64.0 (C-1), 74.0 (C-7), 76.1 (C-9), 81.0 (C-11), 123.7 (C-4), 139.4 (C-5), 144.1 (C-10), 178.6 (Piv-CO).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₆₁IO₄Si₂ 703.30453, gefunden 703.30461.

7.3.56 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*,18*E*)-7,9-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-15-(methoxymethoxy)-20-(3-methoxyphenyl)-5,6,8,14,16-pentamethylcosa-4,10,12,16,18-pentaenylpivalat (**4-83**)



Es werden Stannan **4-74** (31.5 mg, 0.052 mmol, 1 äq) und Vinyljodid **4-73** (35.4 mg, 0.052 mmol, 1 äq) in abs. und entgastem DMF (2 ml) gelöst. Anschließend gibt man bei RT nacheinander $[\text{Ph}_2\text{PO}_2^-][\text{NBu}_4^+]$ (26.9 mg, 0.057 mmol, 1.1 äq), CuTC (14.9 mg, 0.078 mmol, 1.5 äq), PPh_3 (5.6 mg, 0.021 mmol, 0.4 äq) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.5 mg, 0.005 mmol, 0.1 äq) zu. Die rot-braune Lösung wird 30 min gerührt, bevor man diese mit ges. NaHCO_3 -Lösung (5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (dreimal je 15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wird das Rohprodukt mithilfe einer Säule (PE/ Et_2O , 10:1) gereinigt. Man erhält das (*Z,Z*)-Dien **4-83** (37.3 mg, 0.043 mmol, 83%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.37$ (CH/ EtOAc , 15:1);

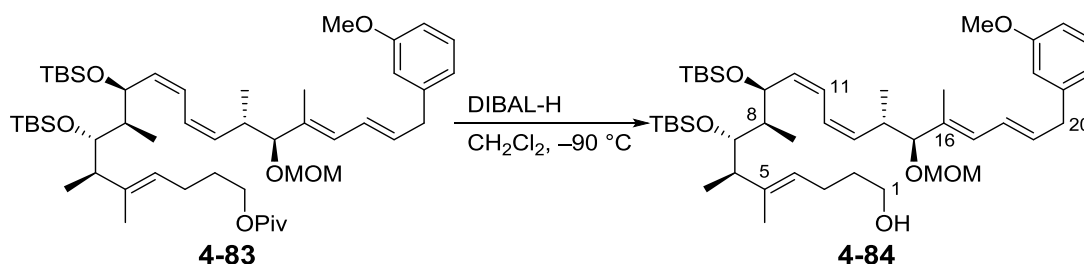
$[\alpha]_D^{19} = -29.9$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.05$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), -0.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 14- CH_3), 0.86 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-TBS), $0.91\text{--}0.96$ (m, 6H, 6- CH_3 , 8- CH_3), 1.19 (s, 9H, Piv), 1.52 (bs, 3H, 5- CH_3), $1.63\text{--}1.70$ (m, 5H, 2-H, 16- CH_3), $1.72\text{--}1.78$ (m, 1H, 8-H), $1.98\text{--}2.12$ (m, 2H, 3-H), 2.30 (dq, $J = 6.8, 6.5$ Hz, 1H, 6-H), $2.83\text{--}2.93$ (m, 1H, 14-H), 3.29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-MOM}$), 3.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, 20-H), 3.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 15-H), 3.74 (dd, $J = 4.5, 4.5$ Hz, 1H, 7-H), 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.03 (t, $J = 6.6$ Hz, 1-H), 4.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-MOM}$), 4.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-MOM}$), $4.56\text{--}4.59$ (m, 1H, 9-H), 5.10 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 4-H), 5.40 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 1H, 13-H), 5.47 (dd, $J = 9.9, 9.9$ Hz, 1H, 10-H), 5.81 (dt, $J = 14.7, 7.1$ Hz, 1H, 19-H), 5.98 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 17-H), $6.23\text{--}6.38$ (m, 3H, 11-H, 18-H, 12-H), $6.71\text{--}6.79$ (m, 4H, Ar-H) $7.16\text{--}7.23$ (m, H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.5$ ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -4.3 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -3.4 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -3.3 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 11.7 (16-CH_3), 12.5 (8-CH_3), 14.7 (6-CH_3), 14.9 (5-CH_3), 17.9 (14-CH_3), 18.3 ($\text{TBS-C}_{\text{quart.}}$), 18.4 ($\text{TBS-C}_{\text{quart.}}$), 24.3 (C-3), 26.0 ($t\text{Bu-TBS}$), 26.2 ($t\text{Bu-TBS}$), 27.2 ($t\text{Bu-Piv}$), 28.7 (C-2), 34.6 (C-14), 38.7 ($\text{Piv-C}_{\text{quart.}}$), 39.3 (C-20), 44.1 (C-6), 46.4 (C-8), 55.2 ($-\text{OCH}_3$), 55.4 ($\text{CH}_3\text{-MOM}$), 64.0 (C-1), 69.4 (C-9), 74.6 (C-7), 85.8 (C-15), 93.2 ($-\text{CH}_2\text{-MOM}$), 111.3 (Ar-H), 114.4 (Ar-H), 120.9 (Ar-H), 123.9 (C-11), 124.1 (C-4), 124.2 (C-12), 126.9 (C-18), 129.4 (Ar-H), 129.6 (C-17), 133.1 (C-19), 133.6 (Ar), 134.7 (C-10), 136.7 (C-13), 139.2 (C-5), 141.9 (C-16), 159.7 (Ar), 178.6 (Piv CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{51}\text{H}_{88}\text{O}_7\text{Si}_2$ 891.59608, gefunden 891.59619.

7.3.57 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*,18*E*)-7,9-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-15-(methoxymethoxy)-20-(3-methoxyphenyl)-5,6,8,14,16-pentamethylcosa-4,10,12,16,18-pentaen-1-ol (**4-84**)



Es wird das Pivaloat **4-83** (32.1 mg, 0.037 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (1.2 ml) gelöst und auf $-90\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man eine DIBAL-H-Lösung (0.11 ml, 1.0M in Hexan) zu. Die Reaktion rührt 5 min nach und nach Entfernen des Kältebades, wird die Lösung mit ges. Rochelle-Salz-Lösung (2 ml) versetzt. Die entstandene Suspension wird 30 min bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (dreimal je 5 ml) extrahiert. Danach trocknet man die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1) aufgereinigt und man erhält den Alkohol **4-84** (27.8 mg, 0.035 mmol, 96%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.12$ (CH/EtOAc, 10:1),

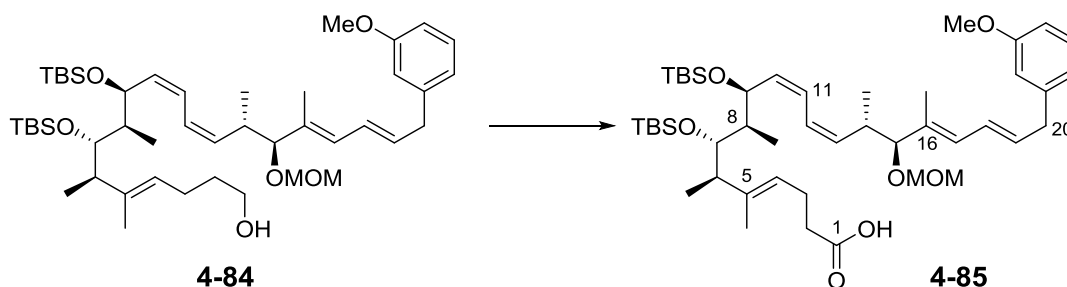
$[\alpha]_D^{19} = -30.5$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2),

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.04$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), -0.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 14-CH_3), 0.86 (s, 9H, $t\text{Bu-TBS}$), 0.88 (s, 9H, $t\text{Bu-TBS}$), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6-CH_3), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8-CH_3), 1.53 (bs, 3H, 5-CH_3), $1.58\text{--}1.65$ (m, 2H, 2-H), 1.68 (bs, 3H, 16-CH_3), $1.73\text{--}1.78$ (m, 1H, 8-H), $1.97\text{--}2.12$ (m, 2H, 3-H), $2.26\text{--}2.32$ (m, 1H, 6-H), $2.81\text{--}2.93$ (m, 1H, 14-H), 3.30 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-MOM}$), 3.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, 20-H), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, 1-H), 3.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 15-H), 3.73 (dd, $J = 4.4, 4.4$ Hz, 1H, 7-H), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH_3), 4.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-MOM}$), $4.52\text{--}4.58$ (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{-MOM}$, 9-H), 5.12 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 4-H), $5.39\text{--}5.49$ (m, 2H, 13-H , 10-H), 5.81 (dt, $J = 14.7, 7.1$ Hz, 1H, 19-H), 5.98 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 17-H), $6.23\text{--}6.38$ (m, 3H, 11-H , 18-H , 12-H), $6.71\text{--}6.79$ (m, 3H, Ar-H), $7.16\text{--}7.23$ (m, H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.5$ ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -4.3 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -3.5 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -3.3 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 11.7 (16-CH_3), 12.5 (8-CH_3), 14.8 (6-CH_3 , 5-CH_3), 17.9 (14-CH_3), 18.3 ($\text{TBS-C}_{\text{quart.}}$), 18.4 ($\text{TBS-C}_{\text{quart.}}$), 24.2 (C-3), 26.0 ($t\text{Bu-TBS}$), 26.2 ($t\text{Bu-TBS}$), 32.7 (C-2), 34.6 (C-14), 39.3 (C-20), 44.1 (C-6), 46.6 (C-8), 55.2 ($-\text{OCH}_3$), 55.5 ($\text{CH}_3\text{-MOM}$), 62.8 (C-1), 69.5 (C-9), 74.6 (C-7), 85.9 (C-15), 93.2 ($-\text{CH}_2\text{-MOM}$), 111.3 (Ar-H), 114.4 (Ar-H), 120.9 (Ar-H), 123.9 (C-11), 124.2 (C-12), 124.5 (C-4), 126.9 (C-18), 129.4 (C-17), 129.7 (Ar-H), 133.2 (C-19), 133.5 (Ar), 134.7 (C-10), 136.7 (C-13), 139.2 (C-5), 141.9 (C-16), 159.7 (Ar);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{46}\text{H}_{80}\text{O}_6\text{Si}_2$ 807.53856, gefunden 807.53801.

7.3.58 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*,18*E*)-7,9-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-15-(methoxymethoxy)-20-(3-methoxyphenyl)-5,6,8,14,16-pentamethylcosa-4,10,12,16,18-pentaensäure (**4-85**)



Variante 1: Zweistufig mittels DMP-Oxidation mit anschließender Pinnick-Oxidation
Es wird der Alkohol **4-84** (25.3 mg, 0.032 mmol, 1 äq) in abs. CH_2Cl_2 (0.6 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend gibt man nacheinander NaHCO_3 (19.7 mg, 0.232

mmol, 7.3 äq) und DMP (16.4 mg, 0.039 mmol, 1.2 äq) zu. Die Suspension wird erst 10 min bei 0 °C und dann 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird in Et₂O (1 ml) aufgenommen und über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird vollständig unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird in *t*BuOH (1.6 ml) aufgenommen, mit 2-Methyl-2-buten (0.16 ml) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend tropft man eine Lösung aus NaOCl₂ (11.5 mg, 0.128 mmol, 4 äq) und NaH₂PO₄ (20.0 mg, 0.128 mmol, 4 äq) in H₂O (1.6 ml) zu. Die Reaktionsmischung wird nach 1.5 h Rühren mit einer 50:50 Mischung aus ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung (10 ml) versetzt und die wässrige Lösung wird mit Et₂O (viermal je 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:1+0.1% AcOH) und man erhält das Produkt **4-85** (17.8 mg, 0.022 mmol, 69% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

Variante 2: Stark-Oxidation

Es wird der Alkohol **4-84** (7.2 mg, 0.009 mmol, 1 äq) in Acetonitril (0.3 ml) gelöst und bei RT mit NMO·H₂O (12,5 mg, 0.092 mmol, 10 äq) und TPAP (0.3 mg, 0.001 mmol, 0.1 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt und anschließend wird weiteres NMO·H₂O (11.5 mg, 0.085 mmol, 9.4 äq) und TPAP (0.6 mg, 0.002 mmol, 0.2 äq) zugesetzt. Man rührt 1.5 h nach und versetzt die dunkelgrüne Suspension mit *i*PrOH (0.5 ml). Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt und anschließend mithilfe einer Säule (PE/EtOAc, 8:1+0.1% AcOH) gereinigt. Man erhält das Produkt **4-85** (2.0 mg, 0.0003 mmol, 27%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.28$ (CH/EtOAc, 5:1);

$[\alpha]_D^{19} = -26.4$ ($c = 1.2$, CH₂Cl₂);

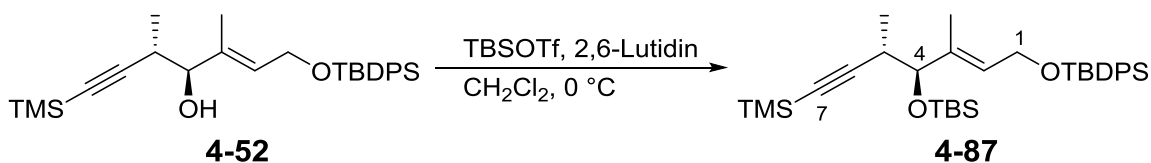
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.04$ (s, 3H, CH₃-TBS), -0.01 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.01 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.06 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 14-CH₃), 0.86 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 6-CH₃), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.55 (bs, 3H, 5-CH₃), 1.68 (bs, 3H, 16-CH₃), 1.72 – 1.79 (m, 1H, 8-H), 2.24 – 2.33 (m, 3H, 3-H, 6-H), 2.35 – 2.39 (m, 2H, 2-H), 2.86 – 2.96 (m, 1H, 14-H), 3.31 (s, 3H, CH₃-MOM), 3.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 20-H), 3.70 – 3.76 (m, 2H, 7-H, 15-H), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 4.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, -CH₂-MOM), 4.50 – 4.59 (m, 2H, -

CH₂-MOM, 9-H), 5.08 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, 4-H), 5.38–5.47 (m, 2H, 10-H, 13-H), 5.81 (dt, $J = 14.7, 7.1$ Hz, 1H, 19-H), 5.98 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, 17-H), 6.24–6.38 (m, 3H, 11-H, 18-H, 12-H), 6.71–6.79 (m, 4H, Ar-H), 7.16–7.23 (m, H, Ar-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.5$ (CH₃-TBS), -4.3 (CH₃-TBS), -3.5 (CH₃-TBS), -3.3 (CH₃-TBS), 11.6 (16-CH₃), 12.6 (8-CH₃), 14.6 (6-CH₃), 14.9 (5-CH₃), 17.9 (14-CH₃), 18.3 (TBS-C_{quart.}), 18.4 (TBS-C_{quart.}), 23.3 (C-3), 26.0 (*t*Bu-TBS), 26.2 (*t*Bu-TBS), 33.9 (C-2), 34.5 (C-14), 39.3 (C-20), 44.0 (C-6), 46.6 (C-8), 55.2 (Ar-OMe), 55.5 (CH₃-MOM), 69.5 (C-9), 74.8 (C-7), 86.1 (C-15), 93.0 (-CH₂-MOM), 111.3 (Ar-H), 114.4 (Ar-H), 120.9 (Ar-H), 122.7 (C-4), 124.1 (C-11), 124.2 (C-12), 126.9 (C-18), 129.4 (Ar-H), 129.8 (C-17), 133.3 (C-19), 133.3 (Ar), 134.4 (C-10), 136.8 (C-13), 140.5 (C-5), 141.8 (C-16), 159.7 (Ar), 177.9 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₆H₇₈O₇Si₂ 821.51783, gefunden 821.51767.

7.3.59 (*E*)-(4*S*,5*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-3,5-dimethyl-7-(trimethylsilyl)-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-hept-2-en-6-in (**4-87**)



Es wird der Alkohol **4-52** (997 mg, 2.15 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt erst 2,6-Lutidin (0.44 ml, 3.87 mmol, 1.8 äq) zu und tropft anschließend TBSOTf (0.56 ml, 2.58 mmol, 1.2 äq) zu. Die Reaktionsmischung 2.5 h wird bei 0 °C gerührt, bevor man diese mit ges. NH₄Cl-Lösung (20 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (zweimal je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und vollständig unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 15:1) und man erhält das Produkt **4-87** (1.14 g, 1.96 mmol, 91%) als farbloses Öl

$R_f = 0.88$ (CH/EtOAc, 7:1);

$[\alpha]_D^{19} = +13.8$ ($c = 1.1$, CH₂Cl₂);

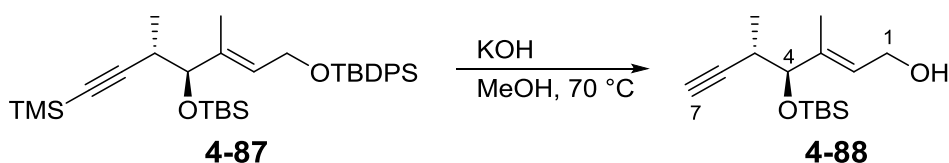
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.02$ (s, 3H, CH₃-TBS), 0.10 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.13 (s, 9H, CH₃-TMS), 0.90 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1.03 (s, 9H, *t*Bu-TBDPS), 1.14 (bs, 3H, 3-CH₃), 2.50–2.57 (m, 1H, 5-H), 3.85 (d, $J = 8.8$ Hz,

4-H), 4.23 (dq, $J = 12.9, 5.8$ Hz, 2H, 1-H), 5.57 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 2-H), 7.35–7.44 (m, 6H, TBDPS-Ar), 7.66–7.68 (m, 4H, TBDPS-Ar);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.8$ ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -4.7 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.2 ($\text{CH}_3\text{-TMS}$), 11.1 (3- CH_3), 17.6 (5- CH_3), 18.3 (TBS- C_{quart}), 19.1 (TBDPS- C_{quart}), 25.9 (*t*Bu-TBS), 26.7 (*t*Bu-TBDPS), 32.8 (C-5), 60.6 (C-1), 81.8 (C-4), 84.6 (C-7), 110.6 (C-6), 127.6 (TBDPS-ArH), 127.8 (C-2), 129.6 (TBDPS-ArH), 133.8 (TBDPS-Ar), 133.9 (TBDPS-Ar), 135.5 (TBDPS-Ar), 136.6 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_2\text{Si}_3$ 601.33238, gefunden 601.33288.

7.3.60 (4*S*,5*S*,*E*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethyl-7-(trimethylsilyl)hept-2-en-6-yn-1-ol (**4-88**)



Es wird der TBDPS-Ether **4-87** (1.02 g, 1.76 mmol, 1 äq) mit einer methanolischen KOH-Lösung (18 ml, 10%-ig) versetzt und mit abs. THF (5 ml) in Lösung gebracht. Anschließend erhitzt man die Reaktionsmischung auf 70 °C und rührt 2.5 h. Die abgekühlte Lösung wird mit pH7-Puffer (25 ml) versetzt und die wässrige Phase mit Et_2O (dreimal je 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 7:1→5:1) und man erhält den Alkohol **4-88** (423 mg, 1.58 mmol, 90%) als farbloses Öl.

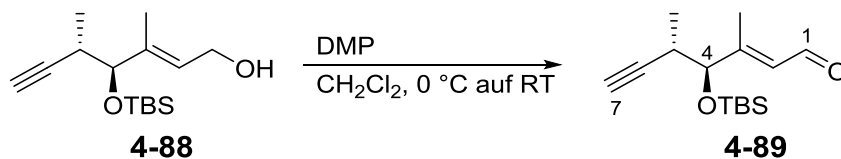
$R_f = 0.12$ (CH/EtOAc, 7:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.9$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.00$ ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.08 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 1.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.62 (s, 3H, 3- CH_3), 2.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 7-H), $2.53\text{--}2.60$ (m, 1H, 5-H), 3.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 4-H), $4.14\text{--}4.23$ (m, 2H, 1-H), 5.57 (dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 2-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.9$ ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -4.7 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 11.4 (3- CH_3), 17.4 (5- CH_3), 18.2 (TBS- C_{quart}), 25.8 (*t*Bu-TBS), 31.7 (C-5), 59.1 (C-1), 69.2 (C-7), 81.3 (C-4), 87.4 (C-6), 126.9 (C-2), 138.7 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ 291.17508, gefunden 291.17552.

7.3.61 (4*S*,5*S*,*E*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,5-dimethyl-7-(trimethylsilyl)hept-2-en-6-inal (**4-89**)

Es wird der Allylalkohol **4-88** (423 mg, 1.58 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (15 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man DMP (806 mg, 1.89 mmol, 1.2 äq) zu und rührt auf RT 30 min weiter. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum vollständig eingengt und danach säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EtOAc, 7:1). Man erhält den Aldehyd **4-89** (373 mg, 1.40 mmol, 89%) als farbloses Öl.

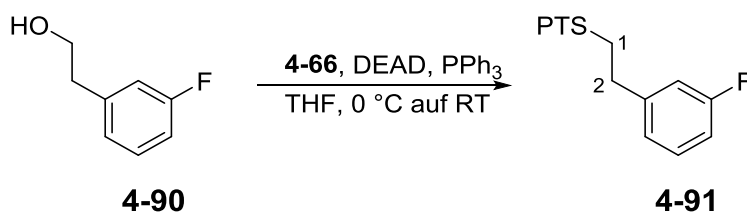
$R_f = 0.19$ (CH/EtOAc, 7:1);

$[\alpha]_D^{19} = +31.0$ ($c = 1.1$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.01$ (CH₃-TBS), 0.08 (CH₃-TBS), 0.89 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-CH₃), 2.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 7-H), 2.16 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 3-CH₃), 2.63–2.71 (m, 1H, 5-H), 4.04 (d, $J = 5.8$ Hz, 4-H), 5.57 (dd, $J = 7.8$, 1.0 Hz, 2-H), 10.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 1-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (CH₃-TBS), -4.8 (CH₃-TBS), 13.6 (3-CH₃), 17.1 (5-CH₃), 18.2 (TBS-C_{quart.}), 25.7 (*t*Bu-TBS), 32.0 (C-5), 70.5 (C-7), 79.6 (C-4), 85.3 (C-6), 127.8 (C-2), 161.6 (C-3), 191.2 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₂₆O₂Si 289.15943, gefunden 289.15958.

7.3.62 5-(3-Fluorphenethylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**4-91**)

Es wird 3-Fluorphenethylalkohol (**4-90**) (100 μ l, 112.5 mg, 0.803 mmol, 1 äq) in abs. THF (3 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man PPh₃ (253 mg, 0.964 mmol, 1.2 äq) und 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**4-66**) (172 mg, 0.964 mmol, 1.2 äq) zu und versetzt die Reaktionsmischung mit einer Lösung aus DIAD (210 μ l, 216.2 mg, 1.07 mmol, 1.3 äq) in abs. THF (2 ml). Die Reaktion wird erst 30 min bei 0 °C

und danach 3 h bei RT gerührt. Die gelbliche Lösung wird mit EtOAc (25 ml) verdünnt und je einmal mit H₂O (15 ml) und ges. NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 5:1) und man erhält den Thioether **4-91** (236 mg, 0.784 mmol, 98%) als weißen Feststoff.

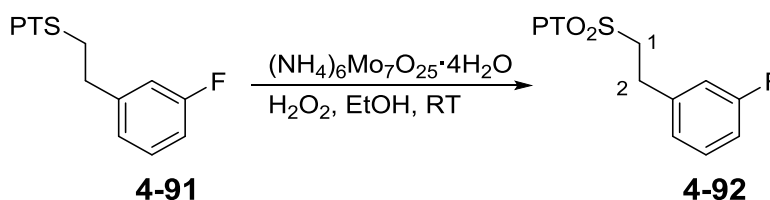
$R_f = 0.13$ (CH/EtOAc 5:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.13\text{--}3.17$ (m, 2H, 2-H), 3.59–3.63 (m, 2H, 1-H), 6.90–6.96 (m, 2H, Ar-H), 7.01–7.03 (m, 1H, Ar-H), 7.23–7.29 (m, 1H, Ar-H), 7.50–7.55 (m, 5H, -Ph);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 34.1$ (C-2), 35.1 (C-1), 113.8 (d, $J_{C-F} = 21.3$ Hz, Ar-H), 115.6 (d, $J_{C-F} = 20.5$ Hz, Ar-H), 123.8 (-Ph), 124.3 (d, $J_{C-F} = 2.9$ Hz, Ar-H), 130.1 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, Ar-H), 130.1 (-Ph), 133.6 (-Ph), 141.4 (d, $J_{C-F} = 7.3$ Hz, Ar-H), 154.0 (C-Tetrazol), 162.9 (d, $J_{C-F} = 245.7$ Hz, Ar-F);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₁₃FN₄S 323.073716, gefunden 323.073404.

7.3.63 5-(3-Fluorphenethylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (**4-92**)



Es wird der Thioether **4-91** (101 mg, 0.336 mmol, 1 äq) in Ethanol (2 ml) gelöst und bei RT mit einer Lösung aus (NH₄)₆Mo₇O₂₅·4H₂O (40.7 mg, 0.033 mmol, 0.1 äq) in 30%-iger H₂O₂-Lösung (0.37 ml) versetzt. Die gelbe Lösung wird 4,5 h gerührt. Anschließend verdünnt man die Reaktionslösung mit EtOAc (25 ml) und wäscht die organische Phase je einmal mit H₂O (20 ml) und ges. NaCl-Lösung (20 ml). Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das entstandene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 5:1) aufgereinigt. Man erhält das Sulfon **4-92** (107 mg, 0.323 mmol, 96%) als weißen Feststoff.

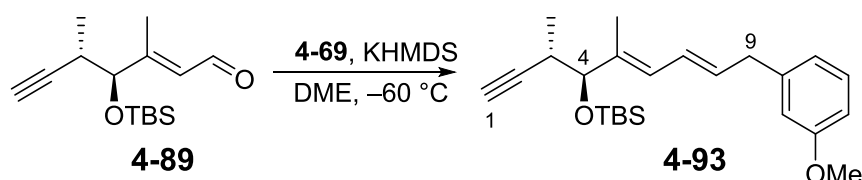
$R_f = 0.35$ (CH/EtOAc, 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.25–3.29 (m, 2H, 2-H), 3.97–4.02 (m, 2H, 1-H), 6.95–6.98 (m, 2H, Ar-H), 7.03–7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.27–7.33 (m, 1H, Ar-H), 7.58–7.64 (m, 3H, -Ph), 7.68–7.70 (m, 2H, -Ph);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.2 (C-2), 56.9 (C-1), 114.4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 20.5 Hz, Ar-H), 115.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.0 Hz, Ar-H), 124.1 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2.9 Hz, Ar-H), 125.0 (-Ph), 129.8 (-Ph), 130.6 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.8 Hz, Ar-H), 131.5 (-Ph), 132.9 (-Ph), 138.7 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.3 Hz, Ar-H), 153.3 (C-Tetrazol), 163.0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 247.2 Hz, Ar-F),

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ 355.063546, gefunden 355.063396.

7.3.64 *tert*-Butyl((3*S*,4*S*,5*E*,7*E*)-9-(3-methoxyphenyl)-3,5-dimethylnona-5,7-dien-1-in-4-yloxy)dimethylsilane (**4-93**)



Es wird das Sulfon **4-69** (388 mg, 1.13 mmol, 2 äq) in abs. DME (21 ml) gelöst und auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man eine KHMDS-Lösung (1.2 ml, 1.20 mmol, 2.1 äq, 1.0M in THF) zu und rührt die entstandene gelbe Lösung 20 min nach. Nun wird eine Lösung aus Aldehyd **4-89** (150 mg, 0.563 mmol, 1 äq) in abs. DME (10 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion noch 30 min bei RT gerührt, bevor man die Reaktionsmischung mit ges. NaCl-Lösung (30 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (dreimal je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 15:1), um das Produkt **4-93** (79.8 mg, 0.207 mmol, 56%) als farbloses Öl zu erhalten.

R_f = 0.78 (CH/EtOAc, 5:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ = +39.5 (c = 1.1, CH_2Cl_2);

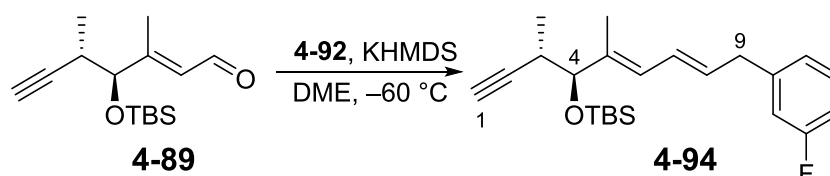
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = -0.01 (s, 3H, CH_3 -TBS), 0.07 (s, 3H, CH_3 -TBS), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 3- CH_3), 1.68 (s, 3H, 5- CH_3), 2.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 1-H), 2.57 (dq, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H, 3-H), 3.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 9-H), 3.79 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 4-H), 5.78 (dt, J = 14.7, 7.1 Hz, 1H, 8-H),

5.93 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, 6-H), 6.30 (ddt, $J = 14.9, 10.9, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 6.74–6.80 (m, 3H, ArH), 7.19–7.23 (m, 1H, ArH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -4.7 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 11.6 (5- CH_3), 17.4 (3- CH_3), 18.3 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 25.8 ($t\text{Bu-TBS}$), 31.9 (C-3), 39.3 (C-9), 55.1 (Ar- OCH_3), 67.0 (C-1), 81.9 (C-4), 87.8 (C-2), 111.4 (ArH), 114.3 (ArH), 120.9 (ArH), 127.1 (C-7), 127.3 (C-6), 129.4 (ArH), 132.6 (C-8), 136.3 (C-5), 142.0(Ar), 159.7 (Ar);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$ 407.23768, gefunden 407.23802.

7.3.65 *tert*-Butyl((3*S*,4*S*,5*E*,7*E*)-9-(3-fluorphenyl)-3,5-dimethylnona-5,7-dien-1-in-4-yloxy)dimethylsilane (**4-94**)



Es wird Sulfon **4-92** (359 mg, 1.08 mmol, 2 äq) in abs. DME (20 ml) gelöst und auf -60 °C gekühlt. Anschließend tropft man eine KHMDS-Lösung (1.6 ml, 1.60 mmol, 2.1 äq, 1.0M in THF) zu und rührt die entstandene gelbe Lösung 30 min nach. Nun wird eine Lösung aus Aldehyd **4-89** (145 mg, 0.542 mmol, 1 äq) in abs. DME (10 ml) zugegeben. Nach 1.5h Rühren bei -60 °C wird die Reaktion noch 30 min bei RT gerührt, bevor man die Reaktionsmischung mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (dreimal je 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1), um das Produkt **4-94** (81.8 mg, 0.220 mmol, 40%) als farbloses Öl zu erhalten.

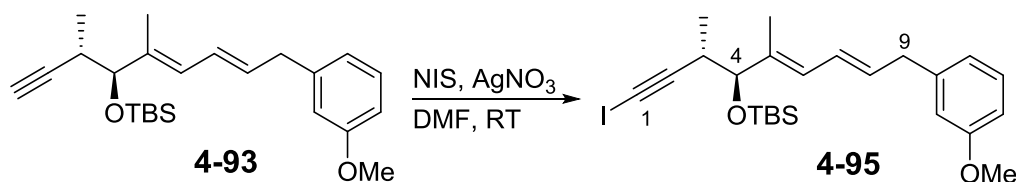
$R_f = 0.73$ (CH/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{19} = +41.8$ ($c=1.0$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.01$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.07 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.88 (s, 9H, $t\text{Bu-TBS}$), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3'- CH_3), 1.68 (s, 3H, 5- CH_3), 2.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 1-H), 2.58 (dq, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 9-H), 3.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4-H), 5.75 (dt, $J = 14.6, 7.1$ Hz, 1H, 8-CH), 5.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 6-H), 6.30 (ddt, $J = 14.9, 10.9, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 6.86–6.91 (m, 2H, ArH), 6.95–6.97 (m, 1H, ArH), 7.21–7.27 (m, 1H, ArH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -4.7 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 11.7 (5-CH_3), 17.4 (3-CH_3), 18.3 ($\text{TBS-C}_{\text{quart.}}$), 25.8 ($t\text{Bu-TBS}$), 31.9 (C-3), 37.0 (C-9), 69.0 (C-1), 81.8 (C-4), 87.9 (C-2), 113.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.6$ Hz, ArH), 115.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.7$ Hz, ArH), 124.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz, ArH), 127.0 (C-7), 127.6 (C-6), 129.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz, ArH), 131.8 (C-8), 136.8 (C-5), 143.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.6$ Hz, Ar), 163.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.4$ Hz, Ar-F);
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{FO}_2\text{Si}$ 395.21769, gefunden 395.21801.

7.3.66 *tert*-Butyl((3*S*,4*S*,5*E*,7*E*)-1-Iod-9-(3-methoxyphenyl)-3,5-dimethylnona-5,7-dien-1-in-4-yloxy)dimethylsilan (**4-95**)



Es wird das Alkin **4-93** (61.4 mg, 0.160 mmol, 1 äq) in abs. DMF (1.3 ml) gelöst und mit NIS (42.2 mg, 0.192 mmol, 1.2 äq) und AgNO_3 (4.9 mg, 0.032 mmol, 0.2 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Anschließend versetzt man das Gemisch mit Wasser (5 ml) und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (zweimal je 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1), um das Produkt **4-95** (66.9 mg, 0.131 mmol, 82%) als farbloses Öl zu erhalten.

$R_f = 0.65$ (CH/EtOAc, 10:1);

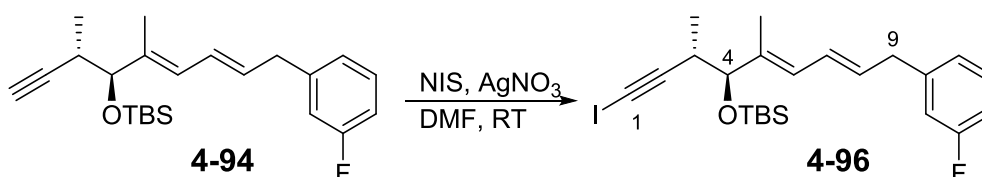
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52.4$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.01$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.89 (s, 9H, $t\text{Bu-TBS}$), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3-CH_3), 1.66 (s, 3H, 5-CH_3), $2.68\text{--}2.77$ (m, 1H, 3-H), 3.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 9-H), 3.79 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 4-H), 5.78 (dt, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H, 8-H), 5.90 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 6-H), $6.26\text{--}6.32$ (m, 1H, 7-H), $6.74\text{--}6.79$ (m, 3H, ArH), $7.19\text{--}7.23$ (m, 1H, ArH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -6.1$ (C-1), -4.9 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -4.8 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 11.3 (5-CH_3), 17.9 (3-CH_3), 18.2 ($\text{TBS-C}_{\text{quart.}}$), 25.8 ($t\text{Bu-TBS}$), 34.2 (C-3), 39.3 (C-9), 55.1 (Ar- OCH_3), 82.3 (C-4), 98.0 (C-2), 111.4 (ArH), 114.3 (ArH), 120.9 (ArH), 127.1 (C-7), 127.5 (C-6), 129.4 (ArH), 132.8 (C-8), 136.1 (C-5), 142.0 (Ar), 159.7 (Ar);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{IO}_2\text{Si}$ 533.13455, gefunden 533.13433.

7.3.67 *tert*-Butyl((3*S*,4*S*,5*E*,7*E*)-9-(3-fluorphenyl)-1-iod-3,5-dimethylnona-5,7-dien-1-in-4-yloxy)dimethylsilan (**4-96**)



Es wird das Alkin **4-94** (44.4 mg, 0.119 mmol, 1 äq) in abs. DMF (1 ml) gelöst und mit NIS (31.4 mg, 0.143 mmol, 1.2 äq) und AgNO₃ (3.7 mg, 0.024 mmol, 0.2 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3.5 h unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Anschließend versetzt man das Gemisch mit Wasser (4 ml) und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (zweimal je 6 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1), um das Produkt **4-96** (51.5 mg, 0.103 mmol, 87%) als farbloses Öl zu erhalten.

$R_f = 0.76$ (CH/EtOAc, 10:1);

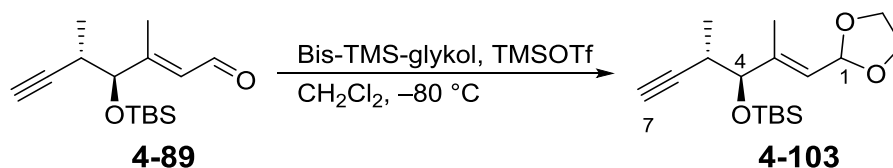
$[\alpha]_D^{20} = +57.3$ ($c = 0.7$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.02$ (s, 3H, CH₃-TBS), 0.07 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 3-CH₃), 1.66 (s, 3H, 5-CH₃), 2.67–2.77 (m, 1H, 3-H), 3.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 9-H), 3.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 4-H), 5.75 (dt, $J = 14.6, 7.1$ Hz, 1H, 8-H), 5.90 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 6-H), 6.29 (ddt, $J = 14.9, 10.9$ Hz; 1.3 Hz, 1H, 7-H), 6.87–6.90 (m, 2H, ArH), 6.95–6.97 (m, 1H, ArH), 7.21–7.27 (m, 1H, ArH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -6.0$ (C-1), -4.9 (CH₃-TBS), -4.8 (CH₃-TBS), 11.4 (5-CH₃), 17.2 (3-CH₃), 18.2 (TBS-C_{quart.}), 25.8 (*t*Bu-TBS), 34.2 (C-3), 39.0 (d, $J_{C-F} = 1.7$ Hz, C-9), 82.2 (C-4), 97.9 (C-2), 113.0 (d, $J_{C-F} = 20.7$ Hz, ArH), 115.4 (d, $J_{C-F} = 20.7$ Hz, ArH), 124.2 (d, $J_{C-F} = 2.5$ Hz, ArH), 127.3 (C-7), 127.5 (C-6), 129.8 (d, $J_{C-F} = 8.3$ Hz, ArH), 132.0 (C-8), 136.6 (C-5), 142.9 (d, $J_{C-F} = 7.5$ Hz, Ar), 163.9 (d, $J_{C-F} = 245.5$ Hz, Ar-F);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₃H₃₂FIO₂Si 521.11434, gefunden 521.11476.

7.3.68 (((3*S*,4*S*,*E*)-1-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2,4-dimethylhex-1-en-5-in-3-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**4-99**)



Es wird abs. CH_2Cl_2 (1.3 ml) und einer TMSOTf-Lösung (200 μl von 10 μl TMSOTf in 1 ml abs. CH_2Cl_2 , 0.011 mmol, 0.01 äq) vorgelegt und auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man nacheinander Bis-TMS-glykol (0.42 ml, 1.71 mmol, 1.5 äq) und eine Lösung aus Aldehyd **4-89** (303 mg, 1.14 mmol, 1 äq) in CH_2Cl_2 (2.1 ml) zu. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei gleichbleibender Temperatur gerührt, bevor man diese mit Pyridin (20 μl , 0.284 mmol, 0.25 äq) versetzt und auf RT auftauen lässt. Man versetzt die Lösung mit ges. NaHCO_3 -Lösung (5 ml), trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (dreimal mit 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 10:1) und man erhält das Produkt **4-103** (326 mg, 1.05 mmol, 92%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.37$ (CH/ EtOAc , 7:1);

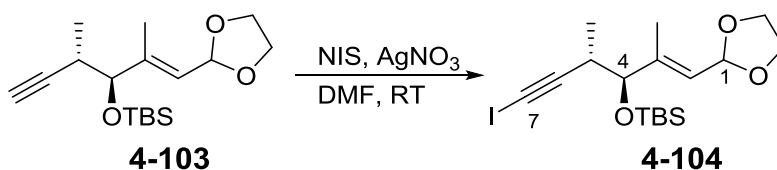
$[\alpha]_D^{19} = +22.4$ ($c = 1.8$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3H, CH_3 -TBS), 0.08 (s, 3H, CH_3 -TBS), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 1.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 3- CH_3), 2.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 7-H), 2.52–2.60 (m, 1H, 5-H), 3.86–3.88 (m, 3H, CH_2 -Acetal, 4-H), 3.97–3.99 (m, 2H, CH_2 -Acetal), 5.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 2-H), 5.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1-H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5$ (CH_3 -TBS), -4.7 (CH_3 -TBS), 11.7 (3- CH_3), 17.3 (5- CH_3), 18.2 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 25.8 (*t*Bu-TBS), 31.6 (C-5), 64.8 (CH_2 -Acetal), 64.9 (CH_2 -Acetal), 69.3 (C-7), 81.0 (C-4), 87.2 (C-6), 99.8 (C-1), 124.5 (C-2), 143.5 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ 333.18564, gefunden 333.18595.

7.3.69 (((3*S*,4*S*,*E*)-1-(1,3-Dioxolan-2-yl)-6-iod-2,4-dimethylhex-1-en-5-yn-3-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**4-104**)



Es wird das Alkin **4-103** (161 mg, 0.518 mmol, 1 äq) in abs. DMF (4.2 ml) gelöst und mit NIS (136 mg, 0.621 mmol, 1.2 äq) und AgNO₃ (15.8 mg, 0.104 mmol, 0.2 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Anschließend versetzt man das Gemisch mit einer Na₂S₂O₃-Lösung (10 ml, 1%-ige) und extrahiert die wässrige Phase mit Et₂O (zweimal je 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1), um das Produkt **4-104** (217 mg, 0.497 mmol, 96%) als farbloses Öl zu erhalten.

