

**Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin,
Formalsynthese von Bastimolide A und Totalsynthesen
von Cryptoconcatone D und Aureosurfactin**



Dissertation

Zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.

Angefertigt an der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften

der Bergischen Universität Wuppertal

von Fabia Mittendorf

geboren am 16.08.1994 in Velbert

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2020 bis Februar 2023 unter der Leitung von Prof. Stefan F. Kirsch an der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

F. Mittendorf, I. E. Celik, S. F. Kirsch, Total Synthesis of Cryptoconcatone D via Construction of 1,3-Diol Units Using Chiral Horner-Wittig Reagents. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 14899-14908.

Weitere Veröffentlichungen der Autorin:

F. Mittendorf, F. Mohr, S. F. Kirsch, Ring Expansion of 2-Azido-2-phenyl-indan-1,3-dione for Generation of Heterocyclic Scaffolds. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 12760-12769.

F. Borghi, I. E. Celik, P. Biallas, F. Mittendorf, Expanding the Versatile Reactivity of Diazido Malonic Acid Esters and Amides: Decarboxylation and Imine Formation. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 28, 4389-4398.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Prof. Stefan F. Kirsch für die Aufnahme in den Arbeitskreis und die Bereitstellung des sehr interessanten Themas der Naturstoffsynthese bedanken. Vielen Dank für das Vertrauen, das es mir ermöglichte, mit größtmöglicher Freiheit an den Themen forschen zu können. Ich möchte mich außerdem für die stetige Unterstützung und die Motivation bedanken, auch bei Rückschlägen weiterzumachen und nicht aufzugeben.

Ein besonderer Dank gilt ebenfalls Prof. Jürgen Scherkenbeck und Prof. Uli Kazmaier für die Anfertigung des zweiten und dritten Gutachtens und den weiteren Mitgliedern meiner Prüfungskommission Prof. Fabian Mohr und Prof. Ullrich Scherf.

Ich möchte mich des Weiteren bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe: Dr. Markus Roggel, Dr. Andreas Kotthaus, Dr. Hülya Aldemir, Christine Schneidereit, Andreas Siebert, Ilka Polanz, Simone Bettinger und Boris Ihmenkamp für die hilfreichen Ratschläge und vielen Messungen bedanken. Ich danke außerdem Adrián Gómez Suárez für die Leitung des Arbeitsgruppen-seminars und die damit verbundenen wissenschaftlichen Diskussionen.

Mein Dank geht auch an die Doktorandinnen und Doktoranden: Federica Borghi, Ibrahim Celik, Kevin Alexander Kunz, Bastian Springer, Srashti Chaudhary, Mohit Chotia, Michael Tapera, Kathrin Bensberg, Athanasios Savvidis, Anastasiia Krupka, Frederic Ballaschk, Yasemin Özkaya, Marcel Jaschinski, Timo Zschau, Kay Merkens, Francisco Aguilar Troyano und Khadijah Anwar. Es war eine ganz besondere Zeit und ich bin dankbar für jeden Ratschlag und jeden lustigen Moment, den wir gemeinsam erlebt haben.

Auch möchte ich mich bei meinen Freunden: Federica Borghi, Ibrahim Celik, Kevin Alexander Kunz und Bastian Springer für die gemeinsame Zeit bedanken. Danke, dass ihr immer für mich da wart, in guten und in schlechten Zeiten.

Besonders hervorheben möchte ich noch einmal Federica Borghi, die während meiner Promotion zu einer sehr guten Freundin geworden ist. Danke für all die besonderen Momente, in denen wir gemeinsam lachen konnten und dafür, dass du immer für mich da warst, auch in den schwierigen Zeiten.

Ein ganz besonderer Dank geht auch an meinen Teamkollegen Ibrahim Celik, von dem ich sehr viel lernen konnte. Danke, dafür dass du mich immer wieder motiviert hast und das Beste aus mir herausgeholt hast. Du hast es bis zum Ende geschafft mich trotz aller Schwierigkeiten zum Lachen zu bringen und hast immer an mich geglaubt.

Ich möchte mich auch noch einmal bei meinen Laborkollegen aus Labor 3: Ibrahim Celik, Kevin Alexander Kunz, Tim Berking, Srashti Chaudhary, Jan Mayer-Figge und Moritz Quambusch für die vielen lustigen Momente und den Support bedanken.

Zuallerletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich stets auf meinem Weg begleitet und mich immer unterstützt haben. Vielen Dank!

Inhaltsverzeichnis

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin	2
1. Einleitung	2
1.1 Die Naturstoffklasse der Polyketide	2
1.2 Tetrafibricin.....	4
1.3 Vorarbeiten der Arbeitsgruppe.....	13
2. Zielsetzung.....	17
3. Ergebnisse und Diskussion	19
3.1 Synthetische Arbeiten zu Fragment A	19
3.2 Synthetische Arbeiten zu Fragment B	21
3.3 Synthetische Arbeiten zu Fragment C	37
3.4 Synthetische Arbeiten zu Fragment D	41
3.5 Synthetische Arbeiten zu Fragment E	42
3.6 Finale Verknüpfung der Fragmente.....	49
4. Zusammenfassung und Ausblick	61
II) Formalsynthese von Bastimolide A	74
1. Einleitung	74
1.1 Bastimolide A und B.....	74
2. Zielsetzung.....	83
3. Ergebnisse und Diskussion.....	85
4. Zusammenfassung und Ausblick	102
III) Totalsynthese von Cryptoconcatone D.....	109
1. Einleitung	109
1.1 Isolierung und Strukturaufklärung.....	109
1.2 Biologische Aktivität	110
1.3 Totalsynthesen verwandter Naturstoffe	110
2. Zielsetzung.....	113
3. Ergebnisse und Diskussion.....	113
4. Zusammenfassung und Ausblick	119
IV) Totalsynthese von Aureosurfactin.....	124
1. Einleitung	124
1.1 Tenside	124
1.2 Biotenside.....	124

1.3	Aureosurfactin	125
1.4	Totalsynthesen verwandter Naturstoffe	126
2.	Zielsetzung.....	129
3.	Ergebnisse und Diskussion.....	131
3.1	Synthese von (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-Aureosurfactin	131
3.2	Synthese von (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,3' <i>S</i> ,5' <i>S</i>)-Aureosurfactin.....	135
4.	Zusammenfassung und Ausblick	138
V)	Experimenteller Teil.....	141
1.	Allgemeine Informationen.....	141
1.1	Allgemeine Arbeitstechniken.....	141
1.2	Reagenzien und Lösungsmittel	141
1.3	Chromatographie	142
1.4	Analytik.....	143
2.	Synthesevorschriften	144
2.1	Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin.....	144
2.2	Formalsynthese von Bastimolide A.....	237
2.3	Totalsynthese von Cryptoconcatone D	269
2.4	Totalsynthese von Aureosurfactin.....	279
VI)	Anhang	304
1.	Tabellenverzeichnis.....	304
2.	Abkürzungsverzeichnis	311
3.	Literaturverzeichnis.....	315

**Studien zur Totalsynthese
von Tetrafibricin**

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin

1. Einleitung

1.1 Die Naturstoffklasse der Polyketide

Polyketide bilden eine der größten Gruppen bioaktiver Naturstoffe und zeichnen sich durch eine außerordentlich große strukturelle Vielfalt aus. Aufgrund ihrer biologischen Aktivität finden diese Verbindungen häufig Anwendung in der Medizin.^[1,2-5] Nennenswerte Vertreter der Polyketide sind das Antibiotikum Erythromycin A (I-1)^[4], das Krebsmedikament Doxorubicin (I-2)^[5], das Antiparasitikum Ivermectin B_{1a} (I-3)^[6] und das Antimykotikum Amphidinol 3 (I-4)^[7,8] (Abbildung I-1).

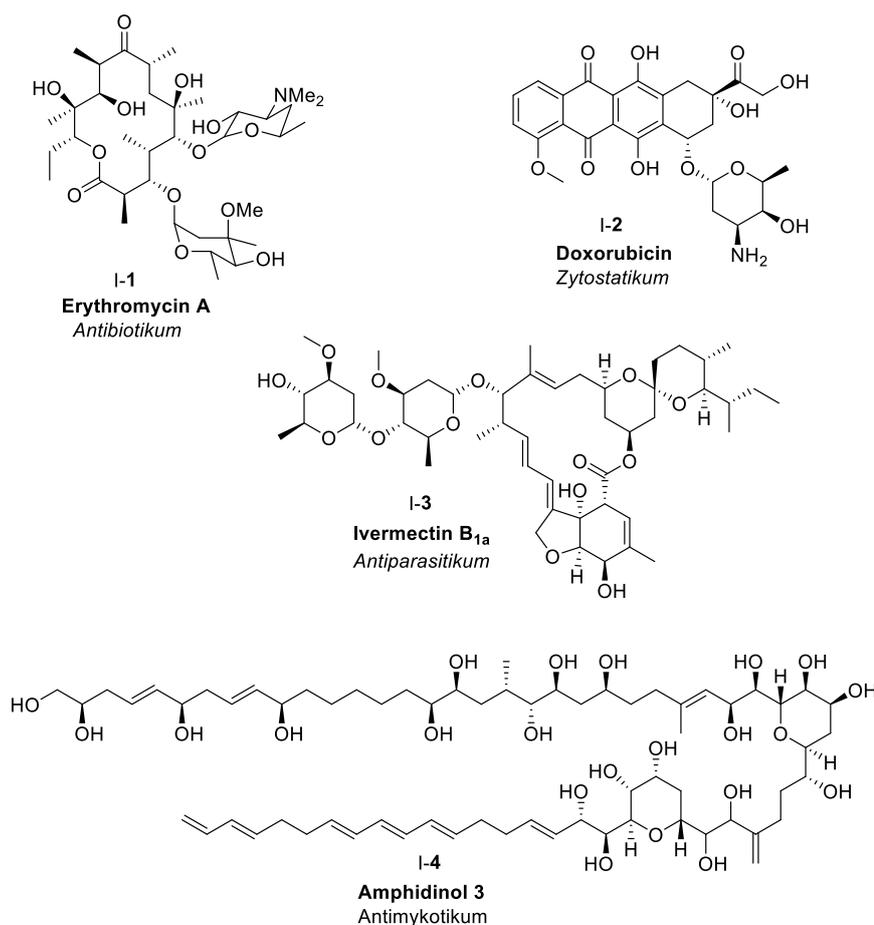
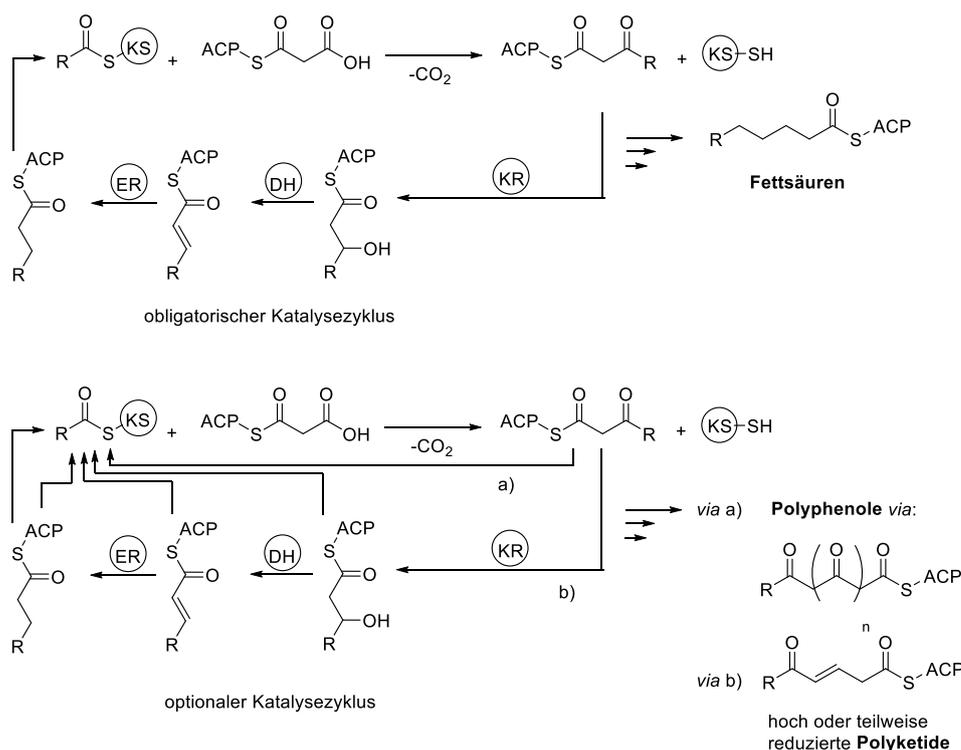


Abbildung I-1: Vertreter der Naturstoffklasse Polyketide.^[4-8]

Aufgrund der vielfältigen und komplexen Strukturen, sowie der pharmakologischen Bedeutung stellen Polyketide eine attraktive synthetische Herausforderung in der organischen Chemie dar.^[2,3] Trotz der enormen Vielfalt in Funktion und Struktur basiert die Naturstoffklasse der Polyketide auf einem gemeinsamen Biosyntheseweg. Ähnlich zur Biosynthese von Fettsäuren, werden Polyketide aus einfachen, natürlichen Bausteinen, wie Acetat und Propionat, in iterativen decarboxylierenden *Claisen*-Thioester-Kondensationen aufgebaut. Zunächst wird das durch die β -Ketoacyl-Synthase (KS) aktivierte Acetyl-Coenzym A mit einer am Acyl-Carrier-Protein (ACP) verankerten Malonyl-Coenzym A-Verlängerungseinheit unter CO_2 -Abspaltung kombiniert. Das gebildete 1,3-Dion kann im Anschluss eine weitere *Claisen*-Kondensation eingehen oder mithilfe weiterer Enzyme modifiziert werden. Dies beinhaltet eine enantioselektive Reduktion mit Ketoreduktasen (KR) zum Alkohol, eine anschließende Dehydratisierung mit Dehydratasen (DH) zu α , β -ungesättigten Thioestern und schließlich deren Umsetzung zu den entsprechenden gesättigten Thioestern durch Enoylreduktasen (ER). Im Gegensatz zur Fettsäure-Biosynthese können die am Prozess der Polyketid-Biosynthese beteiligten Enzyme (Polyketid-Synthasen) auf ein erweitertes Spektrum an Biosynthesebausteinen zugreifen. Zusätzliche Komplexität wird durch optionale Enzymreaktionen, wie z.B. Methylierung, Oxygenierung oder Zyklisierung von Polyketonen zu Polyphenolen ermöglicht. Die Polyketide können sowohl als Zyklus als auch als azyklisches Makromolekül vorliegen oder ein aromatisches Grundgerüst besitzen. Bei der Biosynthese der Fettsäuren wird durch die Fettsäuren-Synthasen nach jeder Verlängerung ein reduktiver Katalysezyklus initiiert (Schema I-1).^[2,9,10]

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-1: Biosynthese der Polyketide und Fettsäuren.^[2]

1.2 Tetrafibricin

1.2.1 Allgemein

Im Jahre 1993 konnte der Naturstoff Tetrafibricin (I-5) erstmals von *Kamiyama et al.*^[11] als Fermentationsprodukt des Bakterienstammes *Streptomyces neyagawaensis* NR0577 in Kiinagashima (Japan) isoliert werden. Verschiedene analytische Methoden zeigten, dass Tetrafibricin (I-5) eine Aminosäure mit einem C₄₀-Grundgerüst mit elf Stereozentren und einer Ketofunktion ist (Abbildung I-2). Bei den stereogenen Zentren handelt es sich bis auf eine Methylgruppe ausschließlich um sekundäre Hydroxygruppen, die entweder in 1,3- oder 1,5-Diol-Einheiten vorliegen. Neben dem konjugierten Tetraensystem, weist das lineare Polyketid auch drei isolierte Doppelbindungen auf, wobei alle Alken-Einheiten in (*E*)-Konfiguration vorliegen. Die vollständige Aufklärung der Stereochemie von Tetrafibricin (I-5) gelang erst zehn Jahre später durch *Kishi et al.*^[12] Dazu wurden NMR-Spektren des stabileren Derivats *N*-Acetyldihydrotetrafibricinmethylester (I-6) mit NMR-Spektren aus Datenbanken von Diolen und Triolen mit bekannter Konfiguration verglichen. Eine Analyse von (*S*)- und (*R*)-*Mosher*-Ethern von Tetrafibricin-Abbauprodukten erlaubte die Vorhersage der relativen und absoluten Stereochemie der

vier Stereocluster C11-C19, C23-C29, C33 und C37. Die Zuordnung der absoluten und relativen Konfiguration von *N*-Acetyldihydrotetrafabricinmethylester (I-6) wurde zudem durch die Totalsynthese von *Roush et al.*^[13] und den Vergleich mit den publizierten spektroskopischen Daten bestätigt (Abbildung I-2).

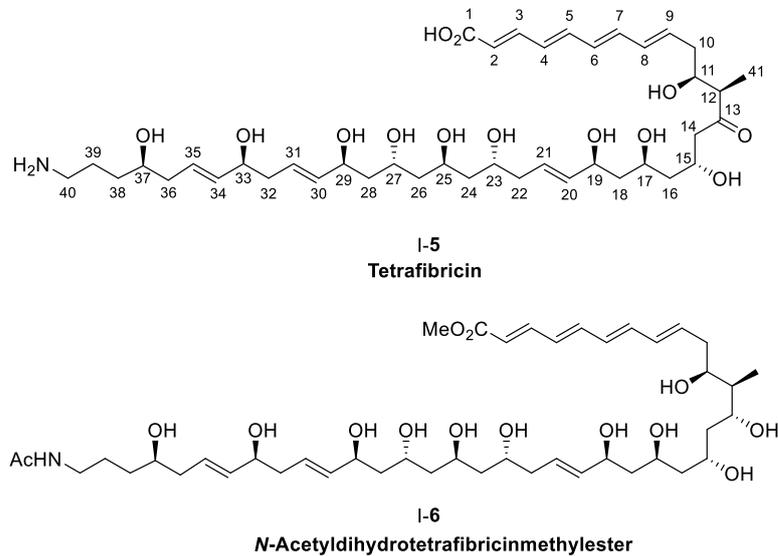


Abbildung I-2: Grundstruktur von Tetrafabricin (I-5) und *N*-Acetyldihydrotetrafabricinmethylester (I-6).^[13]

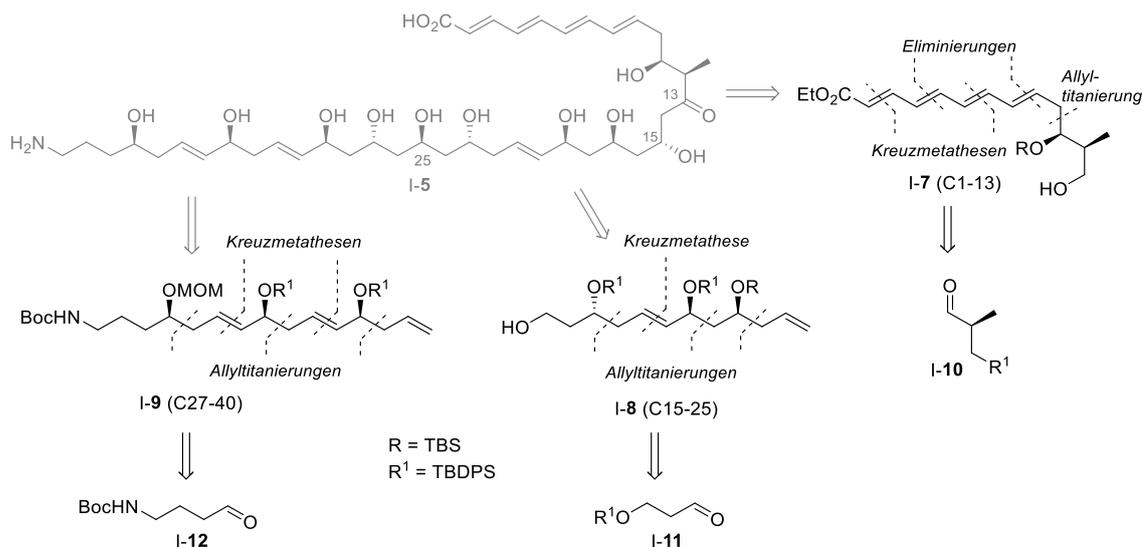
Wie für viele andere Vertreter der Polyketide wurde auch für Tetrafabricin (I-5) eine biologische Aktivität gefunden. Tetrafabricin (I-5) wurde als kompetitiver Antagonist des Integrins α IIb/ β IIIa (auch bekannt als Fibrinogen-Rezeptor) mit einem IC_{50} -Wert von 46 nM für die Bindung von Fibrinogen identifiziert. Die Interaktion mit dem Integrin α IIb/ β IIIa ist selektiv, da die Bindung von Fibrinogen an das eng verwandte Integrin α V/ β III nur bei hohen Konzentrationen inhibiert wird. Das Glykoprotein α IIb/ β IIIa ist in der Membran von Thrombozyten lokalisiert und spielt eine Schlüsselrolle bei der Thrombozyten-Aggregation und der Thrombus-Bildung. α IIb/ β IIIa-Antagonisten besitzen daher ein Potential als antithrombotische Wirkstoffe.^[14] Bei der Blutgerinnung wird die Aggregation von Blutplättchen durch die Aktivierung durch Collagen, ADP oder Thrombin gesteuert. Der dadurch ebenfalls aktivierte, konformationsveränderte α IIb/ β IIIa-Rezeptor bindet das im Blut vorhandene Fibrinogen, welches von Thrombin zu Fibrin gespalten wird. Die polymere Vernetzung von Fibrin bewirkt schließlich die Bildung eines Thrombus, der aus aggregierten Thrombozyten und Fibrinpolymeren besteht. Für die Wundheilung ist die Blutgerinnung unerlässlich, allerdings können unerwünschte Thromben Herzinfarkte oder Schlaganfälle verursachen. Tetrafabricin (I-5)

inhibiert Collagen-, Thrombin- und ADP-induzierte Blutplättchenaggregation mit IC_{50} -Werten von 11.0, 7.6 und 5.6 μM . Die Zugabe von Tetrafibrin (I-5) zu Thrombozyten, die vorher durch ADP aktiviert und aggregiert wurden, bewirkt eine schnelle und vollständige Deaggregation. Weitere Untersuchungen zeigten, dass Fibrinogen unter anderem über die Aminosäuresequenz Arg-Gly-Asp (RGS) an den Rezeptor bindet. Bisher bekannte, meist peptidische Fibrinogen-Antagonisten nutzen diese Erkennungssequenz, um den Rezeptor zu inhibieren. Dazu gehören beispielsweise die auf peptidische Komponenten von Schlangengiften basierenden Substanzen Eptifibatide und Tirofiban. Diese werden unter anderem als peptidische $\alpha\text{IIb}/\beta\text{IIIa}$ -Antagonisten bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eingesetzt. Tetrafibrin (I-5) ist im Gegensatz zu anderen Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten einzigartig, da es keine peptidischen oder peptidomimetischen Sequenzen enthält.^[10,11,14,15] Eine Totalsynthese von Tetrafibrin (I-5) könnte zu einem besseren Verständnis der Bindung an den Fibrinogen-Rezeptor und der komplexen Aktivierungsmechanismen des $\alpha\text{IIb}/\beta\text{IIIa}$ -Integrins beitragen. Sie könnte die Grundlage bilden für Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen, sowie der Identifizierung eines für die biologische Aktivität erforderlichen, minimalen Pharmakophors, z. B. durch Hydrierung der instabilen Elemente, wie das Tetraen und das Keton.^[10,16]

1.2.2 Bisherige Syntheseansätze

Die anspruchsvolle, komplexe Struktur und die interessante biologische Aktivität von Tetrafibrin (I-5) waren der Grund dafür, dass zahlreiche totalsynthetische Arbeiten initiiert wurden. Die ersten Fragmentsynthesen wurden im Jahre 2004 von *Cossy et al.*^[16] berichtet, wobei die drei Fragmente I-7 (C1-13, 13% über acht Schritte), I-8 (C15-25, 21% über sechs Schritte) und I-9 (C27-40, 19% über acht Schritte) zwar erfolgreich synthetisiert, jedoch bisher nicht verknüpft wurden. Die 1,3- und 1,5-Polyoleinheiten wurden hier mit einer iterativen Strategie ausgehend von den Aldehyden I-10, I-11 und I-12 durch enantioselektive Allyltitanierungen^[17] und anschließende chemoselektive Kreuzmetathesen mit Acrolein eingeführt (Schema I-2). Bei der Verknüpfung steht die stereoselektive Installation der Substituenten an Position C15, C25 und C27 noch aus. Die Doppelbindungen des Tetraenfragments I-7 wurden in einer eleganten Strategie durch Eliminierungsreaktionen und Kreuzmetathesen eingeführt.

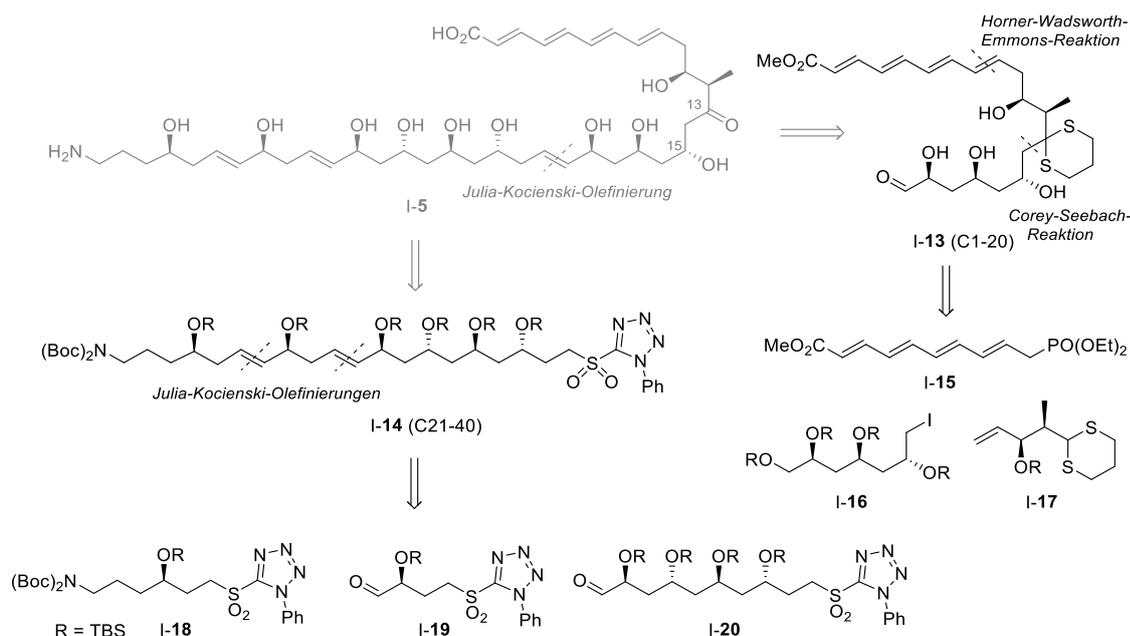
I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafabricin



Schema I-2: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Tetrafabricin (I-5) nach *Cosy et al.*^[16]

Im Jahre 2011 veröffentlichten *Curran et al.*^[18] die Synthese der beiden Fragmente I-13 (C1-20) und I-14 (C21-40), die über eine *Julia-Kocienski-Olefinierung*^[19] verknüpft werden sollten (Schema I-3). Das erste Fragment I-13 wurde ausgehend von den drei kleineren Fragmenten I-(15-17) synthetisiert. Das Iodid I-16 und das Dithian I-17 wurden dabei über eine *Corey-Seebach-Reaktion*^[20] verknüpft, während die anschließende Verknüpfung mit I-15 über eine *Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion*^[21] verlief. Das zweite Fragment I-14 wurde ebenfalls aus drei kleineren Fragmenten I-(18-20) hergestellt, wobei der Aufbau der Doppelbindungen über eine Sequenz aus *Julia-Kocienski-Olefinierungen* gelang. Die Chiralitätszentren beider Fragmente wurden entweder ausgehend von (*L*)-Äpfelsäure als Chiral-Pool-Baustein oder über *Evans-Auxiliar-Aldolreaktionen*^[22] bzw. über eine hydrolytische kinetische Racematspaltung nach *Jacobsen*^[23] eingeführt. Die Verknüpfung der beiden Hauptfragmente I-13 und I-14 war jedoch nicht erfolgreich.

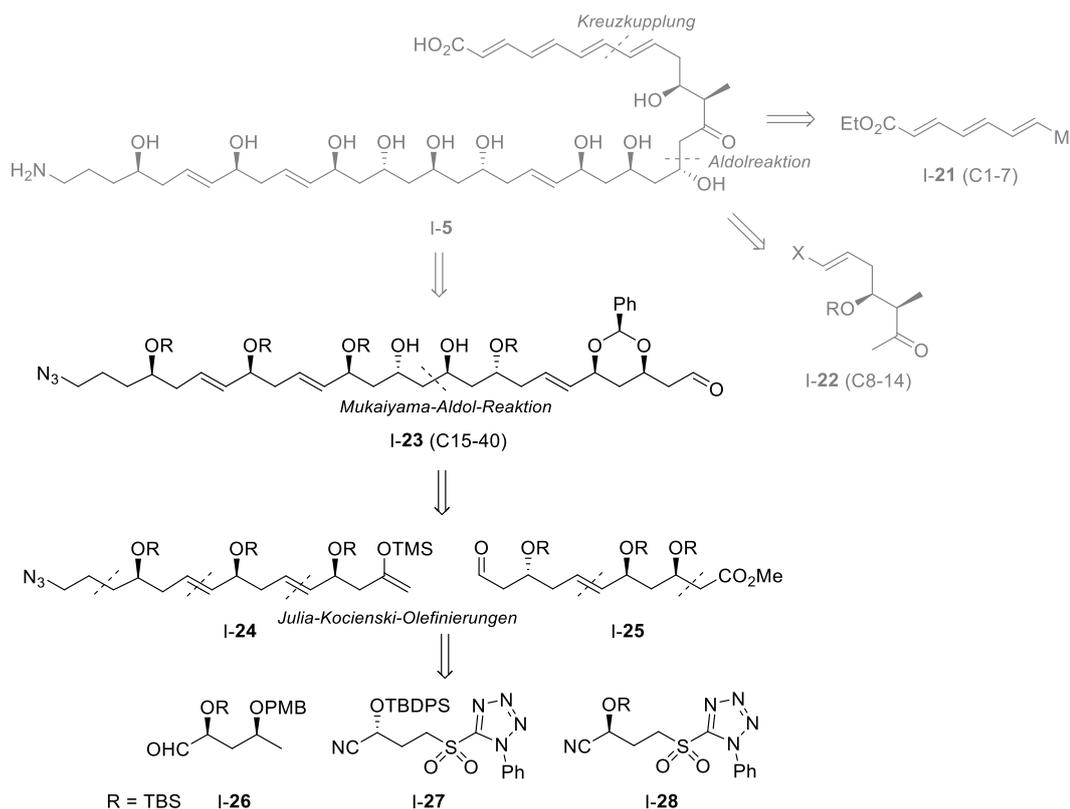
I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-3: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Tetrafibricin (I-5) nach Curran *et al.*^[18]

Friestad *et al.*^[24–26] starteten im Jahre 2010 ebenfalls einen Syntheserversuch von Tetrafibricin (I-5). Dazu wurde der Naturstoff in die drei Fragmente I-21 (C1-7), I-22 (C8-14) und I-23 (C15-40) aufgeteilt (Schema I-4). Die Verknüpfung der einzelnen Fragmente sollte über eine Aldol- und eine Kreuzkupplungsreaktion verlaufen. Für die Herstellung der 1,5-Polyol-Einheiten entwickelte die Gruppe eine iterative Synthesestrategie ausgehend von den über eine katalytische, asymmetrische Cyanhydrinsynthese leicht zugänglichen α -Siloxy- γ -sulfonitril-Bausteinen I-27 und I-28. Diese können über Julia-Kocienski-Olefinierungen und anschließende Reduktionen der Nitrile zu Aldehyden zu 1,5-Polyol-Einheiten mit exzellenter Stereokontrolle umgesetzt werden. Die Synthese des Fragments I-23 (C15-40) wurde erfolgreich durchgeführt, allerdings wurden die Synthesen der übrigen Fragmente, sowie die endgültige Verknüpfung zum Naturstoff I-5 nicht beschrieben.

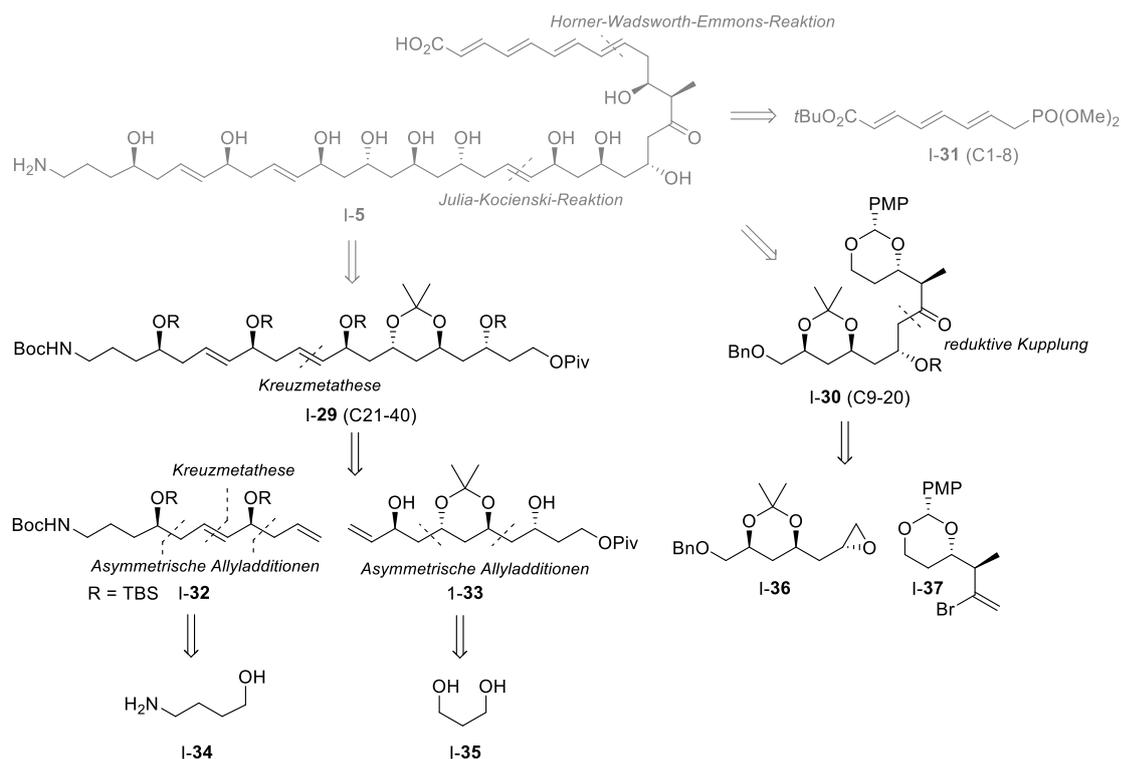
I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafabricin



Schema I-4: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Tetrafabricin (I-5) nach Friestad *et al.*^[24,26]

Im Jahre 2011 publizierten *Krische et al.*^[27] eine eigens entwickelte Synthesestrategie zur Herstellung des Fragments I-29 (C21-40). Die Kombination aus asymmetrischen, Iridium-katalysierten Carbonyllallylierungen^[28], die eine Transfer-Hydrierung enthalten und die eine *in situ*-Generierung der Aldehydkomponente aus einem Alkoholvorläufer ermöglichen, sowie Kreuzmetathesen lieferte das Fragment I-29 ausgehend von 4-Aminobutan-1-ol (I-34) und 1,3-Propandiol (I-35) in 12 Stufen. Später entwickelte die Gruppe eine Methode zur Synthese von Fragment I-30 (C9-20), die eine reduktive, Kupfer-katalysierte Kupplung des Epoxids I-36 mit dem Bromid I-37 umfasst.^[29] Die stereogenen Zentren wurden ebenfalls über die asymmetrischen Carbonyllallylierungen, sowie über eine Ruthenium-katalysierte *syn*-Crotylierung^[30] eingeführt. Die Synthese des Fragments I-31 (C1-8) wurde nicht berichtet. Die Fragmente I-30 und I-31 sollten über eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion und die Fragmente I-29 und I-30 über eine *Julia-Kocienski-Olefinierung* verknüpft werden (Schema I-5).

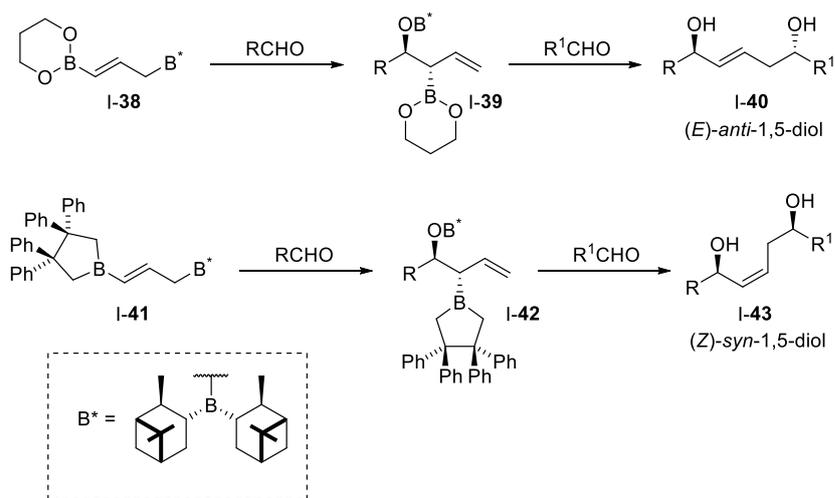
I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-5: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Tetrafibricin (I-5) nach *Krische et al.*^[27]

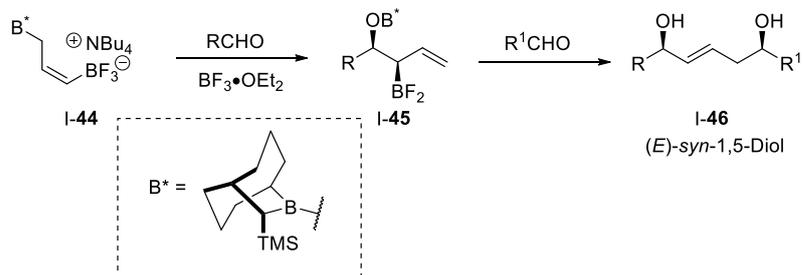
Die Arbeitsgruppe *Roush et al.*^[31-33] entwickelte eine stereoselektive Allylborierungsstrategie zum Aufbau von ungesättigten 1,5-Diol-Einheiten ausgehend von zwei Aldehyden. Diese wurde dann 2013 dazu verwendet den, im Gegensatz zu Tetrafibricin (I-5), stabileren *N*-Acetyldihydroetrafibricinmethylester (I-6) zu synthetisieren. Tetrafibricin (I-5) konnte über die erarbeitete Methode nur in unsauberer Form isoliert werden, was auf die mehrfach berichtete Instabilität des Naturstoffs zurückgeführt wurde.^[11-13] Bei der doppelten Allylborierungsstrategie konnten unter Verwendung des chiralen γ -Boryllallylboronats I-38 und des γ -Boryllallylborans I-41 das (*E*)-*anti*-1,5-Diol I-40 und das (*Z*)-*syn*-1,5-Diol I-43 erhalten werden (Schema I-6).^[32]

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-6: Diastereoselektive, doppelte Allylborierungen zur Synthese von verschiedenen 1,5-Diol-Einheiten nach *Roush et al.*^[32]

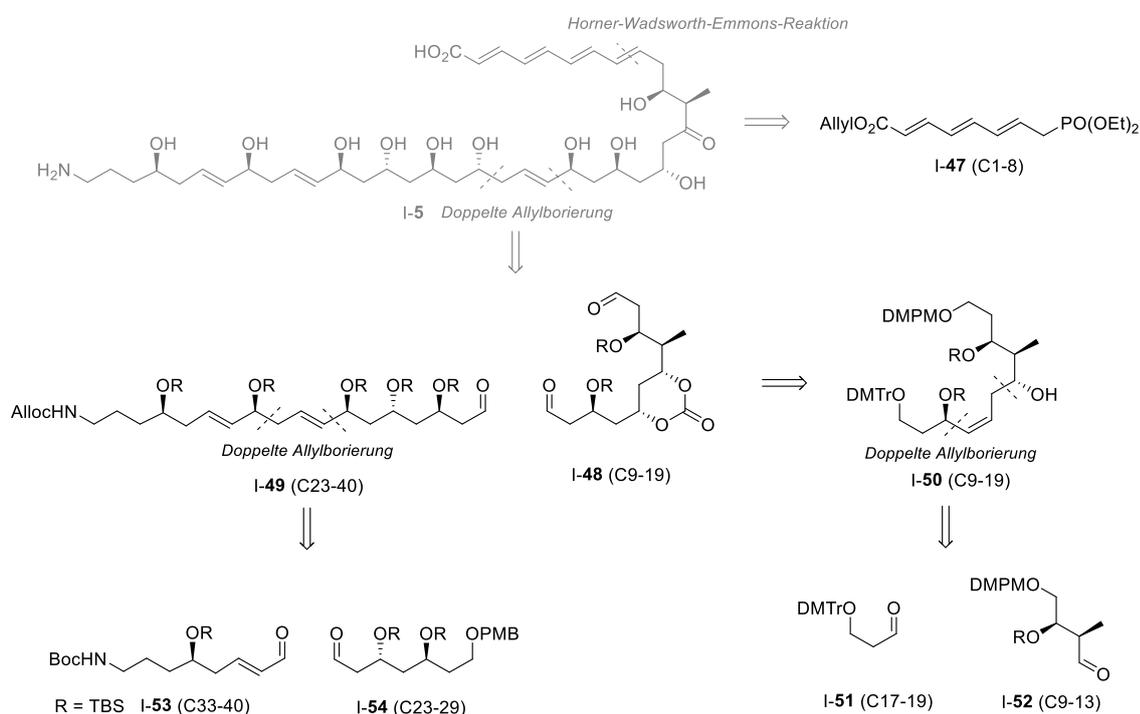
Unter Verwendung des γ -Boryllallylborans **I-44** gelang es *Roush et al.*^[33] später auch gezielt das (*E*)-*syn*-1,5-Diol **I-46** in einer doppelten Allylborierungsreaktion herzustellen (Schema I-7).



Schema I-7: Diastereoselektive Allylborierung unter Verwendung des chiralen γ -Boryllallylborans **I-44** zur Synthese des (*E*)-*syn*-1,5-Diols **I-46** nach *Roush et al.*^[33]

Für die Totalsynthese wurde Tetrafibricin (**I-5**) in die drei Fragmente **I-47** (C1-8), **I-48** (C9-19) und **I-49** (C23-40) aufgeteilt. Fragment **I-47** sollte aufgrund der instabilen Tetraen-Einheit zuletzt eingebaut werden, da in vorherigen Arbeiten bei einem frühen Einbau Probleme bei weiteren Syntheseschritten vermerkt wurden. Die Polyol-Fragmente **I-48** und **I-49** wurden über die oben beschriebenen doppelten Allylborierungsreaktionen aufgebaut und auch deren Verknüpfung gelang stereoselektiv durch doppelte Allylborierung und gleichzeitiger Einführung der fehlenden Propen-Einheiten. Die Verknüpfung mit Fragment **I-47** sollte über eine *Horner-Wadworth-Emmons*-Reaktion verlaufen (Schema I-8). *Roush et al.*^[13] scheiterten letztendlich bei der Entfernung des Allylesters, der Alloc- und der neun TBS-Schutzgruppen. Sie konnten nur

eine geringe Menge von Tetrafibricin (I-5), die unrein und nicht vollständig charakterisiert war ($^1\text{H-NMR}$ und LCMS), isolieren. Alle Reinigungsversuche der Probe von I-5 führten zur Zersetzung. Aufgrund der Instabilität von Tetrafibricin (I-5), die schon zuvor beschrieben wurde und neben der Polyen-Einheit mit dem Keton an C13-Position in Zusammenhang gebracht werden kann, beschäftigte sich die Gruppe anschließend mit der Synthese des stabileren Derivats I-6, das bereits bei der Strukturanalyse von *Kishi et al.*^[12] verwendet wurde. Die Synthese von *N*-Acetyldihydro-tetrafibricinmethylester (I-6) gelang in einer Gesamtausbeute von 2% über 21 Stufen in der längsten linearen Sequenz.



Schema I-8: Retrosynthetische Analyse von Tetrafibricin (I-5) nach *Roush et al.*^[13]

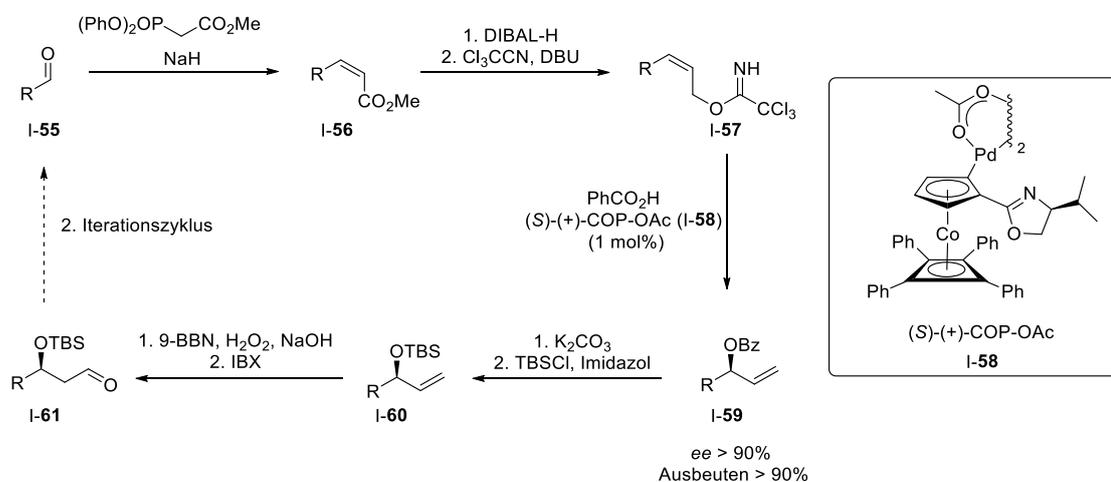
Bis heute ist eine vollständige Synthese des Naturstoffs Tetrafibricin (I-5) nicht gelungen, sodass es sich noch immer um ein interessantes Syntheseziel handelt. Die größte Herausforderung stellt dabei die finale Abspaltung aller Schutzgruppen dar. Andererseits konnten *Kamiyama et al.*^[11] 210 mg des Naturstoffs nach zahlreichen chromatographischen Reinigungsschritten mit den Lösungsmitteln Wasser, Methanol und Ethanol in reiner Form isolieren. *Kishi et al.*^[12] gelang die Überführung von Tetrafibricin (I-5) in *N*-Acetyldihydro-tetrafibricinmethylester (I-6) in drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 60%, wobei im ersten Schritt bei der Behandlung von Tetrafibricin (I-5) mit Natriumborhydrid in Wasser keine signifikante Zersetzung

beobachtet wurde. Beides zeigt, dass eine Totalsynthese von Tetrafibricin (**I-5**) grundsätzlich möglich und die Auswahl der Schutzgruppen essentiell ist.

1.3 Vorarbeiten der Arbeitsgruppe

1.3.1 Iterative Synthesestrategien zum Aufbau von Polyketiden

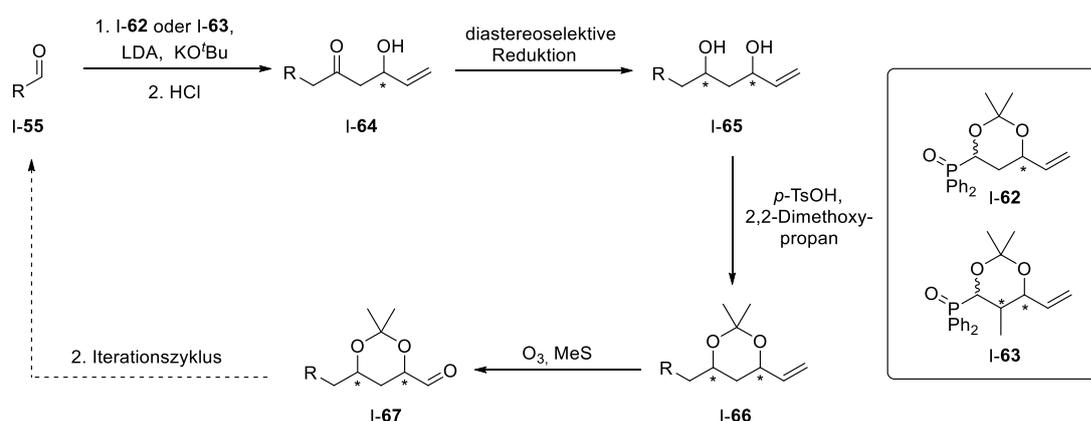
Die Arbeitsgruppe *Kirsch et al.*^[34–37] begann 2007 mit der Ausarbeitung eines iterativen Synthesewegs zum Aufbau polyketidartiger Strukturen. Dabei wurde die im Jahre 2005 von *Kirsch* und *Overman* entwickelte katalytische asymmetrische *Overman*-Veresterung zur Synthese von 1,3-Polyol-Einheiten eingesetzt.^[38] Der Iterationszyklus beginnt mit der Synthese des Methylesters **I-56** durch eine (*Z*)-selektive *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion ausgehend vom Aldehyd **I-55**. Es folgt die Bildung des (*Z*)-Allyltrichloracetimidats **I-57** durch Reduktion von **I-56** und Addition von Trichloracetonitril. Das Acetimidat **I-57** wurde anschließend in einer enantioselektiven *Overman*-Veresterung durch Einsatz des Kobalt-Katalysators **I-58** und Benzoesäure zum Benzoat **I-59** umgesetzt. Dieser wird nach Entfernung der Benzoyl-Schutzgruppe, TBS-Schätzung der freien Hydroxygruppe und Hydroborierung des terminalen Alkens in den Aldehyd **I-61** überführt, der den nächsten Iterationszyklus initiiert. Pro Zyklus wurde in einer achtstufigen Synthesesequenz ein stereogenes Zentrum aufgebaut (Schema I-9).



Schema I-9: Iterative Synthesestrategie zum Aufbau von 1,3-Polyol-Einheiten über die *Overman*-Veresterung nach *Kirsch et al.*^[34–37]

Die Methode wurde bereits erfolgreich zur Synthese verschiedener Polyketide, wie Solistatin^[37], Rugolacton^[34], Chloriolid^[34,39], sowie Polyrhacitid A und B^[40] eingesetzt.

Später wurde im Arbeitskreis eine deutlich kürzere, iterative Synthesestrategie zum Aufbau von 1,3-Polyol-Einheiten basierend auf den chiralen Diphenylphosphanoxyd-Bausteinen I-62 und I-63 entwickelt (Schema I-10).^[41–45] In einer vierstufigen Synthesesequenz können ausgehend vom Aldehyd I-55 zwei stereogene Zentren aufgebaut werden. Das erste Chiralitätszentrum wird in einer *Horner-Wittig*-Reaktion aus den chiralen Bausteinen I-62 oder I-63 mitgebracht. Die Einführung des zweiten Chiralitätszentrums erfolgt über etablierte diastereoselektive *syn*- oder *anti*-Reduktionen des β -Hydroxyketons I-64. Der nach Acetalbildung mit 2,2-Dimethoxypropan und Ozonolyse aufgebaute Aldehyd I-67 kann im nächsten Iterationszyklus zur Einführung weiterer stereogener Zentren eingesetzt werden.



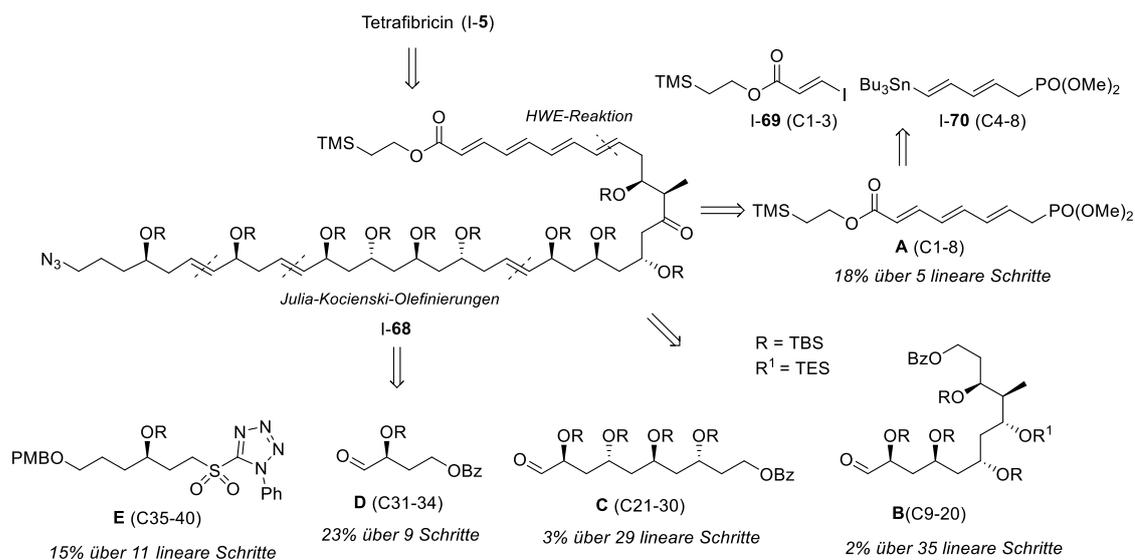
Schema I-10: Iterative Polyolsynthese über die *Horner-Wittig*-Reaktion nach Kirsch *et al.*^[41–45]

Über die *Horner-Wittig*-Variante zum Aufbau von 1,3-Polyol-Einheiten konnten bisher die Polyketide (+)-Cryptocaryol^[43] und Harzialactone A^[46] erfolgreich synthetisiert werden.

1.3.2 Vorarbeiten zur Totalsynthese von Tetrafibricin

Die ersten Vorarbeiten zur Synthese von Tetrafibricin (I-5) lieferten *J. T. Binder* und *T. Harschneck* in ihren Dissertationen.^[35,41] Dazu wurde der Naturstoff retrosynthetisch in die fünf Fragmente **A** (C1-8), **B** (C9-20), **C** (C21-30), **D** (C31-34) und **E** (C35-40) aufgeteilt. Über die oben beschriebenen Iterationszyklen mit einer *Overman*-Veresterung

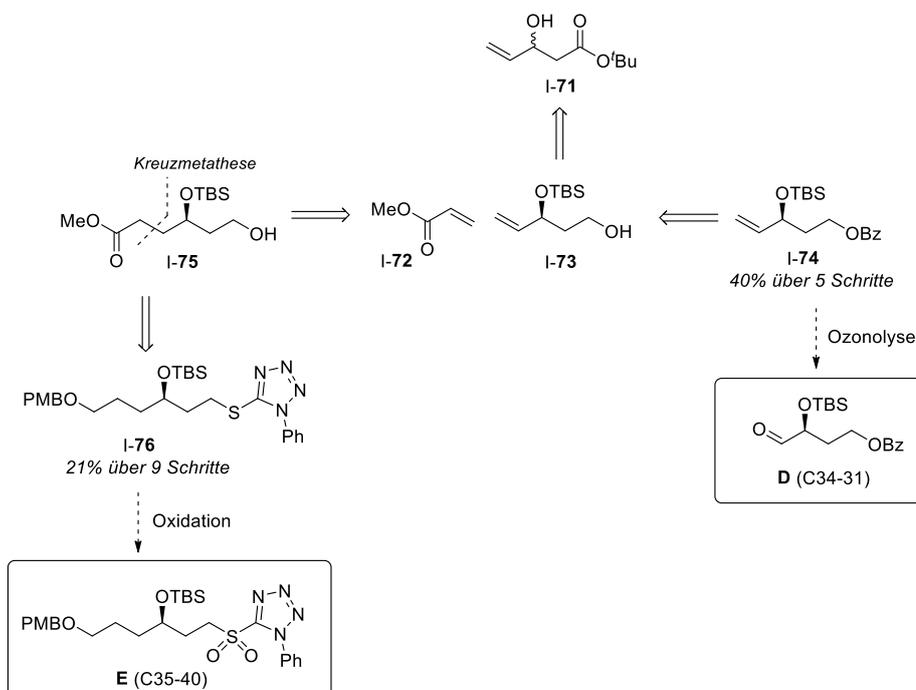
als Schlüsselschritt konnten die Fragmente **B-E** erfolgreich hergestellt werden. Fragment **A** wurde ausgehend von Vinyljodid **I-69** und Stannan **I-70** über eine *Stille-Kupplung*^[47] aufgebaut. Im Gegensatz zu den Arbeiten von *Curran et al.*^[18] und *Roush et al.*^[13] sollte das Phosphonat-Fragment **A** als 2-(Trimethylsilyl)ethylester geschützt werden, da dieser zusammen mit anderen silylbasierten Schutzgruppen auf einer späteren Stufe unter milden Bedingungen abgespalten werden kann. Die Fragmente **B-E** wurden über *Julia-Kocienski-Olefinierungen* und das Fragment **A** anschließend über eine *Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion* erfolgreich zur Tetrafabricin-Vorstufe **I-68** verknüpft (Schema I-11). Diese Vorstufe, die das vollständige Kohlenstoffgerüst von Tetrafabricin (**I-5**) enthält konnte in einer Menge von 1.3 mg erhalten werden. Die Isolierung und Charakterisierung von Tetrafabricin (**I-5**) nach einer *Staudinger-Reduktion* mit anschließender globaler Abspaltung aller TBS-Schutzgruppen und der Entschützung des 2-(Trimethylsilyl)ethylesters durch Behandlung von **I-68** mit TBAF in THF gelang allerdings nicht.



Schema I-11: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Totalsynthese von Tetrafabricin (**I-5**) nach *Kirsch et al.*^[35,41]

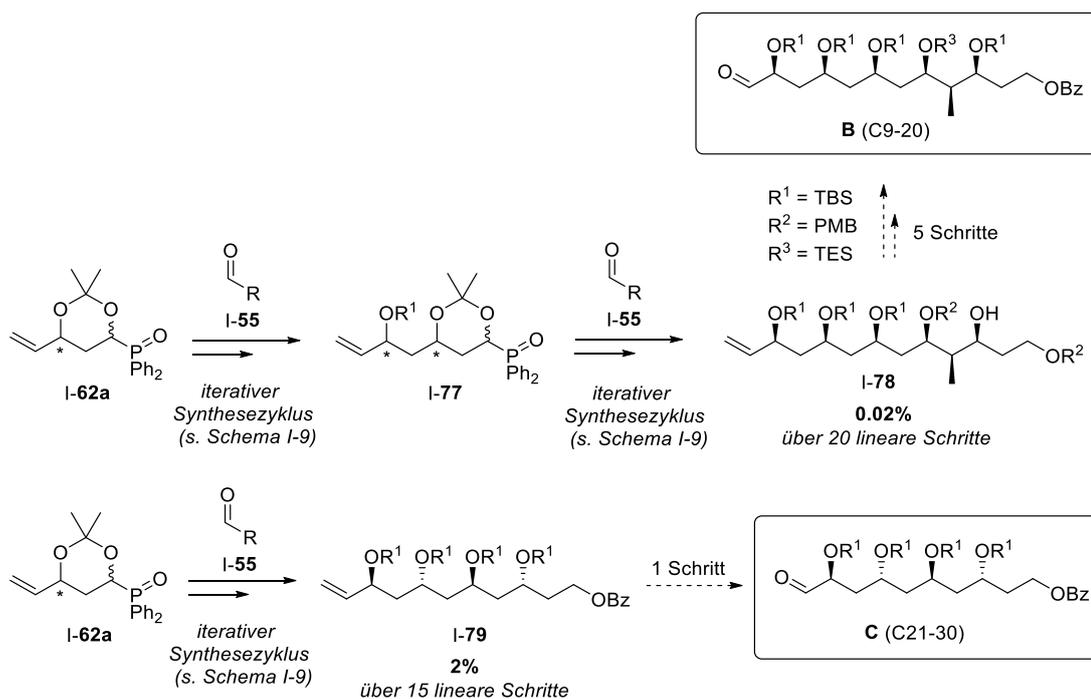
Einige Jahre später konnte *C. Wagner* in seiner Dissertation die Synthesewege der Fragmente **D** (C31-34) und **E** (C34-40) ausgehend vom β -Hydroxyester **I-71** als zentralem Baustein verkürzen und bessere Gesamtausbeuten erzielen.^[48] Die Vorstufe **I-74** von Fragment **D** wurde ausgehend vom β -Hydroxyester **I-71** über eine enzymatische Racematspaltung, eine anschließende TBS-Schützung und Reduktion, sowie eine Benzoyl-Schützung des Alkohols **I-73** hergestellt. Die Vorstufe **I-76** von

Fragment **E** wurde durch eine Kreuzmetathese aus Methylacrylat (**I-72**) und Alken **I-73** gefolgt von einer Hydrierung der C-C-Doppelbindung und eine anschließende *Mitsunobu*-Reaktion^[49] des Alkohols **I-75** erhalten. Die finalen Stufen zur Synthese der Fragmente **D** und **E** wurden aufgrund möglicher Instabilitäten nicht durchgeführt (Schema I-12).



Schema I-12: Optimierte Synthesen der Fragmente **D** (C34-31) und **E** (C35-40) nach *C. Wagner*.^[48]

P. Biallas sollte anschließend in seiner Dissertation die Synthesen der Fragmente **B** (C9-20) und **C** (C21-30) optimieren, wozu er anstelle des achtstufigen Iterationszyklus mit der *Overman*-Veresterung als Schlüsselschritt die vierstufige iterative Synthesestrategie unter Einsatz des chiralen Diphenylphosphanoxid-Bausteins **I-62** verwenden sollte.^[50] Es gelang ihm die Synthese der Vorstufe **I-79** von Fragment **C** um neun Syntheseschritte zu verkürzen. Die Ozonolyse zu Fragment **C** sollte dabei aufgrund der Instabilität von Aldehyden kurz vor der Verknüpfung durchgeführt werden. Ebenso gelang es *P. Biallas* ausgehend von Baustein **I-62** die Vorstufe **I-78** von Fragment **B** über zwanzig Stufen aufzubauen. Zur Vollendung des Fragments **B** fehlen lediglich Schutzgruppenchemie und eine oxidative Spaltung der Doppelbindung. Bei einem erfolgreichen Verlauf der geplanten, weiteren Stufen würde sich die Synthese dieses Fragments verglichen mit bisherigen Arbeiten der Gruppe um zehn Schritte verkürzen (Schema I-13).



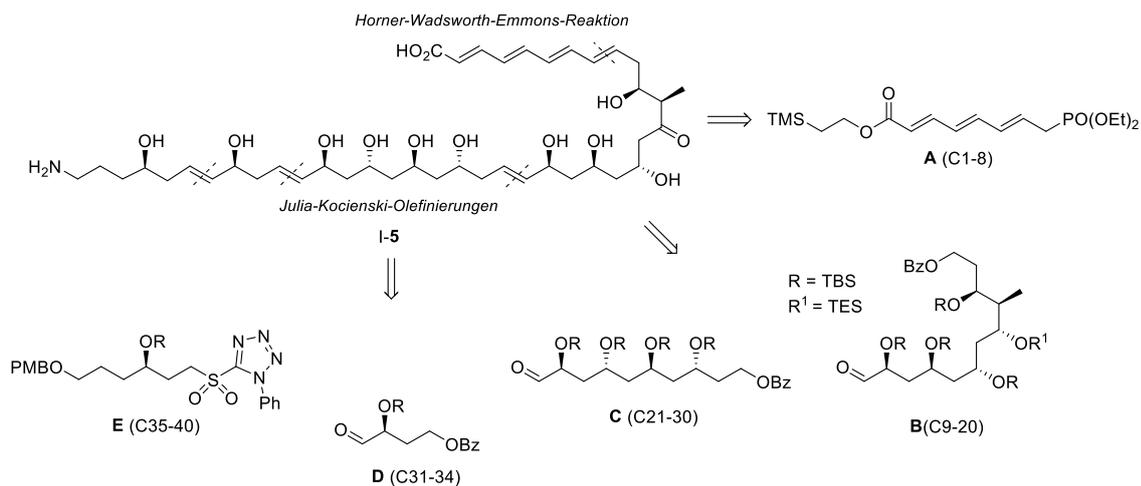
Schema I-13: Synthesen der Polyolfragmente **B** und **C** unter Verwendung der *Horner-Wittig*-Methode nach *P. Biallas*.^[50]

Auch die Synthesen der Fragmente **A** und **E** konnten reproduziert werden. Die Totalsynthese von Tetrafabricin konnte aufgrund der nicht vollendeten Synthese von Fragment **B** nicht abgeschlossen werden.

2. Zielsetzung

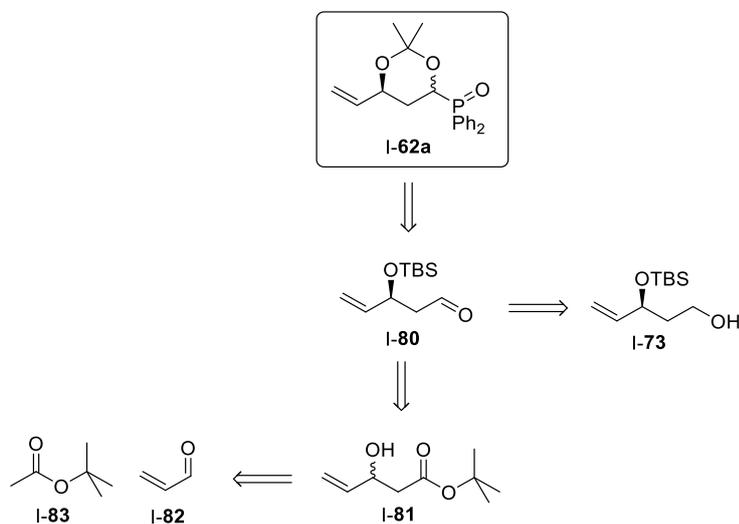
Aufbauend auf den Arbeiten von *P. Biallas* sollten die Synthesen der Fragmente **A**, sowie **C-E** reproduziert werden und die Herstellung des Fragments **B** über den vierstufigen Iterationszyklus (s. Schema I-10) vollendet werden.^[50] Kritische Stufen bzw. Sequenzen sollten dabei optimiert werden. Schließlich sollten die fertiggestellten Fragmente über *Julia-Kocienski-Olefinierungen* und eine *Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion* verknüpft und nach Abspaltung der Schutzgruppen die Totalsynthese von Tetrafabricin (**I-5**) abgeschlossen werden (Schema I-14).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-14: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Totalsynthese von Tetrafibricin (I-5).

Aufgrund von Lieferbeschränkungen des krebserregenden Acroleins (I-82), das neben *tert*-Butylacetat (I-83) als Ausgangsmaterial zur Synthese des chiralen Intermediats I-80 benötigt wird, sollte eine alternative Route zum Aldehyd I-80 entwickelt werden. Dieser Aldehyd wird zum Aufbau des für die *Horner-Wittig*-Methode essentiellen Bausteins I-62a sowie des zentralen Intermediats I-73 zur Synthese der Fragmente **D** und **E** benötigt (Schema I-15).



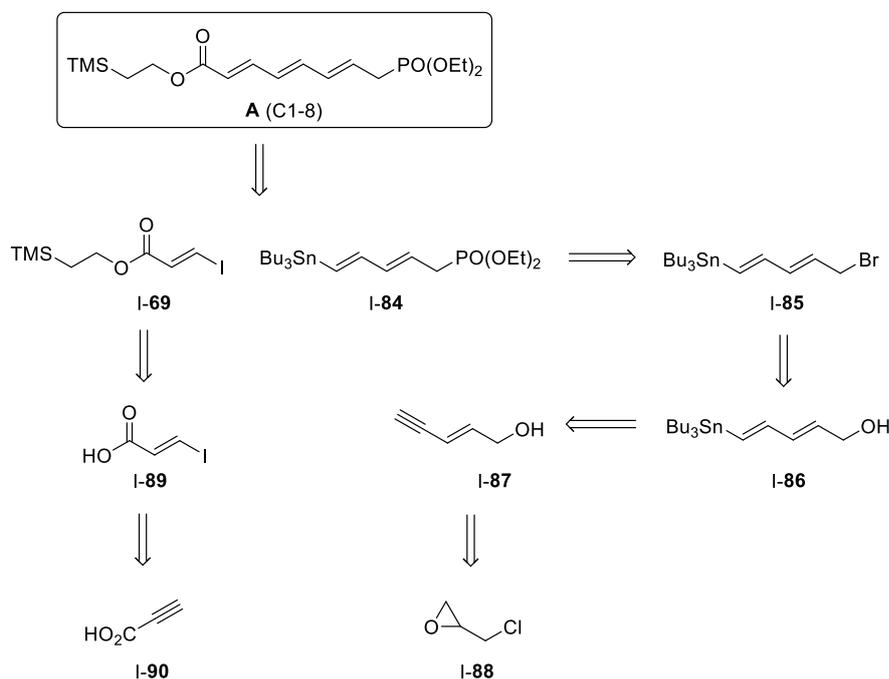
Schema I-15: Synthese des chiralen Bausteins I-62a und des Alkohols I-73 ausgehend von Acrolein (I-82).

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthetische Arbeiten zu Fragment A

3.1.1 Retrosynthese

Fragment **A** (C1-8) sollte ausgehend vom Vinyljodid **I-69** und dem Stannan **I-84** über eine *Stille*-Kupplung synthetisiert werden. Wie bereits durch *T. Harschneck* beschrieben, sollte das Vinyljodid **I-69** durch Iodierung von Propiolsäure **I-90** mit wässrigem Iodwasserstoff unter Kupfer(I)-Katalyse und anschließender Veresterung der gebildeten (*E*)-2-Iodacrylsäure **I-89** unter *Steglich*-Bedingungen aufgebaut werden.^[41] Das Stannan **I-84** sollte beginnend mit der Öffnung von Epichlorhydrin **I-88** durch Natriumacetylid, anschließender Hydrostannylierung des gebildeten Alkins **I-87** zum Stanylalkohol **I-86**, einer *Appel*-Reaktion^[51] zum Bromid **I-85** sowie einer nukleophilen Substitution mit Diethylphosphit zum Phosponat **I-84** hergestellt werden (Schema I-16).



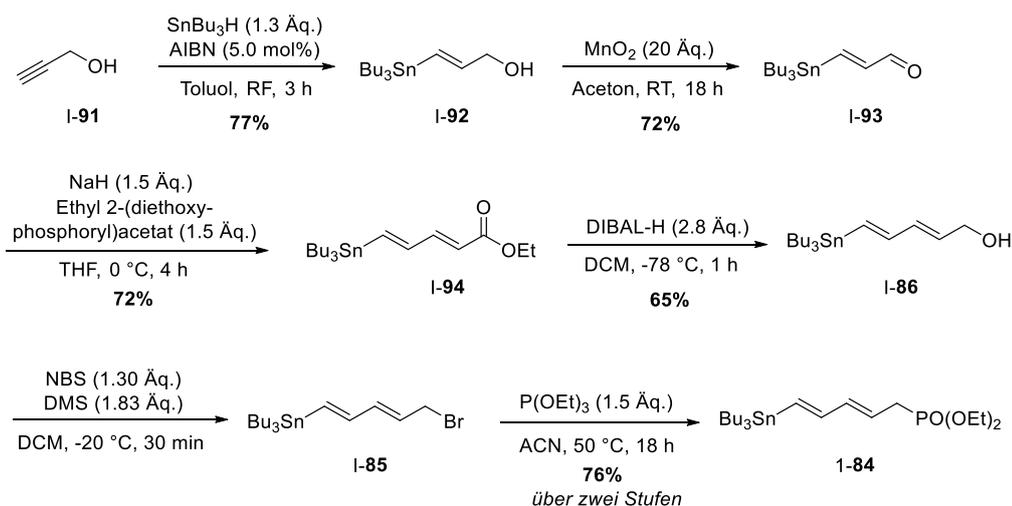
Schema I-16: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Fragment **A** (C1-8).

3.1.2 Synthese

Da das Vinyljodid I-69 bereits von *P. Biallas* in großen Mengen hergestellt wurde, musste lediglich die Synthese des Stannans I-84 für die finale *Stille*-Kupplung reproduziert werden.^[50] Aufgrund der niedrigen und variierenden Ausbeuten bei den beiden Schritten zur Synthese des Stannylalkohols I-86 wurde eine robustere, vierstufige Synthese dieses Bausteins ausgehend von Propargylalkohol (I-91) verwendet.^[52] Zunächst wurde Propargylalkohol (I-91) über eine radikalische Hydrostannylierung zum Stannan I-92 in einer Ausbeute von 77% umgesetzt. Der Aldehyd I-93 konnte anschließend in einer Ausbeute von 72% nach Oxidation von I-92 mit Mangan(IV)oxid erhalten werden. Die folgende *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion ergab den Ester I-94 in einer Ausbeute von 72%. Eine Reduktion des Esters I-94 mit DIBAL-H unter Standardbedingungen lieferte den Stannylalkohol I-89 in einer Ausbeute von 65%.

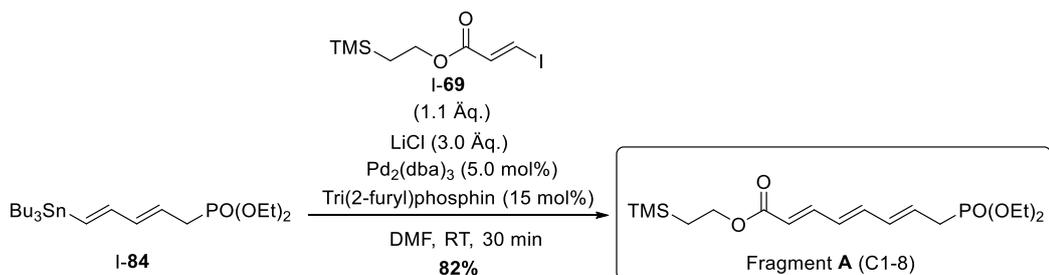
In der nachfolgenden *Appel*-Reaktion konnte das instabile Bromid I-85 nach der säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts sowohl über Kieselgel als auch über mit Wasser deaktiviertem Aluminiumoxid nicht isoliert werden. Eine Verwendung des Rohprodukts ohne weitere Aufreinigung kam nicht in Frage, da das für die *Appel*-Reaktion eingesetzte Triphenylphosphin die folgende nukleophile Substitution mit Diethylphosphit störte. Daher wurde die Bromierung des Allylalkohols I-86 unter *Corey-Kim*-Bedingungen^[53] in Erwägung gezogen, da dort keine die Folgereaktion störenden Reagenzien eingesetzt werden und somit das Rohprodukt ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt werden könnte. Dazu wurde der Allylalkohol I-86 mit *N*-Bromsuccinimid und Dimethylsulfid in Dichlormethan für insgesamt 20 Minuten bei -20 °C gerührt. Das gebildete Bromid I-85 wurde nach wässriger Aufarbeitung ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt mit Triethylphosphit umgesetzt und das Stannan I-84 in einer Ausbeute von 76% über zwei Stufen erhalten. Somit konnte die Gesamtausbeute der Synthesesequenz des Stannans I-84 von 6% über vier Stufen verbessert werden auf 20% über sechs Stufen, die sich zudem hinsichtlich der Ausbeuten und deren Variabilität als robuster erwiesen (Schema I-17).^[50]

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafriccin



Schema I-17: Synthese des Stannans **I-84** ausgehend von Propargylalkohol (**I-91**).

Die finale *Stille*-Kupplung zwischen dem Vinyljodid **I-69** und dem Stannan **I-84** lieferte Fragment **A** in einer Ausbeute von 82% (Schema I-18).



Schema I-18: Finale *Stille*-Kupplung zur Synthese von Fragment **A**.

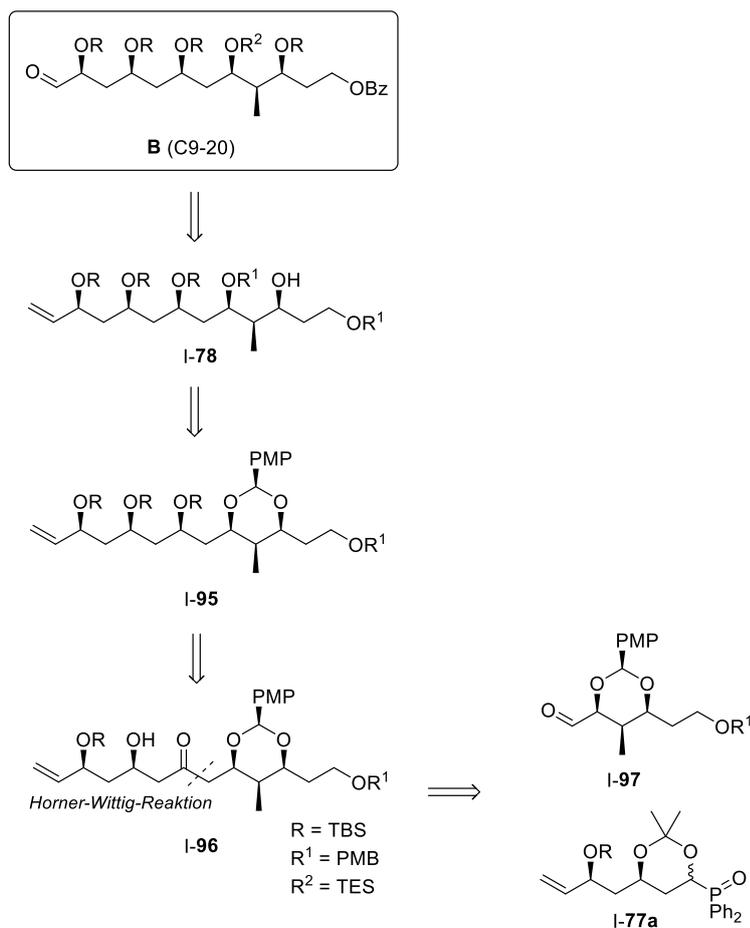
3.2 Synthetische Arbeiten zu Fragment B

3.2.1 Retrosynthese

Fragment **B** sollte wie bereits durch *P. Biallas* beschrieben aus den Bausteinen **I-77a** und **I-97** über eine Verknüpfung durch eine *Horner-Wittig*-Reaktion aufgebaut werden.^[50] *P. Biallas* konnte das dabei in einer Ausbeute von 22% gebildete β -Hydroxyketon **I-96** über eine *syn*-Reduktion und anschließende TBS-Schützung in das Acetal **I-95** in einer Ausbeute von lediglich 13% über zwei Stufen und mit einer moderaten Diastereoselektivität von 72:28 überführen. Auch die selektive Öffnung des *para*-Methoxybenzylidenacetals mit DIBAL-H zum PMB-Ether **I-78** gelang in einer niedrigen

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin

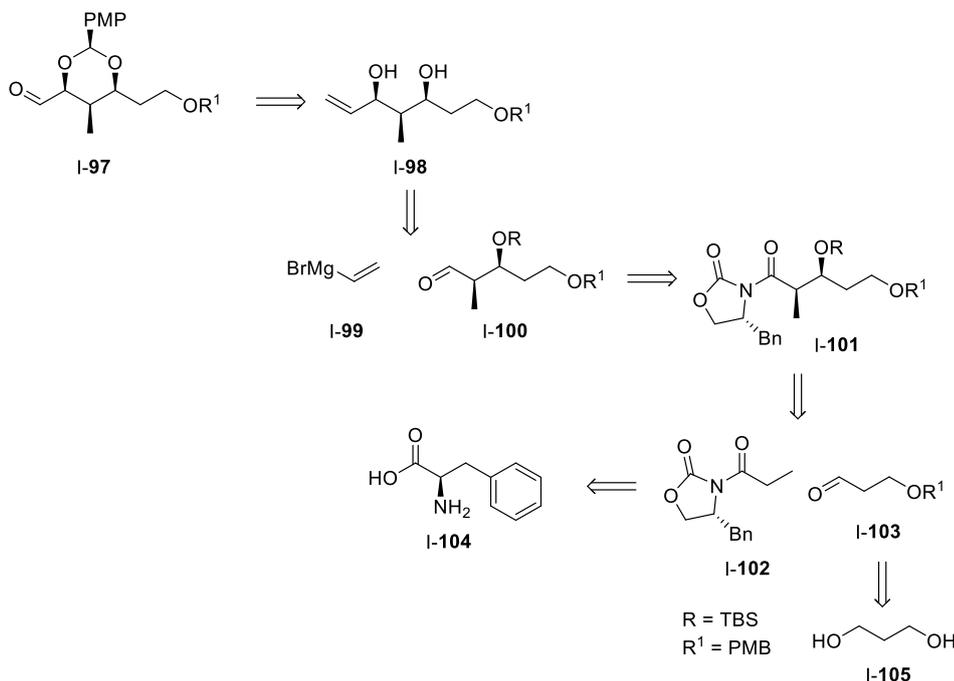
Ausbeute von 23%, wobei allerdings aufgrund der geringen erhaltenen Menge eine eindeutige Bestätigung dieses Regioisomers noch aussteht. In den weiteren Schritten sollte Fragment **B** in einer fünfstufigen Synthesesequenz, bestehend aus einer TBS-Schätzung, einer doppelter PMB-Entschätzung, einer selektiver Benzoat-Schätzung des primären Alkohols, einer TES-Schätzung der freien sekundären Hydroxygruppe, die später oxidativ in das Keton überführt werden sollte, und einer abschließenden *Lemieux-Johnson-Oxidation*^[54] erhalten werden (Schema I-19).



Schema I-19: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Fragment **B**.

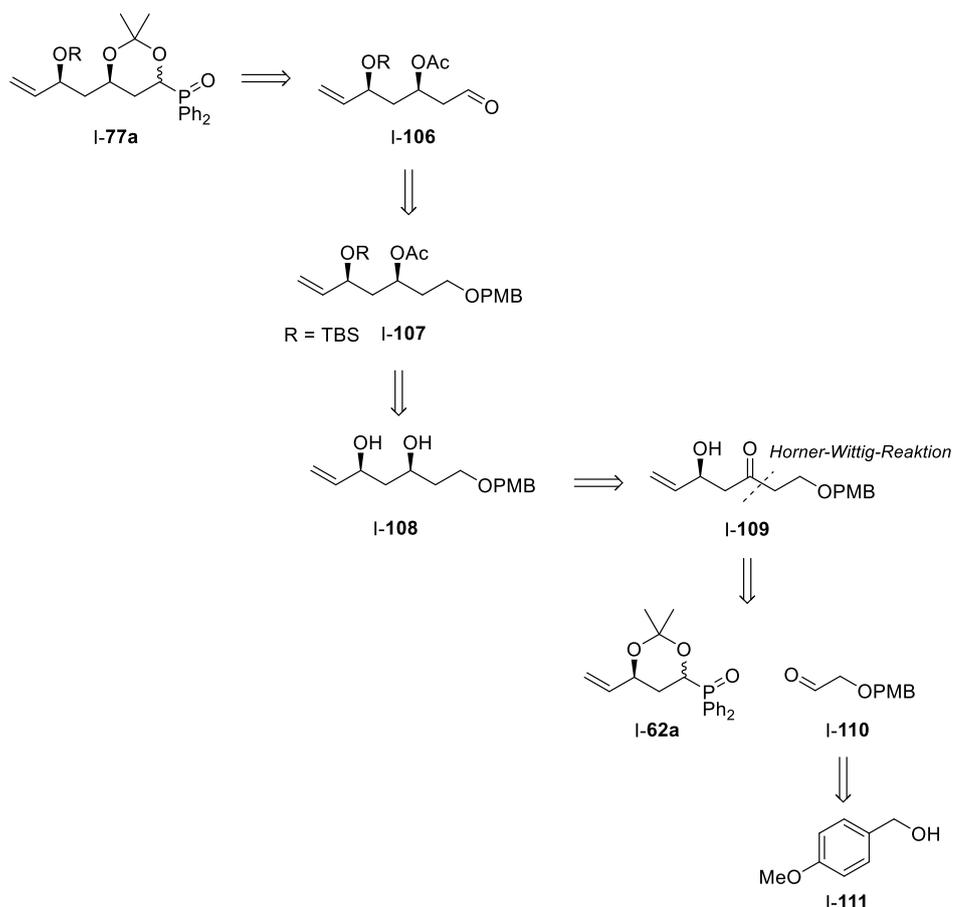
Der Baustein **I-97** sollte retrosynthetisch durch eine TBS-Entschätzung, eine Acetalisierung und eine nachfolgende *Lemieux-Johnson-Oxidation* der Doppelbindung des *syn*-1,3-Diols **I-98** erhalten werden. Der Allylalkohol von **I-98** sollte durch diastereoselektive *Grignard-Addition*^[55] von Vinylmagnesiumbromid (**I-99**) an den Aldehyd **I-100** aufgebaut werden. Die Synthese des Aldehyds **I-100** sollte über eine stereoselektive *Evans-Aldol-Reaktion* zwischen dem auf (*D*)-Phenylalanin (**I-104**) basierenden *Evans-Auxiliar* **I-102** und dem aus 1,3-Propandiol (**I-105**) erhaltenen

Aldehyd **I-103** erfolgen. Auch diese Synthese sollte in Analogie zu den Vorarbeiten von *P. Biallas* durchgeführt werden (Schema I-20).^[50]



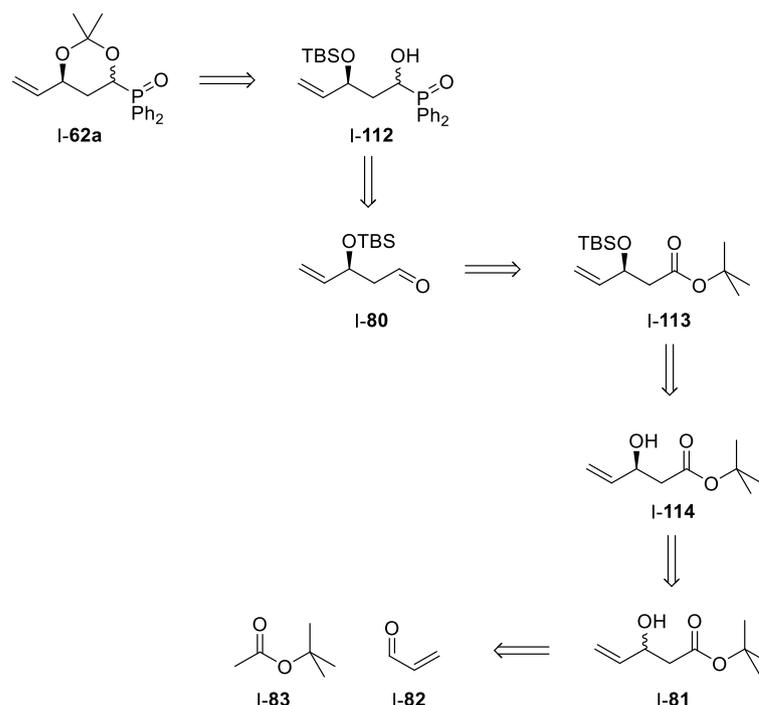
Schema I-20: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Baustein **I-95**.

Die Retrosynthese des Bausteins **I-77a** beinhaltet in den Schlüsselschritten eine *Horner-Wittig*-Reaktion des zentralen Phosphanoxid-Bausteins **I-62a** mit dem Aldehyd **I-110** und einer selektiven *syn*-Reduktion des β -Hydroxyketons **I-109** zum Diol **I-108**. Der Aldehyd **I-110** sollte ausgehend von (4-Methoxyphenyl)methanol (**I-111**) synthetisiert werden. Die weitere Überführung des *syn*-1,3-Diols **I-108** in den Baustein **I-77a** beinhaltet zunächst eine selektive TBS-Schützung des potentiell sterisch weniger gehinderten Allylalkohols und eine nachfolgende Acetylierung der zweiten Hydroxygruppe von **I-108**. Im weiteren Verlauf sollten eine Entschützung und eine Oxidation des primären Alkohols von Acetat **I-107** den Aldehyd **I-106** liefern. Nach Addition von Diphenylphosphanoxid, Acetathydrolyse und Acetalisierung sollte dieser in den Baustein **I-77a** überführt werden (Schema I-21). Die Synthese sollte in Analogie zu den Vorarbeiten von *P. Biallas* durchgeführt werden.^[50] Dabei sollten die geringen Ausbeuten bei der *Horner-Wittig*-Reaktion und der *mono*-TBS-Schützung optimiert werden.



Schema I-21: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Baustein I-77a.