$R_f = 0.33$ (CH/EtOAc, 10:1);

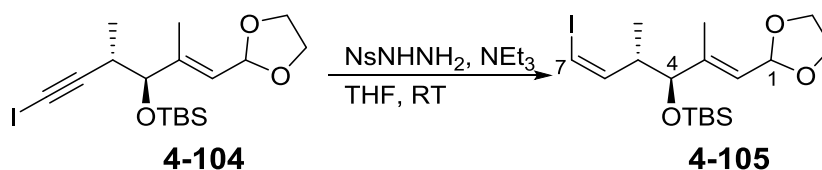
$[\alpha]_D^{19} = +23.7$ ($c = 1.3$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.01$ (s, 3H, CH₃-TBS), 0.08 (s, 3H, CH₃-TBS), 0.88 (s, 9H, *t*Bu-TBS), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 3-CH₃), 2.67–2.74 (m, 1H, 5-H), 3.83–3.89 (m, 3H, CH₂-Acetal, 4-H), 3.96–4.02 (m, 2H, CH₂-Acetal), 5.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 2-H), 5.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 1-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.5$ (C-7), -5.0 (CH₃-TBS), -4.8 (CH₃-TBS), 11.4 (3-CH₃), 17.1 (5-CH₃), 18.1 (TBS-C_{quart.}), 25.7 (*t*Bu-TBS), 33.9 (C-5), 64.8 (CH₂-Acetal), 64.9 (CH₂-Acetal), 81.4 (C-4), 97.4 (C-6), 99.7 (C-1), 124.8 (C-2), 143.3 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₂₉IO₃Si 459.08229, gefunden 459.08239.

7.3.70 (((1*E*,3*S*,4*S*,5*Z*)-1-(1,3-Dioxolan-2-yl)-6-iod-2,4-dimethylhexa-1,5-dien-3-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**4-105**)



Es wird das Iodalkin **4-104** (381 mg, 0.872 mmol, 1 äq) in abs. THF (3 ml) gelöst und mit (209 mg, 0.960 mmol, 1.1 äq) NH_2NHNH_2 und abs. NEt_3 (140 μl , 0.960 mmol, 1.1 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 19 h unter Lichtausschluss und bei RT gerührt. Anschließend verdünnt man das Reaktionsgemisch mit EtOAc (15 ml) und wäscht die organische Phase einmal mit H_2O (15 ml). Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und vollständig im Vakuum eingeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 20:1 + 0.1% NEt_3) und man erhält das Produkt **4-105** (383 mg, 0.872 mg, 68%) als farbloses Öl.

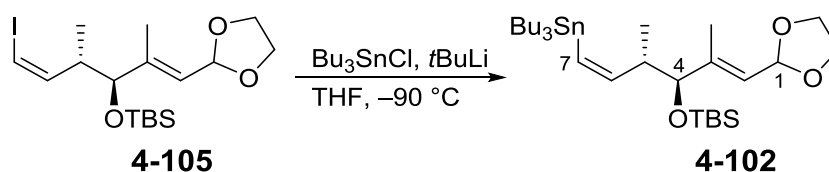
$R_f = 0.46$ (CH/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{19} = +39.0$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.01$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.88 (s, 9H, $t\text{Bu-TBS}$), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.73 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 3- CH_3), 2.67–2.75 (m, 1H, 5-H), 3.85–3.89 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-Acetal}$, 4-H), 3.98–4.01 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Acetal}$), 5.39 (ddq, $J = 7.3, 1.3, 1.1$ Hz, 1H, 2-H), 5.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 1-H), 6.04 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H, 6-H), 6.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 7-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.1$ ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -4.5 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 12.8 (3- CH_3), 16.5 (5- CH_3), 18.2 ($\text{TBS-C}_{\text{quart}}$), 25.8 ($t\text{Bu-TBS}$), 43.9 (C-5), 64.8 ($\text{CH}_2\text{-Acetal}$), 64.9 ($\text{CH}_2\text{-Acetal}$), 80.1 (C-4), 82.1 (C-7), 100.1 (C-1), 123.1 (C-2), 143.3 (C-6), 144.2 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{IO}_3\text{Si}$ 461.09794, gefunden 461.09845.

7.3.71 (((1*E*,3*S*,4*S*,5*Z*)-1-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2,4-dimethyl-6-(tributylstannyl)hexa-1,5-dien-3-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**4-102**)

Es wird das Vinyljodid **4-105** (611 mg, 1.39 mmol, 1 äq) in abs. THF (14 ml) gelöst und auf $-90\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nun versetzt man die Lösung mit Bu_3SnCl (0.71 ml, 2.09 mmol, 1.5 äq) und tropft eine $t\text{BuLi}$ -Lösung (1.8 ml, 1.9M in Pentan) zu. Die Reaktionsmischung wird 5 min bei $-90\text{ }^\circ\text{C}$ nachgerührt, bevor man diese mit pH7-Puffer (10 ml) bei RT versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (zweimal je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie ($\text{PE}/\text{Et}_2\text{O}$, 50:1 +0.1% NEt_3) und man erhält das Produkt **4-102** (604 mg, 1.00 mmol, 72%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.48$ (CH/EtOAc , 15:1);

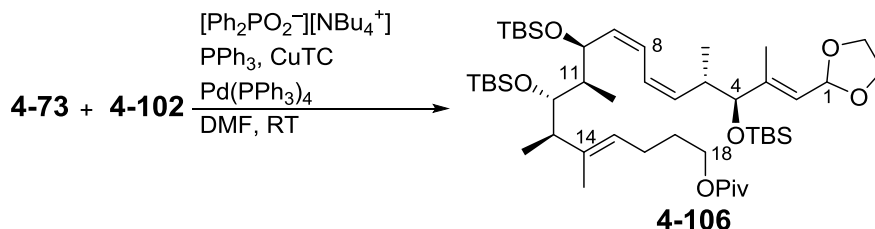
$[\alpha]_D^{19} = +14.6$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.03$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-TBS}$), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 5- CH_3), 0.84 (s, 9H, $t\text{Bu-TBS}$), 0.85–0.91 (m, 15H, $\text{CH}_3\text{-SnBu}_3$, - $\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 1.24–1.34 (m, 6H, - $\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 1.44–1.52 (m, 6H, - $\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 3- CH_3), 2.03–2.13 (m, 1H, 5-H), 3.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.85–3.88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Acetal}$), 3.98–4.01 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Acetal}$), 5.39 (app.dd, $J = 7.0$, 0.6 Hz, 1H, 2-H), 5.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1-H), 5.78 (d, $J = 12.6$ Hz, $^2J_{\text{Sn-H}} = 71.0$ Hz, 1H, 7-H), 6.28 (dd, $J = 12.8$, 9.4 Hz, $^3J_{\text{Sn-trans-H}} = 141.2$ Hz, 1H, 6-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.9$ ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), -4.6 ($\text{CH}_3\text{-TBS}$), 10.3 ($\text{CH}_3\text{-SnBu}_3$), 11.6 (3- CH_3), 13.7 ($\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 18.2 (5- CH_3), 18.3 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 25.8 ($t\text{Bu-TBS}$), 27.4 ($\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 29.2 ($\text{CH}_2\text{-SnBu}_3$), 45.8 (C-5), 64.8 ($\text{CH}_2\text{-Acetal}$), 64.9 ($\text{CH}_2\text{-Acetal}$), 82.3 (C-4), 99.9 (C-1), 123.8 (C-2), 127.7 (C-7), 144.7 (152.3 (C-6));

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{58}\text{O}_3\text{SiSn}$ 625.30694, gefunden 625.30818.

7.3.72 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*)-7,9,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-17-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,6,8,14,16-pentamethylheptadeca-4,10,12,16-tetraen-1-ylpivalat (**4-106**)



Es werden Stannan **4-102** (488 mg, 0.812 mmol, 1.2 äq) und Vinyljodid **4-73** (461 mg, 0.677 mmol 1 äq) in abs. und entgastem DMF (20 ml) gelöst. Anschließend gibt man bei RT nacheinander $[\text{Ph}_2\text{PO}_2][\text{NBu}_4]$ (383 mg, 0.812 mmol, 1.2 äq), CuTC (196 mg, 1.02 mmol, 1.5 äq), PPh_3 (72.2 mg, 0.271 mmol, 0.4 äq) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (71.9 mg, 0.068 mmol, 0.1 äq) zu. Die rot-braune Lösung wird 45 min bei RT gerührt, bevor man diese mit EtOAc (70 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (sechsmal je 20 ml) gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wird das Rohprodukt mithilfe einer Säule (PE/Et₂O, 15:1) gereinigt. Man erhält das Produkt **4-106** (506 mg, 0.584 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.30$ (CH/EtOAc, 15:1),

$[\alpha]_D^{21} = -3.6$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2),

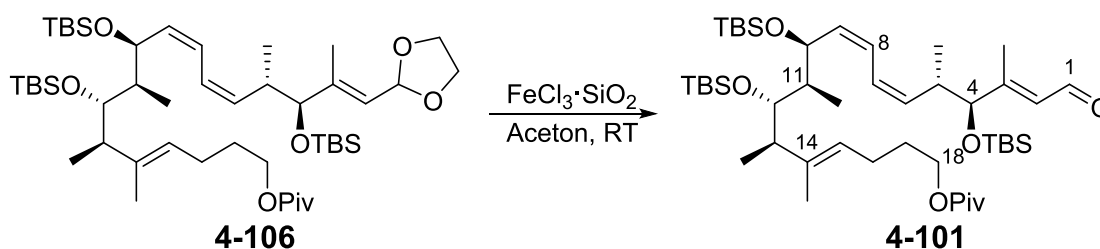
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.05$ (s, 3H, TBS-CH₃), -0.04 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.02 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.00 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.06 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.82–0.84 (m, 12H, TBS-*t*Bu, 5-CH₃), 0.85 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H, 11-CH₃, 13-CH₃), 1.19 (s, 9H, Piv), 1.52 (s, 3H, 14-CH₃), 1.62–1.77 (m, 7H, 2-H, 3-CH₃, 16-H), 1.97–2.11 (m, 2H, 16-H), 2.30 (dq, $J = 6.8, 6.3$ Hz, 3H, 13-H), 2.77 (qd, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 1H, 5-H), 3.72–3.76 (m, 2H, 4-H, 12-H), 3.84–3.88 (m, 2H, Acetal-CH₂), 3.97–4.00 (m, 2H, Acetal-CH₂), 4.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 18-H), 4.59 (dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 1H, 10-H), 5.10 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 15-H), 5.31–5.37 (m, 2H, 2-H, 6-H), 5.43–5.49 (m, 2H, 1-H, 9-H), 6.21 (dd, $J = 11.2$ Hz, 11.2 Hz, 1H, 8-H), 6.31 (dd, $J = 11.2$ Hz, 11.2 Hz, 1H, 7-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (TBS-CH₃), -4.6 (TBS-CH₃), -4.5 (TBS-CH₃), -4.3 (TBS-CH₃), -3.4 (TBS-CH₃), -3.2 (TBS-CH₃), 11.9 (3-CH₃), 12.38 (11-CH₃), 14.5 (13-CH₃), 15.0 (14-CH₃), 17.8 (5-CH₃), 18.1 (TBS-C_{quart.}), 18.3 (TBS-C_{quart.}),

18.5 (TBSC_{quart.}), 24.3 (C-16), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 26.2 (TBS-*t*Bu), 27.2 (Piv-*t*Bu), 28.7 (C-17), 36.6 (C-5), 38.7 (Piv-C_{quart.}), 44.1 (C-13), 46.3 (C-11), 64.0 (C-18), 64.8 (Acetal-CH₂), 64.9 (Acetal-CH₂), 69.3 (C-10), 74.5 (C-12), 82.0 (C-4), 100.0 (C-1), 123.5 (C-2 or C-6), 124.0 (C-15), 124.06 (C-8), 124.14 (C-7), 134.7 (C-9), 136.3 (C-2 or C-6), 139.2 (C-14), 144.8 (C-3), 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₈H₉₂O₇Si₃ 887.60431, gefunden 887.60462.

7.3.73 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*)-7,9,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5,6,8,14,16-pentamethyl-18-oxooctadeca-4,10,12,16-tetraen-1-ylpivalat (**4-101**)



Zu einer Lösung aus Acetal **4-106** (506 mg, 0.585 mmol, 1 äq) in abs. Aceton (17 ml) wird bei RT FeCl₃ auf Kieselgel¹²³ (63.3 mg, 0.1%-ig) gegeben. Die Suspension wird 5 min gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rückstandes erfolgt mithilfe von Säulenchromatographie (PE/Et₂O, 20:1→5:1). Man erhält das Enal **4-101** (465 mg, 0.566 mmol, 97%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.41$ (CH/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{19} = +15.7$ (c = 0.7, CH₂Cl₂);

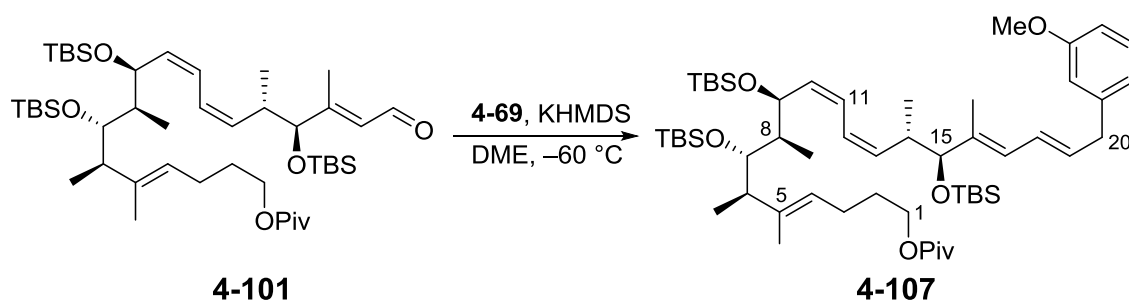
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.05$ (s, 3H, TBS-CH₃), -0.04 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.03 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.00 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.03 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.05 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.85 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.88 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.90–0.95 (m, 9H, 5-CH₃, 11-CH₃, 13-CH₃), 1.19 (s, 9H, Piv), 1.50 (s, 3H, 14-CH₃), 1.63–1.70 (m, 2H, 17-H), 1.72–1.78 (m, 1H, 11-H), 1.98–2.08 (m, 2H, 16-H), 2.10 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 3-CH₃), 2.26–2.32 (m, 1H, 14-H), 2.84–2.92 (m, 1H, 5-H), 3.71 (dd, $J = 4.6, 4.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.93 (d, 5.3 Hz, 1H, 4-H), 4.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 18-H), 4.54 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 1H, 10-H), 5.09 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 15-H), 5.35 (dd, $J = 10.5, 10.5$ Hz, 1H, 6-H), 5.48 (dd, $J = 9.9, 9.9$ Hz, 1H, 9-H), 5.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H,

2-H), 6.15 (dd, $J = 11.5, 11.5$ Hz, 1H, 8-H), 6.36 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, 7-H), 10.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.9$ (TBS- CH_3), -4.6 (TBS- CH_3), -4.5 (TBS- CH_3), -4.3 (TBS- CH_3), -3.5 (TBS- CH_3), -3.2 (TBS- CH_3), 12.8 (11- CH_3), 13.6 (3- CH_3), 14.7 (14- CH_3), 14.9 (13- CH_3), 18.1 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 18.3 (5- CH_3 , TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 18.5 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 24.3 (C-16), 25.8 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.0 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.2 (TBS- $t\text{Bu}$), 27.2 (Piv- $t\text{Bu}$), 28.7 (C-17), 36.6 (C-5), 38.7 (Piv- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 44.4 (C-13), 46.3 (C-11), 64.0 (C-18), 69.5 (C-10), 74.8 (C-12), 80.8 (C-4), 123.3 (C-8), 124.2 (C-15), 124.9 (C-7), 127.1 (C-2), 133.8 (C-6), 135.7 (C-9), 139.1 (C-14), 163.4 (C-3), 178.6 (Piv-CO), 191.1 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{82}\text{O}_7\text{Si}_3$ 843.57809, gefunden 843.57818.

7.3.74 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*,18*E*)-7,9,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-20-(3-methoxyphenyl)-5,6,8,14,16-pentamethylcosa-4,10,12,16,18-pentaen-1-ylpivalat (**4-107**)



Es wird das Sulfon **4-69** (193 mg, 0.560 mmol, 2 äq) in abs. DME (14 ml) gelöst und auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man eine KHMDS-Lösung (0.62 ml, 0.616 mmol, 2.2 äq, 1.0M in THF) zu und rührt die entstandene gelbe Lösung 5 min nach. Nun wird eine Lösung aus Aldehyd **4-101** (230 mg, 0.280 mmol, 1 äq) in abs. DME (12 ml) zugetropft. Nach 2.5 h Rühren bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion noch 15 min bei RT gerührt, bevor man die Reaktionsmischung mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (zweimal je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 20:1), um das Produkt **4-107** (157 mg, 0.168 mmol, 60%) als farbloses Öl in zu erhalten.

$R_f = 0.76$ (CH/EtOAc, 10:1);

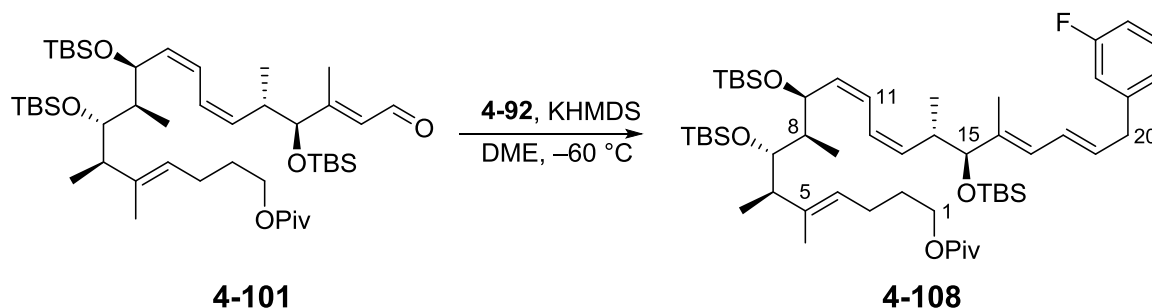
$[\alpha]_D^{21} = +1.4$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.08$ (s, 3H, TBS- CH_3), -0.04 (s, 3H, TBS- CH_3), -0.02 (s, 3H, TBS- CH_3), -0.02 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.00 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.06 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 14- CH_3), 0.83 (s, 9H, TBS- $t\text{Bu}$), 0.86 (s, 9H, TBS- $t\text{Bu}$), 0.89 (s, 9H, TBS- $t\text{Bu}$), 0.92 – 0.95 (m, 6H, 6- CH_3 , 8- CH_3), 1.19 (s, 9H, Piv), 1.52 (s, 3H, 5- CH_3), 1.62 – 1.68 (m, 5H, 2-H, 16- CH_3), 1.70 – 1.77 (m, 1H, 8-H), 1.98 – 2.11 (m, 2H, 3-H), 2.27 – 2.34 (m, 1H, 6-H), 2.73 – 2.82 (m, 1H, 14-H), 3.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 20-H), 3.71 – 3.75 (m, 2H, 15-H, 7-H), 3.79 (s, 3H, Ar- OCH_3), 4.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 1-H), 4.58 (dd, $J = 8.7, 6.2$ Hz, 1H, 9-H), 5.10 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 5.32 – 5.37 (m, 1H, 13-H), 5.41 – 5.46 (m, 1H, 10-H), 5.74 (dt, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 1H, 19-H), 5.88 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.19 – 6.33 (m, 3H, 11-H, 12-H, 18-H), 6.73 – 6.75 (m, 2H, Ar-H), 6.77 – 6.79 (m, 1H, Ar-H), 7.18 – 7.22 (m, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (TBS- CH_3), -4.6 (TBS- CH_3), -4.5 (TBS- CH_3), -4.3 (TBS- CH_3), -3.4 (TBS- CH_3), -3.2 (TBS- CH_3), 12.1 (16- CH_3), 12.4 (8- CH_3), 14.7 (6- CH_3), 15.0 (5- CH_3), 17.9 (14- CH_3), 18.2 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 18.3 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 18.5 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 24.3 (C-3), 25.9 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.0 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.2 (TBS- $t\text{Bu}$), 27.2 (Piv- $t\text{Bu}$), 28.7 (C-2), 36.9 (C-14), 38.7 (Piv- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 39.4 (C-20), 44.1 (C-6), 46.4 (C-8), 55.1 (Ar- OMe), 64.0 (C-1), 69.4 (C-9), 74.5 (C-7), 82.6 (C-15), 111.4 (ArH), 114.3 (ArH), 120.9 (ArH), 123.9 (C-11), 124.1 (C-4), 124.1 (C-12), 126.3 (C-17), 127.4 (C-18), 129.4 (ArH), 131.9 (C-19), 134.4 (C-10), 136.8 (C-13), 137.7 (C-5), 139.2 (C-16), 142.1 (Ar), 159.7 (Ar), 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{55}\text{H}_{98}\text{O}_6\text{Si}_3$ 961.65634, gefunden 961.65674.

7.3.75 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*,18*E*)-7,9,15-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-20-(3-fluorphenyl)-5,6,8,14,16-pentamethylcosa-4,10,12,16,18-pentaen-1-ylpivalat (**4-108**)



Es wird das Sulfon **4-92** (186 mg, 0.560 mmol, 2 äq) in abs. DME (14 ml) gelöst und auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man KHMDS-Lösung (0.62 ml, 0.616 mmol, 2.2 äq, 1.0M in THF) zu und rührt die entstandene gelbe Lösung 5 min nach. Nun wird eine Lösung aus Aldehyd **4-101** (230 mg, 0.280 mmol, 1 äq) in abs. DME (12 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird die Reaktion noch 15 min bei RT gerührt, bevor man die Reaktionsmischung mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (zweimal je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 50:1), um das Produkt **4-108** (186 mg, 0.201 mmol, 72%) als farbloses Öl zu erhalten.

$R_f = 0.83$ (CH/ EtOAc , 10:1);

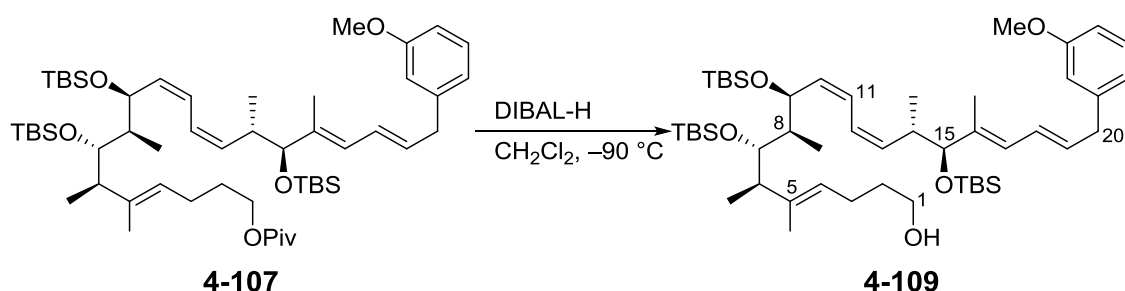
$[\alpha]_D^{20} = +2.8$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.07$ (s, 3H, TBS- CH_3), -0.04 (s, 3H, TBS- CH_3), -0.02 (s, 3H, 2xTBS- CH_3), 0.01 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.06 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 14- CH_3), 0.84 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.86 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.92–0.95 (m, 6H, 6- CH_3 , 8- CH_3), 1.20 (s, 9H, Piv), 1.52 (s, 3H, 5- CH_3), 1.62–1.68 (m, 5H, 2-H, 16- CH_3), 1.70–1.77 (m, 1H, 8-H), 1.99–2.11 (m, 2H, 3-H), 2.28–2.34 (m, 1H, 6-H), 2.74–2.84 (m, 1H, 14-H), 3.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 20-H), 3.73–3.75 (m, 2H, 15-H, 7-H), 4.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 1-H), 4.58 (dd, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H, 9-H), 5.10 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 5.35 (dd, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 1H, 13-H), 5.42–5.47 (m, 1H, 10-H), 5.71 (dt, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 1H, 19-H), 5.89 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, 17-H), 6.19–6.32 (m, 3H, 11-H, 12-H, 18-H), 6.86–6.90 (m, 2H, Ar-H), 6.95–6.97 (m, 1H, Ar-H), 7.21–7.26 (m, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (TBS- CH_3), -4.6 (TBS- CH_3), -4.5 (TBS- CH_3), -4.2 (TBS- CH_3), -3.4 (TBS- CH_3), -3.2 (TBS- CH_3), 12.2 (16- CH_3), 12.5 (8- CH_3), 14.7 (6- CH_3), 14.9 (5- CH_3), 18.0 (14- CH_3), 18.2 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 18.3 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 18.5 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 24.3 (C-3), 25.9 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.0 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.2 (TBS- $t\text{Bu}$), 27.2 (Piv- $t\text{Bu}$), 28.7 (C-2), 36.9 (C-14), 38.7 (Piv- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 39.0 (C-20), 44.2 (C-6), 46.4 (C-8), 64.0 (C-1), 69.4 (C-9), 74.5 (C-7), 82.5 (C-15), 112.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz, ArH), 115.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz, ArH), 124.0 (C-11), 124.1 (C-4, C-12), 124.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, ArH), 126.0 (C-17), 127.8 (C-18), 129.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, ArH), 131.0 (C-19), 134.5 (C-10), 136.6 (C-13), 138.2 (C-5), 139.2 (C-16), 143.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.3$ Hz, Ar), 163.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 245$ Hz, Ar-F), 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{54}\text{H}_{95}\text{FO}_5\text{Si}_3$ 949.63635, gefunden 949.63656.

7.3.76 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*,18*E*)-7,9,15-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-20-(3-methoxyphenyl)-5,6,8,14,16-pentamethylcosa-4,10,12,16,18-pentaen-1-ol (**4-109**)



Es wird der Piv-Ester **4-107** (131 mg, 0.140 mmol, 1 äq) in abs. CH_2Cl_2 (15 ml) gelöst und auf -90 °C gekühlt. Anschließend tropft man eine DIBAL-H-Lösung (0.35 ml, 0.350 mmol, 2.5 äq, 1.0M in Hexan) zu und rührt 5 min nach. Das Kältebad wird entfernt und man versetzt die Reaktionsmischung mit ges. Rochelle-Salz-Lösung (5 ml). Die entstandene Emulsion wird bei RT eine Stunde gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (dreimal je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 10:1) und man erhält das Produkt **4-109** (103 mg, 0.120 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.19$ (CH/ EtOAc , 10:1);

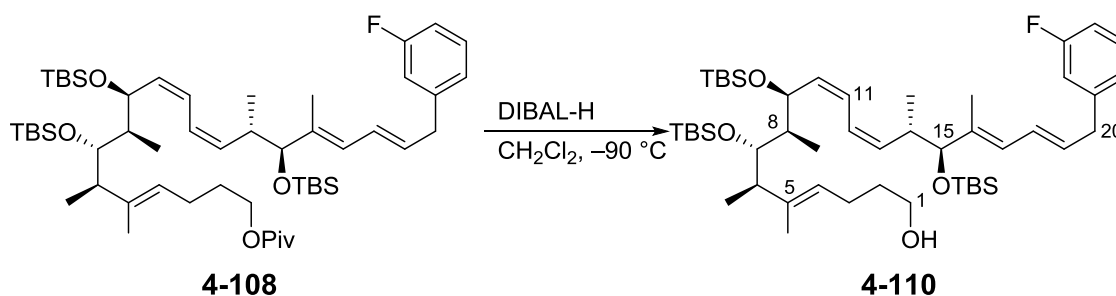
$[\alpha]_D^{19} = +6.7$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.07$ (s, 3H, TBS- CH_3), -0.04 (s, 3H, TBS- CH_3), -0.02 (s, 3H, TBS- CH_3), -0.02 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.01 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.06 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 14- CH_3), 0.84 (s, 9H, TBS- $t\text{Bu}$), 0.86 (s, 9H, TBS- $t\text{Bu}$), 0.89 (s, 9H, TBS- $t\text{Bu}$), 0.92 – 0.95 (m, 6H, 6- CH_3 , 8- CH_3), 1.53 (s, 3H, 5- CH_3), 1.59 – 1.66 (m, 2H, 2-H), 1.68 (s, 3H, 16- CH_3), 1.71 – 1.77 (m, 1H, 8-H), 1.99 – 2.13 (m, 2H, 3-H), 2.28 – 2.34 (m, 1H, 6-H), 2.74 – 2.83 (m, 1H, 14-H), 3.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, 20-H), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 1-H), 3.72 – 3.75 (m, 2H, 15-H, 7-H), 3.79 (s, 3H, Ar-O CH_3), 4.57 (dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H, 9-H), 5.12 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H, 4-H), 5.36 (dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, 1H, 13-H), 5.44 (dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz, 1H, 10-H), 5.74 (dt, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 1H, 19-H), 5.89 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 17-H), 6.19 – 6.33 (m, 3H, 11-H, 12-H, 18-H), 6.73 – 6.75 (m, 2H, Ar-H), 6.77 – 6.79 (m, 1H, Ar-H), 7.18 – 7.22 (m, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (TBS- CH_3), -4.6 (TBS- CH_3), -4.5 (TBS- CH_3), -4.2 (TBS- CH_3), -3.4 (TBS- CH_3), -3.2 (TBS- CH_3), 12.1 (16- CH_3), 12.5 (8- CH_3), 14.8 (6- CH_3), 14.9 (5- CH_3), 18.0 (14- CH_3), 18.2 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 18.3 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 18.5 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 24.2 (C-3), 25.9 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.0 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.2 (TBS- $t\text{Bu}$), 32.7 (C-2), 36.9 (C-14), 39.4 (C-20), 44.2 (C-6), 46.4 (C-8), 55.1 (Ar-O CH_3), 62.9 (C-1), 69.4 (C-9), 74.6 (C-7), 82.5 (C-15), 111.4 (ArH), 114.3 (ArH), 120.9 (ArH), 123.90 (C-11), 124.1 (C-4), 124.1 (C-12), 126.2 (C-17), 127.4 (C-18), 129.4 (ArH), 131.8 (C-19), 134.4 (C-10), 136.7 (C-13), 137.8 (C-5), 139.0 (C-16), 142.2 (Ar), 159.7 (Ar);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{90}\text{O}_5\text{Si}_3$ 877.59883, gefunden 877.59886.

7.3.77 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*,18*E*)-7,9,15-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-20-(3-fluorphenyl)-5,6,8,14,16-pentamethylcosa-4,10,12,16,18-pentaen-1-ol (**4-110**)



Es wird der Piv-Ester **4-108** (159 mg, 0.171 mmol, 1 äq) in abs. CH_2Cl_2 (15 ml) gelöst und auf -90°C gekühlt. Anschließend tropft man eine DIBAL-H-Lösung (0.43 ml, 0.430 mmol, 2.5 äq, 1.0M in Hexan) zu und rührt 5 min nach. Das Kältebad wird

entfernt und man versetzt die Reaktionsmischung mit ges. Rochelle-Salz-Lösung (5 ml). Die entstandene Emulsion wird bei RT eine Stunde gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/Et₂O, 10:1) und man erhält das Produkt **4-110** (119 mg, 0.141 mmol, 82%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.23$ (CH/EtOAc, 10:1);

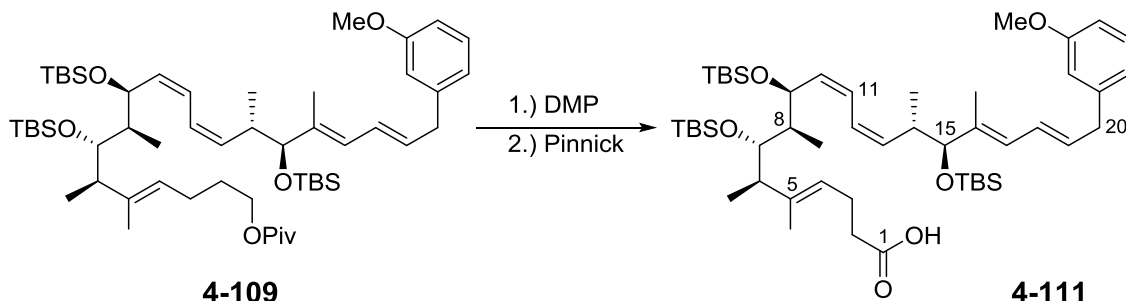
$[\alpha]_D^{21} = +4.8$ (c = 0.6, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.07$ (s, 3H, TBS-CH₃), -0.04 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.02 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.00 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.06 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 14-CH₃), 0.84 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.86 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.92 – 0.95 (m, 6H, 6-CH₃, 8-CH₃), 1.53 (s, 3H, 5-CH₃), 1.59 – 1.66 (m, 2H, 2-H), 1.68 (s, 3H, 16-CH₃), 1.72 – 1.79 (m, 1H, 8-H), 1.98 – 2.14 (m, 2H, 3-H), 2.28 – 2.34 (m, 1H, 6-H), 2.74 – 2.83 (m, 1H, 14-H), 3.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 20-H), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 1-H), 3.72 – 3.75 (m, 2H, 15-H, 7-H), 4.57 (dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H, 9-H), 5.12 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 4-H), 5.36 (dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, 1H, 13-H), 5.44 (dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, 1H, 10-H), 5.71 (dt, $J = 14.6, 7.1$ Hz, 1H, 19-H), 5.90 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, 17-H), 6.18 – 6.32 (m, 3H, 11-H, 12-H, 18-H), 6.86 – 6.90 (m, 2H, Ar-H), 6.95 – 6.97 (m, 1H, Ar-H), 7.21 – 7.26 (m, 1H, Ar-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (TBS-CH₃), -4.6 (TBS-CH₃), -4.5 (TBS-CH₃), -4.2 (TBS-CH₃), -3.4 (TBS-CH₃), -3.2 (TBS-CH₃), 12.2 (16-CH₃), 12.5 (8-CH₃), 14.8 (6-CH₃), 14.9 (5-CH₃), 18.0 (14-CH₃), 18.2 (TBS-C_{quart.}), 18.3 (TBS-C_{quart.}), 18.5 (TBS-C_{quart.}), 24.3 (C-3), 25.9 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 26.2 (TBS-*t*Bu), 32.7 (C-2), 36.9 (C-14), 39.0 (C-20), 44.2 (C-6), 46.4 (C-8), 62.9 (C-1), 69.4 (C-9), 74.6 (C-7), 82.4 (C-15), 113.4 (d, $J_{C-F} = 20.5$ Hz, ArH), 115.4 (d, $J_{C-F} = 21.3$ Hz, ArH), 124.0 (C-11), 124.1 (C-12), 124.2 (d, $J_{C-F} = 2.2$ Hz, ArH), 124.6 (C-4), 125.9 (C-17), 127.8 (C-18), 129.8 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, ArH), 131.0 (C-19), 134.5 (C-10), 136.5 (C-13), 138.2 (C-5), 139.0 (C-16), 143.1 (d, $J_{C-F} = 6.6$ Hz, Ar), 163.0 (d, $J_{C-F} = 245$ Hz, Ar-F);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ calculated for C₄₉H₈₇FO₄Si₃ 865.57884, found 865.57864.

7.3.78 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*,18*E*)-7,9,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-20-(3-methoxyphenyl)-5,6,8,14,16-pentamethylcosa-4,10,12,16,18-pentaensäure (**4-111**)



Es wird der Alkohol **4-109** (103 mg, 0.123 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (7 ml) gelöst und anschließend gibt man DMP (71.1 mg, 0.185 mmol, 1.5 äq) bei RT zu. Die Suspension wird 40 min bei RT gerührt, bevor man die Reaktionsmischung mit einer Na₂S₂O₃-Lösung (10 ml, 0.4M) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit CH₂Cl₂ (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und anschließend vollständig unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird in *t*BuOH (7.2 ml) aufgenommen, mit 2-Methyl-2-buten (0.72 ml) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend tropft man eine Lösung aus NaOCl₂ (44.9 mg, 0.492 mmol, 4 äq) und NaH₂PO₄ (77.4 mg, 0.492 mmol, 4 äq) in H₂O (7.2 ml) zu. Die Reaktionsmischung wird nach 1.5 h Rühren mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (15 ml) versetzt und die wässrige Lösung wird mit Et₂O (dreimal je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 8:1+0.1% AcOH) und man erhält das Produkt **4-111** (68.8 mg, 0.079 mmol, 64% über zwei Stufen) als weißen Schaum.

$R_f = 0.21$ (CH/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = +8.3$ (c = 0.3, CH₂Cl₂);

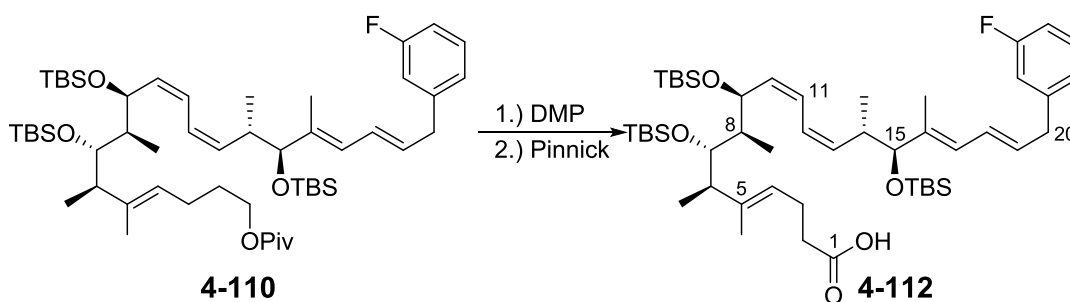
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.07$ (s, 3H, TBS-CH₃), -0.04 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.02 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.07 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.80 – 0.83 (m, 12H, 14-CH₃, TBS-*t*Bu), 0.86 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.92 – 0.95 (m, 6H, 6-CH₃, 8-CH₃), 1.55 (s, 3H, 5-CH₃), 1.68 (s, 3H, 16-CH₃), 1.71 – 1.76 (m, 1H, 8-H), 2.27 – 2.37 (m, 5H, 2-H, 3-H, 6-H), 2.74 – 2.85 (m, 1H, 14-H), 3.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, 20-H), 3.72 – 3.76 (m, 2H, 15-H, 7-H), 3.79 (s, 3H, Ar-

OCH₃), 4.58 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H, 9-H), 5.07–5.10 (m, 1H, 4-H), 5.36 (dd, $J = 9.9, 9.9$ Hz, 1H, 13-H), 5.44 (dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, 1H, 10-H), 5.74 (dt, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 1H, 19-H), 5.89 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.19–6.33 (m, 3H, 11-H, 12-H, 18-H), 6.74–6.79 (m, 3H, Ar-H), 7.18–7.22 (m, 1H, Ar-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (TBS-CH₃), -4.6 (TBS-CH₃), -4.5 (TBS-CH₃), -4.2 (TBS-CH₃), -3.4 (TBS-CH₃), -3.2 (TBS-CH₃), 12.1 (16-CH₃), 12.5 (8-CH₃), 14.5 (6-CH₃), 15.0 (5-CH₃), 18.0 (14-CH₃), 18.2 (TBS-C_{quart.}), 18.3 (TBS-C_{quart.}), 18.5 (TBS-C_{quart.}), 23.3 (C-3), 25.9 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 26.2 (TBS-*t*Bu), 33.9 (C-2), 36.9 (C-14), 39.4 (C-20), 44.1 (C-6), 46.3 (C-8), 55.1 (Ar-OCH₃), 69.4 (C-9), 74.5 (C-7), 82.6 (C-15), 111.4 (ArH), 114.3 (ArH), 120.9 (ArH), 122.8 (C-4), 123.8 (C-12), 124.1 (C-11), 126.3 (C-17), 127.4 (C-18), 129.4 (ArH), 131.9 (C-19), 134.3 (C-10), 136.8 (C-13), 137.7 (C-5), 140.2 (C-16), 142.2 (Ar), 159.7 (Ar), 178.7 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₅₀H₈₈O₆Si₃ 891.57809, gefunden 891.57815

7.3.79 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*,18*E*)-7,9,15-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-20-(3-fluorophenyl)-5,6,8,14,16-pentamethylcosa-4,10,12,16,18-pentaensäure (**4-112**)



Es wird der Alkohol **4-110** (119 mg, 0.140 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (8 ml) gelöst und anschließend gibt man DMP (80.8 mg, 0.210 mmol, 1.5 äq) bei RT zu. Die Suspension wird 40 min bei RT gerührt, bevor man die Reaktionsmischung mit Na₂S₂O₃-Lösung (10 ml, 0.4M) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird einmal mit CH₂Cl₂ (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und anschließend vollständig unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wird in *t*BuOH (8.2 ml) aufgenommen, mit 2-Methyl-2-buten (0.82 ml) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend tropft man eine Lösung aus NaOCl₂ (50.8 mg, 0.560 mmol, 4 äq) und NaH₂PO₄ (88.4 mg, 0.560 mmol, 4 äq) in H₂O (8.2 ml) zu. Die Reaktionsmischung

wird nach 1.5 h Rühren mit einer ges. NaHCO₃-Lösung (15 ml) versetzt und die wässrige Lösung wird mit Et₂O (dreimal je 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 8:1+0.1% AcOH) und man erhält das Produkt **4-112** (98.9 mg, 0.115 mmol, 82% über zwei Stufen) als weißen Schaum.

$R_f = 0.27$ (CH/EtOAc, 10:1);

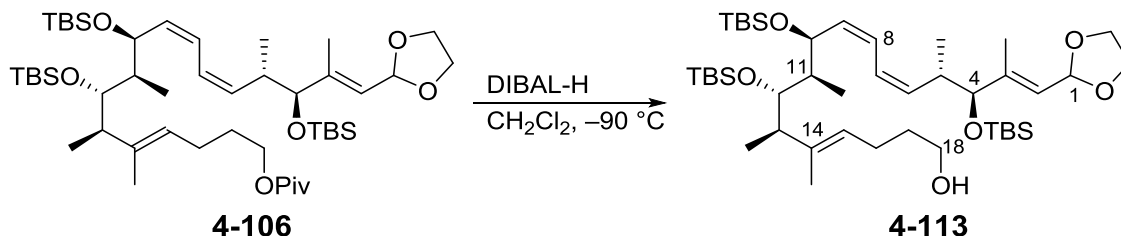
$[\alpha]_D^{19} = +10.0$ ($c = 0.2$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.07$ (s, 3H, TBS-CH₃), -0.04 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.01 (s, 3H, 2xTBS-CH₃), 0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.07 (s, 3H, TBS-CH₃), $0.81-0.83$ (m, 12H, 14-CH₃, TBS-*t*Bu), 0.86 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), $0.92-0.95$ (m, 6H, 6-CH₃, 8-CH₃), 1.55 (s, 3H, 5-CH₃), 1.68 (s, 3H, 16-CH₃), $1.72-1.78$ (m, 1H, 8-H), $2.27-2.40$ (m, 5H, 2-H, 3-H, 6-H), $2.74-2.84$ (m, 1H, 14-H), 3.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 20-H), $3.73-3.76$ (m, 2H, 15-H, 7-H), 4.57 (dd, $J = 8.7, 6.4$ Hz, 1H, 9-H), $5.07-5.10$ (m, 1H, 4-H), 5.37 (dd, $J = 9.9, 9.9$ Hz, 1H, 13-H), 5.44 (dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 1H, 10-H), 5.71 (dt, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 1H, 19-H), 5.90 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, 17-H), $6.19-6.32$ (m, 3H, 11-H, 12-H, 18-H), $6.86-6.90$ (m, 2H, Ar-H), $6.95-6.97$ (m, 1H, Ar-H), $7.21-7.26$ (m, 1H, Ar-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (TBS-CH₃), -4.6 (TBS-CH₃), -4.5 (TBS-CH₃), -4.2 (TBS-CH₃), -3.4 (TBS-CH₃), -3.2 (TBS-CH₃), 12.2 (16-CH₃), 12.5 (8-CH₃), 14.6 (6-CH₃), 15.1 (5-CH₃), 18.0 (14-CH₃), 18.2 (TBS-C_{quart.}), 18.3 (TBS-C_{quart.}), 18.5 (TBS-C_{quart.}), 23.3 (C-3), 25.9 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 26.2 (TBS-*t*Bu), 33.9 (C-2), 36.9 (C-14), 39.0 (C-20), 44.1 (C-6), 46.3 (C-8), 69.4 (C-9), 74.5 (C-7), 82.4 (C-15), 113.0 (d, $J_{C-F} = 20.5$ Hz, ArH), 115.4 (d, $J_{C-F} = 21.3$ Hz, ArH), 122.8 (C-4), 123.9 (C-11), 124.1 (C-12), 124.1 (d, $J_{C-F} = 2.9$ Hz, ArH), 126.0 (C-17), 127.8 (C-18), 129.8 (d, $J_{C-F} = 8.1$ Hz, ArH), 131.0 (C-19), 134.4 (C-10), 136.6 (C-13), 138.2 (C-5), 140.2 (C-16), 143.1 (d, $J_{C-F} = 6.6$ Hz, Ar), 163.0 (d, $J_{C-F} = 245$ Hz, Ar-F), 179.0 (C-1);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₄₉H₈₅FO₅Si₃ 879.55810, gefunden 879.55819.

7.3.80 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*)-7,9,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-17-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,6,8,14,16-pentamethylheptadeca-4,10,12,16-tetraen-1-ol (**4-113**)



Es wird der Piv-Ester **4-106** (70.0 mg, 0.081 mmol, 1 äq) in ml abs. CH₂Cl₂ (4.7) gelöst und auf –90 °C gekühlt. Anschließend tropft man eine DIBAL-H-Lösung (0.18 ml, 0.180 mmol, 2.2 äq, 1.0M in Hexan) zu und rührt 5 min nach. Das Kältebad wird entfernt und man versetzt die Reaktionsmischung mit ges. Rochelle-Salz-Lösung (4 ml). Die entstandene Emulsion wird bei RT 1 h gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/Et₂O, 4:1+0.1% NEt₃) und man erhält das Produkt **4-113** (44.6 mg, 0.057 mmol, 71%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.15$ (CH/EtOAc, 7:1);

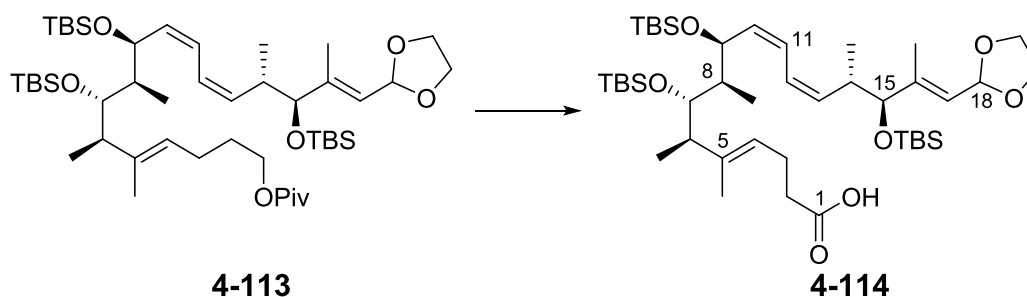
$[\alpha]_D^{19} = +0.2$ ($c = 0.7$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.04$ (s, 3H, TBS-CH₃), -0.03 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.02 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.06 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.84 – 0.85 (m, 21H, TBS-*t*Bu, 5-CH₃), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.92 – 0.95 (m, 6H, 13-CH₃, 11-CH₃), 1.53 (s, 3H, 14-CH₃), 1.59 – 1.66 (m, 2H, 17-H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 3-CH₃), 2.00 – 2.12 (m, 2H, 16-H), 2.30 (dq, $J = 11.9, 6.6$ Hz, 3H, 13-H), 2.73 – 2.82 (m, 1H, 5-H), 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 18-H), 3.72 – 3.76 (m, 2H, 12-H, 4-H), 3.84 – 3.89 (m, 2H, Acetal-CH₂), 3.96 – 4.00 (m, 2H, Acetal-CH₂), 4.57 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1H, 10-H), 5.12 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 15-H), 5.33 – 5.38 (m, 2H, 6-H; 2-H), 5.42 – 5.47 (m, 1H, 9-H), 5.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 1-H), 6.21 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, 8-H), 6.30 (dd, $J = 11.2, 11.2$ Hz, 1H, 7-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (TBS-CH₃), -4.6 (TBS-CH₃), -4.5 (TBS-CH₃), -4.3 (TBS-CH₃), -3.4 (TBS-CH₃), -3.2 (TBS-CH₃), 12.0 (3-CH₃), 12.4 (11-CH₃), 14.8 (14-CH₃), 14.9 (13-CH₃), 17.9 (5-CH₃), 18.1 (TBS-C_{quart.}), 18.3 (TBS-C_{quart.}), 18.4

(TBS-C_{quart.}), 24.3 (C-16), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 26.2 (TBS-*t*Bu), 32.7 (C-17), 36.6 (C-5), 44.1 (C-13), 46.4 (C-11), 62.8 (C-18), 64.8 (Acetal-CH₂), 64.8 (Acetal-CH₂), 69.3 (C-10), 74.5 (C-12), 81.8 (C-4), 100.0 (C-1), 123.4 (C-6), 124.0 (C-8), 124.1 (C-7), 124.6 (C-15), 134.7 (C-9), 136.2 (C-2), 137.0 (C-14), 144.9 (C-3);
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₃H₈₄O₆Si₃ 803.54679, gefunden 803.54746.

7.3.81 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*)-7,9,15-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-17-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,6,8,14,16-pentamethylheptadeca-4,10,12,16-tetraensäure (**4-114**)



Variante 1: Zwei Stufen mittels DMP-Oxidation und anschließender Pinnick-Oxidation
 Es wird der Alkohol **4-113** (29.7 mg, 0.038 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (1 ml) gelöst und nacheinander mit NaHCO₃ (434.1 mg, 0.513 mmol, 13.5 äq) und DMP (21.9 mg, 0.057 mmol, 1.5 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird erst 20 min bei 0 °C und anschließend 2.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgel filtriert und das Filtrat wird unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Das entstandene Rohprodukt wird in *t*BuOH (1.9 ml) und 2-Methyl-2-buten (0.19 ml) gelöst und mit einer Lösung aus NaOCl₂ (13.7 mg, 0.152 mmol, 4 äq) und NaH₂PO₄ (23.8 mg, 0.152 mmol, 4 äq) in H₂O (1.9 ml) bei 0 °C versetzt. Nach 30 min Rühren bei gleichbleibender Temperatur wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) versetzt und die entstandene wässrige Phase mit EtOAc (dreimal je 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 4:1→2:1) und man erhält das Produkt **4-114** (13.2 mg, 0.017 mmol, 42%) als farbloses Öl.

Variante 2: Stark-Oxidation

Es wird der Alkohol **4-113** (20.0 mg, 0.026 mmol, 1 äq) in CH₃CN (0.5 ml) gelöst und mit NMO·H₂O (34.7 mg, 0.256 mmol, 10 äq) und TPAP (1.1 mg, 0.003 mmol, 0.1 äq) bei RT versetzt. Die Reaktionsmischung wird 5.5 h gerührt, bevor man diese mit *i*PrOH (3 ml) versetzt und anschließend im Vakuum vollständig einengt. Der Rückstand wird mithilfe einer Säule (PE/Et₂O, 2:1+0.1% AcOH) gereinigt und man erhält das Produkt **4-114** (10.0 mg, 0.013 mmol, 47%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (CH/EtOAc, 4:1);

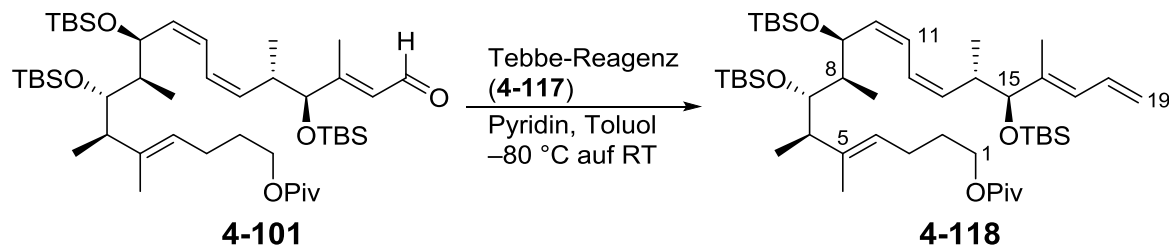
$[\alpha]_D^{20} = -0.7$ (c = 1.1, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.05$ (s, 3H, TBS-CH₃), -0.03 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.02 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.06 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.84 – 0.85 (m, 21H, TBS-*t*Bu, 14-CH₃), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.92 – 0.95 (m, 6H, 6-CH₃, 8-CH₃), 1.55 (s, 3H, 5-CH₃), 1.71 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 16-CH₃), 1.72 – 1.78 (m, 1H, 8-H), 2.23 – 2.41 (m, 5H, 2-H, 6-H, 3-H), 2.73 – 2.82 (m, 1H, 14-H), 3.73 – 3.77 (m, 2H, 7-H, 15-H), 3.85 – 3.89 (m, 2H, Acetal-CH₂), 3.97 – 4.02 (m, 2H, Acetal-CH₂), 4.57 (dd, $J = 8.8, 6.3$ Hz, 1H, 9-H), 5.09 (dd, $7.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 5.34 – 5.36 (m, 2H, 13-H; 17-H), 5.39 – 5.47 (m, 1H, 10-H), 5.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 18-H), 6.21 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, 12-H), 6.30 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, 13-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (TBS-CH₃), -4.6 (TBS-CH₃), -4.5 (TBS-CH₃), -4.2 (TBS-CH₃), -3.4 (TBS-CH₃), -3.2 (TBS-CH₃), 12.0 (16-CH₃), 12.5 (8-CH₃), 14.6 (6-CH₃), 15.0 (5-CH₃), 18.0 (14-CH₃), 18.1 (TBS-C_{quart.}), 18.3 (TBS-C_{quart.}), 18.5 (TBS-C_{quart.}), 23.4 (C-3), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 26.2 (TBS-*t*Bu), 33.8 (C-2), 36.6 (C-14), 44.1 (C-6), 46.2 (C-8), 64.8 (Acetal-CH₂), 64.9 (Acetal-CH₂), 69.4 (C-9), 74.6 (C-7), 81.9 (C-15), 100.0 (C-18), 122.9 (C-4), 123.3 (C-13), 124.0 (C-12), 124.1 (C-11), 134.6 (C-10), 136.2 (C-17), 140.2 (C-5), 145.0 (C-16), 177.9 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₃H₈₂O₇Si₃ 793.52956, gefunden 793.52983.

7.3.82 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*)-7,9,15-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5,6,8,14,16-pentamethylnonadeca-4,10,12,16,18-pentaen-1-ylpivalat (**4-118**)



Es wird der Aldehyd **4-101** (257 mg, 0.131 mmol, 1 äq) in abs. Toluol (18 ml) unter Argonatmosphäre gelöst und auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man erst abs. Pyridin (1.3 ml, 16.6 mmol, 53 äq) und dann Tebbe-Reagenz-Lösung¹²⁸ (2.7 ml, 1.89 mmol, 6 äq, 0.69M in Toluol) zu. Die dunkelrote Lösung wird über 2.5 h auf RT aufgetaut bevor man diese mit ges. NaCl-Lösung (25 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (dreimal je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE:EtOAc, 20:1 \rightarrow 10:1). Man erhält das Produkt **4-118** (193 mg, 0.234 mmol, 60%) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.74$ (CH/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = +8.0$ ($c = 1.2$, CH_2Cl_2);

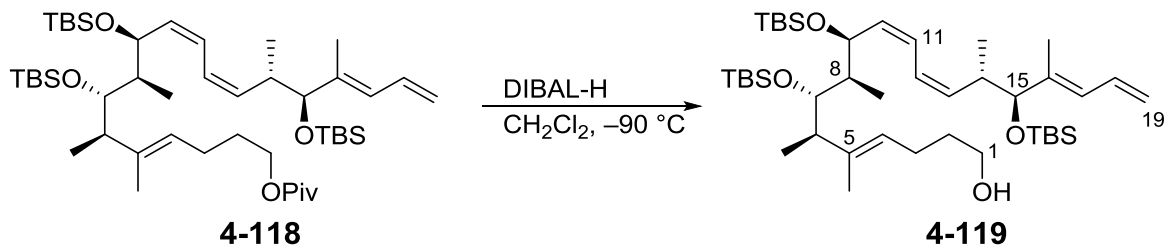
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.07$ (s, 3H, TBS- CH_3), -0.04 (s, 3H, TBS- CH_3), -0.02 (s, 3H, TBS- CH_3), -0.01 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.00 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.06 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.82–0.84 (m, 12H, 14- CH_3 , TBS- $t\text{Bu}$), 0.88 (s, 9H, TBS- $t\text{Bu}$), 0.89 (s, 9H, TBS- $t\text{Bu}$), 0.92–0.95 (m, 6H, 6- CH_3 , 8- CH_3), 1.20 (s, 9H, Piv), 1.52 (s, 3H, 5- CH_3), 1.62–1.69 (m, 5H, 2-H, 16- CH_3), 1.72–1.78 (m, 1H, 8-H), 1.99–2.11 (m, 2H, 3-H), 2.27–2.33 (m, 1H, 6-H), 2.74–2.84 (m, 1H, 14-H), 3.72–3.77 (m, 2H, 7-H, 15-H), 4.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 1-H), 4.57 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1H, 9-H), 5.05 (dd, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 1H, 19-H), 5.08–5.12 (m, 1H, 4-H), 5.14 (dd, $J = 16.6, 1.6$ Hz, 1H, 19-H), 5.35 (dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz, 1H, 13-H), 5.43 (dd, $J = 10.3, 9.3$ Hz, 1H, 10-H), 5.92 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 17-H), 6.20 (dd, $J = 11.3$ Hz, 11.3 Hz, 1H, 11-H), 6.30 (dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1H, 12-H), 6.54 (ddd, $J = 16.9, 10.5, 10.5$ Hz, 1H, 18-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (TBS- CH_3), -4.7 (TBS- CH_3), -4.5 (TBS- CH_3), -4.3 (TBS- CH_3), -3.4 (TBS- CH_3), -3.2 (TBS- CH_3), 12.3 (16- CH_3), 12.5 (8- CH_3), 14.7

(6'-CH₃), 14.9 (5-CH₃), 18.0 (14-CH₃), 18.2 (TBS-C_{quart.}), 18.3 (TBS-C_{quart.}), 18.5 (TBSC_{quart.}), 24.3 (C-3), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 26.2 (TBS-*t*Bu), 27.2 (Piv-*t*Bu), 28.7 (C-2), 36.8 (C-14), 38.7 (Piv-C_{quart.}), 44.2 (C-6), 46.4 (C-8), 64.0 (C-1), 69.4 (C-9), 74.5 (C-7), 82.3 (C-15), 116.3 (C-19), 123.98 (C-11), 124.03 (C-12), 124.1 (C-4), 127.0 (C-17), 132.7 (C-18), 134.5 (C-10), 136.4 (C-13), 139.2 (C-5), 139.8 (C-16), 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₇H₉₀O₅Si₃ 841.59883, gefunden 841.59865.

7.3.83 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*)-7,9,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,6,8,14,16-pentamethylnonadeca-4,10,12,16,18-pentaen-1-ol (**4-119**)



Es wird der Piv-Ester **4-118** (54.9 mg, 0.070 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (6.5 ml) gelöst und auf –90 °C gekühlt. Anschließend tropft man eine DIBAL-H-Lösung (0.17 ml, 0.167 mmol, 2.5 äq, 1.0M in Hexan) zu und rührt 5 min nach. Die Reaktionsmischung wird bei RT mit ges. Rochelle-Salz-Lösung (2 ml) und H₂O versetzt (2 ml) und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1 → 5:1), um das Produkt **4-119** (46.3 mg, 0.063 mmol, 94%) als fahlgelbes Öl zu erhalten.

$R_f = 0.27$ (CH/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{19} = +19.1$ (c = 1.1, CH₂Cl₂);

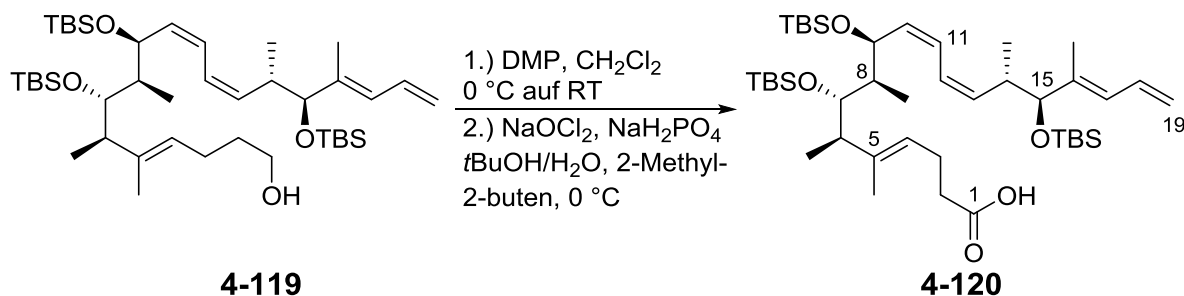
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = –0.07 (s, 3H, TBS-CH₃), –0.04 (s, 3H, TBS-CH₃), –0.02 (s, 3H, TBS-CH₃), –0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.00 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.06 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.82–0.84 (m, 12H, 14-CH₃, TBS-*t*Bu), 0.86 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.92–0.95 (m, 6H, 6-CH₃, 8-CH₃), 1.53 (s, 3H, 5-CH₃), 1.59–1.66 (m, 2H, 2-H), 1.69 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, 16-CH₃), 1.72–1.77 (m, 1H, 8-H), 2.00–2.12 (m, 2H, 3-

H), 2.28–2.34 (m, 1H, 6-H), 2.74–2.83 (m, 1H, 14-H), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 1-H), 3.72–3.77 (m, 2H, 7-H, 15-H), 4.56 (dd, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 1H, 9-H), 5.05 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H, 19-H), 5.10–5.16 (m, 2H, 4-H, 19-H), 5.36 (dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz, 1H, 13-H), 5.43 (dd, $J = 10.4, 9.3$ Hz, 1H, 10-H), 5.92 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 17-H), 6.20 (dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1H, 11-H), 6.29 (dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1H, 12-H), 6.54 (ddd, $J = 16.8, 10.5, 10.5$ Hz, 1H, 18-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0$ (TBS- CH_3), -4.5 (TBS- CH_3), -4.2 (TBS- CH_3), -3.6 (TBS- CH_3), -3.4 (TBS- CH_3), -3.2 (TBS- CH_3), 12.3 (16- CH_3), 12.5 (8- CH_3), 14.8 (6- CH_3), 14.9 (5- CH_3), 18.0 (14- CH_3), 18.2 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 18.3 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 18.5 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 24.3 (C-3), 25.8 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.0 (TBS- $t\text{Bu}$), 26.2 (TBS- $t\text{Bu}$), 32.7 (C-2), 36.8 (C-14), 44.2 (C-6), 46.4 (C-8), 62.9 (C-1), 69.4 (C-9), 74.6 (C-7), 82.3 (C-15), 116.3 (C-19), 123.98 (C-11), 124.03 (C-12), 124.6 (C-4), 127.0 (C-17), 132.8 (C-18), 134.5 (C-10), 136.4 (C-13), 139.1 (C-5), 139.8 (C-16);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{O}_4\text{Si}_3$ 757.54131, gefunden 757.54131.

7.3.84 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*)-7,9,15-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5,6,8,14,16-pentamethylnonadeca-4,10,12,16,18-pentaensäure (**4-120**)



Es wird der Alkohol **4-119** (31.9 mg, 0.043 mmol, 1 äq) in abs. CH_2Cl_2 (2.5 ml) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend gibt man DMP (25.0 mg, 0.065 mmol, 1.5 äq) zu und rührt 1 h nach. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung (4 ml) und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 ml, 0.4M) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (dreimal je 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und vollständig unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird in $t\text{BuOH}$ (2.5 ml) gelöst, mit 2-Methyl-2-buten (0.25 ml) versetzt und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Man tropft nachfolgend eine Lösung aus NaOCl_2 (15.7 mg, 0.172 mmol, 4 äq) und NaH_2PO_4 (26.6 mg, 0.172 mmol, 4 äq) in H_2O (2.5

ml) zu. Die Reaktionsmischung wird 1 h gerührt, bevor man diese mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (viermal je 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 10:1+0.1% AcOH) gereinigt. Man erhält die Carbonsäure **4-120** (18.6 mg, 0.025 mmol, 57%) als farbloses, zähflüssiges Öl.

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

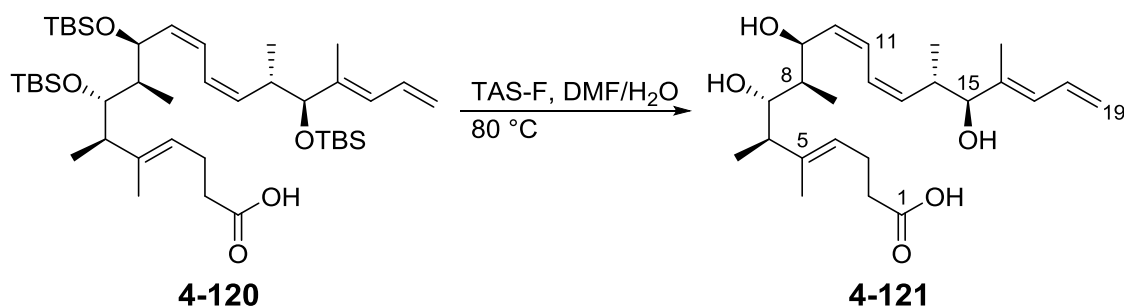
$[\alpha]_D^{19} = +9.4$ (c = 1.0, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.07$ (s, 3H, TBS-CH₃), -0.04 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.02 (s, 3H, TBS-CH₃), -0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.00 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.06 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.82–0.84 (m, 12H, 14-CH₃, TBS-*t*Bu), 0.86 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.92–0.95 (m, 6H, 6-CH₃, 8-CH₃), 1.54 (s, 3H, 5-CH₃), 1.69 (s, 3H, 16-CH₃), 1.75–1.76 (m, 1H, 8-H), 2.24–2.41 (m, 5H, 2-H, 3-H, 6-H), 2.75–2.86 (m, 1H, 14-H), 3.73–3.77 (m, 2H, 7-H, 15-H), 4.57 (dd, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H, 9-H), 5.03–5.10 (m, 2H, 19-H, 4-H), 5.14 (dd, $J = 16.8, 1.7$ Hz, 1H, 19-H), 5.37 (dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz, 1H, 13-H), 5.43 (dd, $J = 10.4, 9.3$ Hz, 1H, 10-H), 5.92 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 17-H), 6.20 (dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1H, 11-H), 6.29 (dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1H, 12-H), 6.54 (ddd, $J = 16.9, 10.4, 10.4$ Hz, 1H, 18-H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.0$ (TBS-CH₃), -4.7 (TBS-CH₃), -4.5 (TBS-CH₃), -4.2 (TBS-CH₃), -3.4 (TBS-CH₃), -3.2 (TBS-CH₃), 12.3 (16-CH₃), 12.5 (8-CH₃), 14.6 (6-CH₃), 15.0 (5-CH₃), 18.0 (14-CH₃), 18.2 (TBS-C_{quart.}), 18.3 (TBS-C_{quart.}), 18.5 (TBS-C_{quart.}), 23.3 (C-3), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.0 (TBS-*t*Bu), 26.2 (TBS-*t*Bu), 33.8 (C-2), 36.8 (C-14), 44.1 (C-6), 46.3 (C-8), 69.4 (C-9), 74.5 (C-7), 82.3 (C-15), 116.3 (C-19), 122.8 (C-4), 123.9 (C-12), 124.1 (C-11), 127.0 (C-17), 132.7 (C-18), 134.4 (C-10), 136.5 (C-13), 139.8 (C-5), 140.3 (C-16), 178.2 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₂H₈₀O₅Si₃ 771.52058, gefunden 771.52082.

7.3.85 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*)-7,9,15-Trihydroxy-5,6,8,14,16-pentamethylnonadeca-4,10,12,16,18-pentaensäure (**4-121**)



Zu einer Lösung aus TBS-Ether **4-120** (20.9 mg, 27.9 μmol , 1 äq) in DMF (7 ml) werden H_2O (140 μl) und TAS-F (228 mg, 0.837 mmol, 30 äq) zugegeben und das Gemisch auf 80 °C erhitzt. Nach 7 h wird die Reaktionsmischung mit ges. NaCl-Lösung (10 ml) versetzt und mit EtOAc (dreimal je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit ges. NaCl-Lösung (fünfmal je 10 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1). Man erhält das Produkt **4-121** (8.8 mg, 21.6 μmol , 78%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1);

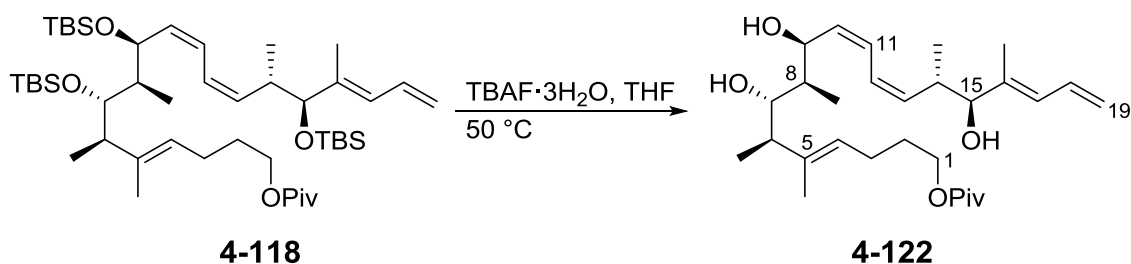
$[\alpha]_D^{20} = -16.6$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 14- CH_3), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.58 (s, 3H, 5- CH_3), 1.77 (s, 3H, 16- CH_3), 1.79–1.84 (m, 1H, 8-H), 2.15–2.43 (m, 5H, 2-H, 3-H, 6-H), 2.81–2.92 (m, 1H, 14-H), 3.55 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 1H, 7-H), 3.75 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 15-H), 4.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 9-H), 5.13 (dd, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1H, 19-H), 5.19–5.28 (m, 2H, 19-H, 4-H), 5.38 (dd, $J = 11.4, 9.8$ Hz, 1H, 13-H), 5.62 (dd, $J = 10.8, 9.8$ Hz, 1H, 10-H), 6.02 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, 17-H), 6.34–6.46 (m, 2H, 11-H, 12-H), 6.57 (ddd, $J = 16.8, 10.5, 10.5$ Hz, 1H, 18-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.5$ (16- CH_3), 12.0 (8- CH_3), 13.8 (6- CH_3), 14.4 (5- CH_3), 17.4 (14- CH_3), 23.1 (C-3), 33.6 (C-2), 34.0 (C-14), 39.1 (C-8), 45.5 (C-6), 68.7 (C-9), 76.7 (C-7), 82.5 (C-15), 117.8 (C-19), 124.4 (C-4), 124.6 (C-11), 125.2 (C-12), 129.1 (C-17), 132.2 (C-18), 132.4 (C-10), 136.0 (C-13), 137.5 (C-5), 138.7 (C-16), 176.1 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5$ 429.26115, gefunden 429.26141.

7.3.86 (4*E*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*,10*Z*,12*Z*,14*S*,15*S*,16*E*)-7,9,15-Trihydroxy-5,6,8,14,16-pentamethylnonadeca-4,10,12,16,18-pentaen-1-ylpivalat (**4-122**)



Es wird der TBS-Ether **4-118** (51.0 mg, 0.062 mmol, 1 äq) in abs. THF (5 ml) gelöst und mit TBAF·3H₂O (288.7 mg, 0.915, 15 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1.5 h auf 50 °C erhitzt und anschließend mit ges. NaCl-Lösung (5 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (dreimal je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 3:1), um das Produkt **4-122** (20.1 mg, 0.042 mmol, 68%) als farbloses zähflüssiges Öl zu erhalten.

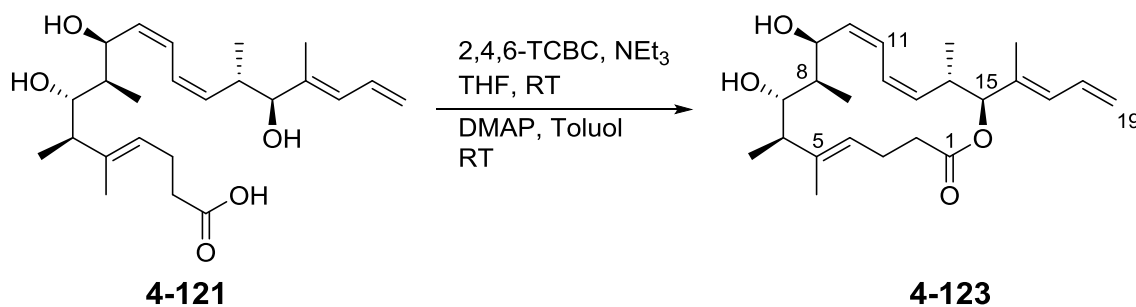
$R_f = 0.17$ (CH/EtOAc, 10:1);

$[\alpha]_D^{20} = -4.5$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.86$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 14-CH₃), 0.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.19 (s, 9H, Piv), 1.58 (s, 3H, 5-CH₃), 1.64-1.72 (m, 2H, 2-H), 1.77 (s, 3H, 16-CH₃), 1.81–1.89 (m, 1H, 8-H), 2.06–2.12 (m, 2H, 3-H), 2.30–2.37 (m, 1H, 6-H), 2.46 (bs, 1H, -OH), 2.81-2.90 (m, 1H, 14-H), 3.33 (bs, 1H, -OH), 3.57 (dd, $J = 6.4, 5.9$ Hz, 1H, 7-H), 3.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 15-H), 3.98–4.10 (m, 2H, 1-H), 4.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 9-H), 5.10 (dd, $J = 10.3, 1.1$ Hz, 1H, 19-H), 5.19 (dd, $J = 16.8, 1.4$ Hz, 1H, 19-H), 5.25 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H, 4-H), 5.36 (dd, $J = 10.6, 8.7$ Hz, 1H, 13-H), 5.61 (dd, $J = 10.9, 8.9$ Hz, 1H, 10-H), 6.01 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 17-H), 6.33–6.44 (m, 2H, 11-H, 12-H), 6.57 (ddd, $J = 16.9, 10.5, 10.5$ Hz, 1H, 18-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.7$ (16-CH₃), 12.2 (8-CH₃), 12.9 (6-CH₃), 15.1 (5-CH₃), 17.4 (14-CH₃), 24.1 (C-3), 27.2 (Piv-*t*Bu), 27.2 (C-2), 36.2 (C-14), 38.7 (Piv-C_{quart.}), 39.8 (C-8), 44.8 (C-6), 63.6 (C-1), 69.9 (C-9), 75.4 (C-7), 81.9 (C-15), 117.4 (C-19), 124.5 (C-11), 125.2 (C-4), 125.5 (C-12), 128.6 (C-17), 132.5 (C-18), 132.9 (C-10), 135.6 (C-13), 137.9 (C-5), 138.3 (C-16), 178.6 (Piv-CO);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₉H₄₈O₅ 499.33940, gefunden 499.33963.

7.3.87 Makrolacton **4-123**

Zu einer Lösung aus der *seco*-Säure **4-121** (10.4 mg, 25.6 μmol , 1.0 äq) in abs. THF (3 ml) werden 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (28 μl , 0.176 mmol, 7.0 äq) und NEt_3 (36 μl , 0.256 mmol, 10 äq) gegeben und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird diese Lösung mithilfe einer Spritzenpumpe (3.8 ml/h) in eine Lösung aus DMAP (73.7 mg, 0.282 mmol, 11 äq) in abs. Toluol (12 ml) bei RT zugegeben. Anschließend rührt man das Reaktionsgemisch 17 h nach, bevor man dieses mit je einmal einer ges. NaHCO_3 -Lösung (20 ml), einer ges. NaCl -Lösung (20 ml) und H_2O (20 ml) wäscht. Die Lösung wird nachfolgend über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 2:1) und man erhält das Makrolacton **4-123** (6.6 mg, 17.0 μmol , 67%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.37$ (CH/EtOAc, 2:1);

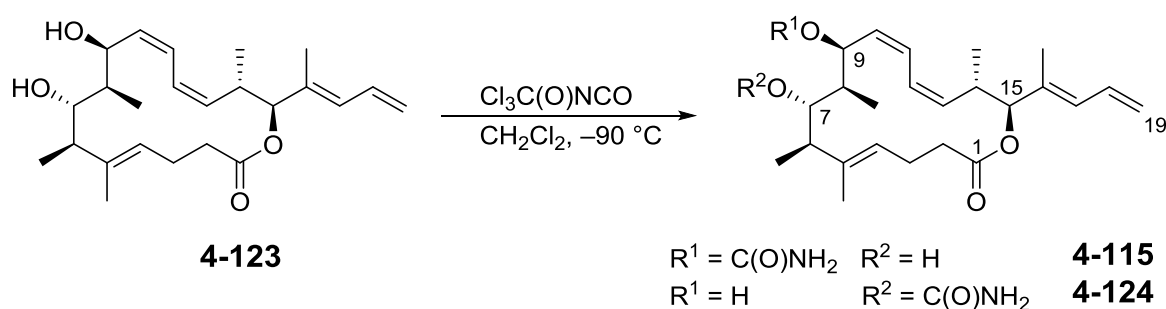
$[\alpha]_D^{18} = -75.8$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 14- CH_3), 1.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.41 (s, 3H, 5- CH_3), 1.54–1.60 (m, 1H, 8-H), 1.79 (s, 3H, 16- CH_3), 2.19–2.29 (m, 2H, 3-H), 2.32–2.42 (m, 2H, 2-H), 2.46–2.53 (m, 1H, 6-H), 2.93–2.99 (m, 1H, 14-H), 3.55 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, 7-H), 5.10–5.13 (m, 2H, 9-H, 15-H), 5.15–5.18 (m, 2H, 4-H, 19-H), 5.24 (dd, $J = 16.8, 1.5$ Hz, 1H, 19-H), 5.33 (dd, $J = 10.7, 10.7$ Hz, 1H, 13-H), 5.60 (dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz, 1H, 10-H), 6.08 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 17-H), 6.31 (dd, $J = 11.2, 11.2$ Hz, 1H, 11-H), 6.46 (dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1H, 12-H), 6.55 (ddd, $J = 16.8, 10.5$ Hz, 10.5, 1H, 18-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.2$ (5- CH_3), 11.7 (8- CH_3), 11.9 (16- CH_3), 16.0 (6- CH_3), 16.5 (14- CH_3), 21.7 (C-3), 33.5 (C-2), 35.0 (C-14), 38.1 (C-8), 47.9 (C-6), 65.0 (C-9), 80.2 (C-7), 82.5 (C-15), 118.7 (C-19), 123.8 (C-12), 125.0 (C-11), 125.9 (C-4), 130.9 (C-10), 131.0 (C-17), 132.0 (C-18), 133.9 (C-16), 136.5 (C-13), 136.7 (C-5), 172.2 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$ 411.25058, gefunden 411.25096.

7.3.88 Carbamat **4-115** und **4-124**



Das Makrolacton **4-123** (1.3 mg, 3.3 μmol , 1.0 äq) wird in abs. CH_2Cl_2 (1 ml) gelöst und auf $-90\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend tropft man eine Trichloracetylisocyanat-Lösung (44 μl , 3.7 μmol , 1.1 äq, 15.8 mg in 1 ml CH_2Cl_2) zu und lässt 30 min bei gleichbleibender Temperatur rühren. Die Reaktionsmischung wird nachfolgend mit 0.2 ml abs. MeOH versetzt und auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und auf eine Alox-B Säule ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 3:1) aufgetragen und für 1.5 h stehen gelassen. Die Säule wird mit einer Mischung aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3:1) gewaschen und das Filtrat wird anschließend unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 5:1 + 1% MeOH) und man erhält eine Mischung der Produkte **4-115** (0.5 mg, 1.2 μmol , 36%) und **4-124** (0.7 mg, 1.6 μmol , 50%) als weiße Feststoffe.

C-9 Carbamat **4-115**:

$R_f = 0.33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1),

$[\alpha]_D^{21} = -36.2$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2),

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 14- CH_3), 1.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.41 (s, 3H, 5- CH_3), 1.71–1.74 (m, 1H, 8-H), 1.79 (s, 3H, 16- CH_3), 2.15–2.22 (m, 2H, 3-H), 2.29–2.35 (m, 2H, 2-H), 2.48–2.53 (m, 1H, 6-H), 2.93–2.98 (m, 1H, 14-H), 3.27 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, 7-H), 4.64 (bs, 2H, -

NH₂), 5.10 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 15-H), 5.13 (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H, 4-H), 5.16 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 19-H), 5.24 (dd, $J = 16.8, 1.1$ Hz, 1H, 19-H), 5.37 (dd, $J = 10.5, 10.5$ Hz, 1H, 13-H), 5.52 (dd, $J = 10.4, 10.4$ Hz, 1H, 10-H), 5.94 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 9-H), 6.08 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, 17-H), 6.36 (dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1H, 11-H), 6.51-6.57 (m, 2H, 12-H, 18-H);

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.2$ (5-CH₃), 11.3 (8-CH₃), 11.8 (16-CH₃), 16.4 (6-CH₃, 14-CH₃), 21.9 (C-3), 33.5 (C-2), 34.7 (C-14), 39.0 (C-8), 48.2 (C-6), 67.5 (C-9), 78.0 (C-7), 82.2 (C-15), 118.8 (C-19), 124.0 (C-12), 125.3 (C-4), 126.1 (C-11), 127.9 (C-10), 131.0 (C-17), 132.0 (C-18), 133.8 (C-16), 137.6 (C-13), 136.7 (C-5), 157.1 (Carbamat-CO), 172.0 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₅H₃₇NO₅ 454.25639, gefunden 454.25632.

C7 Carbamat **4-124**:

$R_f = 0.29$ (CH₂Cl₂/MeOH, 19:1),

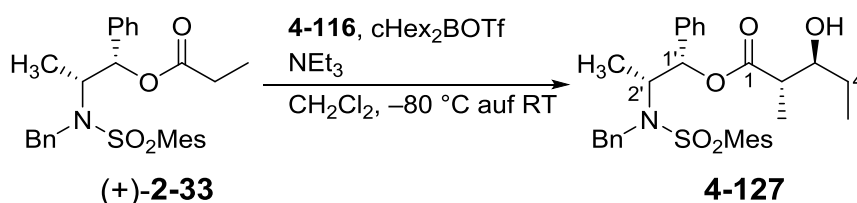
$[\alpha]_D^{21} = -49.3$ (c = 0.2, CH₂Cl₂),

¹H-NMR (700 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 14-CH₃), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 6-CH₃), 1.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, 8-CH₃), 1.49 (s, 3H, 5-CH₃), 1.71–1.77 (m, 1H, 8-H), 1.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, 16-CH₃), 2.17–2.36 (m, 4H, 3-H, 2-H), 2.58–2.65 (m, 1H, 6-H), 2.94–3.01 (m, 1H, 14-H), 4.67 (m, 2H, -NH₂), 4.83 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, 7-H), 5.11 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H, 15-H, 9-H), 5.15–5.17 (m, 2H, 4-H, 19-H), 5.24 (dd, $J = 16.9, 1.4$ Hz, 1H, 19-H), 5.33 (dd, $J = 10.7, 10.7$ Hz, 1H, 13-H), 5.56 (dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz, 1H, 10-H), 6.08 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, 17-H), 6.33 (dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1H, 11-H), 6.46 (dd, $J = 11.4, 11.4$ Hz, 1H, 12-H), 6.55 (ddd, $J = 16.8, 10.5, 10.5$ Hz, 1H, 18-H);

¹³C-NMR (175 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.25$ (5-CH₃), 11.31 (8-CH₃), 11.9 (16-CH₃), 16.4 (6-CH₃, 14-CH₃), 21.9 (C-3), 33.4 (C-2), 34.8 (C-14), 38.2 (C-8), 46.2 (C-6), 64.2 (C-9), 81.8 (C-7), 82.5 (C-15), 118.7 (C-19), 123.8 (C-12), 124.9 (C-11), 126.5 (C-4), 130.9 (C-17, C-10), 132.0 (C-18), 133.8 (C-16), 136.8 (C-13), 156.6 (Carbamat-CO), 172.2 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₅H₃₇NO₅ 454.25639, gefunden 454.25661.