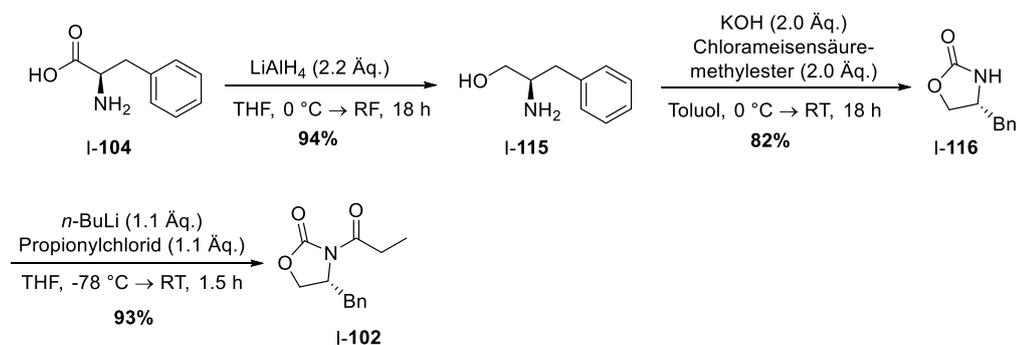
Der für die iterative Synthesestrategie zum Aufbau von 1,3-Polyol-Einheiten entwickelte zentrale Baustein I-62a wurde bisher nach einer Vorschrift von A. Bredenkamp in acht Stufen über eine Aldol-Reaktion von *tert*-Butylacetat (I-83) mit Acrolein (I-82) aufgebaut.^[42–45] Das racemische Aldolprodukt I-81 wird dabei in einer enzymkatalytischen Racematspaltung und anschließender Acetatentschützung in den entsprechenden (*S*)-Hydroxyester I-114 überführt. Nach TBS-Schützung und Reduktion des Esters zum Aldehyd I-80 wird dieser in einer Additionsreaktion mit Diphenylphosphanoxid in das Hydroxyphosphanoxid I-112 überführt. Das Dimethylacetal I-62a wird schließlich über eine zweistufige Umschützung erhalten (Schema I-22). Da Acrolein (I-82) aufgrund der Toxizität kommerziell nicht mehr verfügbar ist und auch im Labor nicht mehr verwendet werden sollte, war die Ausarbeitung einer Alternativsynthese für den chiralen Aldehyd I-80 unerlässlich.



Schema I-22: Retrosynthetische Darstellung von Baustein I-62a nach Bredenkamp *et al.*^[42–45]

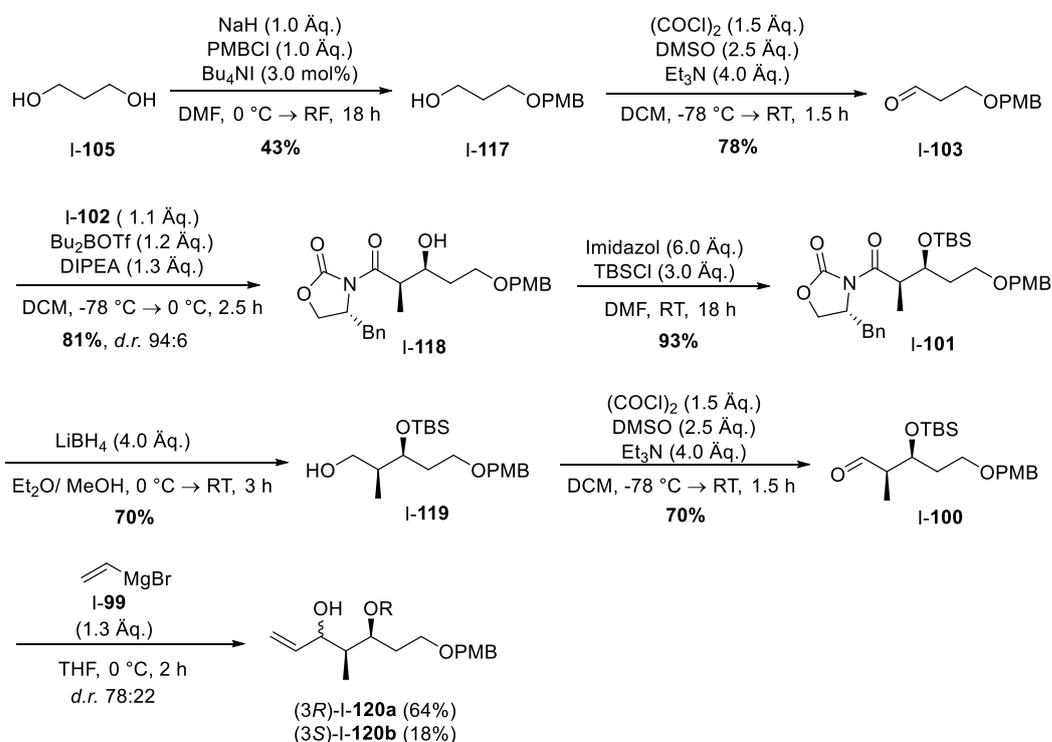
3.2.2 Synthese des Bausteins I-97

Für die Synthese von Baustein I-97 wurde zunächst das *Evans*-Auxiliar I-102 ausgehend von (*D*)-Phenylalanin (I-104) hergestellt. Die Reduktion der Aminosäure I-104 mit Lithiumaluminiumhydrid ergab den Aminoalkohol I-115 in einer Ausbeute von 94%.^[56] Bei der Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester konnte das Oxazolidinon I-116 in einer Ausbeute von 82% erhalten werden.^[57] Die folgende *N*-Acylierung mit Propionylchlorid lieferte schließlich das acetylierte *Evans*-Auxiliar I-102 in einer Ausbeute von 93% (Schema I-23).^[58]



Schema I-23: Synthese des acetylierten *Evans*-Auxiliars I-102 ausgehend von (*D*)-Phenylalanin (I-104).

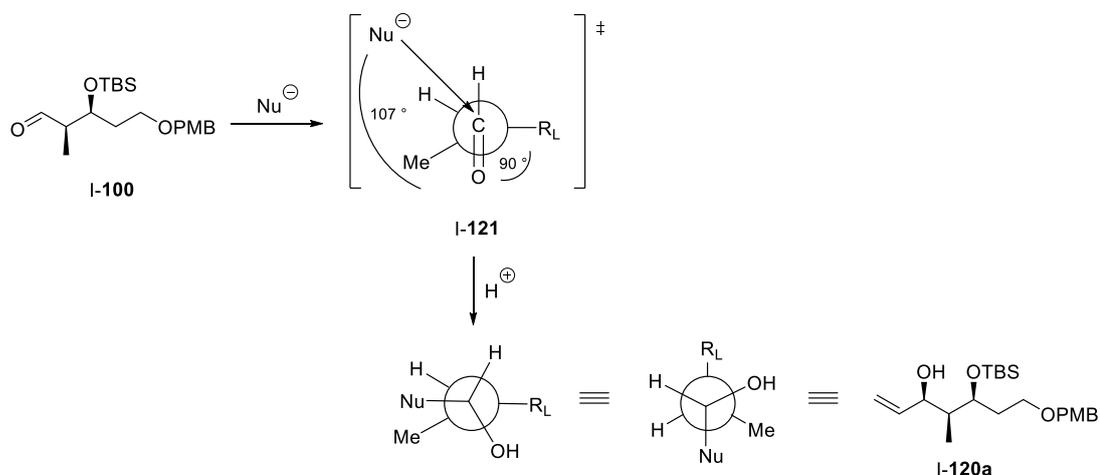
Die Synthese des Aldehyds **I-100** erfolgte nach einem Protokoll von *Laschat et al.*^[59] über eine asymmetrische *Evans-Aldol-Reaktion*^[60]. Der literaturbekannte Aldehyd **I-103** wurde über eine *mono*-PMB-Schätzung von 1,3-Propandiol (**I-105**) und folgende *Swern-Oxidation*^[61] in einer Gesamtausbeute von 34% über zwei Stufen erhalten.^[62] Die *Evans-Aldol-Reaktion* lieferte anschließend das β -Hydroxyamid **I-118** in einer guten Ausbeute von 81% und mit hoher Diastereoselektivität (*d.r.* 94:6). Nach TBS-Schätzung und Abspaltung des *Evans-Auxiliars* mit Lithiumborhydrid konnte der Alkohol **I-119** in einer Gesamtausbeute von 65% über zwei Stufen hergestellt werden. Eine *Swern-Oxidation* lieferte anschließend den Aldehyd **I-100** in einer Ausbeute von 70%. Eine *Grignard-Reaktion* lieferte das gewünschte *syn*-Diastereomer **I-120a** nach säulen-chromatographischer Diastereomerentrennung in einer Ausbeute von 64%. Die Diastereoselektivität (*d.r.* 78:22) dieser Reaktion war basierend auf den isolierten Ausbeuten moderat. Eine Trennung der Diastereomere wäre theoretisch nicht notwendig, da die eingeführte Hydroxy-Gruppe später in das Keton an Position C13 überführt wird und das Stereozentrum somit keine Rolle spielt. Aufgrund der vereinfachten Auswertung der Analytik aller Folgeverbindungen wurde die diastereomerenreine Verbindung **I-120a** bevorzugt (Schema I-24).



Schema I-24: Synthese des Allylalkohols **I-120** als Vorstufe von Baustein **I-97**.

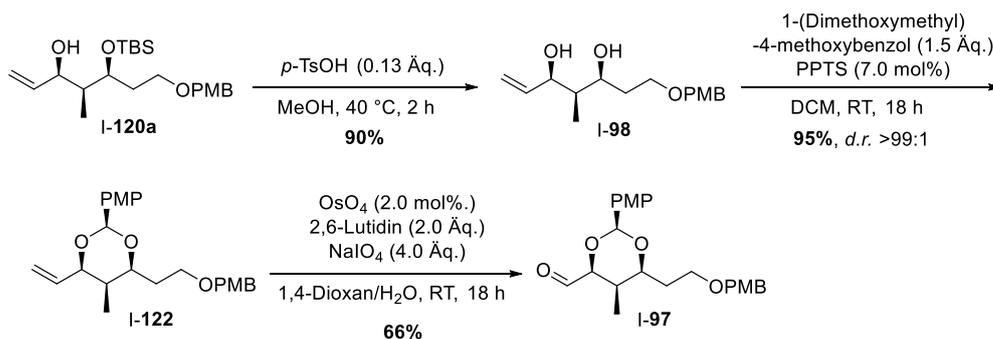
Die *syn*-1,3-Diol-Konfiguration wurde bereits von *P. Biallas* nach der Methode von *Rychnovsky et al.*^[63] durch ¹³C-NMR-Spektroskopie des entsprechenden Dimethylacetals bestätigt.^[50]

Die Stereochemie der *Grignard*-Reaktion steht im Einklang mit dem *Felkin-Anh*-Modell.^[64] Demnach sollte die Reaktion über den Übergangszustand **I-121** verlaufen und die Bildung des *syn*-Hauptdiastereomers **I-120a** begünstigen. Dabei wird angenommen, dass aufgrund der sterischen Hinderung durch die TBS-Schutzgruppe eine Chelatisierung durch das Magnesium-Ion nicht zum Reaktionsverlauf beiträgt (Schema I-25).



Schema I-25: Stereochemischer Verlauf der *Grignard*-Reaktion gemäß dem *Felkin-Ahn*-Modell.

Eine TBS-Entschützung des Allylalkohols **I-120a** mit *para*-Toluolsulfonsäure und eine folgende Acetalschützung des Diols **I-98** mit 1-(Dimethoxymethyl)-4-methoxybenzol lieferte das diastereomerenreine PMP-Acetal **I-122** in einer Ausbeute von 95% und einer Reinheit von 95% (der als Nebenprodukt entstandene *para*-Methoxybenzaldehyd konnte säulenchromatographisch nicht vollständig abgetrennt werden) über zwei Stufen. Eine folgende *Lemieux-Johnson*-Oxidation ergab den Baustein **I-97** in einer Ausbeute von 66% (Schema I-26).



Schema I-26: Synthese des Bausteins I-97.

Ein Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren \u00e4hnlicher 2-Phenyl-4-methyl-1,3-dioxolane best\u00e4tigt die relative Konfiguration aller vier Substituenten von Baustein I-97.^[65] So werden die f\u00fcr die Sesselkonformation mit axialer Methylgruppe an C5-Position zu erwartenden Kopplungskonstanten von ca. 2.7 Hz und 2.2 Hz f\u00fcr die *syn*-\u00e4quatorial-axiale Konfiguration von H_b und H_d bzw. H_c und H_d beobachtet. Zudem spricht die chemische Verschiebung von 5.55 ppm f\u00fcr H_a im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und von 101.7 ppm f\u00fcr C-2 im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum f\u00fcr eine \u00e4quatoriale Stellung des 2-Aryl-Substituenten (Abbildung I-3).^[66]

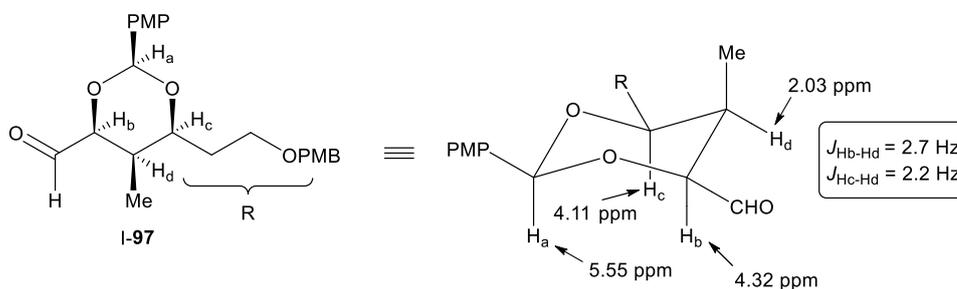


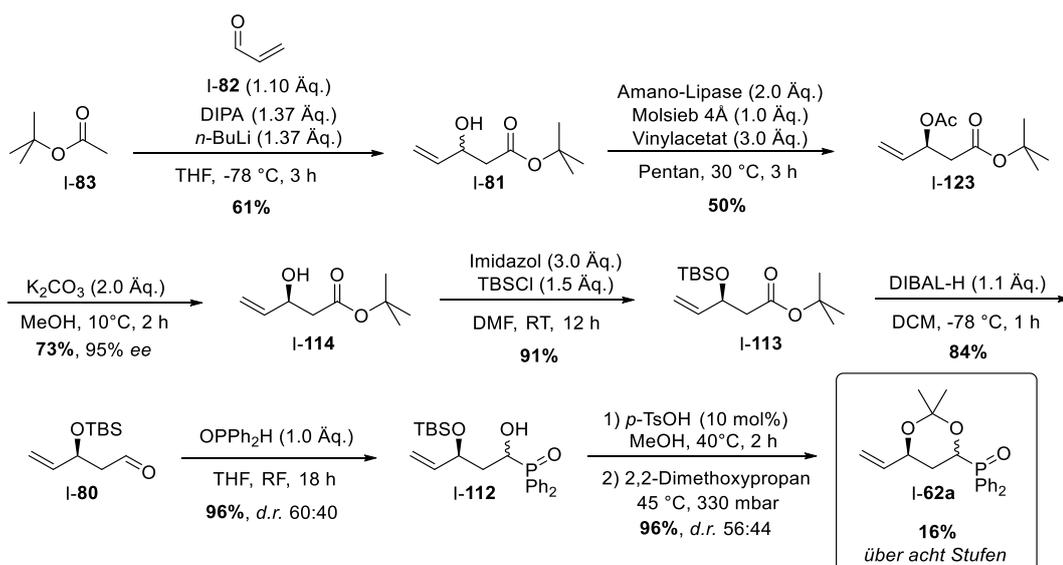
Abbildung I-3: Darstellung der Sesselkonformation von I-97 zur Best\u00e4tigung der relativen Konfiguration der Substituenten.

3.2.3 Synthese des Bausteins I-77a

3.2.3.1 Synthese des Bausteins zentralen Bausteins I-62a

Zun\u00e4chst wurde das Diphenylphosphanoxid I-62a wie von A. Bredenkamp beschrieben, ausgehend von vorhandenen Restmengen Acrolein (I-82) synthetisiert.^[43-45] Der Baustein I-62a sollte anschlie\u00dfend durch Verl\u00e4ngerung um ein Stereozentrum in den

Baustein I-77a überführt werden. Dazu wurde Acrolein (I-82) in einer Aldol-Reaktion mit *tert*-Butylacetat (I-83) in einer Ausbeute von 61% zum racemischen β -Hydroxyester I-81 umgesetzt. Eine enzymkatalysierte Racematspaltung ergab unter Verwendung von Amano-Lipase und Vinylacetat das benötigte Acetat-geschützte (*S*)-Enantiomer I-123 in einer Ausbeute von 50%. Nach Verseifung des Acetats I-123 konnte *tert*-Butyl-(*S*)-3-hydroxypent-4-enoat (I-114) in einer moderaten Ausbeute von 73% und mit einer hohen Enantioselektivität von 95% erhalten werden. Eine TBS-Schätzung, eine Reduktion zum Aldehyd I-80 und eine anschließende Additionsreaktion mit Diphenylphosphanoxid ergaben das Phosphanoxid I-112 mit einem Diastereomerenverhältnis von 60:40 und in einer Ausbeute von 73% über drei Stufen. Eine TBS-Entschätzung und eine Acetalschätzung lieferten schließlich den Baustein I-62a in einer Ausbeute von 96% und mit einem Diastereomerenverhältnis von 56:44 über zwei Stufen. Somit konnte das Diphenylphosphanoxid I-62a in einer Gesamtausbeute von 16% über acht Stufen erhalten werden (Schema I-27).

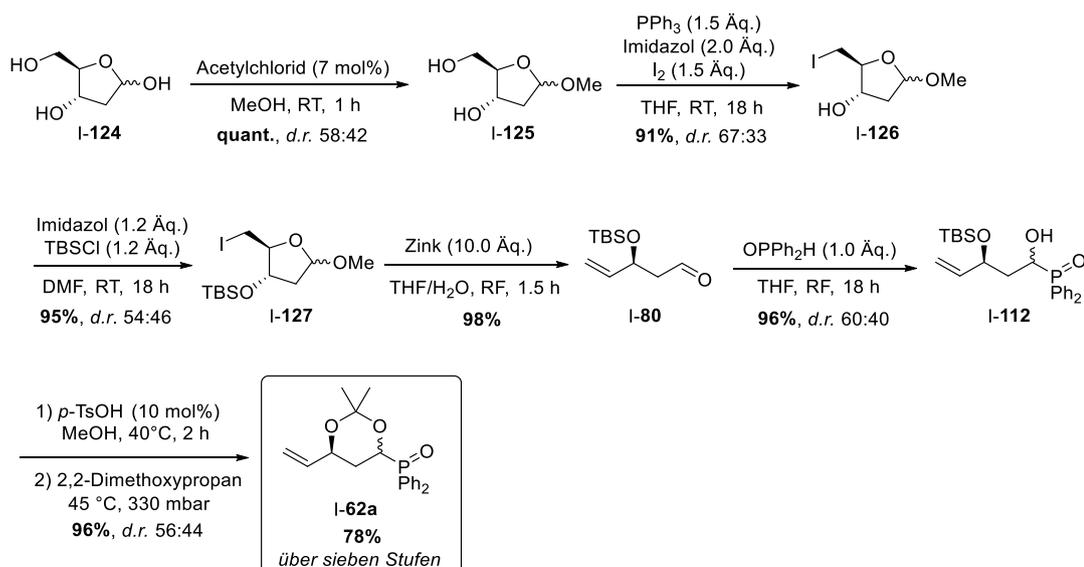


Schema I-27: Synthese des zentralen Bausteins I-62a ausgehend von *tert*-Butylacetat (I-83) und Acrolein (I-82) in einer Gesamtausbeute von 16% über acht Stufen.

Wie bereits beschrieben, ist seit längerer Zeit das Ausgangsmaterial Acrolein (I-82) aufgrund der hohen Toxizität und der krebserregenden Eigenschaften nicht mehr kommerziell erhältlich. Da die Synthese von Acrolein sehr aufwendig und eben aufgrund der giftigen Eigenschaften nicht ratsam ist, wurde nach einer alternativen Route zum Aufbau des Bausteins I-62a gesucht. Für einen als Zwischenprodukt geeigneten Silyl-geschützten, enantiomerenreinen (*S*)- β -Hydroxyester vom Typ I-113 bzw. der

entsprechenden Carbonsäure wurden zahlreiche Methoden beschrieben. Diese umfassen unter anderem eine Route über eine organokatalysierte asymmetrische *MacMillan*-Epoxidierung^[67] eines aus Butan-1,4-diol erhaltenen Aldehyds und eine nachfolgende Umwandlung in einen Allylalkohol mit Trimethylsulfoxoniumiodid und *n*-Butyllithium^[68], sowie Chiral-Pool-Synthesen basierend auf (*L*)-Äpfelsäure^[69], *D*-Aspartat^[70] und 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**)^[71]. Besonders attraktiv erschien dabei eine vierstufige Chiral-Pool-Synthese des TBS-geschützten (*S*)- β -Hydroxyaldehyds **I-80** ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**)^[72,73] über eine Zink-vermittelte reduktive Eliminierung^[74] des Iodids **I-127** im Schlüsselschritt. Nach einer Vorschrift von *Nugent et al.*^[72] wurde zunächst das Acetal **I-125** in quantitativer Ausbeute als Anomerengemisch (*d.r.* 58:42) ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**) synthetisiert. Durch Reaktion mit Triphenylphosphin, Imidazol und elementarem Iod wurde das Iodid **I-126** in einer Ausbeute von 91% (*d.r.* 67:33) erhalten. Dieses wurde anschließend unter Standardbedingungen in den Silylether **I-127** mit einer Ausbeute von 95% (*d.r.* 54:46) überführt. Im letzten Schritt sollte nach einer Vorschrift von *Evans et al.*^[73] in einer reduktiven Eliminierung mit aktiviertem Zinkpulver der Aldehyd **I-80** erhalten werden. Dies konnte mit Zinkpulver, das vorher mit Salzsäure (1 M) aktiviert wurde, reproduziert werden und der Aldehyd **I-80** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 98% erhalten werden. Die folgende Additionsreaktion mit Diphenylphosphanoxid ergab das Phosphanoxid **I-112** in einer Ausbeute von 96% mit einer Diastereoselektivität von 60:40. Eine Acetalschützung lieferte schließlich den Baustein **I-62a** in einer Ausbeute von 96% und mit einem Diastereomerenverhältnis von 56:44 (Schema I-28). Die Anzahl der Stufen bis zum Phosphanoxid **I-62a** konnte so im Vergleich zur Synthese ausgehend von Acrolein (**I-82**) (s. Schema I-27) um eine Stufe verringert und die Gesamtausbeute von 16% auf 78% erhöht werden.

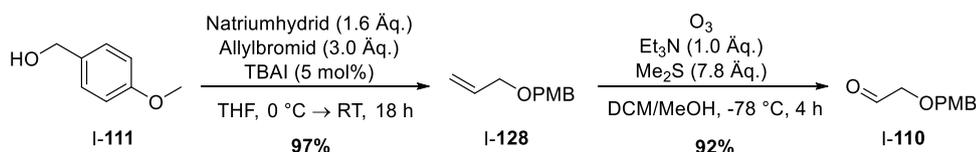
I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafabricin



Schema I-28: Synthese des zentralen Bausteins **I-62a** ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**) in einer Gesamtausbeute von 78% über sieben Stufen.

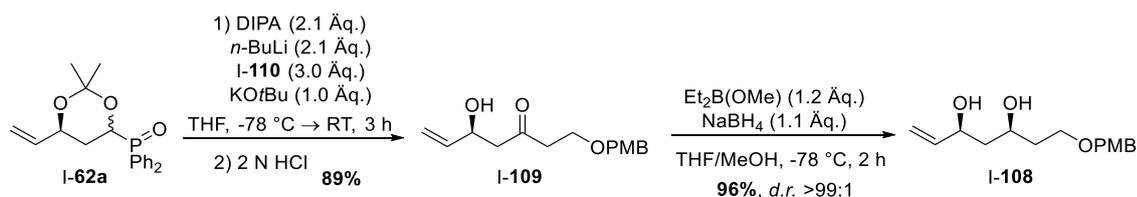
3.2.3.2 Synthese des verlängerten Bausteins **I-77a**

Zur Verlängerung des Bausteins **I-62a** wurde zunächst der literaturbekannte Aldehyd **I-110** in einer Ausbeute von 94% über zwei Stufen ausgehend von (4-Methoxyphenyl)methanol (**I-111**) hergestellt (Schema I-29).^[75]



Schema I-29: Synthese des Aldehyds **I-110** ausgehend von (4-Methoxyphenyl)methanol (**I-111**).

Der Aldehyd **I-110** wurde in einer *Horner-Wittig*-Reaktion unter Verwendung des zentralen Bausteins **I-62a** nach saurer Aufarbeitung in das β -Hydroxyketon **I-109** überführt. Im Vergleich zu den Vorarbeiten konnte die Ausbeute von 70% auf 89% verbessert werden.^[50] Über eine *Narasaka-Prasad*-Reduktion^[76] mit Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid konnte das *syn*-Diol **I-108** in sehr guter Ausbeute von 96% und mit einem exzellenten Diastereomerenverhältnis von >99:1 erhalten werden (Schema I-30).



Schema I-30: Synthese des Diols **I-108** zum Aufbau des Bausteins **I-77a**.

Die folgende selektive TBS-Schützung des Allylalkohols von **I-108** erwies sich als Herausforderung. Schon durch *P. Biallas* konnte das *mono*-Silylierungsprodukt **I-129** nach zahlreichen Optimierungsversuchen mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.75 Äq.) und Imidazol (3.0 Äq.) nach 48 Stunden Reaktionszeit bei 0 °C in DMF lediglich in einer Ausbeute von 55% erhalten werden.^[50] Das Problem bestand darin, dass entweder kein vollständiger Umsatz oder vermehrt die Bildung des bisilylierten Nebenprodukts vermerkt wurde. Durch Reduzierung der Temperatur auf -20 °C und Beibehaltung der langen Reaktionszeit von 48 Stunden konnte die Ausbeute des Silylethers **I-129** leicht auf 62% verbessert werden. Dies gelang allerdings nur im kleinen Maßstab (0.38 mmol), da im größeren Maßstab (9.76 mmol) ausschließlich die Bildung des bisilylierten Nebenprodukts beobachtet wurde (Tabelle I-1, Eintrag 1 und 2). Bei der Verwendung von *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (1.05 Äq.) als alternativem Silylierungsreagenz konnte das Produkt **I-129** nach einer Vorschrift von *Bach et al.*^[77] lediglich in einer geringen Ausbeute von 44% erhalten werden (Tabelle I-1, Eintrag 3). In einem weiteren Optimierungsversuch wurde das Diol **I-129** nach einer Vorschrift von *Roush et al.*^[78] nach Deprotonierung mit *n*-Butyllithium (1.0 Äq.) mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.2 Äq.) und katalytischen Mengen Imidazol umgesetzt, wobei der Silylether **I-129** in einer guten Ausbeute von 80% im großen Maßstab (6.01 mmol) isoliert werden konnte (Tabelle I-1, Eintrag 4).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafabricin

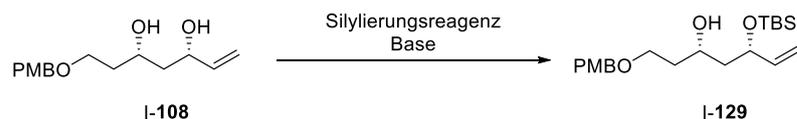


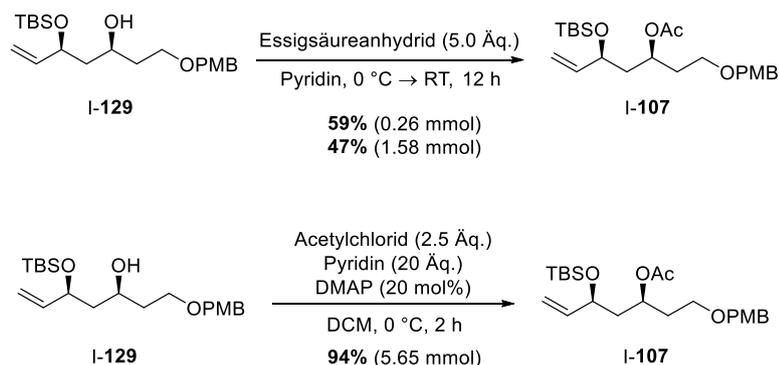
Tabelle I-1: Optimierungsversuche zur Synthese des *mono*-silylierten Diols **I-129**.

Eintrag	Reagenz (Äq.)	Base (Äq.)	Lösungs- mittel	Temperatur [°C]	Reaktions- zeit [h]	Ansatzmenge [mmol]	Ausbeute [%]
1	TBSCl (1.75)	Imidazol (3.50)	DMF	-20 → 0	48	0.38	62
2	TBSCl (1.75)	Imidazol (3.50)	DMF	-20 → 0	48	9.76	-- ^{a)}
3	TBSOTf (1.05)	2,6- Lutidin (3.00)	DCM	-78	4	1.24	44
4	TBSCl (1.20)	<i>n</i> -BuLi (1.00) Imidazol (0.05)	THF	-78 → RT	18	5.86	80

^{a)} Es entstand ausschließlich das bisilylierte Nebenprodukt.

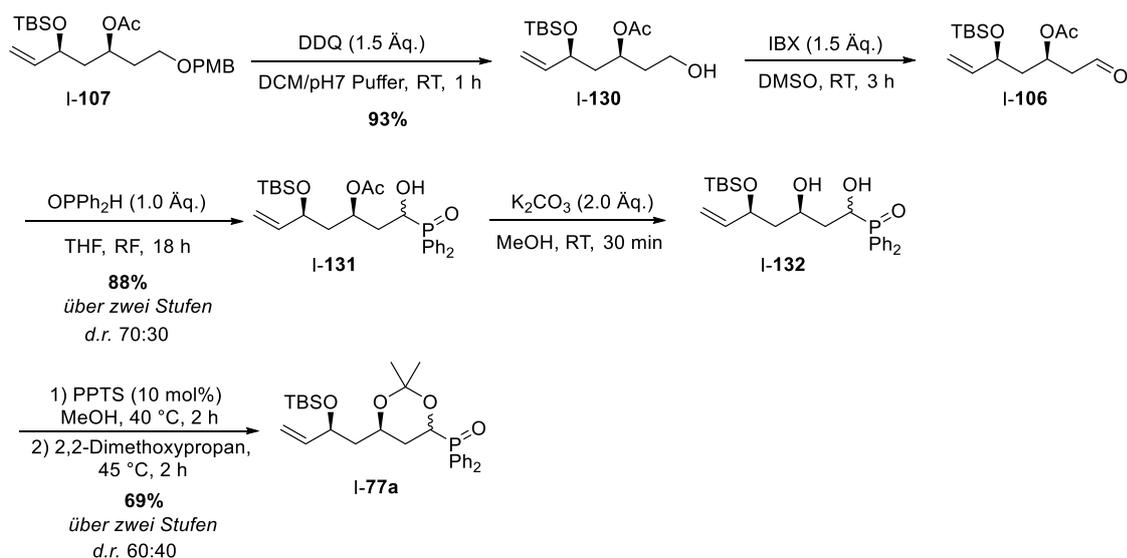
Für die Acetylierung der verbliebenen freien Hydroxygruppe des Silylethers **I-129** wurden zunächst die von *P. Biallas* beschriebenen Bedingungen verwendet.^[50] Unter Einsatz von Essigsäureanhydrid (5.0 Äq.) und Pyridin (1.0 Äq.) konnte das Acetat **I-107** nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden in einer moderaten Ausbeute von 59% erhalten werden. Allerdings konnte diese Ausbeute bei einer größeren Ansatzmenge (1.58 mmol) nicht reproduziert werden. Wurde der Silylether **I-129** hingegen nach einer Vorschrift von *Ren et al.*^[79] mit Acetylchlorid (2.5 Äq.), Pyridin (20 Äq.) und DMAP (20 mol%) behandelt, konnte das Acetat **I-107** nach einer verkürzten Reaktionszeit von zwei Stunden auch im größeren Maßstab (8.40 mmol) in einer hohen Ausbeute von 94% erhalten werden (Schema I-31).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-31: Optimierung der Synthese des Acetats **I-107** ausgehend vom Silylether **I-129**.

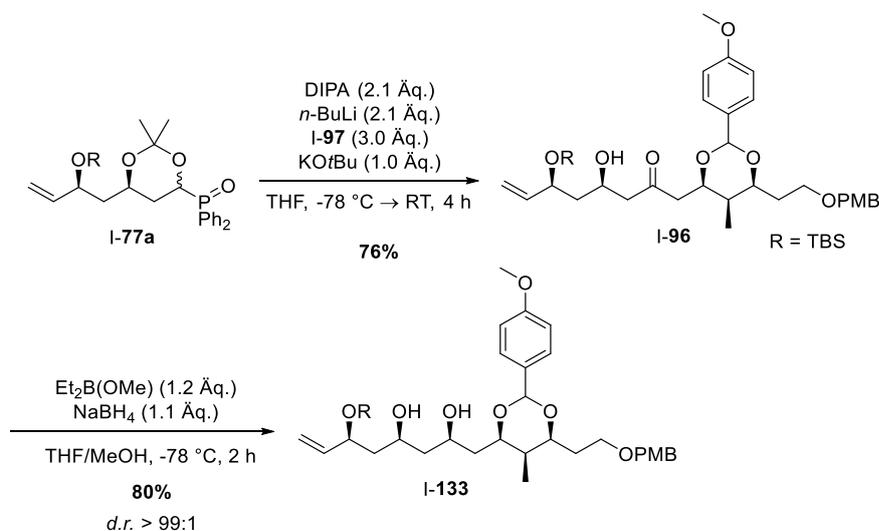
Die folgende PMB-Entsch\u00fctzung mit DDQ lieferte den prim\u00e4ren Alkohol **I-130** in hoher Ausbeute. Um die von *P. Biallas* beschriebenen Probleme bei der s\u00e4ulenchromatographischen Reinigung des Aldehyds **I-106** zu vermeiden, wurde dieser nach IBX-Oxidation und w\u00e4ssriger Aufarbeitung direkt mit Diphenylphosphanoxid umgesetzt. Das Phosphanoxid **I-131** wurde so in einer hohen Ausbeute von 88% Ausbeute \u00fcber zwei Stufen (*d.r.* 70:30) erhalten.^[50] Eine Acetat-Entsch\u00fctzung mit Kaliumcarbonat und eine nachfolgende Acetonid-Sch\u00fctzung des Diols **I-132** lieferte den Baustein **I-77a** in einer Ausbeute von 69% (*d.r.* 60:40) \u00fcber zwei Stufen (Schema I-32). Die Synthese des Bausteins **I-77a** gelang somit in 15 Stufen in der l\u00e4ngsten linearen Sequenz. Die Gesamtausbeute konnte dabei im Vergleich zu den Vorarbeiten von 3% \u00fcber 16 Stufen auf 29% \u00fcber 15 Stufen verbessert werden.^[50]



Schema I-32: Finale Synthese des Bausteins **I-77a** ausgehend vom Acetat **I-107**.

3.2.4 Finale Synthese von Fragment B

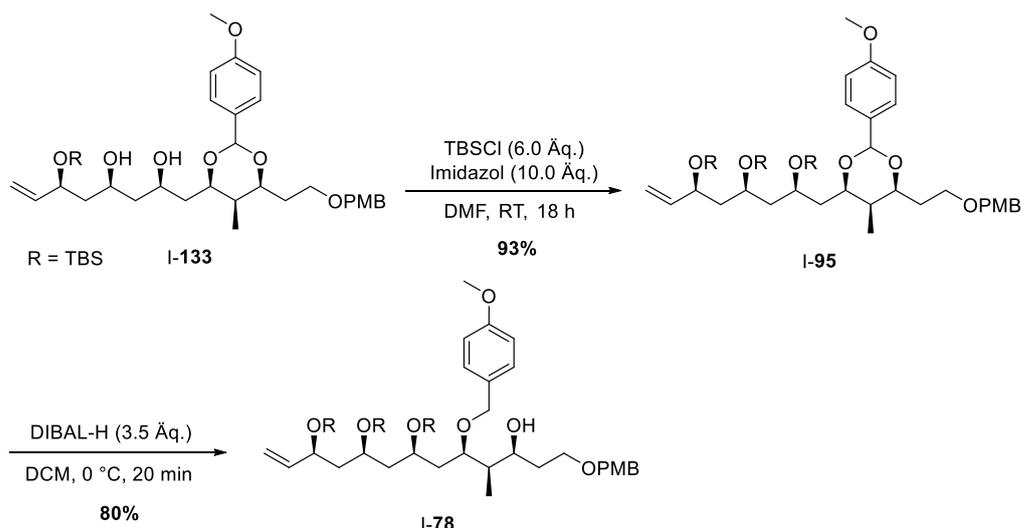
Zur Fertigstellung der Synthese von Fragment **B** wurde zunächst der Aldehyd **I-97** in einer *Horner-Wittig*-Reaktion mit dem Baustein **I-77a** verknüpft. Dabei konnte das β -Hydroxyketon **I-96** in einer guten Ausbeute von 76% erhalten werden. Eine anschließende *syn*-Reduktion mit Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid lieferte das Pentaol **I-133** in einer Ausbeute von 80% und mit exzellenter Diastereoselektivität (*d.r.* > 99:1) (Schema I-33).



Schema I-33: Herstellung des Pentaols **I-133** zur Synthese von Fragment **B** über eine *Horner-Wittig*-Reaktion mit anschließender *syn*-Reduktion ausgehend vom Phosphanoxid **I-77a**.

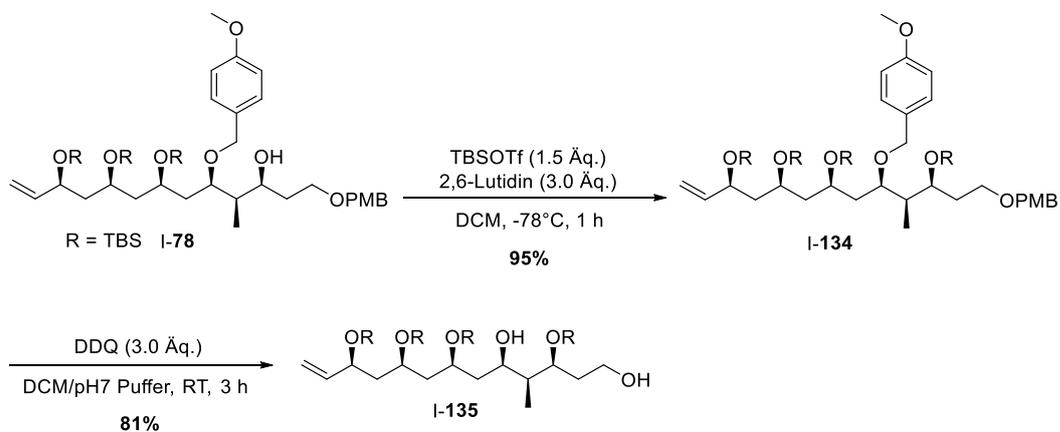
Die folgende TBS-Schützung der beiden freien Hydroxygruppen des Pentaols **I-133** lieferte den Silylether **I-95** in hoher Ausbeute. Anschließend wurde mit DIBAL-H (3.5 Äq.) das PMP-Acetal selektiv zur sterisch gehinderteren Seite geöffnet und der PMB-Ether **I-78** in einer Ausbeute von 80% erhalten (Schema I-34). Die Bestätigung des dargestellten Regioisomers erfolgte über 2D-NMR-Spektroskopie. Im Vergleich zu den explorativen Vorarbeiten im kleinen Maßstab konnte die Ausbeute dieser vierstufigen Sequenz von 0.7% auf 45% und die Diastereoselektivität der *syn*-Reduktion von 72:28 auf >99:1 erhöht werden.^[50]

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-34: TBS-Sch\u00fctzung des Pentaols **I-133** und eine nachfolgende selektive PMB-Acetal-\u00d6ffnung zur Synthese des PMB-Ethers **I-78**.

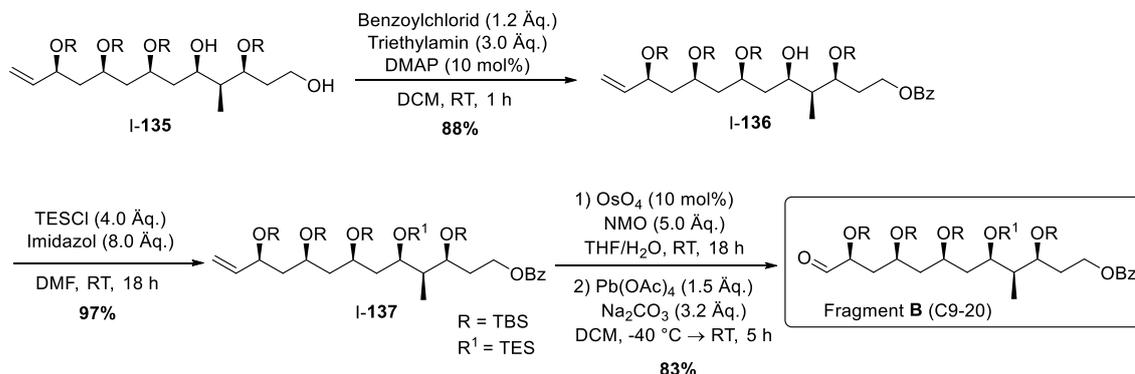
\u00dcber eine TBS-Sch\u00fctzung der freien Hydroxygruppe mit TBS-Triflat sowie eine doppelte PMB-Entsch\u00fctzung konnte das Diol **I-135** in einer Ausbeute von 77% \u00fcber zwei Stufen erhalten werden (Schema I-35).



Schema I-35: TBS-Sch\u00fctzung der freien Hydroxygruppe und anschließende doppelte PMB-Entsch\u00fctzung zur Synthese des Diols **I-135**.

Es folgten eine selektive Benzoat-Sch\u00fctzung des prim\u00e4ren Alkohols in einer Ausbeute von 88% und eine TES-Sch\u00fctzung der verbliebenen Hydroxygruppe. Die vollst\u00e4ndig gesch\u00fctzte Alken-Vorstufe von Fragment **B** **I-137** wurde dabei in einer Ausbeute von 97% isoliert. Eine abschließende *Lemieux-Johnson-Oxidation* lieferte schlie\u00dflich das Fragment **B** in einer Ausbeute von 83% und in einer Menge von 251 mg (Schema I-36). Die spektroskopischen Daten stimmen hier mit denen von *T. Harschneck* berichteten Daten \u00fcberein. Die Synthese von Fragment **B** konnte somit im Vergleich zu den

Vorarbeiten von 35 auf 24 Stufen in der längsten linearen Sequenz verkürzt und die Gesamtausbeute von 1.6% auf 7% erhöht werden.^[41]



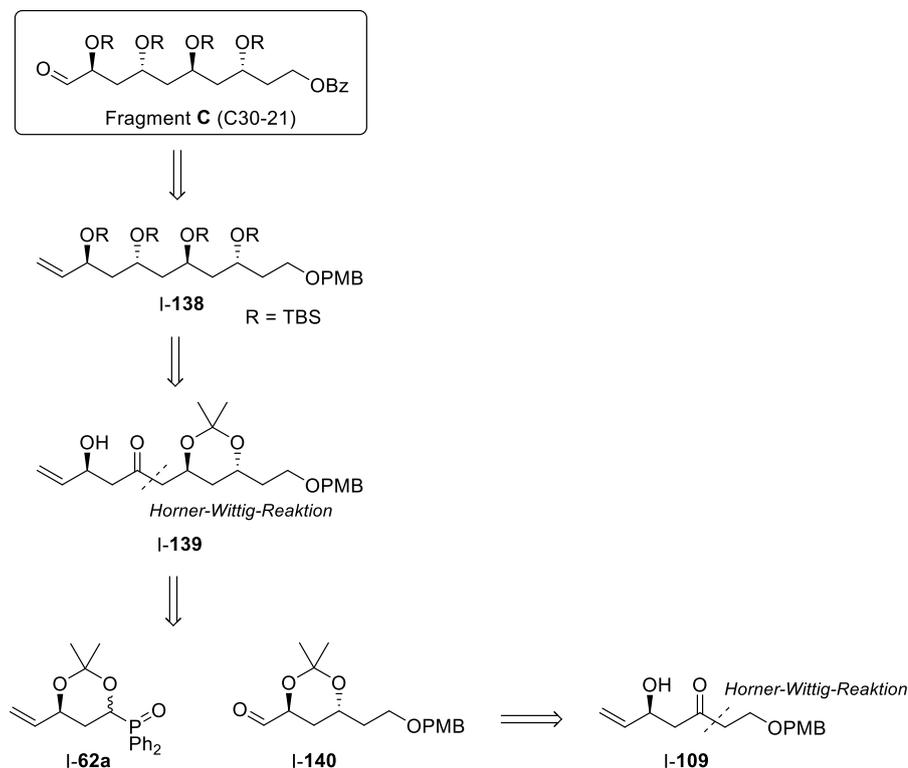
Schema I-36: Finale Synthese von Fragment **B** über eine selektive Benzoat-Schätzung, TES-Schätzung und *Lemieux-Johnson*-Oxidation ausgehend vom Diol **I-137**.

3.3 Synthetische Arbeiten zu Fragment C

3.3.1 Retrosynthese

Fragment **C** sollte ausgehend von den Bausteinen **I-62a** und **I-140** aufgebaut werden. Dazu sollten die Bausteine zunächst in einer *Horner-Wittig*-Reaktion zum β -Hydroxyketon **I-139** verknüpft werden. Eine darauffolgende *anti*-Reduktion, eine Acetonid-Entschätzung und eine TBS-Schätzung sollten den Silylether **I-138** ergeben, der schließlich über eine Sequenz bestehend aus einer PMB-Entschätzung, einer Benzoat-Schätzung und einer nachfolgenden *Lemieux-Johnson*-Oxidation in das Fragment **C** überführt werden sollte (Schema I-37). *P. Biallas* konnte bei den jeweiligen *Horner-Wittig*-Reaktionen zwischen dem Phosphanoxid **I-62a** und den entsprechenden Benzoatgeschützten Aldehyden zum Aufbau des β -Hydroxyketons **I-139** und des Bausteins **I-109** lediglich Ausbeuten von 39% bzw. 52% erreichen.^[50] Da die niedrigen Ausbeuten vermutlich auf die Instabilität der Benzoate unter den Reaktionsbedingungen zurückgeführt werden kann, wurde die Benzoat-Schutzgruppe durch eine PMB-Schutzgruppe ausgetauscht. Diese hatte den Vorteil, dass sich das bereits bei der Synthese von Fragment **B** in acht Stufen in der längsten linearen Sequenz aufgebaute β -Hydroxyketon **I-109** (s. Schema I-30) durch eine dreistufige Synthesesequenz bestehend

aus selektiver *anti*-Reduktion, Acetalisierung und *Lemieux-Johnson*-Oxidation in den Aldehyd-Baustein **I-140** überführen lassen sollte.

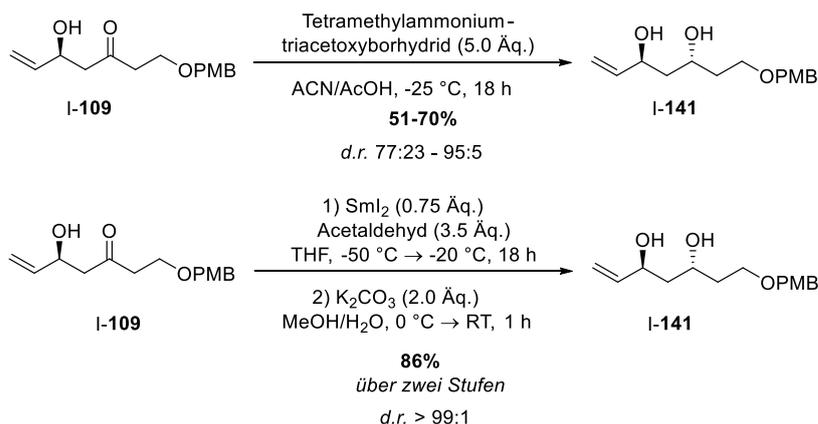


Schema I-37: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Fragment C.

3.3.2 Synthese des Bausteins I-140

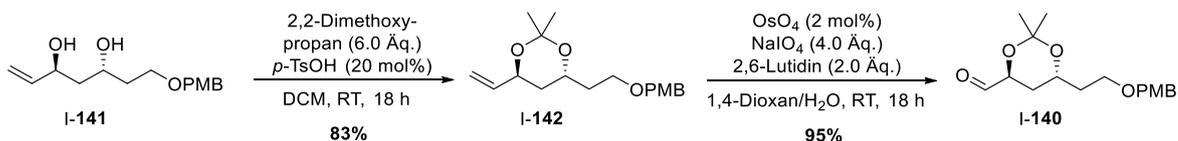
Zunächst wurde das für die Herstellung von Fragment **B** bereits synthetisierte β -Hydroxyketon **I-109** (s. Schema I-30) in einer *anti*-Reduktion in das Diol **I-141** überführt. Dazu wurden zwei verschiedene Reagenzien getestet. Unter Verwendung von Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (5.0 Äq.) konnte in einer *Evans-Saksena*-Reaktion^[80] das *anti*-Diol **I-141** in schwankenden Ausbeuten von 51% bis 70% und Diastereoselektivitäten von 77:23 bis 95:5 isoliert werden. Bessere und weniger variierende Ergebnisse wurden durch eine *Evans-Tishchenko*-Reaktion^[81] mit SmI_2 und Acetaldehyd in THF bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ und nachfolgender Hydrolyse des intermediär entstandenen Acetats erzielt. Das *anti*-Diol **I-141** konnte so in 86% Ausbeute über zwei Stufen und mit exzellenter Diastereoselektivität (*d.r.* > 99:1) erhalten werden (Schema I-38).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafrabricin



Schema I-38: *anti*-Reduktion des β -Hydroxyketons **I-109** unter Verwendung verschiedener Reagenzien zur Synthese des *anti*-Diols **I-141**.

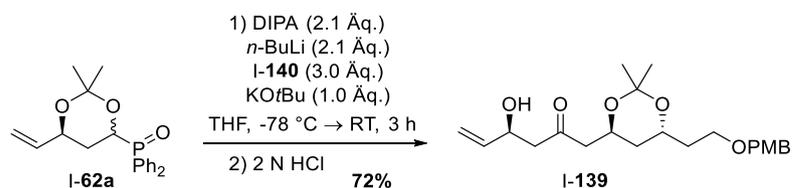
Die folgende Acetonid-Sch\u00fctzung und *Lemieux-Johnson*-Oxidation lieferten den Aldehyd **I-140** schlie\u00dflich in einer Ausbeute von 79% \u00fcber zwei Stufen (Schema I-39).



Schema I-39: Acetonid-Sch\u00fctzung des *anti*-Diols **I-141** und nachfolgende *Lemieux-Johnson*-Oxidation zur Synthese des Bausteins **I-140**.

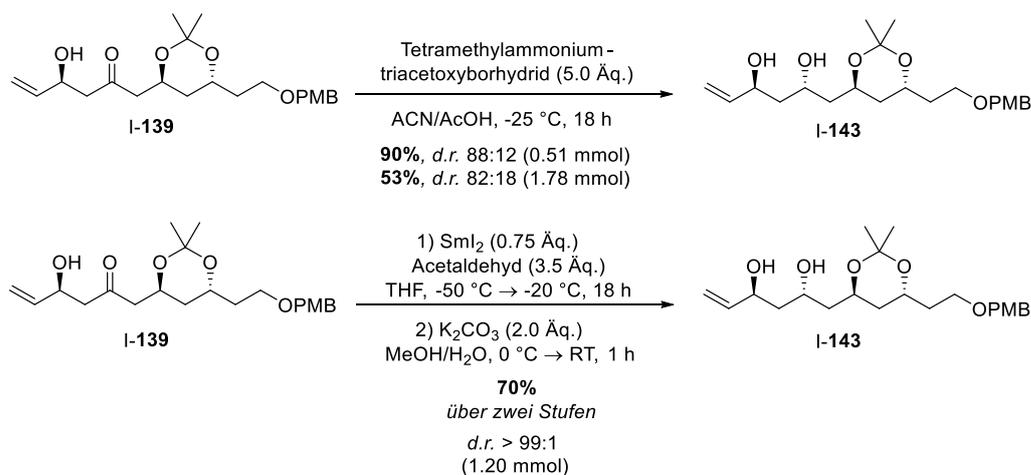
3.3.3 Finale Synthese von Fragment C

F\u00fcr den Aufbau von β -Hydroxyketon **I-139** wurde der bereits beschriebene zentrale Baustein **I-62a** (s. Schema I-28) in einer *Horner-Wittig*-Reaktion mit dem Aldehyd **I-140** umgesetzt. Das Produkt **I-139** konnte dabei in einer Ausbeute von 72% isoliert werden (Schema I-40).



Schema I-40: *Horner-Wittig*-Reaktion zum Aufbau des β -Hydroxyketons **I-139** ausgehend vom zentralen Baustein **I-62a** und dem Aldehyd **I-140**.

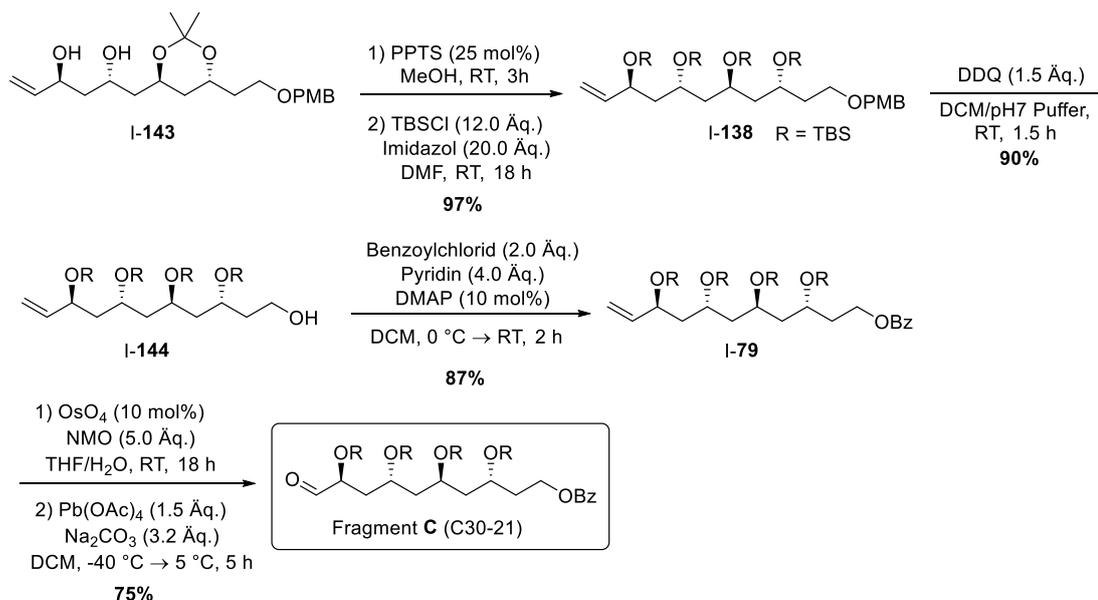
Für die folgende *anti*-Reduktion wurden auch hier sowohl das Borreagenz als auch die Methode mit SmI₂ und Acetaldehyd getestet. Es zeigte sich, dass unter Verwendung von Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid die Diastereoselektivität deutlich geringer ausfiel und auch die Ausbeute bei einer größeren Ansatzmenge (1.78 mmol) abnahm. Bei der Umsetzung von β -Hydroxyketon I-139 (1.20 mmol) mit SmI₂ und Acetaldehyd und nachfolgender Hydrolyse mit Kaliumcarbonat konnte das *anti*-Diol I-143 in einer Ausbeute von 70% über zwei Stufen und mit einer exzellenten Diastereoselektivität (*d.r.* >99:1) erhalten werden (Schema I-41).



Schema I-41: *Anti*-Reduktion des β -Hydroxyketons I-139 unter Verwendung verschiedener Reagenzien.

Anschließend folgte eine Acetonid-Entschützung des Diols I-143 sowie eine TBS-Schützung der vier freien Hydroxygruppen. Der Silylether I-138 konnte dabei in hoher Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden. Eine Synthesesequenz bestehend aus einer PMB-Entschützung, einer Benzoat-Schützung und einer *Lemieux-Johnson*-Oxidation ergab das finale Fragment C in einer hohen Ausbeute über mehrere Stufen (Schema I-42). Im Vergleich zu den Vorarbeiten konnte die Gesamtausbeute des Alkens I-79 von 2% auf 16% erhöht werden.^[50] Der Nachteil einer von 15 auf 18 erhöhten Zahl der Stufen in der längsten linearen Sequenz wird durch die höhere Gesamtausbeute und die Verwendung des für Fragment B benötigten Intermediats I-109 mehr als ausgeglichen.

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafabricin

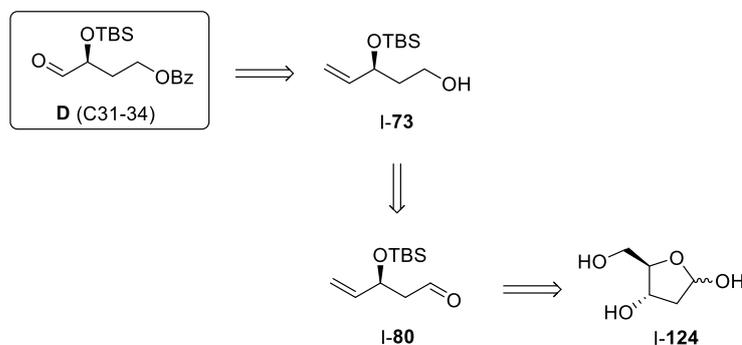


Schema I-42: Finale Synthese von Fragment **C** ausgehend vom Acetonid **I-143**.

3.4 Synthetische Arbeiten zu Fragment **D**

3.4.1 Retrosynthese

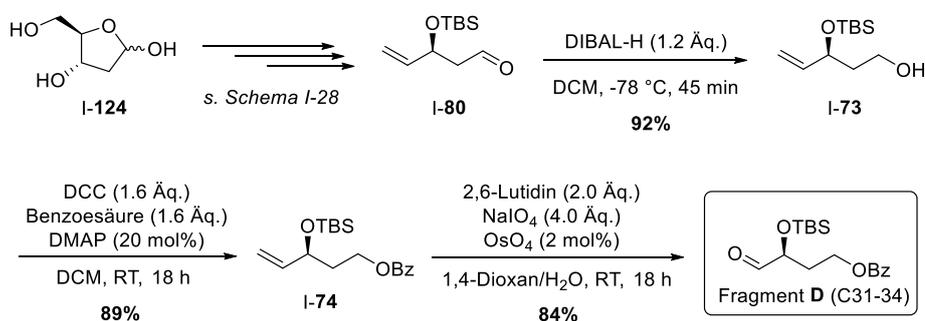
Fragment **D** sollte in retrosynthetisch ausgehend vom TBS-geschützten (*S*)- β -Hydroxyaldehyd **I-80** hergestellt werden, der wiederum wie bereits beschrieben, ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**) über vier Stufen synthetisiert werden sollte (s. Schema I-28). Der Aldehyd **I-80** sollte in Analogie zu den Vorarbeiten von *P. Biallas* und *C. Wagner* über eine Reduktion zum Alkohol **I-73**, Benzoat-Schützung und folgende *Lemieux-Johnson*-Oxidation in das Fragment **D** überführt werden (Schema I-43).^[48,50]



Schema I-43: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Fragment **D**.

3.4.2 Synthese von Fragment D

Zunächst wurde ausgehend von 2-Deoxy-D-ribose (**I-124**) der TBS-geschützte (*S*)- β -Hydroxyaldehyd **I-80** synthetisiert (s. Schema I-28). Dieser wurde mit DIBAL-H in einer Ausbeute von 92% zum Alkohol **I-73** reduziert. Eine *Steglich*-Veresterung^[82] mit Benzoesäure lieferte das Benzoat **I-74** in einer Ausbeute von 89%. Nach einer *Lemieux-Johnson*-Oxidation konnte schließlich das Fragment **D** in ebenfalls hoher Ausbeute erhalten werden (Schema I-44). Im Vergleich zu den Vorarbeiten konnte die Gesamtausbeute vom Alken **I-74** von 34% auf 58% in sechs Stufen verbessert werden.^[50]

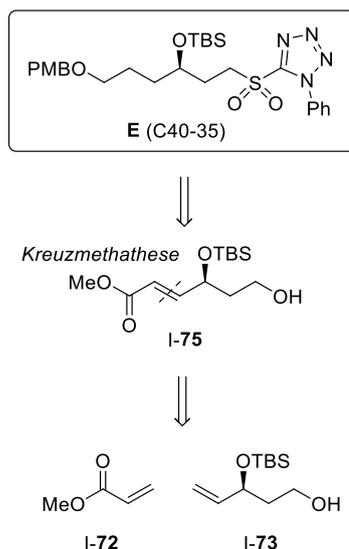


Schema I-44: Synthese von Fragment **D** ausgehend von 2-Deoxy-D-ribose (**I-124**) über eine Sequenz aus Reduktion, Benzoat-Schätzung und *Lemieux-Johnson*-Oxidation.

3.5 Synthetische Arbeiten zu Fragment E

3.5.1 Erste Retrosynthese

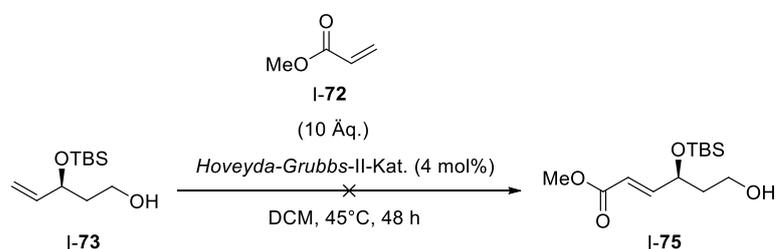
Fragment **E** sollte ausgehend vom bereits beschriebenen Alken **I-73** (s. Schema I-44) in Analogie zu den Vorarbeiten von *P. Biallas* und *C. Wagner* hergestellt werden.^[48,50] Das Alken **I-73** sollte in einer Kreuzmetathese mit Methylacrylat (**I-72**) zum Alken **I-75** umgesetzt und anschließend hydriert werden. Eine Synthesesequenz bestehend aus *Mitsunobu*-Reaktion mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol, Reduktion der Esterfunktion, PMB-Schätzung und Oxidation zum Sulfon sollte schließlich das Fragment **E** liefern (Schema I-45).



Schema I-45: Erste retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Fragment **E** ausgehend von Alken **I-73** und Methylacrylat (**I-72**).

3.5.2 Erster Syntheseversuch

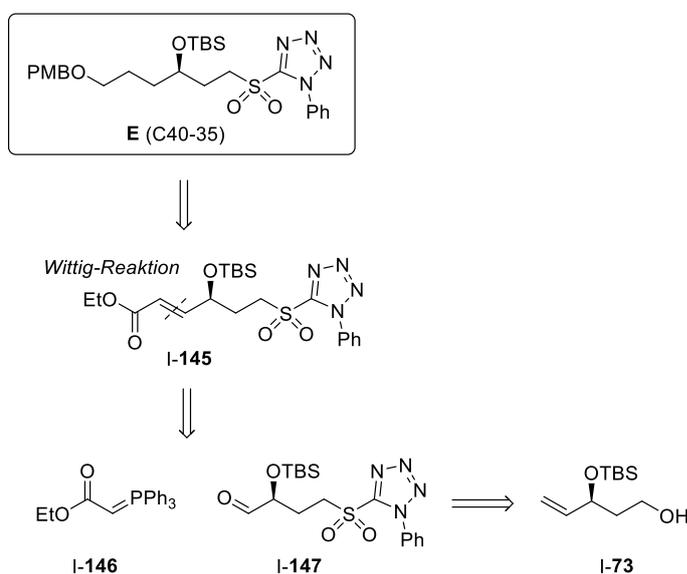
Zunächst wurde das ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**) synthetisierte Alken **I-73** in einer Kreuzmetathese mit Methylacrylat (**I-72**) umgesetzt (Schema I-46). Allerdings konnten nach 48 Stunden nur Spuren des Produkts per Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Da für diese frühe Stufe die Durchführung im Multi-Gramm-Maßstab in Gegenwart des teuren *Hoveyda-Grubbs-II*-Katalysators^[83] notwendig war, sollte im Folgenden ein robusterer und kostengünstigerer Syntheseweg für Fragment **E** ausgearbeitet werden.



Schema I-46: Kreuzmetathese des Alkens **I-73** mit Methylacrylat (**I-72**).

3.5.3 Zweite Retrosynthese

In einem weiteren Syntheseversuch sollte Fragment **E** über eine *Wittig*-Reaktion^[84] im Schlüsselschritt synthetisiert werden. Im Gegensatz zu den Vorarbeiten von *C. Wagner* sollte die *Wittig*-Reaktion mit dem Aldehyd **I-147** nach Einführung des Tetrazolysulfons und nicht auf einer potentiell instabileren Mesylat-Vorstufe erfolgen. Das Alken **I-145** sollte über eine Hydrierung der C-C-Doppelbindung, eine Reduktion des Esters und eine PMB-Schätzung schließlich in das Fragment **E** überführt werden.^[48] Der Aldehyd **I-147** sollte ausgehend vom Alken **I-73** über einer Sequenz bestehend aus einer *Mitsunobu*-Reaktion mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol, einer Oxidation zum Sulfon und einer *Lemieux-Johnson*-Oxidation aufgebaut werden (Schema I-47).

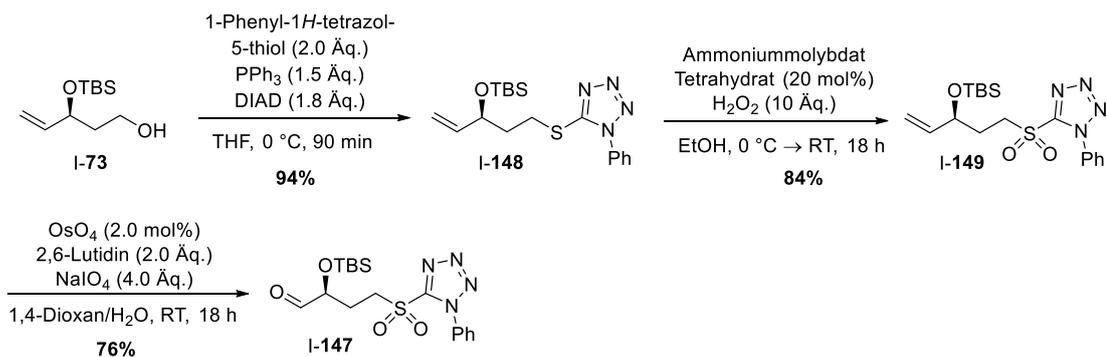


Schema I-47: Zweite retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Fragment **E** ausgehend von Ethyl(triphenylphosphoanyliden)acetat (**I-146**) und Aldehyd **I-147**.

3.5.4 Zweiter Syntheseversuch

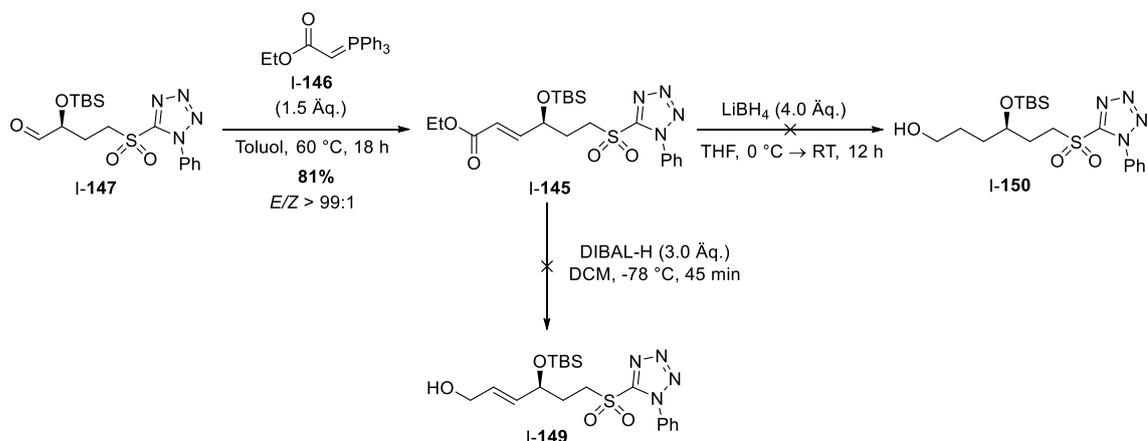
Zunächst wurde der Alkohol **I-73** in einer dreistufigen Synthesesequenz bestehend aus einer *Mitsunobu*-Reaktion mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und einer Oxidation zum Sulfon gefolgt von einer *Lemieux-Johnson*-Oxidation zum Aldehyd **I-147** umgesetzt. Der Aldehyd **I-147** konnte dabei in einer Gesamtausbeute von 60% über drei Stufen erhalten werden (Schema I-48).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafabricin



Schema I-48: Synthese des Aldehyds **I-147** ausgehend vom Alkohol **I-73** über eine dreistufige Synthesesequenz.

Der Aldehyd **I-147** wurde anschließend in einer *Wittig*-Reaktion mit Ethyl(triphenylphosphoanlyden)acetat (**I-146**) umgesetzt. Das Alken **I-145** konnte dabei in einer Ausbeute von 81% und einer *E/Z*-Selektivität von >99:1 erhalten werden. Bei der Reduktion des Esters **I-145** zum Allylalkohol **I-149** mit DIBAL-H bzw. zum gesättigten Alkohol **I-150** mit Lithiumborhydrid^[85] konnte kein Produkt isoliert werden. Das Sulfonyltetrazol ist offensichtlich nicht stabil unter den Reduktionsbedingungen (Schema I-49).

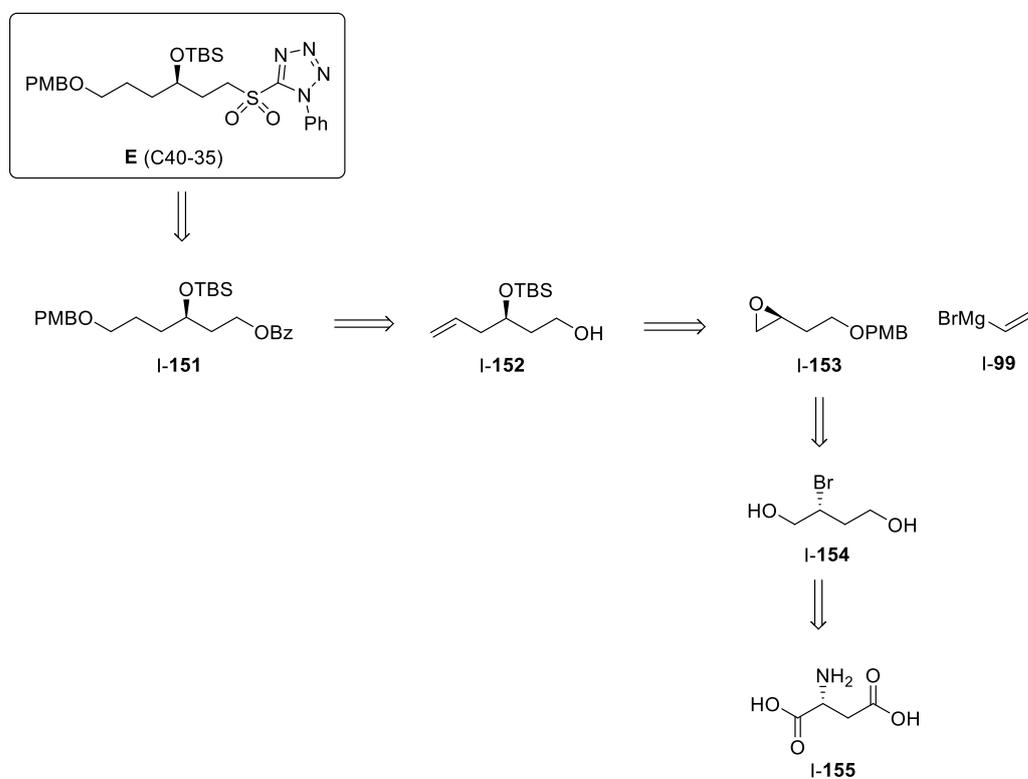


Schema I-49: Synthese des Esters **I-145** ausgehend vom Aldehyd **I-147** über eine *Wittig*-Reaktion und anschließender Versuch zur Reduktion zu den Alkoholen **I-149** und **I-150**.

3.5.5 Dritte Retrosynthese

Der dritte retrosynthetische Ansatz für die Synthese von Fragment **E** wurde gemeinsam mit *I. Celik* ausgearbeitet. Fragment **E** sollte dabei ausgehend von (*D*)-Asparagin-

säure (**I-155**) über eine 12-stufige Synthesesequenz hergestellt werden. Zunächst sollte (*D*)-Asparaginsäure (**I-155**) über eine Diazotierung und Bromierung unter Retention der Konfiguration sowie eine anschließende Reduktion in das Bromid **I-154** überführt werden. Die Reaktion mit Natriumhydrid in Gegenwart von *para*-Methylbenzylbromid sollte das Epoxid **I-153** liefern. Das *mono*-TBS-geschützte Diol **I-152** sollte durch Epoxid-Öffnung mit Vinylmagnesiumbromid (**I-99**), TBS-Schützung und PMB-Entschützung erhalten werden. Eine anschließende Sequenz bestehend aus einer Benzoat-Schützung, Hydroborierung und PMB-Schützung sollte den PMB-Ether **I-151** liefern. Eine Benzoat-Entschützung gefolgt von einer *Mitsunobu*-Reaktion mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und einer Oxidation sollte das Fragment **E** liefern (Schema I-50).

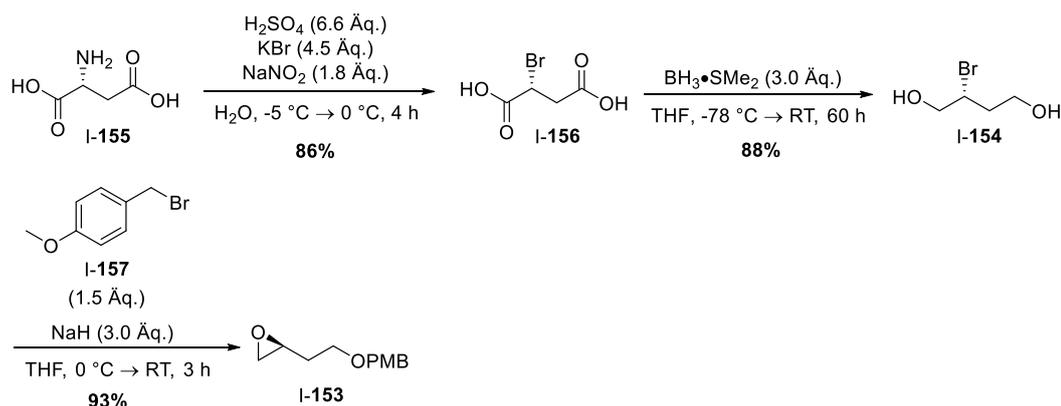


Schema I-50: Dritte retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Fragment **E** ausgehend von (*D*)-Asparaginsäure (**I-155**).

3.5.6 Synthese

Zunächst wurde (*D*)-Asparaginsäure (**I-155**) nach einer Vorschrift von *Altmann et al.*^[70] in einer dreistufigen Synthesesequenz in das Epoxid **I-153** überführt. Dazu wurde die Aminosäure **I-155** zunächst durch Diazotierung und Bromierung unter Retention der

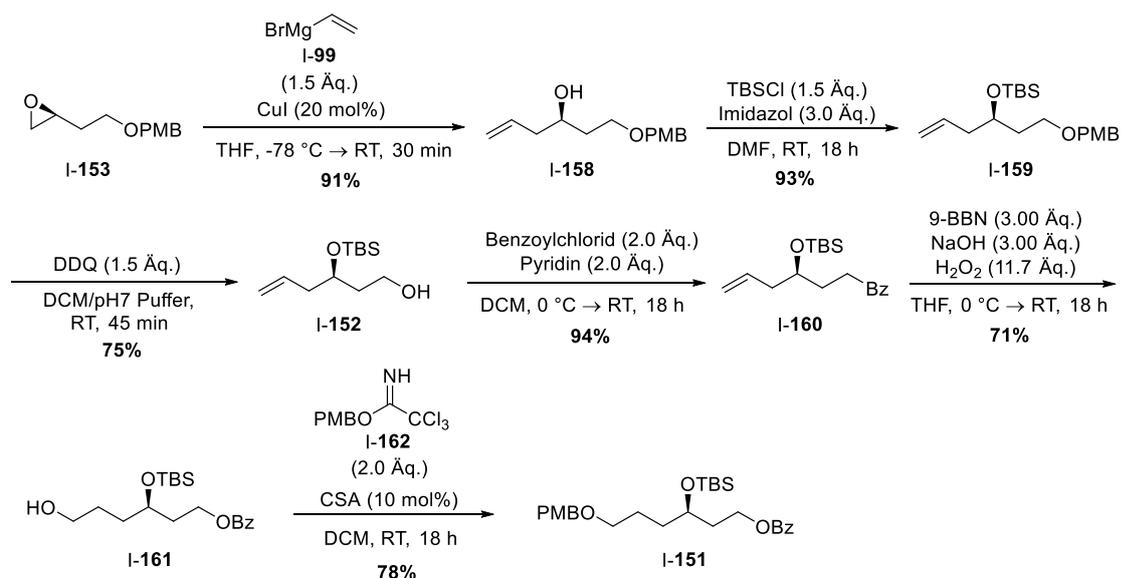
Konfiguration in die 2-Brom-1,4-dicarbonsäure **I-156** überführt und in einer anschließenden Reduktion mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex zum Diol **I-154** umgesetzt. Dies gelang in einer Gesamtausbeute von 76% über zwei Stufen. Anschließend erfolgte die Bildung des Epoxids **I-153** über eine intramolekulare nukleophile Substitution mit gleichzeitiger PMB-Schätzung durch Reaktion mit Natriumhydrid in Gegenwart von 4-Methoxybenzylbromid (**I-157**). Das Epoxid **I-153** konnte dabei in einer Ausbeute von 93% isoliert werden (Schema I-51).



Schema I-51: Synthese des Epoxids **I-153** ausgehend von *(D)*-Asparaginsäure (**I-155**).

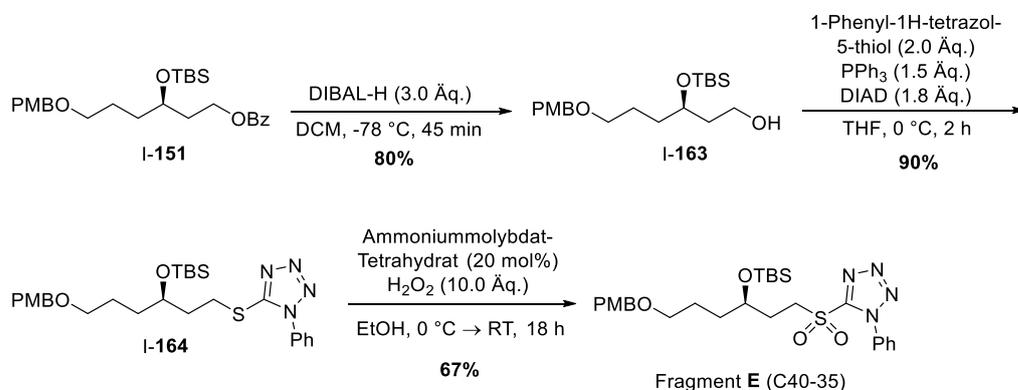
Das Epoxid **I-153** wurde nach einer Vorschrift von *Mohapatra et al.*^[86] mit Vinylmagnesiumbromid (**I-99**) umgesetzt und der Homoallylalkohol **I-158** in einer Ausbeute von 91% erhalten. Eine TBS-Schätzung unter Standardbedingungen lieferte den Silylether **I-159** in einer Ausbeute von 93%. Die folgende Entschätzung der PMB-Schutzgruppe mit DDQ ergab den Alkohol **I-152** in einer Ausbeute von 75% und in einer Reinheit von 63% (der als Nebenprodukt entstandene *para*-Methoxybenzaldehyd konnte säulenchromatographisch nicht vollständig abgetrennt werden). Eine Sequenz bestehend aus einer Benzoat-Schätzung, einer Hydroborierung mit 9-BBN und einer säurekatalysierten PMB-Schätzung mit *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**I-162**) lieferte den PMB-Ether **I-151** in einer Ausbeute von 57% über 3 Stufen (Schema I-52).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibrin



Schema I-52: Synthese von PMB-Ether I-151 ausgehend vom Epoxid I-153.

Anschließend wurde der PMB-Ether I-151 in einer Sequenz bestehend aus einer Benzoat-Entschützung, einer *Mitsunobu*-Reaktion mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und einer Oxidation mit Ammoniummolybdat-Tetrahydrat in das Fragment **E** überführt. Dies gelang in einer Gesamtausbeute von 48% über drei Stufen (Schema I-53).



Schema I-53: Synthese von Fragment **E** ausgehend vom Benzoat I-151.

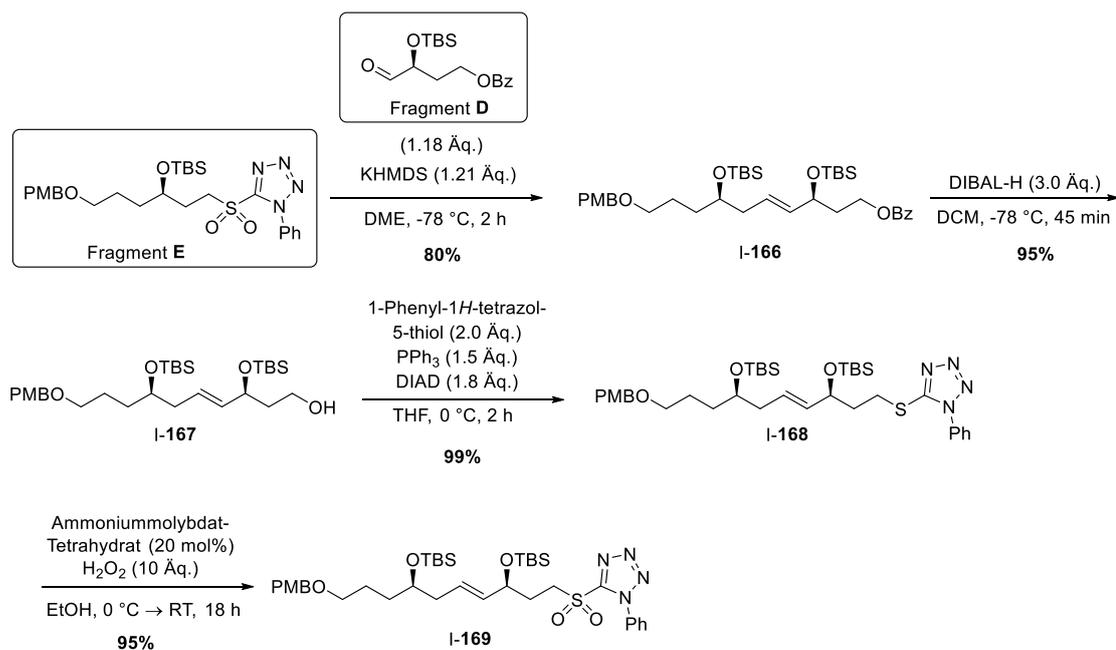
Somit konnte das Fragment **E** in einer Gesamtausbeute von 11% über 12 Stufen ausgehend von (*D*)-Asparaginsäure (I-155) hergestellt werden. Damit konnte die Gesamtausbeute im Vergleich zu den Vorarbeiten verdoppelt werden, auch wenn zwei zusätzliche Stufen nötig waren. Bei der Sequenz handelt es sich zudem um eine robustere und kostengünstigere Synthese von Fragment **E**, da die Kreuzmetathese umgangen wird.^[50]

3.6 Finale Verknüpfung der Fragmente

3.6.1 Retrosynthese

Die Verknüpfung der Fragmente und die Fertigstellung der Synthese von Tetrafibricin (**I-5**) sollte in Analogie zu den Vorarbeiten von *T. Harschneck* durchgeführt werden.^[41] Um das potentiell instabile Polyen-Fragment **A** (C1-8) möglichst spät einzuführen, sollten zunächst die Fragmente **E-B** linear ausgehend von Fragment **E** (C34-40) über *Julia-Kocienski*-Olefinierungen zum Fragment **I-165** (C9-40) verknüpft werden. Das Azid sollte nach der Fragmentverknüpfung über eine *Mitsunobu*-Reaktion mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) und das Keton an Position C13 nach einer selektiven TES-Entschützung über eine *Swern*-Oxidation erhalten werden, wobei gleichzeitig auch der primäre Alkohol an Position C9 zum Aldehyd oxidiert werden sollte. Eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion dieses Aldehyds mit Fragment **A** sollte schließlich die Zwischenstufe **I-68** mit dem kompletten Kohlenstoffgerüst C1-40 ergeben. Dieses sollte nach einer *Staudinger*-Reduktion der Azid-Funktion zum Amin und gleichzeitiger globaler Entschützung der Silylether-Schutzgruppen und des Trimethylsilylethylesters in den Naturstoff **I-5** überführt werden (Schema I-54). Die Synthese des Azids **I-68** gelang *T. Harschneck* in 15 Stufen. Kritisch erwiesen sich dabei die selektive Abspaltung der TES-Schutzgruppe an Position C13 und die zweifache *Swern*-Oxidation an den Positionen C9 und C13, bei denen Ausbeuten von lediglich 51% bzw. 23% erreicht wurden.

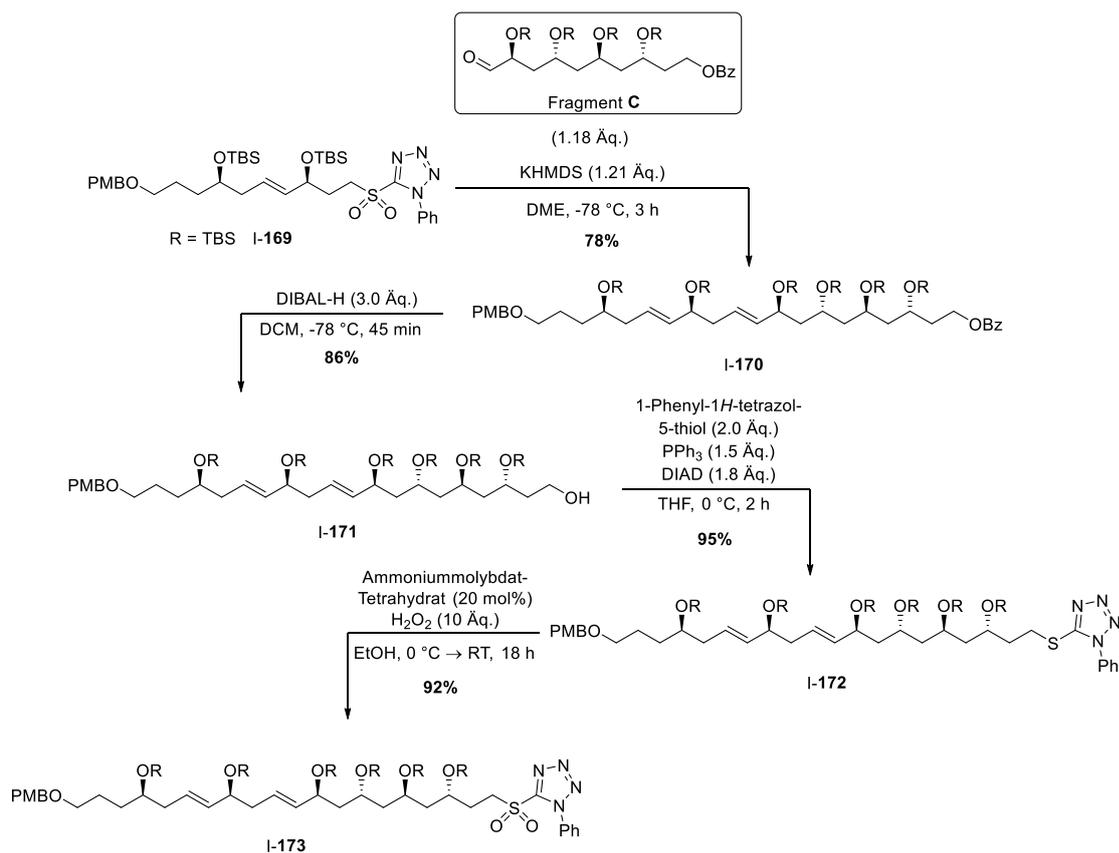
I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafabricin



Schema I-55: Aufbau der isolierten Doppelbindung zwischen Fragment E und D über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit anschließender Modifizierung des Olefins I-166.