7.3.89 (1*S*,2*R*)-2-((*N*-Benzyl-2,4,6-trimethylphenyl)sulfonamido)-1-phenylpropyl-
(2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-methylpentanoat (**4-127**)



Es wird der Ester (+)-**2-33** (6.51 g, 13.6 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (70 ml) gelöst, auf –80 °C gekühlt und mit NEt₃ (4.9 ml, 35.5 mmol, 2.6 äq) versetzt. Anschließend tropft man über 30 min eine Cy₂BOTf-Lösung (41 ml, 32.5 mmol, 2.4 äq, 0.79M in *n*-Hexan) zu. Die Reaktionsmischung wird weitere 30 min bei gleicher Temperatur gerührt, bevor man Propional (**4-116**) (1.6 ml, 22.2 mmol, 1.6 äq) zutropft. Nach 2 h bei –80 °C wird die Reaktion auf RT aufgetaut und weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit MeOH (200 ml) verdünnt, auf 0 °C gekühlt und mit pH7-Puffer (50 ml) und 30%-igem H₂O₂ (30 ml) versetzt. Nach 17 h Rühren wird die Mischung unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand mit H₂O (10 ml) aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc/CH₂Cl₂, 10:1:1→5:1:1) und man erhält das Produkt **4-127** (6.95 g, 12.9 mmol, 95%, *dr* 12:1 mittels ¹H-NMR am C5 bestimmt) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.46$ (CH/EtOAc, 3:1),

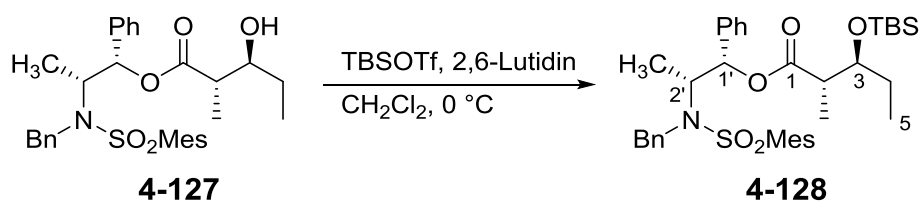
$[\alpha]_D^{20} = -13.0$ (c=1.0, CH₂Cl₂),

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 5-H), 1.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.36–1.49 (m, 1H, 4-H), 1.51–1.59 (m, 2H, 4-H, -OH), 2.27 (s, 3H, CH₃-Mes), 2.45–2.48 (m, 7H, CH₃-Mes, 2-H), 3.53–3.57 (m, 1H, 3-H), 4.08–4.14 (m, 1H, 2'-H), 4.59 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, -CH₂Ph), 4.75 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, -CH₂Ph), 5.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 1'-CH), 6.86–6.87 (m, 4H, ArH), 7.17–7.29 (m, 8H, ArH);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₃₉NO₅S 560.24412, gefunden 560.24390.

Spezifischer Drehwert, ¹H-Spektrum und Massenanalyse stimmen mit der Literatur¹³² überein.

7.3.90 (1*S*,2*R*)-2-((*N*-Benzyl-2,4,6-trimethylphenyl)sulfonamido)-1-phenylpropyl-
(2*S*,3*S*)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentanoat (**4-128**)



Es wird der Alkohol **4-129** (1.02 g, 1.89 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (7.5 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend tropft man 2,6-Lutidin (0.41 ml, 3.40 mmol, 1.8 äq) und im Anschluss TBSOTf (0.51 ml, 2.27 mmol, 1.2 äq) hinzu. Die Reaktionsmischung wird erst 20 min bei 0 °C und anschließend 35 min bei RT gerührt, bevor man diese mit ges. NH₄Cl-Lösung (10 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 8:1) und man erhält das Produkt **4-128** (1.22 g, 1.87 mmol, 99%) als weißen Feststoff.

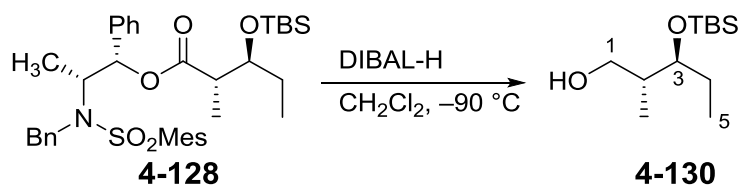
$R_f = 0.61$ (CH/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{21} = -13.3$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 3 H, TBS-CH₃), 0.04 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 5-H), 0.86 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 1.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.23–1.33 (m, 1H, 4-H), 1.37–1.46 (m, 1H, 4-H), 2.28 (s, 3H, CH₃-Mes), 2.44 (s, 6H, CH₃-Mes), 2.57 (dq, $J = 7.1, 5.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.84–3.88 (m, 1H, 2-H), 4.05–4.11 (m, 1H, 2'-H), 4.47 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, -CH₂Ph), 4.80 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, -CH₂Ph), 5.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 1'-CH), 6.80–6.85 (m, 4H, ArH), 7.00–7.26 (m, 6H, ArH), 7.32–7.34 (m, 2H, ArH);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.7$ (TBS-CH₃), -4.6 (TBS-CH₃), 9.3 (C-5), 11.3 (2-CH₃), 14.0 (2'-CH₃), 18.1 (TBS-C_{quart.}), 20.9 (CH₃-Mes), 22.9 (CH₃-Mes), 25.7 (C-4), 25.9 (TBS-*t*Bu), 45.1 (C-2), 48.2 (-CH₂Ph), 56.7 (C-2'), 74.1 (C-3), 77.9 (C-1'), 126.3 (ArH), 127.2 (Ar), 127.8 (Ar), 127.9 (ArH), 128.2 (ArH), 128.3 (ArH), 132.1 (ArH), 133.2 (Ar), 138.38 (Ar), 138.42 (Ar), 140.3 (ArH), 142.5 (Ar), 172.7 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₇H₅₃NO₅Si 674.33059, gefunden 674.32955.

7.3.91 (2*R*,3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentan-1-ol (**4-130**)

Es wird der Ester **4-128** (1.25 g, 1.92 mmol, 1 äq) in abs. CH₂Cl₂ (20 ml) unter Ar gelöst und auf –90 °C gekühlt. Man tropft anschließend eine DIBAL-H-Lösung (4.8 ml, 4.8 mmol, 2.5 äq, 1.0M in Hexan) zu. Nach gesamter Zugabe wird die Reaktion 15 min nachgerührt, bevor man diese bei RT mit ges Rochelle-Salz-Lösung (20 ml) versetzt. Die entstandene Emulsion wird 1 h bei RT gerührt und anschließend werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 8:1) und man erhält den Alkohol **4-130** (422 mg, 1.82 mmol, 95%) als farblose Flüssigkeit.

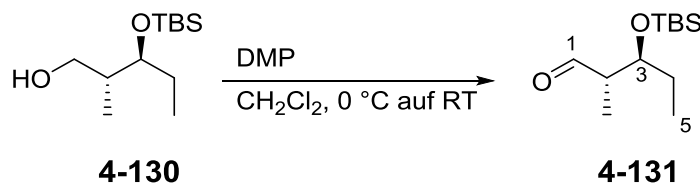
$R_f = 0.33$ (CH/EtOAc, 8:1);

$[\alpha]_D^{20} = +15.7$ ($c = 0.6$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.07$ (s, 3H, TBS-CH₃), 0.08 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 5-H), 0.89 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2-CH₃), 1.55–1.62 (m, 2H, 4-H), 1.73–1.81 (m, 1H, 2-H), 3.53 (dd, $J = 10.9, 5.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.62 (dt, $J = 11.1, 5.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.76 (dd, $J = 10.9, 3.8$ Hz, 1H, 1-H),

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.8$ (TBS-CH₃), -4.3 (TBS-CH₃), 8.9 (C-5), 14.7 (2-CH₃), 18.0 (TBS-C_{quart.}), 25.8 (TBS-*t*Bu), 27.5 (C-4), 37.2 (C-2), 65.5 (C-1), 78.6 (C-3);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₁₂H₂₈O₂Si 255.17508, gefunden 255.17538.

7.3.92 (2*S*,3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentanal (**4-131**)

Es wird der Alkohol **4-130** (406 mg, 1.75 mmol, 1 äq) in abs. CH_2Cl_2 (17.5 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man portionsweise DMP (805 mg, 1.92 mmol, 1.1 äq) zu. Die Reaktion lässt man erst 1 h bei 0 °C und im Anschluss 20 min bei RT rühren. Die Reaktion wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung (20 ml) und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10 ml, 0.4M) versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (dreimal je 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE/ Et_2O , 8:1) gereinigt. Man erhält das Produkt **4-131** als farblose Flüssigkeit (330 mg, 1.43 mmol, 82%).

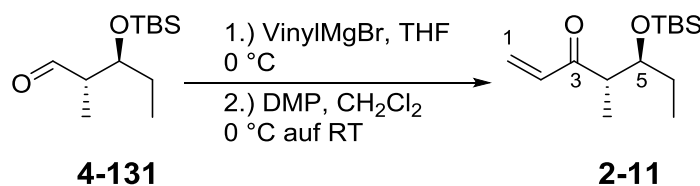
$R_f = 0.61$ (CH/ EtOAc , 8:1);

$[\alpha]_D^{20} = +38.6$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.04$ (s, 3H, TBS- CH_3), 0.06 (s, 3H, TBS- CH_3), 0.87 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 5-H), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.48–1.62 (m, 2H, 4-H), 2.51 (ddq, $J = 14.4, 7.1, 2.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.86 (dt, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 9.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.8$ (TBS- CH_3), -4.3 (TBS- CH_3), 8.9 (C-5), 10.5 (2- CH_3), 18.0 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 25.8 (TBS-*t*Bu), 27.5 (C-4), 50.6 (C-2), 74.5 (C-3), 205.3 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ 285.18654, gefunden 285.18573.

7.3.93 (4*S*,5*S*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methylhept-1-en-3-on (**2-11**)

Es wird der Aldehyd **4-131** (320 mg, 1.39 mmol, 1 äq) in abs. THF (14 ml) unter Ar gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man tropft anschließend eine VinylMgBr-Lösung (1.7 ml, 1.67 mmol, 1.2 äq, 1.0M in THF) zu. Nach 20 min Rühren bei gleicher Temperatur wird die Reaktionslösung mit ges. NH₄Cl-Lösung (15 ml) versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (dreimal je 20 ml) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet wurden, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in abs. CH₂Cl₂ (14 ml) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Man gibt portionsweise DMP (641 mg, 1.53 mmol, 1.1 äq) zu und rührt weitere 2 h bei 0 °C nach. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (15 ml) und Na₂S₂O₃-Lösung (15 ml, 10%-ig) versetzt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (dreimal je 30 ml) extrahiert und anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et₂O, 8:1). Man erhält das Keton **2-11** (257 mg, 1.00 mmol, 72% über zwei Stufen) als farblose Flüssigkeit.

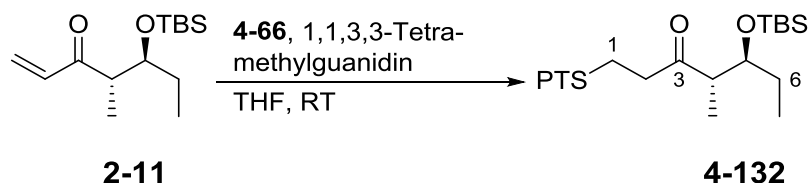
$R_f = 0.70$ (CH/EtOAc, 8:1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.04$ (s, 3H, TBS-CH₃), 0.02 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.83 (s, 9H, TBS-*t*Bu), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 7-CH), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.41-1.56 (m, 2H, 6-H), 3.05 (dq, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.93 (dt, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H, 5-H), 5.74 (dd, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H, 1-H), 6.22 (dd, $J = 17.6, 1.4$ Hz, 1H, 1-H), 6.44 (dd, $J = 17.6, 10.6$ Hz, 1H, 2-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.9$ (TBS-CH₃), -4.5 (TBS-CH₃), 7.8 (C-7), 12.4 (4-CH₃), 18.0 (TBS-C_{quart.}), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.1 (C-6), 47.7 (C-4), 74.4 (C-5), 127.8 (C-2), 136.6 (C-1), 203.7 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₈O₂Si 279.17508, gefunden 279.17539.

7.3.94 (4*S*,5*S*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyl-1-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)thio)heptan-3-on (**4-132**)



Es wird das Enon **2-11** (132 mg, 0.515 mmol, 1 äq) in abs. THF (5 ml) unter Ar gelöst und mit Thiol **4-66** (274 mg, 1.54 mmol, 3 äq) und 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (35 μ l, 0.257 mmol, 0.5 äq) bei RT versetzt. Die Reaktionslösung wird 3 h bei RT gerührt, bevor man diese mit H₂O (5 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (dreimal je 6 ml) extrahiert. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet wurden, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE/Et₂O, 10:1→5:1) und man erhält den Thioether **4-132** (163 mg, 0.375 mmol, 73%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.40$ (CH/EtOAc, 10:1);

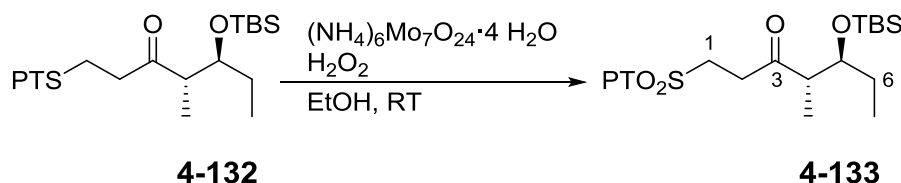
$[\alpha]_D^{19} = +42.2$ (c=0.8, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.04$ (TBS-CH₃), 0.02 (TBS-CH₃), 0.82 (TBS-*t*Bu), 0.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 7-H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 4-CH₃), 1.40–1.53 (m, 2H, 6-H), 2.73 (dq, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.09 (dt, $J = 19.0, 6.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.19 (dt, $J = 19.0, 6.1$ Hz, 1H, 2-H), 3.52–3.55 (m, 2H, 1-H), 3.86 (dt, $J = 7.3, 4.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.51–7.55 (m, 5H, Ph);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.9$ (TBS-CH₃), -4.5 (TBS-CH₃), 7.6 (C-7), 12.6 (4-CH₃), 18.0 (TBS-C_{quart.}), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.3 (C-6), 26.7 (C-1), 42.9 (C-2), 50.1 (C-4), 74.5 (C-5), 123.7 (ArH), 129.8 (ArH), 130.1 (ArH), 133.6 (Ar), 211.6 (C-3);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für C₂₁H₃₄N₄O₂SSi 457.20639, gefunden 457.20638.

7.3.95 (4*S*,5*S*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyl-1-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulfonyl)heptan-3-on (**4-133**)



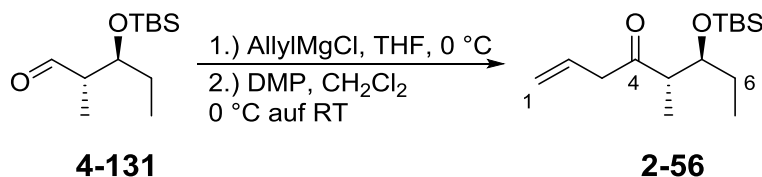
Es wird der Thioether **4-132** (11.6 mg, 27 μmol , 1 äq) in EtOH (0.27 ml) gelöst und mit 30%-igem H_2O_2 (35 μl) und $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (3.7 mg, 3 μmol , 0.1 äq) versetzt. Die Reaktion wird 20 h bei RT gerührt, bevor man diese mit H_2O (1 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (dreimal je 2 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels präp. DC (CH/EtOAc, 4:1) gereinigt und man erhält das Produkt **4-133** (11.3 mg, 24 μmol , 90%) als farbloses Öl.

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.04$ (TBS- CH_3), 0.03 (TBS- CH_3), 0.83 (TBS-*t*Bu), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 7-H), 1.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.43–1.57 (m, 2H, 6-H), 2.78 (dq, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.15–3.31 (m, 2H, 2-H), 3.82–3.89 (m, 2H, 1-H), 3.96–4.04 (m, 1H, 5-H), 7.57–7.63 (m, 3H, Ph), 7.68–7.70 (m, 2H, -Ph);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.9$ (TBS- CH_3), -4.6 (TBS- CH_3), 7.4 (C-7), 13.0 (4- CH_3), 18.0 (TBS- $\text{C}_{\text{quart.}}$), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.5 (C-6), 36.5 (C-1), 49.9 (C-2), 50.7 (C-4), 74.9 (C-5), 125.2 (ArH), 129.7 (ArH), 131.5 (ArH), 133.0 (Ar), 208.8 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSi}$ 489.19622, gefunden 489.19699.

7.3.96 (5*S*,6*S*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-methyloct-1-en-4-on (**2-56**)

Zu einer Lösung aus Aldehyd **4-131** (182 mg, 0.790 mmol, 1.0 äq) in abs. THF (10 ml) wird bei 0 °C eine AllylMgCl-Lösung (0.56 ml, 0.948 mmol, 1.7M in THF) getropft. Die Reaktionsmischung wird 50 min bei 0 °C gerührt, bevor man diese mit einer ges. NH₄Cl-Lösung (10 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (zweimal je 10 ml) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird in abs. CH₂Cl₂ (8 ml) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Nachfolgend wird DMP (401 mg, 0.956 mol, 1.2 äq) portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird erst 10 min bei 0 °C und anschließend bei RT für 30 min gerührt. Die trübe Lösung wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (10 ml) und ges. Na₂S₂O₃-Lösung (2 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (zweimal je 10 ml) extrahiert. Nach Trocknung der vereinten organischen Phasen mit Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EtOAc, 8:1) gereinigt und man erhält das Produkt **2-56** (194 mg, 0.717 mmol, 91% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

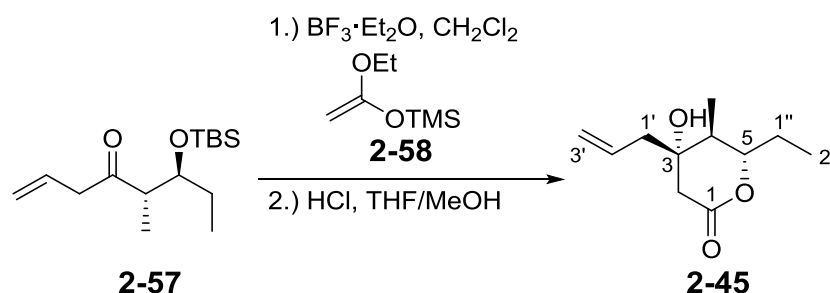
$R_f = 0.64$ (CH/EtOAc, 8:1);

$[\alpha]_D^{22} = +70.8$ (c = 1.2, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.02$ (s, 3H, TBS-CH₃), 0.03 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.85–0.89 (m, 12H, TBS-*t*Bu, 8-H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 5-CH₃), 1.42–1.54 (m, 2H, 7-H), 2.79 (dq, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H, 5-H), 3.23–3.26 (m, 2H, 3-H), 3.88 (dt, $J = 7.8, 4.4$ Hz, 1H, 6-H), 5.09 (ddt, $J = 17.2, 3.2, 1.6$ Hz, 1H, 1-H), 5.16 (ddt, $J = 10.3, 2.9, 1.4$ Hz, 1H, 1-H), 5.87–5.97 (m, 1H, 2-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.9$ (TBS-CH₃), -4.6 (TBS-CH₃), 7.6 (C-8), 12.7 (5-CH₃), 18.0 (TBS-C_{quart.}), 25.8 (TBS-*t*Bu), 26.2 (C-7), 48.5 (C-3), 49.7 (C-5), 74.5 (C-6), 118.4 (C-1), 130.8 (C-2), 211.8 (C-4);

HRMS (ESI): [M+CH₃OH+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₃₀O₂Si 293.19073, gefunden 293.19104.

7.3.97 (4*S*,5*S*,6*S*)-4-Allyl-6-ethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**2-45**)

Zu einer Lösung aus Keton **2-57** (100 mg, 0.370 mmol, 1.0 äq) in abs. CH_2Cl_2 (2 ml) wird bei -85°C TMS-Ketenacetal **2-58**¹⁴² (120 μl , 0.740 mmol, 2.0 äq) und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (70 μl , 0.555 mmol, 1.5 äq) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei -85°C gerührt bevor man diese bei RT mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung (3 ml) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (dreimal je 5 ml) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig entfernt. Das Rohprodukt wird in THF (3 ml) aufgenommen und mit MeOH (2 ml) und verdünnter Salzsäure (2 ml, 3N HCl) bei RT versetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei RT gerührt und anschließend mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung (10 ml) vorsichtig versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (dreimal je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (PE/EtOAc, 15:1 \rightarrow 7:1 \rightarrow 1:1) und man erhält das δ -Lacton **2-45** (41 mg, 0.207 mmol, 56% über zwei Stufen) als weißen Feststoff.

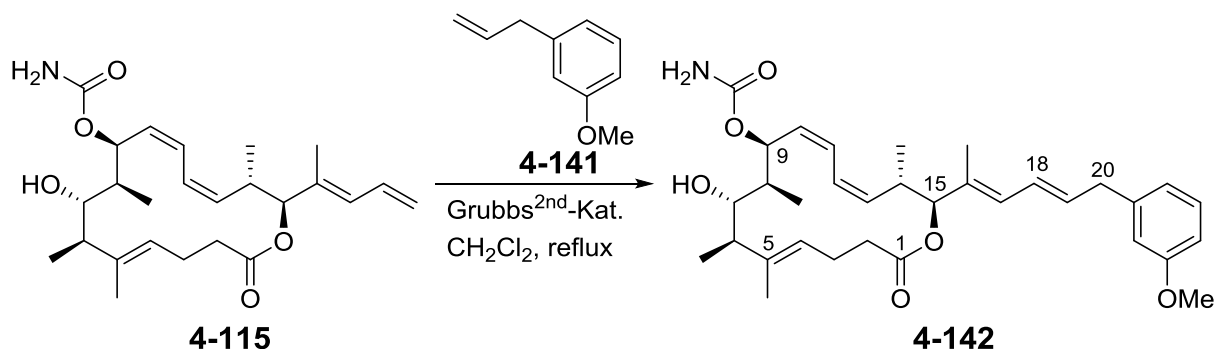
$R_f = 0.24$ (CH/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_D^{22} = -2.9$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2), $[\alpha]_D^{23} = +3.7$ ($c = 0.6$, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $2''\text{-CH}_3$), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.57–1.68 (m, 1H, $1''\text{-H}$), 1.81–1.96 (m, 2H, $1''\text{-H}$, 4-H), 2.18 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, $1'\text{-H}$), 2.32 (ddd, $J = 13.8, 7.8, 1.0$ Hz, 1H, $1'\text{-H}$), 2.39 (dd, $J = 16.8, 1.3$ Hz, 1H, $1'\text{-H}$), 2.79 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, $1'\text{-H}$), 3.94 (ddd, $J = 10.2, 7.2, 3.2$ Hz, 1H, 5-H), 5.22 (ddt, $J = 17.0, 2.9, 1.4$ Hz, 1H, $3'\text{-H}$), 5.30 (ddt, $J = 10.2, 1.7, 0.8$ Hz, 1H, $3'\text{-H}$), 5.86 (dddd, $J = 17.2, 9.9, 7.4, 7.4$ Hz, 1H, $2'\text{-H}$);

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.9$ (C-2''), 11.1 (4- CH_3), 26.8 (C-1''), 38,7 (C-1'), 42.5 (C-4), 42.8 (C-2), 71.1 (C-3), 83.6 (C-5), 121.7 (C-3'), 131.3 (C-2'), 170.2 (C-1);
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 221.11482, gefunden 221.11509.

7.3.98 Seitenketten-Analoga **4-142**



Es wird die Kernstruktur **4-115** (1.7 mg, 3.9 μmol , 1 äq) und **4-141** (3.1 mg, 21.3 μmol , 5.5 äq) in abs. CH_2Cl_2 (0.5 ml) gelöst und mit Grubbs^{2nd}-Katalysator (0.3 mg, 0.4 μmol , 10 mol-%) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter vermindertem Druck vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1) und man erhält das Produkt **4-142** (1.0 mg, 1.8 μmol , 46%) als gräulichen Feststoff, der sich schnell zersetzt.

$R_f = 0.41$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 13:1),

$[\alpha]_D^{21} = -17.4$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2),

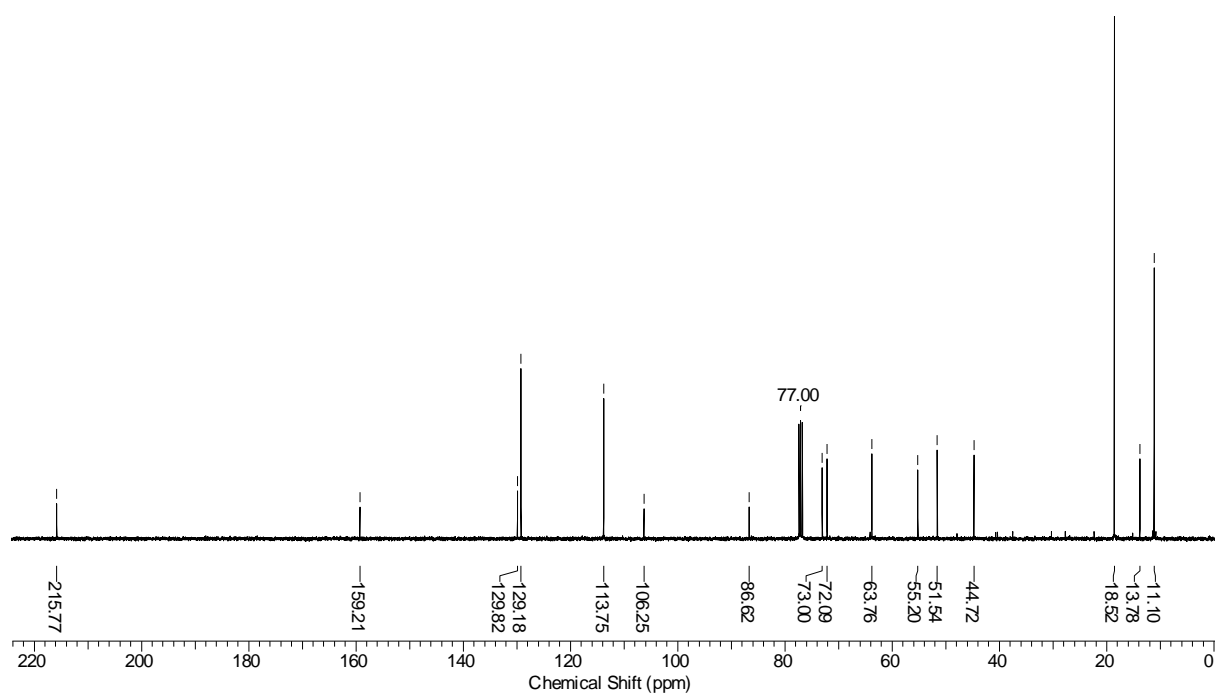
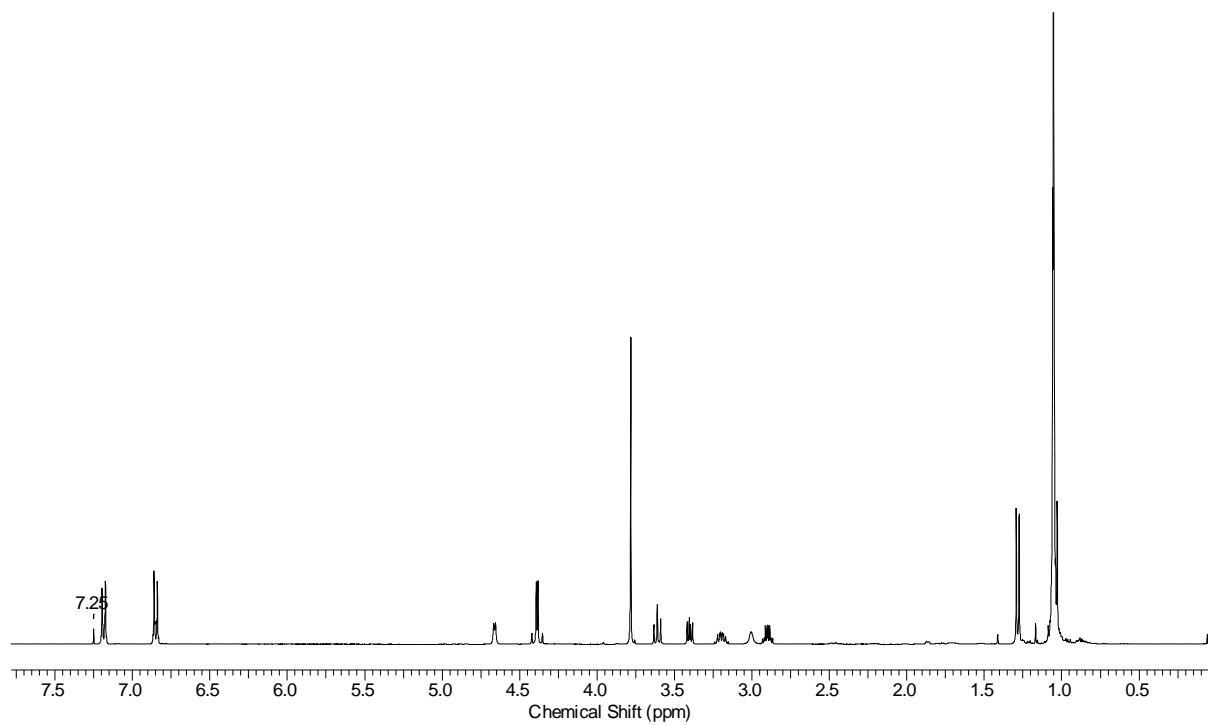
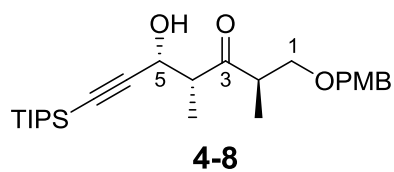
^1H -NMR (700.372 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 14- CH_3), 1.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.42 (s, 3H, 5- CH_3), 1.73–1.76 (m, 1H, 8-H), 1.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 16- CH_3), 2.14–2.23 (m, 2H, 3-H), 2.27–2.35 (m, 2H, 2-H), 2.43–2.49 (m, 1H, 6-H), 2.94–3.04 (m, 1H, 14-H), 3.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, 7-H), 3.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, 20-H), 3.77 (s, 3H, - OCH_3), 4.65 (bs, 2H, - NH_2), 5.07 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, 15-H), 5.09–5.12 (m, 1H, 4-H), 5.26 (dd, $J = 16.9, 1.8$ Hz, 1H, 19-H), 5.35–5.37 (m, 1H, 13-H), 5.51–5.57 (m, 2H, 10-H, 9-H), 5.89–5.91 (m, 1H, 17-H), 6.09 (dd, $J = 11.7, 11.7$ Hz, 1H, 11-H), 6.38 (dd, $J = 11.0, 11.0$ Hz, 1H, 12-H), 6.50–6.56 (m, 1H, 18-H), 6.70–6.78 (m, 3H, ArH), 7.17–7.21 (m, 1H, ArH);

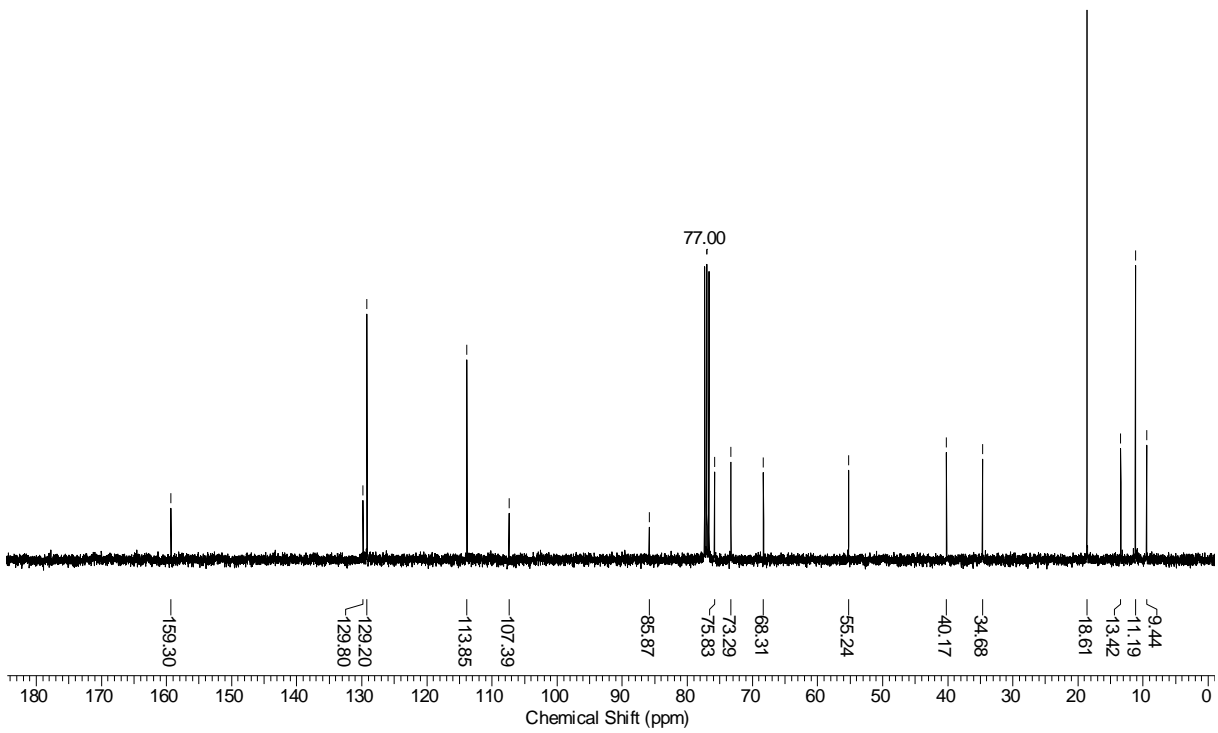
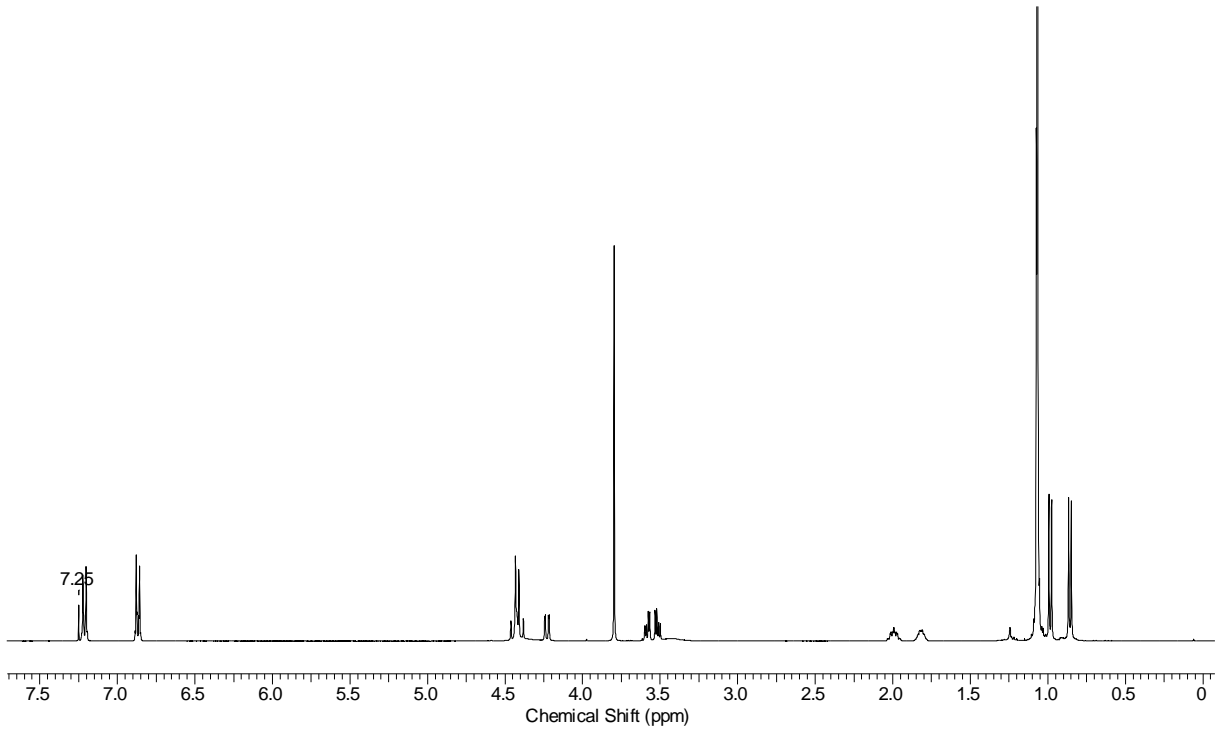
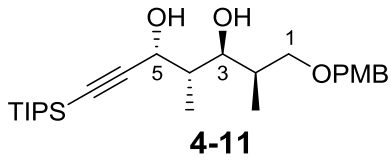
$^{13}\text{C-NMR}$ (176.128 MHz, CD_2Cl_2): δ = 11.5 (5- CH_3), 12.1 (8- CH_3), 12.7 (16- CH_3), 16.7 (6- CH_3), 16.8 (14- CH_3), 22.5 (C-3), 32.5 (C-2), 35.3 (C-14), 38.6 (C-20), 39.8 (C-8), 48.8 (C-6), 55.5 (OCH_3), 68.0 (C-9), 78.4 (C-7), 82.8 (C-15), 111.9 (Ar), 114.8 (Ar), 118.8 (C-19), 121.4 (Ar), 124.6 (C-12), 125.9 (C-4), 126.5 (C-11), 127.2 (C-10), 129.9 (Ar), 131.3 (C-17), 132.7 (C-18), 134.9 (C-16), 137.8 (C-13), 137.9 (Ar), 138.1 (C-5), 142.5 (Ar), 157.5 (Ar), 160.4 (Carbamat-CO), 172.4 (C-1);

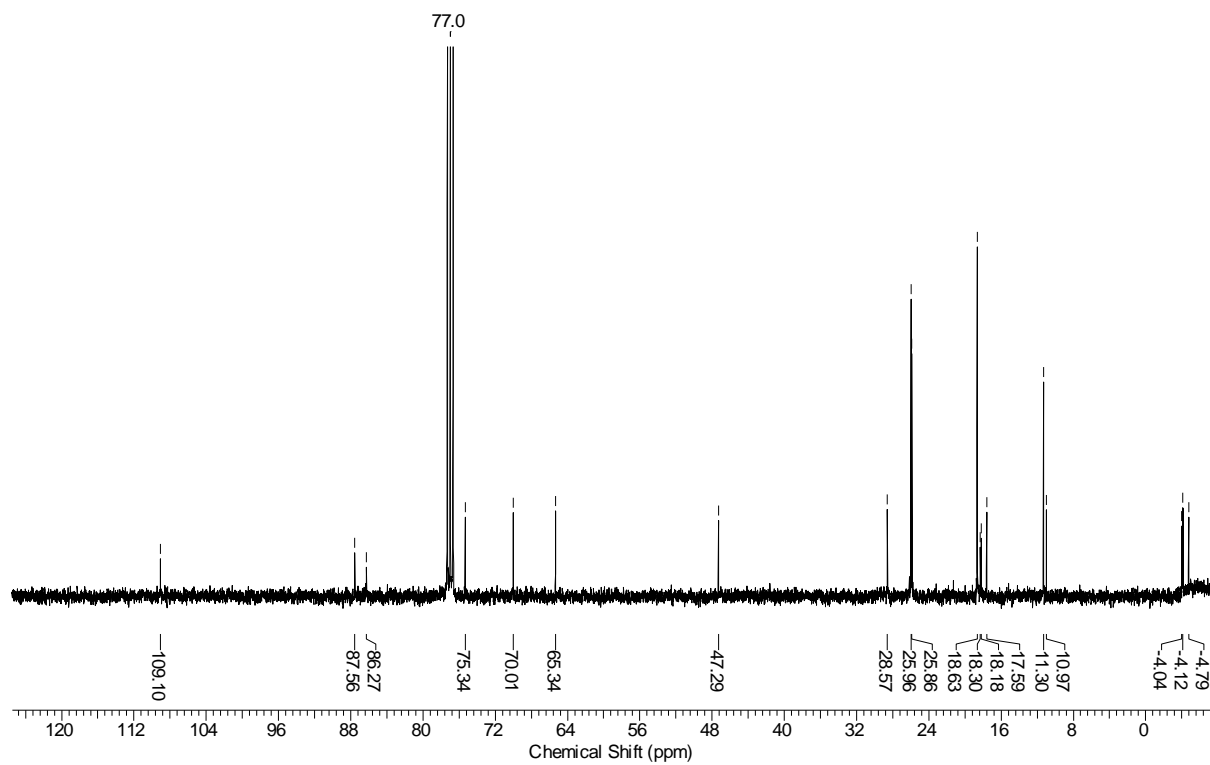
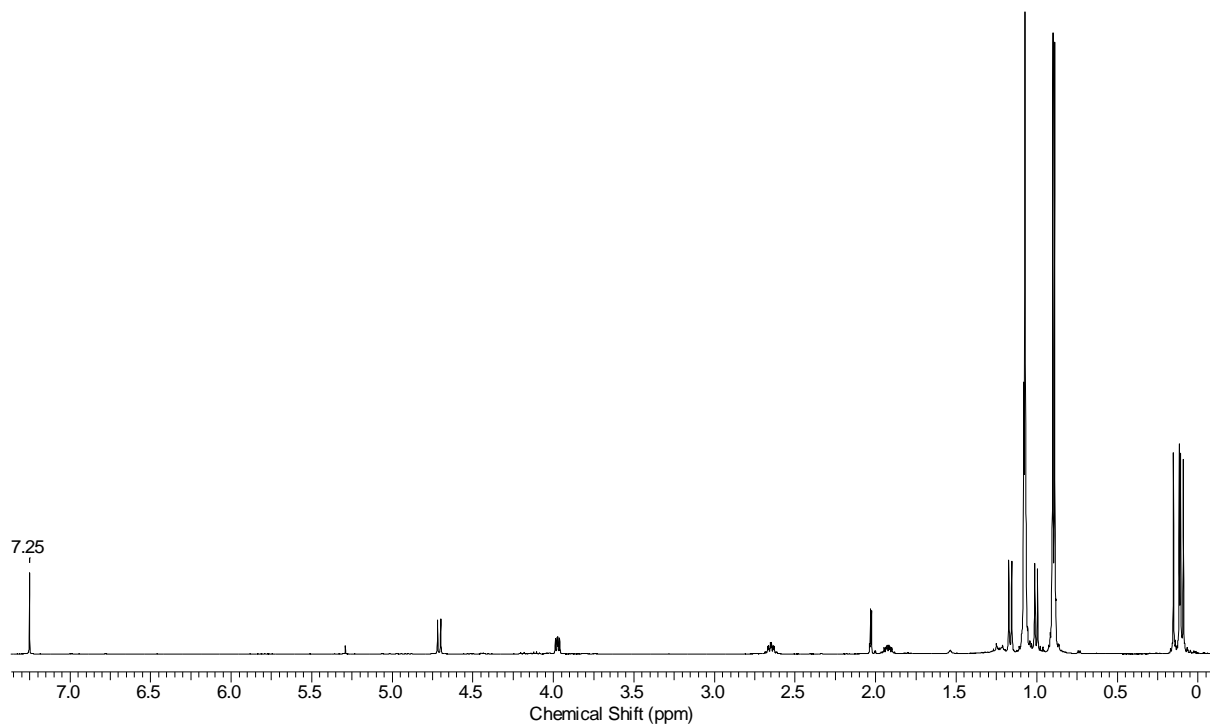
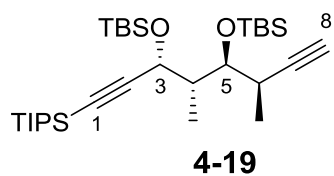
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_6$ 574.31391, gefunden 574.31356.

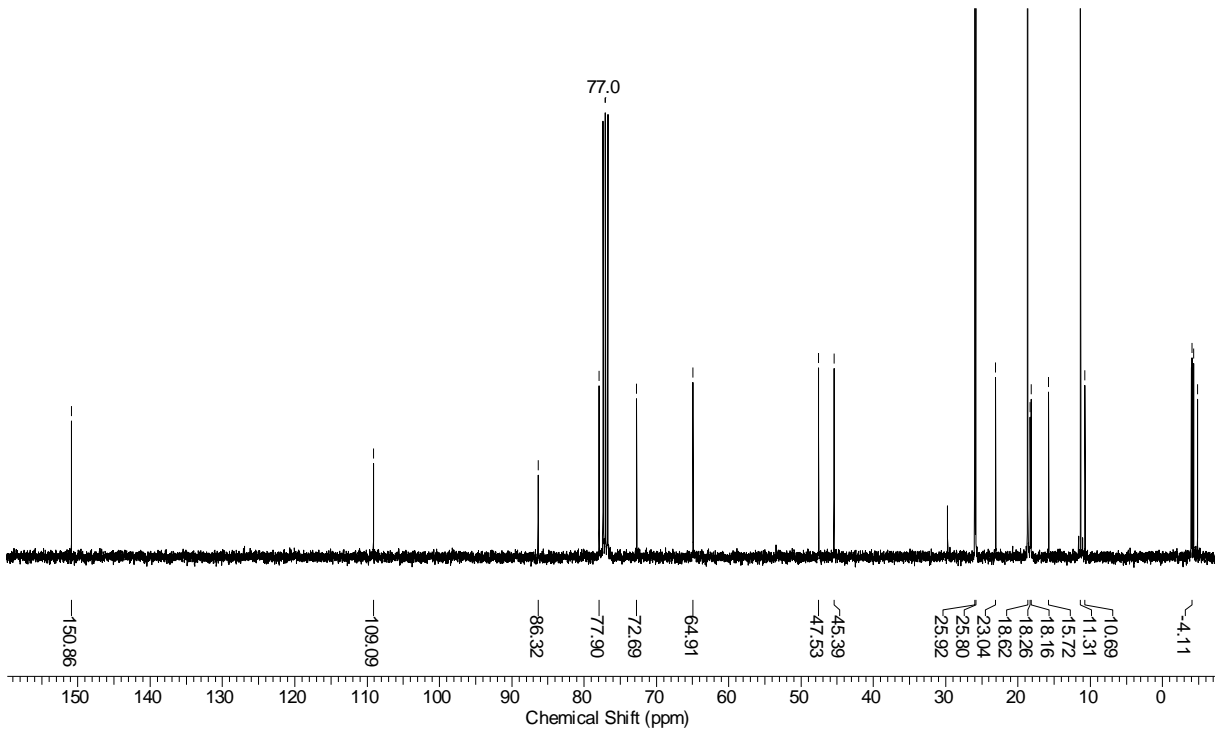
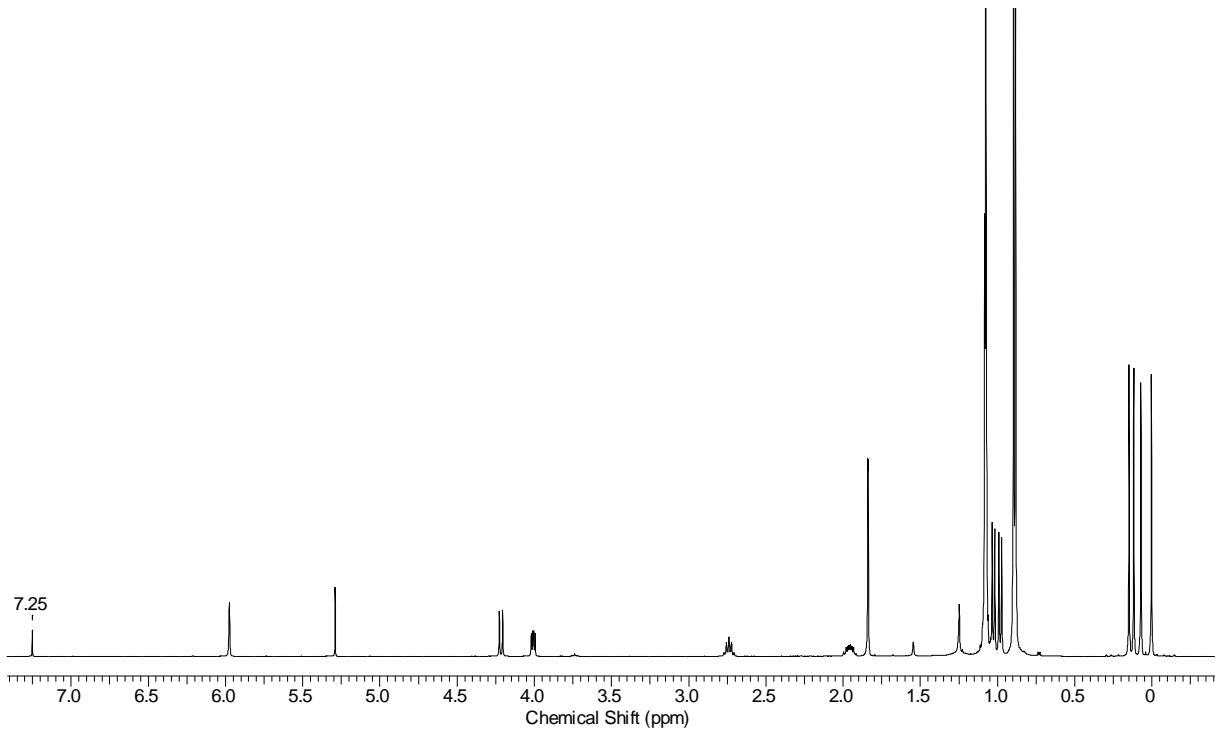
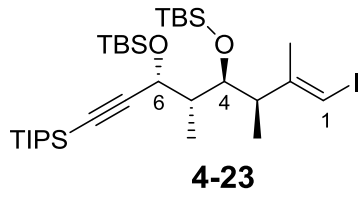
8 Spektrenanhang

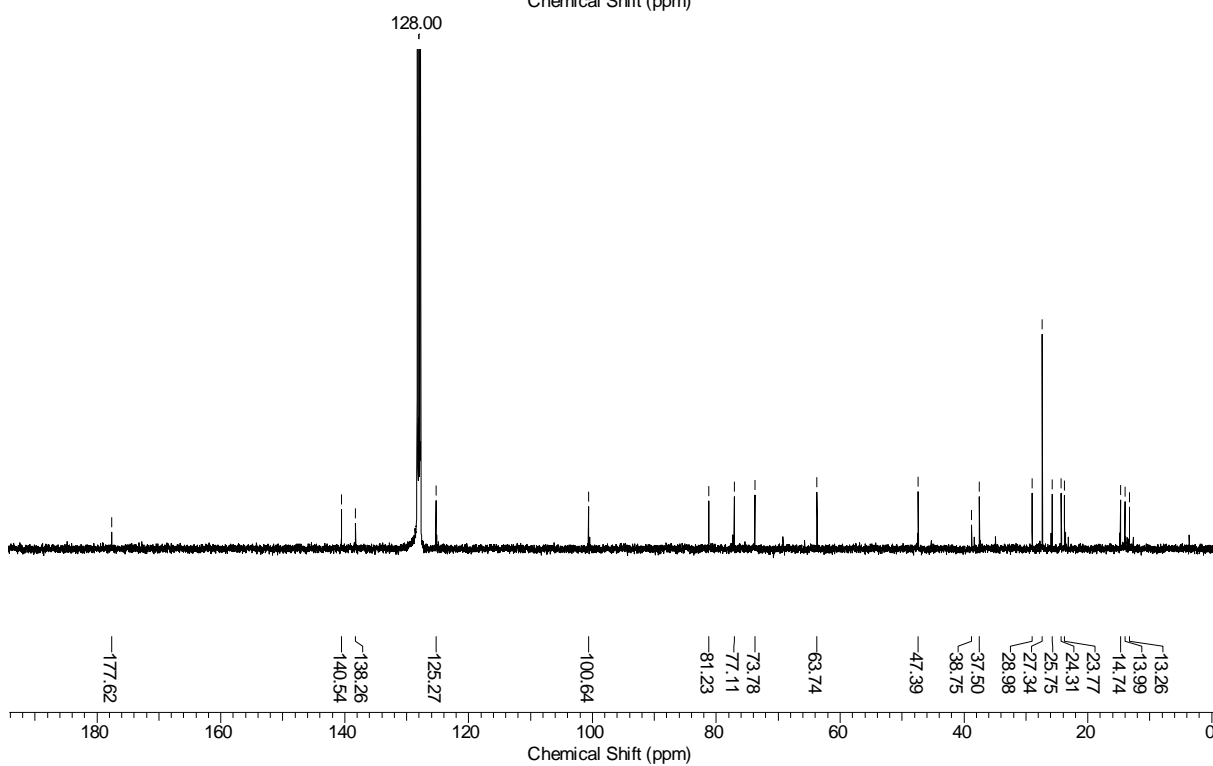
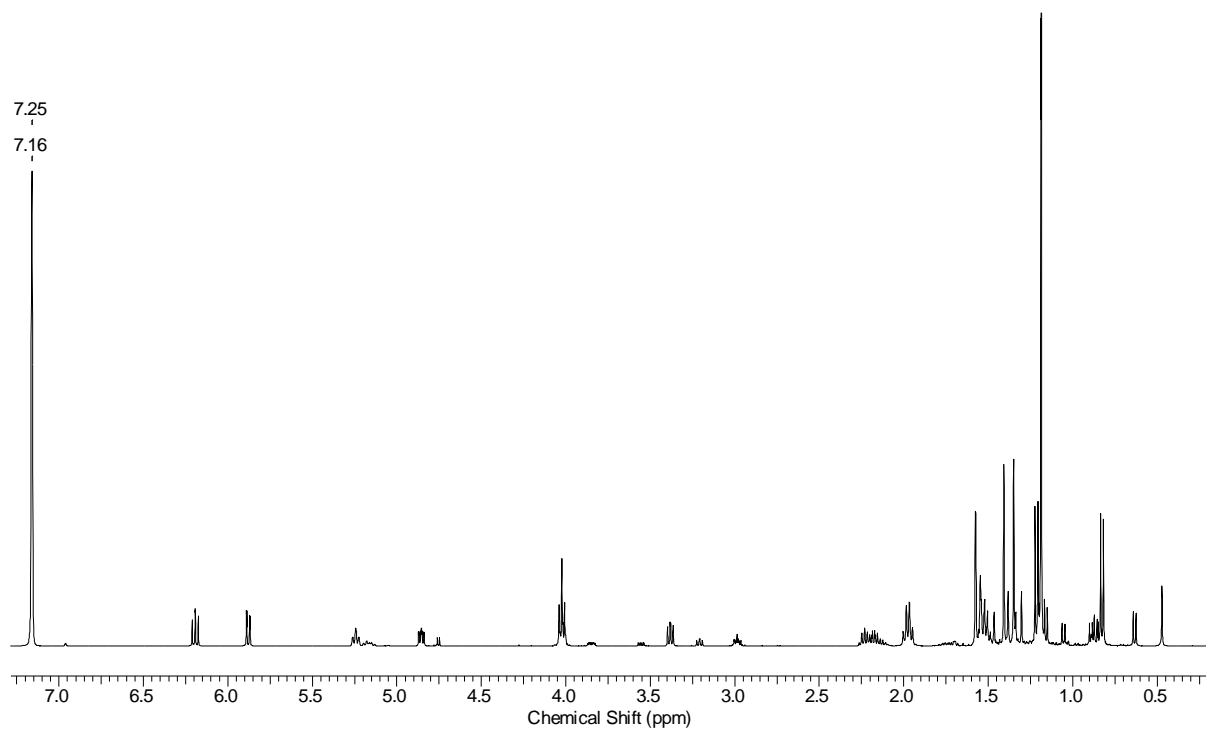
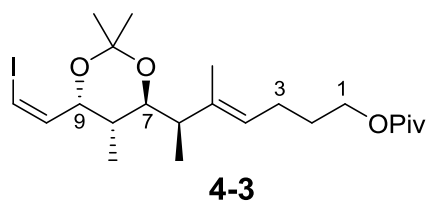
Nachfolgend sind die ^1H - und ^{13}C -Spektren wichtiger Zwischenstufen abgebildet. Es wurden bereits etliche Spektren als Anhang zur Publikation in *Organic Letters* (*Org. Lett.* **2016**, *18*, 3146-3149) in der *Supporting Information* abgebildet. Zudem werden in einer nachfolgenden Publikation weitere NMR-Spektren folgen.

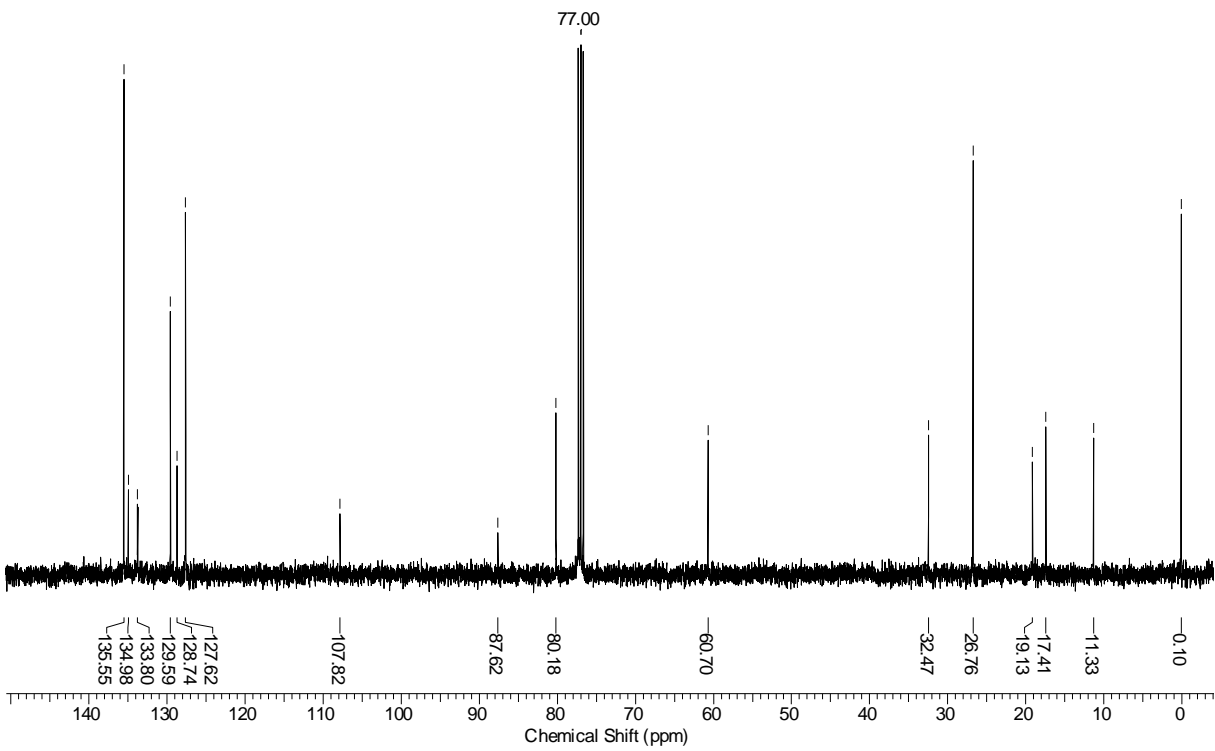
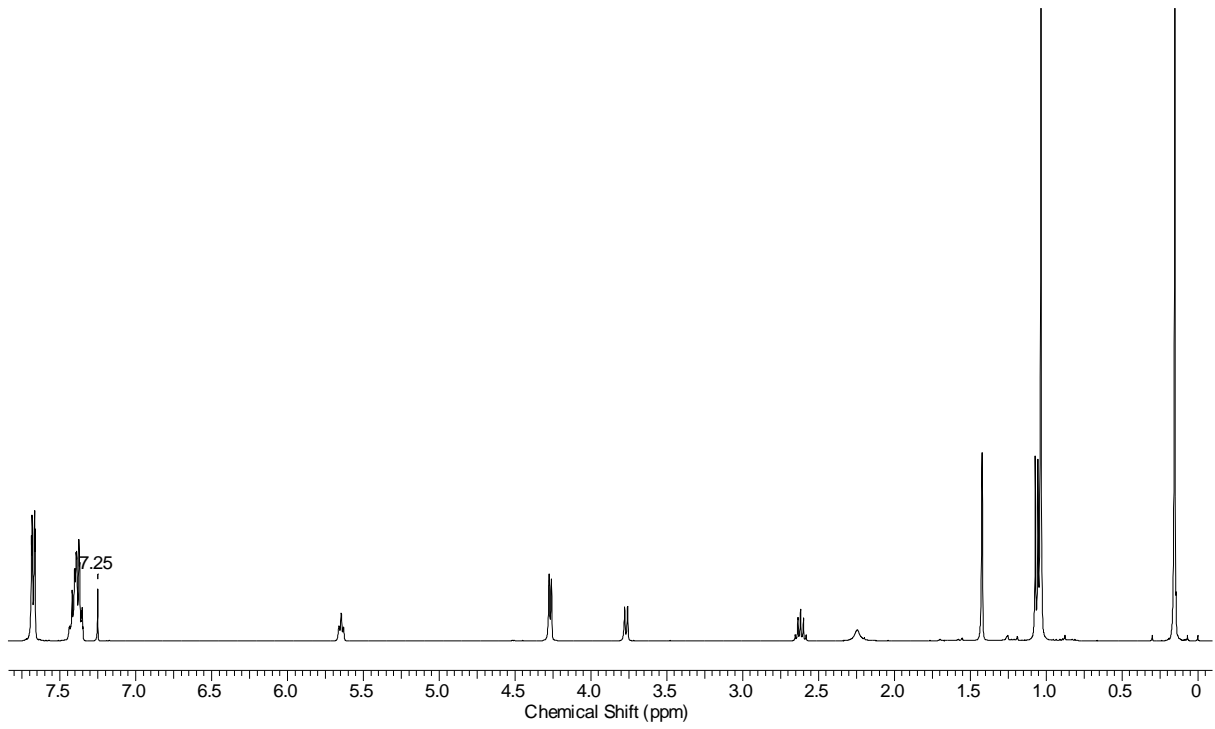
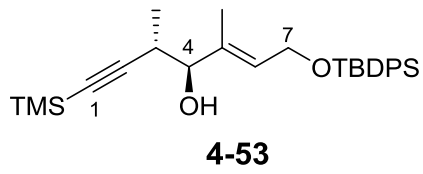


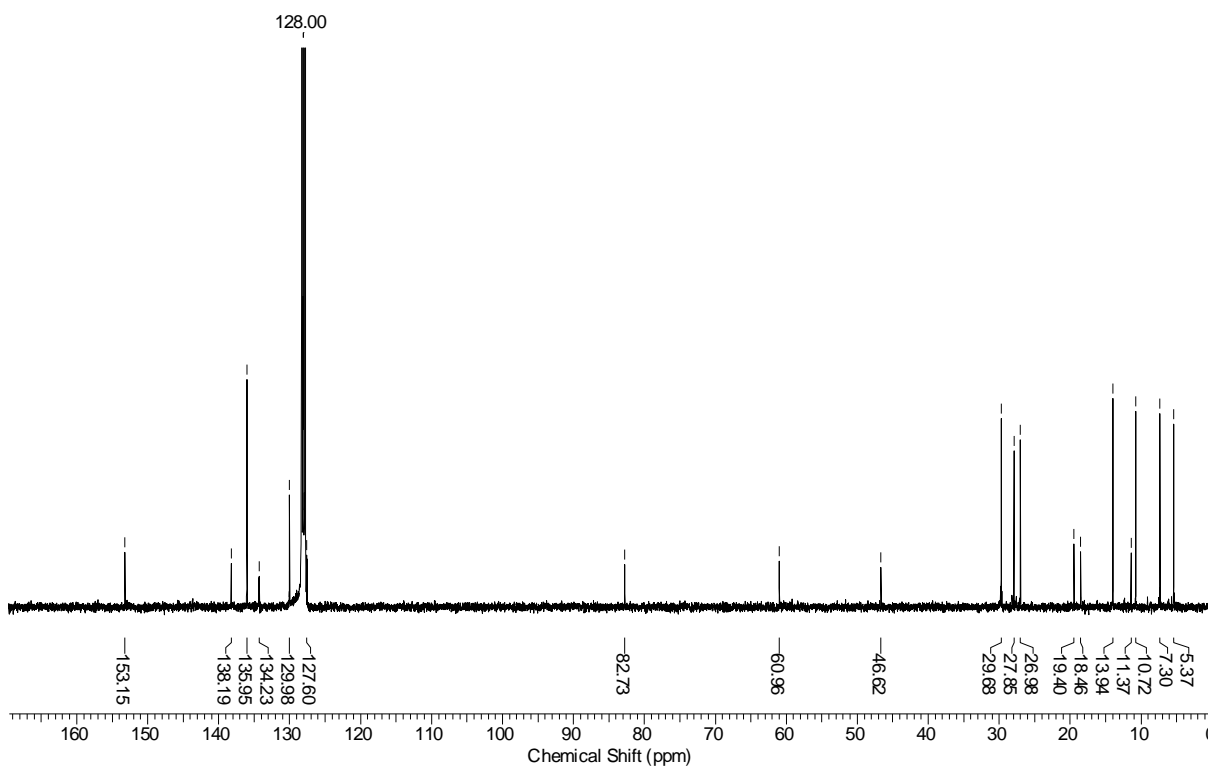
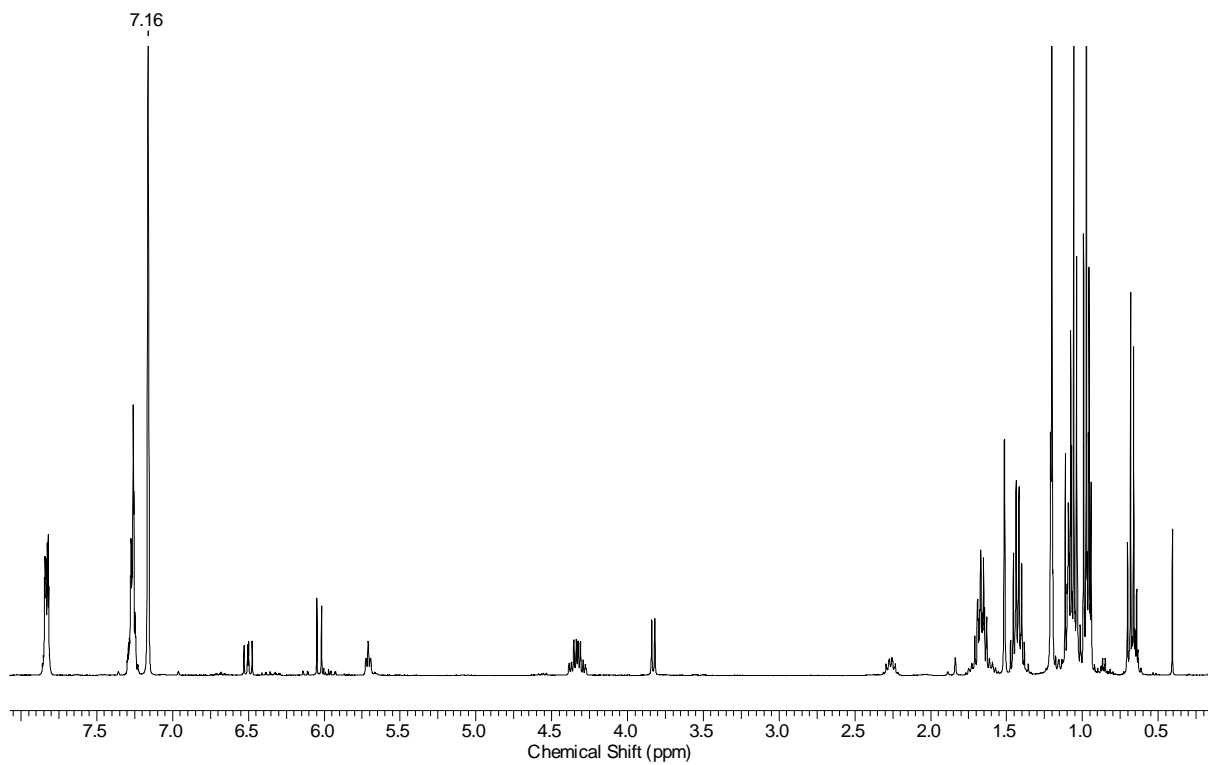
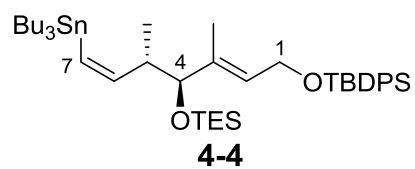


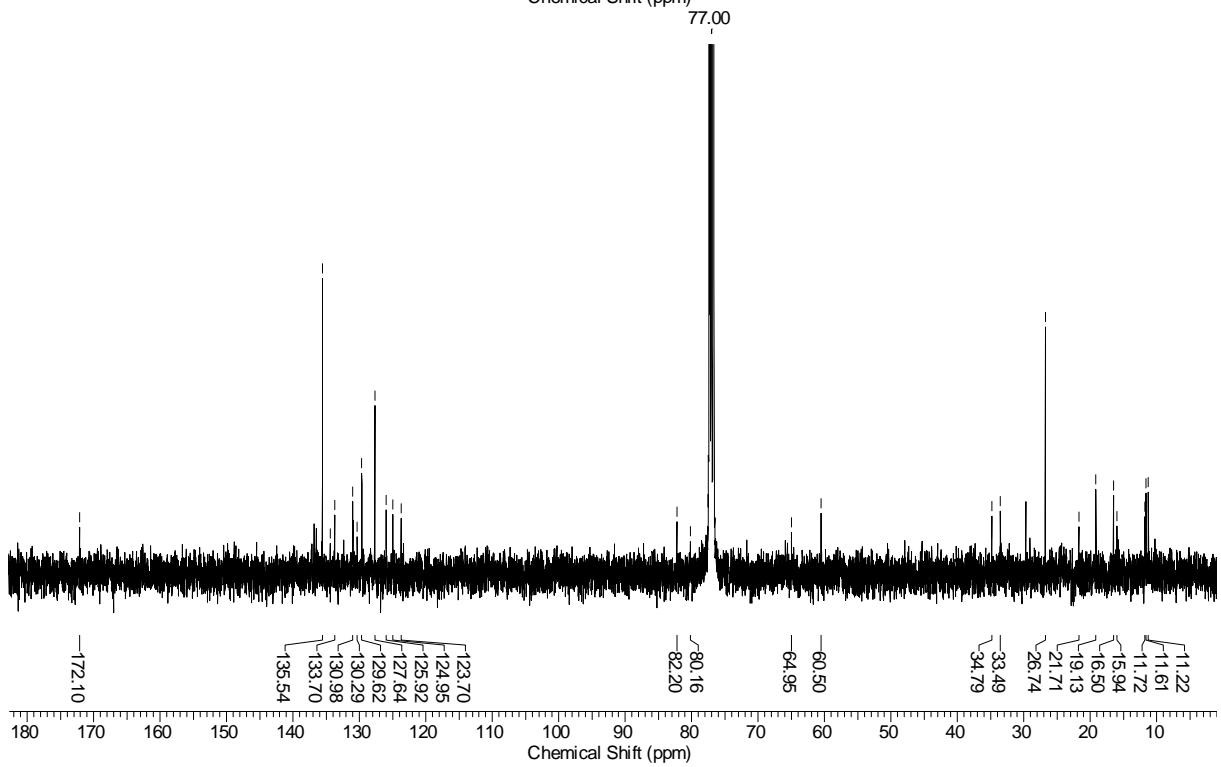
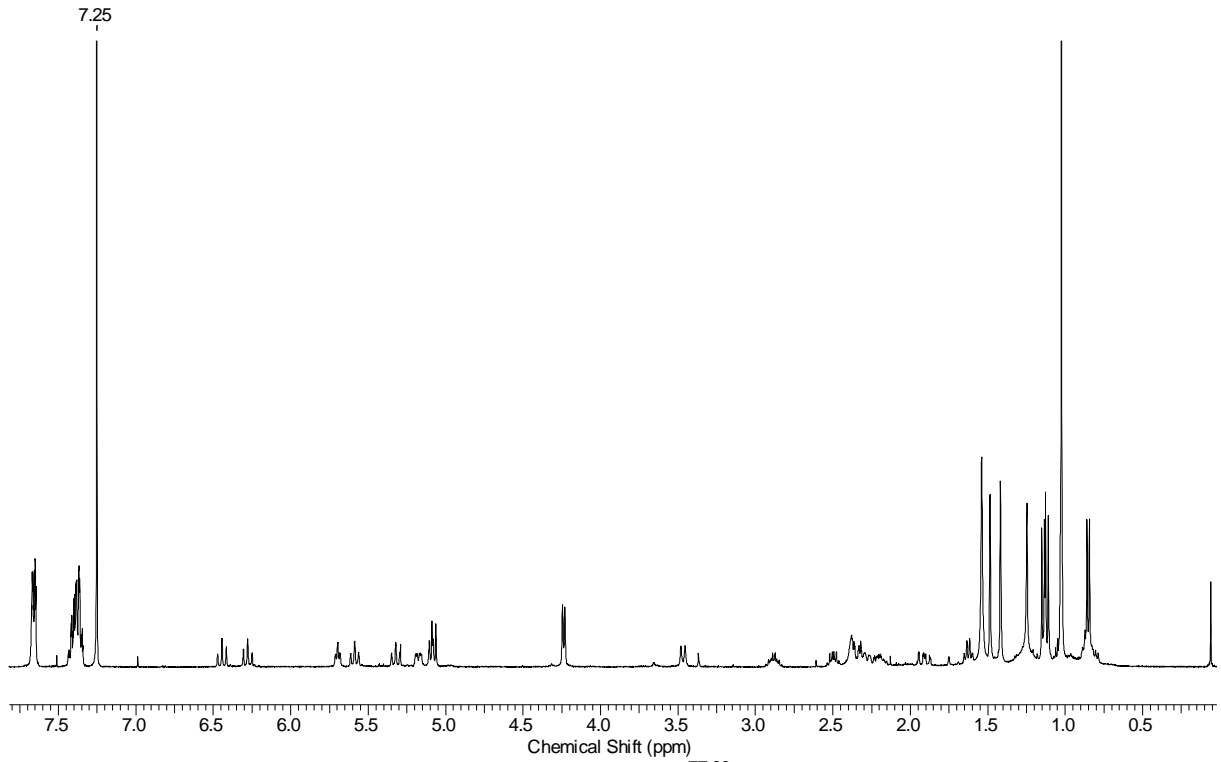
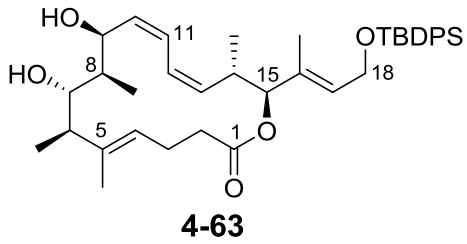


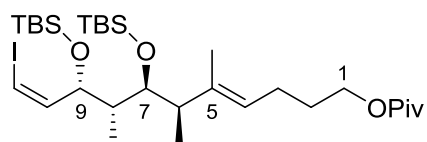




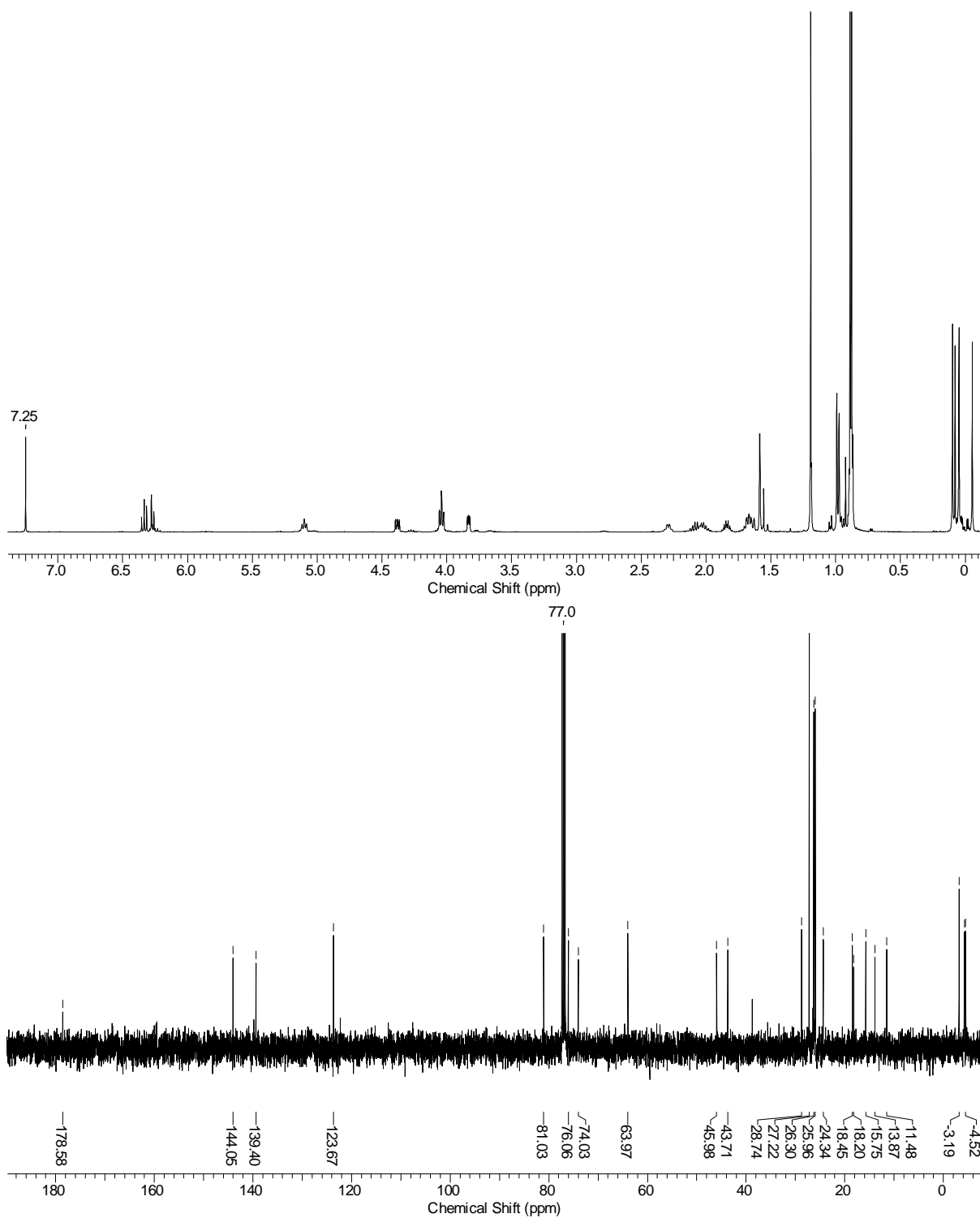


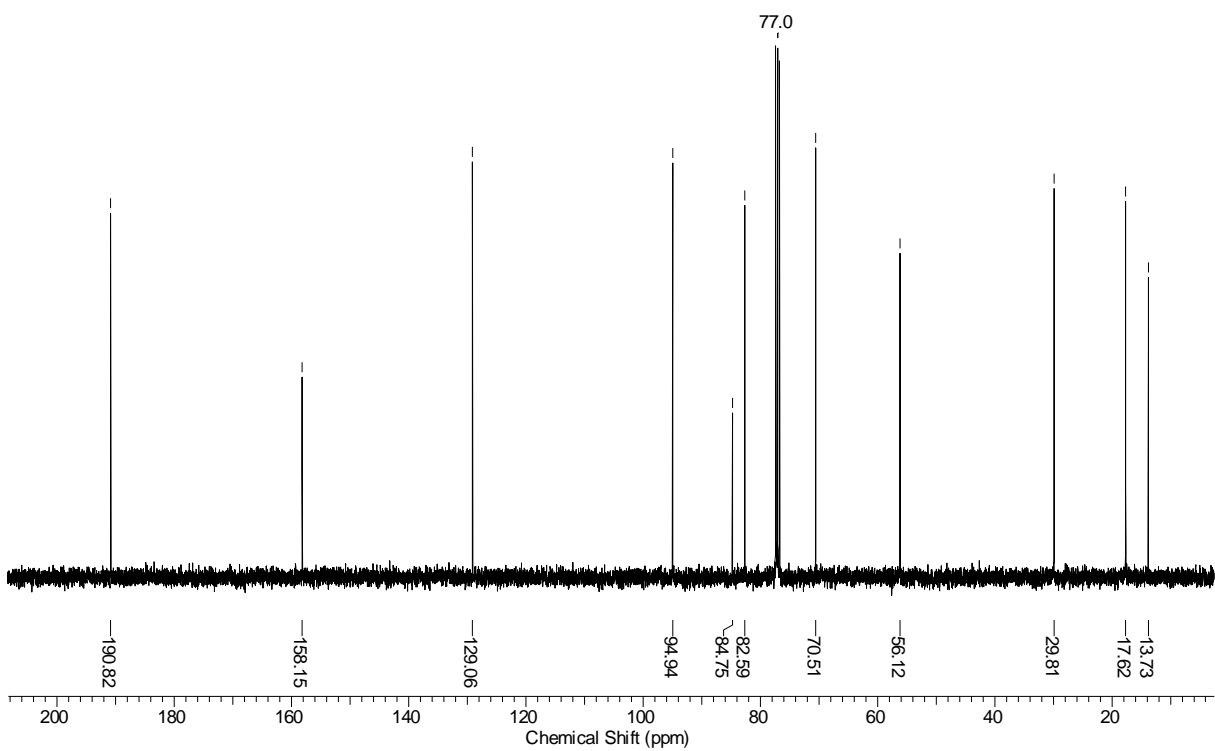
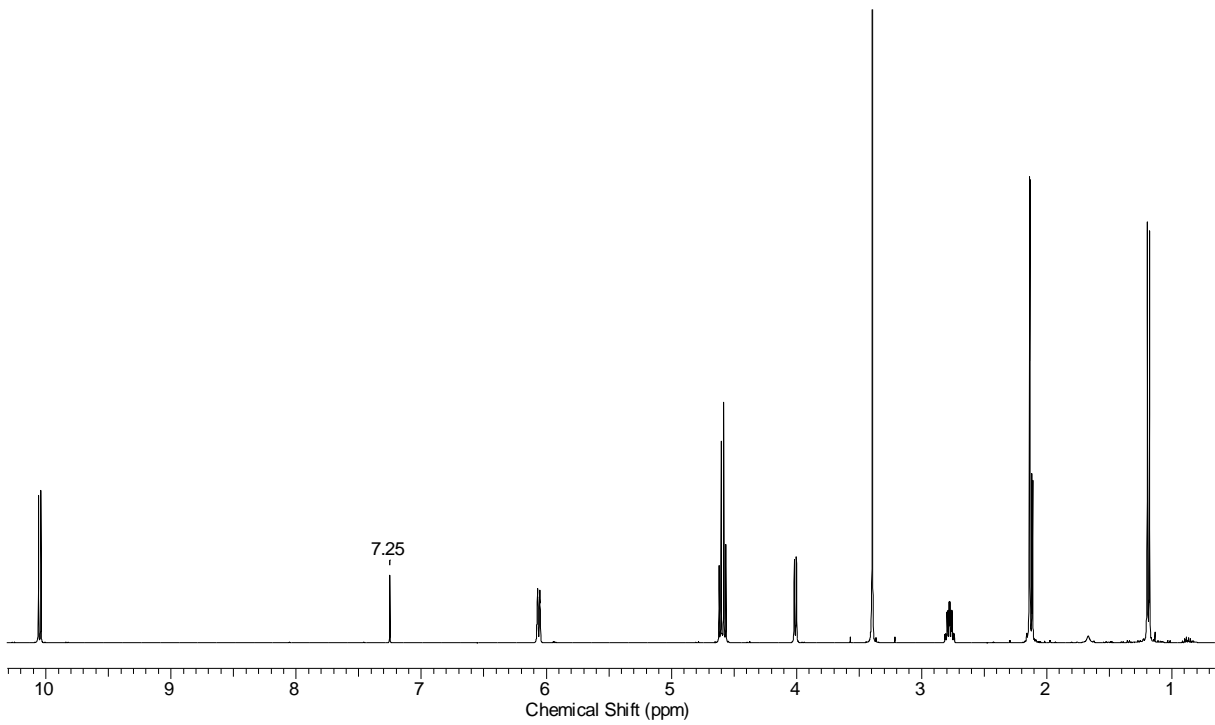
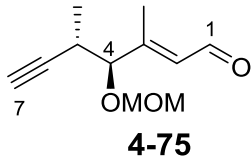