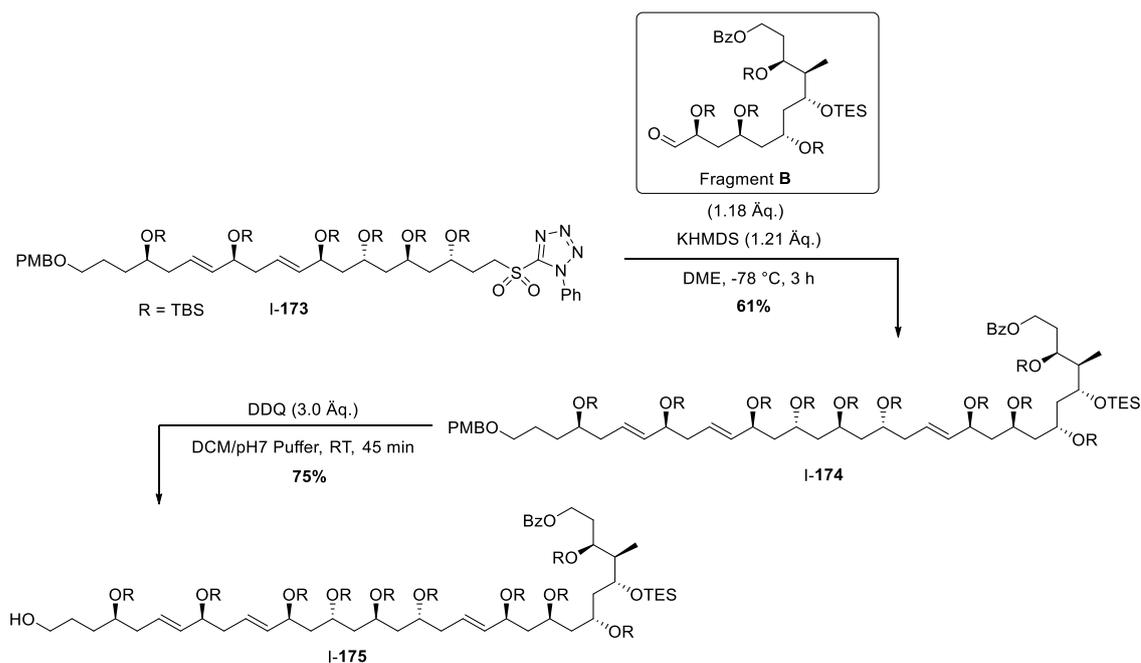
Das Sulfon I-169 wurde in einer weiteren *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit Fragment C zum Benzoat I-170 in einer Ausbeute von 78% und mit einem exzellenten *E/Z*-Verhältnis von >99:1 umgesetzt. Es folgte auch hier die Überführung des Benzoats I-170 zum Sulfon I-173 nach der oben beschriebenen dreistufigen Synthesesequenz, bei der das Sulfon I-173 in einer Ausbeute von 75% über drei Stufen erhalten werden konnte (Schema I-56).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-56: Einführung des Fragments **C** über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung und anschließende Modifizierung des Benzoats I-170.

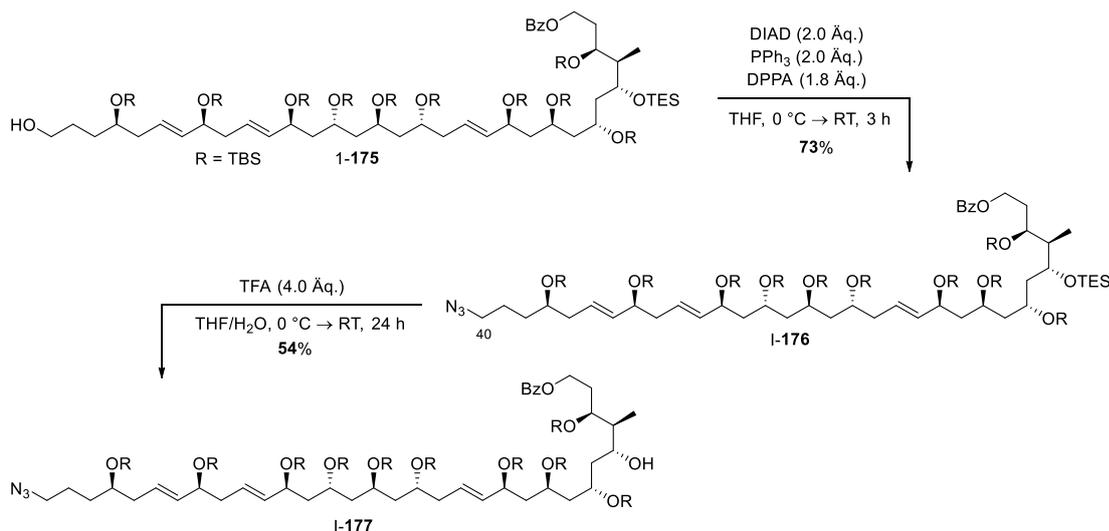
Zur Vervollständigung der Polyol-Einheit von Tetrafibricin (I-5) wurde das Sulfon I-173 über eine dritte *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit Fragment **B** umgesetzt. Dabei konnte das Alken I-174 in einer Ausbeute von 61% als reines (*E*)-Isomer isoliert werden, wenn die Reaktion im kleinen Maßstab (52 μ mol) durchgeführt wurde. Anschließend wurde die PMB-Schutzgruppe unter Verwendung von DDQ abgespalten und der primäre Alkohol I-175 in einer Ausbeute von 75% erhalten (Schema I-57).



Schema I-57: Julia-Kocienski-Olefinierung des Sulfons I-173 mit Fragment B zum Aufbau der vollständigen Polyol-Einheit von Tetrafabricin, sowie PMB-Entschützung des Olefins I-174.

Der primäre Alkohol I-175 wurde anschließend in einer *Mitsunobu*-Reaktion mit DPPA in das entsprechende Azid I-176 in einer Ausbeute von 73% überführt. Für die folgende selektive TES-Entschützung wurden durch *T. Harschneck* bereits mehrere Reaktionsbedingungen getestet.^[41] Die beste Ausbeute wurde bei Verwendung von vier Äquivalenten TFA in einem Lösungsmittelgemisch aus THF und Wasser bei Raumtemperatur beobachtet. Der Alkohol I-177 konnte so in einer Ausbeute von 51% erhalten werden und 35% des Startmaterials I-176 konnten reisoliert werden. Für einen Optimierungsversuch wurde die Äquivalente von TFA auf vier erhöht und das Reagenz bei 0 °C zugegeben. Die Ausbeute konnte dabei leicht auf 54% gesteigert werden, jedoch konnte kein Startmaterial reisoliert werden (Schema I-58). Vermutlich wurden hier neben der TES-Schutzgruppe auch einzelne TBS-Schutzgruppen abgespalten.

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin

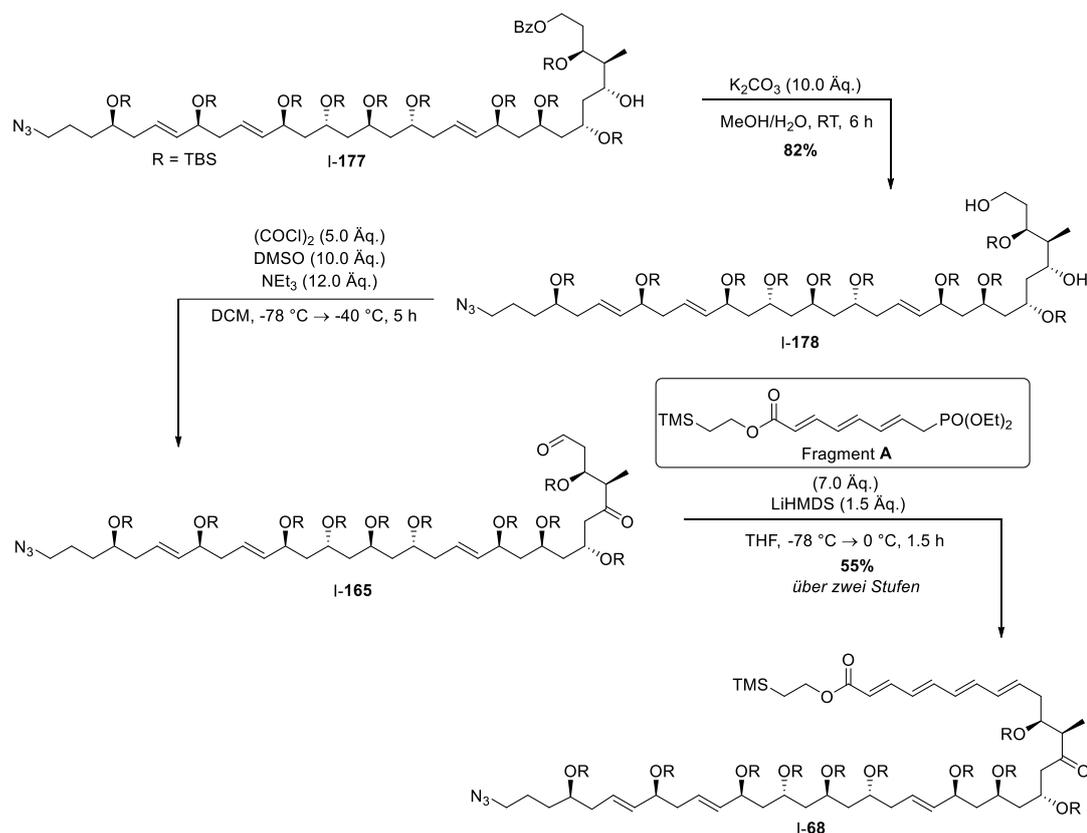


Schema I-58: Einführung der Stickstoffeinheit an Position C40 über eine *Mitsunobu*-Reaktion mit DPPA und anschließende TES-Entschützung zur Synthese des sekundären Alkohols I-177.

Bei der Benzoat-Entschützung, die hier wegen der Reaktivität des Azids nicht durch eine Reduktion mit DIBAL-H, sondern durch eine Hydrolyse mit Kaliumcarbonat durchgeführt wurde, konnte das Produkt I-178 in einer Ausbeute von 82% erhalten werden.

Vorarbeiten von *T. Harschneck* zur Herstellung der 1,5-Dicarbonylverbindung I-165 zeigten, dass bei einer Reaktion mit *Dess-Martin*-Periodinan^[87] offensichtlich zuerst der primäre Alkohol oxidiert wird und dieser durch einen Angriff auf das Keton das entsprechende Lactol bildet, das weiter zum Lacton oxidiert wird.^[41] Bei einer *Swern*-Oxidation sollte dieses Problem nicht auftreten, weil beide Hydroxygruppen zunächst quantitativ und bei niedrigen Temperaturen mit dem aus DMSO und Oxalylchlorid gebildeten Chlordimethylsulfoniumchlorid in die jeweiligen Alkoxy-Dimethylsulfoniumionen überführt werden, die erst bei der Zugabe von Triethylamin zeitgleich zu den jeweiligen Carbonylverbindungen weiter reagieren. Da *T. Harschneck* als mögliche Ursache für die geringe Ausbeute von 23% bei der doppelten *Swern*-Oxidation des 1,5-Diols I-178 eine Zersetzung des Produkts bei der Erwärmung der Reaktionslösung auf Raumtemperatur diskutierte, wurde in diesem Fall die Reaktion nach der Zugabe der Base bereits bei -40 °C durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Die Bildung des 1,5-Dicarbonyls I-165 konnte per Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Aufgrund der Instabilität des Aldehyds I-165 wurde das Produkt nach einer säulenchromatographischen Reinigung ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt. Die folgende *HWE*-

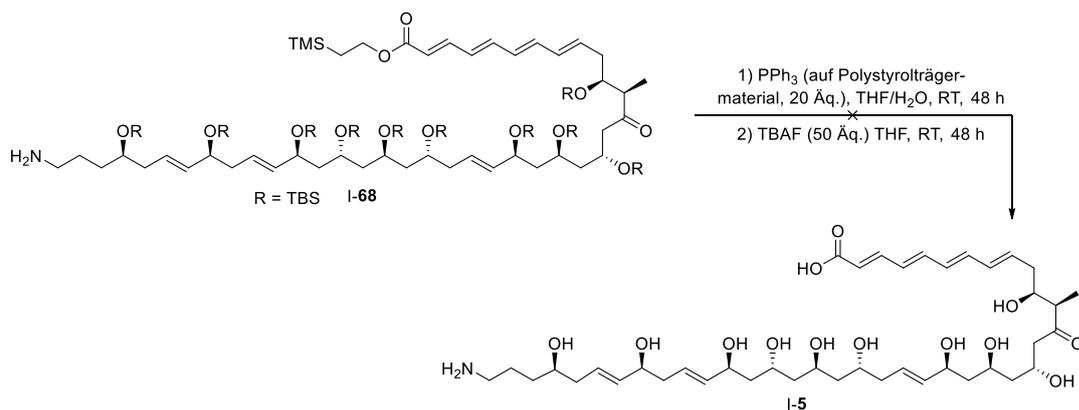
Reaktion mit Fragment **A** (7 Äq.) wurde unter Lichtausschluss durchgeführt und ergab das Tetraen **I-68** in einer Ausbeute von 55% über zwei Stufen ausgehend vom Diol **I-178** (Schema I-59). Für eine erfolgreiche Durchführung der *HWE*-Reaktion war es wichtig, dass Fragment **A** aufgrund der Lagerinstabilität vor Verwendung säulenchromatographisch gereinigt wurde.



Schema I-59: Benzoat-Entschützung mit anschließender zweifachen *Swern*-Oxidation und *HWE*-Reaktion mit Fragment **A** zur Synthese von Tetraen **I-68**.

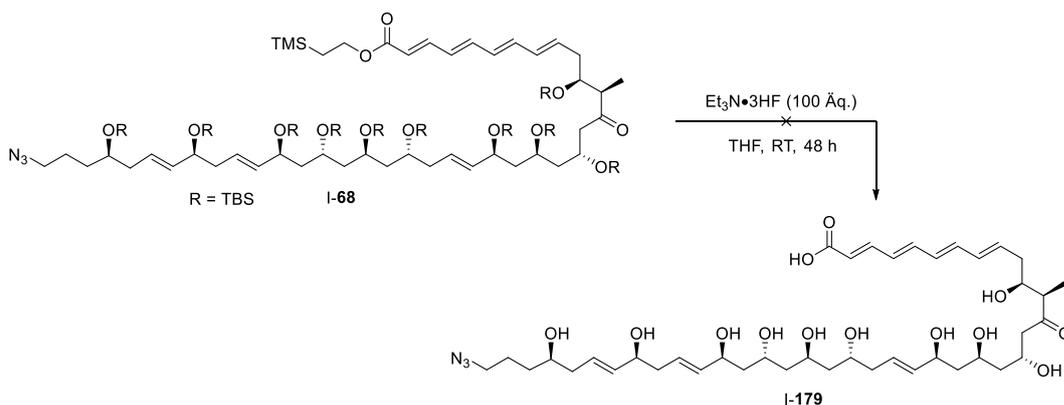
Das Tetraen **I-68** wurde anschließend in einer *Staudinger*-Reduktion^[88] unter Verwendung von polymergebundenem Triphenylphosphin in $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ umgesetzt. Nach Filtration wurde das Rohprodukt ohne weitere Charakterisierung einer globalen Abspaltung der Silylether unterzogen, die unter Verwendung von 50 Äquivalenten TBAF durchgeführt wurde. Allerdings konnte nach Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC das gewünschte Produkt **I-5** nicht erhalten werden, sondern lediglich ein nicht identifizierbares Zersetzungsprodukt von Tetrafabricin (**I-5**). Der verwendete Überschuss an Tetrabutylammonium-Salzen erschwerte die Aufreinigung und Charakterisierung der Probe, da eine Abtrennung trotz zweifacher Reinigung mittels präparativer HPLC nicht möglich war (Schema I-60).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-60: Versuch zur Herstellung von Tetrafibricin (I-5) nach *Staudinger-Reduktion* und globaler Entschützung der Silyl-Schutzgruppen.

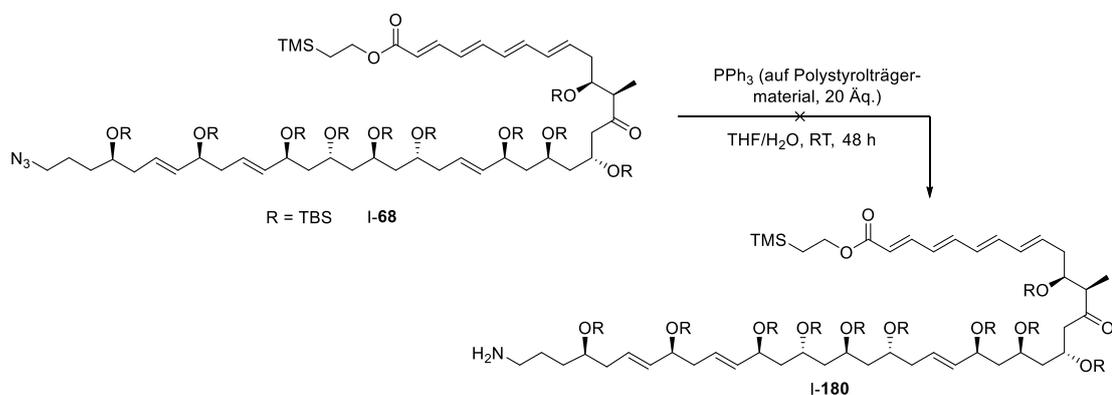
In einem weiteren Versuch sollte zunächst die Entschützung der Silyl-Schutzgruppen und anschließend die *Staudinger-Reduktion* durchgeführt werden, da so unerwünschte Nebenreaktionen durch die Amin-Funktion vermieden werden könnten. Da im vorherigen Versuch zur Abspaltung der Silylether mit TBAF eine Abtrennung der Tetrabutylammonium-Salze über präparative HPLC nicht möglich war, wurde in diesem Fall ein HF-Et₃N-Komplex verwendet, dessen Einsatz bereits von *Roush et al.*^[13] bei Studien zur Entschützung ähnlicher Tetrafibricin-Vorstufen beschrieben wurde. Jedoch konnte Azido-Tetrafibricin (I-179) nach Reinigung des Rohprodukts mittel präparativer HPLC nicht isoliert werden (Schema I-61).



Schema I-61: Syntheseansatz zur Herstellung von Azido-Tetrafibricin (I-179).

Anschließend wurde das Tetraen I-68 erneut in einer *Staudinger-Reaktion* umgesetzt, um zunächst das Amin I-180 vollständig zu charakterisieren und sich dann im zweiten Schritt der globalen Entschützung unter möglichst milden Bedingungen zu widmen. Dafür wurde das Startmaterial I-68 (19 mg) mit polymergebundenem Triphenylphosphin in THF/H₂O

umgesetzt. Nach 48 Stunden Reaktionszeit wurde dünnschichtchromatographisch ein vollständiger Umsatz des Edukts beobachtet. Nach Abfiltrieren des Polymers konnte jedoch kein Produkt isoliert werden. Dies deutet daraufhin, dass die Hydrolyse der Polymer-gebundenen Iminophosphoran-Zwischenstufe und damit auch die Abspaltung des Produkts vom Polymer nicht stattgefunden hat (Schema I-62).



Schema I-62: Versuchte Umsetzung des Azids **I-68** unter *Staudinger*-Bedingungen.

Zur genaueren Untersuchung der Azid-Reduktion wurde als Modellverbindung die stabilere Vorstufe **I-176** gewählt. Auch hier wurde bei der *Staudinger*-Reduktion mit Triphenylphosphin in $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ dünnschichtchromatographisch zwar eine vollständige Umsetzung des Edukts, aber im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts keine Produktbildung beobachtet (Tabelle I-2, Eintrag 1). Auch bei erhöhter Temperatur oder bei der Verwendung des sterisch weniger anspruchsvollen Trimethylphosphins wurde kein Produkt **I-181** erhalten (Tabelle I-2, Eintrag 2-3). Probleme bei der Reduktion von Aziden in größeren, geschützten Naturstoffvorstufen wurden auch in anderen Fällen beobachtet.^[89,90] Basierend auf diesen Ergebnissen und einer publizierten qualitativen Reaktivitäts-Rangordnung verschiedener Azid-Reduktionsmethoden^[91] wurde die Modellverbindung **I-176** mit weiteren Reagenzien umgesetzt (Tabelle I-2).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafrabricin

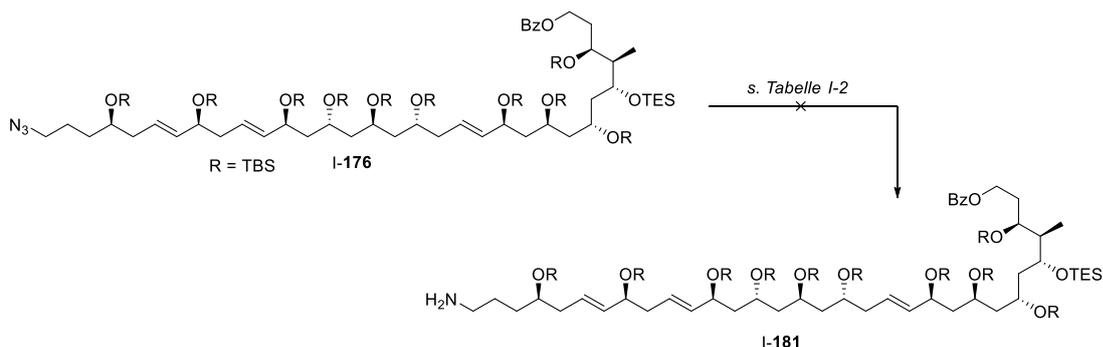


Tabelle I-2: Behandlung von Azid I-176 mit verschiedenen Reagenzien zur Herstellung von Amin I-181.

Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
1	PPh ₃	THF/H ₂ O	RT	48	-- ^{a)}
2	PPh ₃	THF/H ₂ O	100	48	-- ^{a)}
3	PMe ₃	THF/H ₂ O	RT	48	-- ^{a)}
4	SeHPh	Et ₃ N	60	18	-- ^{b)}
5	<i>Lindlar</i> -Kat./H ₂	EtOH	RT	18	-- ^{b)}
6	<i>Lindlar</i> -Kat./H ₂	MeOH	RT	18	-- ^{c)}
7	FeCl ₃ /NaI	ACN	RT	1	-- ^{c)}
8	SnCl ₂	MeOH	RT	1	-- ^{c)}
9	Zn/NH ₄ Cl	MeOH/H ₂ O	RT	3	-- ^{b)}
10	LiAlH ₄	THF	RT	1	-- ^{d)}

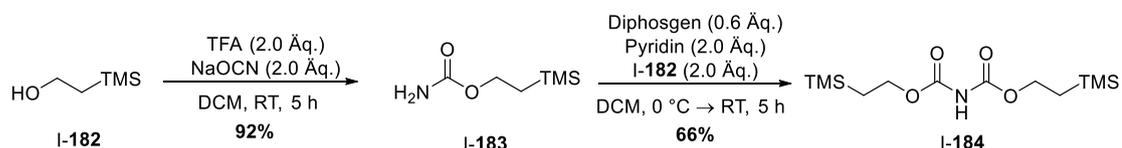
^{a)} Keine Produktbildung. ^{b)} Kein Umsatz. ^{c)} Zersetzung. ^{d)} Reduktion der Esterfunktion.

Die Reduktion eines Azido-Taxol-Derivats, bei dem sowohl die *Staudinger*-Reduktion als auch eine Pd-katalysierte Hydrierung versagten, gelang in guten Ausbeuten durch Umsetzung mit Benzolselenol bei 60 °C in Triethylamin.^[89] Im Gegensatz dazu wurde bei der entsprechenden Reaktion von I-176 mit Benzolselenol kein Umsatz beobachtet (Tabelle I-2, Eintrag 4). Eine Hydrierung unter Einsatz des *Lindlar*-Katalysators^[92] in Ethanol ergab keinen Umsatz, während bei der entsprechenden Reaktion in Methanol zwar eine partielle Reduktion der Doppelbindungen jedoch keine Reduktion der Azid-Funktion beobachtet wurde (Tabelle I-2, Eintrag 5 und 6). Eine Behandlung des Azids I-176 mit FeCl₃/NaI^[93] oder mit dem niedervalenten Metallchlorid SnCl₂^[94] führte zur Zersetzung des Startmaterials. Dies lässt sich auf die Instabilität der TBS-

Schutzgruppen in Gegenwart dieser Lewis-Säuren zurückzuführen (Tabelle I-2, Eintrag 7 und 8). Bei der Umsetzung mit Zink/Ammoniumchlorid erfolgte kein Umsatz des Startmaterials (Tabelle I-2, Eintrag 9). Wurde das Azid I-176 hingegen mit Lithiumaluminiumhydrid (4.0 Äq.) versetzt, konnte lediglich die Reduktion des Esters jedoch keine Reduktion des Azids beobachtet werden (Tabelle I-2, Eintrag 10). Die Azide I-68 und I-176 zeigen in der Konstellation mit silylierten Polyolketten offensichtlich eine geringe Reaktivität unter Reduktionsbedingungen, die mit den anderen Funktionalitäten kompatibel sind.

Angesichts der Probleme bei der Reduktion des terminalen Azids in I-68 und I-176, sollten in weiteren Versuchen andere Methoden zur Einführung des terminalen Amins von Tetrafabricin (I-5) in Erwägung gezogen werden. Dazu sollte der primäre Alkohol der Vorstufe I-175 in einer *Mitsunobu*-Reaktion mit dem literaturbekannten und in zwei Stufen erhältlichen Bis-2-(trimethylsilyl)ethylcarbammat I-184^[95] zur Herstellung des Imids I-185 umgesetzt werden. In der Literatur wurden bereits *Mitsunobu*-Reaktionen mit dem korrespondierenden Diallylimidodicarbonat beschrieben.^[96,97] Die Abspaltung der beiden TEOC-Schutzgruppen sollte auf der letzten Stufe zusammen mit der Entschützung des Trimethylsilylethylesters mit Fluorid-Quellen gelingen.

Zunächst wurde das Bis-2-(trimethylsilyl)ethylcarbammat (I-184) ausgehend von 2-(Trimethylsilyl)ethanol (I-182) hergestellt. Dazu wurde der Alkohol I-182 mit TFA (2.0 Äq.) und Natriumcyanat (2.0 Äq.) behandelt^[98] und das entsprechende Carbamat I-183 in einer Ausbeute von 92% erhalten. Anschließend wurde I-183 mit 2-(Trimethylsilyl)ethanol (I-182) und Diphosgen umgesetzt^[95] und das Bis-(2-(trimethylsilyl)ethyl-2-imidodicarbonat (I-184) in einer Ausbeute von 66% isoliert (Schema I-63).

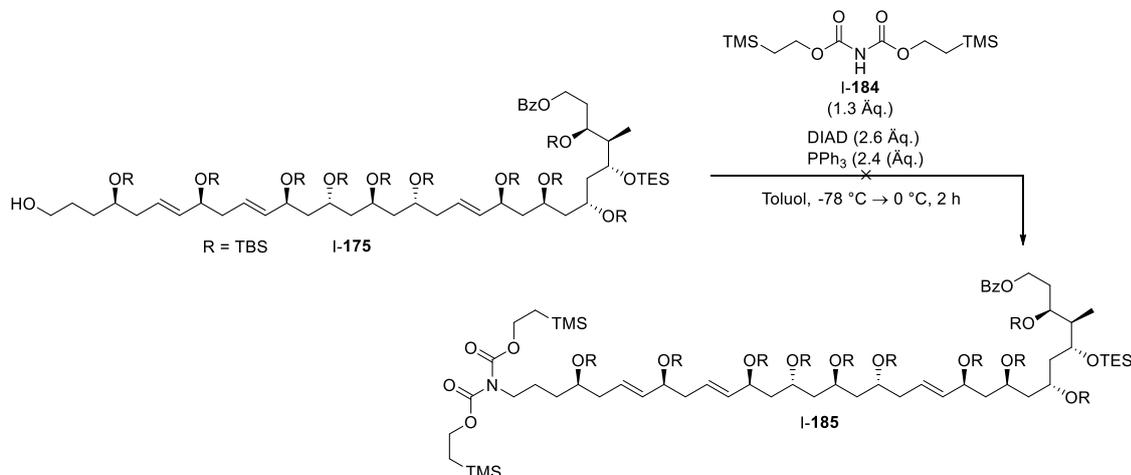


Schema I-63: Synthese von Bis-2-(trimethylsilyl)ethylcarbammat (I-184) ausgehend von 2-(Trimethylsilyl)ethanol (I-182).

Das Carbamat I-184 wurde dann in einer *Mitsunobu*-Reaktion nach einer Vorschrift von *Kobayashi et al.*^[96] mit dem Alkohol I-175 umgesetzt, wobei jedoch kein Umsatz des

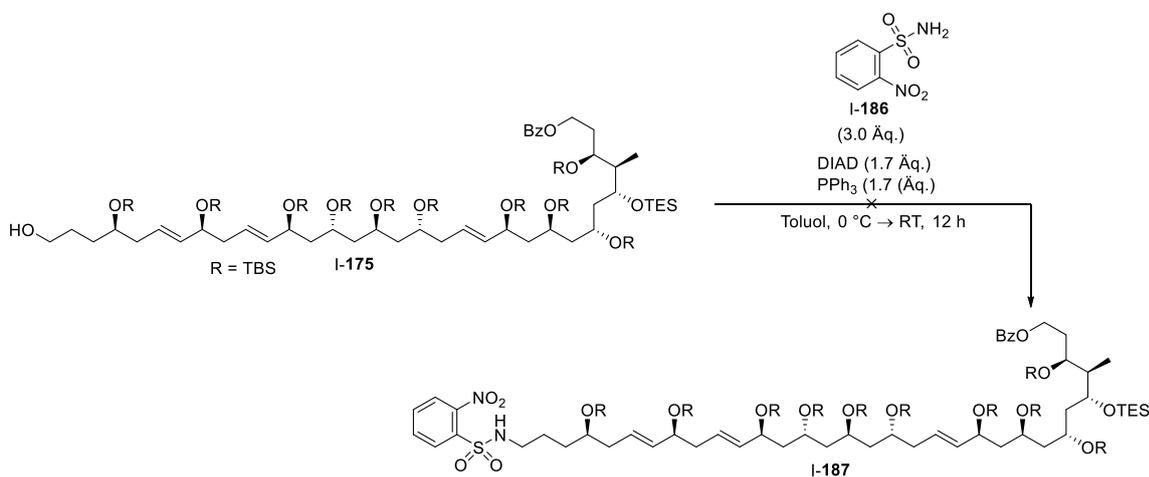
I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin

Startmaterials per Dünnschichtchromatographie festgestellt werden konnte (Schema I-64).



Schema I-64: Versuchte *Mitsunobu*-Reaktion von Carbamat **I-184** mit Alkohol **I-185**.

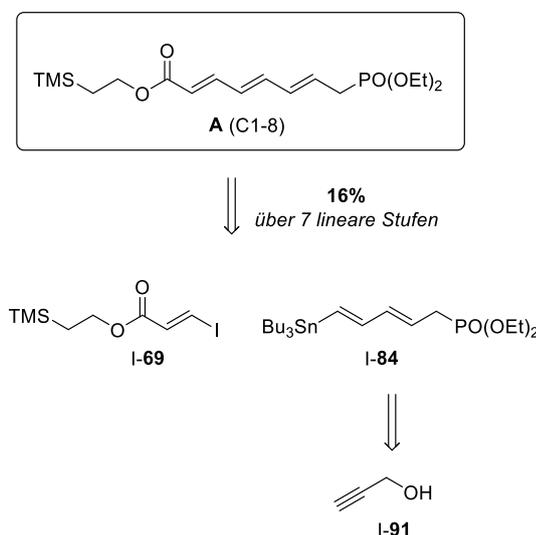
In einem weiteren Versuch zur Einführung der terminalen Amin-Funktion von Tetrafibricin (**I-5**) sollte der Alkohol **I-175** nach einer Literaturvorschrift von *Williams et al.*^[99] mit 2-Nitrobenzolsulfonamid (**I-186**) in einer *Fukayama-Amin*-Synthese^[100] umgesetzt werden. Allerdings konnte auch in diesem Fall kein Umsatz des Startmaterials dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden (Schema I-65).



Schema I-65: Versuchte Umsetzung von Alkohol **I-175** mit 2-Nitrobenzolsulfonamid (**I-186**).

4. Zusammenfassung und Ausblick

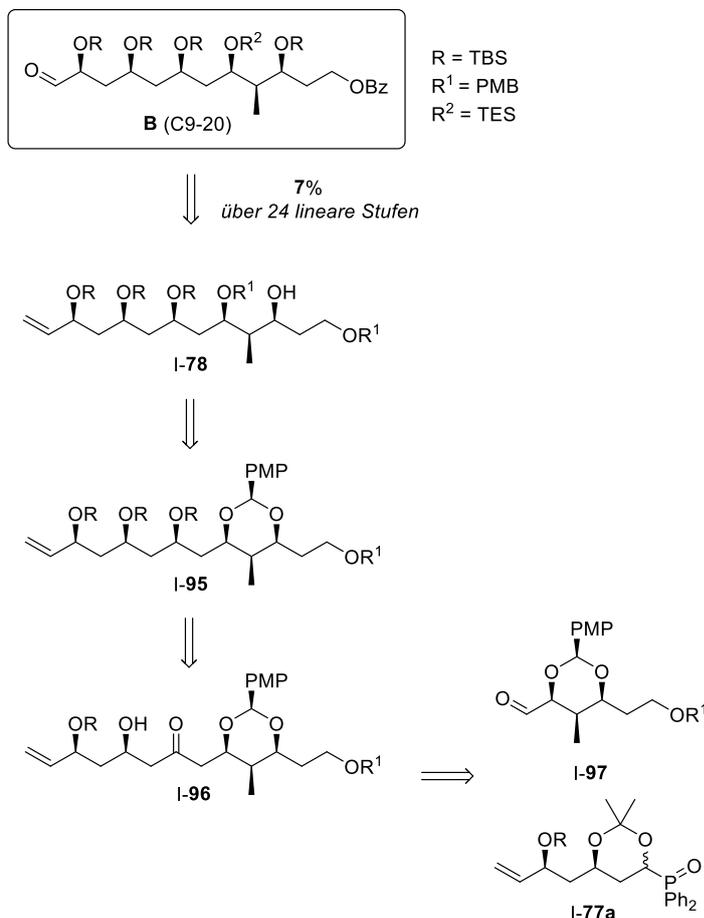
Im Rahmen der Studien zur Synthese von Tetrafabricin (I-5) konnte das für Fragment **A** benötigte Stannan I-84 erfolgreich in einer verbesserten Gesamtausbeute von 20% im Vergleich zu den zuvor beschriebenen 6% synthetisiert werden.^[50] Insbesondere der Ersatz der *Appel*-Reaktion durch eine Bromierung unter *Corey-Kim*-Bedingungen ermöglicht eine robustere Synthese des Stannans I-84. Im nächsten Schritt erfolgte die *Stille*-Kupplung des Stannans I-84 mit dem bereits von *P. Biallas* in großer Menge synthetisierten Vinyljodid I-69.^[50] Dabei konnte Fragment **A** in einer Ausbeute von 82% erhalten werden. Die Gesamtausbeute für die Synthese von Fragment **A** über sieben Stufen in der längsten linearen Sequenz lag somit bei 16% (Schema I-66).



Schema I-66: Synthese des Stannans I-84 und *Stille*-Kupplung mit dem Vinyljodid I-69 zur Synthese von Fragment **A**.

Für das Fragment **B** konnte die bereits von *P. Biallas* beschriebene Synthese der Zwischenstufe I-78 ausgehend von den Bausteinen I-77a und I-97 erfolgreich reproduziert und die Bildung des dargestellten Regioisomers durch selektive Ringöffnung des Acetals I-95 über 2D-NMR-Spektroskopie bestätigt werden.^[50] Außerdem konnten die selektive TBS-Schützung und die Acetat-Schützung bei der Synthese des Bausteins I-77a optimiert werden. Die Fertigstellung des Fragments **B** in einer Menge von 250 mg gelang ausgehend von I-78 über eine fünfstufige Sequenz bestehend aus Schutzgruppenchemie und einer finalen *Lemieux-Johnson*-Oxidation. Die Synthese von Fragment **B** konnte somit im Vergleich zu den Vorarbeiten von 35 auf 24 Stufen in der

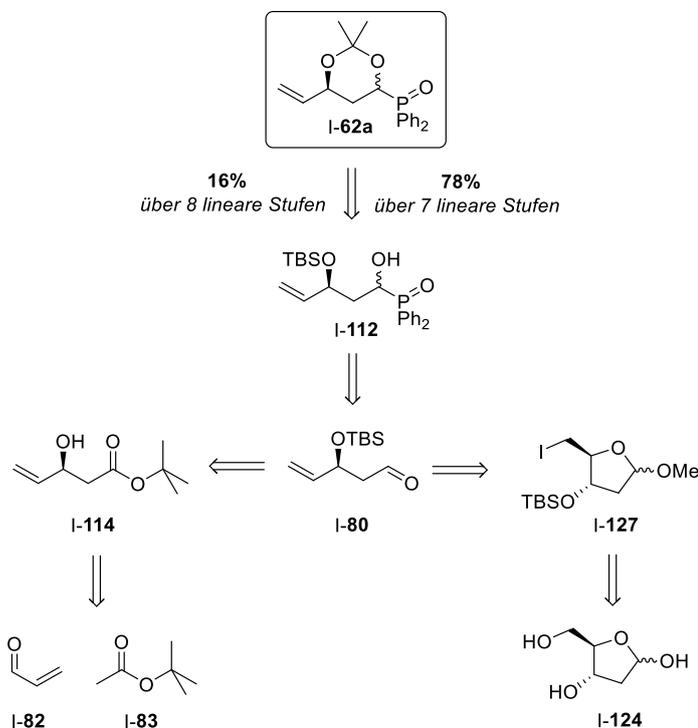
längsten linearen Sequenz verkürzt und die Gesamtausbeute von 1.6% auf 7% erhöht werden (Schema I-67).^[41]



Schema I-67: Synthese von Fragment **B** ausgehend von Baustein **I-77a** und **I-97**.

Für die Herstellung des Bausteins **I-77a** wurde zunächst der zentrale Baustein **I-62a** über die etablierte Route ausgehend von Acrolein (**I-82**) und eine enzymkatalysierte Racematspaltung synthetisiert. Da Acrolein (**I-82**) aufgrund seiner krebserregenden Eigenschaften kommerziell nicht mehr erhältlich ist, bestand die Notwendigkeit eine alternative Syntheseroute für den Aldehyd **I-80** auszuarbeiten, zumal **I-80** auch als Vorstufe für den entsprechenden primären Alkohol in der Synthese der Fragmente **D** und **E** eingesetzt werden kann. In einer Chiral-Pool-Synthese konnte ausgehend von kommerziell erhältlichlicher 2-Deoxy-*D*-Ribose (**I-124**) eine effiziente Alternativsynthese für den Aldehyd **I-80** über eine Zink-induzierte *Vasella*-Fragmentierung^[73,74] des Iodids **I-127** ausgearbeitet werden. Der Baustein **I-62a** konnte so in sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 78% erhalten werden, wodurch die Stufen im Gegensatz zur Syntheseroute über das krebserregende Acrolein (**I-82**) um einen Schritt verringert und

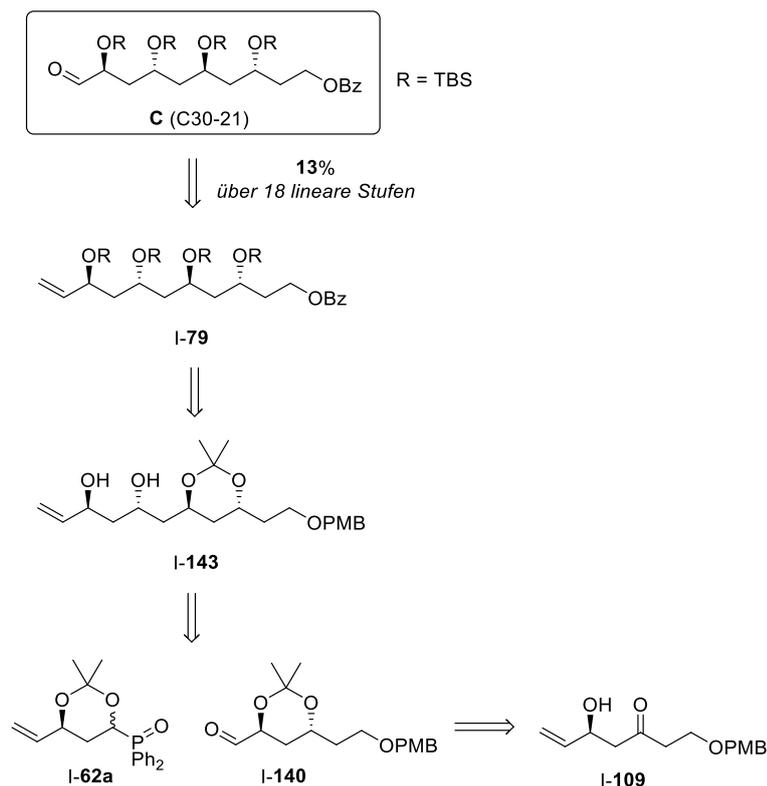
die ineffiziente Racematspaltung mit Amano-Lipase vermieden werden konnte. Die bisherige Gesamtausbeute von 16% konnte so deutlich gesteigert werden konnte (Schema I-68).



Schema I-68: Synthesen des zentralen Bausteins I-62a ausgehend von Acrolein (I-82) und *tert*-Butylacetat (I-83) bzw. von 2-Deoxy-*D*-ribose (I-124).

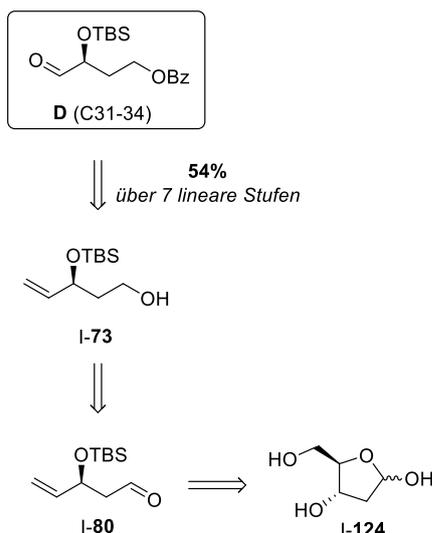
Bei der Synthese von Fragment C wurde anstelle der von *P. Biallas* verwendeten Benzoat-Schutzgruppe am primären Alkohol von I-109 eine PMB-Schutzgruppe installiert, um die geringe Ausbeute bei der *Horner-Wittig*-Reaktion des Phosphanoxids I-62a mit dem Aldehyd I-140 zur Synthese des Bausteins I-55 zu verbessern. Die Diastereoselektivität von zwei *anti*-Diol-Reduktionen mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid konnte durch eine wesentlich robustere *Evans-Tishchenko*-Reaktion mit SmI_2 /Acetaldehyd und nachfolgender Hydrolyse des intermediären Acetats auf >99:1 verbessert werden. Im Vergleich zu den Vorarbeiten konnte die Gesamtausbeute des Alkens I-79 von 2% auf 16% erhöht werden.^[50] Der Nachteil einer von 15 auf 18 erhöhten Zahl der Stufen in der längsten linearen Sequenz wird durch die höhere Gesamtausbeute und die Verwendung des auch für Fragment B benötigten Intermediats I-109 mehr als ausgeglichen (Schema I-69).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-69: Synthese von Fragment **C** ausgehend von Baustein **I-62a** und **I-140**.

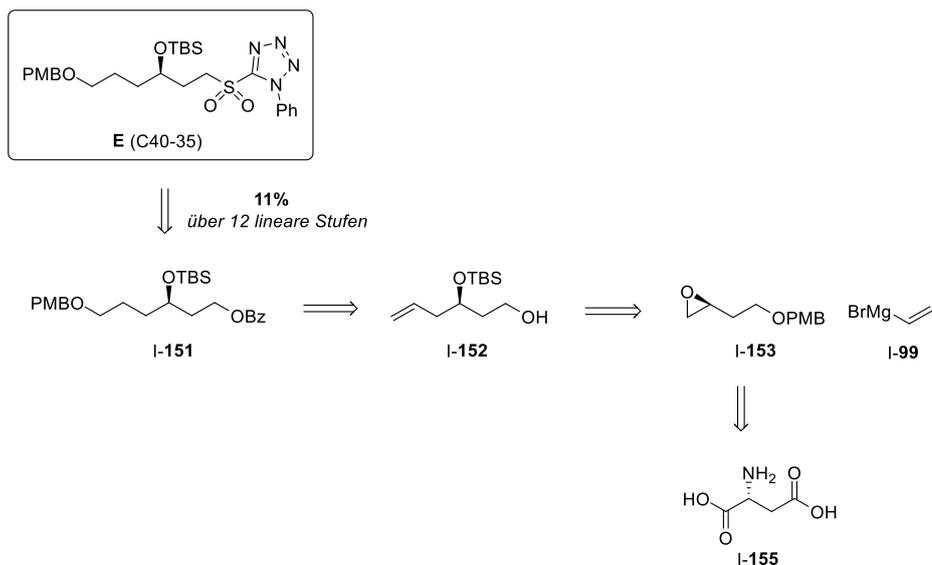
Die Herstellung des Fragments **D** gelang ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**). Dazu wurde der ausgehend von **I-124** synthetisierte, TBS-geschützte (*S*)- β -Hydroxyaldehyd **I-80** über eine Sequenz bestehend aus einer Reduktion zum Alkohol **I-73**, einer Benzoat-Schätzung und einer finalen *Lemieux-Johnson*-Oxidation in das Fragment **D** überführt. Im Vergleich zu den Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe konnte die Gesamtausbeute von Fragment **D** von 23% in neun Stufen auf 54% in sieben Stufen verbessert werden (Schema I-70).^[48]



Schema I-70: Synthese von Fragment **D** ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**).

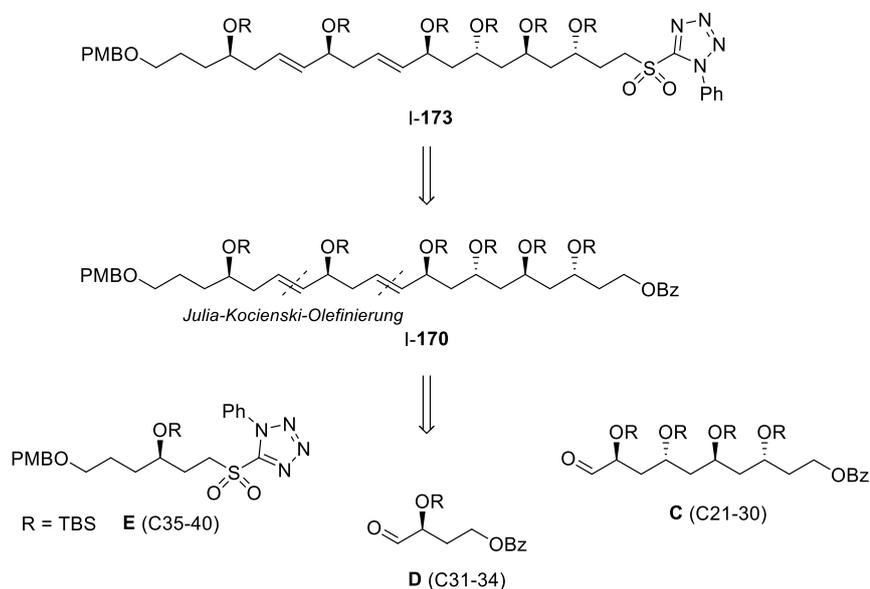
Für die Herstellung von Fragment **E** wurde eine neue Syntheseroute entwickelt, da die in den Vorarbeiten beschriebene Kreuzmetathese im größeren Maßstab nicht reproduziert werden konnte und zudem durch den Einsatz des *Hoveyda-Grubbs-II*-Katalysators mit einem sehr hohen Kostenfaktor verbunden wäre.^[48,50] Für die neu entwickelte Sequenz wurde (*D*)-Asparaginsäure (**I-155**) als Ausgangsmaterial eingesetzt. Fragment **E** konnte mit einer Gesamtausbeute von 11% über 12 Stufen erfolgreich synthetisiert werden. In den Schlüsselschritten wurde die (*D*)-Asparaginsäure (**I-155**) über eine Diazotierung mit nachfolgender Bromierung, Reduktion und intramolekularer Substitutionsreaktion bei gleichzeitiger PMB-Schätzung in das Epoxid **I-153** überführt und dieses in einer *Grignard*-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid (**I-99**) geöffnet (Schema I-71).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-71: Synthese von Fragment **E** ausgehend von (*D*)-Asparaginsäure (**I-155**).

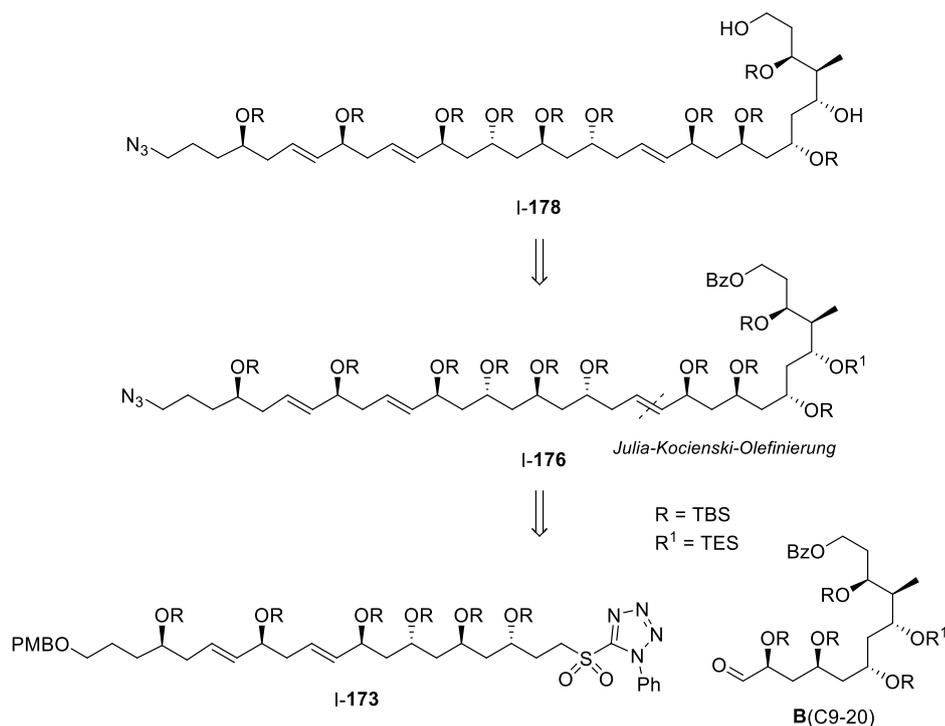
Nach der Fertigstellung aller Fragmente sollten diese in Analogie zu Vorarbeiten von *T. Harschneck* miteinander verknüpft werden.^[41] Die Verknüpfung der Fragmente **E-C** über zwei *Julia-Kocienski*-Olefinierungsreaktionen mit anschließender Umsetzung des Benzoats **I-170** über drei Stufen in das korrespondierende Sulfon **I-173** konnte erfolgreich reproduziert werden (Schema I-72).



Schema I-72: Verknüpfung der Fragmente **E-C** über zwei *Julia-Kocienski*-Olefinierungen und anschließende Synthese des Sulfons **I-173** ausgehend vom Benzoat **I-170**.

Bei der C-C-Bindungsknüpfung des Sulfons **I-173** mit Fragment **B** traten jedoch Probleme auf. Die *Julia-Kocienski*-Olefinierung konnte hier nur im kleinen Maßstab

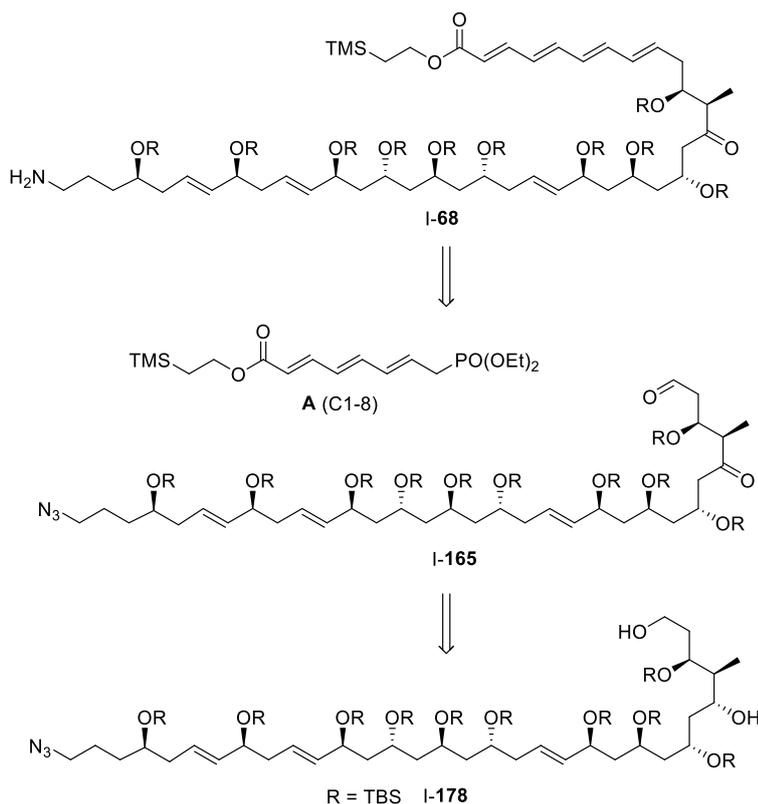
(52 μmol) durchgeführt werden, da ansonsten geringe Ausbeuten erzielt wurden. Die folgende PMB-Entschützung und *Mitsunobu*-Reaktion lieferten schließlich das Azid I-176 in moderaten bis guten Ausbeuten. Die Ausbeute bei der selektiven TES-Entschützung konnte durch Verwendung von vier Äquivalenten TFA bei 0 °C im Vergleich zu den Vorarbeiten leicht verbessert werden. Nach erfolgreicher Hydrolyse der Benzoat-Schutzgruppe konnte schließlich das 1,5-Diol I-178 erhalten werden (Schema I-73).



Schema I-73: Synthese des Diols I-178 ausgehend vom Sulfon I-173 und Fragment B.

Eine gleichzeitige *Swern*-Oxidation der beiden entschützten Alkohole mit anschließender *HWE*-Reaktion zwischen dem 1,5-Dicarbonyl I-165 und Fragment A ergab das Tetraen I-68 in einer Ausbeute von 55% über zwei Stufen. Somit konnte das komplette C40-Grundgerüst von Tetrafabricin (I-5) aufgebaut werden (Schema I-74). Im Vergleich zu den Vorarbeiten wurde die *Swern*-Oxidation durch Zugabe einer gesättigten, wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung bei -40 °C statt bei Raumtemperatur beendet, wodurch die Ausbeute über zwei Stufen von 18% auf 55% gesteigert werden konnte.

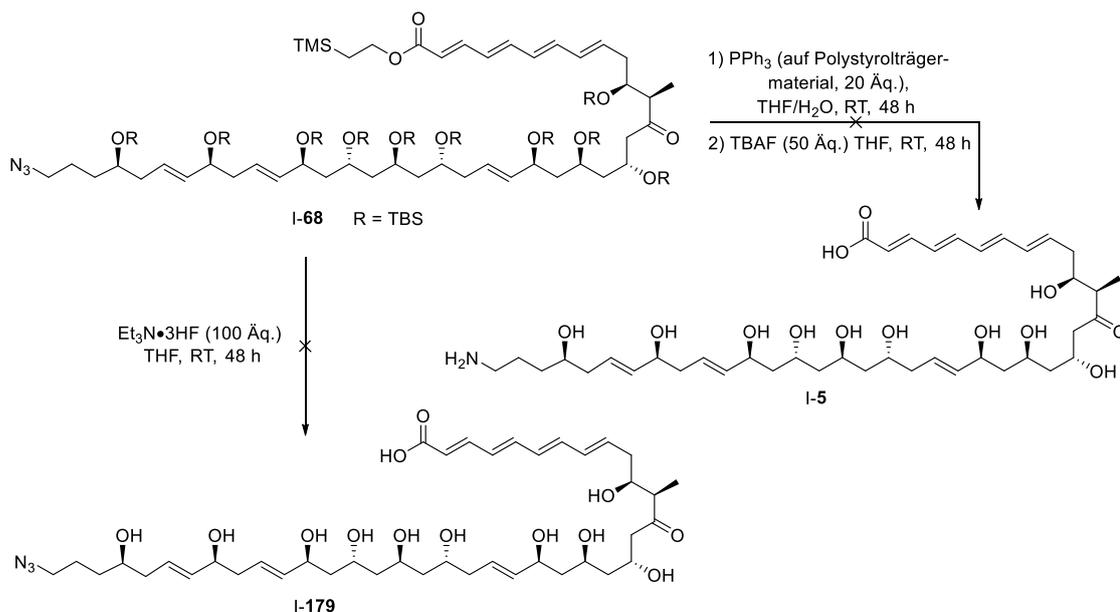
I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin



Schema I-74: Synthese von Tetraen I-68 ausgehend von Diol I-178 über eine doppelte *Swern*-Oxidation und anschließende *HWE*-Reaktion mit Fragment A.

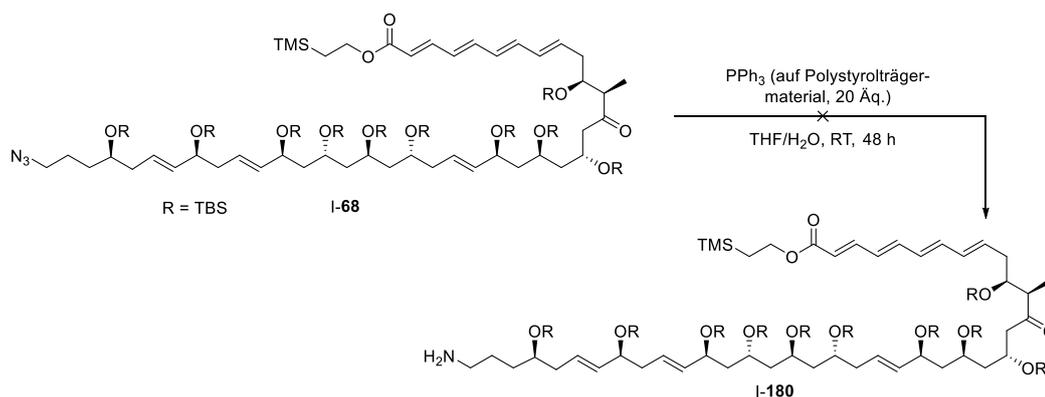
Die bisherigen Versuche zur Vollendung der Totalsynthese von Tetrafibricin (I-5) blieben erfolglos. Angesichts der in diesem fortgeschrittenen Stadium der Synthesesequenz vorhandenen geringen Mengen, konnten nur wenige Versuche zur Azid-Reduktion und zur globalen Entschützung durchgeführt werden. Im ersten Versuch wurde das Tetraen I-68 zunächst mit polymergebundenem Triphenylphosphin und anschließend mit TBAF umgesetzt. Jedoch konnte das Produkt I-5 nach Reinigung mittels präparativer HPLC nicht isoliert werden. Auch in einem weiteren Versuch, bei dem zunächst die Entschützung der Silyl-Schutzgruppen und anschließend die *Staudinger*-Reduktion durchgeführt werden sollte, lieferte die Behandlung von I-68 mit einem HF-Et₃N-Komplex nicht das gewünschte Produkt I-179 (Schema I-75).

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafabricin



Schema I-75: Versuche zur Herstellung von Tetrafabricin (I-5) und Azido-Tetrafabricin (I-179).

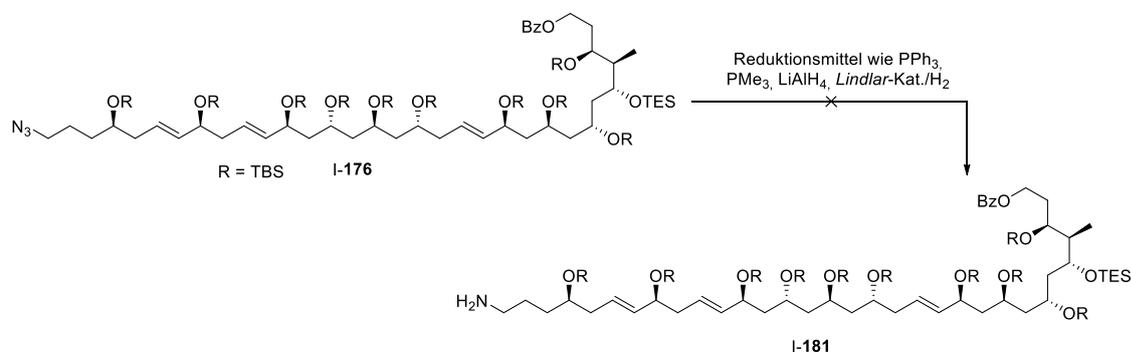
In einem dritten Experiment wurde das Tetraen I-68 erneut einer Staudinger-Reduktion mit polymergebundenem Triphenylphosphin in THF/H₂O umgesetzt. Auch hier wurde dünnschichtchromatographisch zwar ein vollständiger Umsatz des Edukts beobachtet, allerdings konnte nach Abfiltrieren des Polymers kein Produkt I-180 erhalten werden. Die Ergebnisse könnten daraufhin deuten, dass die Hydrolyse der polymergebundenen Iminophosphoran-Zwischenstufe und damit auch die Abspaltung des Produkts vom Polymer nicht stattgefunden hat (Schema I-76).



Schema I-76: Versuchte Umsetzung des Azids I-68 mit polymergebundenem Triphenylphosphin.

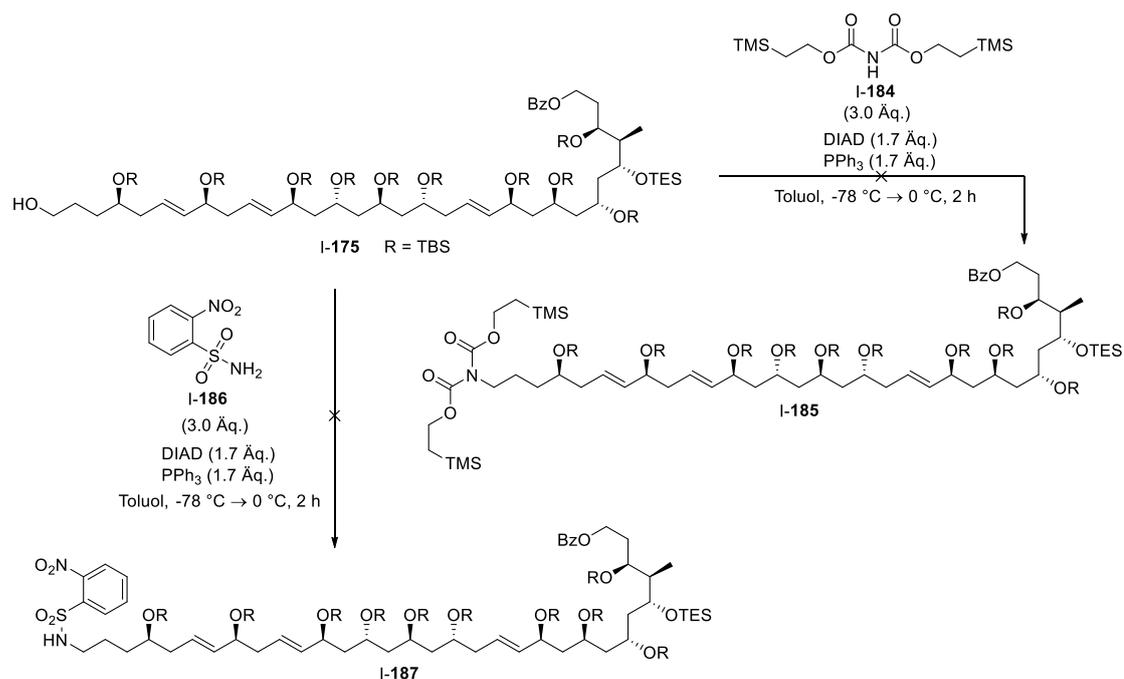
Aufgrund der geringen Mengen der Tetrafabricin-Vorstufe I-68 wurden weitere Versuche zur Azid-Reduktion mit der stabileren Vorstufe I-176 als Modellverbindung durchgeführt. Auch in diesem silylierten Polyol zeigte das Azid bei der Staudinger-Reduktion, der Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator und weiteren

Reaktionsbedingungen, die mit den anderen Funktionalitäten kompatibel sind, nur eine geringe Reaktivität. Das entsprechende Amin **I-181** konnte auch in diesen Modellreaktionen nicht isoliert werden, wobei selbst mit dem starken Reduktionsmittel Lithiumaluminiumhydrid keine Azid-Reduktion beobachtet wurde (Schema I-77).



Schema I-77: Versuche zur Reduktion der Azid-Funktion bei der stabileren Vorstufe **I-176**.

Aufgrund der problematischen Reduktion des terminalen Azids in **I-68** und **I-176**, wurden in weiteren Versuchen andere Methoden zur Einführung des terminalenamins von Tetrafibricin (**I-5**) in Betracht gezogen werden. Eine Alternative stellte die *Mitsunobu*-Reaktion des primären Alkohols **I-175** mit dem in zwei Stufen erhältlichen Bis-2-(trimethylsilyl)ethylcarbamats **I-184** zur Herstellung des Imids **I-185** dar. Jedoch konnte nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden kein Umsatz des Startmaterials dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden. Eine weitere Möglichkeit zur Einführung der terminalen Amin-Einheit bot die *Fukayama-Amin*-Synthese, bei der der Alkohol **I-175** mit dem Sulfonamid **I-186** umgesetzt wurde. Allerdings konnte auch hier kein Umsatz des Edukts festgestellt werden (Schema I-78).

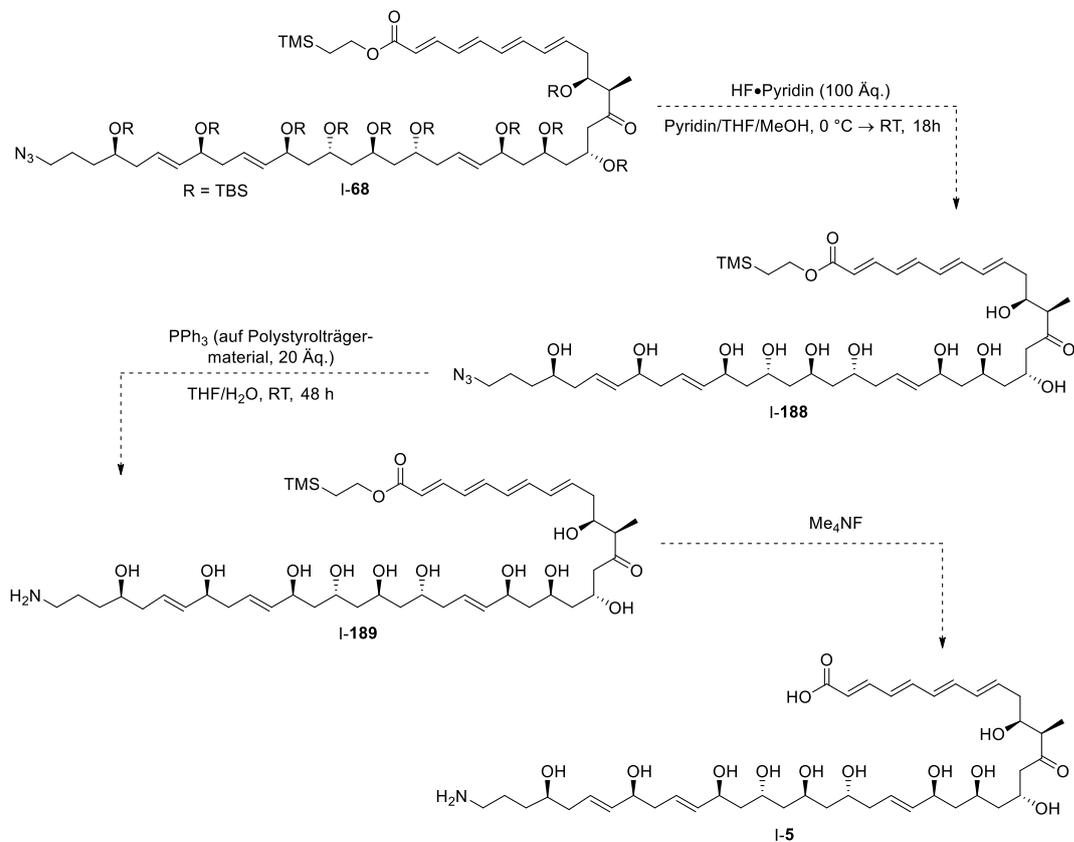


Schema I-78: Versuchte Umsetzung von Alkohol **I-175** in einer *Mitsunobu*-Reaktion mit Carbamat **I-184** und in einer *Fukuyama-Amin*-Synthese.

Im Rahmen einer weiteren Strategie zur Umgehung der problematischen Azid-Reduktion in der silylierten Vorstufe **I-68**, sowie zur Vermeidung der TBS-Entschützung mit einem großen Überschuss des schwer abtrennbaren TBAF, könnte zunächst die globale Abspaltung der Silylether von **I-68** mit einem HF-Pyridin-Komplex nach *Burke et al.*^[101] durchgeführt werden. *Burke et al.*^[101] gelang so, unter milden, nahezu pH-neutralen Bedingungen, die Abspaltung mehrerer Silylschutzgruppen in einem hochkomplexen Molekül mit hoher Ausbeute. Die Reaktion von **I-68** mit dem HF-Pyridin-Komplex sollte den Polyhydroxyester **I-188** liefern, da unter diesen Bedingungen keine Abspaltung der Trimethylsilyl-Gruppe möglich ist. Im nächsten Schritt sollte eine *Staudinger*-Reduktion des Azids mit polymergebundenen Triphenylphosphin den Tetrafabricin-Ester **I-189** liefern. Hierbei wird angenommen, dass die beobachtete, geringe Reaktivität des Azids in dem TBS-geschützten Polyol auf einer konformativen Abschirmung des Azids basiert. In der deutlich polarerer, entschützten Ester-Vorstufe **I-188** sollte die Abschirmung des Azids weniger ausgeprägt sein. Im letzten Schritt sollte die Spaltung des TMSE-Esters mit Tetramethylammoniumfluorid erfolgen.^[102] Im Gegensatz zur globalen Entschützung von **I-68** sollten hier deutlich geringere Mengen an Tetramethylammoniumfluorid eingesetzt werden, was insgesamt die Aufreinigung erleichtern sollte. Die Abtrennung der im Vergleich zu TBAF kleineren Tetramethylammoniumsalze und die Isolierung von

I) Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin

Tetrafibricin (**I-5**) könnte über eine Größenausschlusschromatographie mit Sephadex LH-20 erfolgen (Schema I-79).^[103]



Schema I-79: Geplante Synthese von Tetrafibricin (**I-5**) ausgehend von Azid **I-68**.

Formalsynthese von Bastimolide A

II) Formalsynthese von Bastimolide A

1. Einleitung

1.1 Bastimolide A und B

1.1.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Eine wichtige Gruppe von Polyketiden bilden die durch ein makrozyklisches Lacton gekennzeichneten Polyhydroxy-Makrolide,^[104] die sich oftmals durch interessante biologische Aktivitäten auszeichnen und zahlreiche Anwendungen in der Medizin insbesondere als Antibiotika gefunden haben.^[105] Bekanntester Vertreter ist der Proteinbiosynthese-Inhibitor Erythromycin, der seit 1952 erfolgreich zur Behandlung von Infektionen mit gram-positiven Bakterien eingesetzt wird.^[106]

In den letzten Jahren wurden mehrere pharmakologisch aktive Makrolide aus marinen Cyanobakterien isoliert, die neben 40-gliedrigen Lactonen mit gesättigten 1,5 und 1,5,7-Polyol-Einheiten einen (*Z*)- α,β -ungesättigten Carbonsäure-Ester und eine benachbarte und in Naturstoffen selten vorkommende *tert*-Butylgruppe als Gemeinsamkeiten aufweisen (Abbildung II-1).^[10,107] Die aus grauen Cyanobakterien in der Nähe von Guam isolierten Amantelide A (II-1) und B (II-2) zeigen antiproliferative Aktivitäten in verschiedenen Tumorzelllinien.^[108] Für das 2015 vor der Küste von Hawaii isolierte Nuiapolide (II-3) wurden interessante anti-chemotaktische Aktivitäten berichtet.^[109] Gerwick *et al.*^[107] berichteten 2020 über die Isolierung von Palstimolide A (II-4) aus tropischen Cyanobakterien im Palmyra Atoll sowie dessen potente anti-Malaria-Aktivität. Die Bestimmung der exakten Stereostruktur aller vier Substanzen steht noch aus. Gerwick *et al.*^[110] gelang auch die Isolierung von Bastimolide A (II-5) als weiteren Vertreter dieser Gruppe aus dem Cyanobakterium *Okeana hirsuta* vor der Küste von Panama (Abbildung II-1).

II) Formalsynthese von Bastimolide A

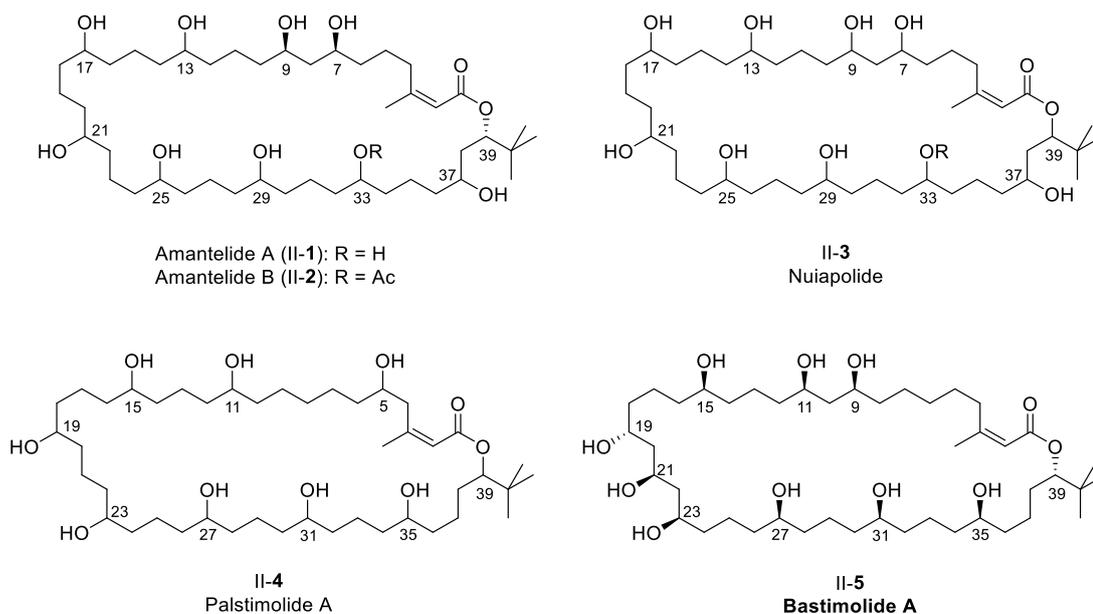


Abbildung II-1: Struktur der 40-gliedrigen Polyhydroxy-Makrolide Amantelide A (II-1) und B (II-2), Nuiapolide (II-3), Palstimolide A (II-4) und Bastimolide A (II-5).^[107-110]

Die Bestimmung der planaren Struktur sowie der relativen Konfigurationen von Bastimolide A (II-5) erfolgte durch NMR-spektroskopische Studien und verschiedener Acetonid-Derivate unter Verwendung von *Kishi's* NMR Datenbank.^[111] Die Strukturbestätigung, inkl. der Aufklärung der absoluten Konfiguration, gelang durch eine Röntgenkristallstruktur-Analyse des entsprechenden nona-*p*-Nitrobenzoat-Derivats II-6 (Abbildung II-2).^[110]

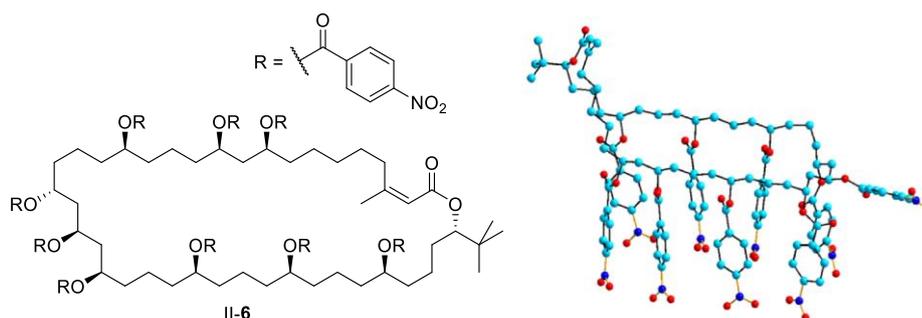


Abbildung II-2: Röntgenkristallstruktur-Analyse des nona-*p*-Nitrobenzoat-Derivats II-6.^[110]

Aus dem gleichen Bakterienstamm wurde drei Jahre später der Naturstoff Bastimolide B (II-7) isoliert.^[112] Die Strukturaufklärung von Bastimolide B (II-7) gelang durch NMR-spektroskopische Analysen und insbesondere durch einen Vergleich der identischen Methanolyse-Produkte mit Bastimolide A (II-5). Im Vergleich zu Bastimolide A (II-5) wird das Lacton von Bastimolide B (II-7) mit dem Alkohol an

Position C23 und nicht dem an Position C39 gebildet. Bastimolide B (II-7) ist damit der erste aus marinen Cyanobakterien isolierte Naturstoff mit einem 24-gliedrigen Makrozyklus. Beide Naturstoffe besitzen eine 1,5-Diol-, eine 1,3,5-Triol- und sechs 1,5-Diol-Einheit, sowie eine (Z)-konfigurierte Doppelbindung in α,β -Position des jeweiligen Lactons (Abbildung II-3).

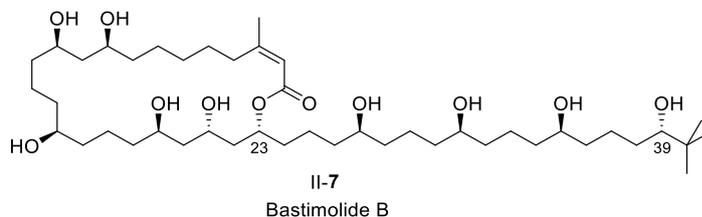


Abbildung II-3: Grundstruktur von Bastimolide B (II-7).^[112]

1.1.2 Biologische Aktivität

Im Rahmen einer Testung auf die Wirkung gegen verschiedene humane Parasiten wurden bei Bastimolide A (II-5) potente Aktivitäten mit IC_{50} -Werten zwischen 80 nM und 270 nM gegen vier multiresistente Stämme des Malaria-Erregers *Plasmodium falciparum* (TM90-C2A, TM90-C2B, W2 und TM91-C235) gefunden.^[110] Bastimolide A (II-5) und B (II-7) zeigten auch anti-Malaria Aktivität gegen den Chloroquin-resistenten Stamm *Plasmodium falciparum* HB3 mit IC_{50} -Werten von 2.6 μ M bzw. 5.7 μ M.^[112]

In 2017 wurden weltweit ca. 219 Millionen Menschen mit Malaria infiziert. Mit etwa 435.000 Todesfällen in 2017 ist Malaria damit eine der Hauptursachen für Mortalität und die häufigste Krankheit in Afrika und Teilen Asiens.^[113] Da bisher kein Impfstoff gegen die parasitäre Infektionskrankheit gefunden wurde, sind Medikamente, wie Chloroquin (II-8) oder Artemisinin (II-9), essentiell für die Bekämpfung von Malaria (Abbildung II-4).^[114–116]

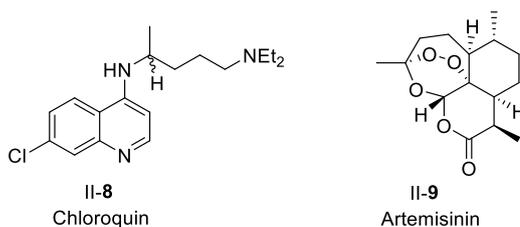
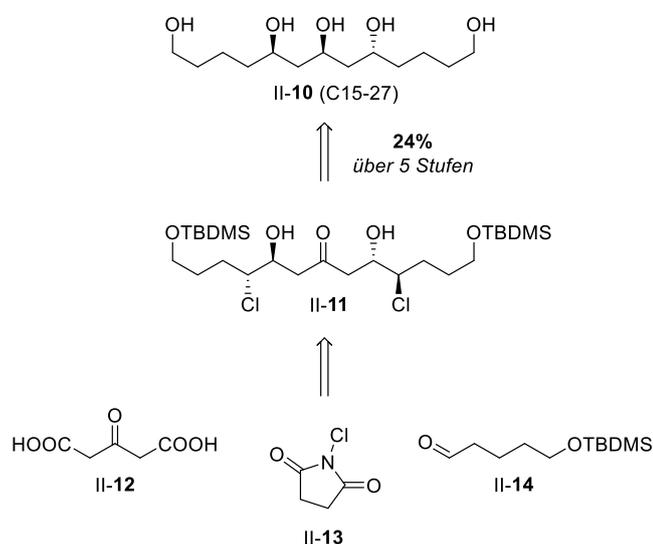


Abbildung II-4: Strukturen der Malaria-Medikamente Chloroquin (II-8) und Artemisinin (II-9).^[115,116]

Allerdings verdeutlicht die Entwicklung von Resistenzen von *Plasmodium falciparum* insbesondere gegen Artesiminin-Derivate den Bedarf an neuen effektiven anti-Malaria-Wirkstoffen, vor allem zur parenteralen Notfallbehandlung lebensbedrohlicher, akuter Infektionen.^[114,117] Vor diesem Hintergrund stellen die beiden Naturstoffe Bastimolide A (II-5) und B (II-7) vielversprechende Leitstrukturen für neue Malaria-Medikamente dar.

1.1.3 Totalsynthesen

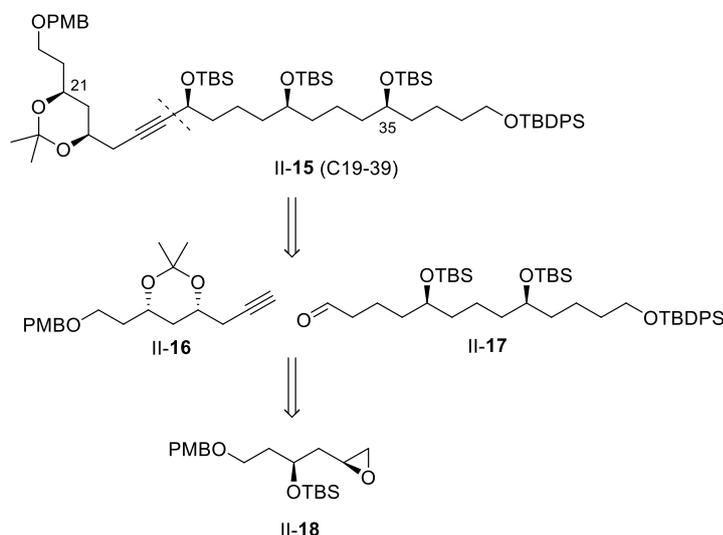
Im Jahre 2018 wurde die Synthese des Pentaol-Fragments II-10 (C15-27) von Bastimolide A (II-5) durch *Quintard et al.*^[118] über eine enantioselektive, didecarboxylative *bis*-halo-Aldolreaktion im Schlüsselschritt ausgehend von den drei Komponenten II-(12-14) beschrieben. Das dabei erhaltene Dichlorid II-11 wurde durch eine diastereoselektive Reduktion der Keto-Funktion, eine radikalische Dehalogenierung und eine Entfernung der Silyl-Schutzgruppen in das Pentaol-Fragment II-10 überführt (Schema II-1).



Schema II-1: Aufbau des Pentaol-Fragments II-10 (C15-27) über eine enantioselektive, didecarboxylative *bis*-halo-Aldolreaktion ausgehend von den drei Komponenten II-(12-14) im Schlüsselschritt.

Gosh et al.^[119] berichteten 2021 über die Synthese des C19-39-Fragments (II-15) von Bastimolide A (II-5). Die Schlüsselschritte beinhalten hier die Ringöffnung bekannter,

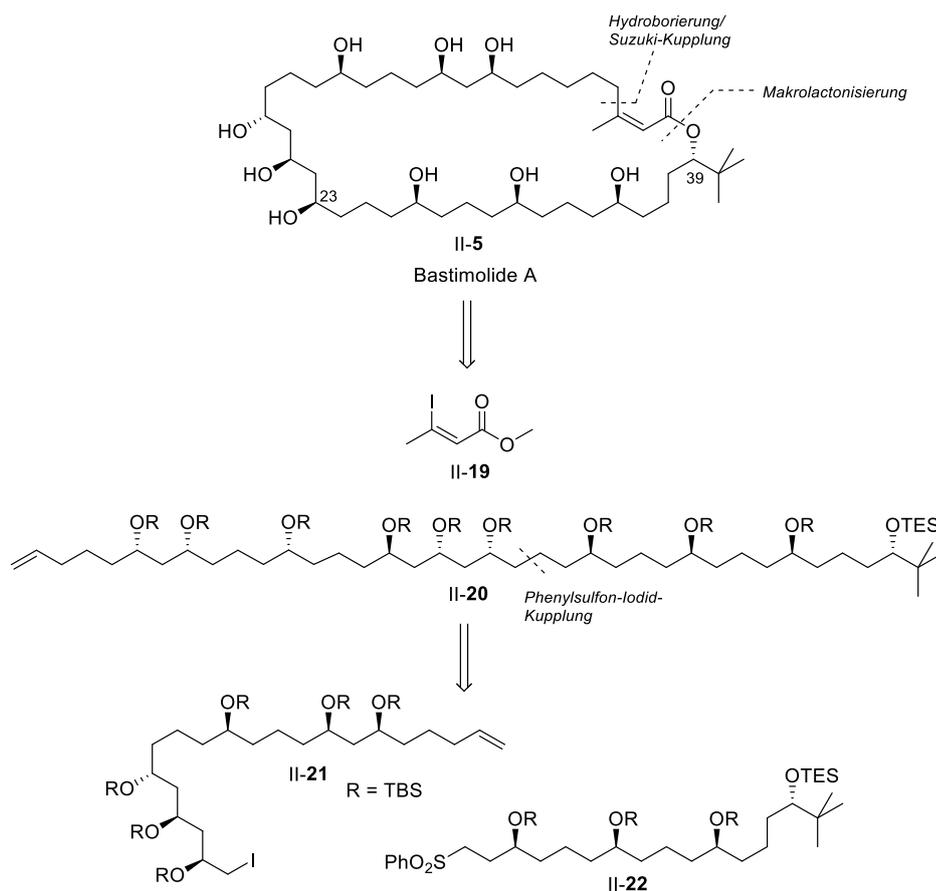
terminaler Epoxide wie **II-18** mit Alkinen und die diastereoselektive Addition des funktionalisierten C19-C26-Alkinfragments (**II-16**) an das C27-C39-Aldehydfragment (**II-17**, Schema II-2).



Schema II-2: Synthese des C19-39-Fragments (**II-15**) nach *Gosh et al.*^[119]

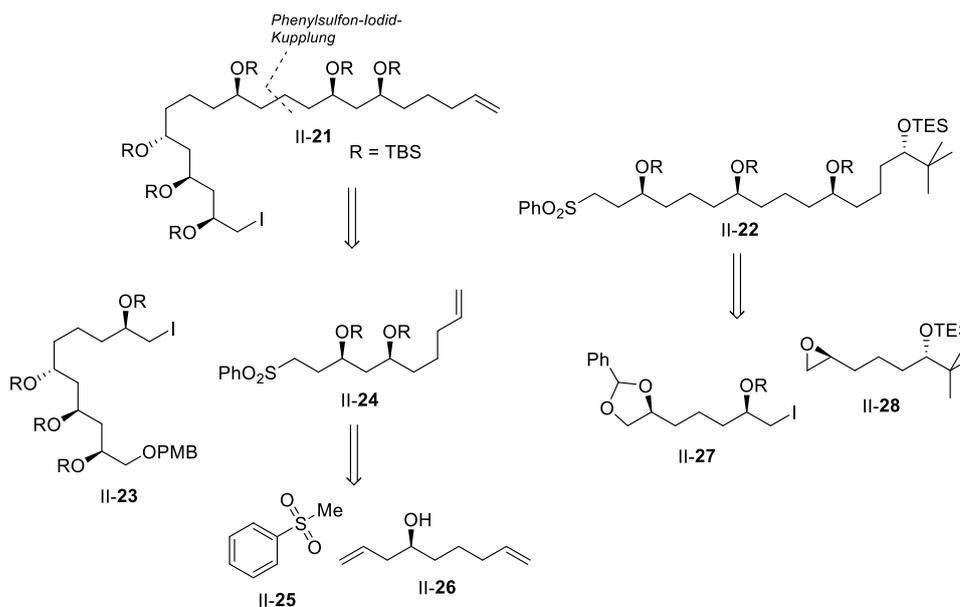
Im Jahre 2022 wurde die erste Totalsynthese von Bastimolide B (**II-7**) durch *Aggarwal et al.*^[120] beschrieben. Die erste Totalsynthese von Bastimolide A (**II-5**) wurde kurz danach von *Smith et al.*^[121] veröffentlicht. Bei der Synthese von Bastimolide A (**II-5**) wurde der Naturstoff retrosynthetisch in die beiden Hauptfragmente **II-21** und **II-22** aufgeteilt. Diese sollten über eine Phenylsulfon-Iodid-Kupplung, mit anschließender Reduktion der Phenylsulfon-Einheit mit Natriumamalgam, miteinander verknüpft werden. Die Einführung der (*Z*)- α,β -ungesättigten Carbonsäure sollte durch Hydroborierung der terminalen Doppelbindung des Alkens **II-20** und einer nachfolgenden *Suzuki*-Kupplung mit dem Iodid **II-19** erfolgen. Eine Makrolactonisierung nach selektiver TES-Entschützung und Verseifung der Esterfunktion sollte nach globaler TBS-Entschützung den Naturstoff **II-5** liefern (Schema II-3).