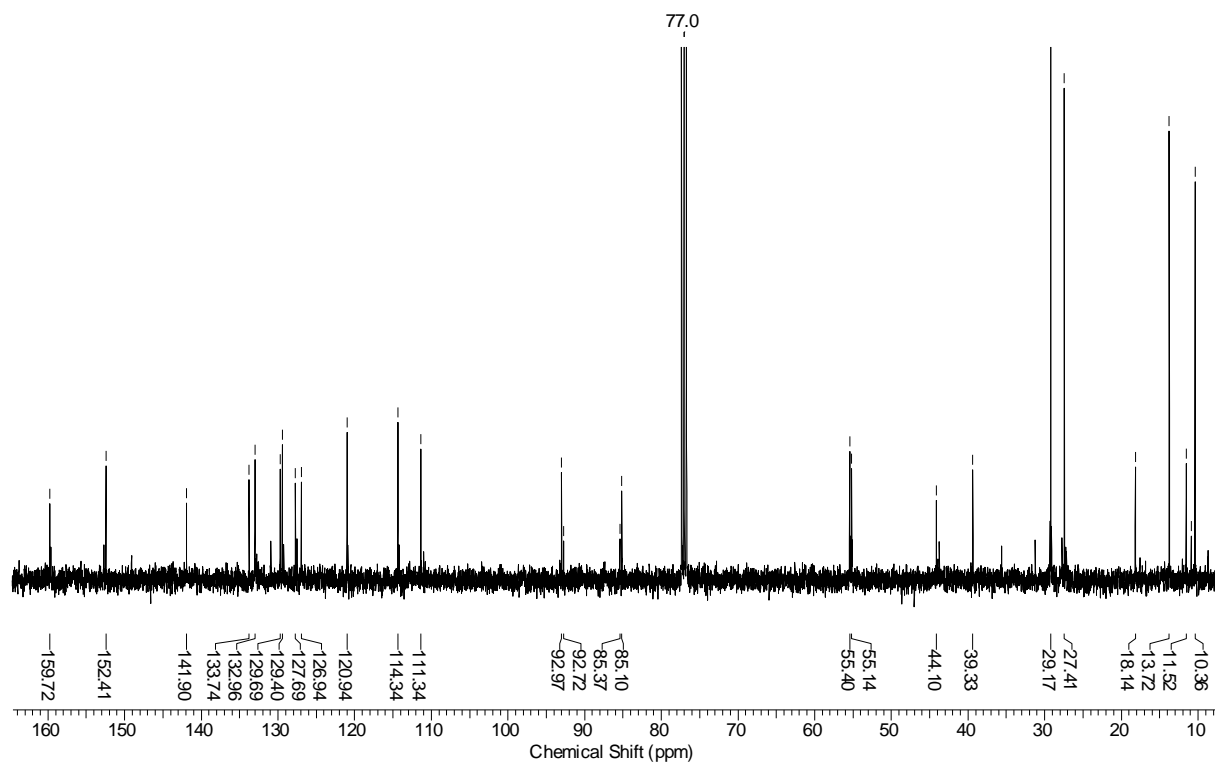
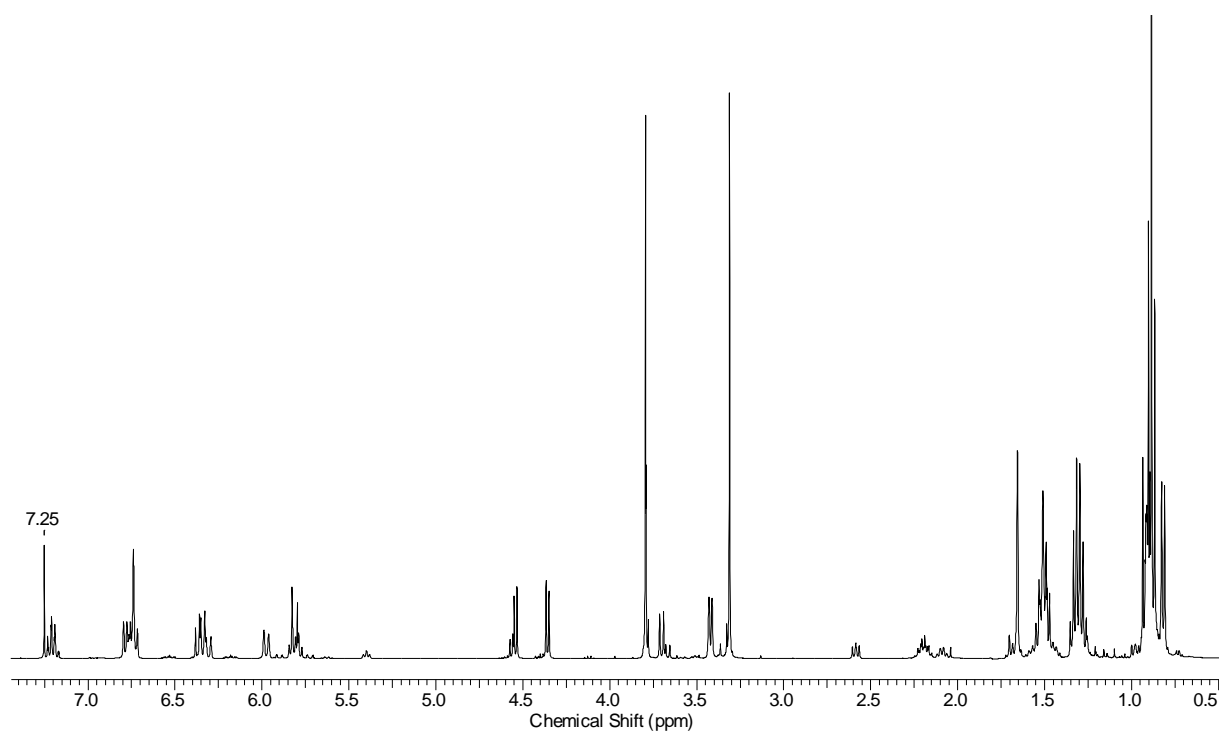
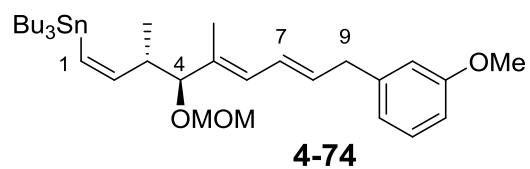


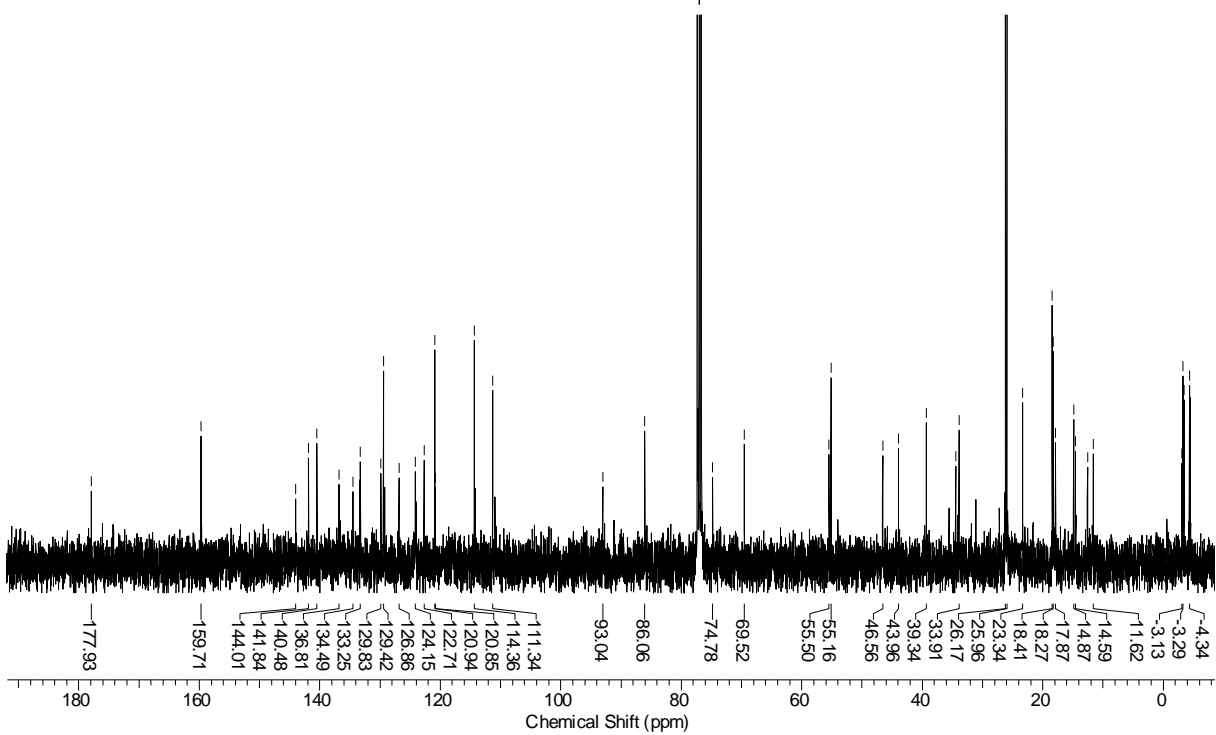
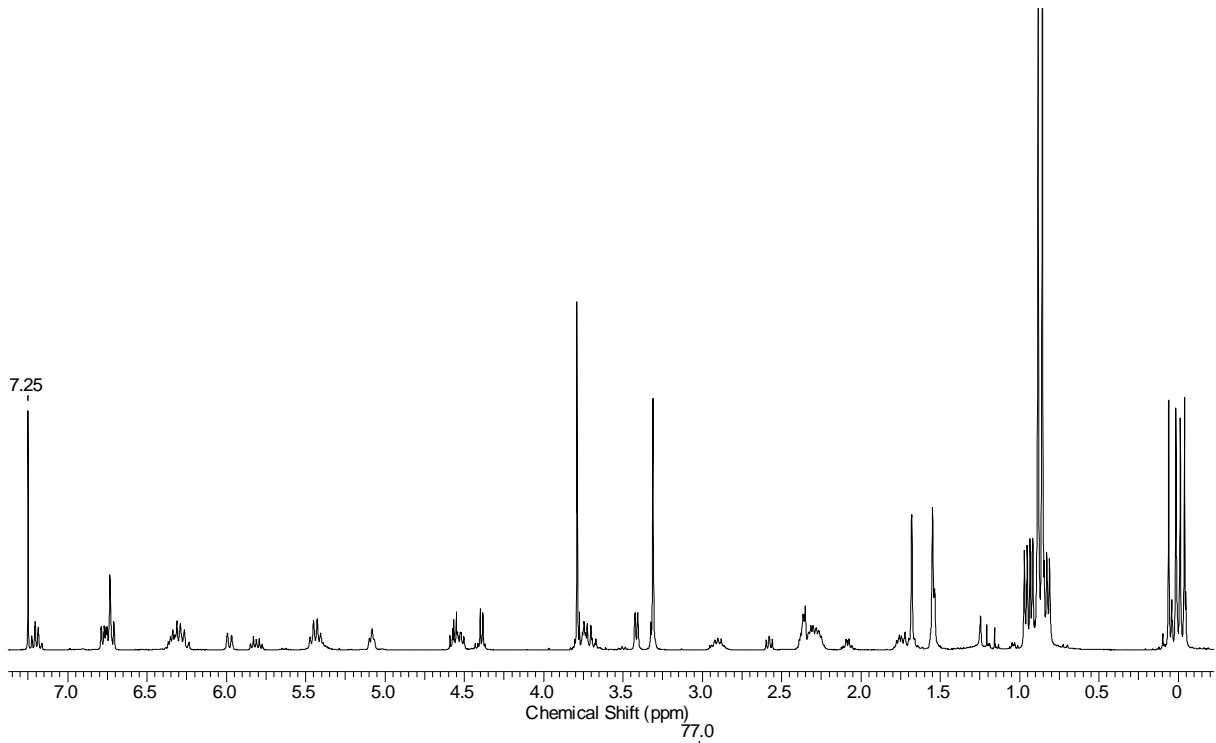
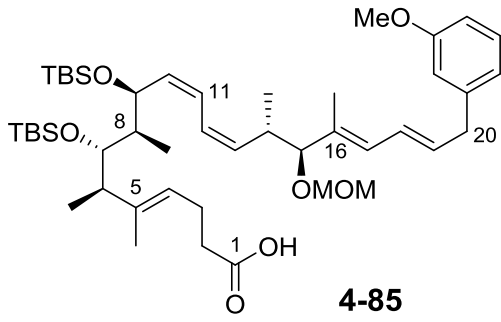


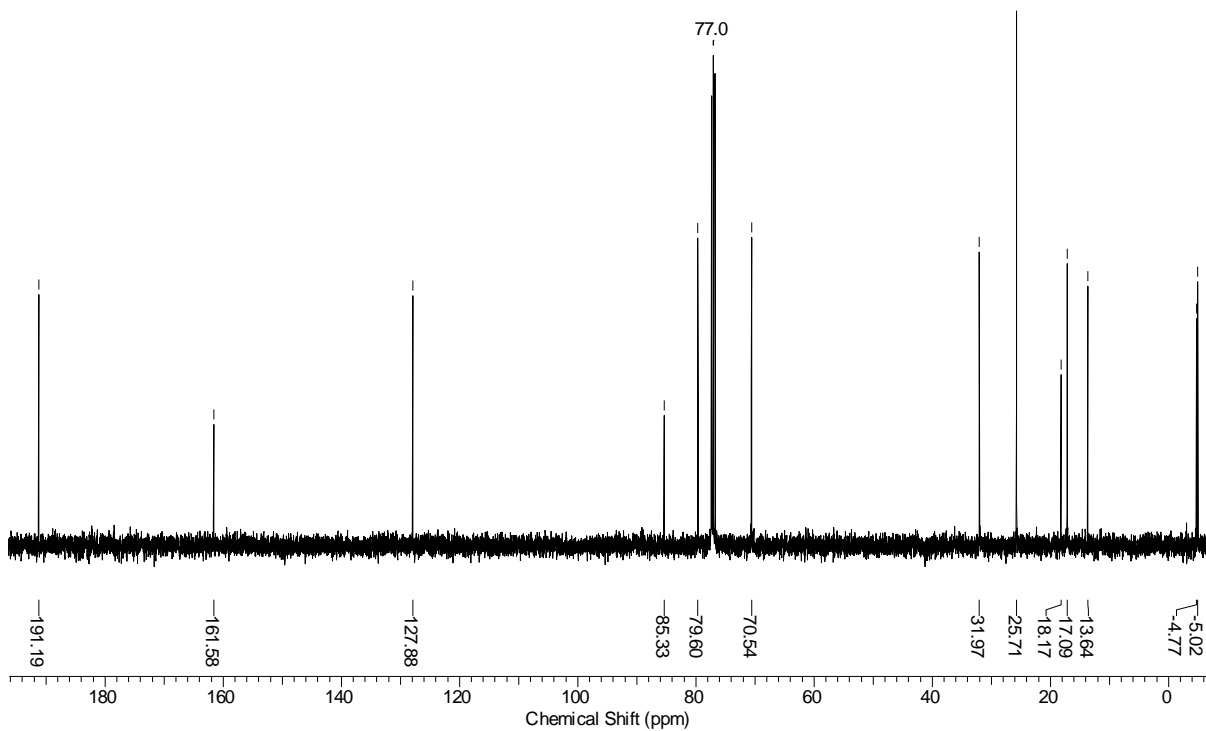
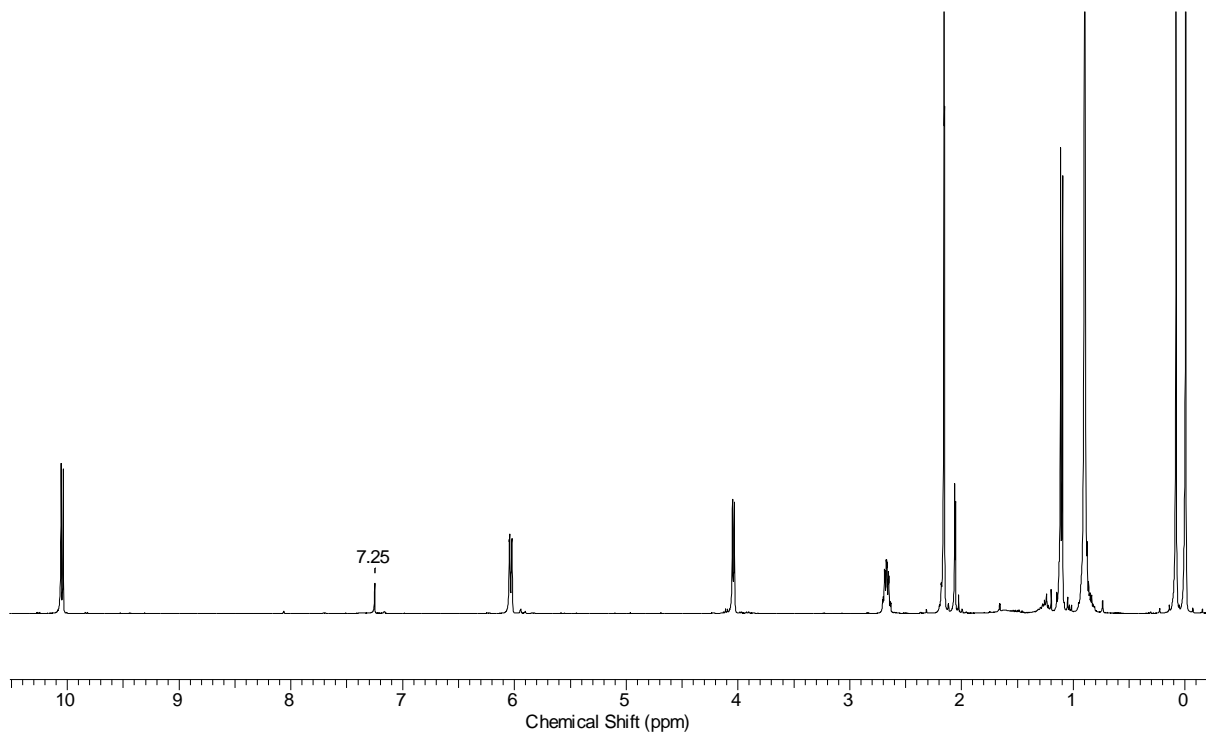
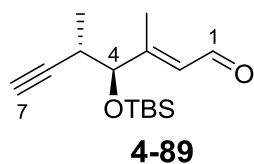
4-73

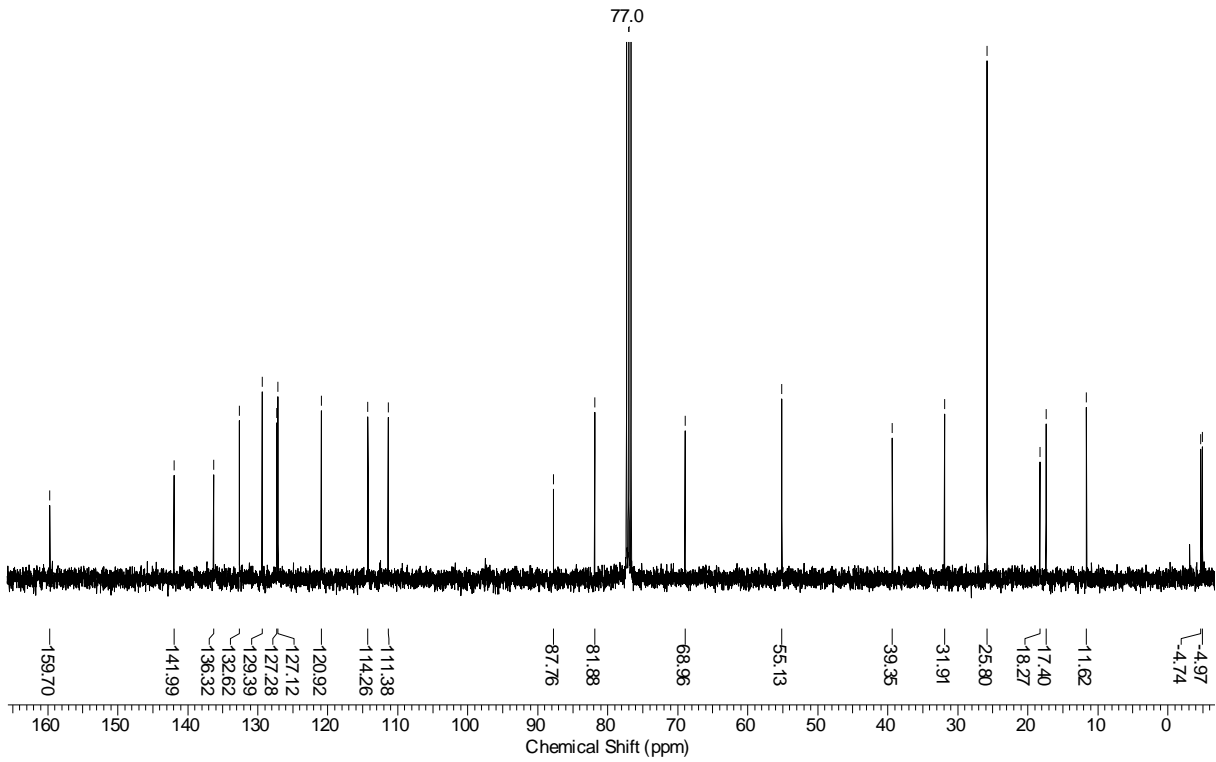
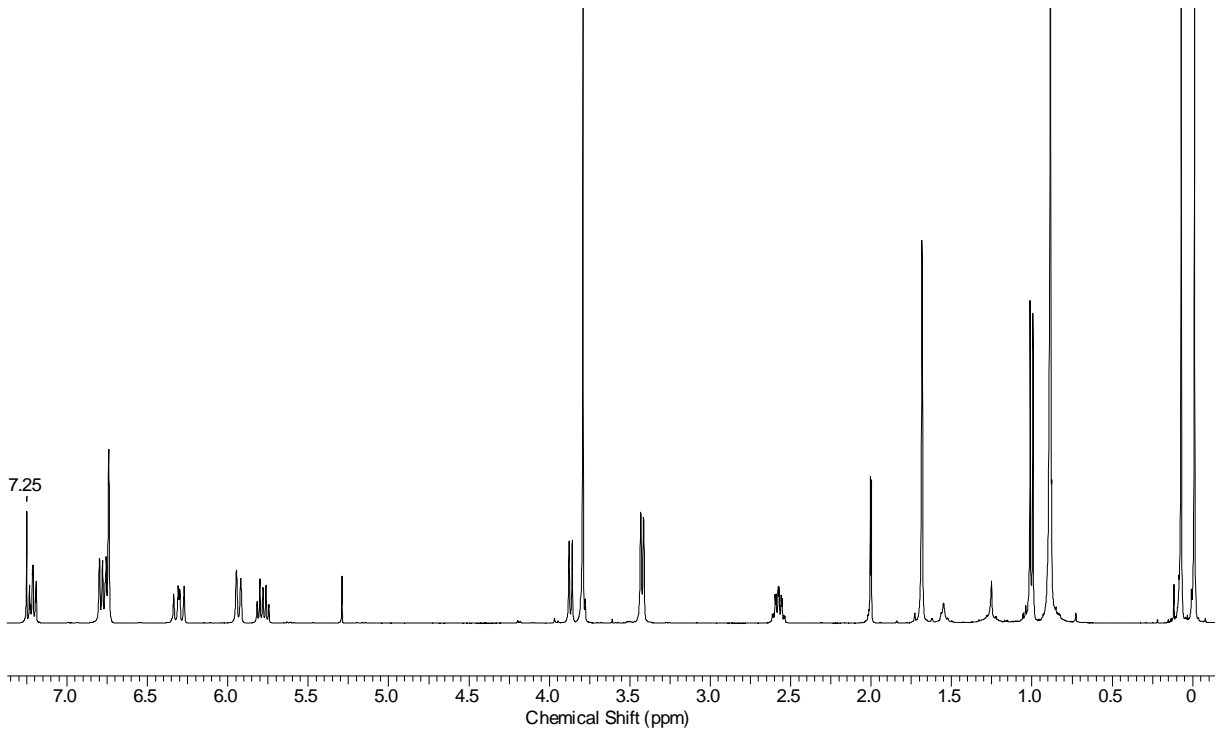
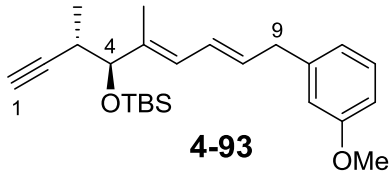


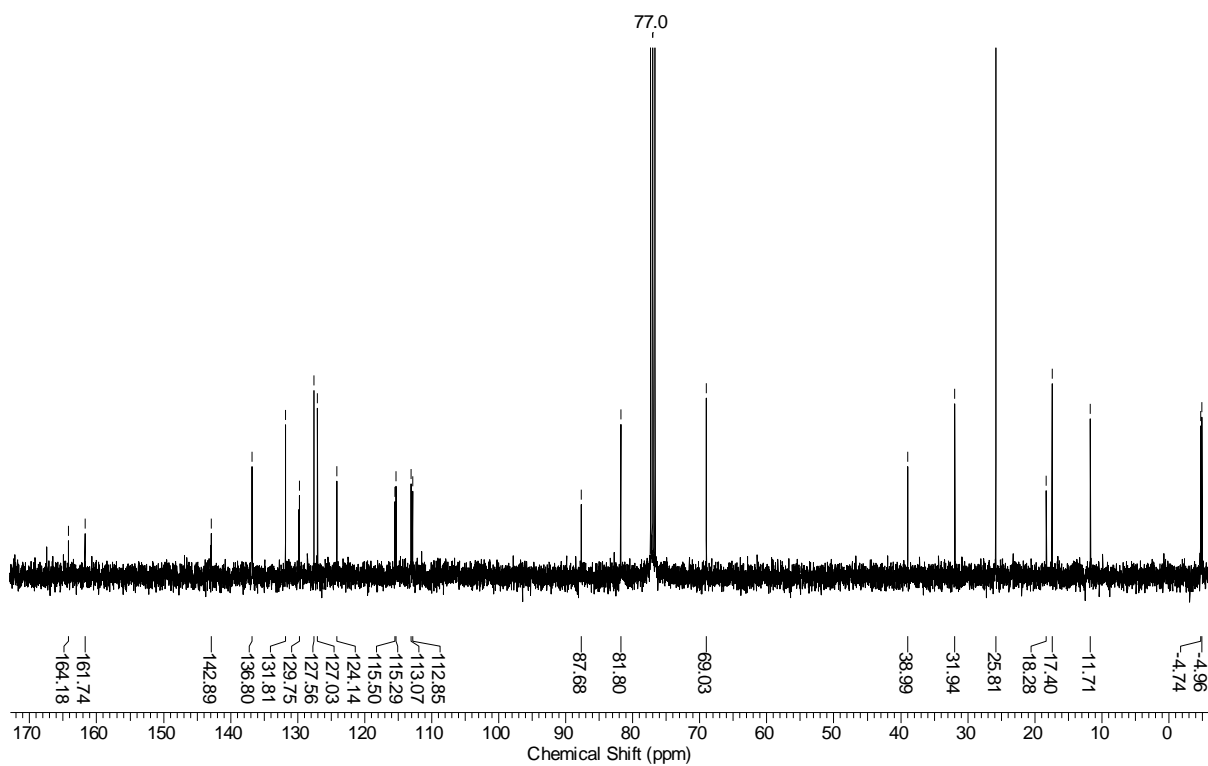
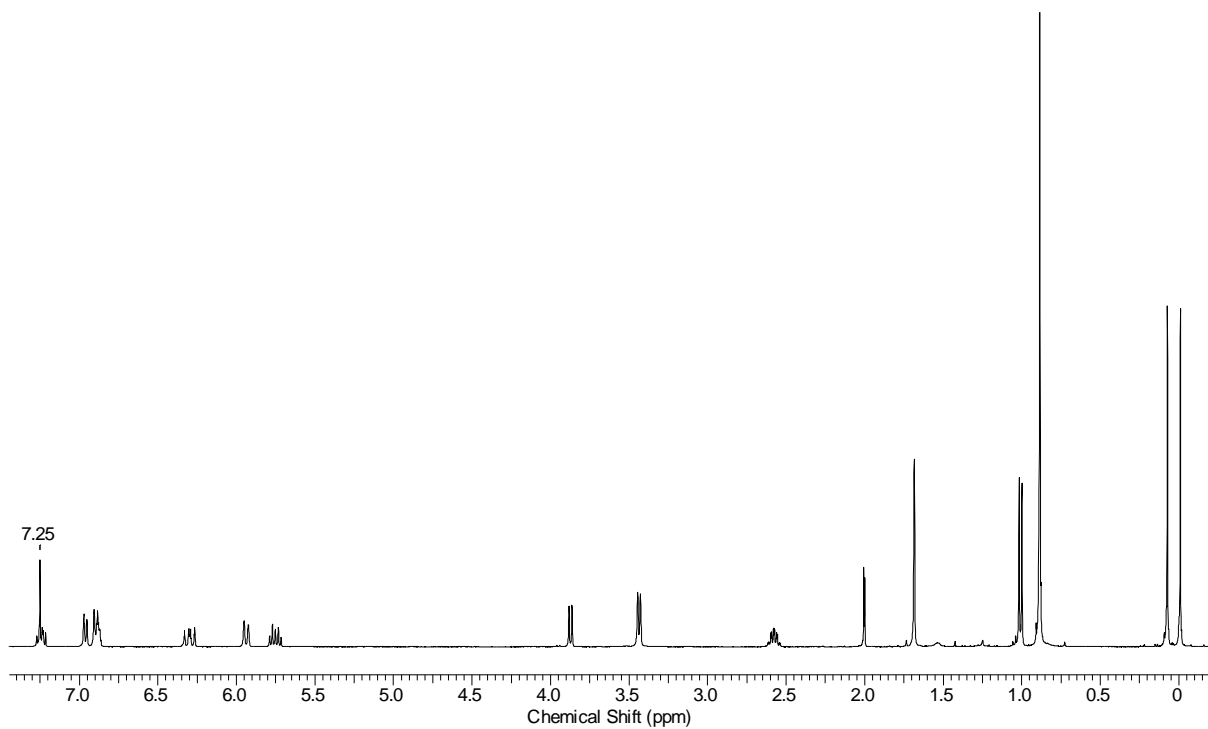
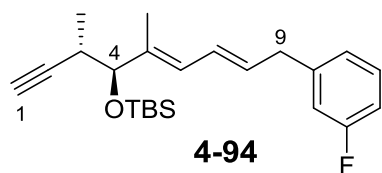


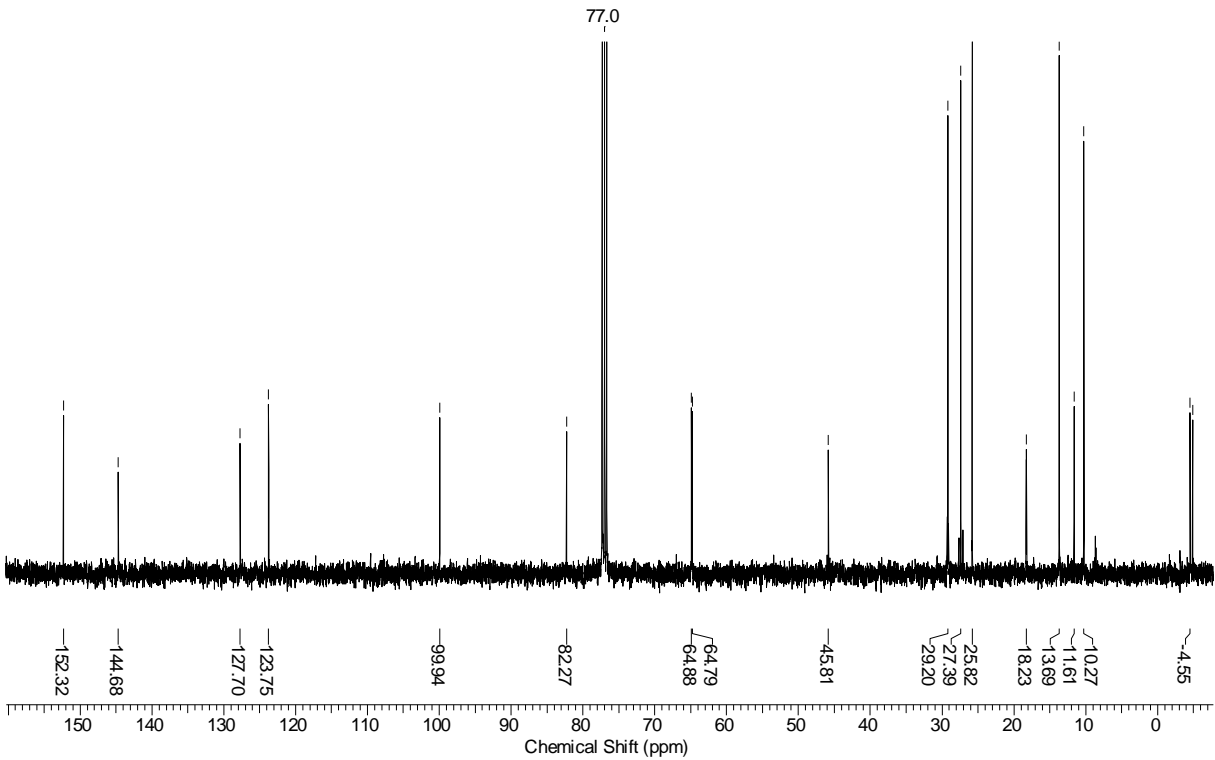
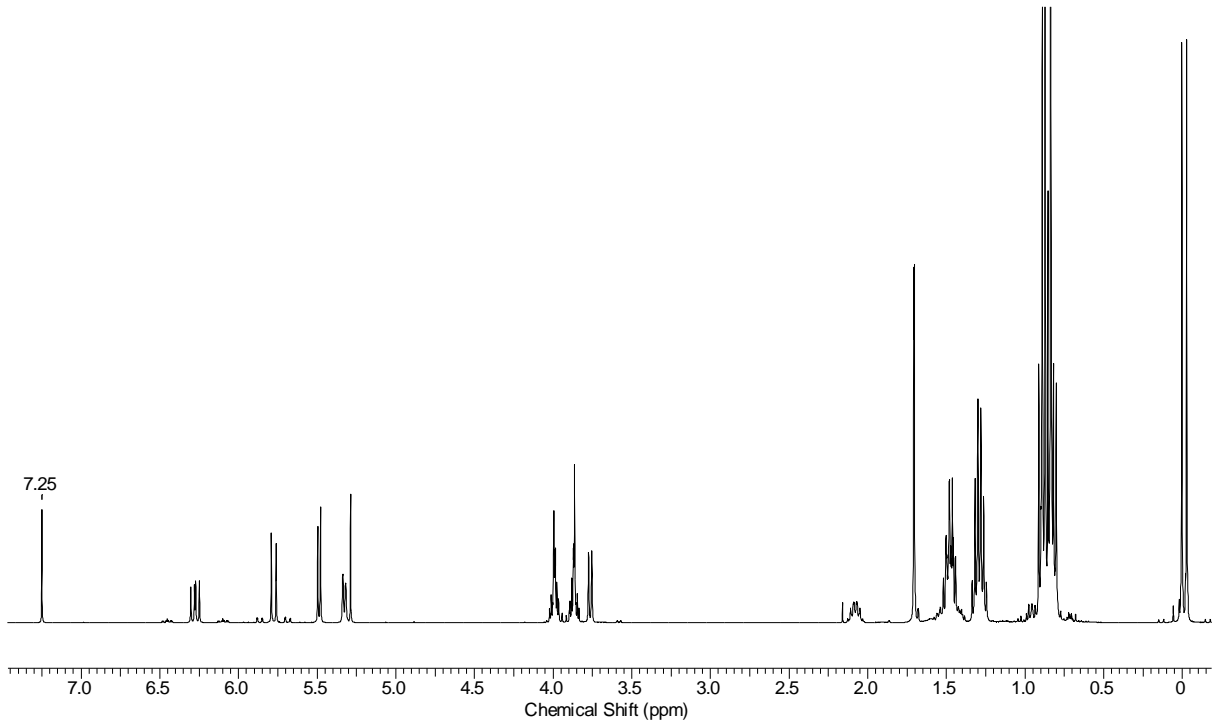
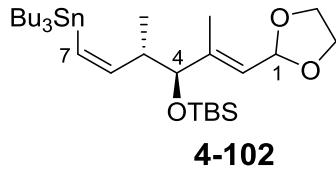


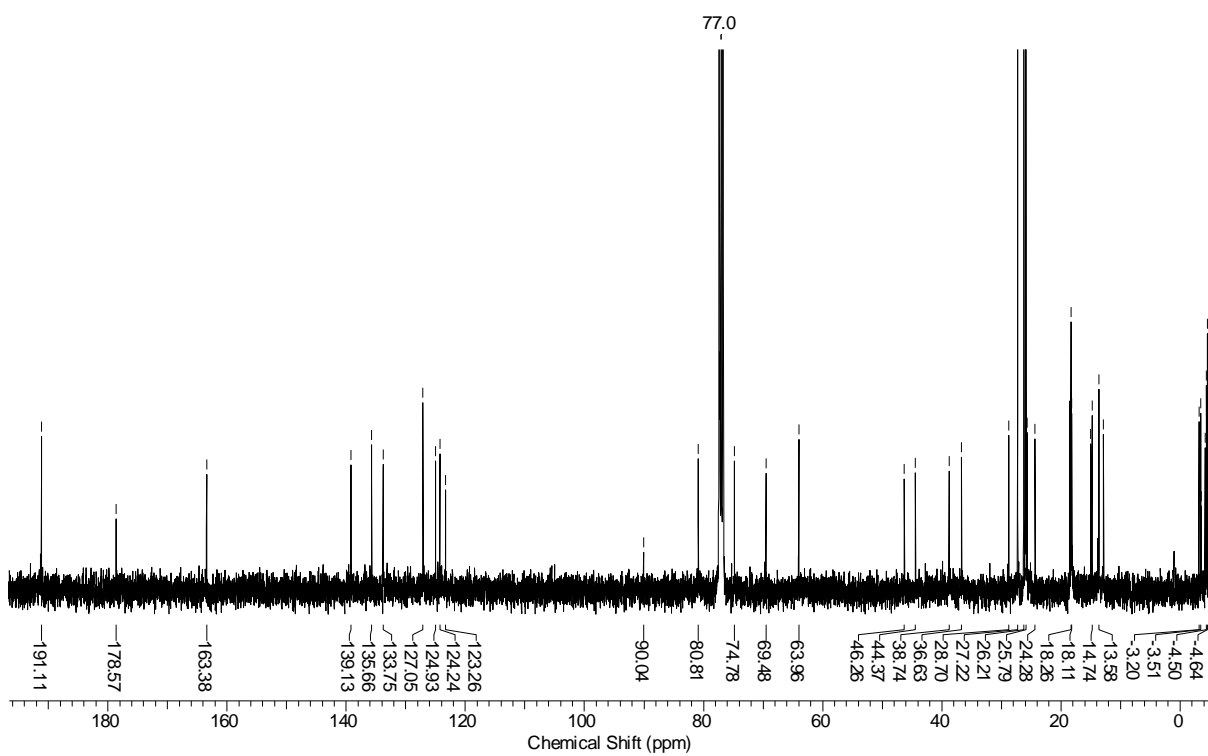
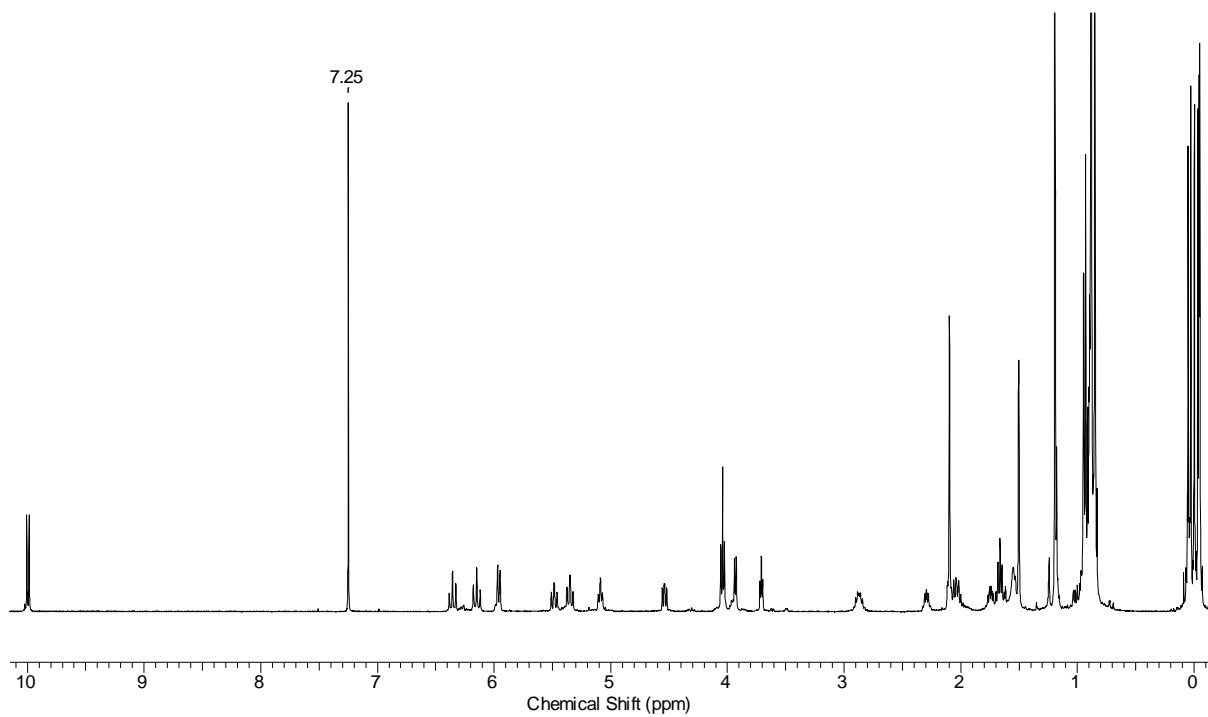
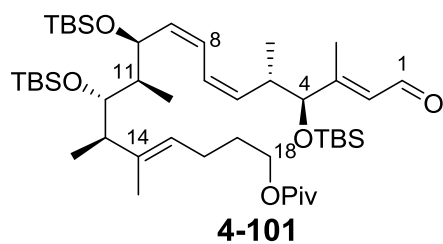


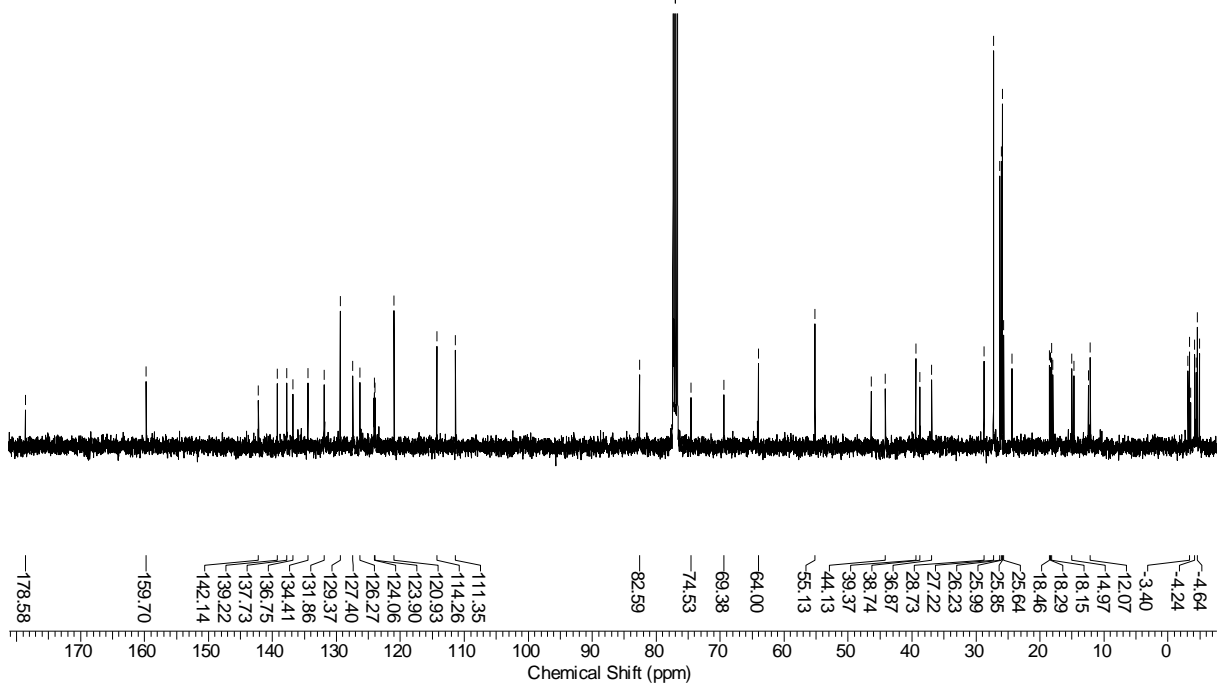
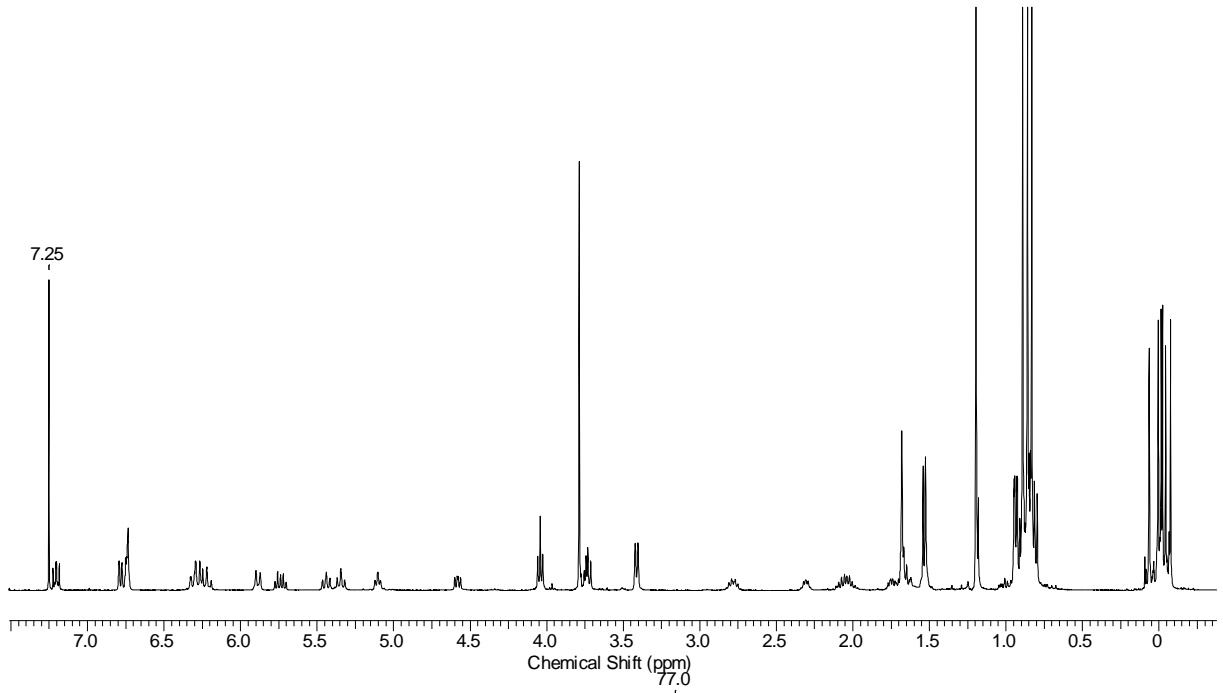
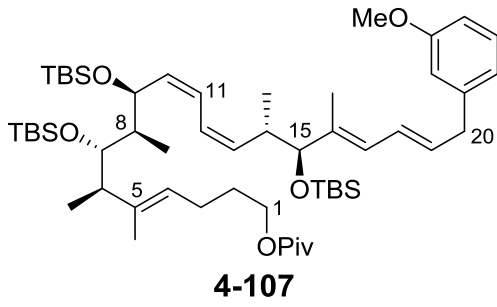


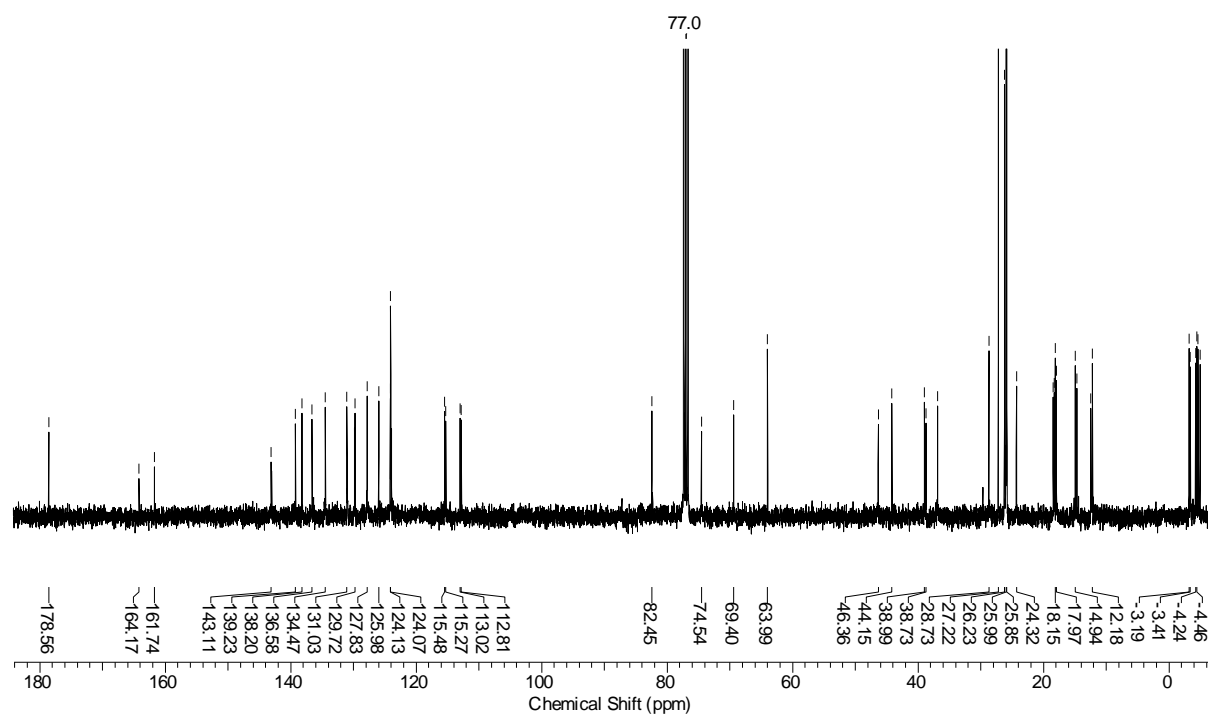
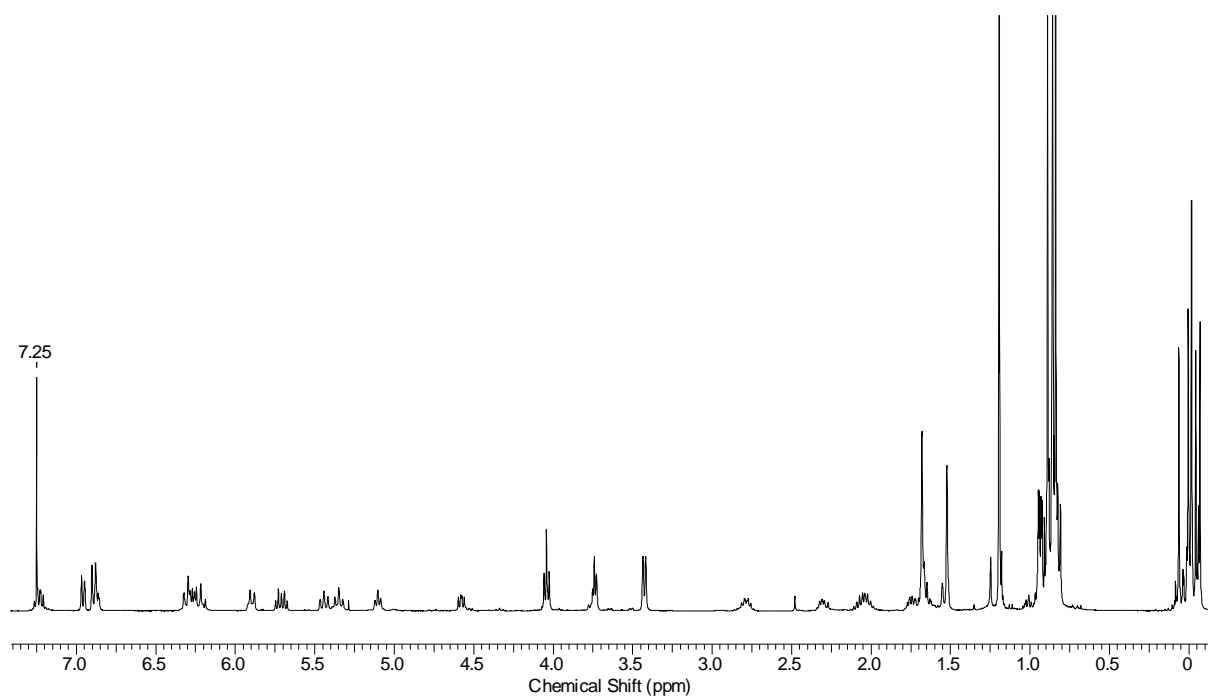
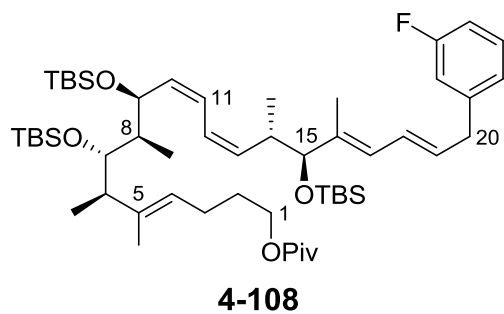


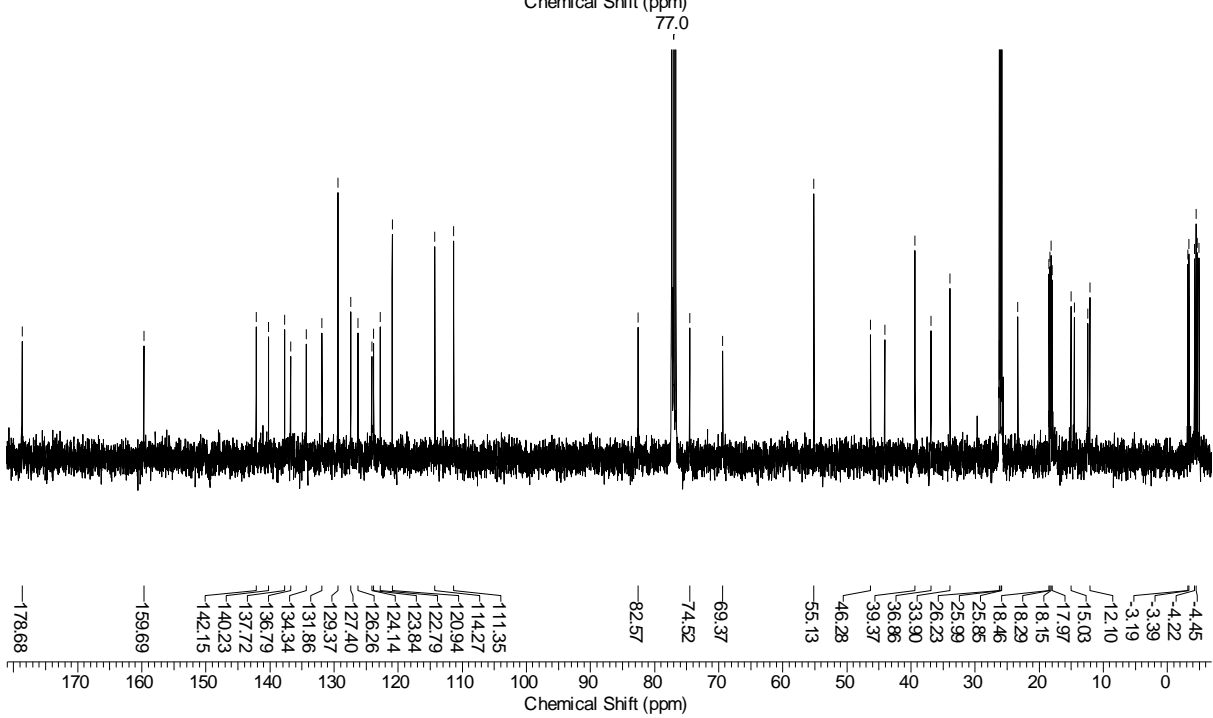
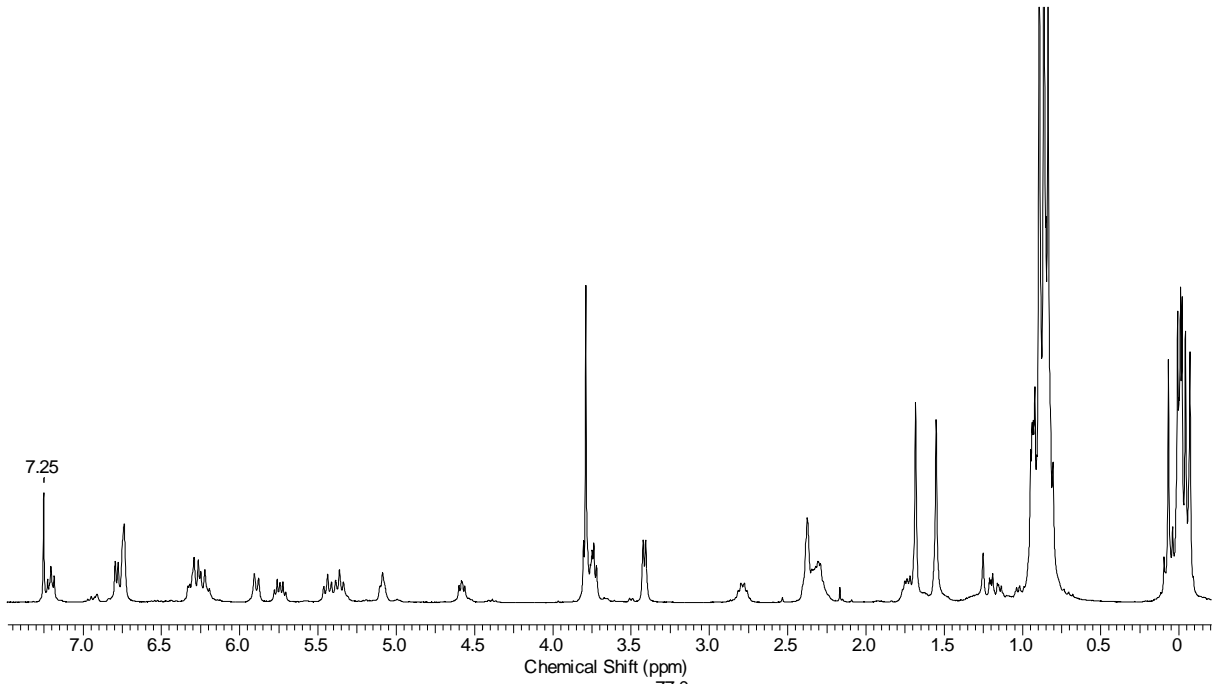
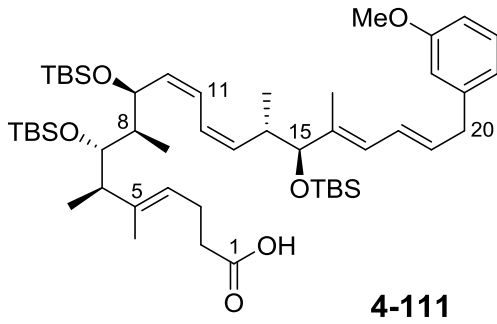


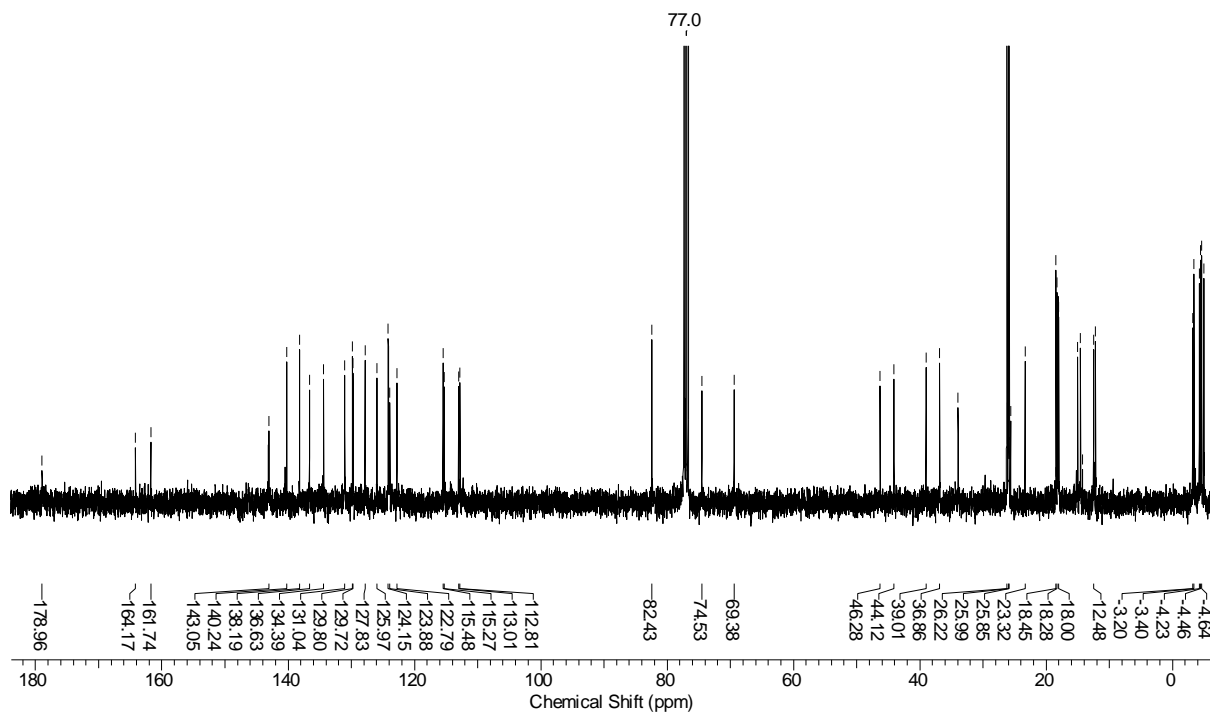
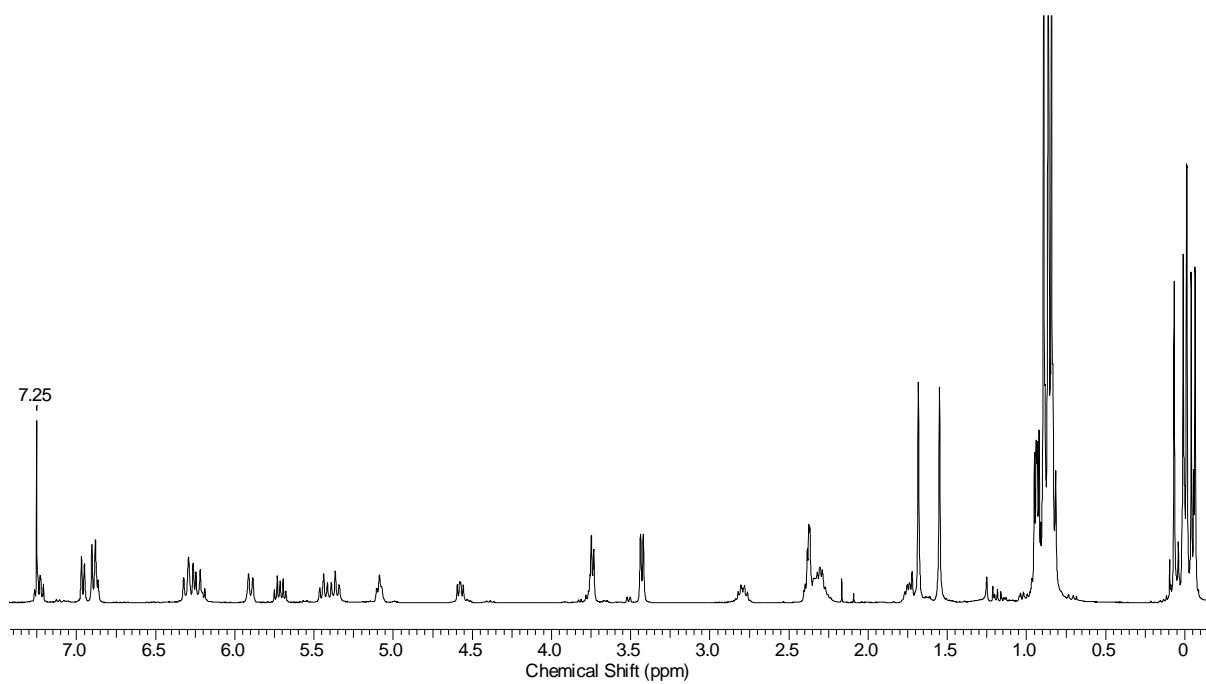
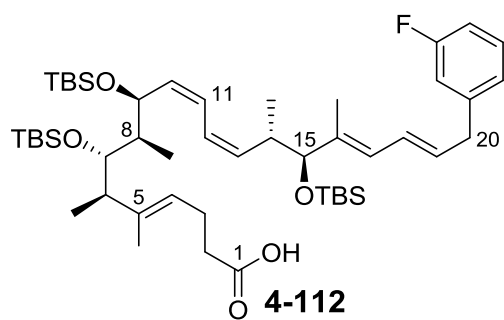


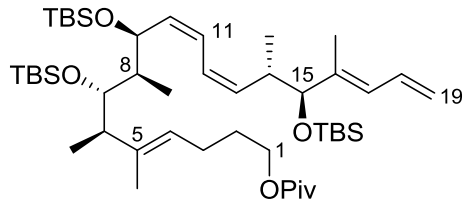
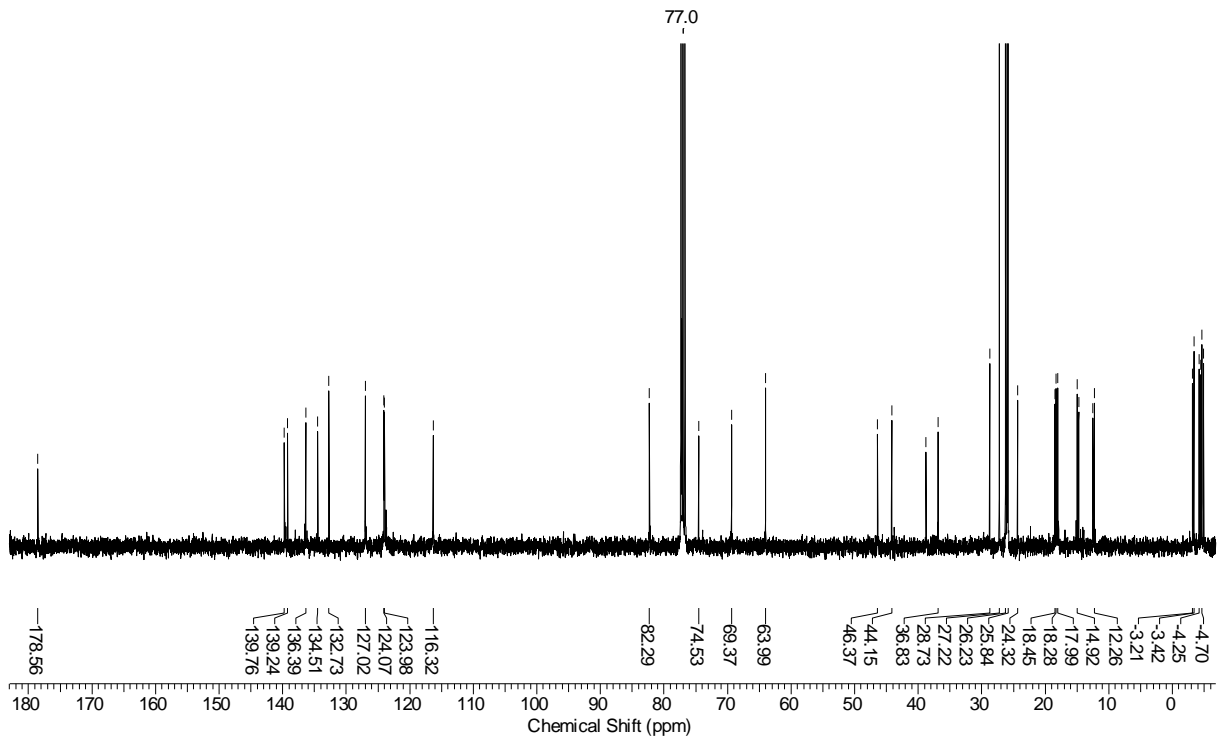
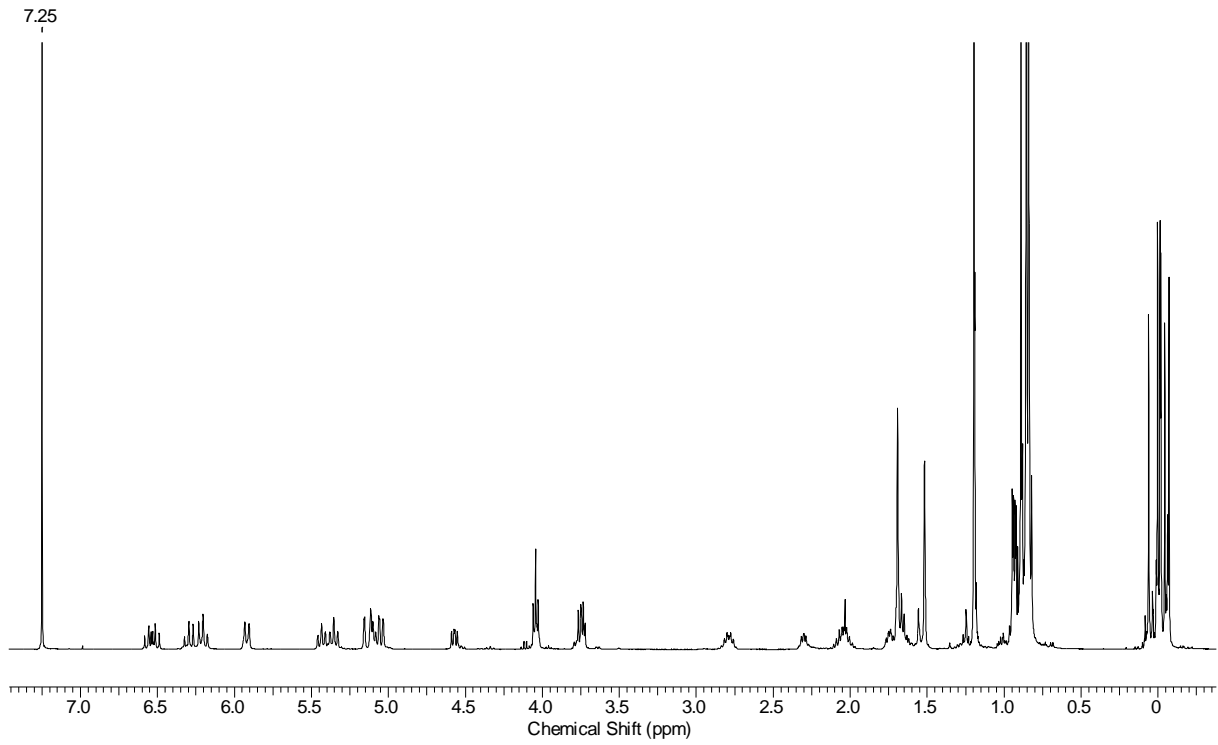


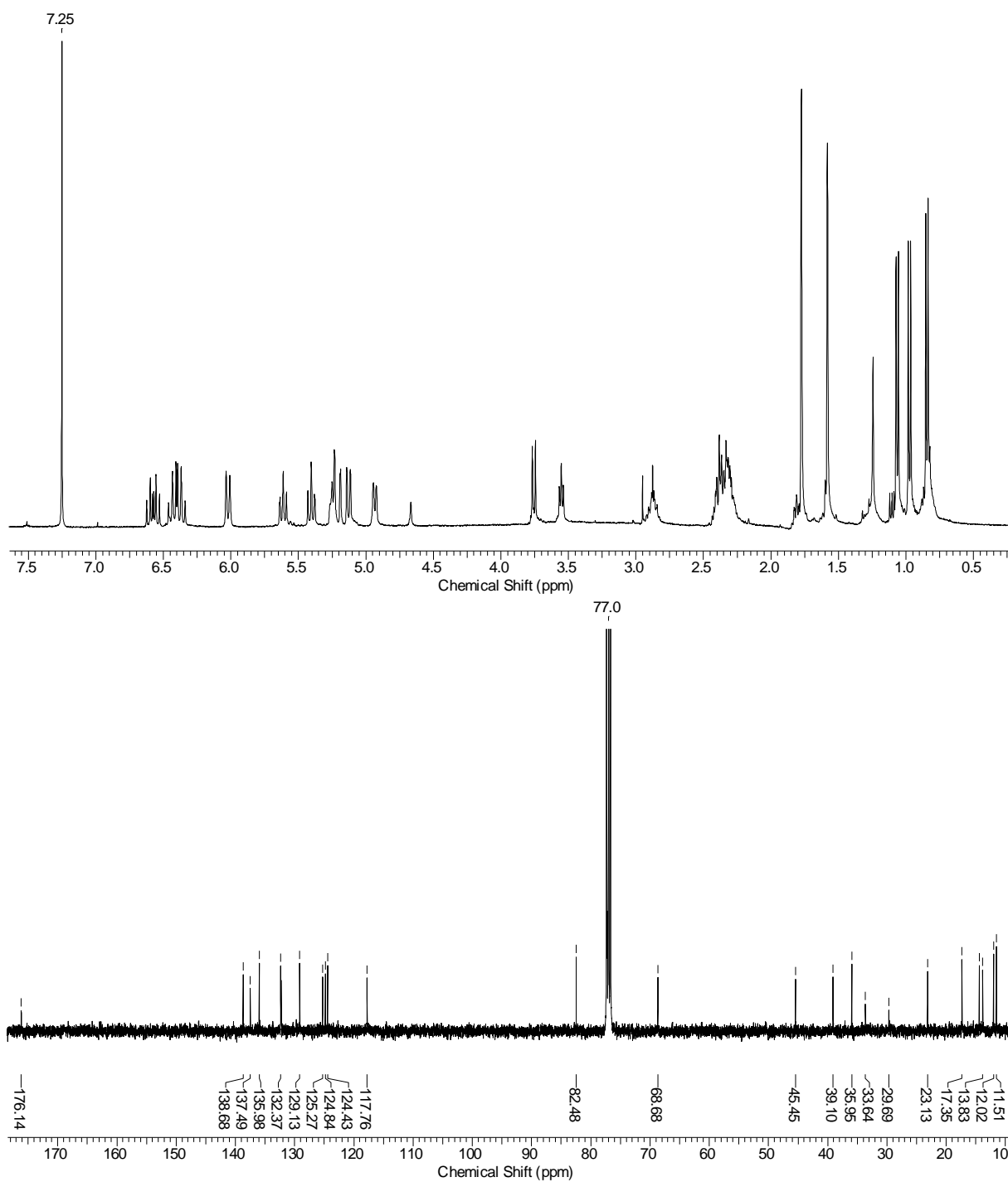
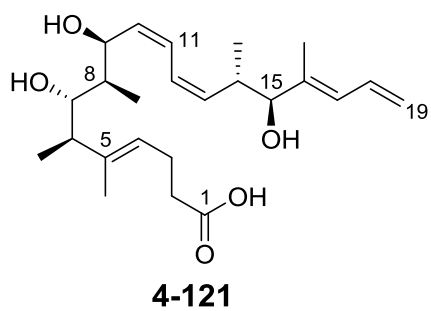


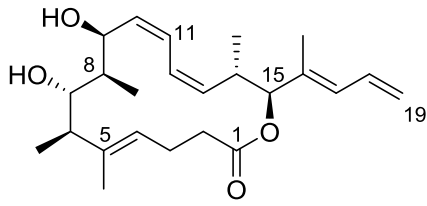




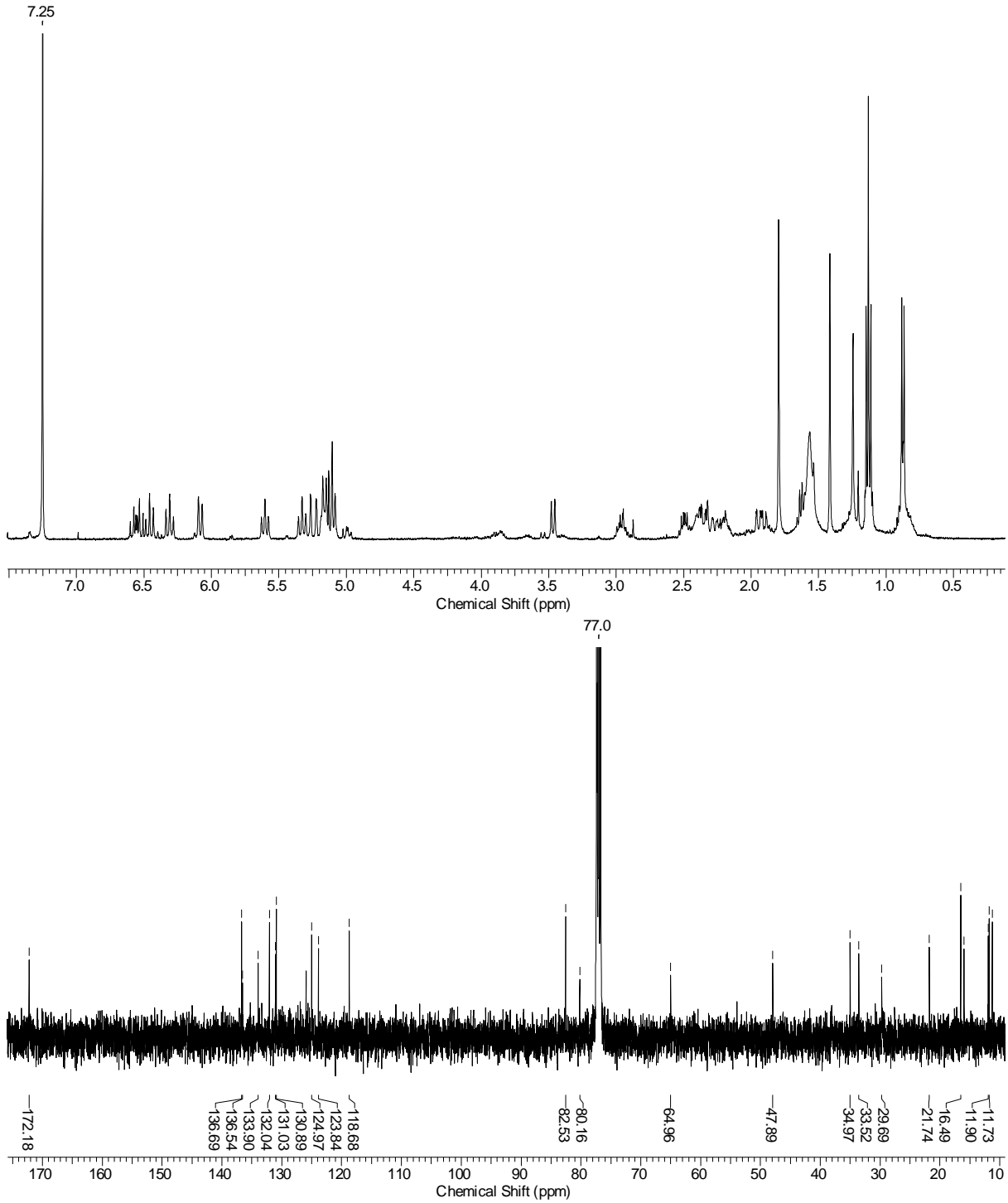


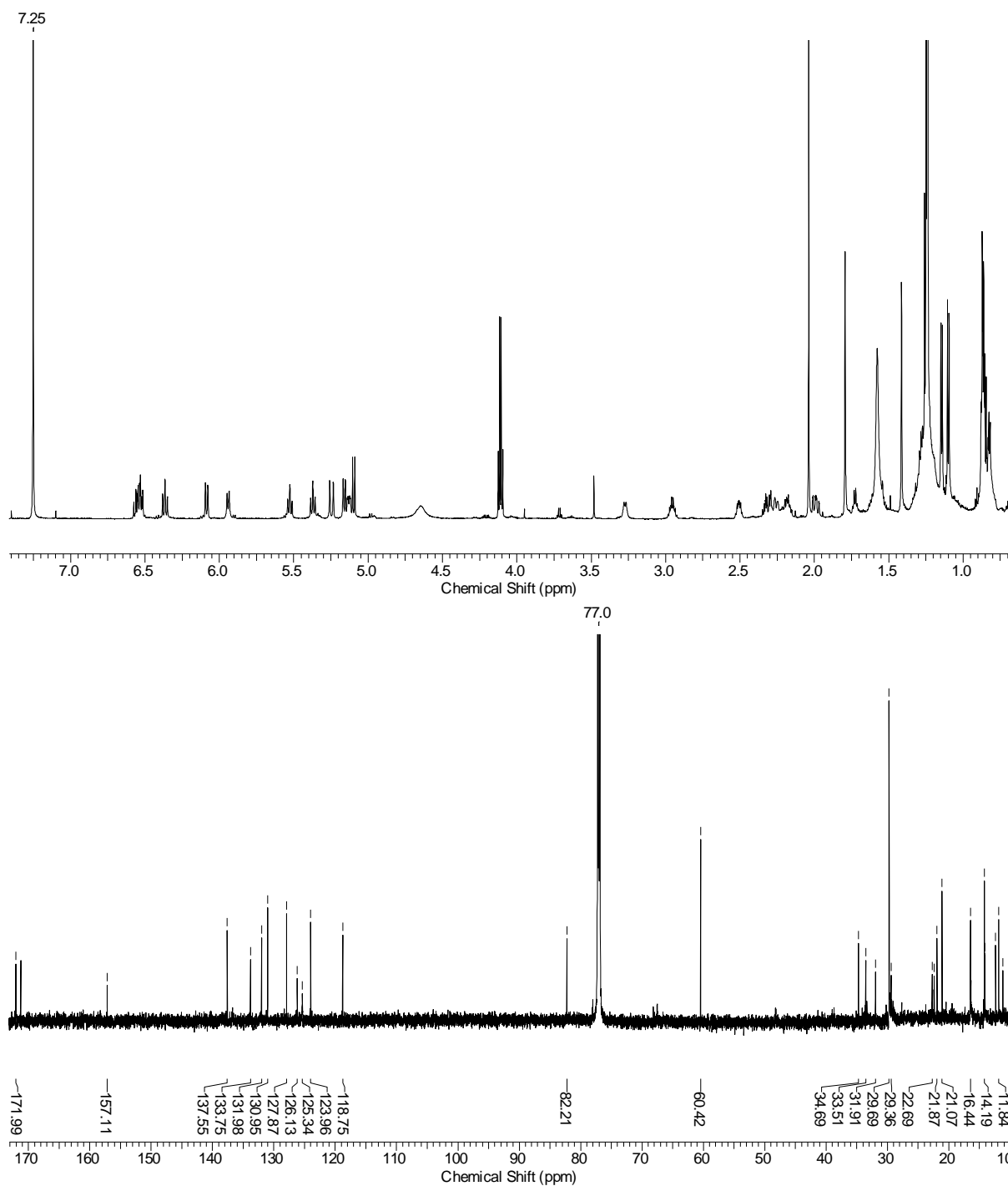
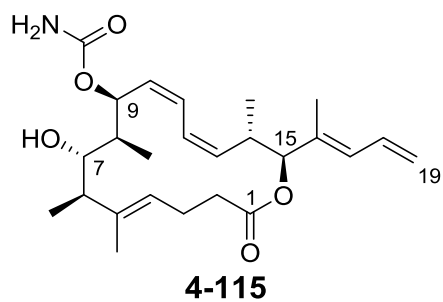
**4-118**