II) Formalsynthese von Bastimolide A



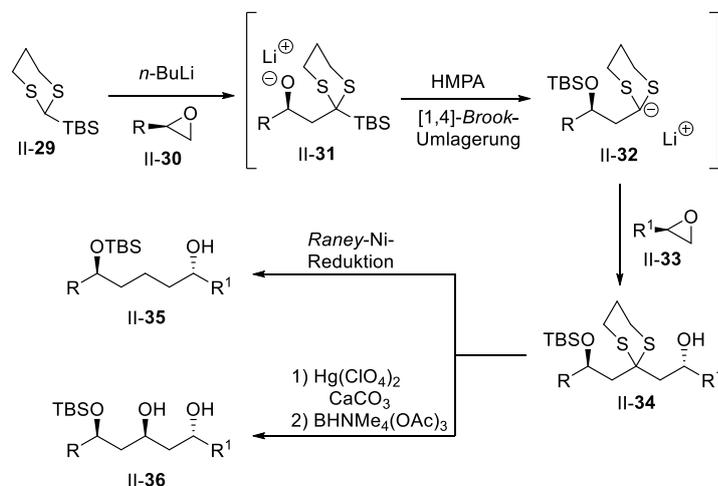
Schema II-3: Retrosynthetische Darstellung von Bastimolide A (II-5) nach *Smith et al.*^[121] ausgehend von den beiden Hauptfragmenten II-21 und II-22.

Das Hauptfragment II-21 sollte ebenfalls über eine Phenylsulfon-Iodid-Kupplung zwischen dem Iodid II-23 und dem Sulfon II-24 mit anschließender Sulfon-Reduktion mit Natriumamalgam erhalten werden. Die Abspaltung der PMB-Schutzgruppe und die Überführung des primären Alkohols in ein Iodid unter *Appel*-Bedingungen sollte das Fragment II-21 liefern. Die Synthese des Sulfons II-24 sollte ausgehend von (*S*)-Nona-1,8-dien-4-ol (II-26) über die *Barlett-Smith*-Epoxidsynthese, eine folgende Addition von Methylphenylsulfon (II-25) und TBS-Schützung erfolgen. Für den Aufbau des Iodids II-23 sowie für die Synthese des Iodids II-27 und des Epoxids II-28 zum Aufbau des 1,5-Polyol-Fragments II-22 sollte die von *Smith et al.*^[122] entwickelte Strategie der Anion Relay Chemistry (ARC) Typ I zum stereoselektiven Aufbau von 1,5-Diolen und 1,3,5-Triolen dienen (Schema II-4).



Schema II-4: Retrosynthetische Darstellung der beiden Hauptfragmente II-21 und II-22.

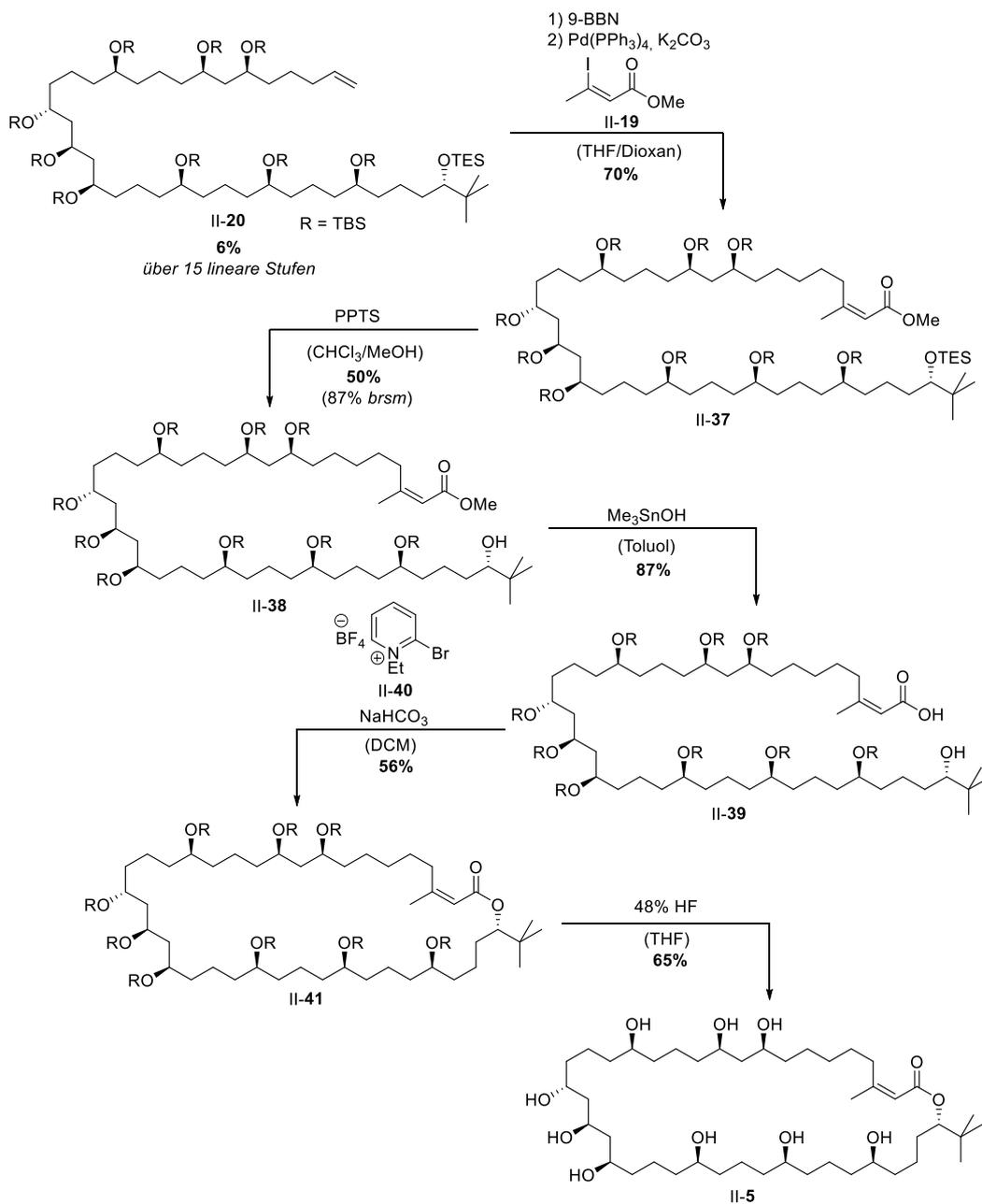
Die Anion Relay Chemistry (ARC) Typ I ermöglicht die stereoselektive Einführung einer 1,5- bzw. einer 1,3,5-Polyol-Einheit. Dazu wird das Dithian II-29 nach Lithiierung mit *n*-Butyllithium nacheinander mit den chiralen Epoxiden II-30 und II-33 umgesetzt. Dabei erfolgt nach der Reaktion mit dem ersten Epoxid II-30 eine HMPA-induzierte 1,4-Brook-Umlagerung zum Intermediat II-32, das mit dem zweiten Epoxid II-33 zum 3-Komponenten-Addukt II-34 reagiert. Dieses Addukt kann nun mit *Raney*-Nickel zum 1,5-Diol II-35 reduziert werden oder nach Hydrolyse des Dithians in Gegenwart von Quecksilberperchlorat und einer folgenden stereoselektiven *Evans-Saksena*-Reduktion zum 1,3,5-Triol II-36 reagieren (Schema II-5).



Schema II-5: Methode zum stereoselektiven Aufbau von 1,5-Diolen und 1,3,5-Triolen nach *Smith et al.*^[122] unter Verwendung von Anion Relay Chemistry (ARC) Typ I.

Basierend auf dieser Retrosynthese-Strategie gelang *Smith et al.*^[121] der Aufbau der azyklischen Vorstufe **II-20** in 15 Stufen in der längsten linearen Sequenz in einer Gesamtausbeute von 6%. Die Hydroborierung der terminalen Doppelbindung von **II-20** mit 9-BBN und eine anschließende *Suzuki*-Reaktion der Organoboran-Zwischenstufe mit dem bekannten Iodid **II-19** lieferte den (*Z*)- α,β -ungesättigten Ester **II-37** mit dem vollständigen Kohlenstoffgerüst von Bastimolide A (**II-5**). Die TES-Entschützung erforderte einige Optimierungsversuche und lieferte schließlich den Alkohol **II-38** durch Behandlung mit PPTS in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ in einer Ausbeute von 50%. Die Ausbeute konnte durch Rückgewinnung von Startmaterial auf 87% erhöht werden, wenn die Reaktion bei ca. 50% Umsatz abgebrochen wurde. Die Verseifung des Methylesters mit Trimethylzinnhydroxid liefert die Carbonsäure **II-39** in einer Ausbeute von 87%. Für die Makrozyklisierung von **II-39** wurden verschiedene Methoden getestet. Unter *Yamaguchi*^[123]- und *Boden-Keck*^[124]-Bedingungen wurden lediglich komplexe Mischungen beobachtet und bei der *Yonemitsu*^[125]-Variante der *Yamaguchi*-Reaktion konnte der Makrozyklus nur als 1:1-Gemisch von *E*- und *Z*-Isomeren erhalten werden. Die besten Ergebnisse konnten mit der von *Evans* modifizierten *Mukaiyama*-Methode^[126] mit 2-Brom-1-ethylpyridiniumtetrafluorborat (**II-40**) erzielt werden. Nach säulenchromatographischer Trennung des *Z/E*-Isomerengemischs (10:1) wurde der TBS-geschützte Makrozyklus **II-41** mit der gewünschten *Z*-Konfiguration in einer Ausbeute von 56% isoliert. Auch die finale Entschützung erforderte Optimierung und gelang schließlich mit 48% aq. HF, wobei Bastimolide A (**II-5**) nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 65% erhalten wurde. Die Totalsynthese von Bastimolide A (**II-5**) gelang somit in 20 Stufen in der längsten linearen Sequenz in einer Gesamtausbeute von 0.05% (Schema II-6).

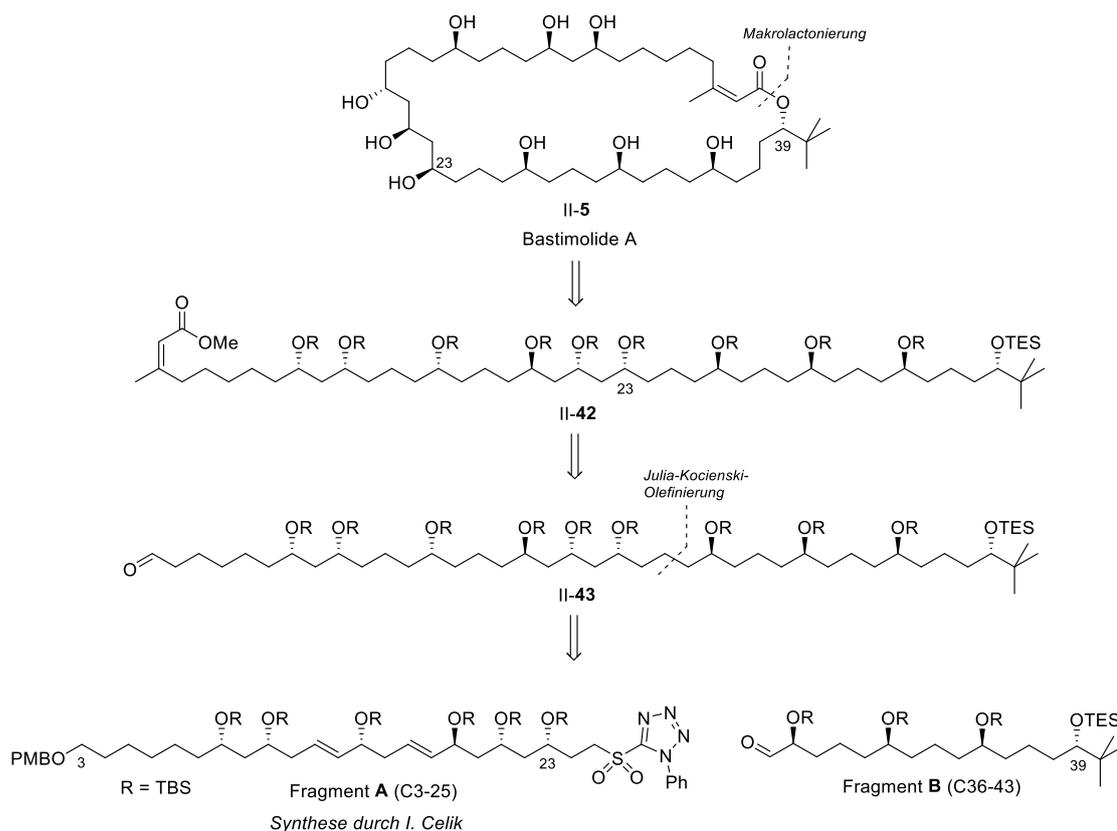
II) Formalsynthese von Bastimolide A



Schema II-6: Finalen Schritte zur Totalsynthese von Bastimolide A (II-5) nach *Smith et al.*^[121]

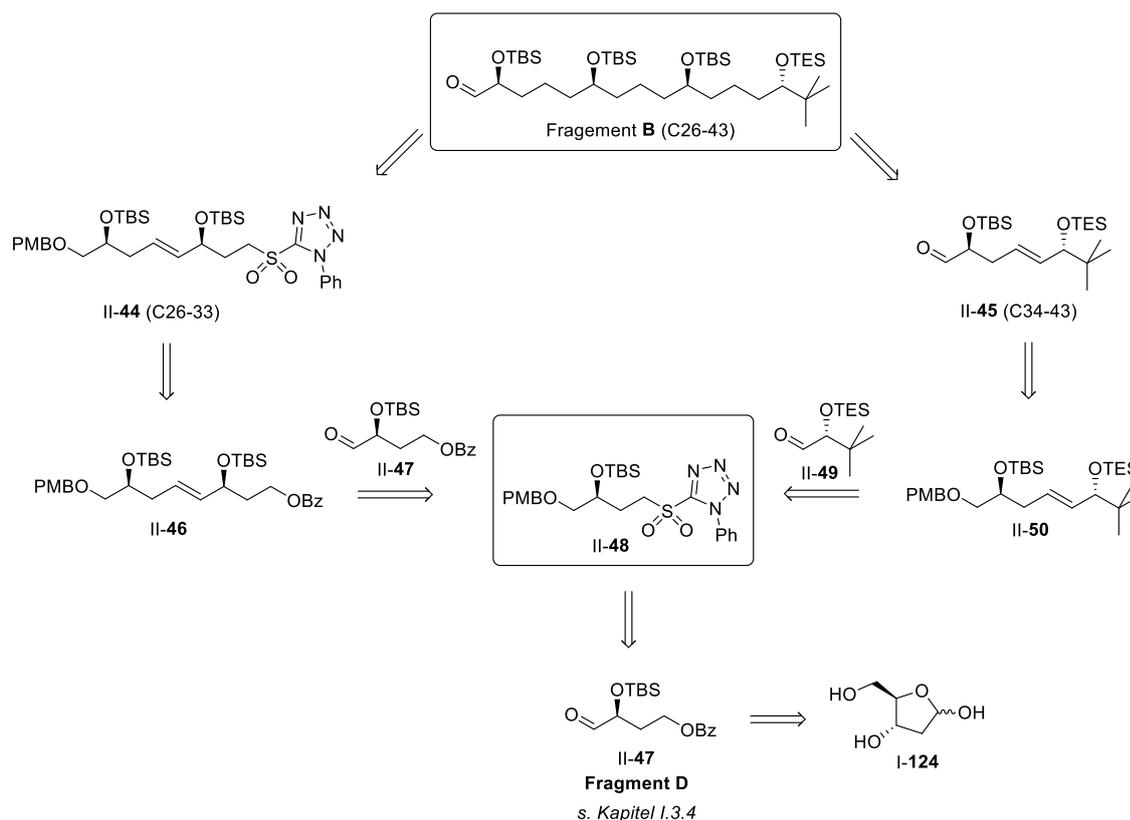
2. Zielsetzung

Die Totalsynthese von Bastimolide A (II-5) sollte in Zusammenarbeit mit *I. Celik* erfolgen. Dazu wurde der Naturstoff II-5 retrosynthetisch in die zwei Hauptfragmente **A** und **B** unterteilt, die über eine *Julia-Kocienski-Olefinierung* miteinander verknüpft werden sollten. Über eine Hydrierung der Doppelbindungen und simultane Abspaltung der PMB-Schutzgruppe mit anschließender Oxidation des primären Alkohols sollte der Aldehyd II-43 erhalten werden. Der terminale (*Z*)- α,β -ungesättigte Methylester sollte über eine dreistufige Synthesesequenz bestehend aus einer *Seyferth-Gilbert*-Homologierung des Aldehyds II-43, einer Acylierung des resultierenden terminalen Alkins und einer (*Z*)-selektiven 1,4-Addition von Dimethylcuprat eingeführt werden. Nach der Hydrolyse des Esters II-42 sollte eine selektive Entschützung, eine Makrolactonisierung und eine globale TBS-Entschützung schließlich Bastimolide A (II-5) ergeben (Schema II-7).



Schema II-7: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Totalsynthese von Bastimolide A (II-5) ausgehend von den zentralen Fragmenten **A** (C3-25) und **B** (26-43).

Die Synthese von Fragment **A** (C3-25) sollte von *I. Celik* durchgeführt werden. Die Herstellung von Fragment **B** (C26-43) sollte über eine konvergente Synthese mit dem Sulfon **II-48** (C26-29 und C34-37) als zentralem Baustein und zweifach verwendetem Baustein ablaufen. Das Sulfon **II-48** sollte aus dem bereits in Kapitel I beschriebenen Fragment **D** (**II-47**) synthetisiert werden (s. Kapitel I.3.4). Der in vier Stufen aus 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**) leicht erhältliche (*S*)- β -Hydroxyaldehyd **II-47** sollte bei dieser Strategie insgesamt drei Mal in Fragment **B** integriert werden (C26-29, C30-33, C34-37). In zwei *Julia-Kocienski*-Olefinierungen sollte das zentrale Sulfon **II-48** dann mit dem TBS-geschützten (*S*)- β -Hydroxyaldehyd **II-47** bzw. dem Aldehyd **II-49** umgesetzt werden. Die Produkte **II-46** und **II-50** sollten in das jeweilige Sulfon **II-44** (C26-33) bzw. den Aldehyd **II-45** (C34-43) überführt werden, die anschließend in einer weiteren *Julia-Kocienski*-Olefinierung verknüpft werden sollten. Über eine PMB-Entschützung und eine Oxidation des primären Alkohols sollte schließlich das Fragment **B** erhalten werden (Schema II-8).



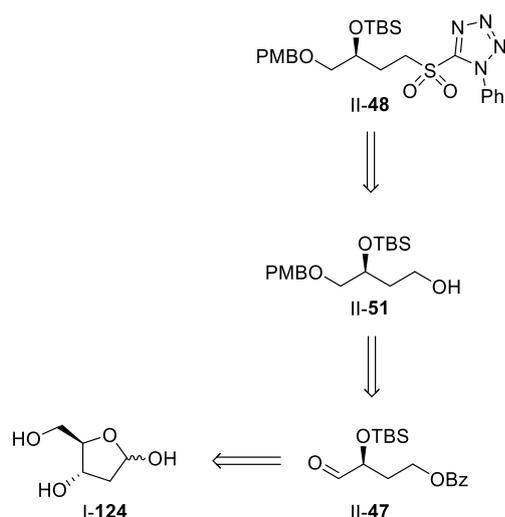
Schema II-8: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Fragment **B**.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese des Sulfons II-48

3.1.1 Retrosynthese

Das Sulfon II-48 (C26-29 und C34-37) sollte retrosynthetisch ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (I-124) aufgebaut werden. Zunächst sollte die Ribose I-124 wie bereits in Kapitel I beschrieben in den Aldehyd II-47 überführt werden (s. Kapitel I.3.4). Dieser sollte in einer Synthesesequenz bestehend aus einer Reduktion, einer PMB-Schützung und einer Benzoat-Entschützung in den primären Alkohol II-51 umgesetzt werden. Das Sulfon II-48 sollte schließlich in einer zweistufigen Synthesesequenz bestehend aus einer Mitsunobu-Reaktion mit Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und einer anschließenden Oxidation mit Ammoniummolybdat-Tetrahydrat hergestellt werden (Schema II-9).

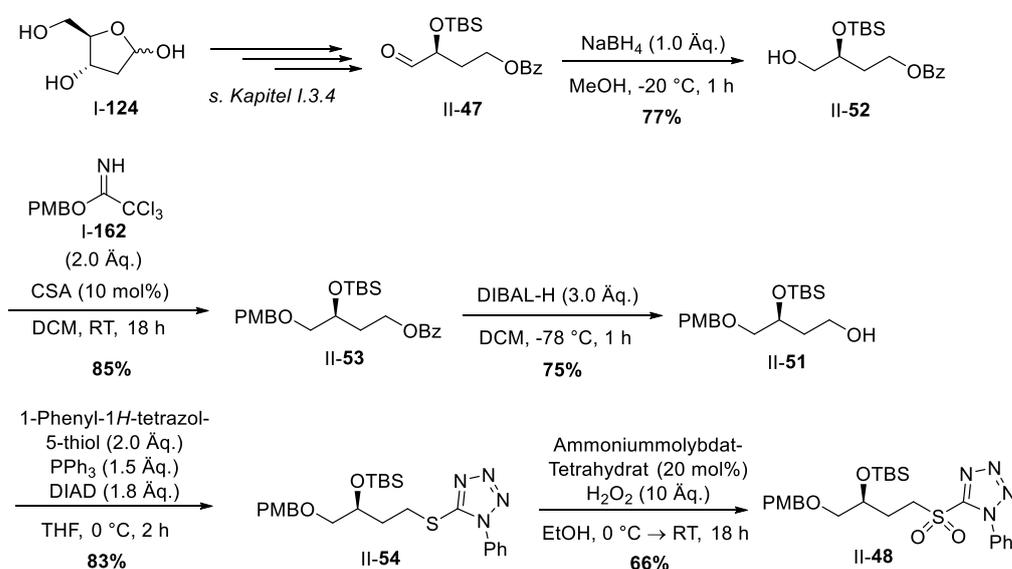


Schema II-9: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese des Sulfons II-48 ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (I-124).

3.1.2 Synthese

Zunächst wurde der bereits in Kapitel I beschriebene Aldehyd II-47 durch eine Reduktion mit DIBAL-H in den primären Alkohol II-52 überführt. Dieser wurde anschließend mit dem *in situ* hergestellten *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (I-162) säurekatalysiert

zum PMB-Ether II-53 umgesetzt, der in einer Ausbeute von 65% über zwei Stufen erhalten wurde. Es folgte eine Benzoat-Entschützung mit DIBAL-H, die den Alkohol II-51 in einer Ausbeute von 75% und mit einer Reinheit von 76% lieferte (der als Nebenprodukt entstandene Benzylalkohol konnte säulenchromatographisch nicht vollständig abgetrennt werden). Durch Umsetzung des Alkohols II-51 mit Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol in einer *Mitsunobu*-Reaktion und anschließende Oxidation des Thioethers II-54 mit Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, konnte das Sulfon II-48 in einer Ausbeute von 65% über zwei Stufen hergestellt werden. Die Synthese des Sulfons II-48 gelang somit in einer Gesamtausbeute von 14.5% über 12 Stufen (Schema II-10).

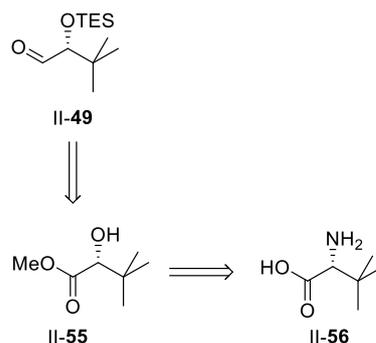


Schema II-10: Synthese des Sulfons II-48 ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (I-124).

3.2 Synthese des TBS-geschützten *tert*-Butylglykolaldehyds II-47

3.2.1 Retrosynthese

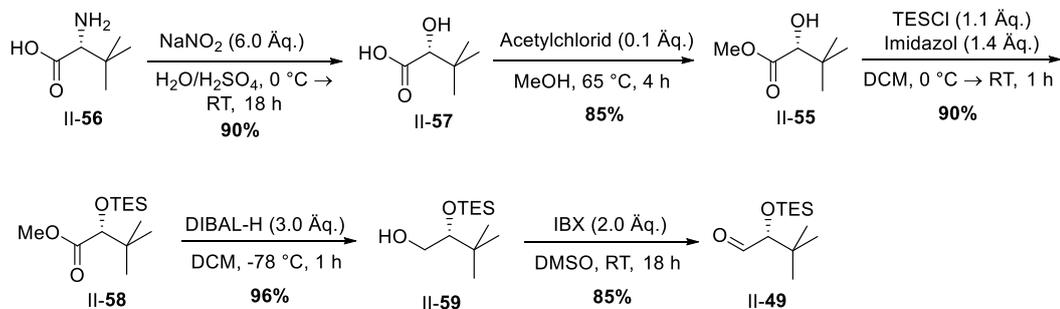
Die Synthese des Aldehyds II-49 (C38-43) sollte retrosynthetisch ausgehend von (*D*)-*tert*-Leucin (II-56) ablaufen. Dafür sollte die unnatürliche Aminosäure II-56 über eine Diazotierung unter Retention der Konfiguration und eine anschließende Veresterung in den Methylester II-55 überführt werden. In einer dreistufigen Sequenz, bestehend aus einer TES-Schützung, einer Reduktion des Methylesters II-55 zum Alkohol und einer anschließenden Oxidation, sollte der Aldehyd II-49 erhalten werden (Schema II-11).



Schema II-11: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese des Aldehyds II-49 ausgehend von (*D*)-*tert*-Leucin (II-56).

3.2.2 Synthese

Die Umsetzung von (*D*)-*tert*-Leucin (II-56) zur α -Hydroxycarbonsäure II-57 unter Retention der Konfiguration gelang nach einer Vorschrift von *Aldrich et al.*^[127] mit Natriumnitrit und Schwefelsäure in einer Ausbeute von 90%. Der Methylester II-55 wurde durch Erhitzen der α -Hydroxycarbonsäure II-57 in Methanol nach Zugabe katalytischer Mengen Acetylchlorid in einer Ausbeute von 85% erhalten.^[128] Die folgende Sequenz bestehend aus einer TES-Schützung der sekundären Hydroxygruppe,^[129] einer Reduktion des Esters II-58 zum Alkohol II-59 mit DIBAL-H und einer IBX-Oxidation unter Standardbedingungen lieferte schließlich den Aldehyd II-49 in einer Ausbeute von 73% über drei Stufen. Die Synthese des Aldehyds II-47 gelang somit in einer Gesamtausbeute von 56% über fünf Stufen (Schema II-12). Die Reduktion des Esters II-58 zum Aldehyd II-49 mit DIBAL-H als einstufige Variante gelang in diesem Fall nicht, da lediglich der Alkohol II-59 isoliert werden konnte.

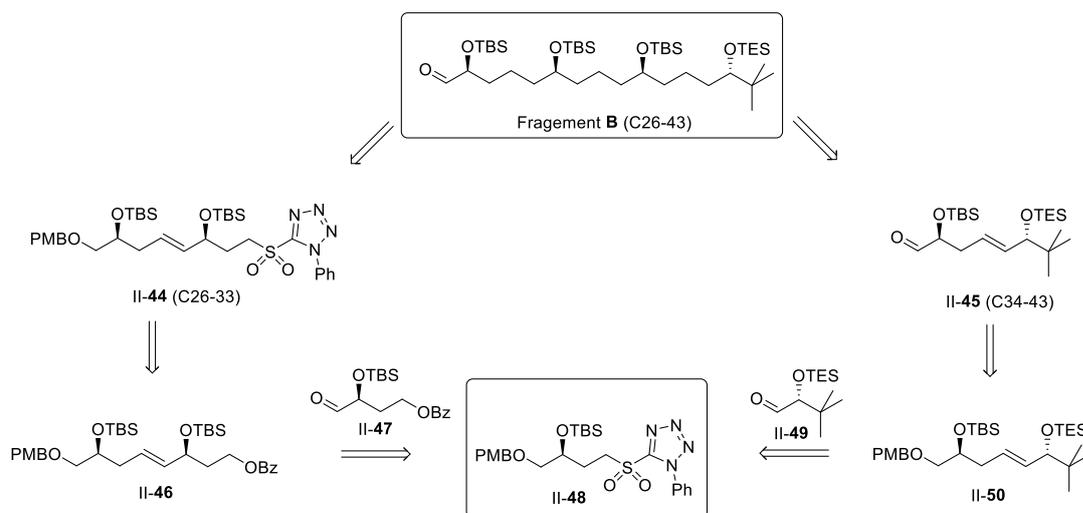


Schema II-12: Synthese des Aldehyds II-49 ausgehend von (*D*)-*tert*-Leucin (II-56).

3.3 Finale Synthese von Fragment B

3.3.1 Retrosynthese

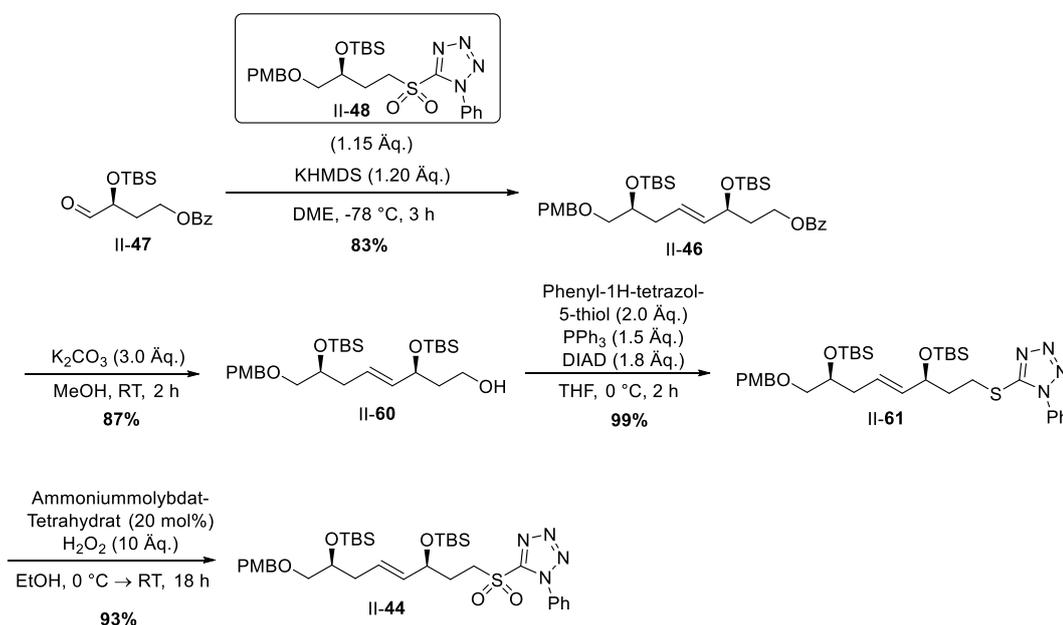
Für die Synthese von Fragment **B** (C26-43) sollte das Sulfon **II-48** als zentraler Baustein sowohl für den rechten als auch den linken Teil in einer konvergenten Synthese mit den Aldehyden **II-47** und **II-49** über *Julia-Kocienski*-Olefinierungen verknüpft werden. Auf der linken Seite sollte das Benzoat **II-46** in einer Sequenz bestehend aus einer Benzoat-Entschützung, einer *Mitsunobu*-Reaktion mit Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und einer anschließenden Oxidation in das Sulfon **II-44** (C26-33) überführt werden. Auf der rechten Seite sollte der gebildete PMB-Ether **II-50** nach PMB-Entschützung und IBX-Oxidation den Aldehyd **II-45** (C34-43) liefern. Das Sulfon **II-44** sollte dann mit dem Aldehyd **II-45** in einer weiteren *Julia-Kocienski*-Olefinierung verknüpft werden. Nach einer Hydrierung der Doppelbindungen mit simultaner Abspaltung der PMB-Schutzgruppe und folgender IBX-Oxidation sollte schließlich Fragment **B** (C26-43) erhalten werden (Schema II-13).



Schema II-13: Retrosynthetische Darstellung der geplanten konvergenten Synthese von Fragment **B** (C26-43) ausgehend vom Sulfon **II-48**.

3.3.2 Synthese

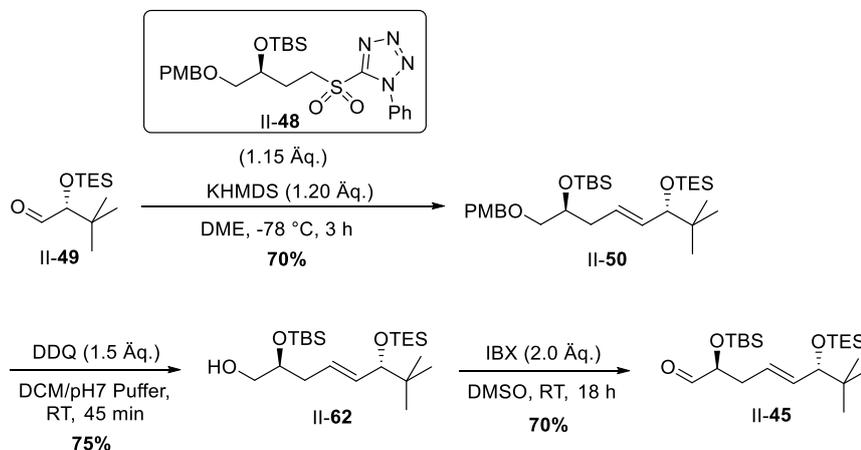
Das Sulfon II-48 wurde zunächst in einer *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit dem bereits in Kapitel I beschriebenen Aldehyd II-47 umgesetzt (s. Kapitel I.3.4). Dabei konnte das Olefin II-46 als reines (*E*)-Isomer in einer Ausbeute von 83% erhalten werden. Die Doppelbindungsisomerie spielt zwar im weiteren Verlauf keine Rolle, da die Doppelbindungen am Ende hydriert werden, allerdings wird durch die selektive Bildung der (*E*)-Isomere die Auswertung der Analytik erleichtert und ein einheitliches Produkt in die jeweiligen Folgestufen eingesetzt. Da bei der folgenden Benzoat-Entschützung mit DIBAL-H zum primären Alkohol II-60 lediglich eine niedrige Ausbeute von 30% erzielt werden konnte, wurde in einem weiteren Ansatz eine Hydrolyse mit Kaliumcarbonat in Methanol durchgeführt. Dabei wurde der Alkohol II-60 in einer deutlich höheren Ausbeute von 87% erhalten. Eine zweistufige Sequenz, bestehend aus einer *Mitsunobu*-Reaktion mit Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und einer Oxidation mit Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, lieferte das Sulfon II-44 (C26-33) in einer Ausbeute von 92% über zwei Stufen (Schema II-14).



Schema II-14: Synthese des Sulfons II-44 ausgehend vom Aldehyd II-47 über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit dem Sulfon II-48 und anschließender Benzoat-Entschützung, *Mitsunobu*-Reaktion und Oxidation.

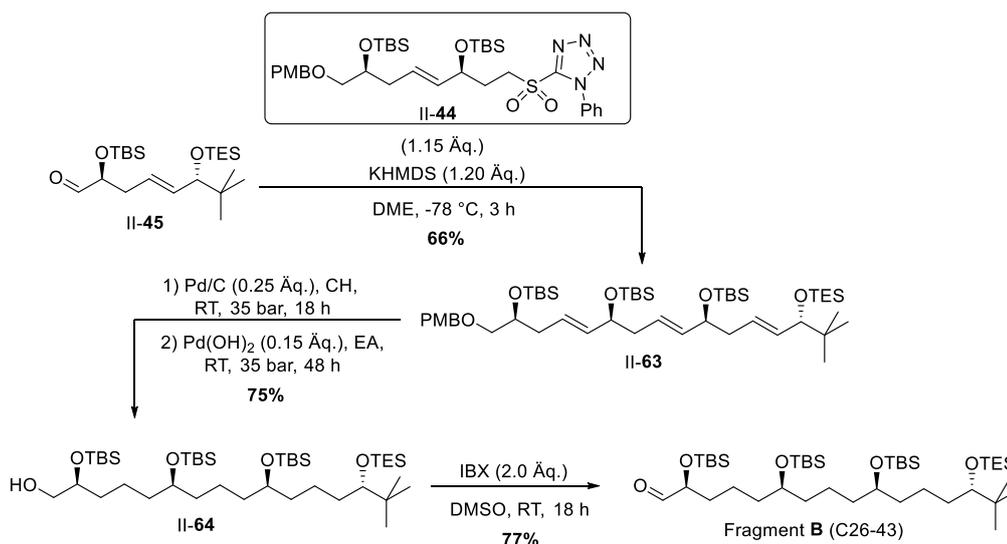
In der entsprechenden *Julia-Kocienski*-Olefinierung des Aldehyds II-49 mit dem Sulfon II-48 konnte der PMB-Ether II-50 in einer Ausbeute von 70% in einem

exzellenten *E/Z*-Verhältnis von >99:1 erhalten werden. Die folgende Sequenz, bestehend aus einer PMB-Entschützung mit DDQ und einer IBX-Oxidation, lieferte den Aldehyd II-45 (C34-43) in einer Ausbeute von 53% über zwei Stufen (Schema II-15).



Schema II-15: Synthese des Aldehyds II-45 ausgehend vom Aldehyd II-49 über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit dem Sulfon II-48 mit anschließender PMB-Entschützung und IBX-Oxidation.

Für die finale Synthese von Fragment **B** wurde der Aldehyd II-45 (C34-43) mit dem Sulfon II-44 (C26-33) in einer dritten *Julia-Kocienski*-Olefinierung umgesetzt. Das Trien II-63 konnte dabei in einer Ausbeute von 66% und einem exzellenten *E/Z*-Verhältnis von >99:1 mit einer Reinheit von 77% erhalten werden (der nicht abreagierte Aldehyd II-45 konnte säulenchromatographisch nicht vollständig abgetrennt werden). Für die Hydrierung der Doppelbindungen, bei gleichzeitiger Abspaltung der PMB-Schutzgruppe, wurde das Trien II-63 zunächst mit Palladium (10% auf Aktivkohle, 0.25 Äq.) in Cyclohexan unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 18 Stunden konnte zwar eine vollständige Hydrierung der Doppelbindungen durch ¹H-NMR-Spektroskopie beobachtet werden, allerdings wurde die PMB-Schutzgruppe noch nicht vollständig abgespalten. Eine weitere Umsetzung des Rohprodukts mit Palladiumhydroxid (10% auf Aktivkohle, 0.15 Äq.) in Ethylacetat unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) lieferte nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden schließlich das gewünschte Produkt II-64 in einer Ausbeute von 75%. Eine IBX-Oxidation lieferte schließlich das Fragment **B** (C26-43) in einer Ausbeute von 77% (Schema II-16). Die Synthese von Fragment **B** gelang somit in 19 Stufen in der längsten linearen Sequenz und in einer Gesamtausbeute von 3.6%.



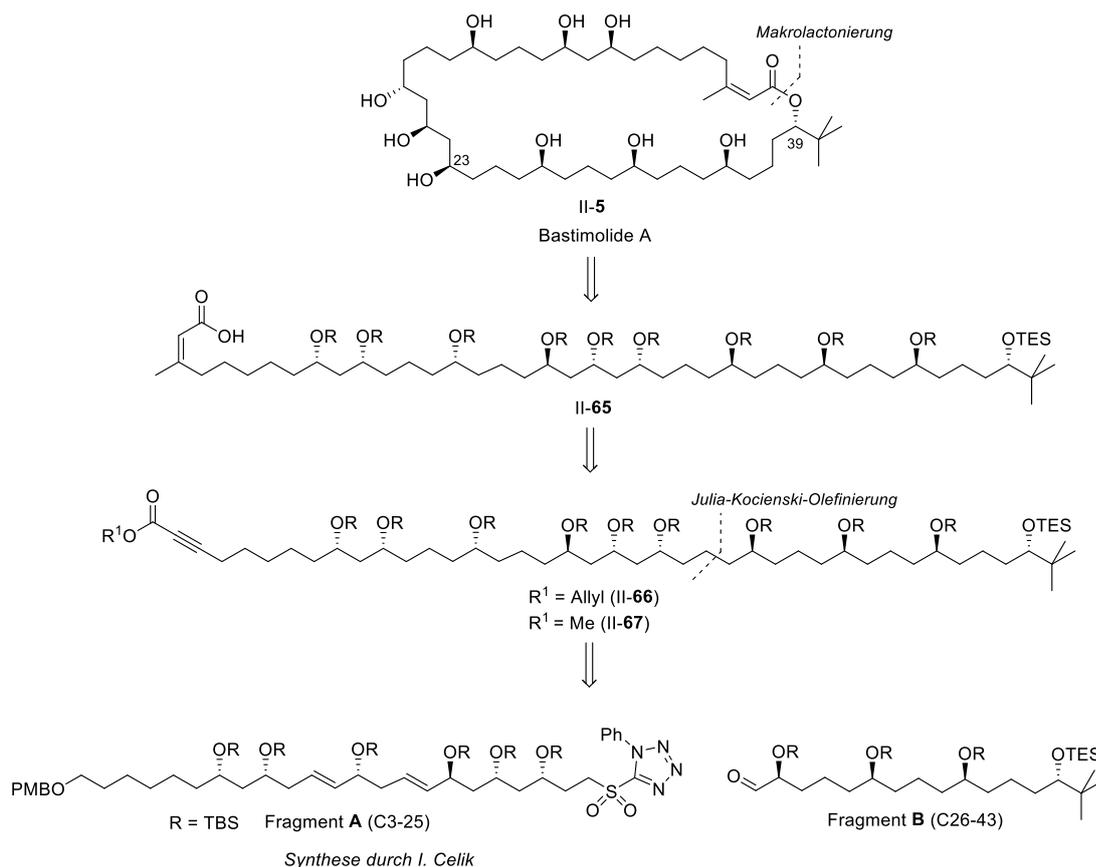
Schema II-16: Synthese von Fragment **B** (C26-43) ausgehend vom Aldehyd II-45 über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit dem Sulfon II-44 und folgender PMB-Entschützung und IBX-Oxidation.

3.4 Finale Verknüpfung der Fragmente

3.4.1 Erste Retrosynthese

Retrosynthetisch sollte Bastimolide A (II-5) aus den beiden Fragmenten **A** (C3-25) und **B** (C26-43) hergestellt werden. Nach einer Verknüpfung durch eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung und anschließender Hydrierung unter Abspaltung der PMB-Schutzgruppe sollte der primäre Alkohol oxidiert werden. Eine *Seyferth-Gilbert*-Homologisierung^[130], gefolgt von einer Acylierung der terminalen Alkin-Einheit^[131–133] und einer Addition von Dimethylcuprat (Me_2CuLi)^[134] an den Ester II-66 oder II-67, sollte nach Hydrolyse der Esterfunktion die (*Z*)-Alkencarbonsäure II-65 liefern. Nach selektiver TES-Entschützung, Makrolactonisierung und globaler TBS-Entschützung sollte schließlich der Naturstoff II-5 erhalten werden (Schema II-17).

II) Formalsynthese von Bastimolide A



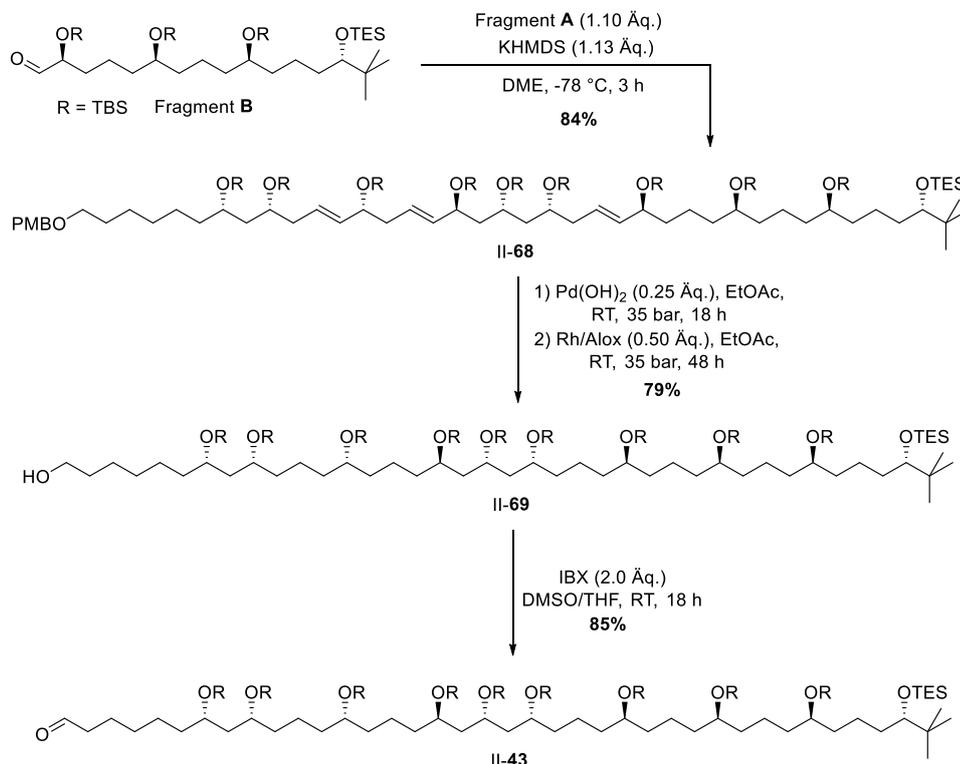
Schema II-17: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Bastimolide A (II-5) ausgehend von den Fragmenten **A** und **B**.

3.4.2 Erster Syntheseversuch

Zunächst wurde das Fragment **B** (C26-43) in einer *Julia-Kocienski-Olefinierung* mit dem von *I. Celik* erfolgreich synthetisierten Fragment **A** (C3-25) umgesetzt, wobei das Produkt II-68 in einer Ausbeute von 84% als reines (*E*)-Isomer isoliert werden konnte. Für die Hydrierung der Doppelbindungen und simultane Abspaltung der PMB-Schutzgruppe unter Hydrierungsbedingungen wurde das Trien II-68 zunächst mit Palladiumhydroxid (0.25 Äq.) in Ethylacetat unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) und einer Reaktionszeit von 18 Stunden umgesetzt. Zwar konnte eine vollständige Abspaltung der PMB-Schutzgruppe durch ¹H-NMR-Spektroskopie beobachtet werden, allerdings wurden auch in diesem Fall nicht alle Doppelbindungen vollständig reduziert. Eine weitere Umsetzung des Rohprodukts mit Rhodium auf Aluminiumoxid (0.5 Äq.) in Ethylacetat unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) lieferte nach einer längeren Reaktionszeit von 48 Stunden das gewünschte Produkt II-69 in einer Ausbeute von 79%.

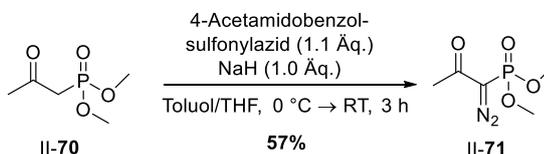
II) Formalsynthese von Bastimolide A

Der Alkohol **II-69** wurde anschließend mit IBX (2.0 Äq.) in THF/DMSO zum Aldehyd **II-43** in einer Ausbeute von 85% oxidiert (Schema II-18).



Schema II-18: Synthese des Aldehyds **II-43** ausgehend vom **Fragment B** über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit dem **Fragment A** mit folgender Hydrierung und IBX-Oxidation.

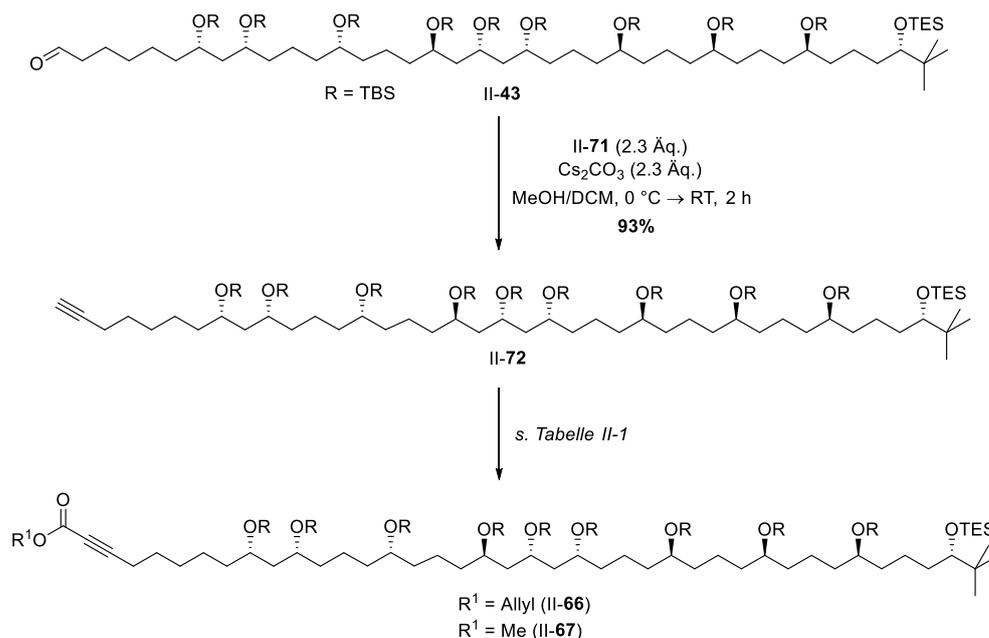
Der Aldehyd **II-43** sollte dann in einer *Seyferth-Gilbert*-Homologisierung mit dem *Ohira-Bestmann*-Reagenz^[135] (**II-71**) umgesetzt werden. Dieses wurde durch Reaktion des Phosphonats **II-70** mit 4-Acetamidobenzolsulfonylazid in einer Ausbeute von 57% synthetisiert (Schema II-19).



Schema II-19: Synthese des *Ohira-Bestmann*-Reagenz **II-71**.

Die Umsetzung des Aldehyds **II-43** mit dem *Ohira-Bestmann*-Reagenz (**II-71**) lieferte das Alkin **II-72** in einer Ausbeute von 93%. Das Alkin **II-72** sollte anschließend in einer Acylierung umgesetzt werden (Schema II-20).

II) Formalsynthese von Bastimolide A



Schema II-20: Synthese des Alkins II-72 über eine *Seyferth-Gilbert*-Homologierung ausgehend von Aldehyd II-43 und Versuch zur Herstellung der Ester II-66 und II-67.

Für die folgende Acylierung des terminalen Alkins II-72 wurden verschiedene Bedingungen getestet. Bei der Reaktion mit Chlorameisensäureallylester, nach einem Protokoll von *Evans et al.*^[131], unter Verwendung von *n*-Butyllithium als Base bei -78 °C wurde kein Umsatz des Startmaterials II-72 festgestellt (Tabelle II-1, Eintrag 1). Die spätere Hydrolyse des Allylesters sollte durch Pd(0)-Katalyse gelingen und dabei eine Abspaltung der unter Hydrolyse-Bedingungen möglicherweise instabilen TES-Schutzgruppe verhindern.^[136] Auch bei dem Versuch die Acylierung mit Chlorameisensäuremethylester durchzuführen, wurde sowohl bei der Deprotonierung des Alkins mit *n*-Butyllithium^[132] als auch mit *tert*-Butyllithium^[133] kein Umsatz vermerkt (Tabelle II-1, Eintrag 2 und 3).

Tabelle II-1: Versuch zur Herstellung der Ester II-66 und II-67 über Acylierung des Alkins II-72.

Eintrag	Reagenz (Äq.)	Base (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	Chlorameisensäure- allylester (1.1)	<i>n</i> -BuLi (1.0)	THF	-78	1	-- ^{a)}
2	Chlorameisensäure- methylester (1.3)	<i>n</i> -BuLi (3.0)	THF	-78	1	-- ^{a)}
3	Chlorameisensäure- methylester (1.3)	<i>t</i> -BuLi (3.0)	THF	-78 → RT	1	-- ^{a)}

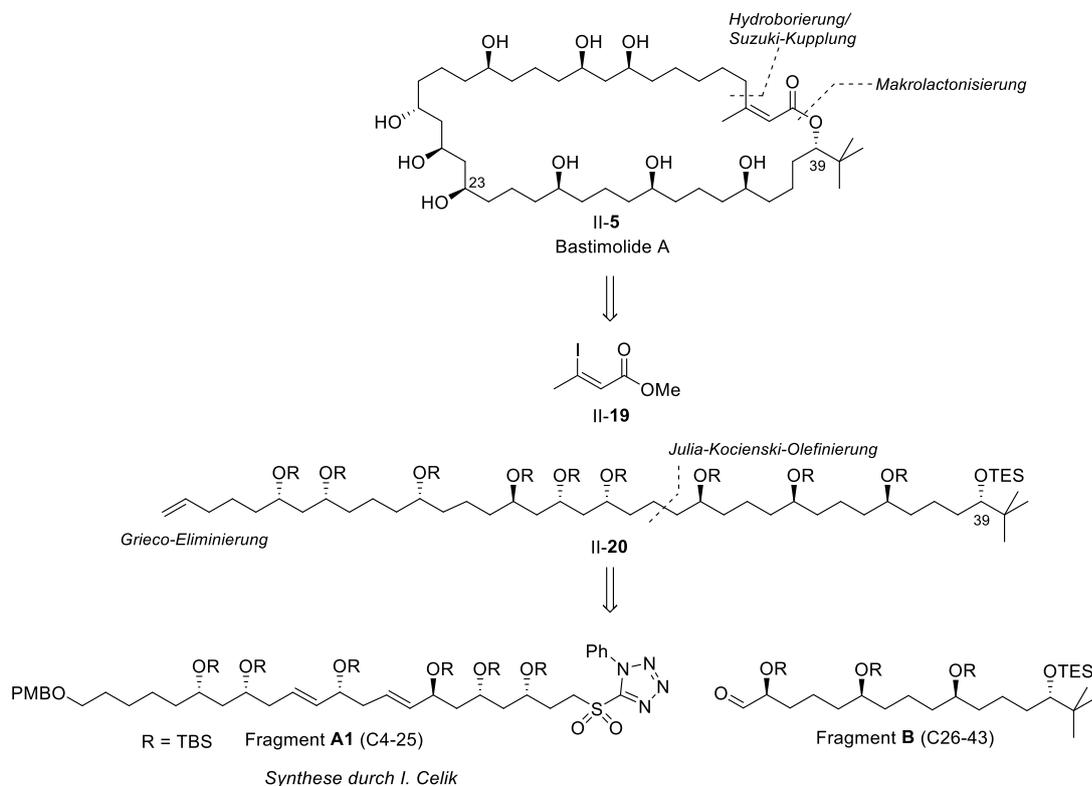
^{a)} kein Umsatz.

Ein möglicher Grund für das Scheitern der Acylierung des Alkins II-72 zur Synthese der Ester II-66 und II-67 könnte eine Verknäuelung des Moleküls und eine daraus resultierende Abschirmung des Alkins durch die sterisch anspruchsvollen Silyl-Schutzgruppen sein. Aufgrund der fehlgeschlagenen Alkin-Acylierung sollte im Folgenden eine neue Route für die Synthese von Bastimolide A (II-5) ausgearbeitet werden.

3.4.3 Zweite Retrosynthese

Retrosynthetisch sollte Bastimolide A (II-5) diesmal aus dem modifizierten, um eine CH₂-Einheit verkürzten Fragment **A1** (C4-25) und Fragment **B** (C26-43) hergestellt werden. Die Synthese des Fragments **A1** sollte von *I. Celik* durchgeführt werden. Nach einer Verknüpfung der Fragmente durch eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung und anschließender Hydrierung unter Abspaltung der PMB-Schutzgruppe sollte der primäre Alkohol über eine *Grieco*-Eliminierung in das Alken II-20 überführt werden. Damit wäre eine Formalsynthese von Bastimolide A (II-5) erreicht. Die weiteren Schritte zur Synthese des Naturstoffs II-5 sollten analog zur Totalsynthese von *Smith et al.*^[121] erfolgen und beinhalten eine fünfstufige Sequenz, bestehend aus einer Hydroborierung des terminalen Alkens II-20 mit nachfolgender *Suzuki*-Kupplung des Organoboran-Intermediats mit dem entsprechenden Vinyljodid II-19, einer selektiven TES-

Entschützung an Position C39, einer Verseifung der Esterfunktion, einer Makrolactonisierung und schließlich einer globalen TBS-Entschützung (Schema II-21).



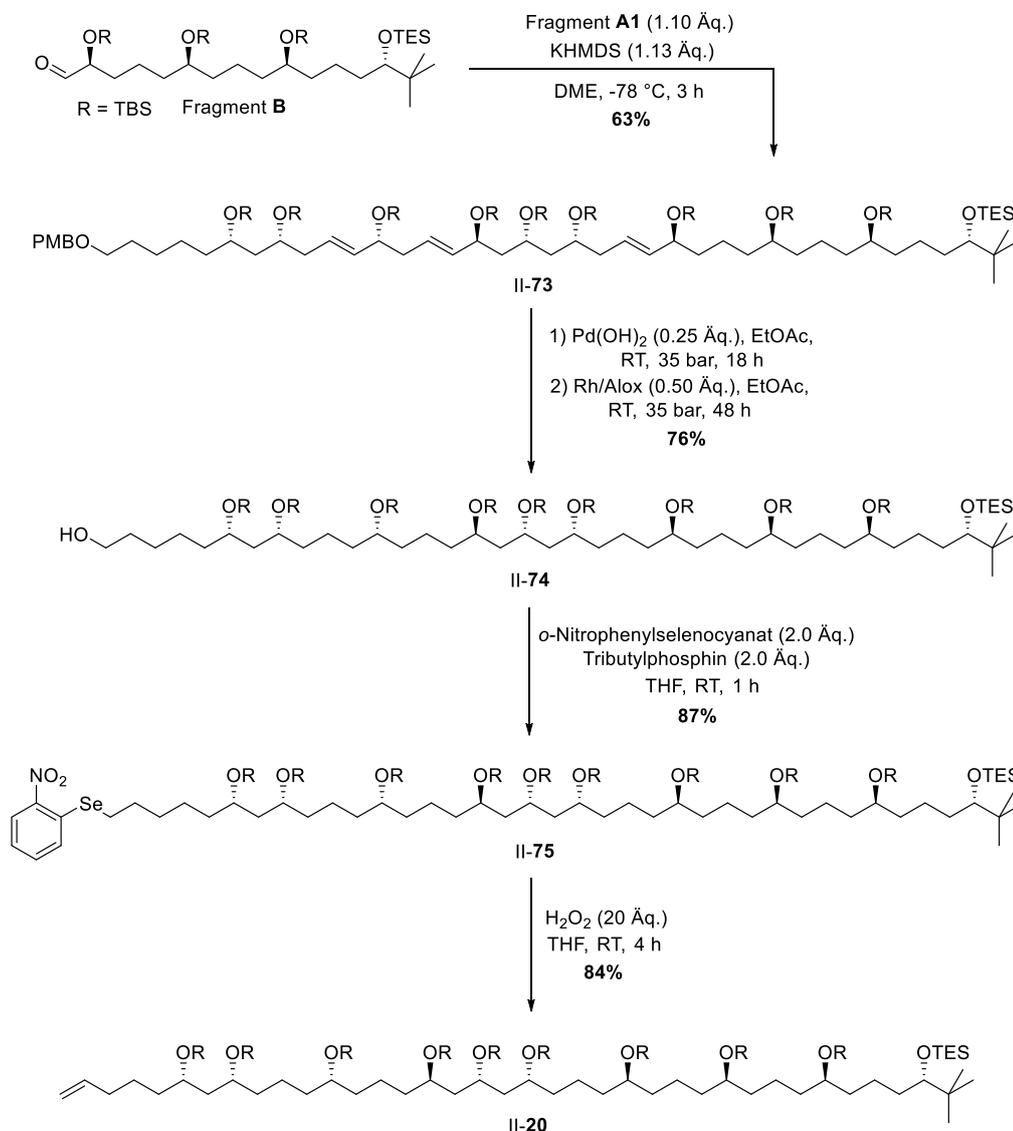
Schema II-21: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von Bastimolide A (II-5) ausgehend von Fragment A1 und Fragment B.

3.4.4 Zweiter Syntheserversuch

Das von I. Celik erfolgreich synthetisierte Fragment A1 (C4-25) wurde in einer Julia-Kocienski-Olefinierung mit dem Fragment B (C26-43) umgesetzt, wobei das Produkt II-73 in einer Ausbeute von 63% als reines (*E*)-Isomer isoliert werden konnte. Die Hydrierung des Triens II-73 erfolgte wiederum zunächst mit Palladiumhydroxid (20% auf Aktivkohle, 0.25 Äq.) in Ethylacetat unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar). Das Rohprodukt wurde zur vollständigen Hydrierung der Doppelbindungen in Gegenwart von Rhodium (5% auf Aluminiumoxid, 0.50 Äq.) in Ethylacetat unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) und mit einer Reaktionszeit von 48 Stunden umgesetzt. Der primäre Alkohol II-74 wurde dabei in einer Ausbeute von 76% erhalten. Für die Grieco-Eliminierung^[137] wurde der Alkohol II-74 zunächst mit *ortho*-Nitrophenylselenocyanat (2.0 Äq.) und Tributylphosphin (2.0 Äq.) zur

II) Formalsynthese von Bastimolide A

Selenoverbindung **II-75** umgesetzt. Die folgende Oxidation des Selenids mit Wasserstoffperoxid (35% in Wasser, 20 Äq.) in THF ergab nach Eliminierung des Selenoxids das Alken **II-20** in einer Ausbeute von 73% über zwei Stufen (Schema II-22).



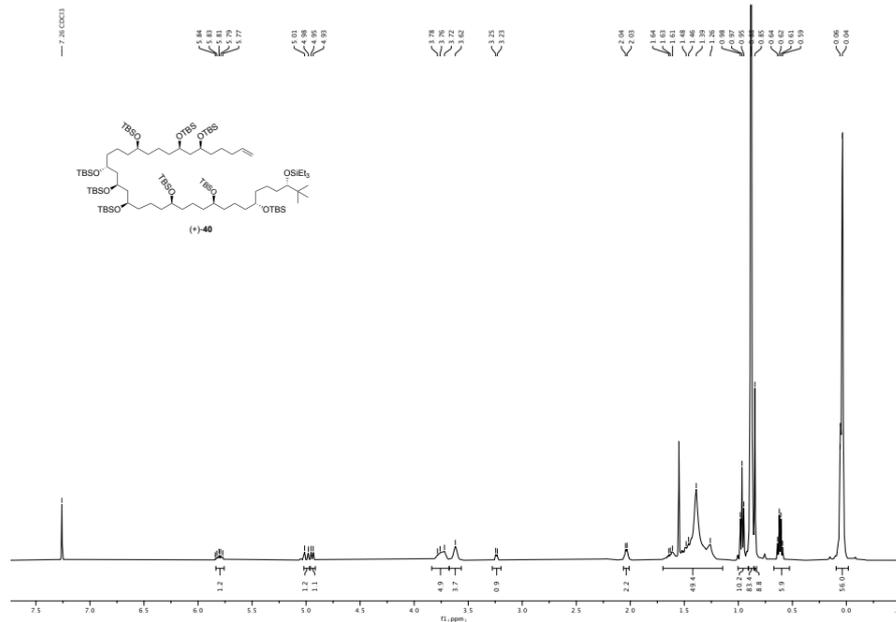
Schema II-22: Synthese des Alkens **II-20** über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung zwischen Fragment **A1** und Fragment **B**, gefolgt von einer Hydrierung und einer *Grieco*-Eliminierung.

Eine Formalsynthese von Bastimolide A (**II-5**) war damit erreicht. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von *Smith et al.*^[121] veröffentlichten Daten überein (s. Anhang, Tabelle VI-1). Die Synthese des Alkens **II-18** gelang mit einer Gesamtausbeute von 2.6% über 22 Stufen in der längsten linearen Sequenz. Im Vergleich zur Synthese des Alkens **II-18** durch *Smith et al.*^[121] (6% über 15 Stufen), ist die Gesamtzahl der Stufen höher und die Gesamtausbeute niedriger, jedoch wurden bei der hier beschriebenen Synthese keine toxischen und krebserregenden Reagenzien wie HMPA,

II) Formalsynthese von Bastimolide A

Quecksilberperchlorat und Natriumamalgam verwendet. Zur Veranschaulichung der wurden das aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des synthetisierten Alkens **II-20** und das von *Smith et al.*^[121] aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Alkens **II-20** zusammen dargestellt. Die beiden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in CDCl_3 als Lösungsmittel aufgenommen (Abbildung II-5).

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des synthetisierten Alkens **II-20** (gemessen in CDCl_3):



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des publizierten Alkens **II-5**^[121] (gemessen in CDCl_3):

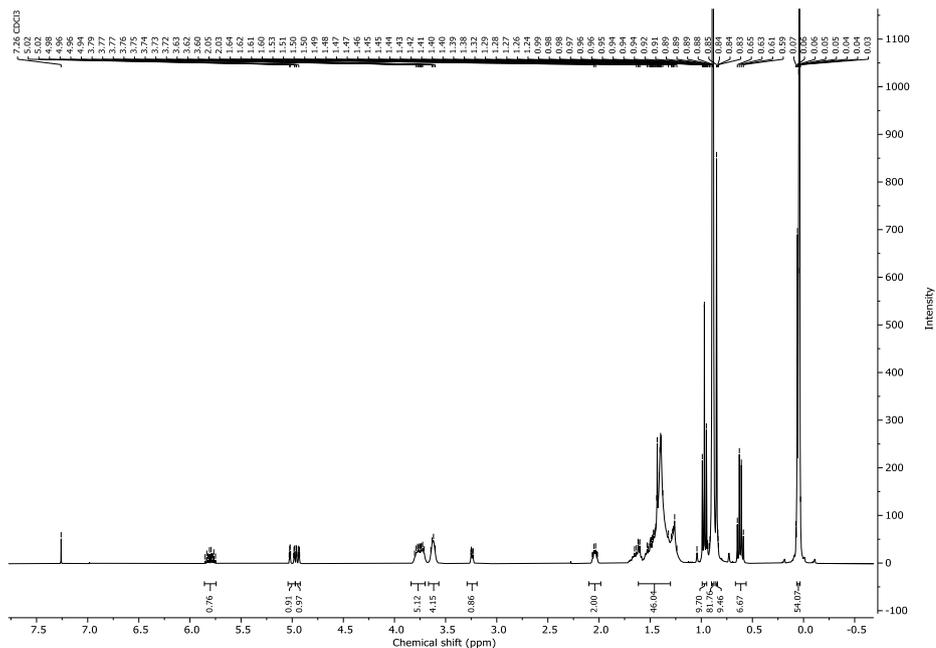
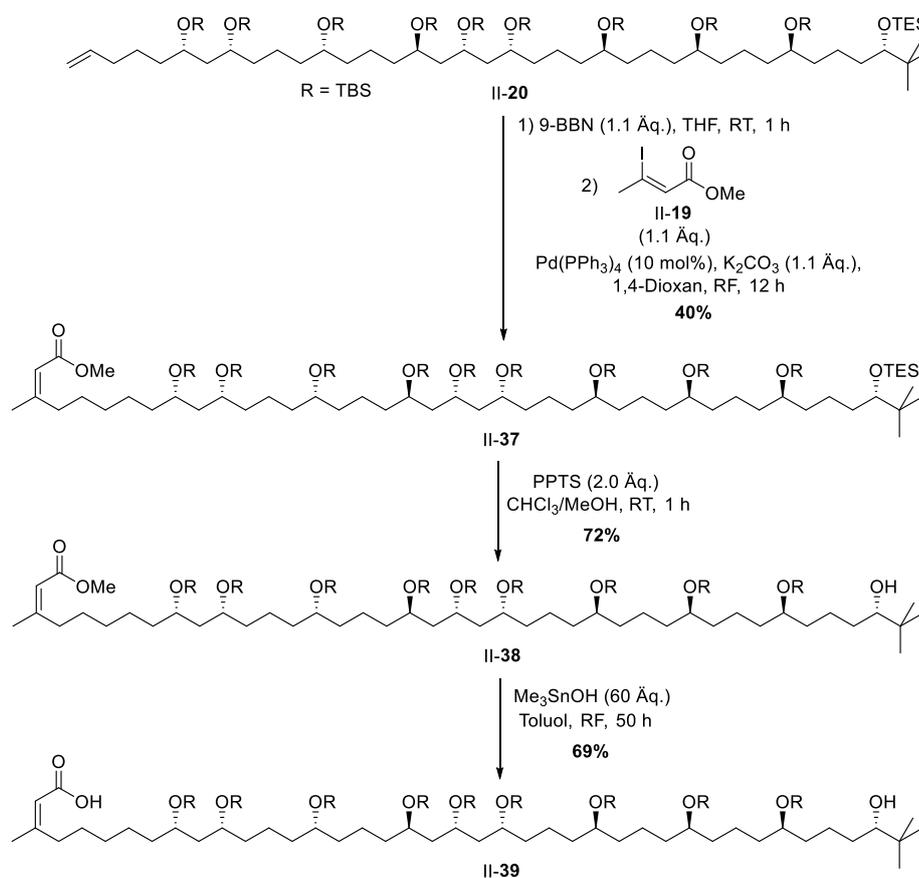


Abbildung II-5: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Alken **II-20**.

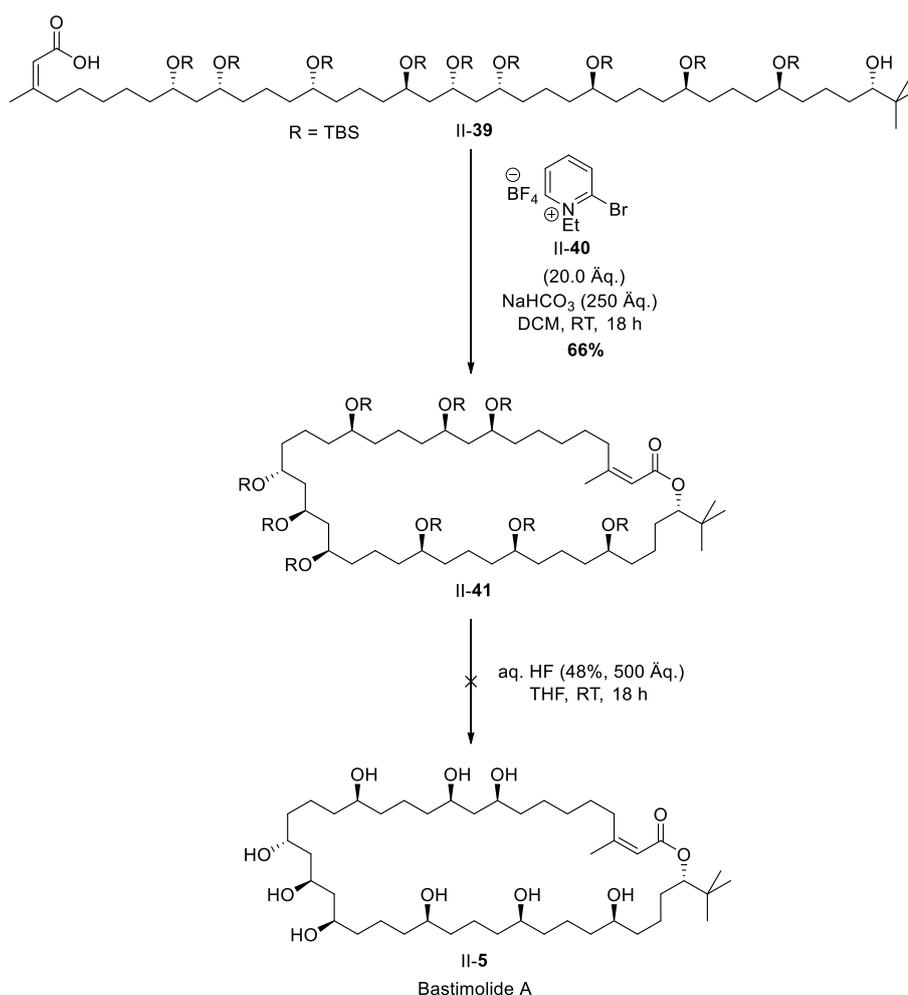
Die letzten Schritte zur Vervollständigung der Totalsynthese von Bastimolide A (II-5) wurden in Analogie zu denen von *Smith et al.*^[121] ausgehend vom Alken II-20 bereits beschriebenen Schritten zur Herstellung des Naturstoffs II-5 durchgeführt. Dazu wurde das Alken II-20 zunächst in einer Hydroborierung mit 9-BBN und in einer folgenden *Suzuki*-Reaktion mit dem Iodid II-19 in einer Ein-Topf-Reaktion umgesetzt, wobei der Ester II-37 in einer Ausbeute von 40% erhalten wurde. Die von *Smith et al.*^[121] für diese Reaktion angegebene Ausbeute von 70% konnte damit im ersten Versuch nicht reproduziert werden. Eine selektive TES-Entschützung lieferte unter Verwendung von PPTS (2.0 Äq.) in einem Gemisch aus CHCl₃/MeOH (2.1:1) und bei einer Reaktionszeit von genau einer Stunde den Alkohol II-38 in einer Ausbeute von 72%. Die von *Smith et al.*^[121] erreichte Ausbeute von 50% (bis zu 87% bei entsprechender Rückgewinnung des Edukts und Abbruch der Reaktion bei 50% Umsatz) konnte somit verbessert werden. Die anschließende Hydrolyse des α,β -ungesättigten Methylesters II-38 mit Trimethylzinnhydroxid (60 Äq.) in Toluol unter Rückfluss ergab die Carbonsäure II-39 nach einer Reaktionszeit von insgesamt 50 Stunden in einer Ausbeute von 69% (*Smith et al.*^[121]: 87%, Schema II-23).



Schema II-23: Synthese der Carbonsäure II-39 ausgehend vom Alken II-20.

II) Formalsynthese von Bastimolide A

Die Carbonsäure **II-39** wurde dann nach dem Makrolactonisierungsprotokoll von *Smith et al.*^[121] mit 2-Brom-1-ethylpyridiniumtetrafluorborat (**II-40**, 20 Äq.) und Natriumhydrogencarbonat (250 Äq.) in Dichlormethan unter Lichtausschluss umgesetzt. Nach mehrfacher säulenchromatographischer Reinigung konnte das Lacton **II-41** als reines (*Z*)-Isomer in einer Ausbeute von 66% erhalten werden und die von *Smith et al.*^[121] beschriebene Ausbeute von 56% verbessert werden. Im letzten Schritt wurde das Lacton **II-41** mit aq. HF (48%) zur globalen Abspaltung der TBS-Schutzgruppen behandelt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EA/MeOH 8:2) analog zur Vorschrift von *Smith et al.*^[121] konnten 1.5 mg einer Substanz isoliert werden, bei der die Signale im ¹H-NMR-Spektrum zum großen Teil mit denen des isolierten Naturstoffs **II-5**^[110] übereinstimmten. Allerdings konnte Bastimolide A (**II-5**) auch nach erneuter säulenchromatographischer Reinigung nicht in sauberer Form isoliert und vollständig charakterisiert werden (Schema II-24).

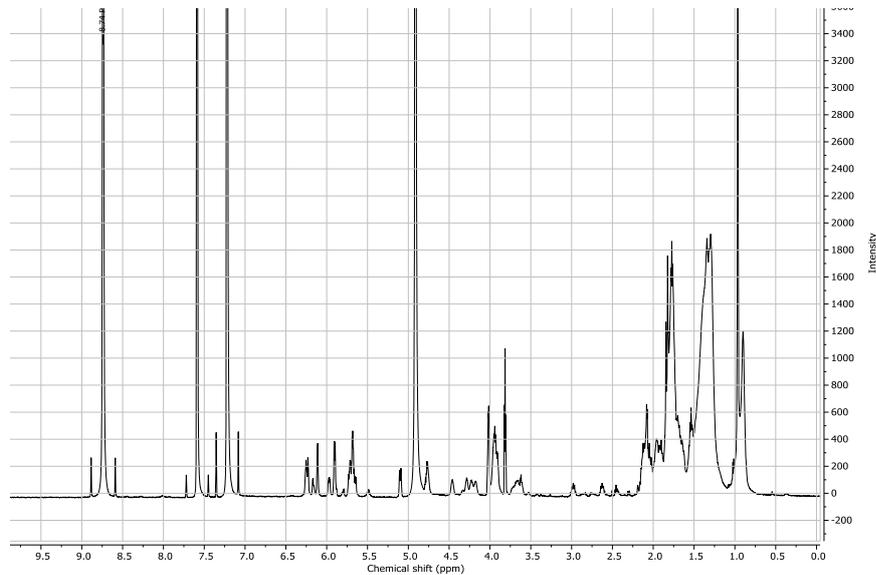


Schema II-24: Makrolactonisierung der Carbonsäure **II-39** zur Synthese des Lactons **II-41** und anschließender Versuch zur globalen Abspaltung der TBS-Schutzgruppen.

II) Formalsynthese von Bastimolide A

Zur Veranschaulichung wurden das aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des synthetisierten Naturstoffs II-5 und das von *Gerwick et al.*^[110] publizierte $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Naturstoffs II-5 zum besseren Vergleich zusammen dargestellt. Die beiden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in Pyridin-*d*5 als Lösungsmittel aufgenommen. Die Signale im Bereich 2.5-3.0 ppm, sowie 5.0-6.5 ppm zeigen eine Übereinstimmung. Bei den anderen Signalen ist eine Übereinstimmung aufgrund der Verunreinigungen schwer erkennbar (Abbildung II-6).

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des synthetisierten Naturstoffs II-5 (gemessen in Pyridin-*d*5):



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des isolierten Naturstoffs II-5^[110] (gemessen in Pyridin-*d*5):

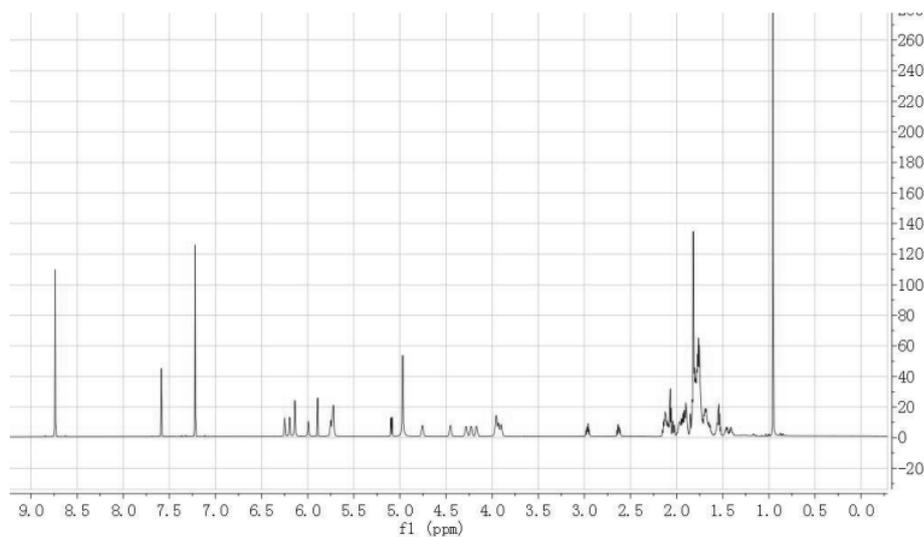
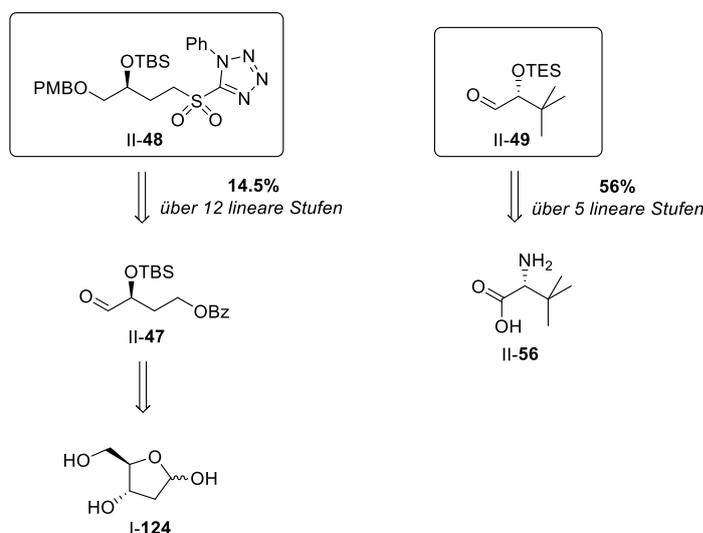


Abbildung II-6: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Bastimolide A (II-5).

4. Zusammenfassung und Ausblick

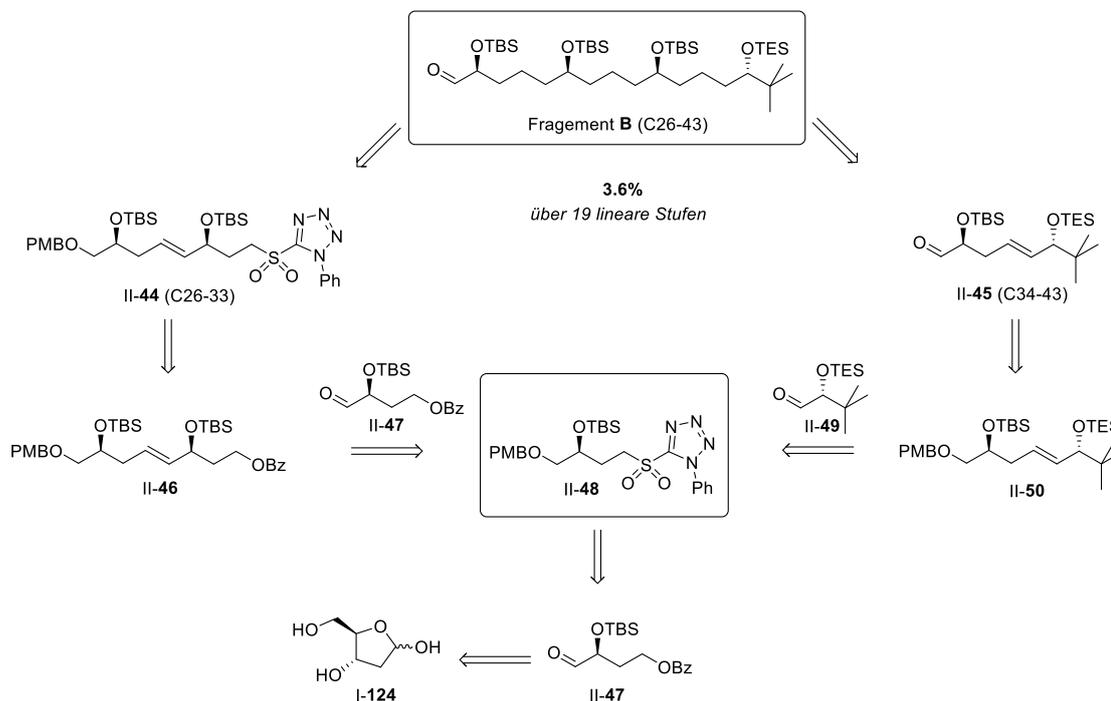
Das für die Synthese von Fragment **B** (C26-43) zweifach benötigte Sulfon **II-48** (C26-29 und C34-37) konnte in einer Gesamtausbeute von 14.5% über 12 lineare Stufen ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**) erfolgreich synthetisiert werden. Dabei konnte der bereits in Kapitel I beschriebene Aldehyd **II-47** verwendet werden. Ebenfalls gelang die Synthese des Aldehyds **II-49** ausgehend von (*D*)-*tert*-Leucin (**II-56**) in einer Gesamtausbeute von 56% über fünf lineare Stufen (Schema II-25).



Schema II-25: Synthese des Sulfons **II-48** ausgehend von der Ribose **I-124** und des Aldehyds **II-49** ausgehend von der Aminos\u00e4ure **II-56**.

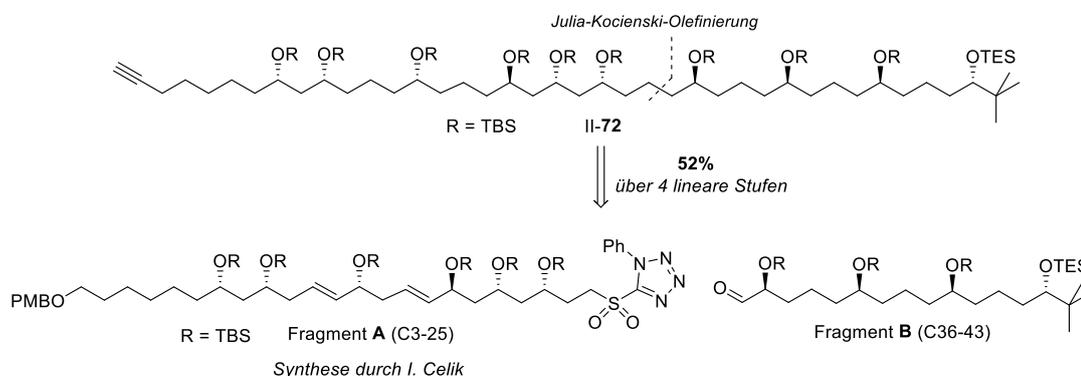
Das Sulfon **II-48** wurde anschlie\u00dfend in einer konvergenten Synthese mit den beiden Aldehyden **II-47** und **II-49** in *Julia-Kocienski*-Olefinierungen zu den Intermediaten **II-46** und **II-50** umgesetzt. Das Benzoat **II-46** wurde \u00fcber eine Benzoat-Entsch\u00fctzung mit Kaliumcarbonat, eine *Mitsunobu*-Reaktion und eine Oxidation in das Sulfon **II-44** (C26-33) \u00fcberf\u00fchrt. Der Aldehyd **II-45** (C34-43) wurde \u00fcber eine PMB-Entsch\u00fctzung mit folgender IBX-Oxidation aus dem Intermediat **II-50** synthetisiert. Eine weitere *Julia-Kocienski*-Olefinierung gefolgt von einer Hydrierung und einer IBX-Oxidation lieferte das Fragment **B**, das somit in einer Gesamtausbeute von 5% \u00fcber 19 lineare Stufen ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**) erhalten werden konnte (Schema II-26). Dabei verdeutlicht die dreifache Verwendung des in Gramm-Mengen in vier Stufen aus 2-Deoxy-*D*-ribose (**I-124**) erh\u00e4ltlichen Bausteins **II-47** dessen

Vielseitigkeit zum enantioselectiven Aufbau von 1,5-Polyolen mit entsprechender Konfiguration.



Schema II-26: Synthese von Fragment **B** (C26-43) ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (I-124).

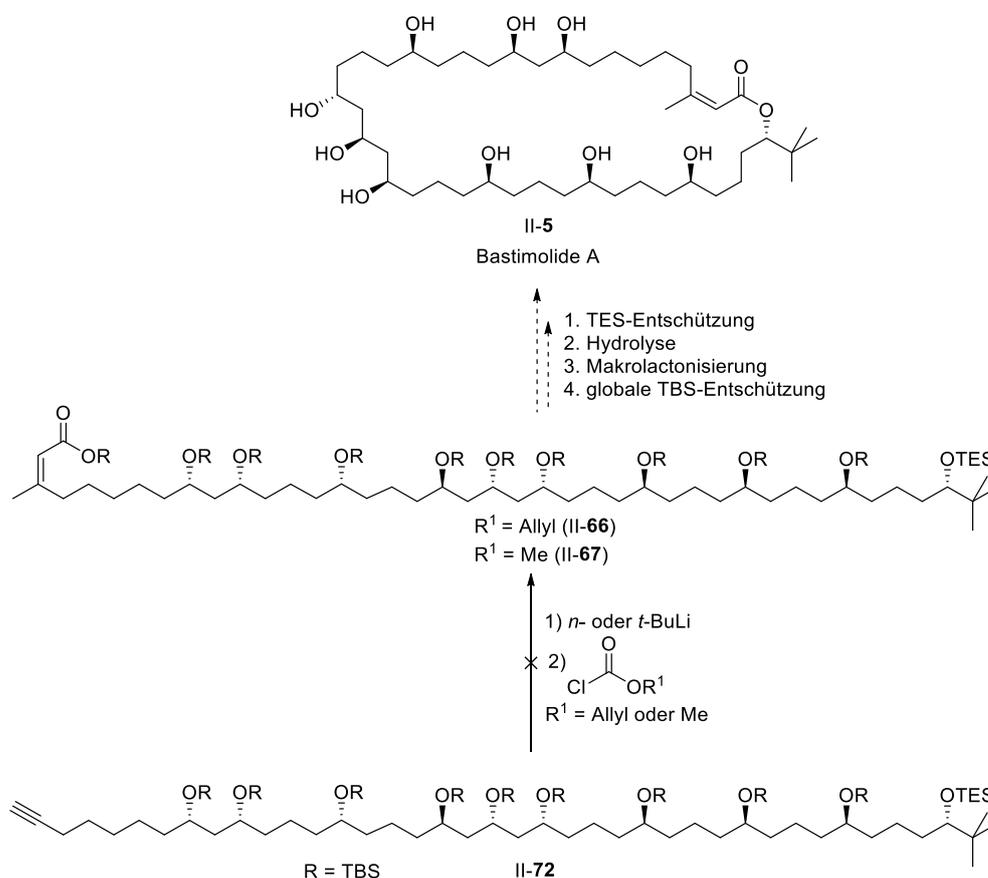
Die Verknüpfung von Fragment **B** (C26-43) mit dem von *I. Celik* erfolgreich synthetisierten Fragment **A** (C3-25) gelang in einer *Julia-Kocienski-Olefinierung*. Eine anschließende Sequenz bestehend aus einer Hydrierung der Doppelbindungen mit simultaner PMB-Abspaltung, einer IBX-Oxidation des primären Alkohols und folgende *Seyferth-Gilbert*-Homologierung ergab schließlich das Alkin II-72 in einer Gesamtausbeute von 52% über vier lineare Stufen ausgehend von den beiden Fragmenten **A** und **B** (Schema II-27).



Schema II-27: Synthese des Alkins II-72 ausgehend von Fragment **A** und Fragment **B**.

II) Formalsynthese von Bastimolide A

Anschließend sollte eine Acylierung des Alkins **II-72** durchgeführt werden gefolgt von einer stereoselektiven Addition von Dimethylcuprat (Me_2CuLi) zum Aufbau des (*Z*)- α,β -ungesättigten Esters, der in vier Stufen zum Naturstoff Bastimolide A (**II-5**) überführt werden sollte. Die Synthese von Bastimolide A (**II-5**) über diese Route gelang allerdings nicht, weil bereits die Acylierung des Alkins **II-72** mit Chlorameisensäureallylester bzw. -methylester nach Deprotonierung mit *n*-Butyllithium bzw. *tert*-Butyllithium scheiterte. In allen Versuchen konnte kein Umsatz des Startmaterials **II-72** festgestellt werden. Eine mögliche Hypothese für das Scheitern dieser Reaktion ist eine Verknäuelung des langgestreckten Moleküls und eine resultierende Abschirmung des deprotonierten Alkins durch die sterisch anspruchsvollen Silyl-Schutzgruppen (Schema II-28).

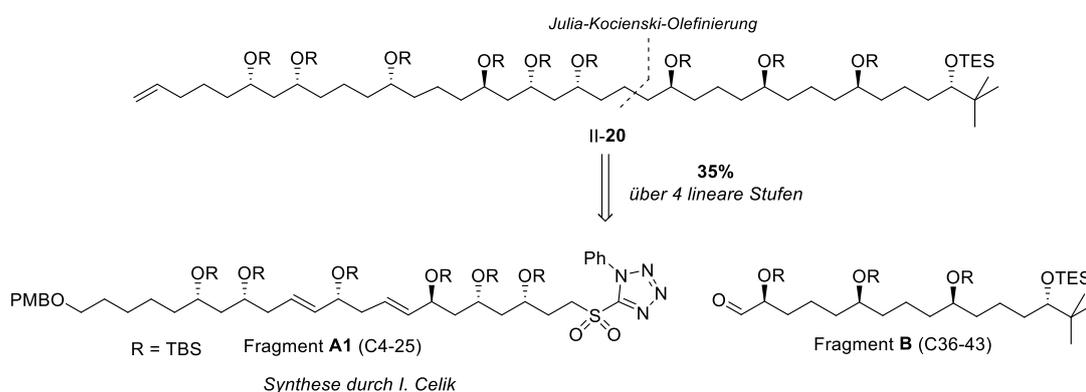


Schema II-28: Syntheseversuch zur Acylierung des Alkins **II-72** und geplante Synthese von Bastimolide A (**II-5**).

Als neuer Ansatz zum Aufbau von Bastimolide A (**II-5**) wurde das von *I. Celik* modifizierte, um eine CH_2 -Einheit verkürzte Fragment **A1** (C4-25) mit dem Fragment **B** (C26-43) über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung verknüpft. Eine Synthesesequenz bestehend aus einer Hydrierung der Doppelbindung mit simultaner

II) Formalsynthese von Bastimolide A

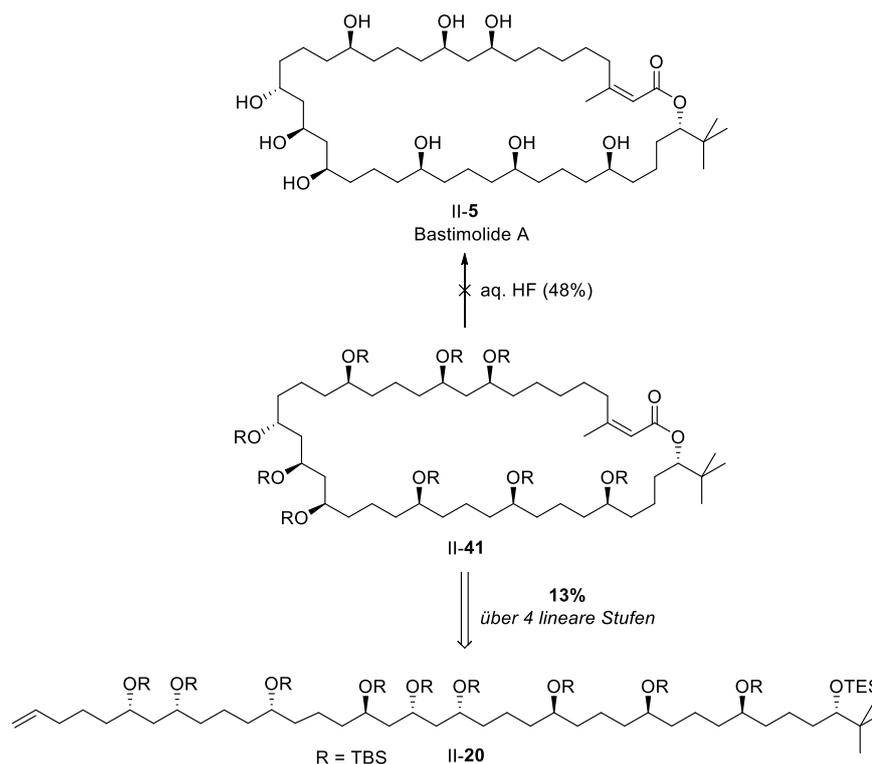
Abspaltung der PMB-Schutzgruppe und einer *Grieco*-Eliminierung ergab das Alken II-20 in einer Gesamtausbeute von 35% über vier lineare Stufen (Schema II-29). Somit konnte die formale Synthese von Bastimolide A (II-5) basierend auf der von dieser Stufe aus bereits veröffentlichten Totalsynthese von *Smith et al.*^[121] vollendet werden. Die Gesamtausbeute bei der Herstellung von Alken II-20 betrug 2.6% über 22 Stufen in der längsten linearen Synthesesequenz. Im Vergleich zur Synthese des Alkens II-20 durch *Smith et al.*^[121] (6% über 15 Stufen) ist die Gesamtzahl der Stufen höher und die Gesamtausbeute niedriger, allerdings kamen keine toxischen und krebserregenden Reagenzien wie HMPA, Quecksilberperchlorat und Natriumamalgam zum Einsatz.



Schema II-29: Synthese des Alkens II-20 als Vorstufe von Bastimolide A (II-5) ausgehend von Fragment A1 und Fragment B.

Die letzten fünf Stufen zur Vollendung der Totalsynthese von Bastimolide A (II-5) wurden in Analogie zu *Smith et al.*^[121] durchgeführt. Dazu konnte die Synthesesequenz bestehend aus einer Hydroborierung mit nachfolgender *Suzuki*-Kupplung des Organoboran-Intermediats mit dem Iodid II-19 in einer Ein-Topf-Reaktion, einer selektiven TES-Entschützung, einer Hydrolyse des Esters und Makrolactonisierung zum Makrozyklus II-41 reproduziert werden. Die Gesamtausbeute für die Sequenz war mit 13% etwas niedriger als die von *Smith et al.*^[121] berichteten 17%, wobei die Ausbeuten für die TES-Entschützung und die Makrolactonisierung verbessert werden konnten. Bei der globalen Entschützung der TBS-Schutzgruppen mit HF konnten zwar 1.5 mg einer Substanz nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden, wobei die Signale im ¹H-NMR-Spektrum im Bereich 2.5-3.0 ppm und 5.0-6.0 ppm mit denen des isolierten Naturstoffs II-5^[110] übereinstimmten, allerdings konnte Bastimolide A (II-5) auch nach erneuter säulenchromatographischer Reinigung nicht in sauberer Form isoliert und vollständig charakterisiert werden (Schema II-30).

II) Formalsynthese von Bastimolide A

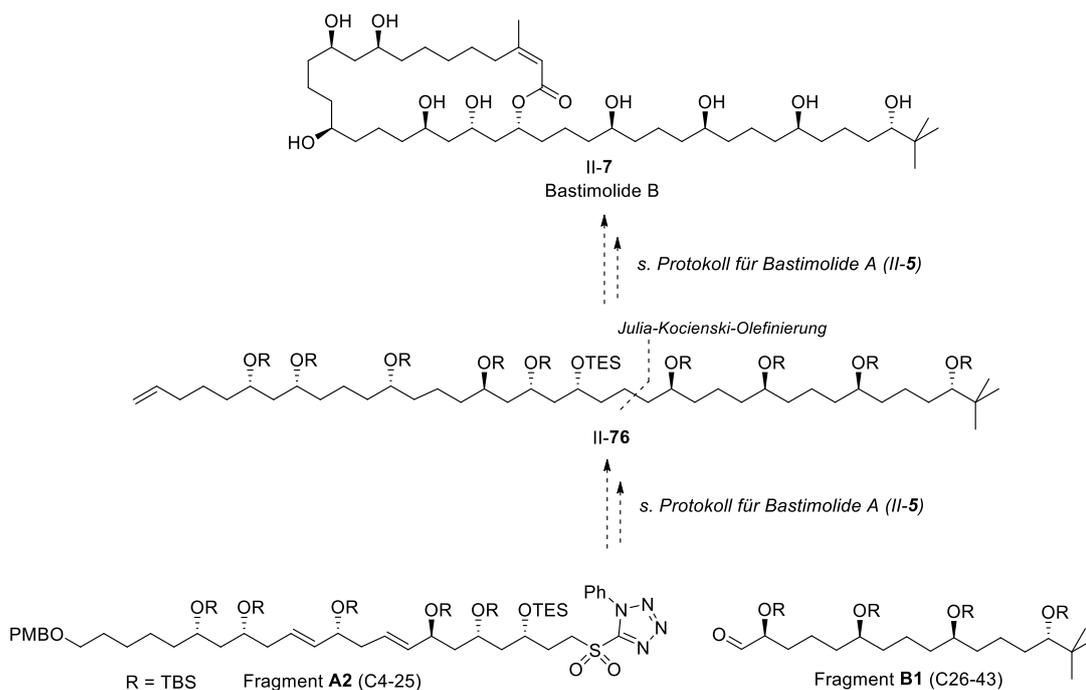


Schema II-30: Synthese des Makrozyklus II-41 und Versuch zur globalen TBS-Entschützung.

Alternativ könnte für die globale Entschützung statt aq. HF (48%) der HF-Pyridin-Komplex als milderes Desilylierungsreagenz nach einer Vorschrift von *Burke et al.*^[101] verwendet werden. Für die Reinigung sollte statt einer säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel eine präparative HPLC eingesetzt werden, wobei die Bedingungen (C18 RP HPLC-Säule, 70% ACN/H₂O bei 3 mL/min, Detektion bei 210, 230 und 250 nm) aus dem Isolierungspaper von Bastimolide A (II-5) genutzt werden könnten.^[110]

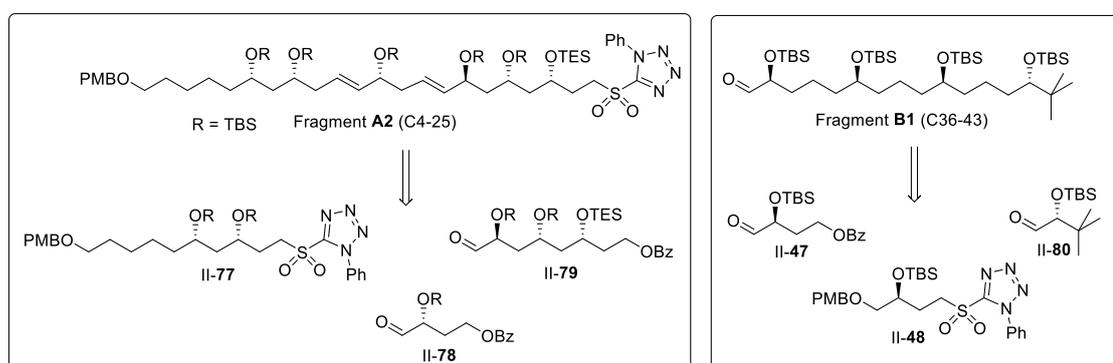
Die beschriebene Strategie zur Synthese von Bastimolide A (II-5) könnte nach einem Austausch der TES- und TBS-Schutzgruppen an Position C39 bzw. C23 auch für die Synthese von Bastimolide B (II-7) genutzt werden. Die TES-Schutzgruppe, die am Ende durch selektive Entschützung die Hydroxygruppe für die Makrolactonisierung liefern sollte, würde demnach an Position C23 im modifizierten Fragment **A2** (C4-25) eingeführt werden. Die TES-Schutzgruppe sollte dann folglich im modifizierten Fragment **B1** (C26-43) durch eine TBS-Schutzgruppe ersetzt werden (Schema II-31).

II) Formalsynthese von Bastimolide A



Schema II-31: Möglicher Syntheseansatz für Bastimolide B (II-7) nach demselben Protokoll wie für Bastimolide A (II-5).

Für die Synthese des modifizierten Fragments **A2** könnte nach dem Protokoll von *I. Celik* vorgegangen werden,^[138] bei der Fragment **A2** aus den drei Teilfragmenten II-77, II-78 und II-79 aufgebaut wird. Der Austausch einer TBS-Schutzgruppe durch eine TES-Schutzgruppe im Teilfragment II-79 sollte über die von *I. Celik* ausgearbeitete Route gelingen. Für die Herstellung des modifizierten Fragments **B1** müsste lediglich der Aldehyd II-80, der statt einer TES- eine TBS-Schutzgruppe trägt, in die ausgearbeitete Sequenz integriert werden (Schema II-32).



Schema II-32: Möglicher Syntheseansatz für Fragment **A2** und Fragment **B1**.

Totalsynthese von Cryptoconatone D

III) Totalsynthese von Cryptoconcatone D

1. Einleitung

1.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Im Jahre 2016 gelang es *Luo et al.*^[139] die acht neuartigen Arylalkenyl- α,β -ungesättigten δ -Lactone Cryptoconcatone A-H (III-(1-8)) und die zwei Arylalkenyl- α,β -ungesättigten γ -Lactone Cryptoconcatone I (III-9) und J (III-10) aus den Rohextrakten der Blätter und Zweige von *Cryptocarya Concinna* zu isolieren (Abbildung III-1). Die Pflanzengattung *Cryptocarya* gehört zur Familie der Lorbeergewächse (*Lauraceae*) und ist vor allem in den tropischen und subtropischen Gebieten der Welt verbreitet.^[140,141] Die Art *Cryptocarya Concinna* wächst vorwiegend in den subtropischen Gebieten auf dem chinesischen Festland. Bei Untersuchungen der Rohextrakte der Blätter und Zweige dieser immergrünen Pflanze wurden entzündungshemmende Wirkungen festgestellt.^[139,140,142]

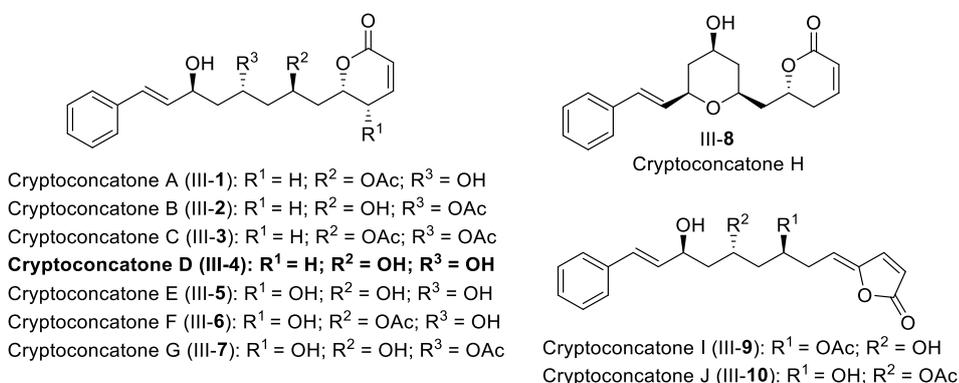


Abbildung III-1: Struktur von Cryptoconcatone A-J (III-(1-10)).^[139]

Die Strukturaufklärung von Cryptoconcatone D (III-4) erfolgte durch NMR-spektroskopische Studien. Die Relativkonfigurationen an C2', C4' und C6' wurden mithilfe von *Kishi's* Methode^[110,111] bestimmt, nach der die chemische Verschiebung des zentralen Kohlenstoffs in einer 1,3,5-Trioleinheit von der 1,3- und 3,5-Relativkonfiguration, aber nicht von anderen Funktionalitäten außerhalb dieser 1,3,5-Trioleinheit abhängig ist. Somit konnten die *anti*-1,3- und *anti*-3,5-Relativkonfigurationen von Cryptoconcatone D (III-4) durch einen Vergleich der

chemischen Verschiebung von 66.4 ppm des zentralen Kohlenstoffs C4' im ^{13}C -NMR-Spektrum (gemessen in Methanol- d_4) mit *Kishi's* Datenbank hergeleitet werden.^[139] Die absolute Konfiguration an C2', C4' und C6' wurde nach der Methode von *Riguera et al.*^[143] über die Derivatisierung von Cryptoconcatone A (III-1) und B (III-2) mit (*R*)- und (*S*)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenacetylchlorid (MTPA-Cl) zu den entsprechenden bis-(*R*)- und (*S*)-MTPA-Estern bestimmt. Nach einer Identitätsbestätigung der Acetylierungsprodukte von Cryptoconcatone A (III-1), B (III-2) und D (III-4) wurde die absolute Konfiguration von Cryptoconcatone D (III-4) als 6*R*, 2'*R*, 4'*R*, 6'*S* bestimmt. Cryptoconcatone D (III-4) ist damit ein Diastereomer von Cryptomoscatone E3 (III-11), das im Jahre 2000 aus dem Stamm und der Rinde von *Cryptocarya moschata* isoliert wurde (Abbildung III-2).^[139,144,145]

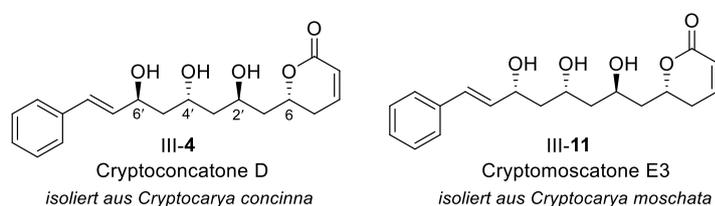


Abbildung III-2: Strukturen von Cryptoconcatone D (III-4) und Cryptomoscatone E3 (III-11).^[139,144]

1.2 Biologische Aktivität

Da für die Extrakte von *Cryptocarya concinna* potente entzündungshemmende Aktivitäten beschrieben wurden,^[142] testeten *Luo et al.*^[139] die in Abbildung III-1 beschriebenen Cryptoconcatone-Verbindungen III-(1-10) auf die Inhibition der Lipopolysaccharid-induzierten NO-Produktion in den Makrophagen RAW 264.7. Cryptoconcatone D (III-4) zeigte mit einem IC_{50} -Wert von $3.2 \pm 0.2 \mu\text{M}$ die beste Wirkung.^[139]

1.3 Totalsynthesen verwandter Naturstoffe

Während bereits Totalsynthesen von Cryptoconcatone I (III-9)^[140] und Cryptomoscatone E3 (III-11)^[145] in der Literatur beschrieben wurden, gibt es bisher keine veröffentlichte Totalsynthese von Cryptoconcatone D (III-4).

Csokas et al.^[146] synthetisierten die von *Luo et al.*^[139] vorgeschlagene Struktur von Cryptoconcatone H (III-8, Abbildung III-1). Ein Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten zeigte allerdings keine Übereinstimmung. *Pilli et al.*^[147] konnten durch die Synthese von dem Enantiomer von Cryptoconcatone H (*ent*-III-8a) zeigen, dass Cryptoconcatone H (III-8a) ein Stereoisomer mit 6*R*, 2'*R*, 4'*R*, 6'*R*-Konfiguration ist (Abbildung III-3).

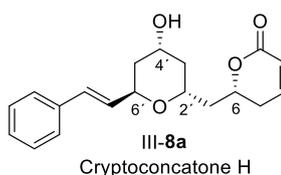
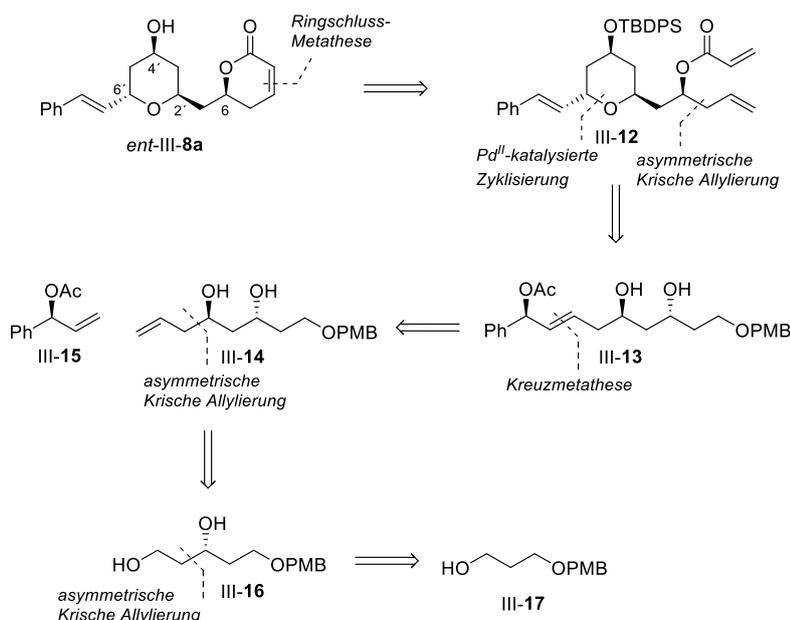


Abbildung III-3: Revidierte Struktur von Cryptoconcatone H (III-8a).^[147]

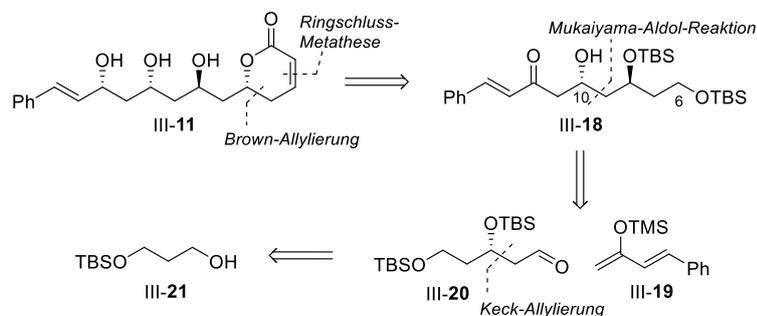
Mit quantenchemischen Methoden berechneten *Pilli et al.*^[147] 2017 die NMR-Spektren der acht plausiblen Diastereomere von Cryptoconcatone H (III-8a) und synthetisierten den Kandidaten mit der größten Übereinstimmung mit den NMR-Daten des Naturstoffs. Zusätzlich wurde das Enantiomer *ent*-III-8a des zweitbesten Kandidaten synthetisiert, dessen NMR-spektroskopische Daten mit den des Naturstoffs schließlich übereinstimmten und zur Revision der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur durch *Luo et al.*^[139] führten. Die α,β -ungesättigte δ -Lacton-Einheit von *ent*-III-8a wurde dazu über eine Ringschlussmetathese ausgehend von Dien III-12 gebildet. Die Stereoinformation an C6, sowie an den Positionen C2' und C4' wurde über Iridium-katalysierte asymmetrische *Krische*-Allylierungen eingeführt. Der Tetrahydropyran-Ring wurde mittels einer stereoselektiven Palladium(II)-katalysierten, intramolekularen Zyklisierung vom Acetat III-13 aufgebaut. Die Installation der Allylacetat-Funktion erfolgte über eine Kreuzmetathese zwischen dem Alken III-14 und (*S*)-1-Phenylallylacetat (III-15). Ausgehend von Alkohol III-17 konnte das Enantiomer von Cryptoconcatone H (*ent*-III-8a) somit in einer Gesamtausbeute von 5% über 12 Stufen erhalten werden (Schema III-1).

III) Totalsynthese von Cryptoconcatone D



Schema III-1: Retrosynthetische Darstellung der Totalsynthese des Enantiomers von Cryptoconcatone H (*ent*-III-8a) nach Pilli *et al.*^[147]

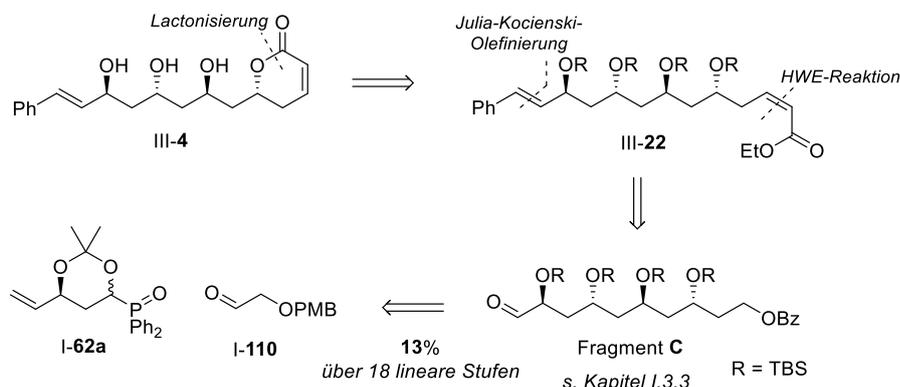
Die Totalsynthese von Cryptomoscatone E3 (III-11) wurde im Jahre 2015 von Pilli *et al.*^[145] publiziert. Die Lacton-Einheit wurde über eine Ringschlussmetathese eingeführt, während die dafür benötigten Allyl-Funktionen zum einen über eine asymmetrische *Brown*-Allylierung und zum anderen über eine Veresterung des Alkohols mit Acryloylchlorid an C6-Position des β -Hydroxyketons III-18 installiert wurden. Die Einführung der Styrol-Einheit, sowie der Hydroxygruppe an Position C10 gelang über eine stereoselektive *Mukaiyama-Aldol*-Reaktion zwischen dem TMS-Enolether III-19 und dem Aldehyd III-20, wobei der Aldehyd I-20 ausgehend vom *mono*-TBS geschützten Diol III-21 über eine asymmetrische *Keck*-Allylierung im Schlüsselschritt hergestellt wurde. Somit konnte Cryptomoscatone E3 (III-11) in einer Gesamtausbeute von 9% über 14 lineare Stufen erhalten werden (Schema III-2).



Schema III-2: Retrosynthetische Darstellung der Totalsynthese von Cryptomoscatone E3 (III-11) nach Pilli *et al.*^[145]

2. Zielsetzung

Als Schlüsselintermediat für die Totalsynthese von Cryptoconcatone D (III-4) sollte das für die Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin synthetisierte Fragment C aus Kapitel I (s. Kapitel I.3.3) dienen. Das Fragment C wurde über die von *Kirsch et al.*^[43,44] entwickelten Methode zum Aufbau von 1,3-Polyolen ausgehend vom Aldehyd I-110 und (*S*)-Diphenylphosphanoxid I-62a synthetisiert. Die Styrol-Funktion sollte dann über eine *Julia-Kocienski*-Reaktion eingebaut werden. Nach einer Reduktion der Benzoat-Schutzgruppe mit folgender IBX-Oxidation sollte über eine *HWE*-Reaktion der α,β -ungesättigte Ester III-22 hergestellt werden. Ein säurekatalysierter, simultaner Ringschluss mit Spaltung der Silylether sollte den Naturstoff III-4 ergeben (Schema III-3).



Schema III-3: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Totalsynthese von Cryptoconcatone D (III-4) ausgehend von Aldehyd I-110 und (*S*)-Diphenylphosphanoxid I-62a.

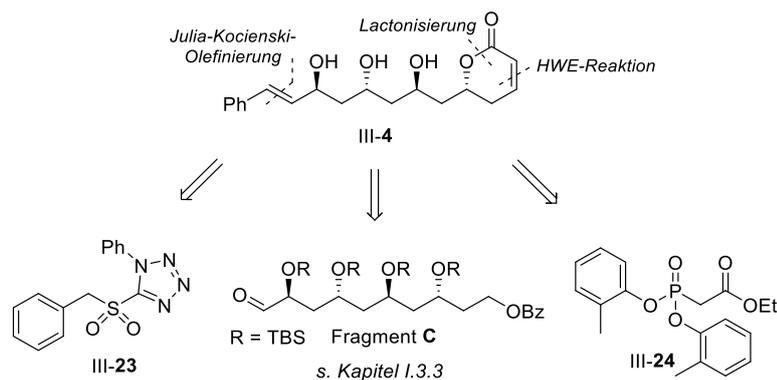
3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese von Cryptoconcatone D

3.1.1 Retrosynthese

Der retrosynthetische Ansatz für die Herstellung von Cryptoconcatone D (III-4) wurde gemeinsam mit *I. Celik* ausgearbeitet. Cryptoconcatone D (III-4) sollte ausgehend von Fragment C aus Kapitel I (s. Kapitel I.3.3) synthetisiert werden. Dazu sollte das

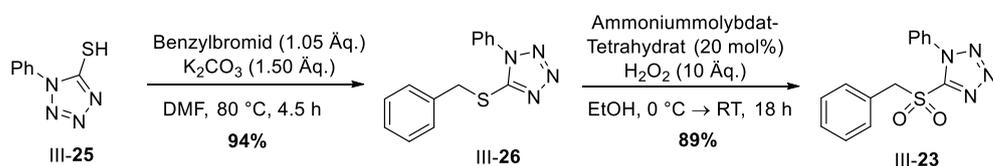
Fragment **C** in einer *Julia-Kocienski*-Reaktion mit dem Sulfon **III-23** zur Einführung der Styrol-Einheit umgesetzt werden. Die Installation der (*Z*)- α,β -ungesättigten Esterfunktion sollte, nach einer Benzoat-Entschützung mit anschließender IBX-Oxidation über eine *HWE*-Reaktion mit dem *Ando*-Phosphonat **III-24** erfolgen. Eine säurekatalysierte Entschützung der vier TBS-Schutzgruppen und eine nachfolgende Zyklisierung zum Lacton, sollte den Naturstoff **III-4** in einer Ein-Topf-Reaktion ergeben (Schema III-4).



Schema III-4: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Totalsynthese von Cryptoconcatone D (**III-4**).

3.1.2 Synthese

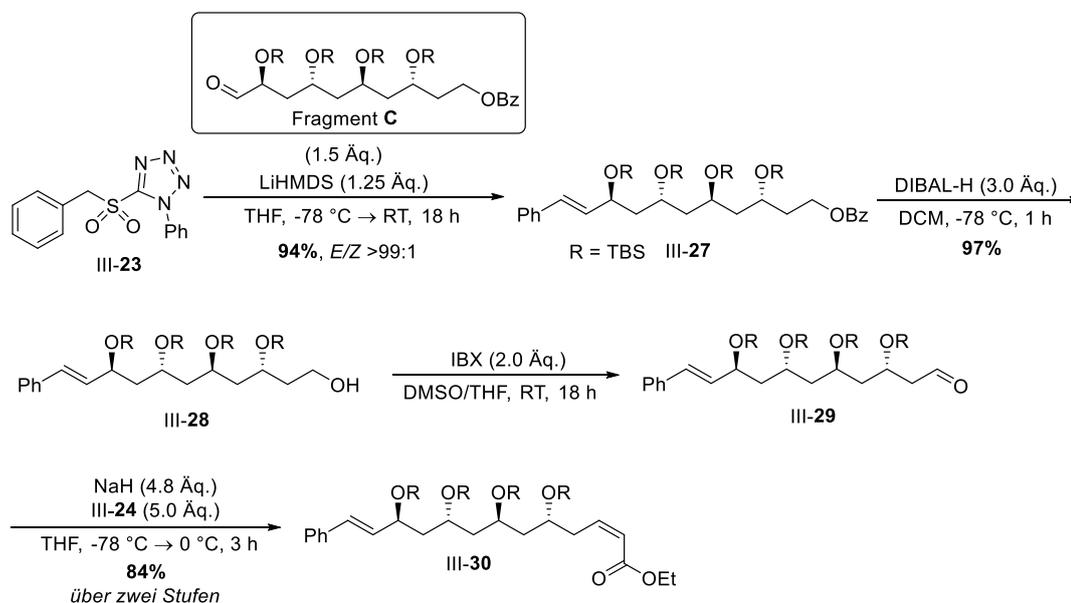
Zunächst wurde das für die *Julia-Kocienski*-Reaktion benötigte Sulfon **III-23** in zwei Schritten ausgehend von 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**III-25**) synthetisiert.^[148] Durch die Umsetzung von **III-25** mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat wurde das Sulfid **III-26** in einer Ausbeute von 94% erhalten. Eine anschließende Oxidation mit Ammoniummolybdat-Tetrahydrat ergab das Sulfon **III-23** in einer Ausbeute von 89% (Schema III-5).



Schema III-5: Synthese des Sulfons **III-23** ausgehend von 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**III-25**).

Im nächsten Schritt wurde das Sulfon **III-23** mit dem Fragment **C** in einer *Julia-Kocienski*-Reaktion in einer Ausbeute von 94% zum (*E*)-Alken **III-27** umgesetzt. Nach einer Benzoat-Entschützung mit DIBAL-H und einer nachfolgenden IBX-Oxidation

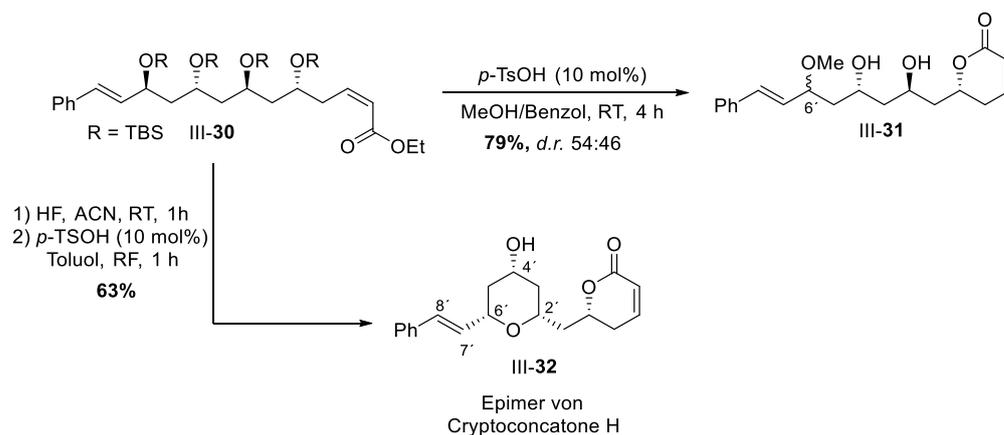
konnte der Aldehyd **III-29** in einer Ausbeute von 87% über zwei Stufen isoliert werden. Der Aldehyd **III-29** wurde anschließend in einer (*Z*)-selektiven *HWE*-Reaktion mit dem *Ando*-Phosphonat **III-24** zum Ester **III-30** umgesetzt.^[149] Dieser konnte in einer exzellenten Ausbeute von 94% und mit einer *Z/E*-Selektivität von >99:1 erhalten werden (Schema III-6).



Schema III-6: Synthese des Esters **III-30** ausgehend von Sulfon **III-23** und Fragment C.

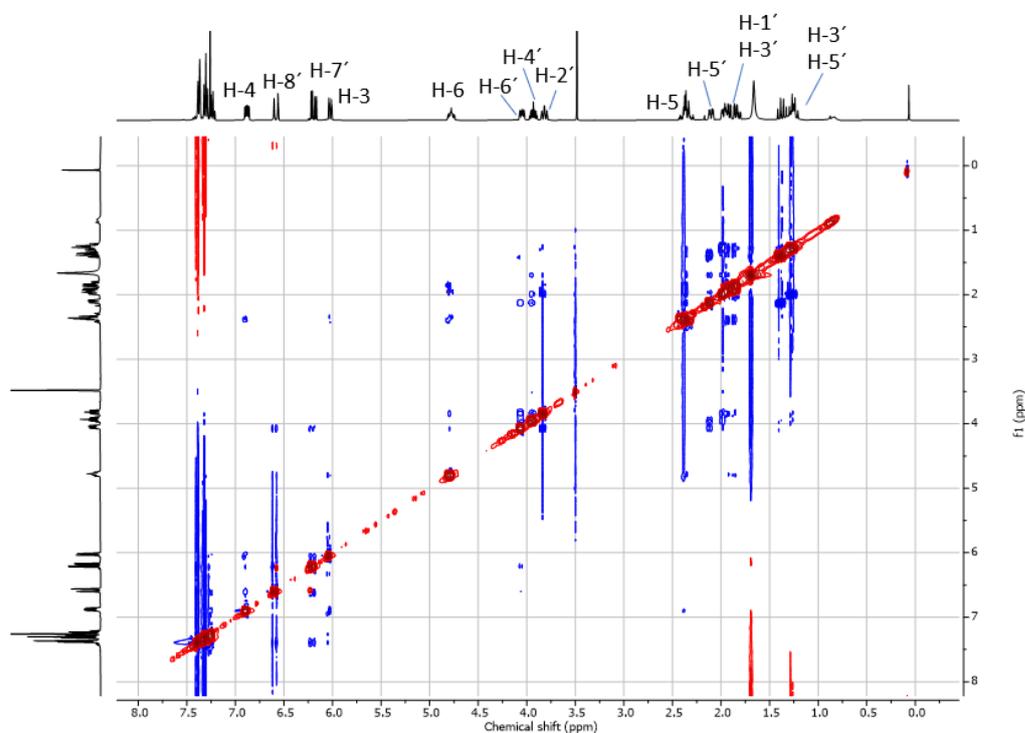
Die Spaltung der Silylether und die Lactonisierung des Esters **III-30** erforderten eine Optimierung. Versuche zur globalen TBS-Entschützung und gleichzeitiger Lactonisierung unter sauren Bedingungen gelangen nicht. So lieferte die Reaktion mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol/Benzo^[150] statt des gewünschten Produkts das 6'-Methoxyderivat **III-31** als Diastereomeregemisch in einer Ausbeute von 79% (*d.r.* 54:46). Die Diastereomere des S_N1 -Reaktionsprodukts **III-31** wurden säulenchromatographisch getrennt und einzeln charakterisiert. Die Behandlung des Esters **III-30** mit HF in Acetonitril^[151] führte zu einem Gemisch aus Lacton **III-32** und einer nicht näher charakterisierten Vorstufe von **III-32**. Nachfolgendes Erhitzen des Reaktionsgemischs in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol unter Rückfluss^[152] führte zur vollständigen Umsetzung des unidentifizierten Zwischenprodukts zum Tetrahydropyran **III-32**, das als reines Diastereomer in einer Ausbeute von 63% erhalten wurde. Ein Vergleich der entsprechenden ¹H- und ¹³C-NMR-Daten ergab, dass die Struktur von **III-32** mit der Struktur des bereits publizierten *cis*-Tetrahydropyran-Epimers von Cryptoconcatone **H**^[146] übereinstimmt (Schema III-7).

III) Totalsynthese von Cryptoconcatone D



Schema III-7: Umsetzung des Esters III-30 zum 6'-Methoxyderivat III-31 und zum Tetrahydropyran III-32 unter sauren Bedingungen.

Die 2',4',6'-*cis*-Konfiguration von Tetrahydropyran III-32 wurde durch ein NOESY-Experiment und durch Analyse der Kopplungskonstanten bestätigt. Im ^1H -NOESY-Spektrum werden die erwarteten NOE-Wechselwirkungen zwischen den axialen Protonen an C2', C4' und C6' sowie zwischen C6' und den beiden olefinischen Protonen beobachtet (Abbildung III-4).



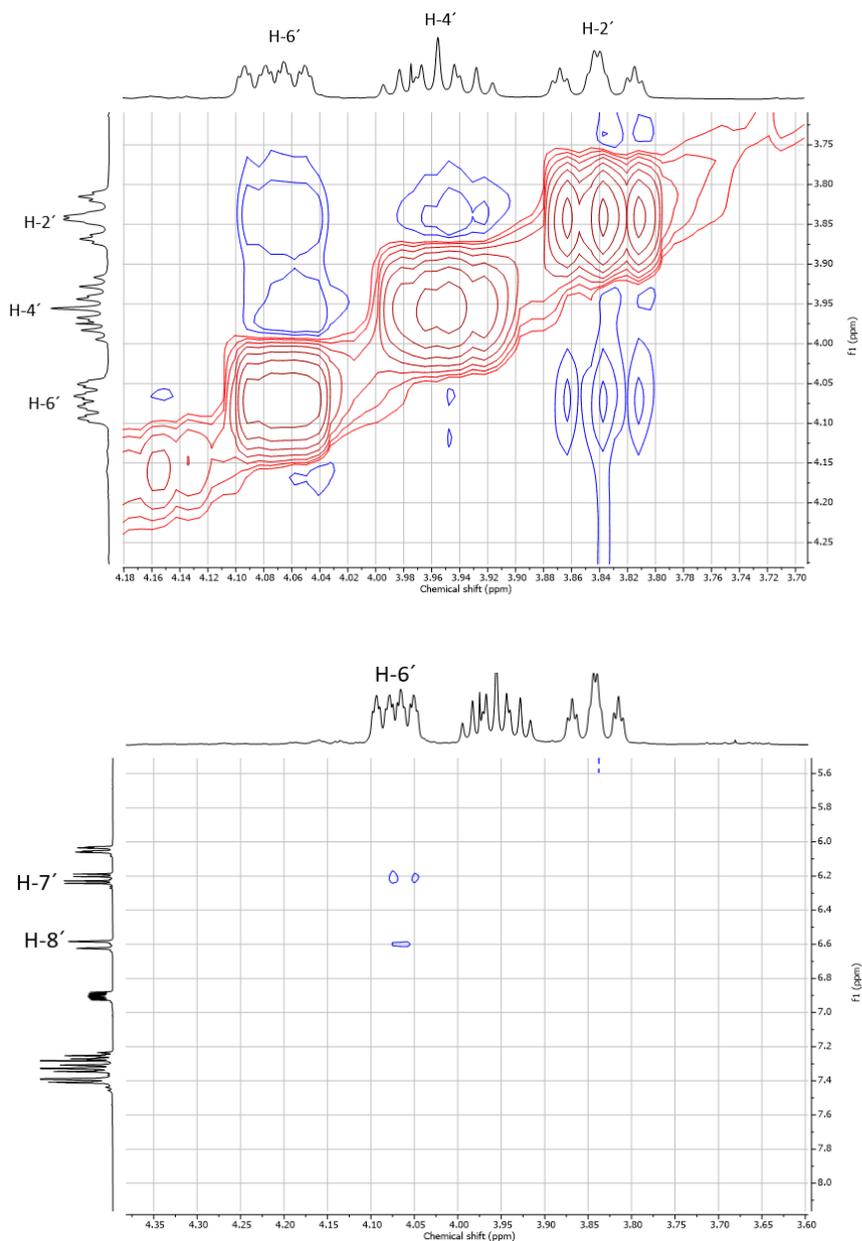


Abbildung III-4: NOESY-Spektrum von Tetrahydropyran III-32.

Die Kopplungskonstanten der Protonen an C2', C4' und C6' mit den benachbarten Methylengruppen zeigen in allen drei Fällen die typischen Werte für eine axial-axiale ($J_{ax-ax} = 11.0 - 11.9$ Hz) und eine axial-äquatoriale ($J_{ax-äq} = 1.8 - 4.6$ Hz) Kopplung sowie die typischen Werte für die Kopplung des axialen C-6'-Protons mit einem äquatorialen Vinylsubstituenten ($J_{ax-1} = 6$ Hz, $J_{ax-2} = 1.8$ Hz), was insgesamt ebenfalls die *cis*-Konfiguration der drei Substituenten des Tetrahydropyrans III-32 bestätigt. Unter den sauren Reaktionsbedingungen erfolgt somit eine S_N1 -Cyclisierung unter Retention der Konfiguration an C6' zum thermodynamisch stabileren Diastereomer III-32 mit drei äquatorialen Substituenten (Abbildung III-5).

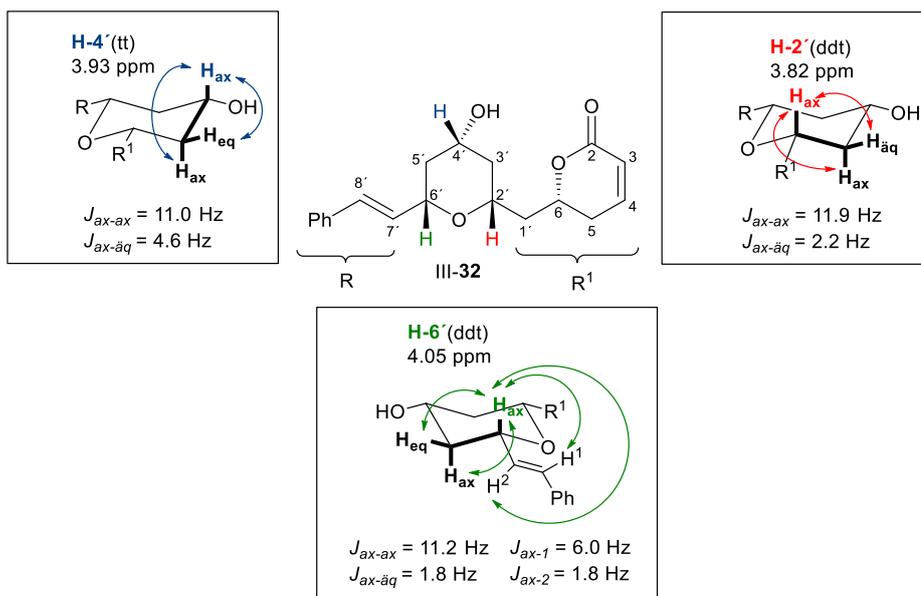
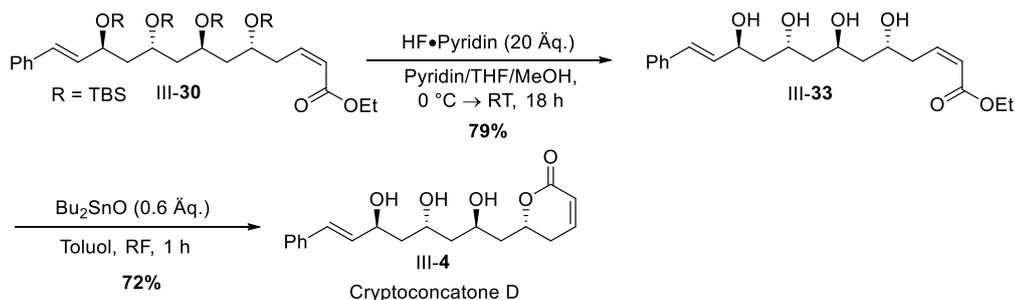


Abbildung III-5: Zuordnung und Angabe der Kopplungskonstanten von Tetrahydropyran III-32 im NOESY-Spektrum.

Die beobachtete Labilität der 6'-Hydroxygruppe unter sauren Bedingungen ist überraschend, denn ähnliche Reaktionen in dieser Substanzklasse deuten auf eine größere Stabilität hin.^[145,151]

Im nächsten Versuch sollten die Abspaltung der TBS-Schutzgruppen und die Lactonisierung getrennt voneinander stattfinden. Dazu wurde der Ester III-30 zunächst mit dem weniger sauren HF-Pyridin-Komplex^[101] behandelt, wodurch das Tetraol III-33 in einer Ausbeute von 79% erhalten werden konnte. Bei Versuchen zur Lactonisierung von III-33 unter basischen Bedingungen durch Behandlung mit Kaliumcarbonat in Methanol oder *tert*-Butanol konnte lediglich Zersetzung oder keine Umsetzung des Startmaterials vermerkt werden. Bessere Ergebnisse wurden mit Dibutylzinnoxid als Katalysator für die Lactonisierung erzielt.^[153,154] Die Reaktion des Tetraols III-33 mit 0.6 Äquivalenten Dibutylzinnoxid^[153] in Toluol unter Rückfluss lieferte Cryptoconcatone D (III-4) in einer Ausbeute von 72% (Schema III-8).

III) Totalsynthese von Cryptoconcatone D

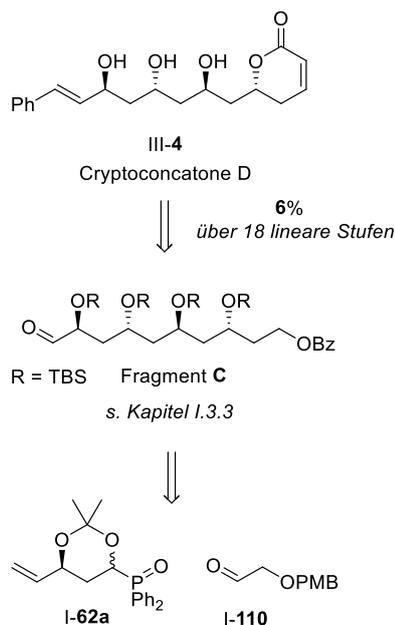


Schema III-8: Synthese von Cryptoconcatone D (III-4) ausgehend vom Ester III-30 über eine Abspaltung der TBS-Schutzgruppen und eine Lactonisierung.

Alle spektroskopischen Daten des synthetisch hergestellten Cryptoconcatone D (III-4) stimmen mit den veröffentlichten Daten zum isolierten Naturstoff überein (s. Anhang, Tabelle VI-2).^[139] Die absolute Konfiguration von Cryptoconcatone D (III-4) wurde durch den Vergleich des Drehwerts ($[\alpha]_D^{20} = +34.0$ ($c = 0.7$, MeOH)) mit dem publizierten Wert für den Naturstoff ($[\alpha]_D^{20} = +12.0$ ($c = 0.1$, MeOH))^[139] bestätigt. Der niedrigere positive Drehwert des Naturstoffs könnte auf Verunreinigungen, die in den publizierten NMR-Spektren zu beobachten sind, zurückzuführen sein. Insgesamt konnte die von Luo *et al.*^[139] vorgeschlagene relative und absolute Konfiguration bestätigt werden.

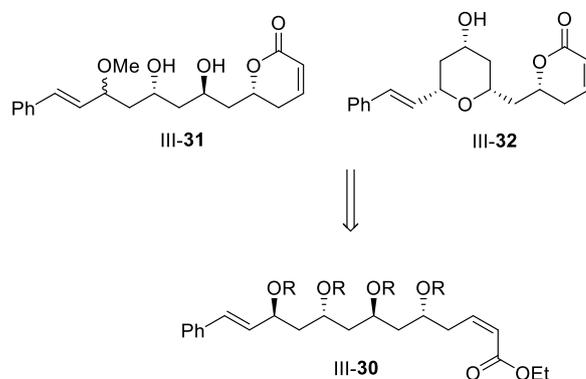
4. Zusammenfassung und Ausblick

Der Naturstoff Cryptoconcatone D (III-4) konnte ausgehend vom (*S*)-Diphenylphosphanoxid I-62a und dem Aldehyd I-110 in einer Gesamtausbeute von 6% über 18 Stufen in der längsten linearen Sequenz synthetisiert werden. Dabei diente das in Kapitel I bereits erwähnte Fragment C (s. Kapitel I.3.3) als Schlüsselintermediat. Die von Luo *et al.*^[139] vorgeschlagene relative und absolute Konfiguration konnte dabei bestätigt werden (Schema III-9).



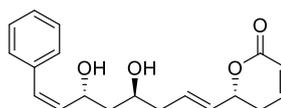
Schema III-9: Erfolgreiche Synthese von Cryptoconcatone D (III-4).

Außerdem konnten bei der Umsetzung des intermediären Esters III-30 unter sauren Bedingungen das 6'-Methoxy-Derivat III-31 und das Tetrahydropyran III-32 durch S_N1 -Reaktionen der C6'-Hydroxygruppe erhalten werden (Schema III-10).



Schema III-10: Synthese des 6'-Methoxy-Derivats III-31 und des Tetrahydropyrans III-32 (Epimer von Cryptoconcatone H) ausgehend von Ester III-30 unter sauren Reaktionsbedingungen.

Die beschriebene Methode zur Synthese von Cryptoconcatone D (III-4) könnte auch zur Synthese anderer Naturstoffe aus dieser Klasse angewendet werden. Ein interessantes Zielmolekül wäre hier beispielsweise (*Z*)-Cryptofolione (III-34). Der Naturstoff III-34 wurde als ein potenter G2-Checkpoint-Inhibitor beschrieben und könnte damit eine potentielle Leitstruktur für neue Krebsmedikamente darstellen (Abbildung III-11).^[155] Bisher wurde lediglich eine Teilsynthese aber noch keine Totalsynthese von (*Z*)-Cryptofolione (III-34) veröffentlicht.^[156]

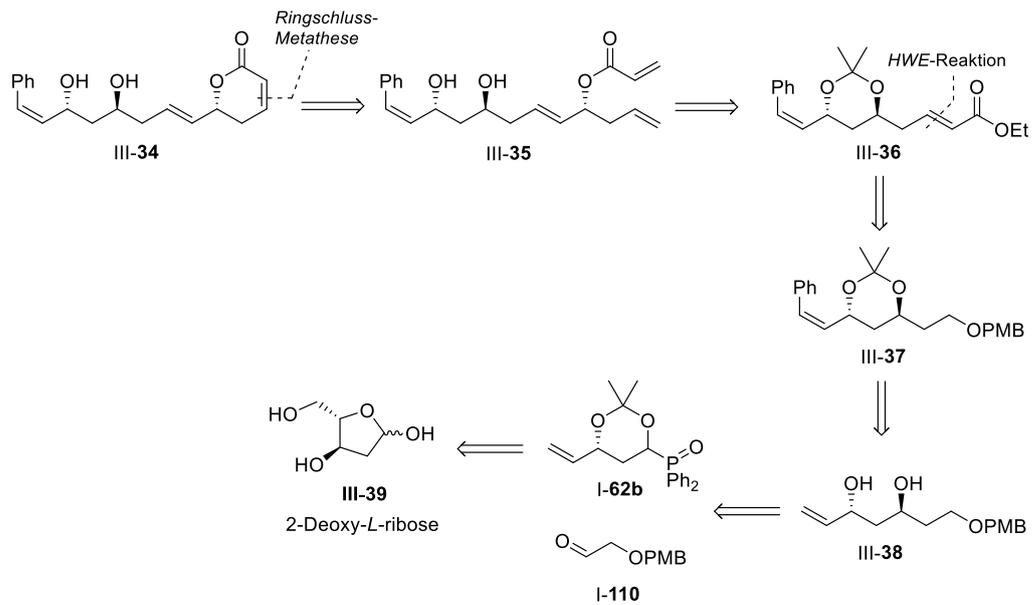


III-34
(Z)-Cryptofolione

Abbildung III-11: Struktur von (Z)-Cryptofolione (III-34).

Im Gegensatz zu Cryptoconcatone (III-4) sollte die Synthese von (Z)-Cryptofolione (III-34) nicht vom (*S*)-Diphenylphosphanoxid-Baustein I-62a, sondern vom (*R*)-Diphenylphosphanoxid-Baustein I-62b starten. Da dieser bisher ausgehend vom kommerziell nicht mehr verfügbaren Acrolein hergestellt wurde, müsste auch für dieses Enantiomer ein neuer synthetischer Zugang ausgearbeitet werden. Die für eine analoge Synthese notwendige 2-Deoxy-*L*-ribose (III-39) ist zwar auch kommerziell erhältlich aber sehr teuer. Einen Ausweg könnte hier die Umwandlung von 2-Deoxy-*D*-ribose (I-124) zur 2-Deoxy-*L*-ribose (III-39) nach einer Vorschrift von Meng *et al.*^[157] darstellen. In einer fünfstufigen Sequenz ohne säulenchromatographische Reinigungsschritte gelingt die Synthese von 2-Deoxy-*L*-ribose (III-39) dabei in einer Gesamtausbeute von 30%. Der ausgehend von 2-Deoxy-*L*-ribose (III-39) in sieben Stufen erhältliche (*R*)-Diphenylphosphanoxid-Baustein I-62b (s. Kapitel I.3.2.3) sollte anschließend in einer *Horner-Wittig*-Reaktion mit dem Aldehyd I-110 und in einer nachfolgenden stereoselektiven *Evans-Tishchenko*-Reduktion zum *anti*-Diol III-38 umgesetzt werden. Nach einer Sequenz bestehend aus einer *Lemieux-Johnson*-Oxidation, einer *Seyferth-Gilbert*-Homologisierung, einer *Sonogashira*-Kupplung^[158] mit Phenyljodid und einer folgenden (*Z*)-selektiven Hydrierung der Alkin-Einheit^[156,159] sollte das (*Z*)-Alken III-37 erhalten werden. Eine weitere Sequenz bestehend aus einer PMB-Entschützung, einer Oxidation des primären Alkohols und einer *HWE*-Reaktion mit Ethyl-2-(diethoxyphosphoryl)acetat sollte den Ester III-36 ergeben. Nach Reduktion des Esters III-36 zum Aldehyd sollte eine enantioselektive *Maruoka*-Allylierung^[156,160,161] und eine nachfolgende Acylierung das Dien III-35 ergeben. In den letzten Schritten sollte über eine Ringschlussmetathese^[160] gefolgt von einer Acetonid-Entschützung der Naturstoff III-34 erhalten werden (Schema III-12).

III) Totalsynthese von Cryptoconcatone D



Schema III-12: Mögliche Syntheseroute zur Herstellung von (Z)-Cryptofolione (III-34).

Totalsynthese von Aureosurfactin

IV) Totalsynthese von Aureosurfactin

1. Einleitung

1.1 Tenside

Bei Tensiden handelt es sich um eine Stoffklasse, die die Fähigkeit besitzt die Oberflächenspannung einer Flüssigkeit oder die Grenzflächenspannung zwischen zwei Phasen zu verringern.^[162] Ihre Struktur zeichnet sich durch einen amphiphilen Charakter aus, was bedeutet, dass sie sowohl einen hydrophoben als auch einen hydrophilen Anteil besitzen.^[163] Ihre Anwendung finden Tenside in vielen Bereichen der Industrie, wie beispielweise bei der Ölgewinnung, in der Landwirtschaft oder bei der Herstellung von Reinigungsmitteln, Kosmetika, Lebensmitteln und Medikamenten.^[164,165] Sie werden dabei unter anderem als Emulgatoren, De-Emulgatoren, Netz- und Schaumbildner oder funktionelle Lebensmittelzutaten eingesetzt.^[164] Synthetische Tenside lassen sich aufgrund ihrer chemischen Struktur in anionische, kationische, amphotere oder nicht-ionische Tenside einteilen.^[166] Ein bekanntes Beispiel für ein anionisches Tensid ist Natriumlaurylsulfat (IV-1), das als Reinigungsmittel oder Emulgator eingesetzt wird.^[167]

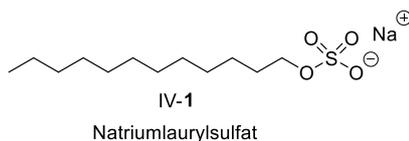


Abbildung IV-1: Struktur des anionischen Tensids Natriumlaurylsulfat (IV-1).

1.2 Biotenside

Seit mehreren Jahren haben besonders die Biotenside aufgrund ihrer biologischen Abbaubarkeit und ihrer geringen Toxizität an Bedeutung gewonnen.^[168] Es handelt sich dabei um Tenside, die aus Mikroorganismen isoliert werden. Während synthetische Tenside nach ihrer Polarität klassifiziert werden, ist bei den Biotensiden der mikrobielle Ursprung für die Einteilung ausschlaggebend.^[169] Bekannte Vertreter der Biotenside sind

unter anderem Surfactin^[170] (IV-2) und Rhamnolipid^[171] (IV-3), die die Oberflächenspannung von Wasser von 72 mN/m auf 27 mN/m bzw. auf 30 nM/m herabsetzen können (Abbildung IV-2).

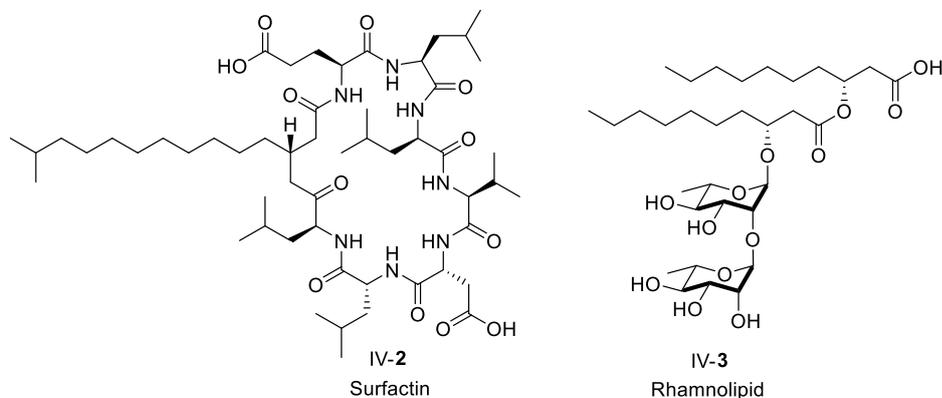


Abbildung IV-2: Struktur der beiden Biotenside Surfactin (IV-2) und Rhamnolipid (IV-3).

1.3 Aureosurfactin

Im Jahre 2016 isolierten *Yun et al.*^[172] die neuartigen Biotenside Aureosurfactin (IV-4) und 3-Deoxyaureosurfactin (IV-5) aus *Aureobasidium pullulans* L3-GPY. Bei *Aureobasidium pullulans* handelt es sich um einen hefeähnlichen, weitverbreiteten Pilz.^[173] Die Biotenside IV-4 und IV-5 haben eine vergleichbare Aktivität zur Reduzierung der Oberflächenspannung wie Rhamnolipid (IV-3). Die Bestimmung der Struktur von Aureosurfactin (IV-4) und 3-Deoxyaureosurfactin (IV-5) gelang mithilfe von NMR-Studien. Die Relativkonfiguration wurde über den Abgleich der ¹³C-NMR-Spektren mit denen von (3*R*,5*R*)- oder (3*S*,5*S*)-3,5-Dihydroxy-decansäure (IV-6)^[174-177], Exophilin A (IV-9)^[178,179] und Halymecin A (IV-10)^[180] bestimmt. Somit wurde Aureosurfactin (IV-4) als azyklisches Dimer des Methylesters von (3*R*,5*R*)- oder (3*S*,5*S*)-3,5-Dihydroxydecansäure (IV-6) charakterisiert. Die Struktur von 3-Deoxyaureosurfactin (IV-5) unterscheidet sich lediglich durch eine fehlende Hydroxygruppe an Position C3. Die Absolutkonfiguration beider Substanzen wurde nicht bestimmt und es wurden auch keine Drehwerte angegeben.^[172] Allerdings kann basierend auf der Isolierung von (3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxydecansäure (IV-6a) aus *Aureobasidium pullulans*^[177] und dem Vorkommen dieser Einheit in Naturstoffen, wie Verbalactone (IV-7)^[174-177,179,181], (+)-(3*R*,5*R*)-3-Hydroxy-5-decanolide (IV-8)^[182],

Exophilin A (IV-9)^[178,179], Halymecin A (IV-10)^[180] eine (3*R*,5*R*,3'*R*,5'*R*)-Konfiguration als wahrscheinlich erachtet werden (Abbildung IV-3).

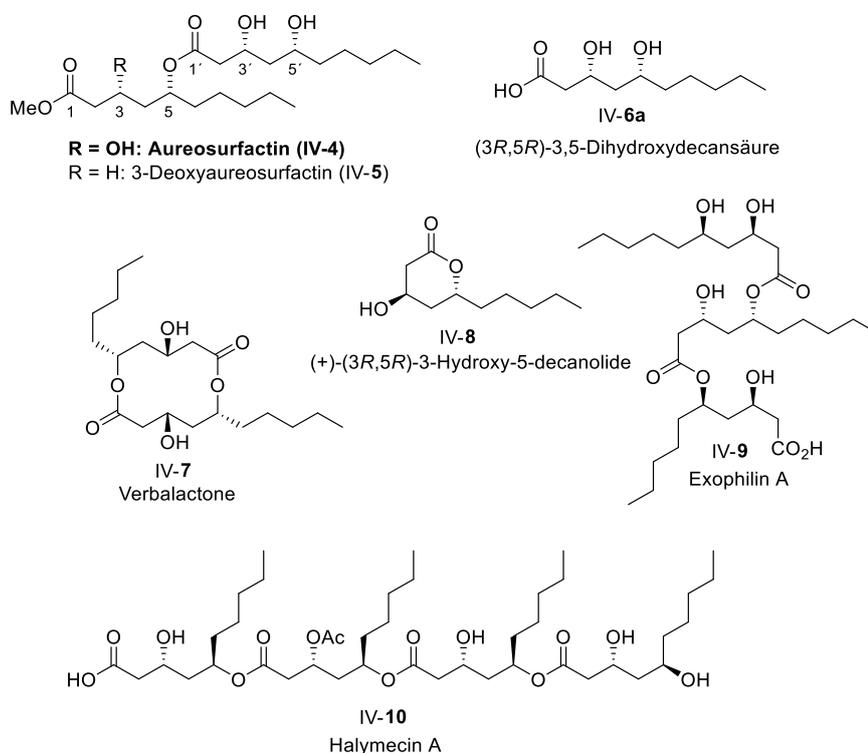


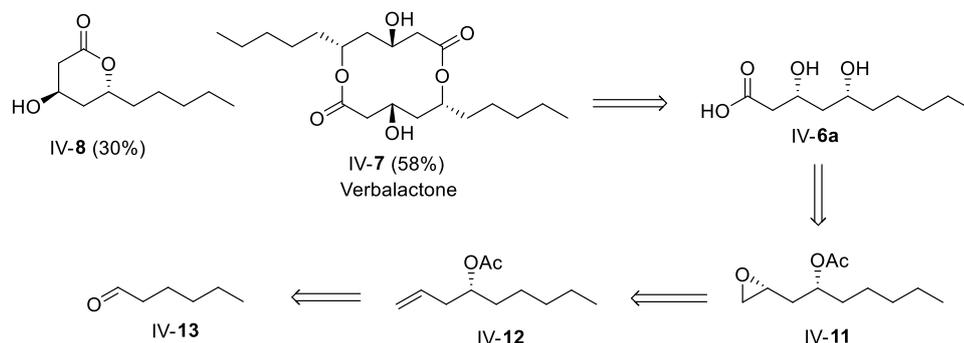
Abbildung IV-3: Struktur von Aureosurfactin (IV-4), 3-Deoxyaureosurfactin (IV-5), (3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxydecansäure (IV-6), Verbalactone (IV-7), Decanolide IV-8, Exophilin A (IV-9) und Halymecin A (IV-10).

Bisher sind keine Totalsynthesen von Aureosurfactin (IV-4) und 3-Deoxyaureosurfactin (IV-5) veröffentlicht worden.

1.4 Totalsynthesen verwandter Naturstoffe

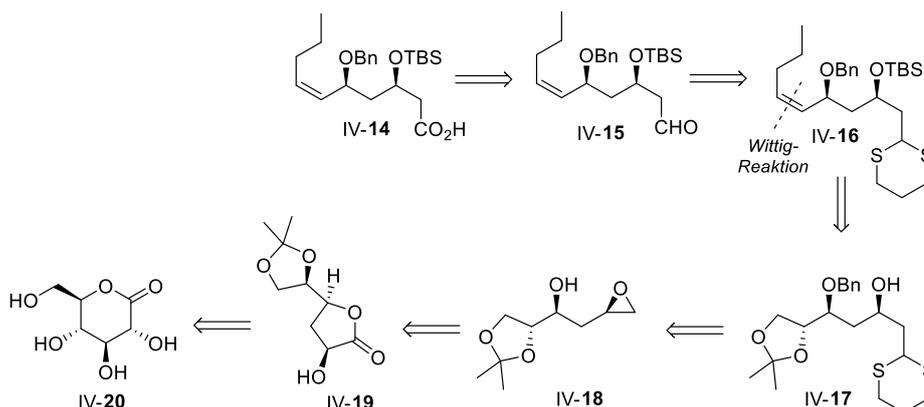
Es wurden bereits zahlreiche Totalsynthesen des zyklischen Dimers der (3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxydecansäure (IV-6a), auch bekannt als Verbalactone^[174-177,179,181] (IV-7), veröffentlicht. Die erste Totalsynthese wurde im Jahre 2004 von *Barua et al.*^[174] beschrieben. Dabei wurde zunächst (3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxydecansäure (IV-6a) ausgehend von Hexanal (IV-13) synthetisiert. Über die Addition eines *in situ* erzeugten Allylzinkreagenz in einer *Barbier*-Reaktion und einer nachfolgenden kinetischen Racematspaltung durch eine Amano-Lipase katalysierte Acetylierung wurde das

Acetat IV-12 mit einem Enantiomerenüberschuss von 94% erhalten. Eine Sequenz bestehend aus einer asymmetrischen *Sharpless*-Dihydroxylierung, einer selektiven *mono*-Tosylierung und einer baseninduzierter Zyklisierung lieferte das Epoxid IV-11. Nach Öffnung des Epoxids IV-11 mit Natriumcyanid, Abspaltung der Acetat-Schutzgruppe und Hydrolyse der Nitrilgruppe wurde schließlich die (3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxydecansäure (IV-6a) erhalten. Eine intermolekulare *Yamaguchi*-Veresterung lieferte das Verbalactone (IV-7) in einer Ausbeute von 58% zusammen mit 30% des entsprechenden monomeren Lactons IV-8 (Schema IV-1).



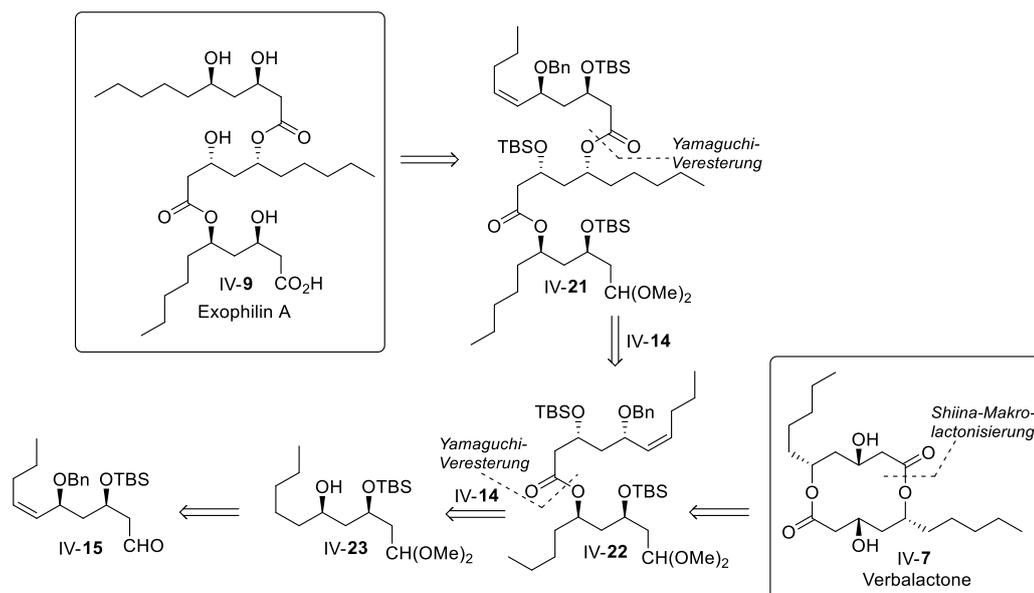
Schema IV-1: Retrosynthetische Darstellung der ersten Totalsynthese von Verbalactone (IV-7) nach *Barua et al.*^[174]

Fünf Jahre später gelang es *Wu et al.*^[179] neben Verbalactone (IV-7) auch das azyklische Trimer der (3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxydecansäure (IV-6a) Exophilin A (IV-9) herzustellen. Ausgehend von *D*-Glucono-1,5-lactone (IV-20) wurde zunächst das Lacton IV-19 über fünf Stufen hergestellt. Über eine Mesylierung und folgende Reduktion mit Natriumborhydrid wurde das Epoxid IV-18 erhalten, das nach einer Benzyl-Schützung und Öffnung des Epoxids mit lithiiertem 1,3-Dithian zum Alkohol IV-17 umgesetzt wurde. Eine Sequenz bestehend aus einer TBS-Schützung, einer Hydrolyse des Acetals, einer oxidativer Spaltung des vicinalen Diols und einer *Wittig*-Reaktion lieferte das (*Z*)-Alken IV-16. Nach einer Hydrolyse des Dithians und einer *Pinnick*-Oxidation des Aldehyds IV-15 wurde die orthogonal geschützte Säure IV-14 als einer der monomeren Bausteine von Verbalactone (IV-7) und Exophilin A (IV-9) erhalten (Schema IV-2).



Schema IV-2: Synthese der Säure IV-14 und des Aldehyds IV-15 ausgehend von *D*-Glucono-1,5-lactone (IV-20) nach Wu *et al.*^[179]

Für die anderen monomeren Bausteine wurde der Aldehyd IV-15 zunächst als Dimethylacetal geschützt und die C-C-Doppelbindung bei gleichzeitiger Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe hydriert. Eine *Yamaguchi*-Veresterung des entstandenen sekundären Alkohols IV-23 mit der Säure IV-14 ergab das azyklische Dimer IV-22. Aus diesem gelang die Synthese von Verbalactone (IV-7) in einer fünfstufigen Sequenz bestehend aus einer Hydrolyse des Dimethylacetals, einer *Pinnick*-Oxidation des Aldehyds zur entsprechenden Carbonsäure, einer Hydrierung der C-C-Doppelbindung bei gleichzeitiger Benzyletherspaltung, einer *Shiina*-Makrolactonisierung mit 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid in Gegenwart von DMAP und einer abschließenden Abspaltung der TBS-Schutzgruppen mit einem HF-Pyridin-Komplex. Für die Synthese des Trimers Exophilin A (IV-9) wurde die Dimer-Vorstufe IV-22 nach einer Hydrierung der C-C-Doppelbindung und einer Benzyletherspaltung in einer weiteren *Yamaguchi*-Veresterung mit der Säure IV-14 zur geschützten Trimer-Vorstufe IV-21 umgesetzt. Nach Hydrolyse des Dimethylacetals und einer *Pinnick*-Oxidation wurde die entstandene Carbonsäure zunächst als Benzylester geschützt. Nach Entschützung der Silylether und Hydrierung der C-C-Doppelbindung bei gleichzeitiger Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppen konnte schließlich auch Exophilin A (IV-9) erhalten werden (Schema IV-3).^[179]

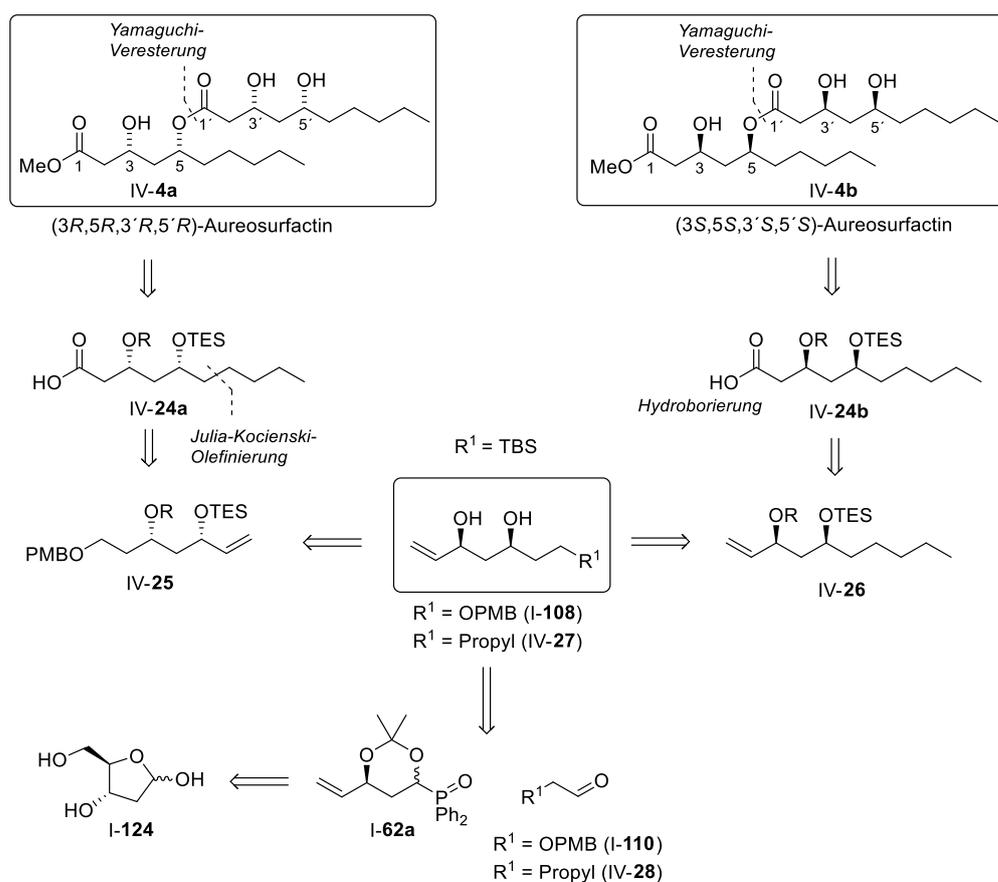


Schema IV-3: Letzten Schritte zur Totalsynthese von Verbalactone (IV-7) und Exophilin A (IV-9) nach Wu *et al.*^[179]

2. Zielsetzung

Ausgehend von den variablen 1,3-*syn*-Diolen I-108 und IV-27 sollten beide Enantiomere von Aureosurfactin (IV-4) über eine bidirektionale Synthese hergestellt werden. Die beiden Diole I-108 und IV-27 sollten dazu ausgehend von dem chiralen Phosphanoxid I-62a und den variablen Aldehyden I-110 bzw. IV-28 über die von Kirsch *et al.*^[43,44] entwickelte Methode zum Aufbau von 1,3-Polyolen synthetisiert werden (s. Kapitel I.1.3). Ausgehend von I-108 und IV-27 sollten die beiden differenziell geschützten Enantiomere IV-24a und IV-24b der *syn*-3,5-Dihydroxydecansäure als Schlüsselintermediate synthetisiert werden. Zur Herstellung von (3*R*,5*R*,3'*R*,5'*R*)-Aureosurfactin (IV-4a) sollte nach selektiver TES-Schätzung des *syn*-Diols I-108 gefolgt von einer TBS-Schätzung des verbliebenen Alkohols zunächst das Alken IV-25 erhalten werden. Die Pentyl-Seitenkette sollte dann durch eine Lemieux-Johnson-Oxidation gefolgt von einer Julia-Kocienski-Olefinierung aufgebaut werden. Die Hydrierung der C-C-Doppelbindung mit simultaner Entschätzung des PMB-Ethers und eine anschließende Oxidation des entstandenen primären Alkohols sollte schließlich die (3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxydecansäure IV-24a ergeben. Als Intermediat für die Synthese von (3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin (IV-4b) sollte die (3*S*,5*S*)-3,5-Dihydroxy-

decansäure IV-24b dienen. Ausgehend vom *syn*-Diol IV-27 sollte zunächst das Alken IV-26 über eine selektive TBS-Schätzung und eine folgende TES-Schätzung des sekundären Alkohols hergestellt werden. Eine Hydroborierung der C-C-Doppelbindung mit folgender Oxidation zum entsprechenden primären Alkohol und einer Oxidation des primären Alkohols sollte schließlich die Carbonsäure IV-24b liefern. Die Wahl der Schutzgruppen sollte zum einen die Synthese der jeweiligen Methylester-Fragmente von Aureosurfactin (IV-4) durch Veresterung und selektive TES-Entschätzung der Enantiomere IV-24a und IV-24b sowie die gleichzeitige Abspaltung aller Silyl-Schutzgruppen nach Verknüpfung der Fragmente durch eine *Yamaguchi*-Veresterung ermöglichen (Schema IV-4). Die bidirektionale Synthese beider Enantiomere von Aureosurfactin IV-4a und IV-4b ausgehend von 2-Deoxy-*D*-ribose (I-124) als Chiral-Pool-Edukt für die Synthese der zentralen *Horner-Wittig*-Bausteine I-108 und IV-27 würde die Vielseitigkeit der von *Kirsch et al.*^[43,44] entwickelten Methode zum asymmetrischen Aufbau von 1,3-Polyolen demonstrieren.



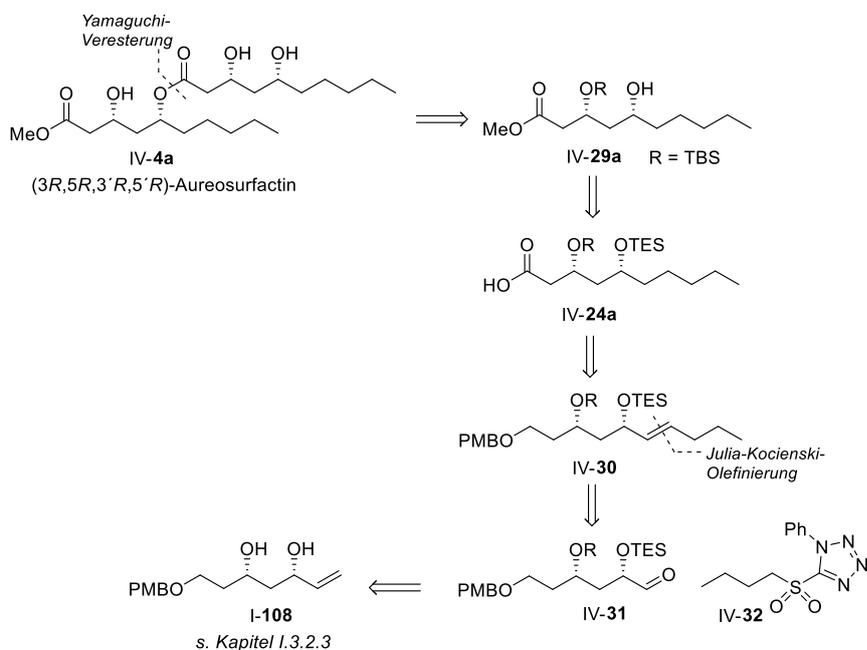
Schema IV-4: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Synthese von (3*R*,5*R*,3'*R*,5'*R*)- und (3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin (IV-4a) und (IV-4b).

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese von (3*R*,5*R*,3'*R*,5'*R*)-Aureosurfactin

3.1.1 Retrosynthese

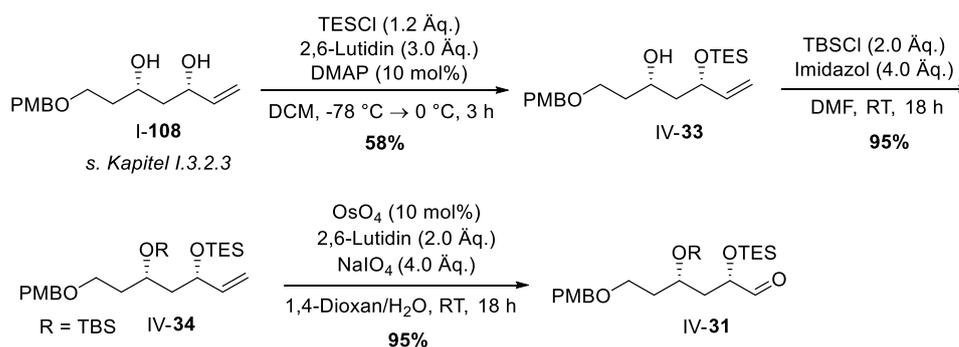
Für die Synthese von (3*R*,5*R*,3'*R*,5'*R*)-Aureosurfactin (IV-4a) sollte das in Kapitel I bereits synthetisierte *syn*-Diol I-108 (s. Kapitel I.3.2.3) nach selektiver TES-Schutzung des Allylkohols und TBS-Schutzung der verbleibenden Hydroxygruppe in einer *Lemieux-Johnson*-Oxidation zum Aldehyd IV-31 überführt werden. Eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung zwischen dem Aldehyd IV-31 und *n*-Butylsulfon IV-32 sollte anschließend das (*E*)-Alken IV-30 ergeben. Eine Hydrierung der C-C-Doppelbindung mit simultaner Abspaltung der PMB-Schutzgruppe gefolgt von einer Oxidation des primären Alkohols sollte die (3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxydekansäure IV-24a liefern. Nach einer Veresterung und selektiver TES-Abspaltung sollte eine *Yamaguchi*-Veresterung zwischen dem resultierendem Methyl ester IV-29a und der Säure IV-24a den Naturstoff IV-4a nach einer abschließenden Abspaltung der Silyl-Schutzgruppen ergeben (Schema IV-5).



Schema IV-5: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Totalsynthese von (3*R*,5*R*,3'*R*,5'*R*)-Aureosurfactin (IV-4a).

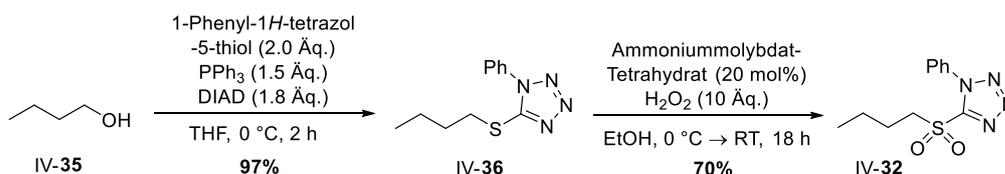
3.1.2 Synthese

Zunächst wurde das *syn*-1,3-Diol I-108 (s. Kapitel I.3.2.3) in einer selektiven *mono*-TES-Schützung nach einer Vorschrift von *Roush et al.*^[183] unter Verwendung von TESCl, 2,6-Lutidin und DMAP zum Silylether IV-33 in einer Ausbeute von 58% umgesetzt. Nach einer TBS-Schützung und folgender *Lemieux-Johnson*-Oxidation wurde der Aldehyd IV-31 in einer Ausbeute von 90% über zwei Stufen erhalten (Schema IV-6).



Schema IV-6: Synthese des Aldehyds IV-31 ausgehend vom *syn*-1,3-Diol I-108.

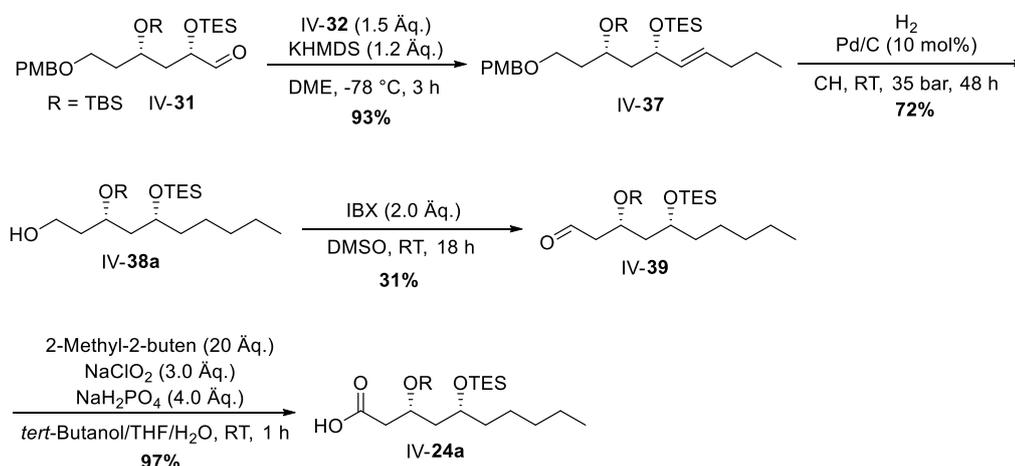
Zur Herstellung des für die *Julia-Kocienski*-Reaktion benötigten Sulfons IV-32 wurde *n*-Butanol (IV-35) mit Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol in einer *Mitsunobu*-Reaktion zum Sulfid IV-36 in einer Ausbeute von 97% umgesetzt. Die folgende Oxidation mit Ammoniummolybdat-Tetrahydrat lieferte das Sulfon IV-32 in einer Ausbeute von 70% (Schema IV-7).^[184]



Schema IV-7: Synthese des Sulfons IV-32 ausgehend von Butylalkohol (IV-35).

Die *Julia-Kocienski*-Olefinierung zwischen dem Aldehyd IV-31 und dem Sulfon IV-32 ergab selektiv das (*E*)-Alken IV-37 in einer Ausbeute von 93%. Eine anschließende Hydrierung der Doppelbindung bei gleichzeitiger Abspaltung der PMB-Schutzgruppe lieferte nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden den primären Alkohol IV-38a in einer Ausbeute von 72%. Im Anschluss sollte der Alkohol IV-38a mit IBX zum Aldehyd IV-39 oxidiert werden und dieser in einer *Pinnick*-Oxidation^[185] zur (3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxydecansäure IV-24a umgesetzt werden. Während die IBX-Oxidation den

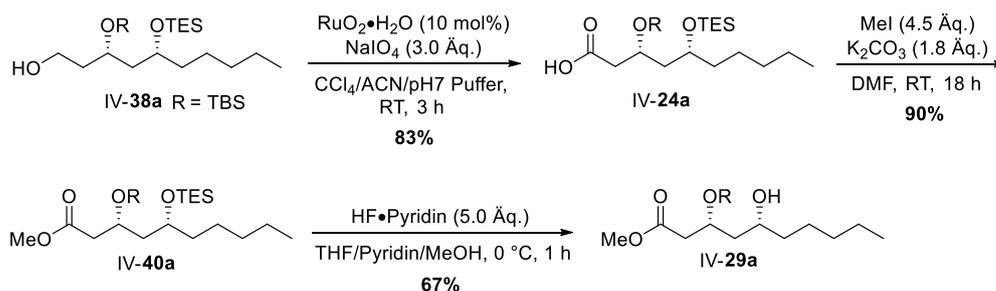
Aldehyd IV-39 lediglich in einer Ausbeute von 31% lieferte, ergab die folgende *Pinnick*-Oxidation die Carbonsäure IV-24a in einer hohen Ausbeute von 97%. Auch eine *Swern*-Oxidation des Alkohols IV-38a lieferte den Aldehyd IV-39 nur in einer geringen Ausbeute von 30% (Schema IV-7).