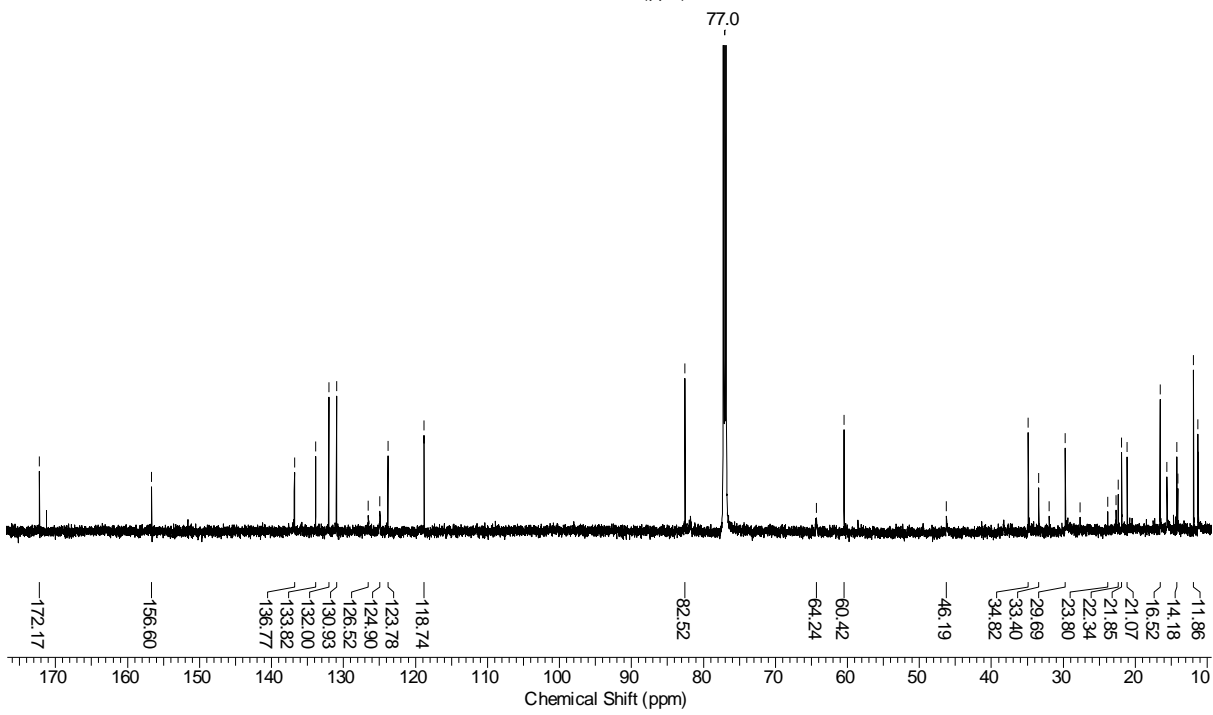
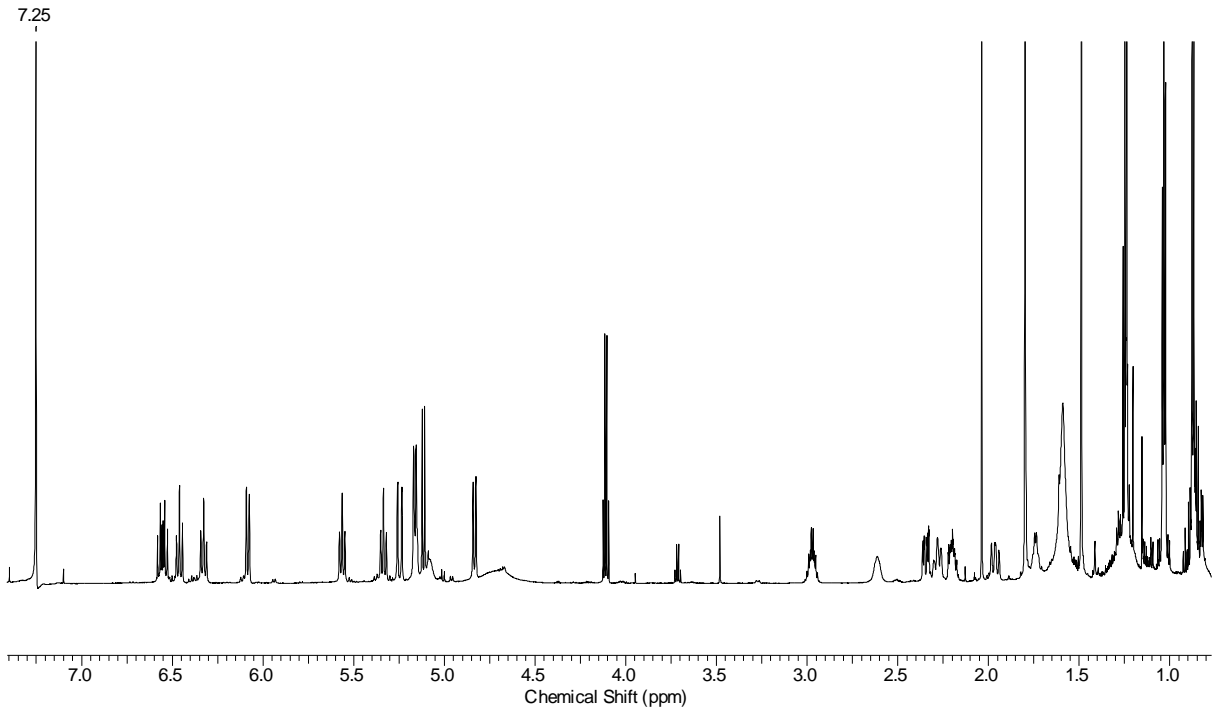
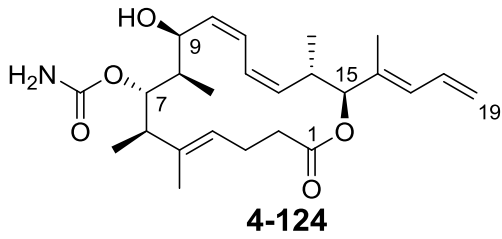


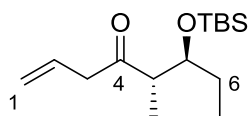


4-123

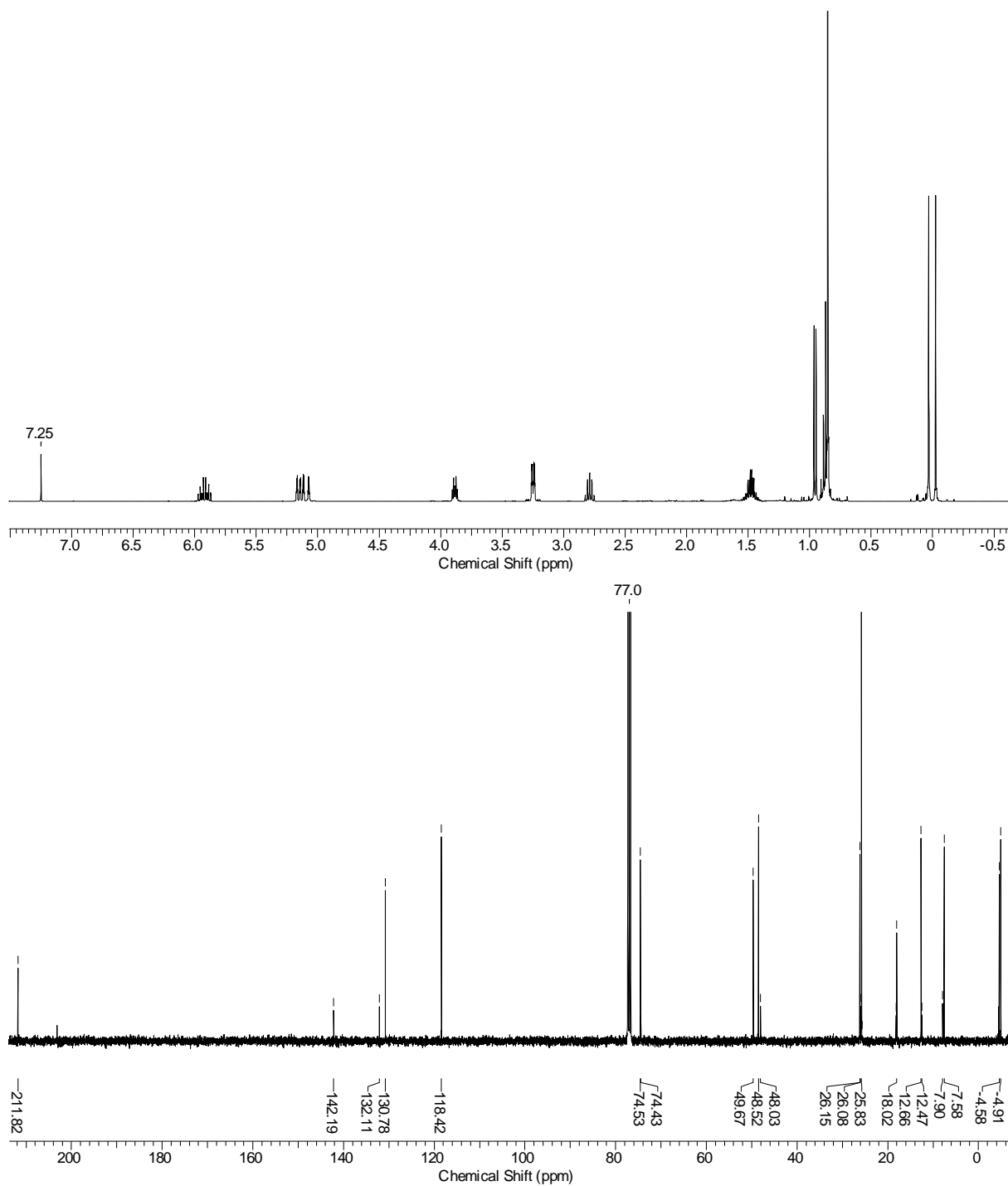


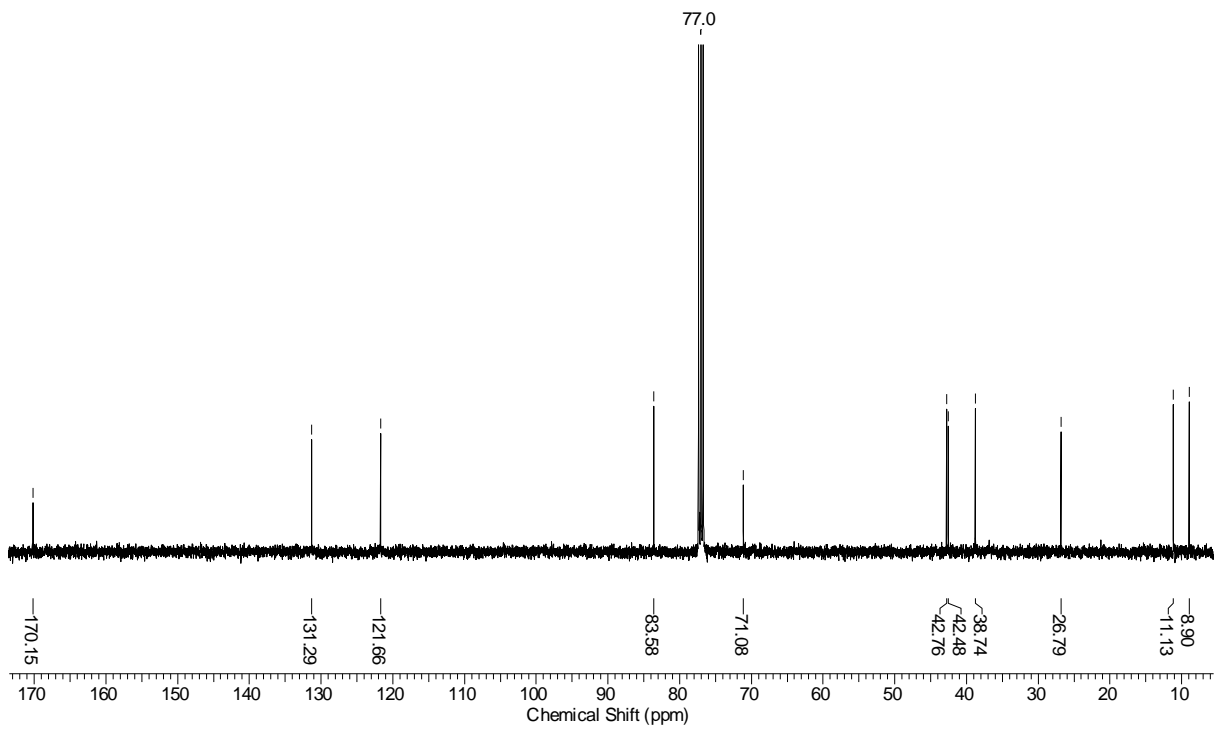
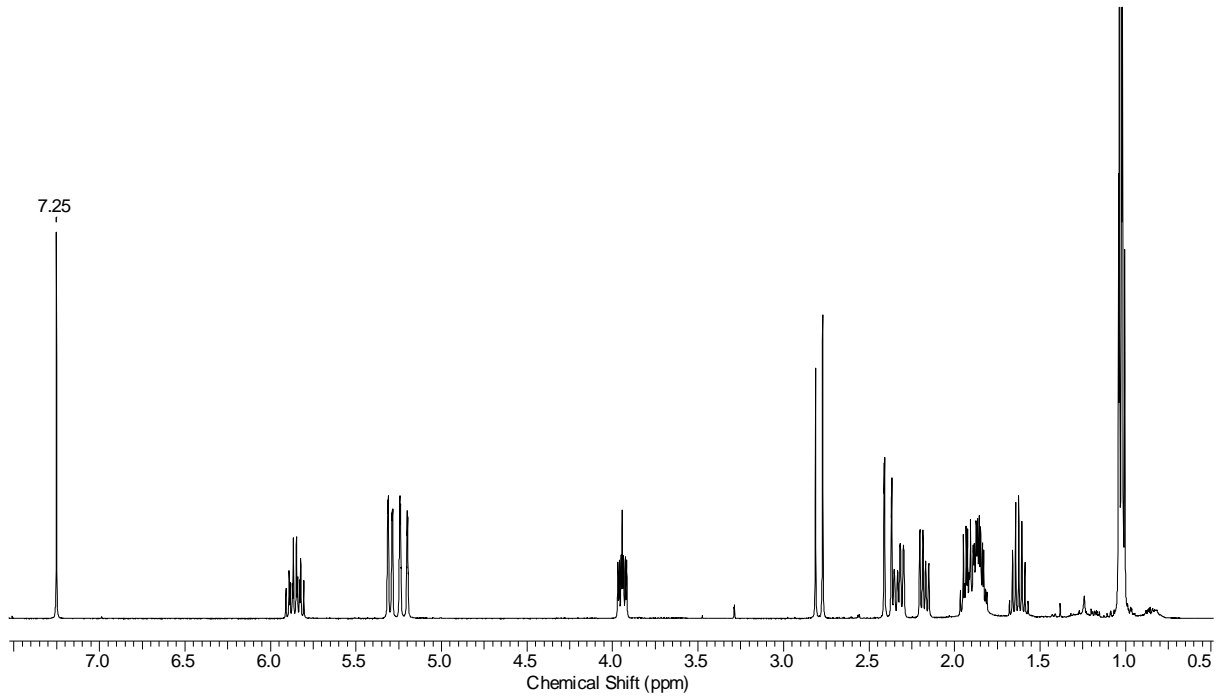
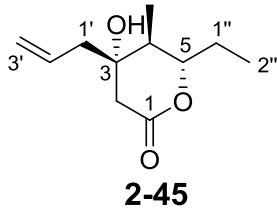


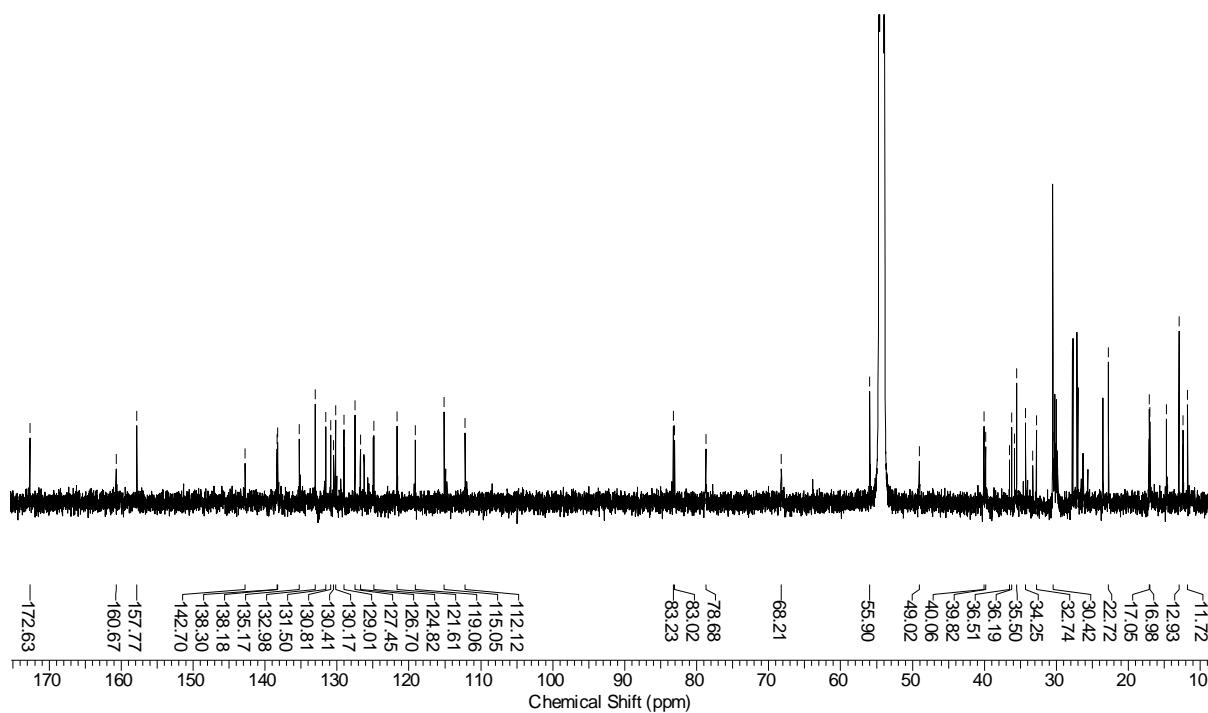
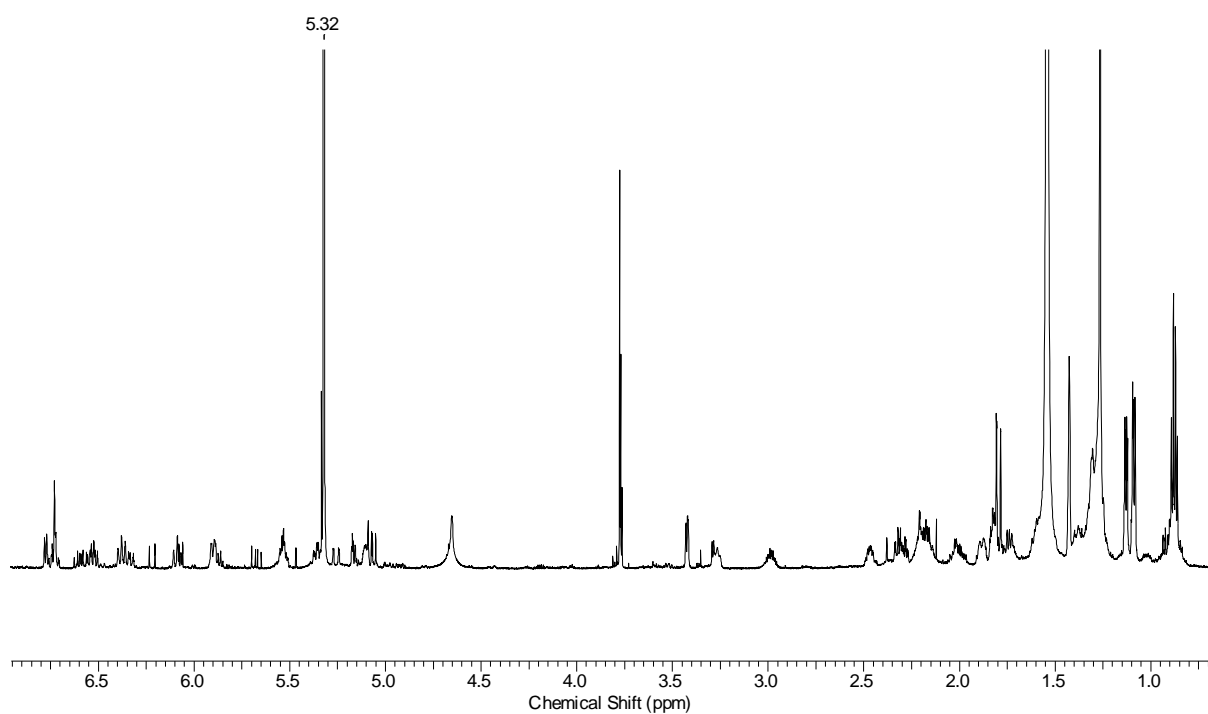
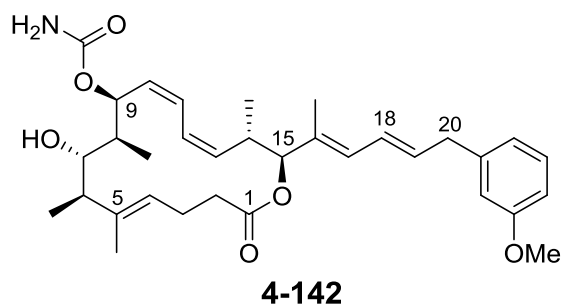




2-57







9 Literaturverzeichnis

- ¹ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- ² <https://www.krebsinformationsdienst.de/grundlagen/krebsstatistiken.php#inhalt2>
- ³ Robert-Koch Institut, *Krebs in Deutschland*, 10. Ausgabe, 2012
- ⁴ E. Espinosa, P. Zamora, J. Feliu, M. González Barón, *Cancer Treat. Rev.* **2003**, *29*, 515-523.
- ⁵ A. Thomas, B. A. Teicher, R. Hassan, *Lancet Oncol.* **2016**, *17*, e254-e262.
- ⁶ N. Rietbrock, H. Staib, D. Loew, *Klinische Pharmakologie: Ein Leitfaden für die Praxis*, Steinkopff Verlag Darmstadt, 1991, S. 249-256.
- ⁷ J. W.-H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161-165.
- ⁸ A. Tyagi, S. Prasad, *Biochem. Physio* **2015**, *4*:1.
- ⁹ J. Clardy, C. Walsh, *Nature* **2004**, *432*, 829-837.
- ¹⁰ Z. Yu, R. J. Ely, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9632-9636; Z. Yu, R. J. Ely, J. P. Morken, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9786-9790.
- ¹¹ A. B. Smith III, B. S. Freeze, *Tetrahedron* **2007**, *64*, 261–298.
- ¹² Y. Qi, S. Ma, *ChemMedChem* **2011**, *6*, 399-409.
- ¹³ Totalsynthesen: Y. Shin, J.-H. Fournier, Y. Fukui, A. M. Brückner, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4634-4637; I. Paterson, R. Britton, O. Delgado, A. Meyer, K. G. Poullennec, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4729-4733; G. W. O'Nei, A. J. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5340-5341; P. V. Ramachandran, A. Srivastava, D. Hazra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 157-160; S. Wünsch, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2358-2363.
- ¹⁴ Patente: A. Wright, J. Reed, J. Roberts, R. Longley, U.S. Pat. Appl. US 20080033035A1 20080207, **2008**; A. E. Wright, J. K. Reed, J. Roberts, R. E. Longley, Int. App. PCT WO2008019135 20080214, **2008**; (c) A. E. Wright, J. K. Reed, J. Roberts, R. E. Longley, U.S. Pat. Appl. US7626043B2 20091201, **2009**.
- ¹⁵ P. L. Winder, S. A. Pomponi, A. E. Wright, *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 2643-2682.
- ¹⁶ I. Paterson, S. M. Dalby, J. C. Roberts, G. J. Naylor, E. A. Guzmán, R. Isbrucker, T. P. Pitts, P. Linley, D. Divlianska, J. K. Reed, A. E. Wright, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3219-3223; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3277-3281.

- ¹⁷ a.) S. G. Smith, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946-12959. b.) K. Ermanis, K. E. B. Parkes, T. Agback, J. M. Goodman, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3943-3949.
- ¹⁸<http://yyy.rsmas.miami.edu/groups/ohh/gallery/courses/23nov12wrightmarinenatura/productsdrugdiscovery.pdf>
- ¹⁹ V. Navickas, C. Rink, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, *2011*, 191-194.
- ²⁰ C. Rink, *Dissertation*, Universitätsbibliothek Tübingen **2011**.
- ²¹ V. Navickas, *Dissertation*, Universitätsbibliothek Tübingen **2011**.
- ²² C. Rink, V. Navickas, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2334-2337.
- ²³ I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083-9086.
- ²⁴ I. Paterson, T. Paquet, S. M. Dalby, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4398-4401.
- ²⁵ J. Willwacher, N. Kausch-Busies, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12041-12046; J. Willwacher, N. Kausch-Busies, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12207-12212.
- ²⁶ D. Mailhol, J. Willwacher, N. Kausch-Busies, E. E. Rubitski, Z. Sobol, M. Schuler, M.-H. Lam, S. Musto, F. Loganzo, A. Maderna, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15719-15729.
- ²⁷ I. Paterson, K. K. H. Ng, S. Williams, D. C. Millican, S. M. Dalby, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2692-2695; I. Paterson, K. K. H. Ng, S. Williams, D. C. Millican, S. M. Dalby, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2730-2733.
- ²⁸ I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083-9086.
- ²⁹ S. A. Godinho, D. Pellman, *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Bio. Sci.* **2014**, *369*.
- ³⁰ A. Ogden, A. Cheng, P. C. G. Rida, V. Pannu, R. Osan, R. Clewley, R. Aneja, *Cell Death Dis.* **2014**, *5*, e1204.
- ³¹ A. G. Fallis, P. Forgione, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5899-5913.
- ³² J. F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* **1981**, *1981*, 841-870.
- ³³ N. Okukado, E.-i. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2357-2360.
- ³⁴ B. H. Lipshutz, T. Butler, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15396-15398.
- ³⁵ E. Negishi, *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2333—2356.
- ³⁶ P. Wipf, S. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1068-1071; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1095-1097.

- ³⁷ G. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1433-1436.
- ³⁸ Z. Rappoport, I. Marek, *The Chemistry of Organocopper Compounds Part 1*, Wiley&Sons Ltd., England, 2009, S. 528-549.
- ³⁹ N. Krause, *Metallorganische Chemie Selektive Synthese mit metallorganischen Verbindungen*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg; Berlin; Oxford, 1996, S. 178-191.
- ⁴⁰ N. Krause, *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH GmbH, Weinheim, 2002, S. 315-346.
- ⁴¹ M. F. Lappert, B. Prokai, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *1*, 384-400.
- ⁴² Y. Satoh, H. Serizawa, N. Miyaura, S. Hara, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1811-1814.
- ⁴³ C. Wang, Z. Xu, T. Tobrman, E.-i. Negishi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 627-631.
- ⁴⁴ C. Wang, T. Tobrman, Z. Xu, E.-i. Negishi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4092-4095.
- ⁴⁵ T. N. Mitchell, H. Killing, R. Dicke, R. Wickenkamp, *J. Chem.Soc., Chem. Comm.* **1985**, 354-355.
- ⁴⁶ B. L. Chenard, E. D. Laganis, F. Davidson, T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3666-3667.
- ⁴⁷ T. N. Mitchell, R. Wickenkamp, A. Amamria, R. Dicke, U. Schneider, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4868-4874.
- ⁴⁸ M. Hada, Y. Tanaka, M. Ito, M. Murakami, H. Amii, Y. Ito, H. Nakatsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8754-8765.
- ⁴⁹ R. A. Rossi, S. E. Martín, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 575-601.
- ⁵⁰ Für Beispiele siehe: D. R. Williams, M. J. Walsh, N. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038-9045; K. M. Graf, M. G. Tabor, M. L. Brown, M. Paige, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5382-5385.
- ⁵¹ I. Paterson, J. M. Goodman, M. Anne Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663-4684.
- ⁵² N. Arai, N. Chikaraishi, M. Ikawa, S. Ōmura, I. Kuwajima, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 733-741.
- ⁵³ (a) C. Marti; E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505. (b) Robles, O.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1811.
- ⁵⁴ T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protocols* **2007**, *2*, 2451-2458.

- ⁵⁵ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
- ⁵⁶ D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.
- ⁵⁷ D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, E. M. Carreira, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 741-750.
- ⁵⁸ S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948.
- ⁵⁹ S.-i. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3009-3012.
- ⁶⁰ S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511-3515.
- ⁶¹ I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535-9544.
- ⁶² A. Gille, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258-5261.
- ⁶³ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
- ⁶⁴ I. Paterson, M. Razzak, E. A. Anderson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3295-3298.
- ⁶⁵ C. Wang, T. Tobrman, Z. Xu, E.-i. Negishi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4092-4095.
- ⁶⁶ H. Shimomura, J. Katsube, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 131-136.
- ⁶⁷ S. Kanemura, A. Kondoh, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2031-2033.
- ⁶⁸ D. Zhang, J. M. Ready, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5681-5683.
- ⁶⁹ A. Basheer, I. Marek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 77.
- ⁷⁰ N. Zhu, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6066-6069.
- ⁷¹ D. R. Williams, M. J. Walsh, N. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038-9045.
- ⁷² C. Amatore, A. A. Bahsoun, A. Jutand, G. Meyer, A. Ndedi Ntepe, L. Ricard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4212-4222.
- ⁷³ R. M. Risi, S. D. Burke, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2572-2575.
- ⁷⁴ S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676-4701.
- ⁷⁵ G. Seidel, A. Fürstner, *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 2055-2070.
- ⁷⁶ K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563.
- ⁷⁷ <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/367265?lang=de®ion=DE>
(Stand: 09.06.16)
- ⁷⁸ W.-Y. Chai, Z.-F. Shi, P. An, W. Wang, L.-F. Wang, X.-P. Cao, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 143-155.

- ⁷⁹ T. Reiss, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3286-3289.
- ⁸⁰ M. Lorenz, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4371-4374.
- ⁸¹ A. Mendel, *J. Organomet. Chem.* **1966**, *6*, 97-99.
- ⁸² K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarnulis, A. Sexton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 698-703.
- ⁸³ L.-D. Zhang, T.-T. Zhou, S.-X. Qi, J. Xi, X.-L. Yang, Z.-J. Yao, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2740-2744.
- ⁸⁴ (a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376; (b) T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158-163; (c) C. E. I. Knappke, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4948-4962.
- ⁸⁵ D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299-6302.
- ⁸⁶ E. Elamparuthi, C. Fellay, M. Neuburger, K. Gademann, *Ange. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4071-4073; E. Elamparuthi, C. Fellay, M. Neuburger, K. Gademann, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4147-4149.
- ⁸⁷ K. R. Parminder, J.-P. Cros, J. E. Pease, G. W. Whittingham, J. M. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3145-3152.
- ⁸⁸ T. Lee, H. R. Kang, S. Kim, S. Kim, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4081-4085.
- ⁸⁹ L. Bialy, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2759-2780.
- ⁹⁰ A. G. Myers, B. Zheng, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507-7507.
- ⁹¹ C. E. Masse, M. Yang, J. Solomon, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123-4134.
- ⁹² F. W. Hartner, Y. Hsiao, K. K. Eng, N. R. Rivera, M. Palucki, L. Tan, N. Yasuda, D. L. Hughes, S. Weissman, D. Zewge, T. King, D. Tschaen, R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8723-8730.
- ⁹³ P.L. Fuchs, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Reagents for Silicon-Mediated Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, **2013**, S. 148.
- ⁹⁴ Y. Tamaru, S. Goto, A. Tanaka, M. Shimizu, M. Kimura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 878-880; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 962-963.
- ⁹⁵ J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163-3186.
- ⁹⁶ J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153-8166.
- ⁹⁷ D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *1986*, 1281-1308.

- ⁹⁸ T. Nishikawa, S. Shibuya, S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett* **1994**, 1994, 485-486.
- ⁹⁹ L. Bialy, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2759-2780.
- ¹⁰⁰ J. T. Groves, K. W. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4076-4082.
- ¹⁰¹ C. W. Wullschleger, J. Gertsch, K.-H. Altmann, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1120-1123.
- ¹⁰² B. Gebhardt, C. M. König, C. Schleth, M. Dauber, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5934-5941.
- ¹⁰³ D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992-4998.
- ¹⁰⁴ A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Comm.* **2008**, 2873-2875.
- ¹⁰⁵ V. S. Enev, W. Felzmann, A. Gromov, S. Marchart, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9651-9668.
- ¹⁰⁶ H. Niwa, M. Watanabe, H. Inagaki, K. Yamada, *Tetrahedron* **1994**, 50, 7385-7400.
- ¹⁰⁷ A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4164-4167.
- ¹⁰⁸ a.) D. L. Boger, S. Ichikawa, W. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4161-4167.
b.) R. D. Crouch, *Tetrahedron* **2013**, 69, 2383-2417.
- ¹⁰⁹ J. D. White, P. R. Blakemore, C. C. Browder, J. Hong, C. M. Lincoln, P. A. Nagorny, L. A. Robarge, D. J. Wardrop, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8593-8595.
- ¹¹⁰ I. S. Mitchell, G. Pattenden, J. Stonehouse, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4412-4431.
- ¹¹¹ K. Plesniak, A. Zarecki, J. Wicha, in *Sulfur-Mediated Rearrangements II, Vol. 275* (Ed.: E. Schaumann), Springer Berlin Heidelberg, **2007**, pp. 163-250.
- ¹¹² C. Aïssa, *J. Org. Chem.* **2005**, 71, 360-363.
- ¹¹³ R. M. Kanada, D. Itoh, M. Nagai, J. Nijjima, N. Asai, Y. Mizui, S. Abe, Y. Kotake, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4350-4355; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4428-4433.
- ¹¹⁴ P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocieński, A. Morley, *Synlett* **1998**, 1998, 26-28.
- ¹¹⁵ S. Yao, H. Xie, L. Zhang, T. Meng, Y. Zhang, X. Wang, L. Chen, S. Pan, J. Shen, *Molecules* **2012**, 17, 1425-1436.
- ¹¹⁶ B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.
- ¹¹⁷ X. Wang, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6040-6041.
- ¹¹⁸ R. E. Ireland, M. D. Varney, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 635-648.
- ¹¹⁹ S. Hanessian, D. Delorme, Y. Dufresne, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2515-2518.

- ¹²⁰ J. R. Hwu, L. C. Leu, J. A. Robl, D. A. Anderson, J. M. Wetzel, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 188-191.
- ¹²¹ S. Borrelly, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 727-740.
- ¹²² D. A. Evans, H. P. Ng, D. L. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446-11459.
- ¹²³ K. S. Kim, Y. H. Song, B. H. Lee, C. S. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 404-407.
- ¹²⁴ A. B. Smith, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095-13096.
- ¹²⁵ G. Höfle, K. Gerth, H. Reichenbach, B. Kunze, F. Sasse, E. Forche, E. V. Prusov, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11362-11370.
- ¹²⁶ K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436-6437.
- ¹²⁷ F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
- ¹²⁸ W. A. Kinney, M. J. Coghlan, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7352-7360.
- ¹²⁹ A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.
- ¹³⁰ A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 109.
- ¹³¹ A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 103.
- ¹³² A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 116.
- ¹³³ D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7220-7229.
- ¹³⁴ J. Li, P. Li, D. Menche, *Synlett* **2009**, *2009*, 2417-2420.
- ¹³⁵ J. Barbier, R. Jansen, H. Irschik, S. Benson, K. Gerth, B. Böhlendorf, G. Höfle, H. Reichenbach, J. Wegner, C. Zeilinger, A. Kirschning, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1256-1260; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1282-1286.
- ¹³⁶ Reinhard Brückner: *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden*. Spektrum Akademischer Verlag, 3. Auflage, **2007**, S. 413.
- ¹³⁷ V. Dimitrov, K. Kostova, M. Genov, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787-6790.
- ¹³⁸ G. B. Dudley, D. A. Engel, I. Ghiviriga, H. Lam, K. W. C. Poon, J. A. Singletary, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2839-2842.
- ¹³⁹ H. Fuwa, T. Muto, K. Sekine, M. Sasaki, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1848-1860.
- ¹⁴⁰ T. Ling, V. R. Macherla, R. R. Manam, K. A. McArthur, B. C. M. Potts, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2289-2292.

- ¹⁴¹ T. Honda, K. Tomitsuka, M. Tsubuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4274-4279.
- ¹⁴² T. J. Fisher, S. J. P. Cañete, R. Y. Lai, P. H. Dussault, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3263-3270.
- ¹⁴³ T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
- ¹⁴⁴ Review: a.) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043. b.) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944-1968 c.) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243-251.
- ¹⁴⁵ B. Yan, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2859-2862.
- ¹⁴⁶ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- ¹⁴⁷ N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142.
- ¹⁴⁸ H. C. Brown, N. N. Joshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4059-4062.
- ¹⁴⁹ I. Paterson, M. A. Lister, C. K. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4787-4790.
- ¹⁵⁰ T. Zheng, R. S. Narayan, J. M. Schomaker, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6946-6947.
- ¹⁵¹ D. Yang, G. C. Micalizio, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15237-15240.
- ¹⁵² V. S. Enev, W. Felzmann, A. Gromov, S. Marchart, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9651-9668.