Schema IV-7: Synthese der Carbons\u00e4ure IV-24a \u00fcber eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung, Hydrierung, IBX-Oxidation und *Pinnick*-Oxidation ausgehend vom Aldehyd IV-31.

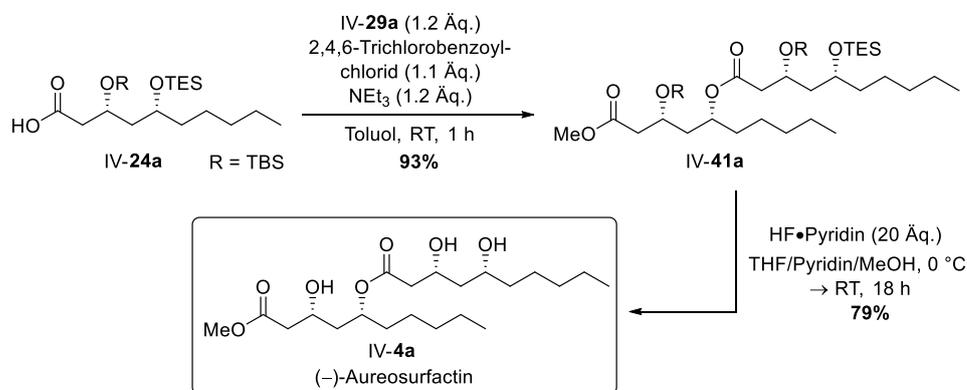
Aufgrund der geringen Ausbeuten bei der Synthese des Aldehyds IV-39 wurde in einem weiteren Versuch der Alkohol IV-38a nach einem Protokoll von *Paterson et al.*^[186] unter Verwendung von $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.1 \u00c4q.) und NaIO_4 (3.0 \u00c4q.) direkt zur Carbons\u00e4ure IV-24a oxidiert, wobei IV-24a und damit einer der beiden Bausteine des dimeren Naturstoffs IV-4a in einer Ausbeute von 83% erhalten werden konnte. Die Veresterung von IV-24a mit Kaliumcarbonat und Methyljodid lieferte den Methylester IV-40a in einer Ausbeute von 90%. Die folgende selektive TES-Entsch\u00fctzung erforderte eine Optimierung. Bei Verwendung von CSA, PPTS oder TFA konnte lediglich eine Zersetzung des Edukts festgestellt werden. Wurde der Methylester IV-40a hingegen mit f\u00fcnf \u00c4quivalenten des HF-Pyridin-Komplexes^[101] bei 0 \u00b0C und in einer Reaktionszeit von einer Stunde umgesetzt, konnte der Alkohol IV-29a als zweiter Baustein des Naturstoffs IV-4a in einer Ausbeute von 67% erhalten werden (Schema IV-8).

IV) Totalsynthese von Aureosurfactin



Schema IV-8: Synthese des Methylesters **IV-29a** ausgehend vom primären Alkohol **IV-38a**.

Der Alkohol **IV-29a** wurde anschließend mit der Carbonsäure **IV-24a** in einer *Yamaguchi*-Veresterung zum Dimer **IV-41a** in einer Ausbeute von 93% verknüpft. Die Abspaltung der Silyl-Schutzgruppen mit 20 Äquivalenten des HF-Pyridin-Komplexes ergab schließlich den Naturstoff **IV-4a** in einer Ausbeute von 79%. Die spektroskopischen Daten vom synthetisch hergestellten (*3R,5R,3'R,5'R*)-Aureosurfactin (**IV-4a**) stimmen mit denen des isolierten Naturstoffs überein (s. Anhang, Tabelle VI-3)^[172] Basierend auf der optischen Aktivität mit einem Drehwert von -19.7 ($c = 1.03$, CH_2Cl_2) handelt es sich bei (*3R,5R,3'R,5'R*)-Aureosurfactin (**IV-4a**) um das (-)-Enantiomer (Schema IV-9).

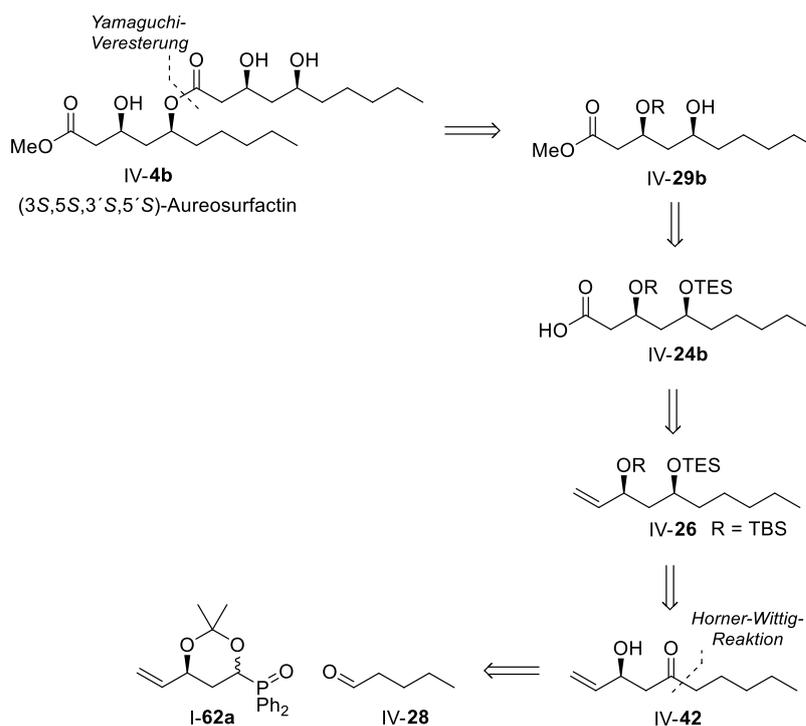


Schema IV-9: Finale Schritte zur Synthese von (-)-Aureosurfactin (**IV-4a**).

3.2 Synthese von (3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin

3.2.1 Retrosynthese

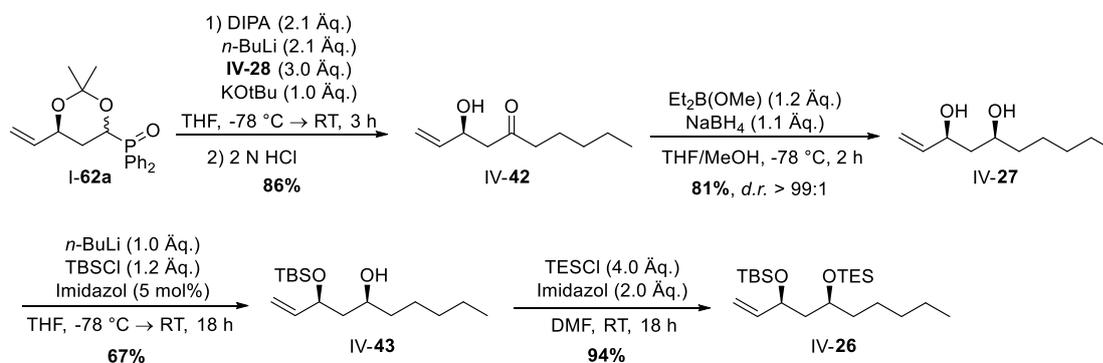
(3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin (IV-4b) sollte ausgehend von dem chiralen Phosphanoxid I-62a und Valeraldehyd (IV-28) hergestellt werden. Dazu sollten I-62a und IV-28 zunächst in einer *Horner-Wittig*-Reaktion zum β -Hydroxyketon IV-42 umgesetzt werden. Nach *syn*-Reduktion, selektiver TBS-Schützung des Allylalkohols und TES-Schützung der verbleibenden Hydroxygruppe sollte der Silylether IV-26 erhalten werden. Eine Hydroborierung mit anschließender Oxidation des primären Alkohols sollte die (3*S*,5*S*)-3,5-Dihydroxydecansäure IV-24b liefern. Die weiteren Schritte zur Synthese von (3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin (IV-4b) sollten analog zur Synthese von (3*R*,5*R*,3'*R*,5'*R*)-Aureosurfactin (IV-4a) erfolgen (Schema IV-10).



Schema IV-10: Retrosynthetische Darstellung der geplanten Totalsynthese von (3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin (IV-4b).

3.2.2 Synthese

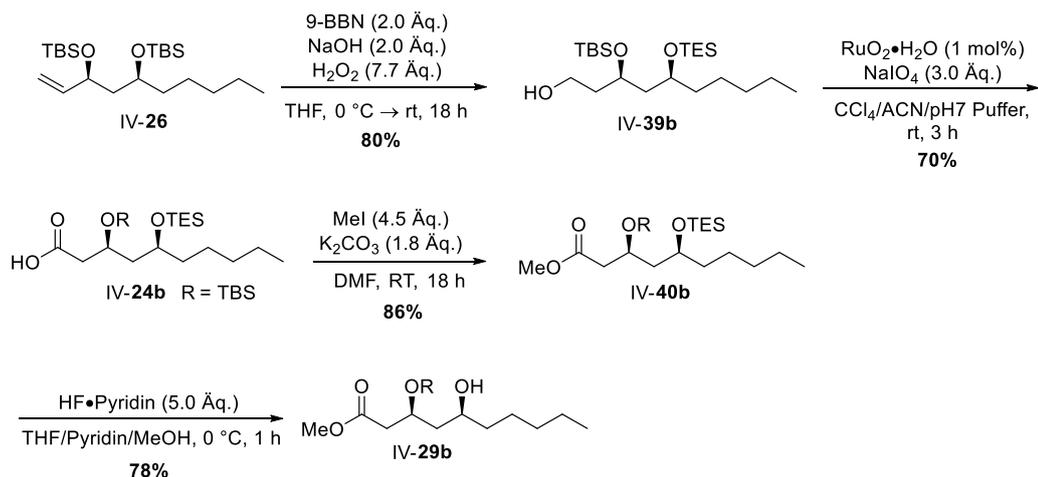
Zunächst wurde das Phosphanoxid I-62a mit Valeraldehyd (IV-28) in einer *Horner-Wittig*-Reaktion zum β -Hydroxyketon IV-42 in einer Ausbeute von 86% umgesetzt. Die anschließende *syn*-Reduktion unter *Narasaka-Prasad*-Bedingungen ergab das *syn*-Diol IV-27 in einer Ausbeute von 81% und mit exzellenter Diastereoselektivität (> 99:1). Eine selektive TBS-Schützung des Vinylalkohols lieferte unter Verwendung von *n*-Butyllithium, TBSCl und Imidazol^[78] den *mono*-Silylether IV-43 in einer Ausbeute von 67%. Dieser wurde anschließend mit TESCl und Imidazol in den Silylether IV-26 überführt (Schema IV-11).



Schema IV-11: Synthese des Silylether IV-26 ausgehend von Phosphanoxid I-62a.

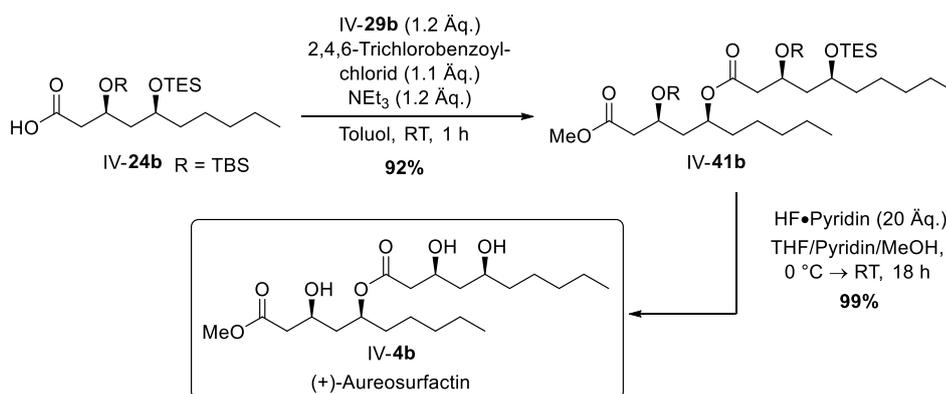
Das Alken IV-26 wurde in einer Hydroborierung mit anschließender Oxidation zum primären Alkohol IV-39b in 80% Ausbeute umgesetzt. Die weiteren Schritte zur Synthese von (3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin (IV-4b) erfolgten in Analogie zur Herstellung des (-)-Enantiomers IV-4a. Die Oxidation des Alkohols IV-39b mit RuO₂•H₂O (0.1 Äq.) und NaIO₄ (3.0 Äq.) lieferte die (3*S*,5*S*)-3,5-Dihydroxydecansäure IV-24b in einer Ausbeute von 70%. Durch Veresterung mit Methyljodid und Kaliumcarbonat wurde der Methylester IV-40b in einer Ausbeute von 86% erhalten. Die folgende selektive TES-Entschützung lieferte mit fünf Äquivalenten des HF-Pyridin-Komplexes bei 0 °C den Alkohol IV-29b in einer Ausbeute von 78% (Schema IV-12).

IV) Totalsynthese von Aureosurfactin



Schema IV-12: Synthese des Alkohols IV-29b ausgehend von Silyl ether IV-26.

(3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin (IV-4b) wurde nach der *Yamaguchi*-Veresterung der Carbonsäure IV-24b mit dem Alkohol IV-29b und anschließender Abspaltung aller Silyl-Schutzgruppen mit dem HF-Pyridin-Komplex in einer Ausbeute von 91% über zwei Stufen erhalten. Auch für dieses Enantiomer stimmen die spektroskopischen Daten vom synthetisch hergestellten Naturstoff IV-4b mit denen des isolierten Naturstoffs überein (s. Anhang, Tabelle VI-4).^[172] Basierend auf der optischen Aktivität mit einem Drehwert von +20.6 ($c = 0.70$, CH₂Cl₂) handelt es sich bei (3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin um das (+)-Enantiomer (Schema IV-13).



Schema IV-13: Finalen Schritte zur Synthese von (+)-Aureosurfactin (IV-4b).

Zur Bestätigung der Tensid-Aktivität von (+) und (-)-Aureosurfactin (IV-4), wurden in Analogie zu *Yun et al.*^[172] jeweils 50 μL der in destilliertem Wasser gelösten Enantiomere in einer Konzentration von 1 mg/100 mL auf Parafilm gegeben (Abbildung IV-4). Als Kontrolle wurden 50 μL destilliertes Wasser verwendet. Die deutlich erhöhte Ausbreitung der Tropfen bestätigt, dass beide Enantiomere die Oberflächenspannung von

destilliertem Wasser herabsetzen. Interessanterweise zeigt das ebenfalls gemessene, racemische Gemisch von (+)- und (-)-Aureosurfactin (IV-4) eine tendenziell noch stärkere Reduktion der Oberflächenspannung. Genauere Daten sollten durch eine Messung der Oberflächenspannung mit einem Ring-Tensiometer erhalten werden.

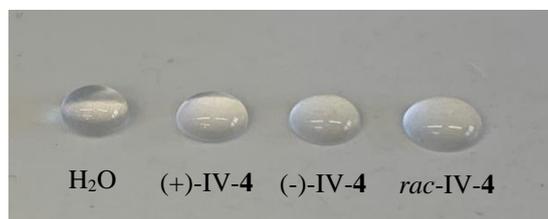
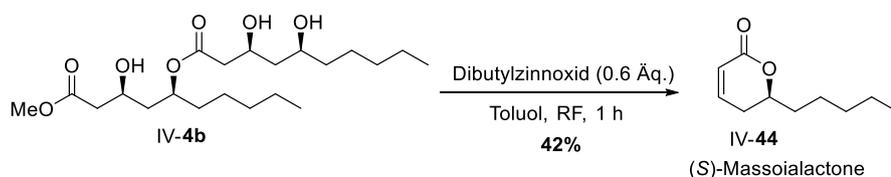


Abbildung IV-4: Erste Untersuchungen zur Reduktion der Oberflächenspannung von Aureosurfactin (IV-4).

Der Versuch (3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin (IV-4b) mit Dibutylzinnoxid (0.6 Äq.) über eine Lactonisierung zum Naturstoff Verbalactone (IV-7) umzusetzen, gelang nicht. Stattdessen wurde nach einer Reaktionszeit von einer Stunde unter Rückfluss in Toluol das unnatürliche Enantiomer des Naturstoffs (*S*)-Massoialactone (IV-44) in einer Ausbeute von 42% erhalten (Schema IV-14). Bei dem Naturstoff (*R*)-Massoialactone *ent*-(IV-44) handelt es sich um einen Aromastoff, der einen wichtigen Bestandteil des *Massoia*-Rindenöls ausmacht, das aus *Cryptocarya massioa* isoliert wird.^[176]



Schema IV-14: Synthese von (*S*)-Massoialactone (IV-44) ausgehend von (+)-Aureosurfactin (IV-4b).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die beiden Enantiomere des Naturstoffs Aureosurfactin (IV-4) konnten erfolgreich ausgehend von (*S*)-Diphenylphosphanoxid I-62a hergestellt werden. Die Synthese beider Enantiomere eines Naturstoffs ausgehend von einem Enantiomers des *Horner-Wittig*-Bausteins I-108 bzw. IV-27 und damit auch ausgehend von 2-Deoxy-*D*-Ribose (I-124)

als einem Chiral-Pool-Edukt verdeutlicht die Vielseitigkeit der von *Kirsch et al.*^[43,44] entwickelten Methode zur Synthese von 1,3-Polyolen. Für die Synthese von (3*R*,5*R*,3'*R*,5'*R*)-Aureosurfactin (IV-4a) diente neben dem Baustein I-62a der 2-((4-Methoxybenzyl)oxy)-acetaldehyd (I-110) als Ausgangsmaterial. Der Naturstoff IV-4a wurde schließlich in einer Ausbeute von 13.5% über 12 Stufen in der längsten linearen Synthesesequenz erhalten. Bei der Herstellung von (3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin (IV-4b) wurde Valeraldehyd (IV-28) als Startmaterial verwendet und der Naturstoff in einer Ausbeute von 18% über zehn Stufen in der längsten linearen Synthesesequenz isoliert. Die von *Yun et al.*^[172] vorgeschlagene relative Konfiguration konnte dabei bestätigt werden (Schema IV-15).

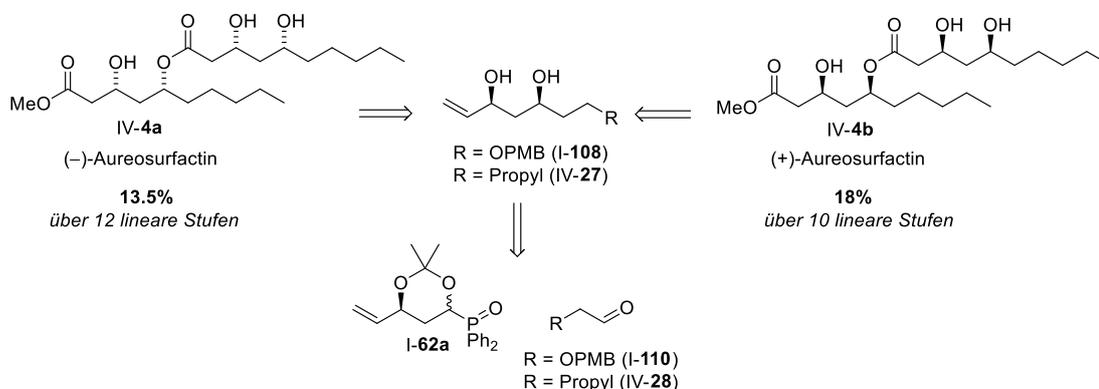


Abbildung IV-15: Erfolgreiche Synthese von (-)- und (+)-Aureosurfactin (IV-4a) und (IV-4b) ausgehend vom chiralen Phosphanoxid I-62a und den Aldehyden I-101 bzw. IV-28.

Über die bidirektionale Synthese sollte es möglich sein ausgehend vom (*S*)-Diphenylphosphanoxid I-62a auch die 14 weiteren, möglichen Stereoisomeren von Aureosurfactin (IV-4) herzustellen. Für die Synthese der monomeren *anti*-3,5-Dihydroxydecansäure müsste lediglich die *syn*-Reduktion der entsprechenden β -Hydroxyketon-Vorstufe unter *Narasaka-Prasad*-Bedingungen durch eine *anti*-Reduktion unter *Evans-Tishchenko*-Bedingungen mit SmI_2 und Acetaldehyd ersetzt werden. Durch Variation der Länge der Alkylseitenkette und der verschiedenen Stereozentren könnten zahlreiche Derivate des Naturstoffs IV-4 synthetisiert und der Einfluss auf die Oberflächenspannung untersucht werden.

Experimenteller Teil

V) Experimenteller Teil

1. Allgemeine Informationen

1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Reaktionen, in denen sauerstoff- bzw. feuchtigkeitsempfindliche Reagenzien verwendet wurden, wurden in mehrfach ausgeheizten Glasgeräten und unter Argonatmosphäre durchgeführt. Zum inertem Einbringen von Substanzen wurden Flüssigkeiten über Spritzen und Kanülen durch Septen und Feststoffe im Argongegenstrom hinzugefügt. Zur Einstellung der Temperatur bei Reaktionen wurden verschiedene Kältemischungen bzw. Ölbäder verwendet. Es wurden Eis-Wasserbäder für Temperaturen bis 0 °C eingesetzt sowie eine Mischung aus Aceton und Trockeneis für Temperaturen bis -78 °C. Bei Temperaturen größer als 25 °C wurden Paraffinölbäder mit Kontaktthermometern verwendet.

1.2 Reagenzien und Lösungsmittel

Alle kommerziell erworbenen Chemikalien wurden, falls nicht anders beschrieben, ohne weitere Reinigung verwendet. Lösungsmittel für Dünnschichtchromatographie, Säulenchromatographie, Aufarbeitungen und feuchtigkeitsunempfindliche Reaktionen wurden ebenfalls ohne Reinigung eingesetzt. Lösungsmittel mit einem hohen Reinheitsgrad und für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden kommerziell bei den Firmen *Sigma-Aldrich*, *Acros Organics*, *Fisher Scientific* und *Merck* erworben. Trockene Lösungsmittel (Et₂O, THF, ACN, DCM) wurden einem Lösungsmittelreinigungssystem (MB SPS-800) der Firma *M. Braun* entnommen.

1.3 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die qualitative Dünnschichtchromatographie (DC) wurden DC-Karten aus Kieselgel der Firma *Merck* (0.25 mm Kieselgel 60) verwendet. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$, $\lambda = 366 \text{ nm}$) oder durch Eintauchen in Anfärbereagenzien und anschließende Wärmebehandlung. Als Reagenzien wurden eine Kaliumpermanganat-Lösung (KMnO_4 : 3 g KMnO_4 , 20 g Kaliumcarbonat, 5 g Natriumhydroxid in 1 L H_2O) und eine Ninhydrin-Lösung (300 mg Ninhydrin, 3 mL CH_3COOH , 100 mL *n*-Butanol).

Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen wurden in Glassäulen mit Kieselgel (KG60, Korngröße 40-63 μm) der Firma *VWR* verwendet. Die Laufmittel und das jeweilige Verhältnis wird bei den einzelnen Versuchsdurchführungen beschrieben.

Chirale Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Über eine chirale HPLC der Firma *Agilent Technologies* mit einer chiralen Säule (*CHIRALPAK IA*) der Firma *Daicel Chemicals Industries Ltd.* wurden Enantiomerenüberschüsse (*ee*) bestimmt.

Qualitative und präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die Methodenentwicklung erfolgte über eine analytische HPLC der Firma *Agilent Technologies* unter Verwendung von Chromatographiesäulen der Firma *Macherey Nagel* (*NUCLEODUR C8* oder *C18 RP*). Die Trennung wurde dann an einer präparativen HPLC der Firma *Agilent Technologies* mit Chromatographiesäulen der Firma *Macherey Nagel* (*NUCLEODUR C8* oder *C18 RP*) durchgeführt.

1.4 Analytik

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Kernresonanzspektroskopie (NMR) wurde an Geräten der Firma *Bruker* (*Avance III 600*, *Avance 400*) aufgenommen durchgeführt. ^1H -NMR-Spektren wurden bei 400 oder 600 MHz während ^{13}C -NMR-Spektren bei 101 oder 151 MHz aufgenommen wurden. Die Auswertung erfolgte über das Programm *MestreNova*. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm angegeben und die Kopplungskonstanten J in Hz.

Infrarotspektroskopie (IR)

Für die Infrarotspektroskopie (IR) wurde ein Gerät der Firma *Bruker* (*ALPHA FTIR*) verwendet. Die IR-Spektren wurden im Bereich von 400 – 4000 cm^{-1} gemessen und die Auswertung erfolgte über das Programm *OPUS 8*.

Niederaufgelöste Massenspektrometrie (LRMS)

Die niederaufgelöste Massenspektren (LRMS) wurden mit ESI (Elektrosprayionisation) an einem *6120 Quadrupole* Massenspektrometer mit einem *1260 Infinity* Flüssigkeitschromatographen der Firma *Agilent Technologies* aufgenommen.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS)

Die hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit ESI (Elektrosprayionisation) oder APCI (chemische Ionisation bei Atmosphärendruck) an einem Gerät der Firma *Bruker* (*microTOF*) mit vorgeschaltetem Flüssigkeitschromatographen der Firma *Agilent Technologies* (1100 Series) durchgeführt.

Spezifische Drehwerte ($[\alpha]_D$)

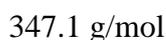
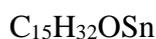
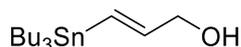
Die spezifischen Drehwerte ($[\alpha]_D$) wurden an einem *P8000-T* Polarimeter der Firma *A. Krüss Optronic GmbH* gemessen. Die Konzentration c in [g/100 mL] und das Lösungsmittel sind beim jeweiligen Experiment angegeben.

2. Synthesevorschriften

2.1 Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin

2.1.1 Synthese von Fragment A (C1-8)

(*E*)-3-(Tributylstannyl)prop-2-en-1-ol (I-92)

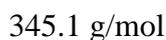
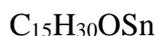
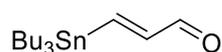


15.3 mL (16.5 g, 55.1 mmol, 1.30 Äq.) Tributylzinnhydrid in 42.0 mL Toluol wurden unter Argonatmosphäre vorgelegt. Anschließend wurden 2.50 mL (2.28 g, 42.4 mmol) Propargylalkohol (I-91) und 366 mg (2.12 mmol, 5.0 mol%) AIBN nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Stunden unter Rückfluss gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EA/TEA 88:10:2) gereinigt und der Allylalkohol I-92 in einer Ausbeute von 77% (11.3 g, 32.4 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (CH/EA/TEA = 88:10:2) [KMnO_4]. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.22 – 6.16 (m, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 4.24 – 4.05 (m, 2H), 3.05 (bs, 1H), 1.58 – 1.44 (m, 6H), 1.40 – 1.18 (m, 6H), 0.99 – 0.76 (m, 15H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147.2, 128.6, 123.1, 29.2, 27.4, 13.8, 9.6.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[52]

(*E*)-3-(Tributylstannyl)acrylaldehyd (I-93)



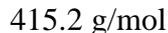
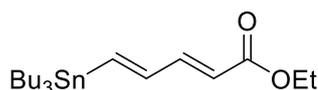
11.0 g (31.7 mmol, 1.00 Äq.) des Allylalkohols I-92 wurden unter Argonatmosphäre in 423 mL Aceton gelöst und 61.2 g (0.634 mol, 20.0 Äq.) Mangan(IV)-oxid wurden zugegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und

anschließend über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Aceton (3 x 20 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt und der Aldehyd **I-93** in einer Ausbeute von 72% (7.82 g, 22.7 mmol) in Form eines gelbfarbenen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.53$ (CH/EA = 95:5) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 19.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.58 – 1.46 (m, 6H), 1.32 (m, 6H), 0.90 (m, 15H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 193.8, 163.3, 147.8, 29.3, 27.1, 13.8, 9.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[187]

Ethyl-(2*E*,4*E*)-5-(tributylstannyl)penta-2,4-dienoat (**I-94**)



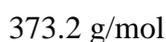
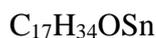
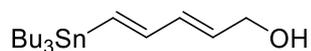
1.17 g (60 wt.% in Mineralöl, 29.1 mmol, 1.5 Äq.) Natriumhydrid wurden unter Argonatmosphäre in 41.0 mL trockenem THF vorgelegt und 6.01 mL (6.01 g, 29.1 mmol, 1.5 Äq.) Ethyl-2-(diethoxyphosphoryl)acetat, gelöst in 21.0 mL trockenem THF, wurden langsam bei 0 °C zugetropft. Anschließend wurden 6.70 g (19.4 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **I-93**, gelöst in 21.0 mL trockenem THF, zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung für vier Stunden bei 0 °C gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (50 mL). Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 mL) und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (CH/EA 9:1 → 7:3) gereinigt. Das Produkt **I-94** wurde in einer Ausbeute von 72% (5.79 g, 14.0 mmol) in Form einer gelbfarbenen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.48$ (CH/EA = 95:5) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.25 – 7.09 (m, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 1H), 6.69 – 6.55 (m, 1H), 5.87 – 5.71 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 6H), 1.36 – 1.21 (m, 6H), 0.98 – 0.92 (m, 15H), 0.89 (t,

$J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.6, 147.3, 146.5, 144.4, 120.1, 60.4, 29.3, 27.4, 13.8, 9.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[52]

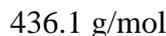
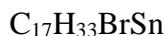
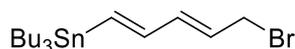
(2E,4E)-5-(Tributylstannyl)penta-2,4-dien-1-ol (I-86)



6.32 g (15.2 mmol, 1.00 Äq.) des Esters **I-94** wurden in 32 mL Dichlormethan gelöst und bei -78 °C wurden 35.5 mL (1.2 M in Toluol, 30.1 g, 42.6 mmol, 2.80 Äq.) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung über einen Zeitraum von 40 Minuten zugegeben. Nachdem das Gemisch für weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter, wässriger Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung (60 mL) und die Lösung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wurden 7.1 mL Glycerin (0.2 mL/mL DIBAL-H) zugegeben und die Lösung für 18 Stunden gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 25 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 9:1 \rightarrow 8:2) gereinigt. Der Alkohol **I-86** wurde in einer Ausbeute von 65% (3.70 g, 9.92 mmol) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

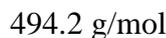
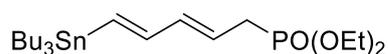
DC: $R_f = 0.19$ (CH/EA = 8:2) [UV, KMnO_4]. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.62 – 6.44 (m, 1H), 6.33 – 6.14 (m, 2H), 5.80 (dt, $J = 15.2, 5.9$ Hz, 1H), 4.20 (td, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 6H), 1.36 – 1.16 (m, 6H), 0.96 – 0.72 (m, 15H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 146.1, 135.3, 134.8, 130.9, 63.5, 29.2, 27.4, 13.8, 9.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[187]

((1E,3E)-5-Bromopenta-1,3-dien-1-yl)tributylstannan (I-85)

0.62 g (3.5 mmol, 1.30 Äq.) *N*-Bromsuccinimid wurden in 19 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst und die Lösung wurde auf -20 °C gekühlt. Anschließend wurden 0.21 mL (0.31 g, 4.9 mmol, 1.83 Äq.) Dimethylsulfid über fünf Minuten langsam zugegeben. Nachdem die Reaktionsmischung für 15 Minuten bei -20 °C gerührt wurde, wurden 1.00 g (2.68 mmol, 1.00 Äq.) des Alkohols I-86, gelöst in 4.0 mL trockenem Dichlormethan, über 10 Minuten zugegeben. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) beendet. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser (3 x 20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt von I-85 ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt umgesetzt.

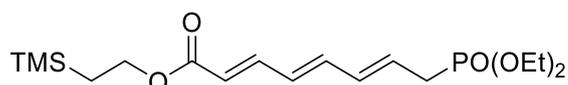
DC: $R_f = 0.86$ (CH/EA = 9:1) [UV, KMnO_4].

Diethyl-((2E,4E)-5-(tributylstannyl)penta-2,4-dien-1-yl)phosphonat (I-84)

1.51 g (3.46 mmol, 1.00 Äq.) des Bromids I-85 wurden in 49.0 mL Acetonitril gelöst und 0.930 mL (900 mg, 5.19 mmol, 1.50 Äq.) Triethylphosphit zugegeben. Die Lösung wurde für 18 Stunden bei 50 °C gerührt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH/EA 7:3) gereinigt und das Produkt I-84 in einer Ausbeute von 76% (1.00 g, 2.03 mmol) über zwei Stufen in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.35$ (CH/EA = 3:7) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.59 – 6.42 (m, 1H), 6.25 – 6.05 (m, 2H), 5.68 – 5.49 (m, 1H), 4.25 – 3.79 (m, 4H), 2.63 (ddd, $J = 22.4, 7.7, 1.4$ Hz, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 6H), 1.39 – 1.19 (m, 12H), 0.94 – 0.79 (m, 15H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 146.1 (d, $J = 4.6$ Hz), 138.5 (d, $J = 14.8$ Hz), 134.1 (d, $J = 4.4$ Hz), 120.9 (d, $J = 12.3$ Hz), 62.1 (d, $J = 6.7$ Hz), 29.2, 27.4, 16.6 (d, $J = 6.0$ Hz), 13.8, 9.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2924, 2871, 2852, 1717, 1638, 1561, 1462, 1417, 1391, 1376, 1288, 1251, 1163, 1096, 1023, 999, 957, 869, 837, 799, 777, 748, 690, 658, 594, 512, 450, 431. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₁H₄₄O₃PSn⁺ [M+H⁺]: 495.2074, gefunden 495.2045.

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2E,4E,6E)-8-(diethoxyphosphoryl)octa-2,4,6-trienoat (Fragment A)



C₁₇H₃₁O₅PSi

374.5 g/mol

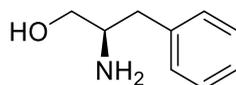
500 mg (1.01 mmol, 1.0 Äq.) des Stannans I-**84** und 333 mg (1.12 mmol, 1.1 Äq.) des Iodids I-**69** wurden unter Argonatmosphäre in 8.20 mL trockenem, entgastem DMF vorgelegt. Anschließend wurden 129 mg (3.04 mmol, 3.0 Äq.) Lithiumchlorid, 47.8 mg (50.7 μ mol, 5 mol%) Pd₂(dba)₃ und 35.3 mg (152 μ mol, 15 mol%) Tri(2-furyl)phosphin, gelöst in 1.40 mL trockenem, entgastem DMF, zugegeben und die Suspension für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung und Ethylacetat (je 10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 8:2 \rightarrow 1:1, dann DCM/MeOH 100:0 \rightarrow 98:2) gereinigt. Fragment A wurde in einer Ausbeute von 82% (312 mg, 833 μ mol) in Form eines gelbfarbenen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.41$ (DCM/MeOH = 98:2) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35 – 7.15 (m, 1H), 6.63 – 6.38 (m, 1H), 6.33 – 6.16 (m, 2H), 5.95 – 5.77 (m, 2H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 4.17 – 3.98 (m, 4H), 2.78 – 2.56 (m, 2H), 1.38 – 1.20 (m, 6H),

1.08 – 0.89 (m, 2H), 0.10 – -0.06 (m, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.2, 144.1 (d, $J = 2.7$ Hz), 139.6 (d, $J = 5.3$ Hz), 134.4 (d, $J = 15.0$ Hz), 129.8 (d, $J = 4.6$ Hz), 127.3 (d, $J = 13.0$ Hz), 121.7 (d, $J = 2.3$ Hz), 62.6, 62.3 (d, $J = 6.8$ Hz), 31.3 (d, $J = 139.6$ Hz), 17.5, 16.6 (d, $J = 5.9$ Hz), -1.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 1704, 1617, 1589, 1444, 1392, 1378, 1299, 1248, 1231, 1181, 1153, 1130, 1097, 1020, 958, 857, 833, 784, 695. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NaO}_5\text{PSi}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 397.1571, gefunden 397.1580.

2.1.2 Synthese von Fragment B (C9-20)

(*R*)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (I-115)



151.2 g/mol

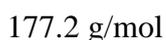
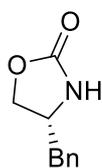
13.9 g (366 mmol, 2.02 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid wurden in 542 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre vorgelegt. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und 30.0 g (182 mmol, 1.00 Äq.) (*D*)-Phenylalanin (I-104) wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei 0 °C und anschließend für weitere 18 Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Suspension wurde erneut auf 0 °C gekühlt und 200 mL einer wässrigen NaOH-Lösung (1 M) wurden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und der Rückstand mit Ethylacetat (3 x 100 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Bei der Zugabe von Diethylether (100 mL) kristallisierte der Rückstand unter Kühlung aus. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Diethylether (3 x 100 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. (*R*)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (I-115) wurde in einer Ausbeute von 94% (25.8 g, 170 mmol) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.05$ (CH/EA = 7:3) [KMnO_4 , UV]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +18.2 ($c = 1.04$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 3.65 (dd,

$J = 10.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.18 – 3.01 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.15 (bs, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 138.6, 129.4, 128.8, 126.6, 66.3, 54.4, 40.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3356, 3297, 3021, 2874, 2819, 2785, 2740, 2701, 1643, 1574, 1492, 1464, 1453, 1435, 1379, 1360, 1337, 1121, 1088, 1063, 1029, 992, 960, 905, 854, 831, 751, 696, 591, 552, 484, 461, 417. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 152.1070, gefunden 152.1071.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[188]

(*R*)-4-Benzoyloxazolidin-2-on (I-116)

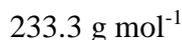
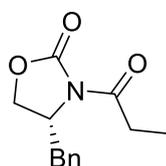


11.3 g (74.6 mmol, 1.0 Äq.) (*R*)-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol (I-115) wurde in 149 mL Toluol gelöst und 57.0 mL einer wässrigen KOH-Lösung (2.6 M) wurden zugegeben. Bei 0 °C wurden 11.5 mL (14.1 g, 149 mmol, 2.0 Äq.) Chlorameisensäuremethylester, gelöst in 50 mL Toluol, zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Toluol (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde auf 100 mL eingengt und es wurden 1.03 g (7.46 mmol, 10 mol%) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Die Suspension wurde für 18 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (100 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Zugabe von Petrolether/Ethylacetat (8:2) auskristallisiert. Das Produkt I-116 wurde in einer Ausbeute von 82% (10.8 g, 61.1 mmol) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ (CH/EA = 3:7) [KMnO₄, UV]. $[\alpha]_D^{20}$: +49.8 ($c = 1.03$, CH₂Cl₂). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.48 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 2.90 (dd, $J = 13.6, 5.8$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.5, 5.8$ Hz, 1H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 136.1, 129.2, 129.1, 127.4, 69.8, 53.9, 41.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3281, 3259, 2980, 2949, 2922, 1749, 1706, 1495, 1474, 1454, 1403, 1365, 1299, 1243, 1095, 1062, 1019, 942, 899, 772, 756, 706, 642, 549, 527, 483, 430. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₀H₁₁NNaO₂⁺ [M+Na⁺]: 200.0682, gefunden 200.0688.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[57]

(*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (I-102)



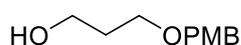
Es wurden 21.7 g (122 mmol, 1.0 Äq.) (*R*)-4-Benzylloxazolidin-2-on (I-116) in 544 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Bei -78 °C wurden 53.9 mL (2.5 M in Hexan, 37.3 g, 135 mmol, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium zugetropft und die Lösung für 20 Minuten gerührt. Anschließend wurden 11.8 mL (12.5 g, 135 mmol, 1.1 Äq.) Propionylchlorid, gelöst in 61.0 mL trockenem THF, bei -78 °C zugetropft und die Lösung für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 200 mL gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktion abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 9/1 → 7:3) gereinigt. Das Produkt I-102 wurde in einer Ausbeute von 93% (26.6 g, 114 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄, UV]. $[\alpha]_D^{20}$: -75.2 ($c = 1.11$, CH₂Cl₂). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 4.79 – 4.60 (m, 1H), 4.31 – 4.01 (m, 2H), 3.34 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.10 –

2.89 (m, 2H), 2.80 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H), 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.2, 153.6, 135.5, 129.6, 129.1, 127.5, 66.4, 55.3, 38.1, 29.3, 8.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3028, 2980, 2940, 2881, 1771, 1697, 1604, 1496, 1480, 1453, 1371, 1290, 1209, 1135, 1116, 1077, 1050, 1006, 955, 918, 840, 804, 760, 741, 700, 626, 593, 561, 503. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 256.0944, gefunden 256.0945.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[58]

3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol (I-117)



196.2 g/mol

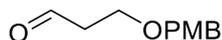
12.3 mL (12.9 g, 0.170 mol, 1.0 Äq.) Propan-1,3-diol (I-105) wurden in 170 mL DMF unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend wurden bei 0 °C portionsweise 6.80 g (60 wt.% in Mineralöl, 0.170 mmol, 1.0 Äq.) Natriumhydrid zugegeben und die Suspension für 20 Minuten gerührt. 22.9 mL (0.170 mmol, 1.0 Äq.) 4-Methoxybenzylchlorid und 1.88 g (5.10 mmol, 3 mol%) Tetrabutylammoniumiodid wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für weitere 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 18 Stunden gerührt. Durch die Zugabe von 500 mL Wasser wurde die Reaktion beendet und es folgte eine Extraktion mit Diethylether (3 x 200 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 7:3 → 1:1) gereinigt. Der Alkohol I-117 wurde in einer Ausbeute von 43% (14.3 g, 72.9 mmol) in Form einer gelbfarbenen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.19$ (CH/EA = 7:3) [KMnO_4]. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.31 – 7.22 (m, 2H), 6.96 – 6.84 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.15 (bs, 1H), 1.88 (p, $J = 5.8$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.4, 130.3, 129.4, 114.0, 73.1, 69.3, 62.2, 55.4, 32.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3394, 2999, 2935, 2861, 2837, 1611, 1585, 1511, 1463, 1441, 1421, 1363,

1301, 1243, 1210, 1173, 1081, 1030, 972, 816, 754, 708, 637, 579, 512. **HRMS** (ESI): berechnet für $C_{11}H_{16}NaO_3^+$ [$M+Na^+$]: 219.0998, gefunden 219.0992.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[62]

3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propanal (I-103)



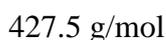
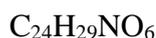
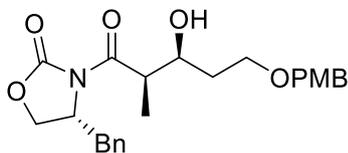
194.2 g/mol

9.26 mL (13.7 g, 110 mmol, 1.5 Äq.) Oxalylchlorid wurden unter Argonatmosphäre in 220 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden 12.8 mL (14.0 g, 179 mmol, 2.5 Äq.) DMSO, gelöst in 43.0 mL trockenem Dichlormethan, bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft und die Lösung für 30 Minuten gerührt. Danach wurden eine Lösung von 14.1 g (71.9 mmol, 1.0 Äq.) 3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol (I-117), gelöst in 55.0 mL trockenem Dichlormethan, zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach der Zugabe von 39.8 mL (29.1 g, 0.287 mol, 4.0 Äq.) Triethylamin wurde die Lösung für 10 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde das Gemisch mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und nacheinander mit Wasser, Salzsäure (2 M), gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EA 9:1 \rightarrow 7:3) gereinigt und der Aldehyd I-103 in einer Ausbeute von 78% (10.9 g, 56.3 mmol) in Form einer gelbfarbenen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ (CH/EA = 7:3) [$KMnO_4$]. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.81 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.56 – 7.02 (m, 2H), 6.99 – 6.66 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.97 – 3.35 (m, 5H), 2.70 (td, $J = 6.1, 1.9$ Hz, 2H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 201.3, 159.5, 130.1, 129.5, 114.0, 73.1, 63.7, 55.4, 44.1. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2998, 2958, 2935, 2904, 2862, 2836, 1723, 1696, 1611, 1585, 1510, 1463, 1442, 1422, 1394, 1362, 1301, 1243, 1173, 1157, 1139, 1083, 1029, 957, 814, 756, 708, 637, 569, 514. **HRMS** (ESI): berechnet für $C_{11}H_{14}NaO_3^+$ [$M+Na^+$]: 217.0837, gefunden 217.0835.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[62]

(R)-4-Benzyl-3-((2R,3S)-3-hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on (I-118)

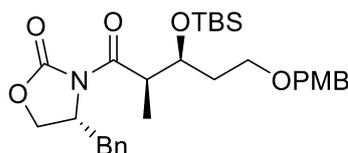


In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer wurden 14.4 g (61.9 mmol, 1.1 Äq.) (R)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (I-102) in 125 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre vorgelegt. Bei 0 °C wurden 67.5 mL (67.5 mmol, 1 M in Dichlormethan, 1.2 Äq.) Dibutyl(((trifluoromethyl)sulfonyl)-oxy)boran so zugegeben, dass die Innentemperatur 2 °C nicht überstieg, wobei die Lösung eine weinrote Farbe annahm. Anschließend wurden 12.8 mL (13.1 g, 73.2 mmol, 1.3 Äq.) DIPEA erneut so zugegeben, dass die Innentemperatur 2 °C nicht überstieg, wobei die Farbe von weinrot zu hellgelb wechselte. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 10.9 g (56.3 mmol, 1.0 Äq.) 3-((4-Methoxybenzyl)-oxy)propanal (I-103), gelöst in 25 mL trockenem Dichlormethan, wurden so zugetropft, dass die Innentemperatur -75 °C nicht überstieg. Das Reaktionsgemisch wurde für eineinhalb Stunden bei -78 °C gerührt und anschließend innerhalb von 30 Minuten auf 0 °C erwärmt und weitere 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung (50 mL) gefolgt von Methanol (170 mL) abgebrochen. Es wurde eine Mischung aus einer Wasserstoffperoxid-Lösung (35% in Wasser, 30 mL) und Methanol (55 mL) hinzugefügt und für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand mit Ethylacetat (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (1 M), gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 8:2 → 1:1) gereinigt. Der Alkohol I-118 wurde in einer Ausbeute von 81% (19.6 g, 45.7 mmol, *d.r.* 94:6) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.21$ (CH/EA = 7:3) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -46.9 ($c = 1.28$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.44 – 7.04 (m, 5H), 6.97 – 6.70 (m, 4H), 4.75 – 3.77 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.25 – 4.09 (m, 3H), 3.88 – 3.77 (m, 4H), 3.75 – 3.55 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.29 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 176.7, 159.4, 153.2, 135.3, 130.2, 129.5, 129.5, 129.0, 127.5, 113.9, 73.0, 70.6, 68.1, 66.3, 55.4, 55.3, 42.7, 37.9, 33.8, 11.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3479, 2934, 2862, 2837, 1774, 1691, 1611, 1585, 1512, 1479, 1454, 1382, 1364, 1301, 1242, 1206, 1176, 1090, 1030, 1011, 968, 818, 760, 749, 700, 637, 589, 571, 506. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₄H₂₉NNaO₆⁺ [M+Na⁺]: 450.1887, gefunden 450.1887.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[59]

(R)-4-Benzyl-3-((2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on (I-101)



C₃₀H₄₃NO₆Si

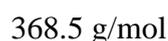
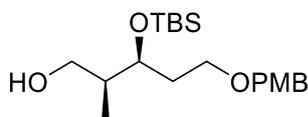
541.8 g/mol

19.6 g (0.045 mol, 1.00 Äq.) des Alkohols **I-118** wurden in 23 mL DMF gelöst und mit 18.7 g (0.274 mol, 6.00 Äq.) Imidazol versetzt. Anschließend wurden 20.7 g (0.137 mol, 3.00 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (200 mL) wurde die Reaktion beendet und anschließend wurde die Lösung mit Diethylether (150 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1 → 8:2) gereinigt. Der Silylether **I-101** wurde in einer Ausbeute von 93% (23.1 g, 42.6 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.61$ (CH/EA = 7:3) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -60.0 ($c = 1.03$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37 – 7.14 (m, 7H), 6.89 – 6.80 (m, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 4.43 – 4.27 (m, 2H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (dt, $J = 9.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.48 (dt, $J = 9.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1H), 1.98 – 1.75 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.7, 159.2, 153.1, 135.6, 130.9, 129.6, 129.4, 129.0, 127.4, 113.9, 72.7, 71.2, 66.1, 66.0, 55.7, 55.4, 43.3, 37.9, 35.3, 26.0, 18.2, 13.8, -4.2, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2929, 2884, 2855, 1778, 1693, 1612, 1585, 1512, 1461, 1381, 1360, 1349, 1300, 1245, 1207, 1179, 1103, 1034, 1005, 968, 938, 833, 773, 701, 665, 636, 591, 571, 506. **HRMS** (ESI): berechnet für C₃₀H₄₃NNaO₆Si⁺ [M+Na⁺]: 564.2752, gefunden 564.2748.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[59]

(2*S*,3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpentan-1-ol (I-119)



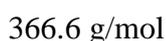
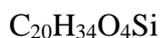
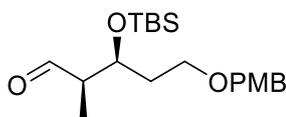
Es wurden 1.40 g (1.90 mmol, 1.0 Äq.) des Silylethers I-101 in einem Gemisch aus 22 mL Diethylether und 1.4 mL Methanol unter Argonatmosphäre gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und 169 mg (7.75 mmol, 4.0 Äq.) Lithiumborhydrid zugegeben. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei 0 °C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Anschließend wurde das Gemisch erneut auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch die Zugabe von Salzsäure (0.25 M, 10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 9:1 → 7:3)

gereinigt. Der primäre Alkohol I-119 wurde in einer Ausbeute von 70% (490 mg, 1.33 mmol) in Form eines gelbfarbenen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.55$ (CH/EA = 7:3) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -9.6 ($c = 1.04$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30 – 7.17 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 4.48 – 4.28 (m, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (dd, $J = 10.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 0.91 – 0.83 (m, 9H), 0.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 130.7, 129.4, 113.9, 73.0, 72.8, 67.0, 65.9, 55.4, 40.1, 32.5, 26.0, 18.1, 12.6, -4.3, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3453, 2954, 2929, 2883, 2856, 1612, 1586, 1513, 1462, 1442, 1406, 1385, 1360, 1301, 1248, 1173, 1089, 1037, 939, 835, 774, 668, 567, 515. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₀H₃₆NaO₄Si⁺ [M+Na⁺]: 391.2275, gefunden 391.2278.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[59]

(2S,3S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpentan-1-ol (I-100)



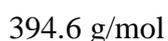
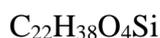
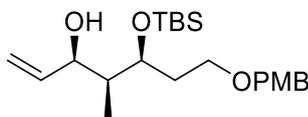
1.13 mL (1.67 g, 13.1 mmol, 1.5 Äq.) Oxalylchlorid wurden unter Argonatmosphäre in 27 mL trockenem Dichlormethan gelöst, 1.56 mL (1.71 g, 21.9 mmol, 2.5 Äq.) DMSO, gelöst in 5.0 mL trockenem Dichlormethan, bei -78 °C zugegeben und die Lösung für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 3.23 g (8.76 mmol, 1.00 Äq.) des Alkohols I-119, gelöst in 7.0 mL trockenem Dichlormethan, zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Nach der Zugabe von 4.86 mL (3.55 g, 35.1 mmol, 4.0 Äq.) Triethylamin wurde die Lösung für 10 Minuten bei -78 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 50 mL Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit Wasser, Salzsäure (2 M), gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt.

Der Rückstand wurde säulenchromato-graphisch (CH/EA 9:1 → 7:3) gereinigt und der Aldehyd **I-100** in einer Ausbeute von 70% (2.25 g, 6.14 mmol) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.62$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +1.2 ($c = 1.12$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.32 – 7.08 (m, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 2H), 4.44 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 – 3.03 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 1H), 1.85 – 1.64 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 205.3, 159.4, 130.5, 129.4, 114.0, 72.8, 69.5, 66.5, 55.4, 51.8, 34.8, 25.9, 18.2, 8.1, -4.3, -4.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2929, 2884, 2855, 1725, 1688, 1612, 1586, 1512, 1462, 1442, 1386, 1361, 1301, 1246, 1173, 1081, 1034, 1004, 954, 940, 832, 772, 667, 514. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₀H₃₄NaO₄Si⁺ [M+Na⁺]: 389.2119, gefunden 389.2120.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[59]

(3*R*,4*S*,5*S*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylhept-1-en-3-ol (I-120a**)**

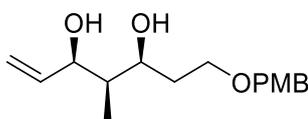


Zunächst wurden 19.9 mL (19.5 g, 19.9 mmol, 1 M in THF, 1.3 Äq.) einer Vinylmagnesiumbromid-Lösung (**I-99**) unter Argonatmosphäre in 46 mL trockenem THF vorgelegt. Bei 0 °C wurden 5.60 g (15.3 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **I-100**, gelöst in 36 mL trockenem THF, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Allylkohol **I-120a** wurde in einer Ausbeute von 64% (3.88 g, 9.83 mmol) in Form einer farblosen

Flüssigkeit erhalten. Das andere Diastereomer I-**120b** konnte in einer Ausbeute von 18% (1.10 g, 2.79 mmol) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden.

DC: $R_f = 0.52$ (CH/EA = 7:3) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +10.2 ($c = 1.06$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 5.83 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 5.2$ Hz, 1H), 5.26 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.12 (dt, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 4.01 (ddd, $J = 7.5, 5.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 1.93 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 140.3, 130.6, 129.4, 114.5, 114.0, 75.0, 74.0, 72.8, 66.7, 55.4, 41.7, 34.7, 26.0, 18.2, 7.3, -3.8, -4.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3445, 2954, 2929, 2885, 2855, 1612, 1586, 1512, 1462, 1441, 1386, 1361, 1301, 1246, 1172, 1085, 1034, 1003, 920, 832, 773, 666, 570, 513. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₂H₃₈NaO₄Si⁺ [M+Na⁺]: 417.2432, gefunden 417.2433.

(3R,4R,5S)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-4-methylhept-1-ene-3,5-diol (I-98)

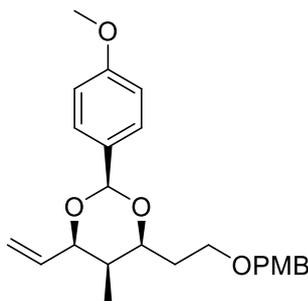


280.4 g/mol

6.70 g (16.9 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols I-**120a** wurden in 170 mL Methanol gelöst und 420 mg (2.21 mmol, 13 mol%) *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugegeben. Das Gemisch wurde für zwei Stunden bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt, das Reaktionsgemisch in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 1:1) gereinigt. Das Diol I-**98** wurde in einer Ausbeute von 90% (4.30 g, 15.3 mmol) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.37$ (CH/EA = 6:4) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +30.4 ($c = 1.06$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 5.85 (ddd, $J = 17.3, 10.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.27 (td, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.14 (dt, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 4.12 (td, $J = 9.5, 2.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (dt, $J = 9.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.63 (dt, $J = 9.3, 3.9$ Hz, 1H), 2.91 (bs, 2H), 2.00 – 1.86 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 0.93 (s, 1H), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.5, 139.9, 130.1, 129.5, 114.5, 114.1, 77.0, 76.1, 73.2, 69.4, 55.4, 42.6, 34.8, 5.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3396, 2940, 2861, 2837, 1611, 1585, 1511, 1461, 1440, 1422, 1359, 1301, 1244, 1210, 1173, 1151, 1087, 1031, 993, 973, 922, 817, 756, 798, 637, 570, 513. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₆H₂₄NaO₄⁺ [M+Na⁺]: 303.1567, gefunden 303.1568.

(4*S*,5*R*,6*R*)-4-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-6-vinyl-1,3-dioxan (I-122)



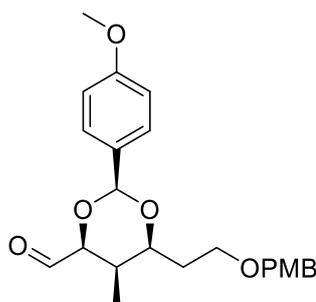
398.5 g/mol

4.07 g (14.5 mmol, 1.0 Äq.) des Diols I-98 wurden in 77 mL Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden 3.71 mL (3.97 g, 21.8 mmol, 1.5 Äq.) 1-(Dimethoxymethyl)-anisol und 268 mg (1.04 mmol, 7 mol%) PPTS nacheinander zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Das Produkt I-122 wurde in einer Ausbeute von 95% (5.77 g, 13.1 mmol, 95% Reinheit, *d.r.* >99:1) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (CH/EA = 7:3) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -27.2 ($c = 1.01$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.46 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.94 – 6.72 (m,

4H), 5.82 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.32 (dd, $J = 17.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 17.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J = 11.5$ Hz, 3H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 1H), 1.58 – 1.51 (m, 1H), 0.96 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 160.0, 159.3, 136.9, 132.1, 130.7, 129.4, 127.6, 115.3, 114.5, 113.7, 101.3, 81.3, 77.4, 72.8, 66.2, 55.4, 55.4, 35.9, 33.3, 6.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3066, 2954, 2935, 2903, 2857, 2836, 1697, 1684, 1612, 1587, 1511, 1461, 1441, 1423, 1394, 1361, 1346, 1301, 1244, 1214, 1169, 1160, 1097, 1066, 1029, 927, 870, 786, 757, 735, 702, 635, 596, 576, 515, 440. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NaO}_5^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 421.1985, gefunden 421.1985.

(4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (I-97)



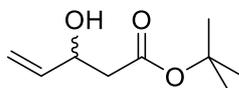
400.5 g/mol

5.50 g (10.1 mmol, 1.0 Äq.) des Alkens I-122 wurden in einem Gemisch aus 77 mL 1,4-Dioxan und 25 mL Wasser (3:1) gelöst. Anschließend wurden nacheinander 2.36 mL (2.17 g, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) 2,6-Lutidin, 8.65 g (40.0 mmol, 4.0 Äq.) Natriumperiodat und 1.22 mL (4% in Wasser, 0.20 mmol, 2.0 mol%) einer OsO_4 -Lösung zugegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan (3 x 20 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (50 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch

(CH/EA 8:2) gereinigt. Das Produkt **I-97** wurde in einer Ausbeute von 66% (2.64 g, 6.59 mmol) in Form eines gelbfarbenen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.41$ (CH/EA = 6:4) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -58.6 ($c = 1.16$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.69$ (s, 1H), 7.54 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 6.98 – 6.58 (m, 4H), 5.55 (s, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.11 (ddd, $J = 8.9, 4.5, 2.2$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (ddd, $J = 9.4, 8.3, 4.9$ Hz, 1H), 3.53 (dt, $J = 9.4, 5.5$ Hz, 1H), 2.03 (qt, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 202.4, 160.3, 159.4, 130.6, 130.5, 129.4, 129.4, 129.4, 127.7, 113.9, 113.9, 113.8, 101.7, 84.9, 72.8, 65.8, 55.4, 55.4, 33.5, 32.8, 7.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2934, 2911, 2857, 2836, 1735, 1612, 1586, 1512, 1461, 1441, 1402, 1370, 1345, 1301, 1243, 1171, 1148, 1107, 1092, 1070, 1028, 1009, 997, 883, 826, 771, 757, 735, 710, 655, 634, 571, 545, 514, 479, 442, 415. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₃H₂₈NaO₆⁺ [M+Na⁺]: 423.1778, gefunden 423.1777.

tert-Butyl 3-hydroxypent-4-enoat (I-81)



172.2 g/mol

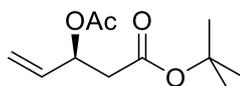
Zunächst wurden 57.3 mL (0.409 mol, 1.37 Äq.) Diisopropylamin in 500 mL THF vorgelegt und die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 163 mL (2.5 M in Hexan, 113 g, 0.409 mol, 1.37 Äq.) *n*-Butyllithium über zehn Minuten zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch für 30 Minuten bei -78 °C gerührt wurde, wurden 40.0 mL (0.298 mol, 1.00 Äq.) *tert*-Butylacetat (**I-83**) zugegeben und die Lösung für eineinhalb Stunden bei -78 °C gerührt. Nach Zugabe von 21.9 mL (0.328 mmol, 1.10 Äq.) Acrolein (**I-82**), wurde das Gemisch erneut für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Eine Vakuumdestillation (120 °C, 4 mbar)

lieferte das Produkt **I-81** in einer Ausbeute von 61% (31.2 g, 181 mmol) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.26$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.87 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.14 (dt, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.57 – 4.30 (m, 1H), 3.10 (bs, 1H), 2.50 (dd, $J = 16.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 16.2, 8.2$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.8, 139.1, 115.3, 81.6, 69.2, 42.2, 28.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[189]

***tert*-Butyl-(*S*)-3-acetoxypent-4-enoat (I-123)**

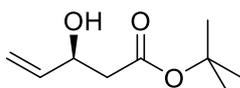


214.3 g/mol

15.00 g (87.1 mmol, 1.00 Äq.) *tert*-Butyl 3-hydroxypent-4-enoat (**I-81**) wurden unter Argonatmosphäre in 300 mL Pentan gelöst. Anschließend wurden 14.40 g Molekularsieb (4 Å, 165 mg pro mmol Substrat, 1.00 Äq.), 9.60 g Amano-Lipase (55 mg pro mmol Substrat, 2.00 Äq.) und 24.2 mL (22.5 g, 0.261 mmol, 3.00 Äq.) Vinylacetat nacheinander zugegeben. Die Suspension wurde für drei Stunden bei 30 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingengt, wobei die Wasserbadtemperatur 45 °C und der Druck mindestens 40 mbar betrug. Nach säulenchromatographischen Reinigung (CH/EA 9:1 → 1:1) des Rückstands wurde das Produkt **I-123** in einer Ausbeute von 50% (9.35 g, 43.6 mmol) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten. Der Enantiomerenüberschuss wurde nach der nächsten Stufe bestimmt.

DC: $R_f = 0.51$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.82 (ddd, $J = 17.0, 10.5, 6.2$ Hz, 1H), 5.62 – 5.57 (m, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 5.23 – 5.17 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 15.3, 8.1$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 15.3, 5.7$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.9, 169.1, 135.4, 117.4, 81.2, 71.2, 40.9, 28.2, 21.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[190]

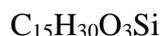
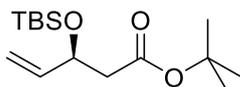
***tert*-Butyl-(*S*)-3-hydroxypent-4-enoat (I-114)**

172.2 g/mol

8.41 g (39.3 mmol, 1.00 Äq.) *tert*-Butyl-(*S*)-3-acetoxypent-4-enoat (I-123) wurden in 81 mL Methanol vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 10.8 g (78.4 mmol, 2.00 Äq.) Kaliumcarbonat wurden dazugegeben. Die Suspension wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, filtriert und mit Ethylacetat (50 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und erneut filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Das Produkt I-114 konnte in einer Ausbeute von 73% (4.92 g, 28.6 mmol, 95% ee) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten werden.

DC: $R_f = 0.25$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.87 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.14 (dt, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.59 – 4.40 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.51 (dd, $J = 16.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 16.2, 8.2$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.8, 139.1, 115.3, 81.6, 69.2, 42.3, 28.3. **HPLC:** Säule: CHIRALPAK IA, Heptan/EtOH 95:5, flow 0.8 mL/min, 220 nm; 95% ee ((*S*)-Enantiomer $t_r = 6.75$ min; (*R*)-Enantiomer $t_r = 7.65$ min; Racemat: 6.81 min; 7.71 min).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[191]

***tert*-butyl-(*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enoat (I-113)**

286.5 g/mol

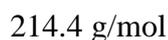
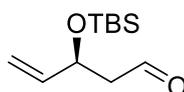
4.93 g (28.6 mmol, 1.00 Äq.) des Alkohols I-114 wurden in 29 mL DMF vorgelegt. Nacheinander wurden 5.85 g (85.9 mmol, 3.00 Äq.) Imidazol und 6.47 g (42.9 mmol, 1.50 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben. Das Gemisch wurde für 18 Stunden

bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktion durch Zugabe von Wasser (50 mL) beendet und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (CH/EA 9:1) des Rückstands ergab den Silylether **I-113** in einer Ausbeute von 91% (7.47 g, 26.1 mmol) in Form einer farblosen Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.51$ (CH/EA = 95:5) [KMnO_4]. **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.2$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.05 (dt, $J = 10.4, 1.7$ Hz, 1H), 4.63 – 4.44 (m, 1H), 2.46 (dd, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 14.7, 5.8$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.5, 140.7, 114.5, 80.6, 71.0, 45.0, 28.3, 26.0, 18.3, -4.2, -4.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[192]

(S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal (I-80)

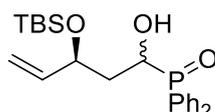


8.58 g (29.9 mmol, 1.00 Äq.) des Silylethers **I-113** wurden in 300 mL Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 27.5 mL (1.2 M in Toluol, 23.6 g, 32.9 mmol) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung wurden langsam zugetropft. Nachdem die Lösung eine Stunde bei -78 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur aufgewärmt wurde, wurde die Reaktion durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung (110 mL) und Ethylacetat (30 mL) beendet. Es wurden 5.5 mL Glycerin (0.2 mL/mL DIBAL-H) zugegeben und die Lösung für 18 Stunden gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan (3 x 50 mL) wurden die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 9:1 \rightarrow 8:2) gereinigt. Der Aldehyd **I-80** wurde in einer Ausbeute von 84% (5.40 g, 25.2 mmol) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.49$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.78 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.88 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 5.26 (dt, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.12 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.73 – 4.49 (m, 1H), 2.61 (ddd, $J = 15.7, 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 15.7, 5.0, 2.2$ Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 201.6, 140.2, 115.0, 69.6, 51.4, 25.9, 18.3, -4.2, -4.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[193]

(S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-(diphenylphosphoryl)pent-4-en-1-on (2-7)



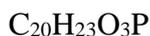
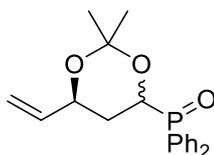
C₂₃H₃₃O₃PSi

416.6 g/mol

5.40 g (25.2 mmol, 1.00 Äq.) des Aldehyds I-**80** wurden unter Argonatmosphäre in 63 mL THF gelöst und 4.94 g (24.4 mmol, 1.00 Äq.) Diphenylphosphanoxid wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (DCM/EA 4:6) gereinigt und das Phosphanoxid I-**112** wurde in einer Ausbeute von 96% (10.1 g, 24.3 mmol, *d.r.* 60:40) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (DCM/EA = 4:6) [KMnO₄, UV]. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.01 – 7.65 (m, 4H), 7.60 – 7.38 (m, 6H), 5.84 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 4.9$ Hz, 0.6H), 5.75 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz, 0.4H), 5.27 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 0.6H), 5.22 – 5.12 (m, 1H), 5.06 (dt, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 0.4H), 4.82 (dt, $J = 11.7, 2.1$ Hz, 0.6H), 4.68 (ddd, $J = 11.0, 3.8, 1.5$ Hz, 0.4H), 4.63 – 4.55 (m, 0.6H), 4.52 – 4.43 (m, 0.4H), 2.18 – 2.10 (m, 0.4H), 2.03 – 1.96 (m, 0.6H), 1.92 – 1.83 (m, 0.6H), 1.79 – 1.68 (m, 0.4H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.08 (s, 1H), 0.04 (s, 1H), 0.02 (s, 2H), 0.02 (s, 2H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 140.7, 139.0, 132.4, 132.4, 132.4, 132.4, 132.1, 132.0, 131.8, 131.7, 131.7, 131.7, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 115.5, 115.5, 75.7, 75.6, 72.6, 72.5, 70.5, 69.9, 68.5, 67.9, 37.8, 36.3, 26.0, 25.9, 18.2, 18.2, -3.9, -4.5, -4.6, -5.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[44]

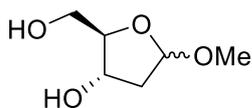
((6*S*)-2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphanoxid (I-62a)

342.4 g/mol

10.0 g (24.0 mmol, 1.00 Äq.) des Phosphanoxids I-**112** wurden in 240 mL Methanol gelöst und 594 mg (3.12 mmol, 0.13 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat wurden hinzugefügt. Die Lösung wurde für zweieinhalb Stunden bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand in 75.3 mL (75.3 g, 0.600 mol, 25.0 Äq.) 2,2-Dimethoxypropan gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei einem Druck von 330 mbar und einer Wasserbadtemperatur von 45 °C am Rotationsverdampfer rotiert. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (DCM/EA 4:6) gereinigt. Das Produkt I-**62a** wurde in einer Ausbeute von 96% (7.88 g, 23.0 mmol, *d.r.* 56:44) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: R_f = 0.64 (DCM/EA = 4:6) [KMnO₄, UV]. **¹H-NMR** (600 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 8.25 – 7.93 (m, 4H), 7.15 – 7.06 (m, 6H), 5.67 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 5.3 Hz, 0.3H), 5.58 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 5.1 Hz, 0.7H), 5.13 – 4.99 (m, 1H), 4.93 – 4.81 (m, 1H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 0.3H), 4.15 – 4.01 (m, 0.7H), 2.42 – 2.30 (m, 0.3H), 2.12 – 2.04 (m, 0.7H), 2.03 – 1.93 (m, 0.3H), 1.76 – 1.62 (m, 0.7H), 1.37 (s, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.22 (s, 1H), 1.14 (s, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, C₆D₆) δ [ppm] = 138.6, 138.4, 132.9, 132.9, 132.8, 132.7, 131.9, 131.9, 131.8, 131.8, 131.7, 131.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 114.8, 114.5, 101.5, 101.4, 99.5, 99.5, 70.2, 70.1, 69.7, 69.1, 67.7, 67.7, 66.4, 65.7, 31.1, 30.2, 30.0, 25.1, 25.0, 19.1.

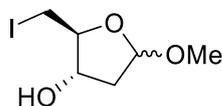
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[44]

(2R,3S)-2-(hydroxymethyl)-5-methoxytetrahydrofuran-3-ol (I-125)

148.2 g/mol

3.00 g (22.4 mmol, 1.0 Äq.) 2-Deoxy-*D*-ribose (I-124) wurden in 38 mL Methanol gelöst und 0.111 mL (1.57 mmol, 7 mol%) Acetylchlorid wurden hinzugefügt. Nachdem das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden 1.32 g (15.7 mmol, 0.7 Äq.) Natriumhydrogencarbonat zugegeben und die Suspension für weitere fünf Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Methanol (3 x 10 mL) gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer *in vacuo* bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C eingeeengt wurde. Das Produkt I-125 wurde ohne weitere Aufreinigung in quantitativer Ausbeute (3.30 g, 22.3 mmol, *d.r.* 58:42) in Form eines orangefarbenen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (DCM/MeOH = 9:1) [KMnO_4]. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.14 – 5.05 (m, 2H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 4.03 (q, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.74 – 3.57 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.03 – 2.53 (m, 4H), 2.26 (ddd, $J = 13.9, 6.9, 2.1$ Hz, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 1H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 105.7, 105.6, 87.6, 87.4, 72.9, 72.2, 63.7, 63.2, 55.5, 55.0, 42.6, 41.7. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[194]

(2S,3S)-2-(Iodomethyl)-5-methoxytetrahydrofuran-3-ol (I-126)

258.1 g/mol

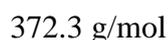
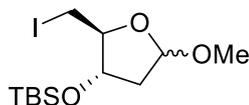
11.0 g (74.3 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols I-125 wurden in 220 mL THF gelöst und 29.2 g (111 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin, 10.1 g (148 mmol, 2.0 Äq.) Imidazol und 28.3 g (111 mmol, 1.5 Äq.) elementares Iod nacheinander zugegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite filtriert, wobei der

Rückstand mehrmals mit Ethylacetat (3 x 30 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 7:3) gereinigt. Das Iodid I-126 wurde in einer Ausbeute von 91% (17.4 g, 67.4 mmol, *d.r.* 67:33) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.19$ (CH/EA = 7:3) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.13 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 5.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.46 (ddd, $J = 10.7, 6.7, 4.1$ Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (dd, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 10.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 2.31 (ddd, $J = 13.6, 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J = 14.0, 6.6, 4.7$ Hz, 1H), 2.12 (ddd, $J = 13.6, 6.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.00 (dd, $J = 14.0, 1.3$ Hz, 1H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 105.9, 105.5, 86.2, 86.1, 75.8, 75.6, 55.4, 55.1, 42.0, 41.0, 7.9, 6.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[194]

***tert*-Butyl(((2*S*,3*S*)-2-(iodomethyl)-5-methoxytetrahydrofuran-3-yl)oxy)dimethylsilan (I-126)**



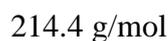
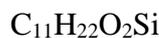
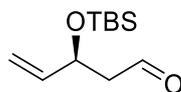
16.7 g (64.8 mmol, 1.0 Äq.) des Iodids I-126 wurden in 263 mL DMF gelöst und die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 5.29 g (77.7 mmol, 1.2 Äq.) Imidazol und 11.7 g (77.7 mmol, 1.2 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, gelöst in 78 mL Dichlormethan, nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Heptan (100 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Silylether I-127 ohne weitere Aufreinigung in einer Ausbeute von 95% (22.9 g, 61.4 mmol, *d.r.* 54:46) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.59$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄, UV]. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.10 (dd, $J = 5.4, 1.9$ Hz, 0.5H), 5.00 (dd, $J = 5.9, 3.0$ Hz, 0.5H), 4.43 – 4.29

(m, 0.5H), 4.00 – 3.87 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 0.5H), 3.47 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 0.5H), 3.39 (s, 1.5H), 3.37 (s, 1.5H), 3.33 – 3.18 (m, 1.5H), 2.48 (ddd, $J = 13.6, 8.6, 5.9$ Hz, 0.5H), 2.21 (ddd, $J = 13.2, 6.6, 1.9$ Hz, 0.5H), 2.06 (ddd, $J = 13.2, 6.2, 5.4$ Hz, 0.5H), 1.84 (ddd, $J = 13.6, 6.0, 3.0$ Hz, 0.5H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 1.5H), 0.08 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 0.07 (s, 1.5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 105.4, 104.2, 86.0, 80.8, 75.7, 75.4, 55.4, 55.4, 42.6, 42.1, 25.9, 25.9, 18.1, 18.0, 8.0, 7.9, -4.4, -4.4, -4.5, -4.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[72]

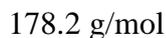
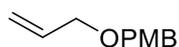
(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal (I-80)



14.0 g (37.6 mmol, 1.0 Äq.) des Silylethers I-127 wurden in einem Gemisch aus THF und Wasser (150 mL, 4:1) gelöst und 24.6 g (376 mmol, 10.0 Äq.) aktiviertes Zinkpulver wurden hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 90 Minuten unter Rückfluss gerührt und der Feststoff über Celite abfiltriert. Der Rückstand wurde mit Diethylether (3 x 50 mL) gewaschen und das Filtrat mit Wasser (100 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Der Aldehyd I-80 wurde nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 98% (7.90 g, 36.8 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.77 (dd, $J = 2.7, 2.2$ Hz, 1H), 5.87 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 5.26 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.12 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J = 15.7, 6.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 15.7, 5.0, 2.2$ Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 201.7, 140.1, 115.0, 69.6, 51.4, 25.9, 18.2, -4.2, -4.9.

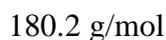
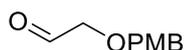
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[190]

1-((Allyloxy)methyl)-4-methoxybenzol (I-128)

4.63 g (60 wt.% in Mineralöl, 0.115 mol, 1.60 Äq.) Natriumhydrid wurden in 217 mL trockenem THF vorgelegt und die Suspension auf 0 °C gekühlt. 10.0 g (72.4 mmol, 1.00 Äq.) (4-Methoxyphenyl)methanol (I-111), gelöst in 29 mL trockenem THF, wurden zugegeben und die Kühlung für 30 Minuten entfernt. Das Gemisch wurde wieder auf 0 °C gekühlt und 18.8 mL (26.3 g, 0.217 mol, 3.00 Äq.) Allylbromid und 1.36 g (3.62 mmol, 5 mol%) TBAI wurden nacheinander zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 18 Stunden gerührt. Anschließend wurden Dichlormethan (200 mL) und Wasser (100 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Das Produkt I-128 wurde in einer Ausbeute von 97% (12.5 g, 70.1 mmol) in Form einer gelbfarbenen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.60$ (CH/EA = 7:3) [KMnO_4]. **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 6.01 – 5.90 (m, 1H), 5.30 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 10.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.01 (dt, $J = 5.6, 1.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.4, 135.0, 130.6, 129.5, 117.2, 113.9, 71.9, 71.0, 55.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[195]

2-((4-Methoxybenzyl)oxy)acetaldehyd (I-110)

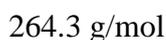
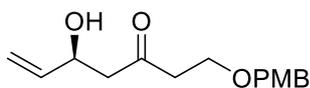
12.7 g (71.7 mmol, 1.00 Äq.) des Alkohols 3-27 wurden unter Argonatmosphäre in einer Mischung aus 500 mL Dichlormethan und 180 mL Methanol gelöst. 9.93 mL (7.25 g,

71.7 mmol, 1.00 Äq.) Triethylamin wurden zugegeben und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wurde Ozon durch die Reaktionsmischung geblasen, bis eine Blaufärbung zu erkennen war. Anschließend wurde solange Sauerstoff durch die Lösung geblasen, bis die entstandene Blaufärbung verblasst war. 41.1 mL (34.8 g, 560 mmol, 7.81 Äq.) Dimethylsulfid wurden zugegeben und die Lösung für 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wurde die Kühlung entfernt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EA 7:3) gereinigt und das Produkt **I-110** in einer Ausbeute von 92% (11.9 g, 65.9 mmol) in Form einer gelbfarbenen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.39$ (CH/EA = 7:3) [KMnO_4]. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.71 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 200.8, 159.8, 129.9, 129.0, 114.2, 75.2, 73.5, 55.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[26]

(S)-5-Hydroxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)hept-6-en-3-on (I-109)

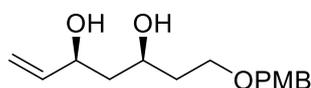


6.53 mL (4.72 g, 36.2 mmol, 2.1 Äq.) Diisopropylamin wurden unter Argonatmosphäre in 221 mL THF vorgelegt und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 23.3 mL (2.5 M in Hexan, 16.2 g, 46.6 mmol, 2.1 Äq.) *n*-Butyllithium zugegeben. Anschließend wurde die Kühlung für 15 Minuten entfernt und die Lösung dann wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wurden 7.60 g (22.2 mmol, 1.0 Äq.) des Phosphanoxids **I-62a**, gelöst in 74 mL trockenem THF, zugegeben und die dunkelrote Lösung wurde für eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 12.0 g (66.6 mmol, 3.0 Äq.) des Aldehyds **I-110**, gelöst in 37 mL trockenem THF, wurden

hinzugefügt und die Reaktion wurde innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt, wobei das Gemisch sich gelb färbte. Zur Reaktionsmischung wurden 2.62 g (22.2 mmol, 1.0 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben und die Lösung für weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) beendet und mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (2 M, 2 x 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde erneut mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 6:4) gereinigt. Das Produkt **I-109** wurde in einer Ausbeute von 89% (5.21 g, 19.7 mmol) in Form eines gelbfarbenen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.34$ (CH/EA = 1:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -11.9 ($c = 1.06$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.85 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.12 (dt, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.64 – 4.51 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (td, $J = 6.1, 2.0$ Hz, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 4H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 209.7, 159.5, 139.2, 130.1, 129.5, 115.1, 114.0, 73.1, 68.7, 64.9, 55.4, 49.7, 43.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3421, 3000, 2952, 2935, 2905, 2867, 2837, 1708, 1644, 1611, 1585, 1511, 1463, 1441, 1421, 1392, 1365, 1301, 1243, 1173, 1090, 1030, 992, 925, 816, 755, 693, 636, 569, 514, 418. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₅H₂₀NaO₄⁺ [M+Na⁺]: 287.1254, gefunden 287.1259.

(3S,5S)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)hept-1-ene-3,5-diol (I-108)



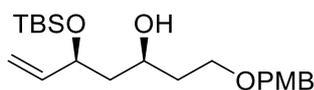
266.3 g/mol

Unter Argonatmosphäre wurden 2.20 g (8.32 mmol, 1.0 Äq.) des β -Hydroxyketons **I-109** in einer Mischung aus 67 mL trockenem THF und 17 mL trockenem Methanol gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 2.50 mL (4 M in THF, 2.03 g, 10.0 mmol, 1.2 Äq.) einer Diethylmethoxyboran-Lösung wurden zugegeben. Nachdem das Gemisch

für 20 Minuten gerührt wurde, wurden 346 mg (9.16 mmol, 1.1 Äq.) Natriumborhydrid hinzugefügt und die Reaktion für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Nach Zugabe einer Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 26 mL) und einer Wasserstoffperoxid-Lösung (35% in Wasser, 13 mL) wurde die Reaktionsmischung für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser (100 mL) zugegeben und anschließend mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 1:1) gereinigt. Das Diol I-108 wurde in einer Ausbeute von 96% (2.13 g, 8.00 mmol, *d.r.* >99:1) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.50$ (CH/EA = 3:7) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +10.7 ($c = 1.22$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 5.86 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.8$ Hz, 1H), 5.26 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.08 (dt, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (ddd, $J = 9.5, 5.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.63 (ddd, $J = 9.4, 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.84 (bs, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.5, 140.9, 130.0, 129.5, 114.3, 114.1, 73.4, 73.2, 72.3, 68.7, 55.4, 43.4, 37.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3317, 3081, 3001, 2938, 2911, 2865, 2837, 1733, 1711, 1644, 1611, 1585, 1462, 1455, 1441, 1422, 1363, 1301, 1244, 1174, 1075, 1030, 992, 925, 845, 818, 755, 678, 636, 568, 514. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₅H₂₂NaO₄⁺ [M+Na⁺]: 289.1410, gefunden 289.1411.

(3*S*,5*S*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)hept-6-en-3-ol (I-129)



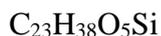
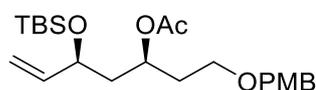
380.6 g/mol

1.56 g (5.86 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols I-108 wurden unter Argonatmosphäre in 41 mL trockenem THF gelöst und die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 2.94 mL (1.99 M in Hexan, 2.04 g, 5.86 mmol, 1.0 Äq.)

n-Butyllithium tropfenweise zugegeben und die Lösung innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. 1.06 g (7.03 mmol, 1.20 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, gelöst in 18 mL trockenem THF, wurden hinzugegeben und die Lösung für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 19.0 mg (290 μ mol, 5 mol%) Imidazol zugegeben und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt und der Silylether **I-129** in einer Ausbeute von 80% (1.79 g, 4.70 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.45$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -0.2 ($c = 1.11$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 5.82 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.17 (dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.10 – 4.96 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.00 – 3.89 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 – 3.55 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.4, 141.5, 130.6, 129.4, 114.5, 114.0, 74.1, 73.0, 68.9, 68.0, 55.4, 45.0, 37.3, 26.0, 18.2, -3.9, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3462, 2953, 2929, 2898, 2856, 1643, 1613, 1586, 1513, 1463, 1441, 1420, 1389, 1361, 1301, 1247, 1173, 1083, 1035, 1005, 922, 864, 833, 774, 708, 681, 664, 637, 580, 568, 514. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₁H₃₆NaO₄Si⁺ [M+Na⁺]: 403.2275, gefunden 403.2283.

(3*S*,5*S*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)hept-6-en-3-yl acetat (I-107**)**



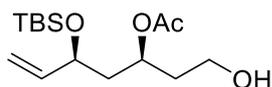
422.6 g/mol

Unter Argonatmosphäre wurden 2.15 g (5.65 mmol, 1.0 Äq.) des Silylethers **I-129** in 36 mL Dichlormethan gelöst. Es wurden 9.14 mL (8.93 g, 112 mmol, 20 Äq.) Pyridin und 138 mg (1.13 mmol, 0.20 Äq.) DMAP nacheinander zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.00 mL (1.10 g, 14.1 mmol, 2.5 Äq.) Acetylchlorid

tropfenweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 100 mL Hexan verdünnt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und mit Hexan (3 x 50 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Das Acetat I-107 wurde in einer Ausbeute von 94% (2.54 g, 5.30 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.70$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +0.2 ($c = 1.05$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 5.79 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.2$ Hz, 1H), 5.23 – 5.00 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.21 – 4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 – 3.37 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.93 – 1.83 (m, 3H), 1.70 (ddd, $J = 14.0, 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.5, 159.3, 140.8, 130.7, 128.8, 114.6, 113.9, 72.8, 71.2, 69.4, 66.6, 55.4, 43.1, 34.9, 26.0, 21.3, 18.4, -4.2, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954, 2929, 2885, 2856, 1736, 1643, 1613, 1586, 1512, 1470, 1463, 1441, 1422, 1405, 1361, 1301, 1241, 1173, 1087, 1032, 992, 925, 833, 774, 708, 681, 664, 638, 607, 578, 515, 441. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₃H₃₈NaO₅Si⁺ [M+Na⁺]: 445.2381, gefunden 445.2396.

(3*S*,5*S*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxyhept-6-en-3-yl)acetat (I-130)



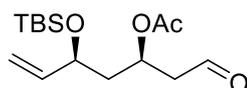
302.5 g/mol

530 mg (1.25 mmol, 1.0 Äq.) des Acetats I-107 wurden in einem Gemisch aus jeweils 6 mL Dichlormethan und einer pH7-Puffer-Lösung gelöst. Anschließend wurden 440 mg (1.88 mmol, 1.5 Äq.) DDQ hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 45 Minuten gerührt. Der Feststoff wurde über Celite abfiltriert, wobei mehrmals mit Dichlormethan (3 x 10 mL) gewaschen wurde, das Filtrat mit Wasser (30 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 8:2)

gereinigt. Der Alkohol I-130 wurde in einer Ausbeute von 93% (353 mg, 1.17 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.35$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -2.2 ($c = 1.03$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.93 – 5.59 (m, 1H), 5.19 – 4.98 (m, 3H), 4.28 – 4.05 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 2.40 (dd, $J = 8.5, 4.6$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.95 (ddd, $J = 13.8, 8.5, 5.2$ Hz, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 0.92 – 0.83 (m, 9H), 0.19 – -0.05 (m, 6H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.9, 140.6, 114.8, 71.2, 68.7, 58.5, 43.1, 38.1, 26.0, 21.2, 18.3, -4.3, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3461, 3080, 2954, 2929, 2886, 2857, 1736, 1719, 1644, 1472, 1463, 1422, 1403, 1373, 1362, 1241, 1133, 1081, 1052, 1024, 992, 937, 924, 856, 834, 809, 774, 681, 663, 640, 609, 582, 514, 497. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₅H₃₀NaO₄Si⁺ [M+Na⁺]: 325.1806, gefunden 325.1841.

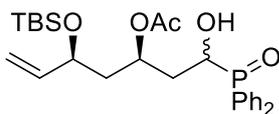
(3R,5S)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-oxohept-6-en-3-yl acetat (I-106)



300.5 g/mol

353 mg (1.17 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols I-130 wurden in 2 mL DMSO gelöst und 490 mg (1.75 mmol, 1.5 Äq.) IBX wurden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt. Die Lösung wurde solange gerührt, bis ein weißer Feststoff ausgefallen ist, der dann abfiltriert wurde und mehrmals mit Dichlormethan (2 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt I-106 ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

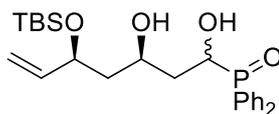
DC: $R_f = 0.60$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄].

(3*R*,5*S*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-(diphenylphosphoryl)-1-hydroxyhept-6-en-3-yl-acetat (I-131)

502.7 g/mol

Es wurden 2.00 g (6.66 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds I-106 in 17 mL THF gelöst und 1.35 g (6.66 mmol, 1.0 Äq.) Diphenylphosphinoxid wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (DCM/EA 4:6) gereinigt. Das Produkt I-131 wurde in einer Ausbeute von 88% (2.88 g, 5.73 mmol, *d.r.* 70:30) über zwei Stufen in Form eines farblosen Öls erhalten.

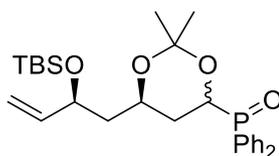
DC: $R_f = 0.41$ (DCM/EA = 4:6) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +9.9 ($c = 1.07$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.06 – 7.62 (m, 4H), 7.60 – 7.38 (m, 6H), 5.84 – 5.59 (m, 1H), 5.24 – 4.94 (m, 3H), 4.55 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.5H), 4.30 – 4.14 (m, 1H), 3.91 – 3.68 (m, 0.5H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 2.07 (s, 1.5H), 1.98 (s, 1.5H), 1.96 – 1.72 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 0.97 – 0.68 (m, 9H), 0.10 – -0.18 (m, 6H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.0, 171.0, 140.6, 140.3, 132.5, 132.5, 132.4, 132.3, 132.3, 132.3, 132.2, 132.2, 132.1, 132.1, 131.8, 131.7, 131.7, 131.6, 131.5, 128.9, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 114.9, 114.7, 71.1, 70.9, 70.4, 70.3, 69.6, 68.7, 68.2, 68.1, 67.5, 66.6, 43.1, 42.5, 36.3, 36.3, 35.9, 35.8, 26.0, 25.9, 21.4, 21.3, 18.3, 18.3, -4.3, -4.8, -4.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3179, 3079, 3060, 2954, 2928, 2886, 2855, 1736, 1644, 1591, 1471, 1462, 1437, 1403, 1372, 1361, 1239, 1157, 1118, 1086, 1071, 1045, 1027, 1005, 924, 860, 834, 808, 775, 746, 722, 692, 636, 608, 536, 507, 463. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₇H₃₉NaO₅PSi⁺ [M+Na⁺]: 525.2197, gefunden 525.2193.

((3*R*,5*S*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1,3-dihydroxyhept-6-en-1-yl)diphenylphosphinoxid (I-132)

460.6 g/mol

2.07 g (4.12 mmol, 1.0 Äq.) des Acetats **I-131** wurden in 41 mL Methanol vorgelegt und 1.14 g (8.24 mmol, 2.0 Äq.) Kaliumcarbonat wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur und anschließend mit Ethylacetat (50 mL) verdünnt. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **I-132** wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

DC: $R_f = 0.34$ (DCM/MeOH = 95:5) [KMnO_4].

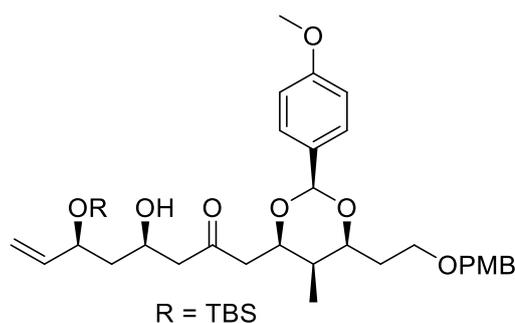
((6*R*)-6-((*S*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphinoxid (I-77a)

500.7 g/mol

2.00 g (4.34 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **I-132** wurden in 22 mL 2,2-Dimethoxypropan gelöst. 111 mg (434 μmol , 10 mol%) PPTS wurden hinzugefügt und die Lösung für zwei Stunden bei 45 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/EA 4:6) wurde das Produkt **I-77a** in einer Ausbeute von 69% (1.42 g, 2.84 mmol) über zwei Stufen in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.46$ (DCM/EA = 4:6) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: -14.6 ($c = 1.08$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 8.30 – 7.89 (m, 4H), 7.14 – 6.99 (m, 6H), 5.67 (dddd, $J = 20.1, 17.1, 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.07 (dddd, $J = 17.1, 4.8, 1.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.91 (dddd, $J = 22.5, 10.3, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.79 – 4.57 (m, 1H), 4.29 – 4.09 (m, 1H), 4.01 – 3.72 (m, 1H), 2.32 (dddd, $J = 17.2, 13.1, 10.2, 5.9$ Hz, 0.6H), 2.05 (dtd, $J = 13.0, 2.5, 1.1$ Hz, 0.4H), 1.94 – 1.84 (m, 1.2H), 1.78 (ddd, $J = 13.7, 8.0, 5.8$ Hz, 0.4H), 1.70 – 1.62 (m, 0.4H), 1.49 (ddd, $J = 13.7, 7.3, 5.0$ Hz, 0.6H), 1.44 – 1.38 (m, 0.4H), 1.36 (s, 1.2H), 1.24 (s, 1.8H), 1.19 (s, 1.8H), 1.15 (s, 1.2H), 1.01 – 0.76 (m, 9H), 0.33 – -0.48 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 141.6, 141.5, 132.9, 132.9, 132.8, 132.7, 131.8, 131.8, 131.7, 131.7, 131.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 114.5, 114.3, 101.5, 99.4, 71.3, 71.0, 70.3, 69.4, 66.7, 66.6, 66.5, 65.8, 63.8, 63.7, 44.7, 44.6, 32.1, 30.4, 30.0, 26.1, 24.9, 24.5, 19.1, 18.4, -4.1, -4.1, -4.7, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3077, 3058, 2982, 2953, 2928, 2886, 2856, 1738, 1643, 1591, 1482, 1471, 1462, 1437, 1380, 1371, 1314, 1248, 1221, 1193, 1165, 1117, 1099, 1073, 1045, 1028, 1005, 975, 965, 922, 897, 869, 856, 834, 774, 748, 721, 694, 641, 618, 553, 517, 430, 423. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NaO}_4\text{PSi}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 523.2404, gefunden 523.2407.

(4*R*,6*S*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxy-1-((4*R*,5*R*,6*S*)-6-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)oct-7-en-2-on (I-96)

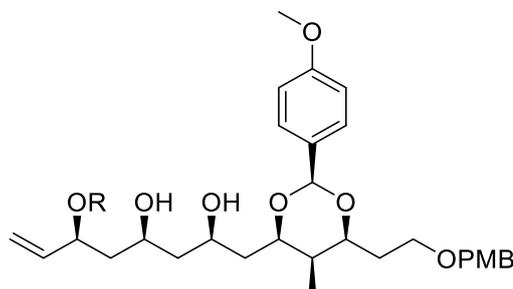


642.9 g/mol

In 20 mL trockenem THF wurden 0.588 mL (0.424 g, 4.19 mmol, 2.1 Äq.) Diisopropylamin unter Argonatmosphäre gelöst. Bei -78 °C wurden 1.68 mL (2.5 M in Hexan, 1.16 g, 4.19 mmol, 2.1 Äq.) *n*-Butyllithium hinzugefügt und die Kühlung für 15 Minuten entfernt. Anschließend wurde die Lösung erneut auf -78 °C gekühlt und 1.00 g (2.00 mmol, 1.0 Äq.) des Phosphonats I-77a, gelöst in 7.0 mL trockenem THF,

wurden tropfenweise hinzugegeben. Die dunkelrote Lösung wurde für eine Stunde gerührt. 2.40 g (5.99 mmol, 3.0 Äq.) des Aldehyds I-97, gelöst in 3.5 mL trockenem THF, wurden tropfenweise hinzugegeben und die Lösung wurde unter Rühren über einen Zeitraum von einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt (die Lösung verfärbte sich orange). Anschließend wurden 235 mg (2.00 mmol, 1.0 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat hinzugegeben und die Lösung für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (2 M, 2 x 20 mL) gewaschen und die wässrige Phase erneut mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden schließlich mit gesättigter, wässriger Phase Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Das Produkt I-96 wurde in einer Ausbeute von 76% (0.978 g, 1.52 mmol) in Form eines gelbfarbenen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (CH/EA = 7:3) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -22.8 ($c = 1.01$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.87 – 6.65 (m, 4H), 5.75 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.13 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.94 (dt, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 4H), 4.21 (tq, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 9.1, 4.2, 2.2$ Hz, 1H), 3.52 (td, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.66 (dd, $J = 16.1, 8.4$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 16.6, 8.3$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 16.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 16.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.92 (ddt, $J = 14.2, 9.0, 5.3$ Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J = 13.8, 9.2, 6.8$ Hz, 1H), 1.64 (dddd, $J = 14.2, 8.3, 6.1, 4.1$ Hz, 1H), 1.48 (ddd, $J = 13.8, 6.5, 3.3$ Hz, 1H), 1.27 – 1.15 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). **¹³C-NMR** (151 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 208.2, 160.4, 159.7, 141.5, 132.1, 131.3, 129.4, 128.0, 114.5, 114.2, 114.1, 113.8, 113.7, 101.9, 77.7, 77.1, 73.1, 72.8, 66.3, 66.0, 54.9, 54.8, 51.1, 46.5, 45.0, 35.0, 33.6, 26.1, 18.3, 6.5, -4.0, -4.0, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3510, 2953, 2930, 2886, 2856, 2279, 1709, 1613, 1587, 1513, 1462, 1404, 1389, 1361, 1349, 1301, 1246, 1171, 1094, 1066, 1030, 1009, 923, 863, 829, 811, 775, 739, 680, 578, 515, 498. **HRMS** (ESI): berechnet für C₃₆H₅₄NaO₈Si⁺ [M+Na⁺]: 665.3480, gefunden 665.3474.

(2*R*,4*S*,6*S*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((4*R*,5*R*,6*S*)-6-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)oct-7-en-2,4-diol (I-133)

R = TBS

 $C_{36}H_{56}O_8Si$

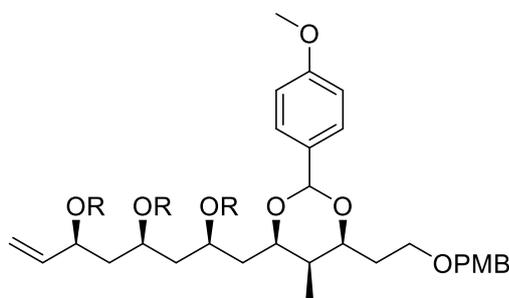
644.9 g/mol

961 mg (1.49 mmol, 1.0 Äq.) des β -Hydroxyketons **I-96** wurden unter Argonatmosphäre in einem Gemisch aus 12 mL trockenem THF und 3 mL trockenem Methanol gelöst. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 448 μL (365 mg, 1.79 mmol, 4 M in THF, 1.2 Äq.) einer Diethylmethoxyboran-Lösung wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 Minuten gerührt. Anschließend wurden 62.2 mg (1.64 mmol, 1.1 Äq.) Natriumborhydrid hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 5 mL) und einer Wasserstoffperoxid-Lösung (35% in Wasser, 5 mL) beendet. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 7:3) gereinigt. Das Diol **I-133** wurde in einer Ausbeute von 80% (766 mg, 1.19 mmol, *d.r.* >99:1) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.46$ (CH/EA = 6:4) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: -17.9 ($c = 1.04$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.89 – 6.70 (m, 4H), 5.88 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.23 (ddd, $J = 17.3, 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.00 (ddd, $J = 10.4, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 2H), 4.13 – 3.99 (m, 3H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m,

1H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.02 – 1.81 (m, 3H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.56 (ddd, $J = 13.7, 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.42 – 1.36 (m, 1H), 1.28 (dt, $J = 14.3, 3.4$ Hz, 1H), 1.21 – 1.12 (m, 1H), 1.04 – 0.92 (m, 12H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 160.5, 159.8, 141.9, 132.0, 131.3, 129.5, 127.9, 114.3, 114.2, 113.9, 102.0, 81.0, 78.1, 73.5, 72.9, 71.7, 70.3, 66.3, 54.8, 54.8, 46.3, 44.7, 40.5, 35.4, 33.7, 26.1, 18.4, 6.5, -3.9, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3472, 2951, 2930, 2855, 1613, 1513, 1347, 1301, 1171, 1095, 1067, 1030, 832, 775. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{NaO}_8\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 667.3637, gefunden 667.3641.

(5*S*,7*S*,9*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-(((4*R*,5*R*,6*S*)-6-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2,3,3,11,11,12,12-octamethyl-9-vinyl-4,10-dioxo-3,11-disilatridecan (I-95)



R = TBS

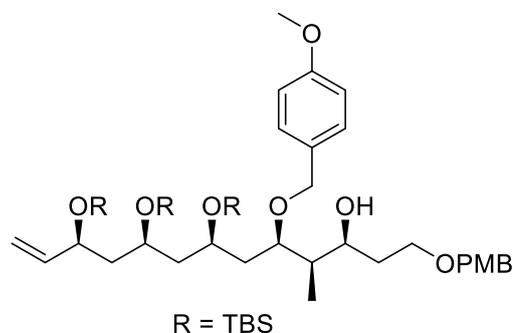
$\text{C}_{48}\text{H}_{84}\text{O}_8\text{Si}_3$

873.4 g/mol

760 mg (1.18 mmol, 1.0 Äq.) des Diols I-133 wurden in 12 mL DMF gelöst. Anschließend wurden nacheinander 802 mg (11.7 mmol, 10 Äq.) Imidazol und 1.07 g (7.07 mmol, 6.0 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugeben und die Reaktionsmischung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser (100 mL) beendet. Nach Verdünnung der Lösung mit Dichlormethan (50 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der Silylether I-95 wurde in einer Ausbeute von 93% (954 mg, 1.09 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.81$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +6.5 ($c = 1.46$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 6.96 – 6.67 (m, 4H), 5.80 (ddd, $J = 16.9, 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.17 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.03 (ddd, $J = 10.4, 1.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.52 – 4.38 (m, 2H), 4.28 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.03 (dddd, $J = 14.5, 8.4, 4.0, 2.2$ Hz, 2H), 3.90 (dq, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 7H), 3.61 (ddd, $J = 9.4, 8.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.54 (dt, $J = 9.3, 5.7$ Hz, 1H), 1.94 (ddt, $J = 14.4, 9.1, 5.3$ Hz, 1H), 1.82 (ddd, $J = 14.2, 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 5H), 1.57 (ddd, $J = 14.2, 6.5, 3.7$ Hz, 1H), 1.41 – 1.35 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 – 0.83 (m, 27H), 0.08 – -0.06 (m, 18H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.8, 159.3, 141.5, 131.9, 130.8, 129.4, 127.5, 114.4, 113.9, 113.6, 101.4, 77.8, 77.5, 72.8, 71.2, 67.1, 67.0, 66.4, 55.4, 55.4, 46.3, 46.2, 41.2, 35.7, 33.3, 26.1, 26.1, 26.1, 26.0, 18.4, 18.1, 6.4, -3.7, -3.9, -4.1, -4.2, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2928, 2886, 2855, 1614, 1587, 1514, 1470, 1462, 1440, 1420, 1405, 1387, 1360, 1346, 1301, 1247, 1171, 1109, 1089, 1066, 1035, 1004, 969, 938, 922, 832, 806, 772, 739, 676, 664, 575, 513, 451. **HRMS** (ESI): berechnet für C₄₈H₈₄NaO₈Si₃⁺ [M+Na⁺]: 895.5366, gefunden 895.5367.

(3*S*,4*R*,5*R*,7*S*,9*S*,11*S*)-7,9,11-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1,5-bis((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyltridec-12-en-3-ol (I-78)

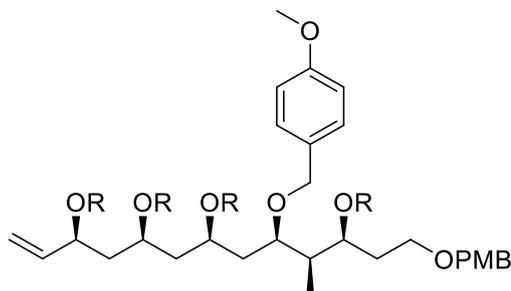


875.4 g/mol

In 11 mL trockenem Dichlormethan wurden unter Argonatmosphäre 954 mg (1.09 mmol, 1.0 Äq.) des Silylethers I-**95** gelöst und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. 3.18 mL (2.70 g, 3.82 mmol, 1.2 M in Toluol, 3.5 Äq.) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung wurden tropfenweise hinzugegeben und die Lösung für 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Methanol (5 mL) abgebrochen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (10 mL) und

Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung (10 mL) versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phase wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Produkt **I-78** wurde in einer Ausbeute von 80% (766 mg, 875 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.43$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -28.1 ($c = 1.13$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.32 – 7.20 (m, 4H), 6.93 – 6.83 (m, 4H), 5.84 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.08 (ddd, $J = 10.3, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 9H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 1.93 – 1.58 (m, 10H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 – 0.82 (m, 27H), 0.19 – -0.05 (m, 18H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 159.3, 141.6, 130.8, 130.5, 129.4, 129.4, 129.3, 114.4, 114.0, 113.9, 113.9, 113.9, 81.2, 73.6, 72.9, 71.4, 70.5, 68.3, 67.1, 66.9, 55.4, 46.8, 46.8, 39.8, 38.5, 35.5, 26.1, 26.1, 26.1, 18.3, 18.1, 18.1, 6.7, -3.8, -3.8, -3.9, -4.0, -4.1, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3502, 2952, 2928, 2886, 2855, 1613, 1586, 1513, 1462, 1441, 1420, 1404, 1386, 1360, 1301, 1247, 1173, 1083, 1035, 1004, 952, 937, 924, 880, 832, 806, 772, 678, 663, 637, 571, 513. **HRMS** (ESI): berechnet für C₄₈H₈₆NaO₈Si₃⁺ [M+Na⁺]: 897.5523, gefunden 897.5523.

(5*S*,6*S*,7*R*,9*S*,11*S*,13*S*)-9,11-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2,3,3,6,15,15,16,16-nonamethyl-13-vinyl-4,14-dioxa-3,15-disilaheptadecan (I-134)

R = TBS

C₅₄H₁₀₀O₈Si₄

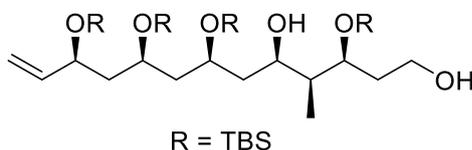
989.7 g/mol

766 mg (875 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols I-78 wurden in 9 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden nacheinander 309 μ L (2.62 mmol, 3.0 Äq.) 2,6-Lutidin und 299 μ L (1.31 mmol, 1.5 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonat zugegeben und die Lösung für 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Methanol (5 mL) beendet und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Eine gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) wurde hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der Silylether I-134 wurde in einer Ausbeute von 95% (826 mg, 835 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.59$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +25.1 ($c = 1.33$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.24 – 7.18 (m, 4H), 6.88 – 6.79 (m, 4H), 5.80 (ddd, $J = 16.9, 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.19 (ddd, $J = 17.2, 1.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.04 (ddd, $J = 10.4, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 5H), 3.85 – 3.76 (m, 9H), 3.52 – 3.42 (m, 3H), 1.87 (dtd, $J = 14.0, 7.1, 5.2$ Hz, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 8H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 – 0.83 (m, 36H), 0.09 – -0.05 (m, 24H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 159.1, 141.4, 131.4, 130.9, 129.3, 129.1, 114.5, 113.9, 113.9, 77.4, 72.7, 71.7, 71.2, 71.1, 67.6, 67.1, 67.0, 55.4, 46.7, 46.4, 43.0, 42.5, 34.9, 26.2, 26.2, 26.1, 26.1, 18.4, 18.3, 18.1, 18.1, 11.3, -3.5, -3.6, -3.9, -3.9, -4.1, -4.2, -4.3, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2928, 2886,

2855, 1613, 1513, 1247, 1172, 1037, 1004, 922, 862, 833, 772. **HRMS** (ESI): berechnet für $C_{54}H_{101}O_8Si_4^+$ $[M+H^+]$: 989.6568, gefunden 989.6567.

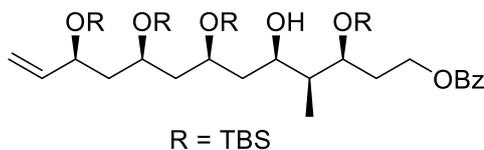
(3S,4S,5R,7S,9S,11S)-3,7,9,11-Tetrakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyltridec-12-ene-1,5-diol (I-135)



749.4 g/mol

In einem Gemisch aus jeweils 8 mL Dichlormethan und einer pH7-Puffer-Lösung wurden 826 mg (835 μ mol, 1.0 Äq.) des Silylethers I-134 gelöst und 586 mg (2.50 mmol, 3.0 Äq.) DDQ wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit Wasser (20 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Diol I-135 wurde in einer Ausbeute von 81% (509 mg, 679 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

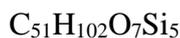
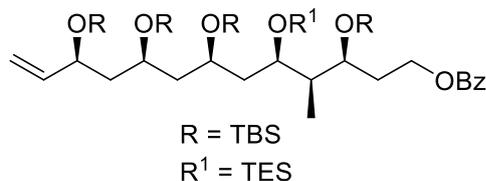
DC: $R_f = 0.53$ (CH/EA = 8:2) $[KMnO_4]$. $[\alpha]_D^{20}$: -20.4 ($c = 1.18$, CH_2Cl_2). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.85 – 5.70 (m, 1H), 5.15 (dtd, $J = 17.1, 3.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.08 – 4.97 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.44 (m, 8H), 1.04 – 0.72 (m, 39H), 0.18 – -0.06 (m, 24H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 141.7, 114.2, 74.5, 71.4, 71.2, 71.1, 66.9, 60.1, 47.2, 46.6, 43.2, 42.0, 35.7, 26.1, 26.1, 26.1, 26.0, 26.0, 26.0, 18.3, 18.1, 18.1, 18.0, 9.8, -3.8, -3.9, -3.9, -4.0, -4.1, -4.3, -4.4, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3457, 2953, 2929, 2886, 2856, 1252, 1047, 1003, 922, 832, 806, 771. **HRMS** (ESI): berechnet für $C_{38}H_{85}O_6Si_4^+$ $[M+H^+]$: 749.5418, gefunden 749.5423.

(3*S*,4*S*,5*R*,7*S*,9*S*,11*S*)-3,7,9,11-Tetrakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-4-methyltridec-12-en-1-ylbenzoat (I-136)

853.5 g/mol

509 mg (679 μmol , 1.0 \AA q.) des Diols I-135 wurden in 3.5 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst. Bei 0 °C wurden anschließend nacheinander 282 μL (206 mg, 2.04 mmol, 3.0 \AA q.) Triethylamin, 94.6 μL (114 mg, 815 μmol , 1.2 \AA q.) Benzoylchlorid und 8.30 mg (67.0 μmol , 10 mol%) DMAP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt. Die Lösung wurde nacheinander mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Benzoat I-136 wurde in einer Ausbeute von 88% (508 mg, 595 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

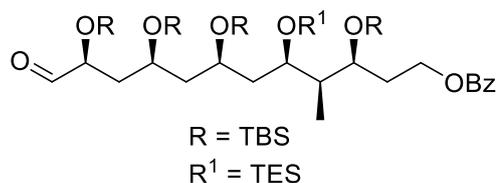
DC: $R_f = 0.49$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +10.9 ($c = 1.21$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 5.70 (ddd, $J = 16.9, 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 5.06 (dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.94 (ddd, $J = 10.4, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.36 – 4.19 (m, 2H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.84 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.71 (tt, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 1.96 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.73 – 1.43 (m, 7H), 0.90 – 0.72 (m, 39H), 0.06 – -0.12 (m, 24H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.6, 141.8, 132.9, 130.7, 129.7, 128.5, 114.2, 73.2, 71.4, 70.6, 70.5, 66.9, 62.3, 47.1, 46.6, 43.8, 42.8, 33.1, 26.1, 26.1, 26.0, 18.3, 18.2, 18.1, 18.0, 9.1, -3.8, -3.9, -3.9, -4.1, -4.2, -4.3, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3533, 2953, 2928, 2887, 2856, 1722, 1251, 1215, 1109, 1067, 1050, 1026, 1003, 922, 833, 806, 772. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{89}\text{O}_7\text{Si}_4^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 853.5680, gefunden 853.5680.

(3*S*,4*R*,5*R*,7*R*,9*S*,11*S*)-3,7,9,11-Tetrakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-((triethylsilyl)oxy)tridec-12-en-1-ylbenzoat (I-137)

967.8 g/mol

In 4 mL trockenem DMF wurden unter Argonatmosphäre 500 mg (586 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols I-**136** gelöst. Anschließend wurden nacheinander 319 mg (4.69 mmol, 8.0 Äq.) Imidazol und 393 μ L (353 mg, 2.34 mmol, 4.0 Äq.) Chlortriethylsilan zugegeben. Die Lösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von Wasser (10 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Produkt I-**137** wurde in einer Ausbeute von 97% (551 mg, 596 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +14.2 ($c = 1.05$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.18 – 7.89 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 5.82 (ddd, $J = 16.9, 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 5.26 – 5.15 (m, 1H), 5.05 (ddd, $J = 10.4, 1.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 3H), 3.75 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.12 (dtd, $J = 13.9, 7.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.92 (dq, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 1H), 1.80 (dt, $J = 13.9, 6.2$ Hz, 1H), 1.73 – 1.52 (m, 6H), 1.01 – 0.81 (m, 48H), 0.60 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.17 – -0.05 (m, 24H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.7, 141.4, 132.9, 130.7, 129.7, 128.4, 114.5, 71.1, 70.8, 70.5, 67.2, 67.0, 62.3, 47.0, 46.7, 44.3, 43.8, 34.5, 26.2, 26.1, 26.0, 18.3, 18.3, 18.2, 18.0, 11.3, 7.2, 5.7, -3.6, -3.7, -3.7, -3.8, -3.9, -4.0, -4.2, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2929, 2884, 2856, 1723, 1314, 1271, 1107, 1096, 1004, 883, 833, 806, 772, 736, 709. **HRMS** (ESI): berechnet für C₅₁H₁₀₂NaO₇Si₅⁺ [M+Na⁺]: 989.6364, gefunden 989.6349.

(3*S*,4*R*,5*R*,7*R*,9*S*,11*S*)-3,7,9,11-Tetrakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-12-oxo-5-((triethylsilyloxy)dodecylbenzoat (Fragment B)

969.8 g/mol

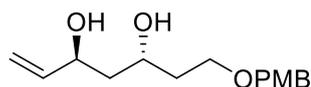
300 mg (310 μmol , 1.0 Äq.) des Alkens 3-**49** wurden in einem Gemisch aus 3.1 mL THF und 1.6 mL Wasser gelöst. Anschließend wurden nacheinander 182 mg (1.55 mmol, 5.0 Äq.) NMO und 189 μL (4% in Wasser, 31.0 μmol , 10 mol%) einer OsO_4 -Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (5 mL) beendet und das Gemisch wurde mit Wasser und Ethylacetat (jeweils 30 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Laufmittel: Ethylacetat). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in 2.7 mL Dichlormethan gelöst und bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ wurden nacheinander 92.0 mg (870 μmol , 3.2 Äq.) Natriumcarbonat und 191 mg (409 μmol , 1.5 Äq.) Blei(IV)-acetat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf $5\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und anschließend mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Fragment **B** wurde in einer Ausbeute von 83% (251 mg, 259 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.47$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +7.6 ($c = 1.02$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.61 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.07 – 7.90 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 4.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.14 (ddt, $J = 6.3, 3.0, 1.7$ Hz, 1H),

4.02 (tt, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.87 (dtd, $J = 21.8, 6.0, 4.1$ Hz, 2H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 2.12 (dtd, $J = 13.9, 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.83 – 1.55 (m, 6H), 1.01 – 0.81 (m, 48H), 0.60 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.19 – -0.09 (m, 24H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 203.6, 166.6, 132.9, 130.7, 129.7, 128.4, 74.9, 70.7, 70.5, 67.2, 65.6, 62.2, 46.6, 43.9, 43.8, 41.7, 34.6, 26.2, 26.1, 26.0, 18.3, 18.1, 18.0, 11.4, 7.2, 5.7, -3.8, -3.8, -3.8, -3.9, -3.9, -4.1, -4.5, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2929, 2884, 2857, 1723, 1314, 1272, 1108, 1068, 1026, 1003, 879, 833, 806, 772. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{100}\text{NaO}_8\text{Si}_5^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 991.6157, gefunden 991.6121.

2.1.3 Synthese von Fragment C (C21-30)

(3*S*,5*R*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)hept-1-ene-3,5-diol (I-141)



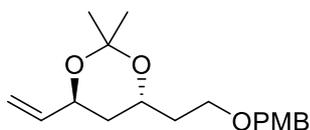
266.3 g/mol

5.20 g (19.7 mmol, 1.0 Äq.) des β -Hydroxyketons I-109 und 3.88 mL (3.05 g, 68.9 mmol, 3.5 Äq.) Acetaldehyd wurden in 39 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Bei -50 °C wurden unter Lichtausschluss 147 mL (14.8 mmol, 136 g, 0.1 M in THF, 0.75 Äq.) einer Samariumdiodid-Lösung langsam zugetropft und die Reaktionslösung langsam auf -20 °C erwärmt. Die Lösung wurde 18 Stunden bei -20 °C gerührt und anschließend mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. 5.35 g (17.3 mmol, 1.0 Äq.) des Zwischenprodukts wurden in einem Gemisch aus 39 mL Methanol und 13 mL Wasser gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 4.79 g (34.7 mmol, 2.0 Äq.) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (20 mL) und Ethylacetat (jeweils

20 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt wurde, konnte das Diol I-141 in einer Ausbeute von 86% (4.52 g, 16.9 mmol, *d.r.* > 99:1) über zwei Stufen in Form eines farblosen Öls isoliert werden.

DC: $R_f = 0.21$ (CH/EA = 1:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -2.9 ($c = 1.07$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.91 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.11 (dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.45 – 4.41 (m, 1H), 4.15 (tt, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (ddd, $J = 9.7, 5.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.63 (td, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 1.87 (dtd, $J = 14.6, 8.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.75 (ddd, $J = 14.4, 8.7, 3.4$ Hz, 1H), 1.69 (dddd, $J = 14.5, 5.5, 4.0, 2.7$ Hz, 1H), 1.64 (ddd, $J = 14.3, 7.7, 3.1$ Hz, 1H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.5, 141.0, 130.0, 129.5, 114.2, 114.0, 73.2, 70.5, 69.4, 69.1, 55.4, 42.6, 36.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3363, 3075, 3002, 2936, 2912, 2861, 2837, 1643, 1611, 1585, 1511, 1462, 1440, 1421, 1361, 1301, 1244, 1173, 1081, 1031, 992, 920, 846, 817, 755, 667, 637, 567, 513. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₅H₂₂NaO₄⁺ [M+Na⁺]: 289.1410, gefunden 289.1409.

(4*R*,6*S*)-4-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan (I-142)



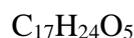
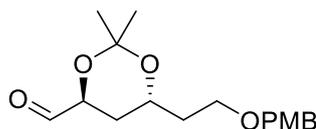
306.4 g/mol

5.83 g (21.9 mmol, 1.0 Äq.) des Diols I-141 wurden in 129 mL Dichlormethan gelöst. Es wurden 16.5 mL (14.0 g, 131 mmol, 6 Äq.) 2,2-Dimethoxypropan und 43 mg (0.23 mmol, 5.0 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und

die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Produkt **I-142** wurde in einer Ausbeute von 83% (5.55 g, 18.1 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.34$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -22.8 ($c = 1.18$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.88 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 5.8$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.11 (dt, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (dtt, $J = 8.9, 6.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.03 (dtt, $J = 9.4, 7.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 1.82 – 1.63 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 138.9, 130.8, 129.4, 115.1, 114.0, 100.5, 72.9, 68.1, 66.4, 63.7, 55.4, 37.7, 36.2, 25.6, 24.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3077, 2986, 2937, 2857, 2837, 1646, 1612, 1586, 1512, 1462, 1442, 1422, 1378, 1301, 1244, 1222, 1170, 1144, 1090, 1033, 987, 921, 888, 819, 755, 707, 679, 637, 569, 518, 439, 410. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₈H₂₆NaO₄⁺ [M+Na⁺]: 329.1723; gefunden 329.1724.

(4*S*,6*R*)-6-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-carbaldehyde (I-140)



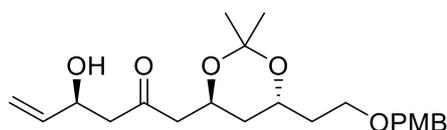
308.4 g/mol

In einem Gemisch aus 64 mL 1,4-Dioxan und 21 mL Wasser (3:1) wurden 2.55 g (8.32 mmol, 1.0 Äq.) des Alkens **I-142** gelöst. Anschließend wurden nacheinander 1.96 mL (2.17 g, 16.7 mmol, 2.0 Äq.) 2,6-Lutidin, 7.19 g (40.0 mmol, 4.0 Äq.) Natriumperodat und 1.02 mL (4% in Wasser, 0.17 mmol, 2.0 mol%) einer OsO₄-Lösung zugegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wurde abfiltriert und mit Dichlormethan (3 x 15 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (20 mL) versetzt und die

wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 7:3) gereinigt. Der Aldehyd I-140 wurde in einer Ausbeute von 95% (2.44 g, 7.91 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.19$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -16.6 ($c = 1.07$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.81 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.25 (dd, $J = 7.3, 6.1$ Hz, 1H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 2.03 (ddd, $J = 13.2, 6.1, 4.4$ Hz, 1H), 1.80 – 1.75 (m, 2H), 1.74 (ddd, $J = 13.2, 10.6, 7.2$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 202.6, 159.3, 130.7, 129.4, 114.0, 100.4, 73.9, 72.9, 65.9, 63.4, 55.4, 36.2, 30.7, 27.3, 23.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2990, 2936, 2860, 2837, 2721, 1732, 1612, 1585, 1512, 1463, 1442, 1422, 1379, 1301, 1244, 1223, 1203, 1170, 1124, 1032, 992, 879, 846, 818, 756, 707, 682, 637, 595, 571, 556, 518, 506, 445. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₇H₂₄NaO₅⁺ [M+Na⁺]: 331.1516; gefunden 331.1515.

(S)-4-Hydroxy-1-((4S,6R)-6-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-en-2-on (I-139)

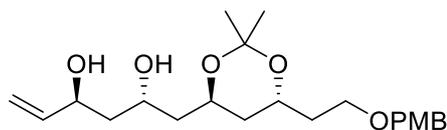


392.5 g/mol

In 8.5 mL trockenem THF wurden unter Argonatmosphäre 249 μL (180 mg, 1.78 mmol, 2.1 Äq.) Diisopropylamin gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Es wurden 712 μL (2.5 M in Hexan, 493 mg, 1.78 mmol, 2.1 Äq.) *n*-Butyllithium hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 15 Minuten ohne Kühlung gerührt. Anschließend wurde das Gemisch erneut auf -78 °C gekühlt und 290 mg (847 μmol , 1.0 Äq.) des Phosphanoxids I-62a, gelöst in 2.8 mL trockenem THF, wurden zugetropft. Die dunkelrote Lösung wurde für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Dann wurden 784 mg (2.54 mmol, 3.0 Äq.) des Aldehyds I-140, gelöst in 1.4 mL trockenem THF, zugetropft

und die Lösung innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Schließlich wurden 100 mg (847 μmol , 1.0 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben und die Lösung für weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (2 M, 2 x 10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde erneut mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 6:4) gereinigt. Das Produkt **I-139** wurde in einer Ausbeute von 72% (240 mg, 611 μmol) in Form eines gelbfarbenen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (CH/EA = 1:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -7.6 ($c = 1.05$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.85 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.13 (dt, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.56 (dddd, $J = 7.3, 5.9, 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.28 (dddd, $J = 9.5, 8.5, 6.1, 4.6$ Hz, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55 – 3.46 (m, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.73 – 2.66 (m, 2H), 2.46 (dd, $J = 15.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.68 (ddd, $J = 12.8, 9.5, 6.1$ Hz, 1H), 1.58 (ddd, $J = 12.8, 9.5, 6.1$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 209.5, 159.3, 139.2, 130.7, 129.4, 115.1, 113.9, 100.8, 72.9, 68.9, 66.3, 63.7, 63.6, 55.4, 50.1, 49.5, 38.2, 36.0, 24.8, 24.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3442, 2986, 2937, 2860, 2838, 1710, 1612, 1585, 1512, 1462, 1442, 1421, 1379, 1369, 1301, 1244, 1222, 1171, 1119, 1085, 1031, 989, 924, 875, 845, 818, 755, 707, 660, 637, 571, 516, 477, 445. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NaO}_6^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 415.2091; gefunden 415.2093.

(2S,4S)-1-((4R,6R)-6-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-en-2,4-diol (I-143)

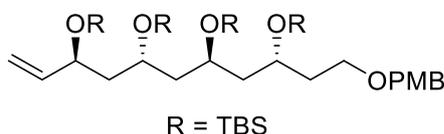
394.5 g/mol

In 2.4 mL trockenem THF wurden 470 mg (1.20 mmol, 1.0 Äq.) des β -Hydroxyketons I-139 und 236 μL (186 mg, 4.19 mmol, 3.5 Äq.) Acetaldehyd unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und unter Lichtausschluss 8.98 mL (0.1 M in THF, 898 μmol , 0.75 Äq.) einer Samariumdiiodid-Lösung langsam zugetropft. Das Gemisch wurde langsam auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und anschließend für 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) beendet und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. 373 mg (855 μmol , 1.0 Äq.) des Zwischenprodukts wurden in einem Gemisch aus 2 mL Methanol und 0.6 mL Wasser gelöst. Die Lösung wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 236 mg (1.71 mmol, 2.0 Äq.) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser und Ethylacetat (jeweils 5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Das Produkt I-143 wurde in einer Ausbeute von 70% (330 mg, 837 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (CH/EA = 1:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -0.3 ($c = 1.00$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.85 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.1$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J = 17.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.02 (dt, $J = 10.5, 1.7$ Hz,

1H), 4.42 (dddt, $J = 8.1, 4.9, 3.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.24 (tt, $J = 8.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.08 (ddt, $J = 13.6, 6.2, 3.5$ Hz, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.59 – 3.38 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.93 – 1.59 (m, 3H), 1.59 – 1.41 (m, 4H), 1.41 – 1.31 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 159.8, 142.0, 131.4, 129.5, 114.2, 113.6, 100.6, 73.0, 70.4, 66.5, 66.4, 64.7, 64.1, 54.8, 43.5, 42.6, 38.4, 36.7, 25.1, 24.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3427, 2985, 2938, 2859, 1612, 1513, 1458, 1442, 1380, 1301, 1247, 1224, 1171, 1126, 1092, 1035, 990, 924, 821. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NaO}_6^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 417.2248; gefunden 417.2260.

(5R,7S,9R,11S)-7,9-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2,3,3,13,13,14,14-octamethyl-11-vinyl-4,12-dioxa-3,13-disilapentadecan (I-138)

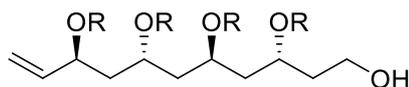


811.5 g/mol

600 mg (1.52 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **I-143** wurden in 76 mL Methanol gelöst und 97.5 mg (380 μmol , 25 mol%) PPTS wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in 15 mL DMF gelöst und nacheinander wurden 2.07 g (30.4 mmol, 20 Äq.) Imidazol und 2.75 g (18.3 mmol, 12 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben. Die Lösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser und Diethylether (jeweils 50 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Produkt **I-138** wurde in einer Ausbeute von 97% (1.20 g, 1.48 mmol, *d.r.* >99:1) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (CH/EA = 95:5) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +7.7 ($c = 1.14$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.78 (ddd, $J = 17.3, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.12 (ddd, $J = 17.1, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 5.01 (ddd, $J = 10.2, 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.82 (dtd, $J = 14.1, 7.1, 5.1$ Hz, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 3H), 0.97 – 0.80 (m, 36H), 0.10 – 0.01 (m, 24H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.2, 142.1, 131.0, 129.3, 114.3, 113.9, 72.7, 71.7, 67.6, 67.3, 67.1, 66.9, 55.4, 46.8, 46.6, 46.2, 37.8, 26.2, 26.1, 26.1, 18.4, 18.2, -3.4, -3.6, -3.6, -3.7, -4.1, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2928, 2887, 2855, 1613, 1513, 1471, 1462, 1441, 1406, 1386, 1360, 1301, 1248, 1180, 1172, 1093, 1071, 1038, 1004, 937, 920, 861, 832, 805, 709, 678, 664, 570, 514. **HRMS** (ESI): berechnet für C₄₃H₈₆NaO₆Si₄⁺ [M+Na⁺]: 833.5394; gefunden 833.5396.

(3R,5S,7R,9S)-3,5,7,9-Tetrakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)undec-10-en-1-ol (I-144)



R = TBS

C₃₅H₇₈O₅Si₄

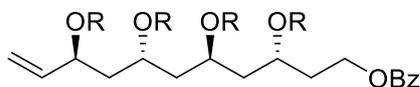
691.3 g/mol

520 mg (641 μ mol, 1.0 Äq.) des Ethers **I-138** wurden in einem Gemisch aus jeweils 3 mL Dichlormethan und einer pH7-Puffer-Lösung gelöst. 225 mg (961 μ mol, 1.5 Äq.) DDQ wurden zugegeben und das Gemisch für 90 Minuten gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei mehrmals mit Dichlormethan (10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Alkohol **I-144** wurde in einer Ausbeute von 90% (400 mg, 588 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.57$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +21.0 ($c = 1.25$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.78 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.13 (ddd, $J = 17.2, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 5.03 (ddd, $J = 10.2, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 3.97 (dtd,

$J = 7.2, 6.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 3H), 3.71 (ddd, $J = 11.0, 6.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.86 (ddt, $J = 14.2, 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.78 – 1.47 (m, 7H), 0.97 – 0.76 (m, 36H), 0.18 – -0.08 (m, 24H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 141.8, 114.5, 71.8, 69.7, 67.4, 67.1, 60.4, 47.1, 46.2, 45.6, 38.4, 26.1, 26.1, 26.1, 26.0, 18.4, 18.2, 18.1, -3.4, -3.5, -3.6, -3.6, -3.8, -4.1, -4.4, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3409, 2952, 2928, 2886, 2856, 1471, 1462, 1406, 1386, 1360, 1252, 1069, 1033, 1004, 937, 920, 832, 805, 771, 710, 678, 664, 571, 503, 471, 433. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{78}\text{NaO}_5\text{Si}_4^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 713.4819; gefunden 713.4824.

(3R,5S,7R,9S)-3,5,7,9-Tetrakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)undec-10-en-1-ylbenzoat (I-79)



R = TBS

$\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{O}_6\text{Si}_4$

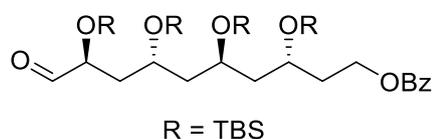
795.4 g/mol

400 mg (588 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols I-144 wurden in 3 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander 187 μL (183 mg, 2.31 mmol, 4.0 Äq.) Pyridin, 134 μL (163 mg, 1.16 mmol, 2.0 Äq.) Benzoylchlorid und 7.1 mg (57.9 μmol , 0.10 Äq.) DMAP zugegeben und die Lösung für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde anschließend mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt. Die Lösung wurde nacheinander mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (jeweils 10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Benzoat I-79 wurde in einer Ausbeute von 87% (400 mg, 503 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.65$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +4.1 ($c = 1.12$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 5.79 (ddd, $J = 17.3, 10.3, 7.2$ Hz, 1H), 5.13 (ddd, $J = 17.2, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 5.02 (ddd, $J = 10.3, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 4.38 (td, $J = 6.7, 2.8$ Hz, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 2H), 1.97 (dtd, $J = 14.0, 7.0, 5.0$ Hz, 1H),

1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.77 – 1.46 (m, 6H), 0.96 – 0.79 (m, 36H), 0.14 – -0.02 (m, 24H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.7, 142.1, 132.9, 130.6, 129.7, 128.4, 114.4, 71.7, 67.4, 67.1, 66.9, 62.0, 46.8, 46.5, 46.0, 36.7, 26.2, 26.1, 26.1, 18.4, 18.2, 18.2, -3.3, -3.5, -3.6, -3.6, -4.0, -4.2, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2928, 2893, 2856, 1793, 1723, 1601, 1471, 1462, 1406, 1387, 1360, 1314, 1272, 1252, 1212, 1173, 1107, 1097, 1069, 1037, 1005, 997, 936, 920, 832, 805, 771, 708, 685, 616. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{NaO}_6\text{Si}_4^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 817.5081; gefunden 817.5077.

(3R,5S,7R,9S)-3,5,7,9-Tetrakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10-oxodecylbenzoat (Fragment C)



797.4 g/mol

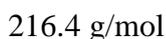
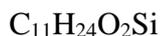
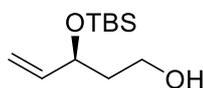
In einem Gemisch aus 6.3 mL THF und 3.1 mL Wasser wurden 500 mg (629 μmol , 1.0 Äq.) des Alkens **I-79** gelöst. Es wurden 368 mg (3.14 mmol, 5.0 Äq.) NMO und 0.384 mL (4% in Wasser, 62.9 μmol , 10 mol%) einer OsO_4 -Lösung zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) wurde die Reaktion beendet. Das Gemisch wurde mit Wasser und Ethylacetat (jeweils 50 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen anschließend mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Laufmittel: Ethylacetat). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in 5.5 mL Dichlormethan gelöst und bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ wurden nacheinander 186 mg (1.76 mmol, 3.2 Äq.) Natriumcarbonat und 384 mg (822 μmol , 1.5 Äq.) Blei(IV)-acetat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf $5\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und anschließend mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am

Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Fragment **C** wurde in einer Ausbeute von 75% (375 mg, 470 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.61$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -20.4 ($c = 1.18$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 2H), 4.16 (ddd, $J = 6.8, 5.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.00 (dp, $J = 16.6, 6.1$ Hz, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 2.00 – 1.83 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 4H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 0.95 – 0.80 (m, 36H), 0.14 – 0.03 (m, 24H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 203.4, 166.7, 133.0, 130.6, 129.7, 128.5, 75.6, 67.4, 67.0, 66.8, 61.9, 46.7, 45.8, 40.7, 36.8, 26.1, 26.1, 26.0, 18.3, 18.2, -3.3, -3.6, -3.6, -4.0, -4.1, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2928, 2887, 2856, 1723, 1471, 1462, 1387, 1361, 1272, 1252, 1108, 1097, 1069, 1042, 1027, 1004, 937, 832, 805, 771, 709, 686, 676, 665. **HRMS** (ESI) berechnet für C₄₁H₈₀NaO₇Si₄⁺ [M+Na⁺]: 819.4873; gefunden 819.4883.

2.1.4 Synthese von Fragment D (C31-34)

(*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol (**I-73**)



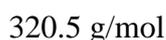
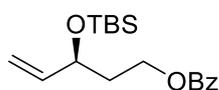
8.42 g (39.3 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds **I-80** wurden in 69 mL Dichlormethan vorgelegt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 39.3 mL (33.3 g, 47.1 mmol, 1.2 M in Toluol, 1.2 Äq.) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung langsam zugetropft. Das Gemisch wurde für 30 Minuten gerührt und die Reaktion dann durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung (50 mL) beendet. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt, 7.9 mL Glycerin (0.2 mL/mL DIBAL-H) wurden zugegeben und die Lösung für 18 Stunden gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am

Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 7:3) gereinigt. Der Alkohol I-73 wurde in einer Ausbeute von 92% (7.79 g, 36.0 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.33$ (CH/EA = 7:3) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +2.7 ($c = 1.06$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.85 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 5.22 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.10 (dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.42 (tdt, $J = 6.0, 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 10.8, 8.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 10.8, 6.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.86 (ddt, $J = 14.3, 8.1, 4.5$ Hz, 1H), 1.72 (dtd, $J = 14.3, 6.2, 4.0$ Hz, 1H), 0.94 – 0.81 (m, 9H), 0.14 – -0.08 (m, 6H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 140.8, 114.5, 73.3, 60.3, 39.4, 26.0, 18.3, -4.3, -4.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3393, 2953, 2929, 2886, 2856, 1252, 1084, 1069, 961, 858, 833. **HRMS** (ESI) berechnet für C₁₁H₂₄NaO₂Si⁺ [M+Na⁺]: 239.1438; gefunden 239.1432.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[196]

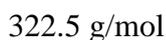
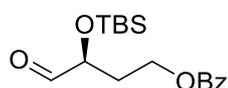
(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl-benzoat (I-74)



976 mg (4.51 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols I-73 wurden in 40 mL Dichlormethan vorgelegt. Anschließend wurden 1.49 g (7.22 mmol, 1.6 Äq.) DCC, 881 mg (7.22 mmol, 1.6 Äq.) Benzoesäure und 110 mg (902 μmol , 0.20 Äq.) DMAP nacheinander zugegeben und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Benzoat I-74 wurde in einer Ausbeute von 89% (1.28 g, 3.99 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -3.8 ($c = 1.00$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.11 – 7.99 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 5.86 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.1$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.08 (ddd, $J = 10.4, 1.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 3H), 2.03 – 1.83 (m, 2H), 0.93 – 0.88 (m, 9H), 0.14 – -0.11 (m, 6H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.7, 141.2, 133.0, 130.6, 129.7, 128.5, 114.5, 70.9, 61.8, 37.2, 26.0, 18.3, -4.2, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2929, 2894, 2886, 2856, 1719, 1251, 1175, 1069, 1025, 1004, 990, 921, 870, 834, 774, 708. **HRMS** (ESI) berechnet für C₁₈H₂₈NaO₃Si⁺ [M+Na⁺]: 343.1700; gefunden 343.1699.

(S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxobutyl-benzoat (Fragment D)



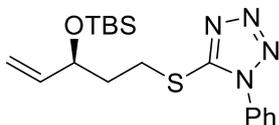
500 mg (1.56 mmol, 1.0 Äq.) des Alkens 1-74 wurden in einem Gemisch aus 12 mL 1,4-Dioxan und 4 mL Wasser (3:1) gelöst. Anschließend wurden nacheinander 367 μ L (338 mg, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) 2,6-Lutidin, 1.35 g (6.24 mmol, 4.0 Äq.) Natriumperiodat und 191 μ L (4% in Wasser, 31.2 μ mol, 2.0 mol%) einer OsO₄-Lösung zugegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Fragment **D** wurde in einer Ausbeute von 84% (420 mg, 1.30 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.49$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -13.3 ($c = 1.13$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 4.50 (ddd, $J = 10.9, 6.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.41 (ddd, $J = 11.1,$

7.2, 5.1 Hz, 1H), 4.23 (ddd, $J = 7.0, 4.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.22 – 2.01 (m, 2H), 0.99 – 0.85 (m, 9H), 0.20 – 0.07 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 203.8, 166.4, 133.2, 130.2, 129.7, 128.6, 74.8, 60.3, 32.2, 25.9, 18.3, -4.5, -4.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2929, 2896, 2886, 2857, 1719, 1254, 1175, 1069, 1026, 1005, 957, 938, 894, 835, 777, 708. **HRMS** (ESI) berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_4\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 345.1493; gefunden 345.1503.

2.1.5 Synthese von Fragment E (C35-40)

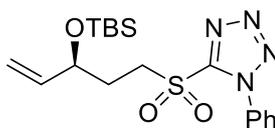
(S)-5-((3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-en-1-yl)thio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (I-148)



376.6 g/mol

121 mg (559 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols I-73 wurden in 8.3 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst und 199 mg (1.12 mmol, 2.0 Äq.) 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol, sowie 219 mg (838 μmol , 1.5 Äq.) Triphenylphosphin wurden bei 0 °C zugegeben. Anschließend wurden 210 μL (217 mg, 1.01 mmol, 1.5 Äq.) DIAD zugetropft und die Lösung für 90 Minuten bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Thioether I-148 wurde in einer Ausbeute von 94% (198 mg, 525 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

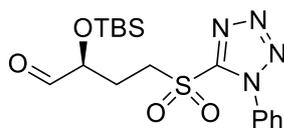
DC: $R_f = 0.23$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.64 – 7.44 (m, 5H), 5.80 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 5.9$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.28 (tdt, $J = 6.3, 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 3.52 – 3.32 (m, 2H), 2.10 – 1.88 (m, 2H), 0.96 – 0.57 (m, 9H), 0.10 – -0.10 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 154.6, 140.4, 133.9, 130.2, 129.9, 124.0, 115.1, 72.4, 37.2, 29.3, 26.0, 18.3, -4.2, -4.7.

(S)-5-((3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (I-149)

408.6 g/mol

In 16 mL Ethanol wurden 198 mg (525 μmol , 1.0 Äq.) des Sulfids I-**148** gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Es wurden 130 mg (105 μmol , 20 mol%) Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, gelöst in 450 μL (511 mg, 5.26 mmol, 35% in H_2O , 10 Äq.) einer Wasserstoffperoxid-Lösung, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (10 mL) versetzt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Das Sulfon I-**149** wurde in einer Ausbeute von 84% (181 mg, 443 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

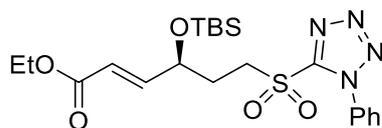
DC: $R_f = 0.21$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.51 (m, 3H), 5.78 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.4$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H), 5.17 (dt, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 1H), 3.85 – 3.65 (m, 2H), 2.22 – 2.03 (m, 2H), 0.94 – 0.79 (m, 9H), 0.12 – 0.02 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 153.6, 139.2, 133.2, 131.5, 129.8, 125.2, 116.0, 70.8, 52.1, 29.8, 25.9, 18.2, -4.4, -4.9.

(S)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulfonyl)butanal (I-147)

410.6 g/mol

175 mg (428 μmol , 1.0 \AA q.) des Alkens I-**149** wurden in einem Gemisch aus 3 mL 1,4-Dioxan und 1 mL Wasser (3:1) gelöst. Anschließend wurden nacheinander 101 μL (92.7 mg, 856 μmol , 2.0 \AA q.) 2,6-Lutidin, 370 mg (1.71 mmol, 4.0 \AA q.) Natriumperiodat und 52.4 μL (4% in Wasser, 8.57 mmol, 2.0 mol%) einer OsO_4 -Lösung zugegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Das Produkt I-**147** wurde in einer Ausbeute von 76% (134 mg, 326 μmol) in Form eines gelbfarbenen Öls erhalten.

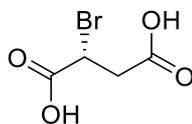
DC: $R_f = 0.34$ (CH/EA = 7:3) [KMnO_4]. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 4.24 (ddd, $J = 6.4, 5.4, 0.9$ Hz, 1H), 3.98 – 3.57 (m, 2H), 2.45 – 2.16 (m, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 9H), 0.18 – -0.03 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 201.8, 153.4, 133.1, 131.6, 129.9, 125.2, 75.0, 51.7, 25.8, 25.4, 18.2, -4.5, -4.8.

(S)-2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)sulfonyl)-butanal (3-57)

480.7 g/mol

82.0 mg (199 μmol , 1.0 Äq.) des Aldehyds I-147 wurden in 0.75 mL trockenem Toluol unter Argonatmosphäre gelöst und 104 mg (300 μmol , 1.5 Äq.) Ethyl(triphenylphosphonyl)acetat (I-146) wurden zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 18 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Das Phosphonat I-145 wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EA 9:1) in einer Ausbeute von 81% (78.0 mg, 162 μmol) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.37$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 3H), 6.86 (dd, $J = 15.5, 4.4$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 15.5, 1.7$ Hz, 1H), 4.69 – 4.55 (m, 1H), 4.28 – 4.11 (m, 2H), 3.89 – 3.77 (m, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 2.38 – 2.14 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 – 0.80 (m, 9H), 0.16 – 0.03 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.0, 153.5, 147.8, 133.2, 131.6, 129.9, 125.2, 122.3, 69.0, 60.8, 51.8, 29.4, 27.1, 25.9, 25.9, 18.3, 14.3, -4.6, -4.9.

(R)-2-Brom-1,4-Butandisäure (I-156)

196.9 g/mol

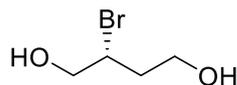
10.0 g (75.1 mmol, 1.0 Äq.) (*D*)-Asparaginsäure (I-155) wurden in einem Gemisch aus 26 mL konzentrierter Schwefelsäure und 198 mL Wasser gelöst. Bei -5 °C wurden 40.2 g (338 mmol, 4.5 Äq.) Kaliumbromid zugegeben. Anschließend wurden 9.33 g (135 mmol, 1.8 Äq.) Natriumnitrit, gelöst in 19 mL Wasser, innerhalb von einer Stunde zugetropft. Die Lösung wurde für drei Stunden bei 0 °C gerührt. Das braune Reaktionsgemisch wurde

mit Ethylacetat (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Produkt **I-156** wurde ohne weitere Aufreinigung in einer Ausbeute von 86% (12.7 mg, 64.5 mmol) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.48$ (CH/Ea/AcOH = 1:1:0.05) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +58.2 ($c = 1.08$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.93 (s, 2H), 4.51 (dd, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 17.0, 8.5$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 17.0, 6.2$ Hz, 1H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 171.0, 170.2, 40.6, 39.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3009, 2900, 2644, 2528, 1720, 1419, 1403, 1305, 1285, 1245, 933, 647. **HRMS** (ESI) berechnet für C₄H₅BrNaO₄⁺ [M+Na⁺]: 218.9263; gefunden 218.9261.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[70]

(R)-2-Brom-butan-1,4-diol (**I-154**)



169.0 g/mol

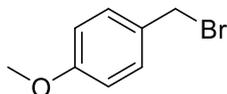
Es wurden 12.6 g (64.1 mmol, 1.00 Äq.) der Carbonsäure **I-156** in 160 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 19.5 mL (15.6 g, 193 mmol, 3.02 Äq.) Borandimethylsulfid-Komplex innerhalb von 90 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden bei -78 °C und anschließend für weitere 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 100 mL Methanol wurden langsam hinzugegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erneut in Methanol aufgenommen. Die Prozedur wurde dreimal wiederholt. Das Diol **I-154** wurde in einer Ausbeute von 88% (9.5 g, 56.2 mmol) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (CH/Ea/MeOH = 6:6:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +27.8 ($c = 1.10$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.34 – 4.23 (m, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 3H), 3.78 (ddd, $J = 11.0, 8.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.20 – 2.01 (m, 2H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 67.2, 60.1, 54.9, 38.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300, 2933, 2884, 1451,

1234, 1050, 1020, 819, 638. **HRMS** (APCI) berechnet für $C_4H_{10}BrO_2^+$ $[M+H^+]$: 168.9859; gefunden 168.9879.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[70]

1-(Brommethyl)-4-methoxybenzol (I-157)

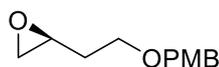


201.1 g/mol

2.50 g (18.1 mmol, 1.0 Äq.) (4-Methoxyphenyl)methanol (I-111) wurden in 33 mL Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden bei 0 °C 1.72 mL (18.1 mmol, 1.0 Äq.) PBr_3 zugetropft. Die Lösung wurde für 20 Minuten bei 0 °C gerührt und die Reaktion anschließend durch die Zugabe von Eis beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

DC: $R_f = 0.54$ (CH/EA = 8:2) [$KMnO_4$].

(S)-2-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)oxiran (I-153)



208.2 g/mol

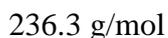
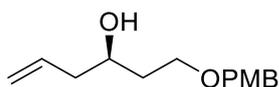
Bei -16 °C wurden 17.8 g (105 mmol, 1.0 Äq.) von Diol I-154, gelöst in 62 mL trockenem THF, unter Argonatmosphäre zu einer Suspension bestehend aus 12.6 g (316 mmol, 60 wt.% in Mineralöl, 3.0 Äq.) Natriumhydrid in 192 mL trockenem THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei -5 °C gerührt. Anschließend wurden 33.9 g (168 mmol, 1.6 Äq.) 4-Methoxybenzylbromid, gelöst in 124 mL trockenem DMF, bei -16 °C hinzugegeben. Die Lösung wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter,

wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und Ethylacetat (jeweils 50 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Epoxid **I-153** wurde in einer Ausbeute von 93% (20.3 g, 97.7 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.35$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -12.3 ($c = 1.22$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 – 3.53 (m, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 5.1$, 4.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 5.0$, 2.7 Hz, 1H), 1.90 (dddd, $J = 14.4$, 7.3, 6.0, 4.7 Hz, 1H), 1.77 (dq, $J = 14.4$, 6.0 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.4, 130.5, 129.4, 114.0, 72.9, 66.9, 55.4, 50.2, 47.2, 33.1. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2997, 2922, 2858, 2837, 1611, 1585, 1511, 1481, 1301, 1173, 1086, 954, 817, 755. **HRMS** (ESI) berechnet für C₁₂H₁₆NaO₃⁺ [M+Na⁺]: 231.0992; gefunden 231.0994.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[70]

(R)-1-((4-Methoxybenzyl)oxy)hex-5-en-3-ol (I-158)



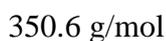
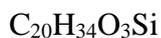
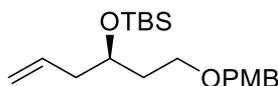
765 mg (3.67 mmol, 1.0 Äq.) des Epoxids **I-153** und 140 mg (735 μmol , 0.20 Äq.) Kupfer(I)-iodid wurden in 18 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre vorgelegt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 5.51 mL (5.40 g, 5.51 mmol, 1 M in THF, 1.5 Äq.) einer Vinylmagnesiumbromid-Lösung wurden zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, Ammoniumchlorid-Lösung und Ethylacetat (jeweils 10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und

der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Der Alkohol **I-158** wurde in einer Ausbeute von 91% (788 mg, 3.33 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +2.1 ($c = 1.08$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 5.83 (ddt, $J = 16.8, 10.4, 7.1$ Hz, 1H), 5.18 – 5.00 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (ddd, $J = 9.3, 5.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 2.24 (ddt, $J = 7.5, 6.2, 1.3$ Hz, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 2H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.5, 135.1, 130.3, 129.4, 117.6, 114.0, 73.1, 70.6, 68.8, 55.4, 42.1, 36.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3419, 3074, 3000, 2934, 2912, 2862, 2837, 1611, 1585, 1245, 1172, 1081, 1031, 996, 914, 820. **HRMS** (ESI) berechnet für C₁₄H₂₀NaO₃⁺ [M+Na⁺]: 259.1305; gefunden 259.1309.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[86]

(R)-tert-Butyl((1-((4-methoxybenzyl)oxy)hex-5-en-3-yl)oxy)dimethylsilan (I-159)



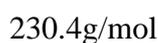
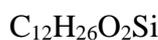
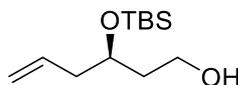
761 mg (3.22 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **I-158** wurden in 4 mL DMF vorgelegt. Anschließend wurden nacheinander 658 mg (9.66 mmol, 3.0 Äq.) Imidazol und 728 mg (4.83 mmol, 1.5 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben. Die Lösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 5 mL Wasser hinzugegeben und das Gemisch mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der Silylether **I-159** wurde in einer Ausbeute von 93% (1.05 g, 3.00 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.45$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -17.4 ($c = 1.18$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30 – 7.19 (m, 2H), 6.94 – 6.79 (m, 2H), 5.86 – 5.75 (m, 1H), 5.07 – 4.96 (m, 2H), 4.50 – 4.22 (m, 2H), 3.91 – 3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55

– 3.44 (m, 2H), 2.31 – 2.11 (m, 2H), 1.77 (dtd, $J = 14.2, 7.2, 4.4$ Hz, 1H), 1.69 (ddt, $J = 13.8, 7.7, 5.9$ Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.3, 135.1, 130.9, 129.4, 117.1, 113.9, 72.8, 69.2, 66.9, 55.4, 42.4, 36.9, 26.0, 18.2, -4.2, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2928, 2886, 2855, 1613, 1512, 1246, 1087, 1037, 1003, 910, 832, 773. **HRMS** (ESI) berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_3\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 373.2169; gefunden 373.2174.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[86]

(R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-en-1-ol (I-152)



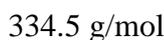
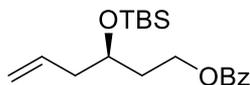
1.00 g (2.85 mmol, 1.0 Äq.) des PMB-Ethers **I-159** wurden in einem Gemisch aus jeweils 15 mL Dichlormethan und einer pH7-Puffer-Lösung gelöst. Anschließend wurden 1.00 g (4.28 mmol, 1.5 Äq.) DDQ hinzugegeben und das Gemisch für 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde anschließend mit Wasser (20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der Alkohol **I-152** wurde in einer Ausbeute von 75% (780 mg, 2.13 mmol, 63% Reinheit) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.55$ (CH/EA = 7:3) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -19.1 ($c = 1.08$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.77 (ddt, $J = 17.4, 10.3, 7.2$ Hz, 1H), 5.14 – 4.99 (m, 2H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.82 (ddd, $J = 10.8, 8.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 10.8, 5.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.30 (ddt, $J = 7.4, 6.2, 1.3$ Hz, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.81 (dddd, $J = 14.4, 8.2, 5.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.67 (dddd, $J = 14.4, 6.9, 5.9, 4.4$ Hz, 1H), 0.98 – 0.78 (m, 9H), 0.12 – 0.03 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 132.1, 114.5, 71.4, 60.3, 41.8, 37.9, 26.0, 18.1, -4.2, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3445, 2953, 2929, 2887, 2856, 1697, 1682,

1598, 1510, 1256, 1159, 1067, 1025, 830, 773. **HRMS** (ESI) berechnet für $C_{12}H_{26}NaO_2Si^+$ [$M+Na^+$]: 253.1594; gefunden 253.1600.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[86]

(R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-en-1-ylbenzoat (I-160)

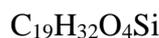
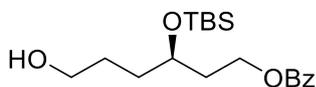


In 35 mL trockenem Dichlormethan wurden unter Argonatmosphäre 767 mg (2.10 mmol, 63% Reinheit, 1.0 Äq.) des Alkohols **I-152** vorgelegt. Anschließend wurden nacheinander 692 mg (3.36 mmol, 1.6 Äq.) DCC, 410 mg (3.36 mmol, 1.6 Äq.) Benzoesäure und 51.2 mg (419 μ mol, 20 mol%) DMAP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde anschließend mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der Ester **I-160** wurde in einer Ausbeute von 94% (661 mg, 1.98 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.61$ (CH/EA = 9:1) [$KMnO_4$]. $[\alpha]_D^{20}$: -25.0 ($c = 1.33$, CH_2Cl_2). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 5.83 (ddt, $J = 16.7, 10.5, 7.1$ Hz, 1H), 5.12 – 5.00 (m, 2H), 4.45 (ddd, $J = 10.9, 6.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.36 (ddd, $J = 10.9, 8.0, 6.1$ Hz, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 1.96 (dddd, $J = 14.5, 8.0, 6.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.85 (dddd, $J = 14.1, 7.8, 6.1, 5.4$ Hz, 1H), 0.95 – 0.85 (m, 9H), 0.11 – -0.02 (m, 6H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 166.7, 134.6, 133.0, 130.6, 129.7, 128.5, 117.5, 68.9, 62.1, 42.4, 35.7, 26.0, 18.2, -4.2, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2928, 2887, 2856, 1719, 1270, 1252, 1108, 1096, 1069,

1003, 912, 833, 773, 708. **HRMS** (ESI) berechnet für $C_{19}H_{30}NaO_3Si^+$ $[M+Na^+]$: 357.1856; gefunden 357.1857.

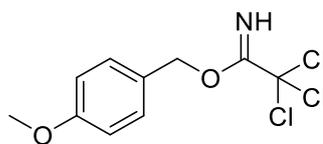
(R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxyhexylbenzoat (I-161)



352.5 g/mol

17.4 g (52.1 mmol, 1.0 Äq.) des Alkens **I-160** wurden in 521 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Bei 0 °C wurden 208 mL (187 g, 104 mmol, 0.5 M in THF, 2.0 Äq.) einer 9-BBN-Lösung zugetropft und die Lösung zunächst für 15 Minuten bei 0 °C und dann für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 34.7 mL (38.9 g, 104 mmol, 3 M in H_2O , 2.0 Äq.) einer Natriumhydroxid-Lösung und 34.4 mL (38.9 g, 401 mmol, 35% in H_2O , 7.7 Äq.) einer Wasserstoffperoxid-Lösung bei 0 °C zugegeben und die Lösung zunächst für 15 Minuten bei 0 °C und dann für weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Alkohol **I-161** wurde in einer Ausbeute von 71% (12.9 g, 36.8 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

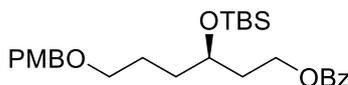
DC: $R_f = 0.49$ (CH/EA = 8:2) $[KMnO_4]$. $[\alpha]_D^{20}$: -9.9 ($c = 1.10$, CH_2Cl_2). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.11 – 7.93 (m, 2H), 7.62 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 2H), 4.46 (dt, $J = 10.9, 6.2$ Hz, 1H), 4.37 (ddd, $J = 11.0, 7.3, 6.5$ Hz, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 2H), 2.08 – 1.85 (m, 3H), 1.71 – 1.56 (m, 4H), 0.98 – 0.82 (m, 9H), 0.20 – 0.04 (m, 6H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 166.7, 133.0, 130.5, 129.6, 128.5, 69.1, 63.1, 62.1, 35.7, 33.9, 28.2, 26.0, 18.2, -4.3, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3385, 2951, 2928, 2856, 1719, 1272, 1253, 1096, 1069, 832, 773, 709. **HRMS** (ESI) berechnet für $C_{19}H_{32}NaO_4Si^+$ $[M+Na^+]$: 375.1962; gefunden 375.1956.

4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (I-162)

282.6 g/mol

17.0 g (120 mmol, 1.0 Äq.) (4-Methoxyphenyl)methanol (I-111) wurden zu einer Suspension bestehend aus 482 mg (12.1 mmol, 60 wt.% in Mineralöl, 1.0 Äq.) Natriumhydrid in 130 mL Diethylether gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurden 12.3 mL (17.8 g, 120 mmol, 1.0 Äq.) Trichloracetonitril zugegeben. Die Lösung wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel dann am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Es wurden Petrolether (60 mL) und Methanol (2 mL) zugegeben und die Suspension für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und der Rückstand mit Petrolether (3 x 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

DC: $R_f = 0.57$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4].

(R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxyhexylbenzoat (I-151)

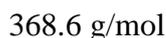
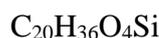
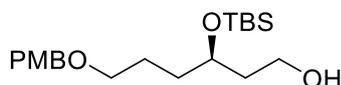
472.7 g/mol

12.5 g (35.5 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols I-161 wurden in 354 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend wurden 20.0 g (70.9 mmol, 2.0 Äq.) 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (I-162) und 823 mg (3.55 mmol, 10 mol%) CSA zugegeben und die Lösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen

Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der PMB-Ether I-151 wurde in einer Ausbeute von 78% (13.0 g, 27.5 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.55$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -7.4 ($c = 1.03$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.15 – 7.95 (m, 2H), 7.64 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 6.99 – 6.77 (m, 2H), 4.50 – 4.32 (m, 4H), 3.94 (dq, $J = 6.9$, 5.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.02 – 1.83 (m, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 4H), 0.98 – 0.84 (m, 9H), 0.13 – 0.02 (m, 6H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.7, 159.3, 133.0, 130.9, 130.6, 129.7, 129.3, 128.5, 113.9, 72.7, 70.3, 69.2, 62.2, 55.4, 36.0, 34.2, 26.0, 25.5, 18.2, -4.2, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2929, 2855, 1718, 1512, 1271, 1246, 1096, 1067, 1026, 832, 773, 709. **HRMS** (ESI) berechnet für C₂₇H₄₀NaO₅Si⁺ [M+Na⁺]: 495.2537; gefunden 495.2531.

(R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)hexan-1-ol (I-163)

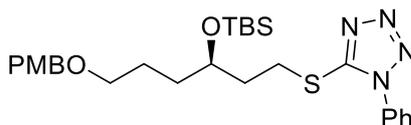


13.0 g (27.5 mmol, 1.0 Äq.) des Benzoats I-151 wurden in 275 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre vorgelegt. Bei -78 °C wurden 68.8 mL (58.3 g, 82.5 mmol, 1.2 M in Toluol, 3.0 Äq.) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung langsam zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch für 60 Minuten bei -78 °C gerührt wurde, wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung (100 mL) beendet und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wurden 13.7 mL Glycerin (0.2 mL/mL DIBAL-H) zugegeben und die Lösung für 18 Stunden gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Alkohol I-163

wurde in einer Ausbeute von 80% (8.10 g, 21.9 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -10.8 ($c = 1.11$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.39 – 7.13 (m, 2H), 6.95 – 6.63 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.95 (tt, $J = 5.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.46 (ddd, $J = 6.2, 3.9, 2.0$ Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.83 (dddd, $J = 14.3, 8.0, 5.1, 4.2$ Hz, 1H), 1.72 – 1.56 (m, 5H), 0.94 – 0.88 (m, 9H), 0.16 – 0.03 (m, 6H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 130.8, 129.3, 113.9, 72.7, 71.6, 70.2, 60.3, 55.4, 38.1, 33.6, 26.0, 25.8, 18.1, -4.3, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3422, 2950, 2929, 2855, 1512, 1246, 1090, 1060, 1034, 832, 773. **HRMS** (ESI) berechnet für C₂₀H₃₆NaO₄Si⁺ [M+Na⁺]: 391.2275; gefunden 391.2271.

(R)-5-((3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)hexyl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol (I-164)



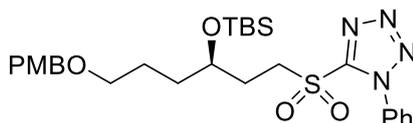
528.8 g/mol

3.80 g (10.3 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols I-**163** wurden in 155 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander 3.67 g (20.6 mmol, 2.0 Äq.) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol und 4.06 g (15.5 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin hinzugegeben. Anschließend wurden 3.87 mL (3.99 g, 18.6 mmol, 1.8 Äq.) DIAD zugetropft und die Lösung für 90 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Thioether I-**164** wurde in einer Ausbeute von 90% (4.93 g, 9.32 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.43$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -8.0 ($c = 1.01$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.63 – 7.51 (m, 5H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 6.95 – 6.70 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 – 3.35 (m, 4H), 2.10 – 1.88 (m, 2H), 1.72 – 1.52 (m, 4H), 0.96 – 0.81 (m, 9H), 0.17 – -0.05 (m, 6H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 154.5, 133.9, 130.8, 130.2, 129.9, 129.3, 124.0, 113.9, 72.6,

70.8, 70.1, 55.4, 36.2, 33.6, 29.6, 26.0, 25.5, 18.2, -4.2, -4.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951, 2928, 2854, 1511, 1499, 1245, 1172, 1086, 1073, 1035, 1014, 831, 773, 759. **HRMS** (ESI) berechnet für C₂₇H₄₀NaN₄O₃SSi⁺ [M+Na⁺]: 551.2483; gefunden 551.2483.

(R)-5-((3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)hexyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (Fragment E)

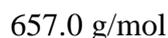
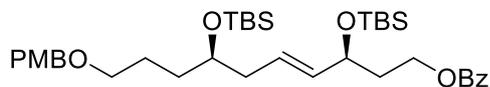


560.8 g/mol

In 287 mL Ethanol wurden 4.93 g (9.32 mmol, 1.0 Äq.) des Sulfids I-**164** gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Es wurden 2.30 g (1.86 mmol, 20 mol%) Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, gelöst in 7.98 mL (9.06 g, 93.2 mmol, 35% in H₂O, 10 Äq.) einer Wasserstoffperoxid-Lösung, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (100 mL) versetzt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Fragment **E** wurde in einer Ausbeute von 67% (3.50 g, 6.24 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +2.7 ($c = 1.13$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.89 – 3.72 (m, 5H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 2.22 – 2.00 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 4H), 0.95 – 0.86 (m, 9H), 0.12 – -0.02 (m, 6H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 153.7, 133.3, 131.6, 130.7, 129.8, 129.4, 125.2, 114.0, 72.7, 69.9, 69.9, 55.4, 52.6, 33.6, 28.9, 26.0, 25.7, 18.2, -4.3, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2929, 2883, 1246, 1208, 1149, 1074, 1035, 1005, 955, 939, 774, 760, 731. **HRMS** (ESI) berechnet für C₂₇H₄₀NaN₄O₅SSi⁺ [M+Na⁺]: 583.2381; gefunden 583.2386.

2.1.6 Verknüpfung der Fragment E-A

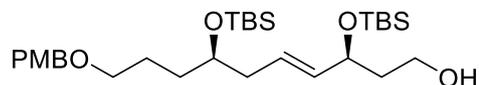
(3*S*,7*R*,*E*)-3,7-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10-((4-methoxybenzyl)oxy)dec-4-en-1-yl-benzoat (I-166)

739 mg (1.32 mmol, 1.18 Äq.) von Fragment **E** wurden unter Argonatmosphäre in 22 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan gelöst. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 2.70 mL (0.5 M in Toluol, 2.78 g, 1.35 mmol, 1.21 Äq.) einer KHMDS-Lösung wurden langsam zugegeben. Das Gemisch wurde für 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 360 mg (1.12 mmol, 1.0 Äq.) von Fragment **D**, gelöst in 11 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan, wurden zugegeben und die Lösung anschließend für zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung und Diethylether (jeweils 10 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Alken **I-166** wurde in einer Ausbeute von 80% (584 mg, 889 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.49$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -2.5 ($c = 1.19$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.09 – 7.91 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 5.68 – 5.56 (m, 1H), 5.54 – 5.43 (m, 1H), 4.44 – 4.26 (m, 4H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.25 – 2.12 (m, 2H), 2.03 – 1.81 (m, 2H), 1.74 – 1.39 (m, 4H), 0.97 – 0.77 (m, 18H), 0.11 – -0.01 (m, 12H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.6, 159.3, 135.3, 132.9, 131.0, 130.7, 129.7, 129.3, 128.5, 127.1, 113.9, 72.6, 72.0, 70.6, 70.4, 62.0, 55.4, 40.3, 37.5, 33.3, 26.0, 26.0, 25.8, 18.3, 18.2, -4.0, -4.2, -4.4, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2928, 2855, 1720, 1585, 1272, 1247, 1091, 1068, 1037, 832,

709. **HRMS** (ESI) berechnet für $C_{37}H_{60}NaO_6Si_2^+$ $[M+Na^+]$: 679.3821; gefunden 679.3831.

(3*S*,7*R*,*E*)-3,7-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10-((4-methoxybenzyl)oxy)dec-4-en-1-ol (I-167)

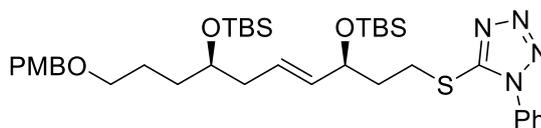


552.9 g/mol

522 mg (795 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) des Benzoats I-166 wurden in 40 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst und das Gemisch auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden 1.99 mL (1.2 M in Toluol, 1.68 g, 2.38 mmol, 3.0 \ddot{A} q.) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung langsam zugegeben und die Lösung für 45 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung (20 mL) wurde die Reaktion beendet und die Lösung auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wurden 0.4 mL Glycerin (0.2 mL/mL DIBAL-H) zugegeben und die Lösung für 18 Stunden gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Der Alkohol I-167 wurde in einer Ausbeute von 95% (416 mg, 752 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.36$ (CH/EA = 8:2) $[KMnO_4]$. $[\alpha]_D^{20}$: -14.3 ($c = 1.11$, CH_2Cl_2). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.29 – 7.17 (m, 2H), 6.94 – 6.75 (m, 2H), 5.67 – 5.57 (m, 1H), 5.48 (ddt, $J = 15.5, 6.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.38 – 4.26 (m, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 4H), 3.69 (ddd, $J = 10.8, 6.3, 4.5$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 1.88 – 1.44 (m, 6H), 0.91 – 0.80 (m, 18H), 0.09 – -0.03 (m, 12H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 159.3, 135.0, 130.9, 129.3, 127.0, 113.9, 73.2, 72.6, 72.0, 70.4, 60.4, 55.4, 40.2, 39.8, 33.3, 26.0, 26.0, 25.8, 18.2, -4.0, -4.3, -4.4, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3429, 2951, 2928, 2855, 1512, 1209, 1081, 1061, 1037, 938, 832, 772. **HRMS** (ESI) berechnet für $C_{30}H_{56}NaO_5Si_2^+$ $[M+Na^+]$: 575.3558; gefunden 575.3567.

5-(((3*S*,7*R*,*E*)-3,7-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-10-((4-methoxybenzyl)oxy)dec-4-en-1-yl)thio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (I-168)

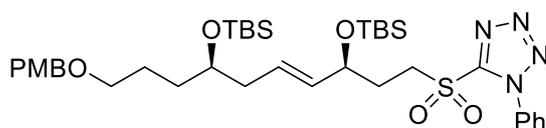


713.1 g/mol

416 mg (752 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols I-167 wurden in 11 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander 269 mg (1.50 mmol, 2.0 Äq.) 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und 296 mg (1.13 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben. Anschließend wurden 283 μL (291mg, 1.35 mmol, 1.8 Äq.) DIAD zugetropft und das Gemisch für 90 Minuten bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Sulfid I-168 wurde in einer Ausbeute von 99% (531 mg, 745 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.61$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -8.5 ($c = 1.13$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.65 – 7.38 (m, 5H), 7.30 – 7.09 (m, 2H), 6.92 – 6.61 (m, 2H), 5.68 – 5.55 (m, 1H), 5.50 – 5.35 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 – 4.17 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.41 (td, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 4H), 2.23 – 2.09 (m, 2H), 1.99 (dddd, $J = 7.3, 6.3, 4.8, 1.6$ Hz, 2H), 1.71 – 1.33 (m, 4H), 0.93 – 0.73 (m, 18H), 0.06 – -0.07 (m, 12H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.3, 154.6, 134.6, 134.0, 131.0, 130.2, 129.9, 129.3, 127.7, 124.0, 113.9, 72.6, 72.1, 71.9, 70.4, 55.4, 40.3, 37.6, 33.3, 29.5, 26.0, 26.0, 25.8, 18.3, 18.2, -4.0, -4.3, -4.4, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2928, 2854, 1512, 1500, 1246, 1084, 1074, 1038, 833, 774, 760. **HRMS** (ESI) berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{NaO}_4\text{SSi}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 735.3766; gefunden 735.3758.

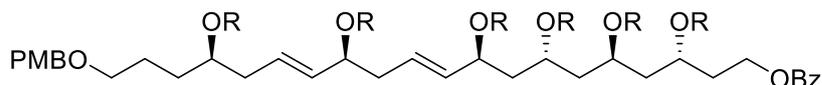
5-(((3*S*,7*R*,*E*)-3,7-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10-((4-methoxybenzyl)oxy)dec-4-en-1-yl)sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (I-169)



745.1 g/mol

In 23 mL Ethanol wurden 525 mg (736 μmol , 1.0 Äq.) des Sulfids I-168 gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Es wurden 182 mg (147 μmol , 20 mol%) Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, gelöst in 630 μL (35% in Wasser, 716 mg, 7.36 mmol, 10 Äq.) einer Wasserstoffperoxid-Lösung, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (20 mL) versetzt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Das Sulfon I-169 wurde in einer Ausbeute von 95% (521 mg, 699 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.61$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -7.6 ($c = 1.03$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.73 – 7.52 (m, 5H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.93 – 6.78 (m, 2H), 5.79 – 5.60 (m, 1H), 5.41 (ddt, $J = 15.3, 5.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.38 – 4.29 (m, 1H), 3.83 – 3.66 (m, 6H), 3.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.26 – 2.01 (m, 4H), 1.71 – 1.37 (m, 4H), 0.96 – 0.79 (m, 18H), 0.20 – -0.10 (m, 12H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.3, 153.7, 133.5, 133.3, 131.5, 131.0, 129.8, 129.3, 128.7, 125.2, 113.9, 72.6, 71.8, 70.8, 70.4, 55.4, 52.5, 40.2, 33.4, 30.4, 26.0, 26.0, 25.8, 18.3, 18.2, -4.2, -4.3, -4.4, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2928, 2855, 1247, 1076, 1037, 1006, 833, 774, 761, 727. **HRMS** (ESI) berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{NaO}_6\text{SSi}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 767.3664; gefunden 767.3671.

(3R,5S,7R,9S,10E,13S,14E,17R)-3,5,7,9,13,17-Hexakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-20-((4-methoxybenzyl)oxy)icosa-10,14-dien-1-yl-benzoat (I-170)

R = TBS

 $C_{71}H_{134}O_{10}Si_6$

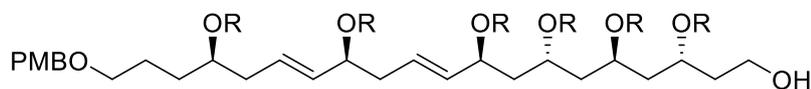
1316.3 g/mol

In 10 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan wurden 441 mg (502 μ mol, 1.18 Äq.) des Sulfons I-169 unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 1.21 mL (0.5 M in Toluol, 1.07 g, 607 μ mol, 1.21 Äq.) einer KHMDS-Lösung wurden langsam zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend 400 mg (592 μ mol, 1.0 Äq.) von Fragment C, gelöst in 5 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan, zutropft. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung und Diethylether (jeweils 5 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Produkt I-170 wurde in einer Ausbeute von 78% (515 mg, 391 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -9.9 ($c = 1.09$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.09 – 7.95 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.95 – 6.73 (m, 2H), 5.55 (dq, $J = 14.8, 7.1$ Hz, 2H), 5.43 (td, $J = 15.3, 14.8, 6.9$ Hz, 2H), 4.44 – 4.33 (m, 4H), 4.18 (td, $J = 7.7, 4.1$ Hz, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.90 (dt, $J = 11.0, 4.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.28 – 2.10 (m, 4H), 2.01 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.38 (m, 10H), 0.97 – 0.78 (m, 54H), 0.13 – -0.07 (m, 36H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.7, 159.3, 136.3, 135.6, 132.9, 131.0, 130.6, 129.7, 129.3, 128.4, 126.9, 126.6, 113.9, 73.7, 72.6, 72.0, 71.2, 70.5, 67.4, 67.1, 66.9, 62.0, 55.4, 46.8, 46.8, 45.7, 41.7, 40.3, 36.9, 33.1, 27.1, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 25.9, 18.4, 18.3, 18.2, 18.2, 18.2, -3.2, -3.2, -3.4, -3.7, -4.0, -4.1, -4.1, -4.2, -4.4, -4.4, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2928, 2893, 2855, 1723, 1249, 1068,

1027, 1004, 832, 806, 771, 709. **HRMS** (ESI) berechnet für $C_{71}H_{134}NaO_{10}Si_6^+$ $[M+Na^+]$: 1338.8485; gefunden 1338.8484.

(3R,5S,7R,9S,10E,13S,14E,17R)-3,5,7,9,13,17-Hexakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-20-((4-methoxybenzyl)oxy)icosa-10,14-dien-1-ol (I-171)



R = TBS

$C_{64}H_{130}O_9Si_6$

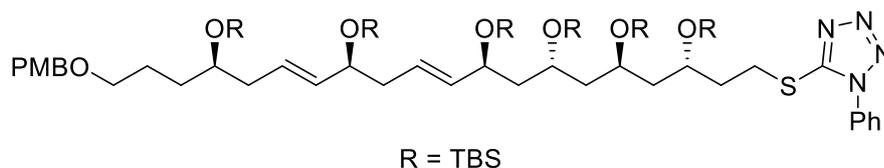
1212.2 g/mol

In 49 mL trockenem Dichlormethan wurden 1.30 g (987 μ mol, 1.0 Äq.) des Benzoats I-170 unter Argonatmosphäre gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 2.47 mL (1.2 M in Toluol, 2.09 g, 2.96 mmol, 3.0 Äq.) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung langsam zugegeben und die Reaktionsmischung für 45 Minuten bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung (30 mL) abgebrochen und die Lösung auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wurden 0.5 mL Glycerin (0.2 mL/mL DIBAL-H) zugegeben und die Lösung für 18 Stunden gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Der Alkohol I-171 wurde in einer Ausbeute von 86% (1.03 g, 849 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.45$ (CH/EA = 8:2) $[KMnO_4]$. $[\alpha]_D^{20}$: +3.3 ($c = 1.36$, CH_2Cl_2). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.29 – 7.13 (m, 2H), 6.93 – 6.80 (m, 2H), 5.54 (tt, $J = 14.6$, 7.0 Hz, 2H), 5.43 (dtd, $J = 13.8$, 7.4, 6.9, 4.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 (td, $J = 7.3$, 5.2 Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 6H), 3.74 – 3.62 (m, 2H), 3.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.26 – 2.11 (m, 4H), 1.85 (ddt, $J = 14.1$, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 1.76 – 1.37 (m, 11H), 0.93 – 0.78 (m, 54H), 0.16 – -0.19 (m, 36H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 159.3, 136.1, 135.3, 131.0, 129.3, 126.9, 126.7, 113.9, 73.6, 72.6, 72.1, 71.2, 70.5, 69.6, 67.5, 67.2, 60.3, 55.4, 47.3, 46.5, 45.4, 41.7, 40.5, 38.6,

33.3, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 25.8, 18.4, 18.3, 18.2, 18.2, 18.2, 18.1, -3.4, -3.5, -3.5, -4.1, -4.1, -4.1, -4.2, -4.2, -4.3, -4.4, -4.4, -4.4, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3480, 2952, 2928, 2886, 2855, 1249, 1065, 1043, 1004, 831, 806, 771. **HRMS** (ESI) berechnet für $\text{C}_{64}\text{H}_{130}\text{NaO}_9\text{Si}_6^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 1233.8223; gefunden 1233.8269.

5-(((3*S*,5*R*,7*R*,9*S*,10*E*,13*S*,14*E*,17*R*)-3,5,7,9,13,17-Hexakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-20-((4-methoxybenzyl)oxy)icosa-10,14-dien-1-yl)thio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (I-172)



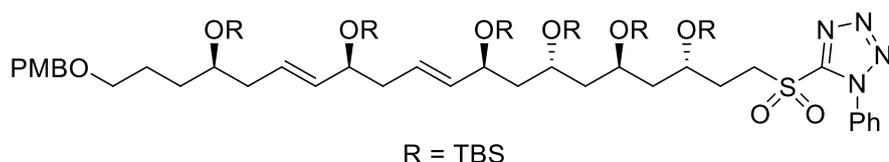
1372.4 g/mol

In 4 mL trockenem THF wurden 344 mg (284 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols I-171 unter Argonatmosphäre gelöst und das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden 101 mg (568 μmol , 2.0 Äq.) 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und 111 mg (425 μmol , 1.5 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben. Anschließend wurden 107 μL (110 mg, 511 μmol , 1.8 Äq.) DIAD zugetropft und das Gemisch für 90 Minuten bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (9:1) gereinigt. Das Sulfid I-172 wurde in einer Ausbeute von 95% (370 mg, 270 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.49$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -9.3 ($c = 1.03$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.68 – 7.39 (m, 5H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 6.98 – 6.64 (m, 2H), 5.68 – 5.15 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.18 (td, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (dq, $J = 6.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 4H), 2.19 (dt, $J = 12.1, 6.6$ Hz, 4H), 1.98 (dt, $J = 8.5, 6.1$ Hz, 2H), 1.78 – 1.38 (m, 10H), 0.97 – 0.74 (m, 54H), 0.15 – -0.19 (m, 36H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.3, 154.5, 136.3, 135.6, 134.0, 131.0, 130.1, 129.9, 129.3, 126.9, 126.6, 124.0, 113.9, 73.6, 72.6, 72.0, 71.1, 70.5, 68.4, 67.4, 67.0, 55.4, 46.9, 46.8, 45.0, 41.7, 40.3, 37.1, 33.1, 29.3, 26.2, 26.1, 26.1, 25.9, 18.4, 18.3, 18.2, 18.2, -3.2, -3.2, -3.4, -3.7, -3.7, -4.0, -4.1, -4.1, -4.2, -4.4, -4.4, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2928, 2893,

2855, 1776, 1247, 1070, 1004, 832, 807, 772. **HRMS** (ESI) berechnet für $C_{71}H_{134}N_4NaO_8SSi_6^+$ $[M+Na^+]$: 1393.8430; gefunden 1393.8373.

5-(((3*S*,5*R*,7*R*,9*S*,10*E*,13*S*,14*E*,17*R*)-3,5,7,9,13,17-Hexakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-20-((4-methoxybenzyl)oxy)icosa-10,14-dien-1-yl)sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (I-173)



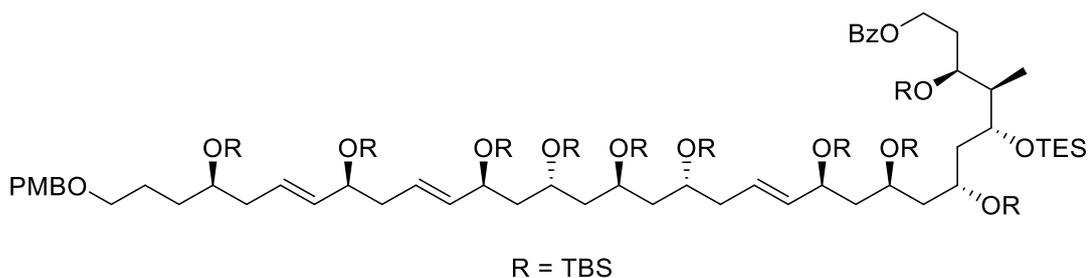
1404.4 g/mol

370 mg (270 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) des Sulfids I-172 wurden in 8 mL Ethanol gelöst und bei 0 °C wurden 67 mg (54 μ mol, 20 mol%) Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, gelöst in 231 μ L (35% in Wasser, 262 mg, 2.70 mmol, 10 \ddot{A} q.) einer Wasserstoffperoxid-Lösung, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (20 mL) versetzt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Das Sulfon I-173 wurde in einer Ausbeute von 92% (350 mg, 249 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.49$ (CH/EA = 9:1) $[KMnO_4]$. $[\alpha]_D^{20}$: -13.1 ($c = 1.21$, CH_2Cl_2). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 2H), 6.94 – 6.64 (m, 2H), 5.62 – 5.49 (m, 2H), 5.45 – 5.31 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.20 (td, $J = 8.1, 3.7$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 6H), 3.69 (dq, $J = 7.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.28 – 2.13 (m, 5H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.76 – 1.35 (m, 10H), 0.96 – 0.74 (m, 54H), 0.14 – -0.21 (m, 36H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 159.3, 153.6, 136.3, 135.6, 133.3, 131.5, 130.9, 129.8, 129.3, 127.0, 126.6, 125.2, 113.9, 73.6, 72.6, 72.0, 71.1, 70.5, 67.5, 67.3, 66.9, 55.4, 52.3, 47.0, 46.6, 44.8, 41.6, 40.3, 33.1, 30.1, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 25.9, 18.4, 18.3, 18.2, 18.2,

18.2, 18.2, -3.1, -3.1, -3.3, -3.7, -3.7, -4.1, -4.1, -4.2, -4.4, -4.4, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2928, 2893, 2855, 1249, 1070, 1041, 1004, 832, 806, 772, 733. **HRMS** (ESI) berechnet für C₇₁H₁₃₄N₄NaO₁₀SSi₆⁺ [M+Na⁺]: 1425.8328; gefunden 1425.8371.

(3S,4R,5R,7R,9S,11S,12E,15R,17S,19R,21S,22E,25S,26E,29R)-3,7,9,11,15,17,19,21,25,29-Decakis(tert-butyl dimethylsilyloxy)-32-(4-methoxybenzyloxy)-4-methyl-5-(triethylsilyl-oxy)-dotriaconta-12,22,26-trienylbenzoat (I-174)



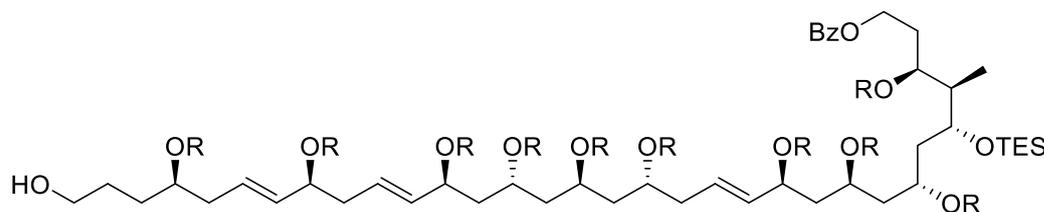
2147.9 g/mol

76.0 mg (54.1 μmol , 1.05 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) des Sulfons **I-173** wurden in 1.03 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan unter Argonatmosphäre vorgelegt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 113 μL (0.5 M in Toluol, 99.5 mg, 56.7 μmol , 1.10 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) einer KHMDS-Lösung wurden sehr langsam zugetropft. Das Gemisch wurde für 30 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend 50.0 mg (51.6 μmol , 1.00 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) von Fragment **B**, gelöst in 0.62 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan, sehr langsam zugetropft. Die Lösung wurde zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung und Diethylether (jeweils 5 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Pentan/Et₂O 99:1) gereinigt. Das Alken **I-174** wurde in einer Ausbeute von 61% (68.0 mg, 31.7 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.57$ (Pentan/Et₂O = 95:5) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20} = -7.9$ ($c = 1.01$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.12 – 7.88 (m, 2H), 7.63 – 7.50 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4$, 7.0 Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 6.8$, 1.8 Hz, 2H), 7.05 – 6.83 (m, 2H), 5.70 – 5.14 (m, 6H), 4.41

(d, $J = 11.2$ Hz, 4H), 4.20 (dq, $J = 7.9, 5.3, 3.5$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.93 – 3.65 (m, 11H), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.35 – 2.05 (m, 7H), 1.93 (dt, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.81 (dt, $J = 12.9, 6.1$ Hz, 1H), 1.75 – 1.36 (m, 16H), 1.00 – 0.80 (m, 102H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.15 – -0.08 (m, 60H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.6, 159.3, 136.5, 135.9, 135.6, 132.9, 131.0, 130.7, 129.7, 129.3, 128.4, 127.1, 126.8, 126.5, 113.9, 73.7, 72.6, 72.1, 71.1, 70.8, 70.5, 70.4, 69.5, 67.3, 67.2, 67.1, 67.1, 62.3, 55.4, 47.3, 47.1, 47.1, 46.9, 46.4, 44.7, 44.5, 43.8, 43.0, 41.7, 41.5, 40.3, 34.5, 33.1, 26.3, 26.2, 26.2, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 25.9, 18.4, 18.4, 18.3, 18.3, 18.2, 18.2, 18.0, 11.2, 7.2, 5.7, -3.1, -3.2, -3.2, -3.3, -3.6, -3.6, -3.7, -3.7, -3.8, -3.8, -3.9, -3.9, -3.9, -4.1, -4.2, -4.4, -4.4, -4.5, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2929, 2886, 2856, 1725, 1513, 1471, 1462, 1360, 1272, 1252, 1070, 1005, 971, 938, 834, 807, 773, 710, 666. **HRMS** (ESI) berechnet für $\text{C}_{114}\text{H}_{228}\text{NaO}_{15}\text{Si}_{11}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 2168.4432; gefunden 2168.4531.

(3*S*,4*R*,5*R*,7*R*,9*S*,11*S*,12*E*,15*R*,17*S*,19*R*,21*S*,22*E*,25*S*,26*E*,29*R*)-3,7,9,11,15,17,19,21,25,29-Decakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-32-hydroxy-4-methyl-5-(triethylsilyloxy)dotriaconta-12,22,26-trienylbenzoat (I-175**)**



R = TBS

$\text{C}_{106}\text{H}_{220}\text{O}_{14}\text{Si}_{11}$

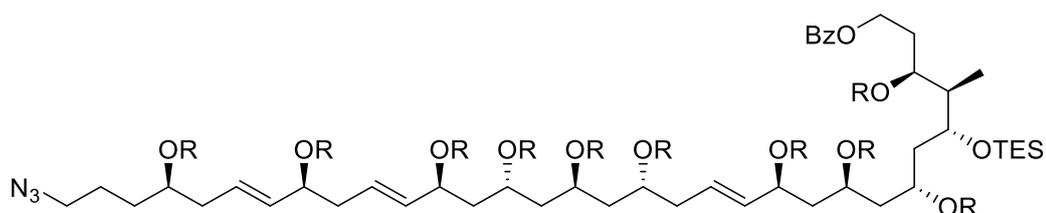
2027.8 g/mol

In einem Gemisch aus 587 μL Dichlormethan und 59.0 μL einer pH7-Puffer-Lösung wurden 126 mg (58.6 μmol , 1.0 Äq.) des Ethers **I-174** gelöst. 20.6 mg (88.0 μmol , 1.5 Äq.) DDQ wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan (3 x 5 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde anschließend mit Wasser (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/MTBE 95:5) gereinigt.

Der Alkohol **I-175** wurde in einer Ausbeute von 75% (89.0 mg, 43.9 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (CH/MTBE = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -11.0 ($c = 1.03$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.09 – 7.97 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 5.68 – 5.32 (m, 6H), 4.46 – 4.33 (m, 2H), 4.27 – 4.14 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.99 – 3.72 (m, 8H), 3.68 – 3.51 (m, 2H), 2.34 – 2.03 (m, 7H), 2.00 – 1.32 (m, 18H), 1.02 – 0.82 (m, 102H), 0.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.12 – -0.06 (m, 60H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.6, 136.6, 135.9, 135.8, 132.9, 130.7, 129.7, 128.4, 127.0, 126.7, 126.4, 73.6, 72.1, 71.1, 70.8, 70.4, 69.5, 67.4, 67.2, 67.1, 67.1, 63.2, 62.3, 47.1, 47.1, 46.8, 46.5, 44.7, 44.5, 43.8, 41.7, 41.4, 39.9, 34.5, 32.9, 28.5, 26.3, 26.2, 26.2, 26.2, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 26.0, 18.4, 18.4, 18.3, 18.2, 18.2, 18.0, 11.2, 7.2, 5.7, -3.1, -3.2, -3.3, -3.3, -3.6, -3.6, -3.7, -3.8, -3.8, -3.9, -3.9, -4.2, -4.2, -4.2, -4.4, -4.5, -4.5, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3401, 2953, 2928, 2886, 2856, 1725, 1471, 1462, 1252, 1108, 1068, 1027, 1004, 971, 921, 832, 806, 772, 737, 710, 665. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{106}\text{H}_{220}\text{NaO}_{14}\text{Si}_{11}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 2048.3857, gefunden 2048.3858.

(3S,4R,5R,7R,9S,11S,12E,15R,17S,19R,21S,22E,25S,26E,29R)-32-Azido-3,7,9,11,15,17,19,21,25,29-decakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(triethylsilyloxy)dotriaconta- 12,22,26-trienylbenzoat (I-176)



R = TBS

$\text{C}_{106}\text{H}_{219}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{Si}_{11}$

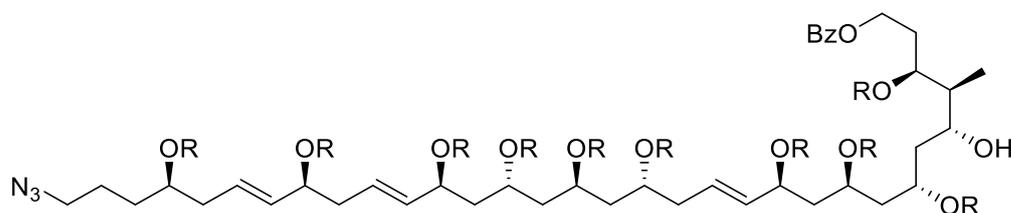
2052.8 g/mol

13.8 mg (52.8 μmol , 2.0 Äq.) Triphenylphosphin wurden in 56.0 μL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend wurden 10.4 μL (10.7 mg, 52.8 μmol , 2.0 Äq.) DIAD bei 0 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Nacheinander wurden 53.5 mg (26.4 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **I-175**, gelöst in 187 μL trockenem THF, und 10.2 μL (13.1 mg, 47.5 μmol , 1.8 Äq.) DPPA zugetropft. Die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei

Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt. Das Azid I-176 wurde in einer Ausbeute von 73% (39.5 mg, 12 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (CH/EA = 99:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -10.6 ($c = 1.07$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.11 – 7.93 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.69 – 5.29 (m, 6H), 4.41 (dt, $J = 14.3, 7.4$ Hz, 2H), 4.21 (p, $J = 8.0, 7.4$ Hz, 2H), 4.09 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.99 – 3.64 (m, 8H), 3.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.38 – 2.07 (m, 7H), 2.00 – 1.22 (m, 18H), 1.02 – 0.78 (m, 102H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.23 – -0.17 (m, 60H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.6, 136.6, 135.9, 135.9, 132.9, 130.7, 129.7, 128.4, 127.1, 126.6, 126.1, 73.5, 71.7, 71.1, 70.8, 70.4, 69.5, 67.4, 67.2, 67.1, 67.1, 62.3, 51.8, 47.1, 47.1, 46.9, 46.5, 44.7, 44.5, 43.8, 41.7, 41.5, 40.3, 34.5, 33.5, 26.3, 26.2, 26.2, 26.2, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 26.1, 26.0, 25.0, 18.4, 18.4, 18.3, 18.3, 18.2, 18.2, 18.0, 11.2, 7.2, 5.7, -3.1, -3.2, -3.3, -3.6, -3.6, -3.7, -3.7, -3.8, -3.8, -3.9, -3.9, -4.2, -4.2, -4.4, -4.4, -4.5, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2928, 2885, 2856, 2096, 1724, 1471, 1252, 1176, 1108, 1068, 1027, 1004, 909, 832, 806, 771, 733, 710, 675, 665. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₀₆H₂₁₉N₃NaO₁₃Si₁₁⁺ [M+Na⁺]: 2073.3922, gefunden 2073.3879.

(3*S*,4*S*,5*R*,7*S*,9*S*,11*S*,12*E*,15*R*,17*S*,19*R*,21*S*,22*E*,25*S*,26*E*,29*R*)-32-Azido-3,7,9,11,15,17,19,21,25,29-decakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-4-methyldotriaconta-12,22,26-trienylbenzoat (I-177)



R = TBS

C₁₀₀H₂₀₅N₃O₁₃Si₁₀

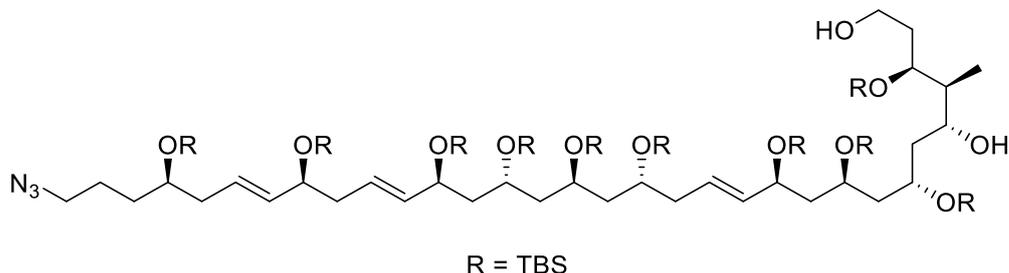
1938.6 g/mol

34.4 mg (16.8 μ mol, 1.0 Äq.) des Triethylsilyl ethers I-176 wurden in einem Gemisch aus 603 μ L THF und 102 μ L Wasser gelöst. Bei 0 °C wurden 5.1 μ L (7.6 mg, 67 μ mol, 4.0 Äq.) TFA zugegeben und die Lösung anschließend für 18 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ethylacetat (jeweils 5 mL) bei 0 °C wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 98:2) gereinigt. Der Alkohol **I-177** wurde in einer Ausbeute von 54% (17.6 mg, 9.08 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (CH/EA = 98:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -18.1 ($c = 1.32$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.15 – 7.82 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 5.60 – 5.31 (m, 6H), 4.46 – 4.31 (m, 2H), 4.18 (td, $J = 7.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 4H), 3.95 – 3.77 (m, 5H), 3.71 (ddd, $J = 9.3, 6.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.30 – 1.99 (m, 8H), 1.81 – 1.35 (m, 17H), 1.06 – 0.63 (m, 93H), 0.23 – -0.12 (m, 60H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.6, 136.5, 136.2, 135.9, 132.9, 130.8, 129.7, 128.5, 126.9, 126.6, 126.1, 73.5, 73.1, 71.7, 71.4, 71.1, 70.9, 70.4, 69.4, 67.4, 67.1, 66.9, 62.4, 51.8, 47.7, 46.8, 46.6, 44.8, 44.0, 42.7, 41.7, 41.0, 40.3, 33.5, 33.0, 26.3, 26.2, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 26.0, 25.0, 18.4, 18.3, 18.2, 18.1, 18.0, 9.3, -3.2, -3.3, -3.3, -3.7, -3.7, -3.8, -3.9, -4.0, -4.1, -4.2, -4.2, -4.2, -4.4, -4.4, -4.4, -4.5, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3530, 2954, 2929, 2894, 2857, 2095, 1723, 1471, 1462, 1314, 1273, 1254, 1186, 1111, 1070, 1026, 1005, 972, 938, 919, 835, 807, 774, 711, 667. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₀₀H₂₀₅N₃NaO₁₃Si₁₀⁺ [M+Na⁺]: 1959.3957, gefunden 1959.3056.

(3*S*,4*S*,5*R*,7*S*,9*S*,11*S*,12*E*,15*R*,17*S*,19*R*,21*S*,22*E*,25*S*,26*E*,29*R*)-32-Azido-3,7,9,11,15,17,19,21,25,29-decakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyldotriaconta-12,22,26-triene-1,5-diol (I-178)



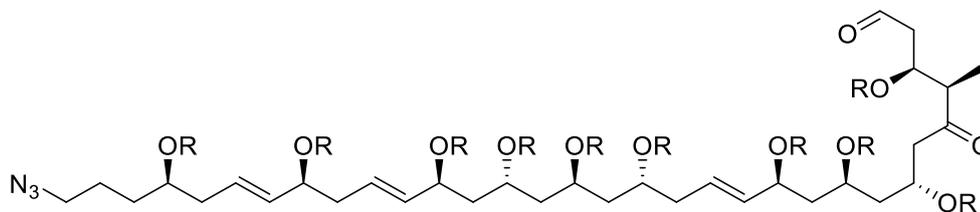
1834.5 g/mol

39.0 mg (20.0 μmol , 1.0 Äq.) des Benzoats I-177 wurden in einem Gemisch aus 402 μL THF und 402 μL Methanol (1:1) gelöst und 27.8 mg (201 μmol , 10 Äq.) Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und Ethylacetat (jeweils 10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) über neutrales Aluminiumoxid gereinigt. Das Diol I-178 wurde in einer Ausbeute von 82% (30.3 mg, 16.5 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.39$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -19.8 ($c = 1.06$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 5.97 – 5.46 (m, 6H), 4.56 (td, $J = 8.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 2H), 4.30 – 4.00 (m, 8H), 3.77 – 3.57 (m, 2H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 2.56 – 2.31 (m, 4H), 2.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.13 – 1.66 (m, 13H), 1.57 – 1.28 (m, 6H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.14 – 0.90 (m, 90H), 0.29 – -0.18 (m, 60H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 137.0, 136.8, 136.3, 127.2, 127.2, 126.4, 74.5, 73.8, 71.9, 71.8, 71.7, 71.0, 71.0, 69.9, 67.9, 67.6, 67.5, 59.7, 51.6, 48.2, 47.5, 47.1, 47.0, 45.2, 43.9, 43.2, 42.1, 41.7, 40.5, 36.8, 33.8, 26.5, 26.5, 26.4, 26.4, 26.4, 26.3, 26.3, 26.3, 26.2, 26.2, 26.1, 25.1, 18.6, 18.5, 18.5, 18.4, 18.3, 18.3, 18.2, 9.6, -2.8, -3.0, -3.1, -3.4, -3.5, -3.5, -3.6, -3.7, -3.7, -4.0, -4.0, -4.0, -4.1, -4.1, -4.2, -4.2, -4.2, -4.4, -4.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3527, 2952, 2928, 2886, 2856, 2095, 1471, 1462, 1378, 1360, 1252, 1068, 1004, 971, 938, 918, 832,

806, 771, 665. **HRMS** (ESI): berechnet für $C_{93}H_{201}N_3NaO_{12}Si_{10}^+$ [$M+Na^+$]: 1855.2795, gefunden 1885.2783.

(3*S*,4*R*,7*R*,9*S*,11*S*,12*E*,15*R*,17*S*,19*R*,21*S*,22*E*,25*S*,26*E*,29*R*)-32-Azido-3,7,9,11,15,17,19,21,25,29-decakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-oxodotriaconta-12,22,26-trienal (I-165)



R = TBS

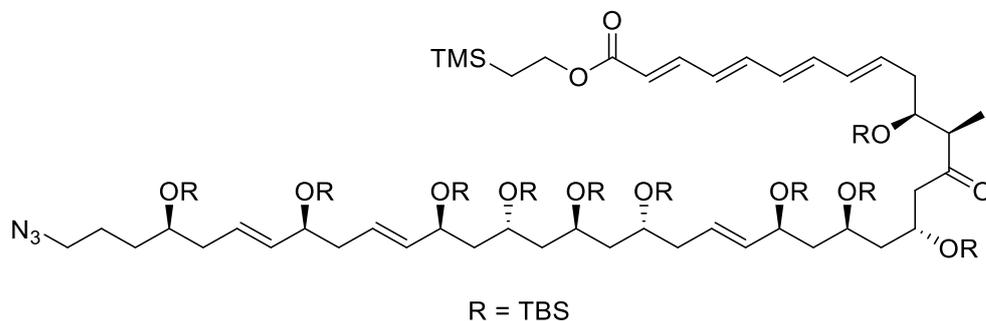
$C_{93}H_{197}N_3O_{12}Si_{10}$

1830.5 g/mol

7.3 μ L (10 mg, 84 μ mol, 5.0 Äq.) Oxalylchlorid wurden in 85 μ L trockenem Dichlormethan gelöst und 12 μ L (13 mg, 0.17 mmol, 10 Äq.) trockenes DMSO, gelöst in 85 μ L trockenem Dichlormethan, wurden bei -78°C zugegeben. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wurden 31 mg (17 μ mol, 1.0 Äq.) des Diols I-178, gelöst in 0.34 mL trockenem Dichlormethan, zugetropft und das Reaktionsgemisch für zwei Stunden bei -78°C gerührt. Dann wurden 28 μ L (21 mg, 0.20 mmol, 12 Äq.) Triethylamin zugegeben und die Lösung langsam auf -40°C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und Ethylacetat (jeweils 2 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 2 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 98:2) gereinigt. Die 1,5-Dicarbonylverbindung I-165 wurde in einer Ausbeute von 69% (21.4 mg, 11.7 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten und aufgrund der Instabilität ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt.

DC: $R_f = 0.52$ (CH/EA = 95:5) [$KMnO_4$].

(2E,4E,6E,8E,11S,12R,15R,17S,19S,20E,23R,25S,27R,29S,30E,33S,34E,37R)-2-(Tri-methylsilyl)ethyl-40-azido-11,15,17,19,23,25,27,29,33,37-decakis(tert-butyl-dimethylsilyl-oxy)-12-methyl-13-oxotetraconta-2,4,6,8,20,30,34-heptaenoat (I-68)



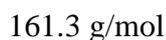
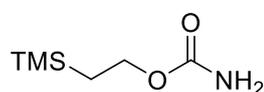
2050.8 g/mol

Es wurden 28.3 mg (81.8 μmol , 7.0 Äq.) von Fragment **A** unter Argonatmosphäre in 1.3 mL trockenem THF vorgelegt und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurden 35 μL (30 mg, 35 μmol , 3.0 Äq.) einer LiHMDS-Lösung unter Lichtausschluss zugetropft, wobei die Lösung sich rot färbte. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurden 21.4 mg (11.6 μmol , 1.0 Äq.) des Aldehyds **I-165**, gelöst in 1.3 mL trockenem THF, zugegeben und die Lösung für zehn Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und für 30 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung und Ethylacetat (jeweils 10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) über neutrales Aluminiumoxid gereinigt. Das Produkt **I-68** wurde in einer Ausbeute von 79% (19 mg, 9.3 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.52$ (CH/EA = 95:5) [UV, KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -19.2 ($c = 1.90$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 7.57 (dd, $J = 15.2, 11.4$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 14.8, 10.9$ Hz, 1H), 6.19 – 5.98 (m, 5H), 5.88 (dt, $J = 14.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.82 – 5.66 (m, 5H), 5.64 – 5.52 (m, 1H), 4.71 (dtd, $J = 10.8, 6.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.57 (td, $J = 8.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.42 (td, $J = 7.6, 5.1$ Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 2H), 4.18 (dddd, $J = 51.1, 27.0, 11.9, 5.8$ Hz, 8H), 3.64 (p, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 3H), 2.73 (tt, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 5H), 2.21 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.14 – 1.72 (m, 10H), 1.58 – 1.39 (m, 6H), 1.22

(d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 – 0.95 (m, 90H), 0.33 – 0.04 (m, 69H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 209.8, 166.8, 144.4, 140.6, 137.0, 136.9, 136.8, 136.3, 133.5, 133.4, 131.1, 130.3, 127.2, 127.2, 126.4, 121.7, 73.8, 73.0, 71.9, 71.8, 71.7, 69.8, 67.9, 67.6, 67.4, 66.9, 62.3, 53.1, 51.6, 50.4, 47.8, 47.5, 47.1, 45.1, 42.1, 41.7, 40.5, 39.6, 33.8, 30.2, 26.5, 26.4, 26.4, 26.4, 26.3, 26.3, 26.2, 26.2, 26.1, 25.1, 18.6, 18.5, 18.5, 18.4, 18.3, 18.3, 17.7, 12.3, -1.5, -2.8, -3.0, -3.0, -3.1, -3.4, -3.5, -3.5, -3.7, -3.8, -4.0, -4.0, -4.0, -4.1, -4.1, -4.3, -4.4, -4.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2928, 2895, 2093, 1712, 1621, 1598, 1471, 1462, 1386, 1377, 1360, 1253, 1122, 1074, 1005, 859, 834, 806, 773, 666. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{106}\text{H}_{217}\text{N}_3\text{NaO}_{13}\text{Si}_{11}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 2071.3766, gefunden 2071.3786.

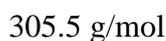
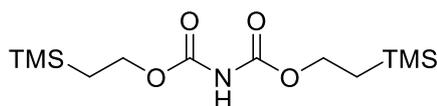
2-(Trimethylsilyl)ethylcarbammat (I-183)



Es wurden 355 mg (300 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols I-182 und 406 mg (6.00 μmol , 2.0 Äq.) Natriumcyanat unter Argonatmosphäre in 3.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und 0.482 mL (718 mg, 6.30 μmol , 2.1 Äq.) Trifluoressigsäure, gelöst in 3.0 mL trockenem Dichlormethan, langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser und Dichlormethan (jeweils 10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Carbamat I-183 in einer Ausbeute von 92% (443 mg, 2.75 μmol) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.35$ (CH/EA = 1:1) [KMnO_4]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.57 (s, 2H), 4.27 – 3.72 (m, 2H), 1.19 – 0.59 (m, 2H), 0.04 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 152.3, 63.5, 17.8, -1.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[197]

Bis-(2-(trimethylsilyl)ethyl)-2-imidodicarbonat (I-184)

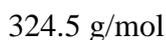
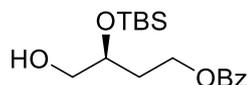
Es wurden 0.219 mL (326 mg, 1.65 mmol, 0.6 Äq.) Diphosgen unter Argonatmosphäre in 11 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt. Bei 0 °C wurden nacheinander 443 mg (2.75 mmol, 1.0 Äq.) des Carbamats I-183 und 0.444 mL (435 mg, 5.49 mmol, 2.0 Äq.) Pyridin zugegeben und das Reaktionsmisch wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0.787 mL (650 mg, 5.49 mmol, 2.0 Äq.) des Alkohols I-182 bei 0 °C zugegeben und die Lösung wurde für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe einer gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und Dichlormethan (jeweils 10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 7:3) gereinigt. Das Bis-2-(trimethylsilyl)-ethylcarbammat (I-184) wurde in einer Ausbeute von 66% (550 mg, 1.80 mmol) in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: $R_f = 0.65$ (CH/EA = 7:3) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.89 (s, 1H), 4.57 – 3.73 (m, 4H), 1.45 – 0.65 (m, 4H), 0.04 (s, 18H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 151.1, 64.9, 17.7, -1.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3288, 2953, 2898, 1801, 1778, 1729, 1713, 1518, 1310, 1249, 1172, 1081, 935, 855, 831, 767, 692, 608. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₂H₂₇NNaO₄Si₂⁺ [M+Na⁺]: 328.1371, gefunden 328.1372.

2.2 Formalsynthese von Bastimolide A

2.2.1 Synthese von Fragment B (C36-43)

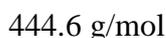
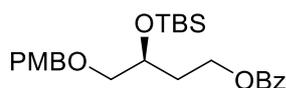
(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxybutylbenzoat (II-52)



128 mg (396 μmol , 1.0 Äq.) von Fragment **D** aus Kapitel I wurden in 4 mL trockenem Methanol unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 15.0 mg (396 μmol , 1.0 Äq.) Natriumborhydrid wurden hinzugegeben. Das Gemisch wurde für eine Stunde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt und der Alkohol II-52 in einer Ausbeute von 77% (99 mg, 310 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

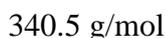
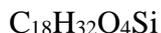
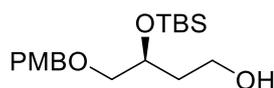
DC: $R_f = 0.52$ (CH/EA = 7:3) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -16.9 ($c = 1.02$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.09 – 7.93 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 4.45 (dt, $J = 11.6, 5.9$ Hz, 1H), 4.36 (ddd, $J = 11.1, 7.4, 6.1$ Hz, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (, 3H), 0.10 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.6, 133.1, 130.4, 129.7, 128.5, 70.0, 66.6, 61.7, 33.1, 26.0, 18.2, -4.4, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3475, 2953, 2929, 2885, 2856, 1718, 1272, 1108, 1069, 1046, 1026, 1004, 974, 834, 775, 709, 686. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_4\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 347.1649, gefunden 347.1648.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[198]

(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butylbenzoat (II-53)

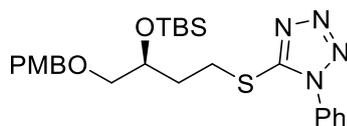
578 mg (1.78 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols II-52 wurden in 17 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend wurden 1.00 g (3.56 mmol, 2.0 Äq.) 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (I-162) und 41 mg (0.18 mmol, 10 mol%) CSA zugegeben und die Lösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der PMB-Ether II-53 wurde in einer Ausbeute von 85% (674 mg, 1.52 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: -14.9 ($c = 1.08$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.07 – 7.98 (m, 2H), 7.55 (ddt, $J = 8.0, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 4.51 – 4.31 (m, 4H), 4.05 (dtd, $J = 7.9, 5.5, 4.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 9.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 9.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.07 (dddd, $J = 14.5, 8.2, 6.5, 4.1$ Hz, 1H), 1.87 (ddt, $J = 13.9, 7.9, 5.7$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.7, 159.3, 133.0, 130.6, 130.5, 129.7, 129.4, 128.5, 113.9, 74.7, 73.2, 68.6, 61.8, 55.4, 33.9, 26.0, 18.3, -4.2, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2928, 2897, 2855, 1717, 1512, 1271, 1245, 1140, 1070, 11035, 1026, 832, 774, 709. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NaO}_5\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 467.2224, gefunden 467.2218.

(S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butan-1-ol (II-51)

674 mg (1.52 mmol, 1.0 Äq.) des Benzoats II-53 wurden in 76 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre vorgelegt. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 3.79 mL (1.2 M in Toluol, 3.21 g, 4.55 mmol, 3.0 Äq.) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung wurden tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde für 45 Minuten gerührt und anschließend durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung (20 mL) beendet und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wurden 0.76 mL Glycerin (0.2 mL/mL DIBAL-H) zugegeben und das Gemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (CH/EA 8:2) ergab den Alkohol II-51 in einer Ausbeute von 75% (510 mg, 1.50 mmol, 76% Reinheit) in Form eines farblosen Öls.

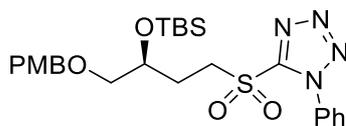
DC: $R_f = 0.31$ (CH/EA = 7:3) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: -12.2 ($c = 1.06$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.90 – 6.81 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.04 (tt, $J = 6.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 3.49 – 3.24 (m, 2H), 1.87 (ddt, $J = 14.4, 7.8, 4.9$ Hz, 1H), 1.75 (dtd, $J = 14.4, 6.0, 4.3$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.4, 130.2, 129.5, 114.0, 74.0, 73.2, 70.7, 59.9, 55.4, 37.1, 26.0, 18.2, -4.3, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3380, 2953, 2929, 2885, 2856, 1612, 1513, 1497, 1302, 1248, 1208, 1173, 1092, 835, 777, 735. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_4\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 363.1962, gefunden 363.1963.

(S)-5-((3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butyl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol (II-54)

500.7 g/mol

510 mg (1.50 mmol, 76% Reinheit, 1.0 Äq.) des Alkohols II-51 wurden in 23 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander 533 mg (3.00 mmol, 2.0 Äq.) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol und 589 mg (2.25 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben. Anschließend wurden 0.563 mL (580 mg, 2.70 mmol, 1.8 Äq.) DIAD langsam zugetropft und die Lösung für zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Sulfid II-54 wurde in einer Ausbeute von 83% (620 mg, 1.24 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

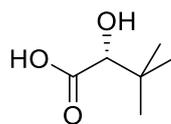
DC: $R_f = 0.56$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -15.2 ($c = 1.35$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.61 – 7.46 (m, 5H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 6.91 – 6.74 (m, 2H), 4.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.97 (dtd, $J = 7.4, 5.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 – 3.26 (m, 4H), 2.10 (dddd, $J = 14.0, 8.6, 7.2, 4.1$ Hz, 1H), 1.99 (dddd, $J = 13.9, 8.3, 7.4, 5.5$ Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.4, 154.5, 133.9, 130.4, 130.2, 129.9, 129.4, 124.0, 113.9, 73.9, 73.2, 70.1, 55.4, 34.1, 29.5, 26.0, 18.2, -4.2, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2928, 2894, 2854, 1612, 1597, 1512, 1499, 1462, 1301, 1245, 1173, 1106, 1085, 1074, 1034, 1014, 976, 831, 775, 759, 693. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₅H₃₆N₄NaO₃SSi⁺ [M+Na⁺]: 523.2170, gefunden 523.2178.

(S)-5-((3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (II-48)

532.7 g/mol

In 46 mL Ethanol wurden 745 mg (1.49 mmol, 1.0 Äq.) des Thioethers II-54 vorgelegt. Bei 0 °C wurden 367 mg (297 µmol, 20 mol%) Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, gelöst in 1.27 mL (35% in Wasser, 1.45 g, 14.8 mmol, 10 Äq.) einer Wasserstoffperoxid-Lösung, zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (20 mL) versetzt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Sulfon II-48 wurde in einer Ausbeute von 66% (526 mg, 988 µmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.55$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: -12.2 ($c = 1.02$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.65 – 7.49 (m, 3H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 4.45 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 4.02 (tt, $J = 6.4, 4.7$ Hz, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 5H), 3.42 (dd, $J = 9.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.26 – 2.08 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.5, 153.6, 133.2, 131.5, 130.1, 129.8, 129.5, 125.3, 114.0, 73.2, 73.0, 69.0, 55.4, 52.4, 27.1, 25.9, 18.2, -4.4, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2930, 2897, 2857, 1612, 1513, 1498, 1342, 1173, 1150, 1121, 1111, 1089, 1035, 835, 778, 762. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{NaO}_5\text{SSi}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 555.2068, gefunden 555.2069.

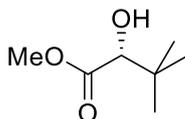
(R)-2-Hydroxy-3,3-dimethylbutansäure (II-57)

132.2 g/mol

3.15 g (45.7 mmol, 6.0 Äq.) Natriumnitrit wurden in 10 mL Wasser vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.00 g (7.62 mmol, 1.0 Äq.) (*D*)-*tert*-Leucin (II-56), gelöst in 31 mL Schwefelsäure (0.5 M), über 30 Minuten zugetropfelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser (10 mL) hinzugegeben und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 1:1) gereinigt. Der Alkohol II-57 wurde in einer Ausbeute von 90% (902 mg, 6.83 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (CH/EA = 1:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -12.0 ($c = 1.00$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.90 (s, 1H), 1.03 (s, 9H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 179.0, 78.5, 35.4, 25.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3429, 2959, 2910, 2874, 1711, 1479, 1466, 1368, 1276, 1216, 1180, 1078, 1022, 931, 878, 703. **HRMS** (ESI): berechnet für C₆H₁₁O₃⁻ [M-H⁺]: 131.0714, gefunden 131.0705.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[199]

Methyl-(R)-2-hydroxy-3,3-dimethylbutanoat (II-55)

146.2 g/mol

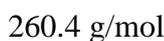
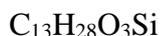
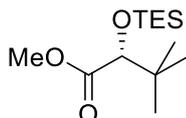
902 mg (6.83 mmol, 1.0 Äq.) der Säure II-57 wurden in 9 mL Methanol vorgelegt. Es wurden 48.5 μ L (53.6 mg, 682 μ mol, 10 mol%) Acetylchlorid zugegeben und die Lösung

für vier Stunden bei 65 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Pentan/Et₂O 8:2) gereinigt. Der Methylester **II-55** wurde in einer Ausbeute von 85% (845 mg, 5.78 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (Pentan/Et₂O = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -40.3 ($c = 1.00$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.85 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 0.7$ Hz, 9H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 175.1, 78.7, 52.2, 35.4, 25.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3508, 2956, 2908, 2872, 1728, 1479, 1438, 1397, 1367, 1272, 1217, 1171, 1083, 1023, 1008, 985, 936, 922, 905, 883, 846, 801, 748, 677. **HRMS** (ESI): berechnet für C₇H₁₄NaO₃⁺ [M+Na⁺]: 169.0835, gefunden 169.0839.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[200]

Methyl-(*R*)-3,3-dimethyl-2-((triethylsilyl)oxy)butanoat (**II-58**)

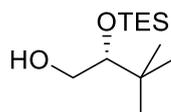


Es wurden 771 mg (5.27 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **II-55** in 6.6 mL Dichlormethan vorgelegt. Zunächst wurden 503 mg (7.38 mmol, 1.4 Äq.) Imidazol zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. 0.974 mL (0.874 g, 5.80 mmol, 1.1 Äq.) Chlortriethylsilan wurden zugegeben und die Lösung für zehn Minuten bei 0 °C und anschließend für weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Dichlormethan und Wasser (jeweils 5 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase nacheinander mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der Silylether **II-58** wurde in einer Ausbeute von 90% (1.24 g, 4.76 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.45$ (CH/EA = 95:5) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: $+23.9$ ($c = 1.09$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.86 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.00 – 0.89 (m, 18H), 0.59 (qd,

$J = 7.9, 2.7$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.4, 80.1, 51.3, 35.5, 26.0, 6.8, 4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2911, 2878, 1754, 1736, 1160, 1121, 1036, 1008, 865, 746, 728. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 283.1700, gefunden 283.1707.

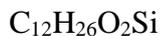
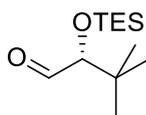
(R)-3,3-Dimethyl-2-((triethylsilyl)oxy)butan-1-ol (II-59)



232.4 g/mol

1.24 g (4.76 mmol, 1.0 Äq.) des Methylesters **II-58** wurden in 48 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre vorgelegt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 11.9 mL (1.2 M in Toluol, 10.1 g, 14.3 mmol, 3.0 Äq.) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei -78 °C gerührt und anschließend durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung (20 mL) beendet und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Lösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Phasen getrennt wurden, erfolgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (3 x 20 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 9:1 \rightarrow 8:2) gereinigt. Der Alkohol **II-59** wurde in einer Ausbeute von 96% (1.06 g, 4.56 mmol) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

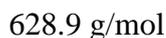
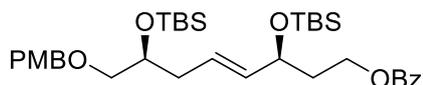
DC: $R_f = 0.39$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -5.7 ($c = 1.05$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.65 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 5.9, 3.5$ Hz, 1H), 1.71 (bs, 1H), 0.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.66 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 80.7, 63.9, 34.9, 26.6, 7.1, 5.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3429, 2955, 2912, 2867, 1479, 1460, 1415, 1394, 1238, 1111, 1004, 946, 772, 738, 726. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{NaO}_2\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 255.1751, gefunden 255.1747.

(R)-3,3-Dimethyl-2-((triethylsilyl)oxy)butanal (II-49)

230.4 g/mol

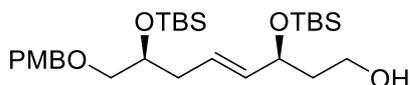
1.06 g (4.56 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols II-59 wurden in 18 mL DMSO gelöst und 2.55 g (9.12 mmol, 2.0 Äq.) IBX wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt. Die Lösung wurde solange gerührt, bis ein weißer Feststoff ausgefallen ist, der dann abfiltriert wurde und mehrmals mit Dichlormethan (2 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der Aldehyd II-49 wurde in einer Ausbeute von 85% (894 mg, 3.88 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.61$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +103.6 ($c = 1.18$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.61 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.02 – 0.83 (m, 18H), 0.60 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 205.0, 84.4, 35.9, 25.9, 6.9, 5.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956, 2911, 2877, 1713, 1480, 1460, 1414, 1366, 1289, 1236, 1121, 1073, 1004, 846, 728. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₂H₂₆NaO₂Si⁺ [M+Na⁺]: 253.1594, gefunden 253.1594.

(3*S*,7*S*,*E*)-3,7-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)oct-4-en-1-ylbenzoat (II-46)

526 mg (988 μmol , 1.15 Äq.) des Sulfons II-48 wurden in 17.1 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt und 2.06 mL (0.5 M in Toluol, 1.07 g, 1.03 mmol, 1.20 Äq.) einer KHMDS-Lösung wurden langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei -78°C gerührt und anschließend 277 mg (859 μmol , 1.00 Äq.) von Fragment **D** aus Kapitel I, gelöst in 8.5 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan, zugetropft. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei -78°C gerührt. Durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung und Diethylether (jeweils 10 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Benzoat II-46 wurde in einer Ausbeute von 83% (446 mg, 709 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.53$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +3.7 ($c = 1.04$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.10 – 7.93 (m, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 2H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 5.71 – 5.59 (m, 1H), 5.57 – 5.45 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.88 (td, $J = 5.6, 1.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 2.32 (dt, $J = 13.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 1.94 (qd, $J = 6.4, 1.3$ Hz, 2H), 0.94 – 0.83 (m, 18H), 0.12 – 0.02 (m, 12H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.6, 159.3, 135.6, 132.9, 130.8, 130.7, 129.7, 129.3, 128.5, 126.9, 113.9, 73.9, 73.1, 71.4, 70.6, 62.0, 55.4, 37.6, 37.5, 26.0, 26.0, 18.3, 18.3, -4.0, -4.3, -4.6, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2929, 2896, 2856, 1721, 1273, 1249, 1111, 1098, 835, 811, 776, 711. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{NaO}_6\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 651.3508, gefunden 651.3507.

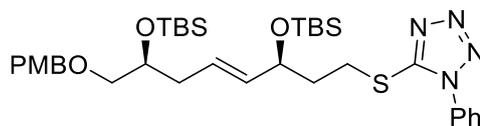
(3*S*,7*S*,*E*)-3,7-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)oct-4-en-1-ol (II-60)

524.9 g/mol

3.73 g (5.91 mmol, 1.0 Äq.) des Benzoats II-46 wurden in 13.8 mL Methanol vorgelegt. Es wurden 2.45 g (17.7 mmol, 3.0 Äq.) Kaliumcarbonat zugegeben und das Reaktionsgemisch für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Alkohol II-60 wurde in einer Ausbeute von 87% (2.71 g, 5.16 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.45$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -8.9 ($c = 1.08$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.34 – 6.99 (m, 2H), 6.90 – 6.57 (m, 2H), 5.61 (dtd, $J = 15.4, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.53 – 5.42 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 1H), 3.86 (p, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.68 (ddd, $J = 10.7, 6.3, 4.3$ Hz, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 2H), 2.35 – 2.15 (m, 2H), 1.78 (ddt, $J = 14.3, 7.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.69 (dtd, $J = 14.2, 6.5, 4.0$ Hz, 1H), 0.98 – 0.73 (m, 18H), 0.15 – -0.10 (m, 12H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.3, 135.3, 130.7, 129.3, 126.7, 113.9, 73.7, 73.3, 73.1, 71.3, 60.5, 55.4, 39.8, 37.6, 26.0, 18.3, 18.2, -4.0, -4.4, -4.6, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3417, 2952, 2928, 2894, 1513, 1247, 1080, 1037, 1005, 971, 831, 774. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{NaO}_5\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 547.3245, gefunden 547.3247.

5-(((3*S*,7*S*,*E*)-3,7-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)oct-4-en-1-yl)thio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (II-61)

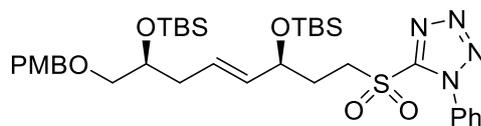


685.1 g/mol

2.71 g (5.16 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols II-60 wurden in 77 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander 1.84 g (10.3 mmol, 2.0 Äq.) 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol und 2.03 g (7.74 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben. Anschließend wurden 1.94 mL (1.99 g, 9.29 mmol, 1.8 Äq.) DIAD langsam zugetropft und die Lösung für zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Thioether II-61 wurde in einer Ausbeute von 99% (3.47 g, 5.07 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.59$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -3.9 ($c = 1.02$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.63 – 7.52 (m, 5H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 5.64 (dtd, $J = 15.4, 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 5.52 – 5.34 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.24 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.87 (p, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.43 (td, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 2H), 2.05 – 1.88 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.08 – 0.01 (m, 12H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.3, 154.6, 134.9, 134.0, 130.7, 130.2, 129.9, 129.3, 127.4, 124.0, 113.9, 73.8, 73.1, 72.2, 71.3, 55.4, 37.6, 37.6, 29.5, 26.0, 26.0, 18.3, -4.0, -4.4, -4.6, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2928, 2895, 2855, 1587, 1513, 1248, 1085, 1038, 834, 776, 760. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{NaO}_4\text{SSi}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 707.3453, gefunden 707.3451.

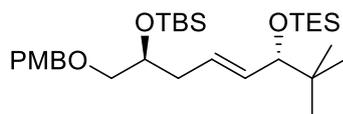
5-(((3*S*,7*S*,*E*)-3,7-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)oct-4-en-1-yl)sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (II-44)



717.1 g/mol

3.47 g (5.07 mmol, 1.0 Äq.) des Thioethers II-61 wurden in 156 mL Ethanol gelöst. Bei 0 °C wurden 1.25 g (1.01 mmol, 20 mol%) Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, gelöst in 4.33 mL (35% in Wasser, 4.92 g, 50.7 mmol, 10 Äq.) einer Wasserstoffperoxid-Lösung, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (50 mL) versetzt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Sulfon II-44 wurde in einer Ausbeute von 93% (3.41 g, 4.76 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

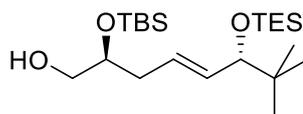
DC: $R_f = 0.57$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -5.3 ($c = 1.05$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.53 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 2H), 5.72 – 5.62 (m, 1H), 5.41 (ddt, $J = 15.5, 6.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.87 (p, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 20.2$ Hz, 5H), 3.38 – 3.22 (m, 2H), 2.38 – 2.18 (m, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 0.94 – 0.81 (m, 18H), 0.09 – 0.01 (m, 12H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 153.6, 133.8, 133.3, 131.6, 130.7, 129.8, 129.4, 128.3, 125.2, 113.9, 73.7, 73.1, 71.1, 70.9, 55.4, 52.5, 37.5, 30.4, 26.0, 26.0, 18.3, 18.3, -4.1, -4.3, -4.6, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2929, 2896, 2856, 1513, 1341, 1301, 1094, 1077, 834, 776, 762. **HRMS** (ESI): berechnet für C₃₅H₅₆N₄NaO₆SSi₂⁺ [M+Na⁺]: 739.3351, gefunden 739.3351.

(5*S*,9*S*,*E*)-5-(*tert*-Butyl)-3,3-diethyl-9-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-11,11,12,12-tetramethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatriscen-6-en (II-50)

536.9 g/mol

In 78 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan wurden 2.37 g (4.46 mmol, 1.15 Äq.) des Sulfons II-48 unter Argonatmosphäre gelöst. Bei -78 °C wurden 9.31 mL (0.5 M in Toluol, 8.17 g, 4.66 mmol, 1.20 Äq.) einer KHMDS-Lösung langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend 894 mg (3.88 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds II-49, gelöst in 39 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan, zugetropft. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung und Diethylether (jeweils 30 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt. Das Alken II-50 wurde in einer Ausbeute von 70% (1.46 g, 2.72 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

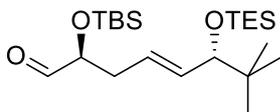
DC: $R_f = 0.58$ (CH/EA = 99:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +3.1 ($c = 1.06$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.27 – 7.22 (m, 2H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 5.52 (dt, $J = 15.6$, 6.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 15.5$, 7.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.87 (td, $J = 11.1$, 10.4, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.34 (qd, $J = 9.6$, 5.5 Hz, 2H), 2.25 (ddt, $J = 40.6$, 13.9, 6.2 Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.55 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.3, 133.5, 130.8, 129.3, 127.6, 113.9, 81.8, 74.0, 73.1, 71.5, 55.4, 37.9, 35.7, 26.1, 26.0, 18.3, 7.1, 5.3, -4.3, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2934, 2905, 2857, 1513, 1247, 1098, 1062, 1039, 1006, 977, 833, 776, 739, 725, 668. **HRMS** (ESI): berechnet für C₃₀H₅₆NaO₄Si₂⁺ [M+Na⁺]: 559.3609, gefunden 559.3610.

(2*S*,6*S*,*E*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7,7-dimethyl-6-((triethylsilyl)oxy)oct-4-en-1-ol (II-62)

416.8 g/mol

1.46 g (2.72 mmol, 1.0 Äq.) des PMB-Ethers II-50 wurden in einem Gemisch aus 18 mL Dichlormethan und 5.4 mL einer pH7-Puffer-Lösung gelöst. Anschließend wurden 954 mg (4.08 mmol, 1.5 Äq.) DDQ hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 45 Minuten gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan (3 x 10 mL) gewaschen wurde, das Filtrat mit Wasser (30 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der Alkohol II-62 wurde in einer Ausbeute von 75% (850 mg, 1.66 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.43$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +12.2 ($c = 1.13$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.50 – 5.44 (m, 2H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.56 (ddd, $J = 10.6, 6.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.45 (dt, $J = 11.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 1.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.56 (q, $J = 8.2$ Hz, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 134.1, 126.8, 81.6, 72.9, 66.1, 37.3, 35.7, 26.1, 26.0, 18.2, 7.1, 5.3, -4.3, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3441, 2952, 2932, 2909, 2876, 2859, 1462, 1360, 1253, 1099, 1059, 1005, 976, 835, 776, 739, 724. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₂H₄₈NaO₃Si₂⁺ [M+Na⁺]: 439.3034, gefunden 439.3037.

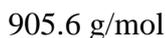
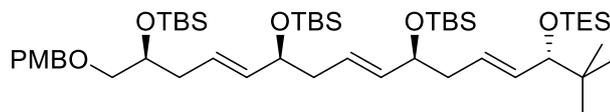
(2*S*,6*S*,*E*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7,7-dimethyl-6-((triethylsilyl)oxy)oct-4-enal (II-45)

414.7 g/mol

840 mg (2.02 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols II-62 wurden in 8.1 mL DMSO gelöst und 1.13 g (4.03 mmol, 2.0 Äq.) IBX wurden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt. Die Lösung wurde solange gerührt, bis ein weißer Feststoff ausgefallen ist, der dann abfiltriert wurde und mehrmals mit Dichlormethan (2 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der Aldehyd II-45 wurde in einer Ausbeute von 70% (583 mg, 1.41 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

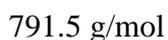
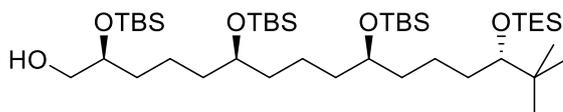
DC: $R_f = 0.55$ (CH/EA = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: -3.3 ($c = 1.25$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 2H), 4.02 (td, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.41 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 0.96 – 0.88 (m, 18H), 0.82 (s, 9H), 0.55 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.10 – 0.08 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 204.1, 135.0, 125.3, 81.4, 77.7, 36.3, 35.7, 26.0, 25.9, 18.3, 7.1, 5.3, -4.5, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2934, 2909, 2876, 1738, 1462, 1361, 1253, 1098, 1061, 1005, 975, 938, 834, 777, 737, 724, 670. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{NaO}_3\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 437.2878, gefunden 437.2884.

(5S,6E,9S,10E,13S,14E,17S)-5-(tert-Butyl)-9,13-bis((tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3-diethyl-17-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-19,19,20,20-tetramethyl-4,18-dioxo-3,19-disilahenicosa-6,10,14-trien (II-63)



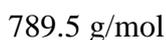
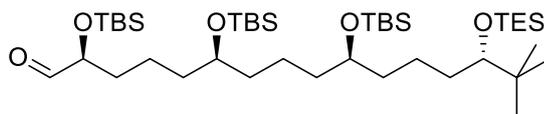
In 16 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan wurden 641 mg (894 μmol , 1.15 Äq.) des Sulfons II-44 unter Argonatmosphäre gelöst. Bei -78°C wurden 1.87 mL (0.5 M in Toluol, 1.63 g, 933 μmol , 1.20 Äq.) einer KHMDS-Lösung langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei -78°C gerührt und anschließend 323 mg (778 μmol , 1.0 Äq.) des Aldehyds II-45, gelöst in 7.8 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan, zugetropft. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei -78°C gerührt. Durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung und Diethylether (jeweils 20 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt. Das Alken II-63 wurde in einer Ausbeute von 66% (604 mg, 667 μmol , 77% Reinheit) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.53$ (CH/EA = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20} = +4.7$ ($c = 1.23$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.28 – 7.19 (m, 2H), 6.96 – 6.77 (m, 2H), 5.66 – 5.26 (m, 6H), 4.44 (s, 2H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 – 3.56 (m, 1H), 3.35 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 2H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.33 – 2.09 (m, 5H), 1.06 – 0.73 (m, 45H), 0.55 (q, $J = 7.6$ Hz, 6H), 0.20 – -0.19 (m, 18H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.1, 135.6, 135.4, 133.0, 130.6, 129.1, 128.0, 126.5, 126.1, 113.7, 81.7, 73.8, 73.7, 73.4, 73.0, 71.3, 55.2, 41.8, 41.5, 37.5, 35.5, 25.9, 25.9, 25.9, 25.7, 18.2, 18.2, 18.2, 6.9, 5.1, -4.1, -4.3, -4.7, -4.8, -4.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2929, 2857, 1513, 1462, 1249, 1098, 1062, 1005, 972, 938, 833, 775, 739, 725, 669. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{96}\text{NaO}_6\text{Si}_4^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 927.6176, gefunden 927.6175.

(2S,6S,10R,14S)-2,6,10-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-15,15-dimethyl-14-((triethylsilyl)oxy)hexadecan-1-ol (II-64)

400 mg (442 μmol , 77% Reinheit, 1.0 Äq.) des Triens II-63 wurden in 22 mL Cyclohexan gelöst und 118 mg (10% auf Aktivkohle, 110 μmol , 0.25 Äq.) Palladium wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand in 44 mL Ethylacetat gelöst. Anschließend wurden 46 mg (20% auf Aktivkohle, 66.3 μmol , 0.15 Äq.) Palladiumhydroxid hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Produkt II-64 wurde in einer Ausbeute von 75% (262 mg, 331 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: -3.2 ($c = 1.06$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 11.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 1.57 – 1.18 (m, 18H), 1.04 – 0.76 (m, 45H), 0.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.18 – -0.09 (m, 18H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 81.4, 73.1, 72.6, 72.3, 66.4, 37.9, 37.6, 37.5, 37.4, 35.9, 34.5, 33.8, 26.5, 26.1, 26.1, 26.0, 23.7, 21.3, 21.1, 18.3, 18.3, 18.2, 7.3, 5.8, -4.2, -4.2, -4.2, -4.3, -4.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3465, 2951, 2876, 2857, 1461, 1252, 1104, 1046, 1029, 1004, 823, 807, 771, 735, 723. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{94}\text{NaO}_5\text{Si}_4^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 813.6071, gefunden 813.6071.

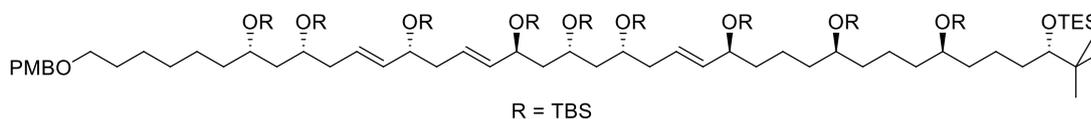
(2S,6S,10R,14S)-2,6,10-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-15,15-dimethyl-14-((triethylsilyl)oxy)hexadecanal (Fragment B)

In einem Gemisch aus jeweils 4.4 mL DMSO und 4.4 mL THF wurden 262 mg (331 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols II-64 vorgelegt. Es wurden 241 mg (861 μmol , 2.6 Äq.) IBX hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt. Die Lösung wurde solange gerührt, bis ein weißer Feststoff ausgefallen ist, der dann abfiltriert wurde und mehrmals mit Dichlormethan (2 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt. Das Fragment **B** wurde in einer Ausbeute von 77% (200 mg, 253 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (CH/EA = 98:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -15.3 ($c = 1.00$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 7.1, 5.0, 1.7$ Hz, 1H), 3.63 (dq, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 2H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 1.82 – 1.17 (m, 18H), 1.01 – 0.77 (m, 45H), 0.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.12 – -0.08 (m, 18H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 204.3, 81.4, 77.9, 72.6, 72.2, 37.9, 37.6, 37.5, 37.1, 35.9, 33.8, 33.2, 26.5, 26.1, 26.1, 25.9, 23.7, 21.1, 20.7, 18.3, 18.3, 18.3, 7.3, 5.8, -4.2, -4.2, -4.3, -4.5, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2929, 2857, 1737, 1471, 1462, 1361, 1252, 1104, 1029, 1005, 833, 808, 772, 735, 723, 666. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{92}\text{NaO}_5\text{Si}_4^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 811.5914, gefunden 811.5926.

2.2.1 Verknüpfung der Fragmente A und B

(5*S*,7*R*,9*E*,11*R*,13*E*,15*S*,17*R*,19*R*,21*E*,23*S*,27*S*,31*R*,35*S*)-35-(*tert*-Butyl)-7,11,15,17,19,23,27,31-octakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-37,37-diethyl-5-(6-((4-methoxybenzyl)oxy)hexyl)-2,2,3,3-tetramethyl-4,36-dioxa-3,37-disilanonatriaconta-9,13,21-trien (II-68)



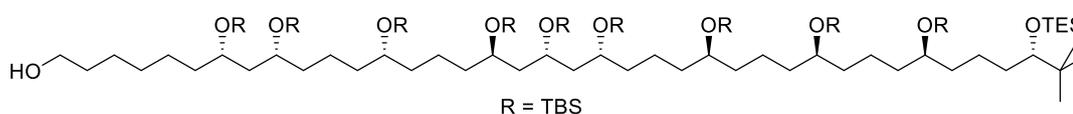
2009.8 g/mol

116 mg (80.1 μmol , 1.15 Äq.) von Fragment **A** wurden in 1.4 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan unter Argonatmosphäre gelöst. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 167 μL (0.5 M in Toluol, 146 mg, 83.6 μmol , 1.20 Äq.) einer KHMDS-Lösung langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend wurden 55 mg (69.7 μmol , 1.00 Äq.) von Fragment **B**, gelöst in 1.2 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan, zugetropft. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung und Diethylether (jeweils 5 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Pentan/ Et_2O 99:1) gereinigt. Das Alken II-68 wurde in einer Ausbeute von 84% (117 mg, 58.2 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.56$ (CH/Ea = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -8.1 ($c = 1.03$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.97 – 6.72 (m, 2H), 5.69 – 5.38 (m, 6H), 4.46 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.08 (dq, $J = 11.0, 6.1$ Hz, 2H), 3.91 – 3.72 (m, 7H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 2.41 – 2.11 (m, 6H), 1.95 – 1.14 (m, 34H), 1.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.95 – 0.87 (m, 90H), 0.65 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.22 – -0.25 (m, 54H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.3, 136.3, 136.1, 135.8, 131.0, 129.3, 126.9, 126.3, 113.9, 81.4, 73.7, 73.6, 72.7, 72.6, 72.5, 71.4, 70.4, 69.7, 69.6, 69.5, 67.2, 55.4, 47.8, 46.1, 44.7, 42.0, 40.5, 40.1, 39.0, 37.9, 37.6,

37.4, 37.3, 35.9, 33.8, 30.5, 30.0, 30.0, 29.9, 26.5, 26.4, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 26.1, 26.1, 25.9, 25.3, 23.7, 21.5, 21.1, 18.4, 18.4, 18.3, 18.3, 18.2, 18.2, 18.2, 18.2, 7.3, 5.8, -3.5, -3.7, -3.8, -3.9, -3.9, -4.0, -4.1, -4.1, -4.1, -4.1, -4.2, -4.2, -4.2, -4.2, -4.4, -4.5, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2928, 2855, 1471, 1462, 1360, 1249, 1068, 1043, 1004, 938, 832, 806, 771, 736, 664. Der ESI-Massenanalyse konnte kein Fragment von **II-68** zugeordnet werden.

(7S,9R,13S,17R,19R,21R,25S,29R,33R,37S)-7,9,13,17,19,21,25,29,33-Nonakis((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-38,38-dimethyl-37-((triethylsilyl)oxy)nonatriacontan-1-ol (II-69)



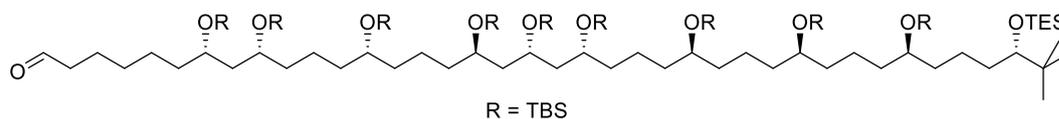
1895.7 g/mol

103 mg (51.3 μmol , 1.0 Äq.) des Triens **II-68** wurden in 5.1 mL Ethylacetat gelöst und 8.90 mg (20% auf Aktivkohle, 12.8 μmol , 0.25 Äq.) Palladiumhydroxid wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand in 5.1 mL Ethylacetat gelöst. Anschließend wurden 52.7 mg (5% auf Aluminiumoxid, 25.6 μmol , 0.50 Äq.) Rhodium hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Produkt **II-69** wurde in einer Ausbeute von 79% (76.5 mg, 40.4 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.34$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: +0.3 ($c = 1.10$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.83 – 3.68 (m, 4H), 3.66 – 3.57 (m, 5H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 1.74 – 1.19 (m, 54H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.93 – 0.79 (m, 90H), 0.62 (q, $J = 8.0$

Hz, 6H), 0.14 – -0.10 (m, 54H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 81.4, 72.7, 72.6, 72.5, 70.3, 69.8, 69.8, 67.9, 63.2, 46.7, 46.4, 45.1, 38.4, 38.0, 37.9, 37.9, 37.8, 37.7, 37.7, 37.6, 37.6, 37.5, 37.3, 35.9, 33.8, 33.0, 32.1, 29.9, 29.9, 26.5, 26.2, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 26.0, 25.2, 23.7, 22.9, 21.7, 21.3, 21.2, 21.2, 21.0, 18.3, 18.3, 18.2, 18.2, 18.2, 7.3, 5.8, -3.6, -3.8, -3.9, -3.9, -3.9, -4.0, -4.1, -4.2, -4.2, -4.2, -4.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3382, 2951, 2928, 2856, 1471, 1462, 1253, 1108, 1044, 1004, 938, 833, 805, 771, 735, 662. Der ESI-Massenanalyse konnte kein Fragment von **II-68** zugeordnet werden.

(7S,9R,13S,17R,19R,21R,25S,29R,33R,37S)-7,9,13,17,19,21,25,29,33-Nonakis((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-38,38-dimethyl-37-((triethylsilyl)oxy)nonatriacontanal (II-43)



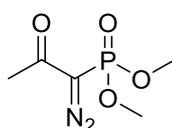
1893.7 g/mol

In einem Gemisch aus jeweils 530 μL DMSO und 530 μL THF wurden 75.4 mg (39.8 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols **II-69** vorgelegt. Es wurden 28.9 mg (103 μmol , 2.6 Äq.) IBX hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Dichlormethan (jeweils 2 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt. Der Aldehyd **II-43** wurde in einer Ausbeute von 85% (64.0 mg, 33.8 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (CH/EA = 95:5). $[\text{KMnO}_4]$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -0.4 ($c = 1.11$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 5H), 3.65 – 3.54 (m, 4H), 3.30 – 3.10 (m, 1H), 2.41 (td, $J = 7.4$, 1.8 Hz, 2H), 1.72 – 1.17 (m, 50H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.93 – 0.77 (m, 90H), 0.62 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.12 – -0.02 (m, 54H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.7, 81.4, 72.7, 72.6, 72.5, 70.3, 69.8, 69.8, 69.7, 67.9, 46.7, 46.4, 45.1, 44.0, 38.4, 38.0, 37.9, 37.9, 37.8, 37.7, 37.7, 37.6, 37.6, 37.5, 37.1, 35.9, 33.8, 29.7, 26.5, 26.2, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 25.0, 23.7, 22.3, 21.7, 21.3, 21.2, 21.2, 21.0, 18.3, 18.3, 18.2, 18.2, 7.3, 5.8, -3.6, -3.8, -3.9, -3.9, -4.0, -4.0, -4.2, -4.2, -4.2, -4.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2928, 1471, 1462, 1360, 1252, 1108, 1042, 1004, 938, 907, 832, 805, 770, 733, 662. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{101}\text{H}_{222}\text{NaO}_{11}\text{Si}_{10}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 1914.4397, gefunden 1914.4384.

Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (II-71)



$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$

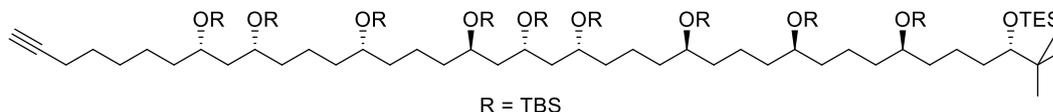
192.1 g/mol

2.50 g (15.1 mmol, 1.1 Äq.) Dimethyl-2-oxopropylphosphat (II-70) wurden in 16 mL trockenem Toluol unter Argonatmosphäre gelöst und 548 mg (60% in Mineralöl, 13.7 mmol, 1.0 Äq.) Natriumhydrid wurden portionsweise bei 0 °C zugegeben. Die Suspension wurde für 30 Minuten bei 0 °C gerührt und danach wurden 3.29 g (13.7 mmol, 1.0 Äq.) *p*-Acetamidobensulfonylazid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für drei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von Diethylether (100 mL) wurde die Suspension über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Diethylether (3 x 30 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 1:1) gereinigt. Das Produkt II-71 wurde in einer Ausbeute von 57% (1.50 g, 7.81 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ (CH/EA = 1:1) [KMnO_4]. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.81 (d, $J = 12.0$ Hz, 6H), 2.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 189.9 (d, $J = 13.2$ Hz), 53.7 (d, $J = 5.6$ Hz), 27.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[201]

(5*S*,7*R*,11*S*,15*R*,17*R*,19*R*,23*S*,27*R*,31*R*,35*S*)-35-*tert*-Butyl-7,11,15,17,19,23,27,31-octakis((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-37,37-diethyl-5-(hept-6-yn-1-yl)-2,2,3,3-tetramethyl-4,36-dioxa-3,37-disilanonatriacontan (II-72)



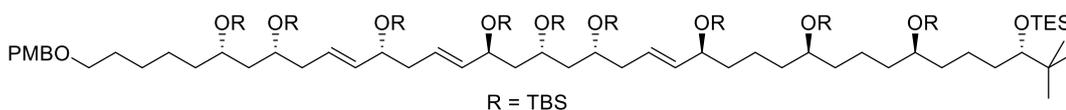
1889.7 g/mol

14.7 mg (76.5 μmol , 2.3 $\text{\AA}q.$) des Phosphonats II-71 wurden unter Argonatmosphäre in 0.133 mL trockenem Methanol gelöst und 24.9 mg (76.5 μmol , 2.3 $\text{\AA}q.$) Cäsiumcarbonat bei 0 °C zugegeben. Die Suspension wurde für 30 Minuten bei 0 °C gerührt und 63.0 mg (33.3 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) des Aldehyds II-43, gelöst in 665 μL trockenem Dichlormethan, wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und Hexan (je 2 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Hexan (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt. Das Alkin II-72 wurde in einer Ausbeute von 93% (58.5 mg, 30.9 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.75$ (CH/EA = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: +1.3 ($c = 1.11$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.75 (ddt, $J = 31.3, 11.4, 5.8$ Hz, 5H), 3.65 – 3.57 (m, 4H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 2.18 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.76 – 1.21 (m, 50H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.94 – 0.78 (m, 90H), 0.62 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.12 – -0.03 (m, 54H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 84.8, 81.4, 72.7, 72.6, 72.5, 70.3, 69.9, 69.8, 69.7, 68.3, 67.9, 46.7, 46.4, 45.1, 38.4, 38.0, 37.9, 37.9, 37.8, 37.7, 37.7, 37.6, 37.6, 37.5, 37.2, 35.9, 33.8, 29.2, 28.7, 26.5, 26.2, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 24.7, 23.7, 21.7, 21.3, 21.2, 21.2, 21.0, 18.5, 18.3, 18.3, 18.2, 18.2, -3.6, -3.8, -3.9, -3.9, -3.9, -4.0, -4.2, -4.2, -4.2, -4.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2928, 2856, 1471, 1253, 1107, 1043,

1004, 938, 833, 805, 771, 736, 662. **HRMS** (ESI): berechnet für $C_{102}H_{223}O_{10}Si_{10}^+$
 $[M+H^+]$: 1888.4628, gefunden 1888.4614.

(5S,7R,9E,11R,13E,15S,17R,19R,21E,23S,27S,31R,35S)-35-(tert-Butyl)-7,11,15,17,19,23,27,31-octakis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-37,37-diethyl-5-(5-((4-methoxybenzyl)oxy)pentyl)-2,2,3,3-tetramethyl-4,36-dioxa-3,37-disilanonatriaconta-9,13,21-trien (II-73)



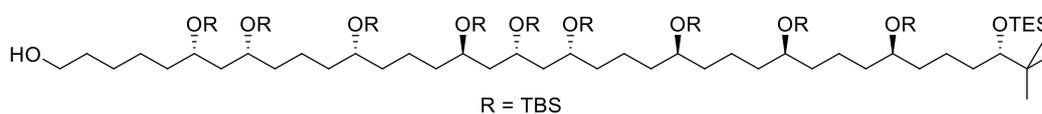
1995.8 g/mol

322 mg (225 μ mol, 1.24 Äq.) von Fragment **A1** wurden in 3.6 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan unter Argonatmosphäre gelöst. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 460 μ L (0.5 M in Toluol, 403 mg, 230 μ mol, 1.27 Äq.) einer KHMDS-Lösung langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend wurden 143 mg (181 μ mol, 1.00 Äq.) von Fragment **B**, gelöst in 1.8 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan, zugetropft. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung und Diethylether (jeweils 5 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Pentan/ Et_2O 99:1) gereinigt. Das Alken **II-73** wurde in einer Ausbeute von 63% (228 mg, 114 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 98:2$) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: -8.3 ($c = 1.02$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.29 – 7.15 (m, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 2H), 5.68 – 5.37 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.06 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 7H), 3.64 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.31 – 1.97 (m, 6H), 1.75 – 1.20 (m, 32H), 0.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.92 – 0.82 (m, 90H), 0.63 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.15 – -0.11 (m, 54H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.3, 136.2, 136.1,

135.8, 130.9, 129.3, 126.9, 126.3, 113.9, 81.4, 73.6, 73.6, 72.7, 72.6, 72.5, 71.4, 70.3, 69.6, 69.5, 69.5, 67.2, 55.4, 47.7, 46.0, 44.7, 42.0, 40.5, 40.1, 39.0, 37.9, 37.6, 37.4, 37.3, 35.9, 33.8, 30.5, 30.0, 29.9, 26.7, 26.5, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 26.1, 25.2, 23.7, 21.5, 21.1, 18.4, 18.4, 18.3, 18.3, 18.3, 18.2, 18.2, 18.2, 7.4, 5.8, -3.5, -3.7, -3.8, -3.9, -4.0, -4.1, -4.1, -4.2, -4.2, -4.2, -4.2, -4.3, -4.4, -4.5, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2928, 2895, 2856, 1513, 1250, 1069, 1041, 1004, 972, 938, 907, 832, 805, 771, 732, 664. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₀₈H₂₂₄NaO₁₂Si₁₀⁺ [M+Na⁺]: 2016.4503, gefunden 2016.4502.

(6S,8R,12S,16R,18R,20R,24S,28R,32R,36S)-6,8,12,16,18,20,24,28,32-Nonakis((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-37,37-dimethyl-36-((triethylsilyl)oxy)octatriacontan-1-ol (II-74)

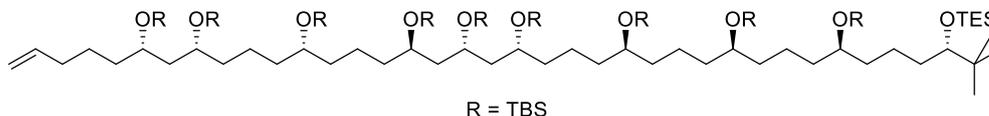


1881.7 g/mol

228 mg (114 μmol , 1.0 \AA q.) des Triens **II-73** wurden in 11 mL Ethylacetat gelöst und 16.0 mg (20% auf Aktivkohle, 22.9 μmol , 0.25 \AA q.) Palladiumhydroxid wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand in 11 mL Ethylacetat gelöst. Anschließend wurden 118 mg (5% auf Aluminiumoxid, 57.1 μmol , 0.50 \AA q.) Rhodium hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Produkt **II-74** wurde in einer Ausbeute von 76% (164 mg, 87.2 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.39$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +1.1 ($c = 1.09$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.83 – 3.68 (m, 4H), 3.65 – 3.56 (m, 5H), 3.30 – 3.12 (m,

(5*S*,7*R*,11*S*,15*R*,17*R*,19*R*,23*S*,27*R*,31*R*,35*S*)-35-*tert*-Butyl-7,11,15,17,19,23,27,31-octakis(*tert*-butyl(dimethyl)silyloxy)-37,37-diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-5-(pent-4-en-1-yl)-4,36-dioxa-3,37-disilanonatriacontan (II-20)



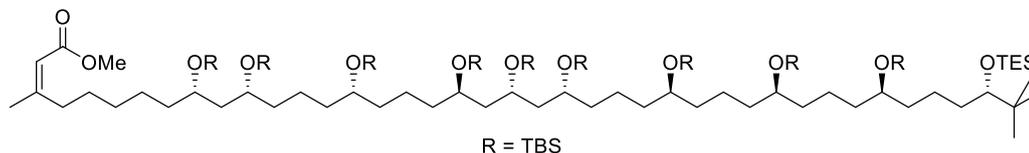
1863.7 g/mol

157 mg (76.0 μmol , 1.0 \AA q.) der Selenoverbindung II-75 wurden in 1.5 mL THF gelöst und 130 μL (35% in Wasser, 148 mg, 1.52 mmol, 20 \AA q.) einer Wasserstoffperoxid-Lösung wurden bei 0 °C zugegeben. Die Lösung wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Pentan/ Et_2O 99:1) gereinigt und das Alken II-20 in einer Ausbeute von 84% (119 mg, 63.9 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (Pentan/ Et_2O 98:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +2.2 ($c = 1.30$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.80 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H), 5.00 (ddd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.95 (ddt, $J = 10.2, 2.3, 1.3$ Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 5H), 3.67 – 3.58 (m, 4H), 3.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.10 – 1.87 (m, 2H), 1.76 – 1.13 (m, 46H), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.91 – 0.86 (m, 81H), 0.85 (s, 9H), 0.62 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.16 – -0.08 (m, 54H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 139.1, 114.6, 81.4, 72.6, 72.6, 72.5, 70.3, 69.8, 69.8, 69.7, 67.9, 46.6, 46.4, 45.0, 38.3, 38.0, 37.9, 37.8, 37.8, 37.7, 37.7, 37.6, 37.6, 37.4, 36.8, 35.9, 34.1, 33.8, 26.5, 26.1, 26.1, 26.1, 26.1, 26.1, 24.5, 23.8, 21.7, 21.3, 21.2, 21.1, 21.0, 18.3, 18.3, 18.3, 18.2, 18.2, 18.2, 7.4, 5.8, -3.7, -3.8, -3.9, -3.9, -4.0, -4.0, -4.1, -4.2, -4.2, -4.2, -4.2, -4.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2928, 2856, 1471, 1253, 1109, 1045, 1005, 938, 834, 806, 772, 737, 724, 664. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{100}\text{H}_{220}\text{NaO}_{10}\text{Si}_{10}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 1884.4291, gefunden 1884.4283.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[121]

Methyl-(2Z,9S,11R,15S,19R,21R,23R,27S,31R,35R,39S)-9,11,15,19,21,23,27,31,35-nonakis((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-3,40,40-trimethyl-39-((triethylsilyl)oxy)hentetracont-2-enoat (II-37)



1963.8 g/mol

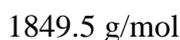
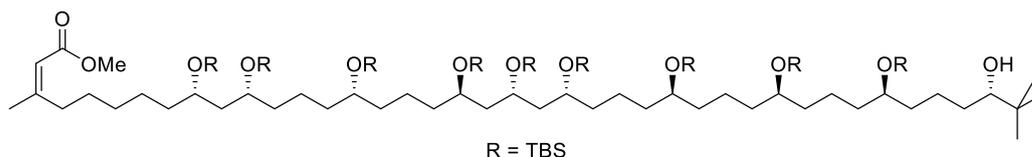
Es wurden zunächst 140 μL (0.5 M in THF, 126 mg, 79.2 μmol , 1.1 Äq.) einer 9-BBN-Lösung unter Argonatmosphäre zu 119 mg (63.9 μmol , 1.0 Äq.) des Alkens II-20 gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde für 15 Minuten Argon durch eine Lösung, bestehend aus 7.40 mg (6.40 μmol , 10 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 15.9 mg (70.2 μmol , 1.1 Äq.) des Iodids II-19, gelöst in 319 μL entgastem, trockenem 1,4-Dioxan, geblubbert, bevor diese Lösung zum Reaktionsgemisch gegeben wurde. Es folgte die Zugabe 14.9 mg (70.2 μmol , 1.1 Äq.) Kaliumphosphat und die Suspension wurde für 12 Stunden unter Argonatmosphäre bei 105 °C gerührt. Die orangefarbene Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt. Das Produkt II-37 wurde in einer Ausbeute von 40% (50.0 mg, 25.5 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.45$ (CH/EA 97:3) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: -2.2 ($c = 0.58$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.65 (s, 1H), 3.87 – 3.46 (m, 12H), 3.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.72 – 2.49 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.73 – 1.16 (m, 50H), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.93 – 0.87 (m, 81H), 0.85 (s, 9H), 0.61 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.26 – -0.06 (m, 54H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.9, 161.3, 115.7, 81.4, 72.7, 72.6, 72.5, 70.3, 69.8, 69.8, 67.9, 50.9, 46.6, 46.4, 45.1, 38.3, 38.0, 37.9, 37.8, 37.7, 37.6, 37.6, 37.6, 37.4, 37.4, 35.9, 33.8, 33.6, 30.2, 29.9, 28.4, 26.5, 26.1, 26.1, 26.1, 25.3, 25.2, 23.7, 21.7, 21.3, 21.2, 21.1, 21.0, 18.3, 18.3, 18.2, 18.2, 7.3, 5.8, -3.7, -3.8, -3.9, -3.9, -4.0, -4.1, -4.1, -4.2, -4.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1724, 1471, 1253, 1155, 1108, 1043, 1005, 938, 834, 806,

772, 737, 727, 662. Der ESI-Massenanalyse konnte kein Fragment von II-37 zugeordnet werden.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[121]

Methyl-(2Z,9S,11R,15S,19R,21R,23R,27S,31S,35S,39S)-9,11,15,19,21,23,27,31,35-nonakis((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-39-hydroxy-3,40,40-trimethylhentetracont-2-enoat (II-38)



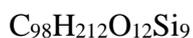
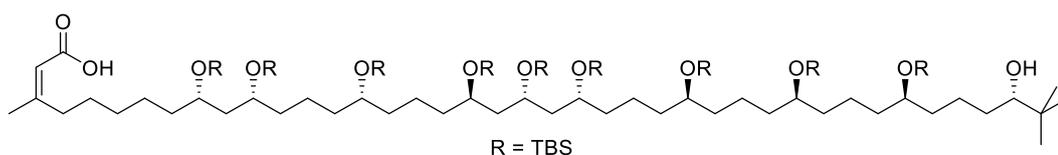
48 mg (24.4 μmol , 1.0 Äq.) des Silylethers II-37 wurden in einem Gemisch aus 5.1 mL Chloroform und 2.4 mL Methanol gelöst und 12.3 mg (48.9 μmol , 2.0 Äq.) PPTS wurden zugegeben. Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) wurde die Lösung für weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 98:2) gereinigt. Der Alkohol II-38 wurde in einer Ausbeute von 72% (32.5 mg, 17.6 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.27$ (CH/EA 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +0.5 ($c = 0.39$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 5.74 (s, 1H), 4.18 – 4.01 (m, 3H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.87 – 3.71 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.02 (dt, $J = 13.0, 6.1$ Hz, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 4H), 1.80 – 1.36 (m, 46H), 1.30 (qd, $J = 11.7, 11.2, 7.2$ Hz, 2H), 1.14 – 0.99 (m, 81H), 0.86 (s, 9H), 0.26 – 0.13 (m, 54H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 166.4, 160.6, 116.3, 79.7, 73.0, 72.9, 72.8, 70.7, 70.2, 70.2, 68.4, 50.4, 47.0, 47.0, 45.6, 39.0, 38.4, 38.3, 38.2, 38.1, 38.1, 38.0, 38.0, 37.8, 37.7, 35.1, 33.5, 32.2, 30.4, 28.7, 26.4, 26.3, 26.3, 26.3, 25.9, 25.5, 24.9, 23.4, 22.0, 21.6, 21.5, 21.5, 21.4, 18.5, 18.4, 18.4, -3.4, -3.5, -3.6, -3.7, -3.7, -3.9, -3.9, -4.0, -4.0, -4.0. **IR** (ATR):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3488, 2951, 2929, 2856, 1724, 1471, 1462, 1361, 1253, 1109, 1074, 1043, 1005, 834, 805, 772, 662. **HRMS** (ESI): berechnet für C₉₉H₂₁₅O₁₂Si₉⁺ [M+H⁺]: 1848.4131, gefunden 1848.4135.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[121]

(2Z,9S,11R,15S,19R,21R,23R,27S,31S,35S,39S)-9,11,15,19,21,23,27,31,35-nonakis((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-39-hydroxy-3,40,40-trimethylhentacont-2-ensäure (II-39)



1835.5 g/mol

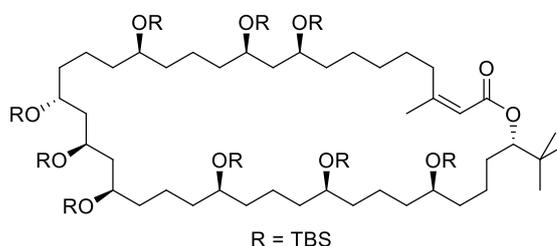
Es wurden 30.6 mg (16.5 μmol , 1.0 Äq.) des Methylesters **II-38** in 1.2 mL Toluol unter Argonatmosphäre gelöst und 89.8 mg (496 μmol , 30 Äq.) Trimethylzinnhydroxid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden unter Argonatmosphäre bei 120 °C gerührt. Es wurden erneut 89.8 mg (496 μmol , 30 Äq.) Trimethylzinnhydroxid zugegeben und die Lösung für weitere 36 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und 2.4 mL einer KHSO₄-Lösung (5% in Wasser), 2.4 mL Wasser und 4.8 mL Ethylacetat wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Minuten gerührt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA/AcOH 94:5:1) gereinigt. Die Carbonsäure **II-39** wurde in einer Ausbeute von 69% (20.9 mg, 11.4 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (CH/EA/AcOH 94:5:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -0.2 ($c = 0.98$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 5.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.20 – 3.89 (m, 5H), 3.87 – 3.71 (m, 4H), 3.10 (dd, $J = 10.4, 1.7$ Hz, 1H), 2.83 – 2.61 (m, 2H), 2.15 – 1.81 (m, 6H), 1.79 – 1.25 (m, 47H), 1.14 – 0.95 (m, 81H), 0.87 (s, 9H), 0.35 – -0.00 (m, 54H). **¹³C-NMR** (101 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 170.8, 163.4, 116.1, 79.7, 73.0, 72.9, 72.8, 72.8, 70.7, 70.2,

70.1, 68.4, 47.0, 46.9, 45.6, 38.9, 38.3, 38.2, 38.2, 38.1, 38.1, 38.0, 38.0, 37.8, 37.7, 35.1, 33.6, 32.1, 30.4, 28.6, 26.4, 26.3, 26.3, 26.3, 25.9, 25.5, 25.1, 23.4, 22.0, 21.5, 21.4, 18.5, 18.4, -3.4, -3.5, -3.6, -3.7, -3.9, -3.9, -3.9, -4.0, -4.0, -4.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3363, 2950, 2928, 2856, 1693, 1641, 1471, 1462, 1361, 1253, 1109, 1045, 1005, 938, 834, 806, 772, 711, 663. **HRMS** (ESI): berechnet für C₉₈H₂₁₂NaO₁₂Si₉⁺ [M+Na⁺]: 1856.3794, gefunden 1856.3792.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[121]

(10*S*,12*R*,16*S*,20*R*,22*R*,24*R*,28*S*,32*S*,36*S*,40*S*,*Z*)-40-(*tert*-Butyl)-10,12,16,20,22,24,28,32,36-nonakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methyloxacyclotetracont-3-en-2-on (II-41)



1817.5 g/mol

10.0 mg (5.45 μmol , 1.0 Äq.) der Säure II-39 wurden in 12 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst und 29.8 mg (109 μmol , 20 Äq.) 2-Brom-1-ethylpyridinium-tetrafluorborat (II-40) und 114 mg (1.36 mmol, 250 Äq.) Natriumhydrogencarbonat wurden nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgel filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat (3 x 5 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/EA 95:5) gereinigt. Zur Trennung der *E/Z*-Isomere wurde das Produkt II-41 erneut säulenchromatographisch (Hexan/EtO₂ 99:1 → 98:2) gereinigt. Das Produkt II-41 wurde somit in einer Ausbeute von 66% (6.5 mg, 3.6 μmol) als reines (*Z*)-Isomer in Form eines farblosen Öls erhalten.

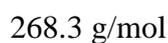
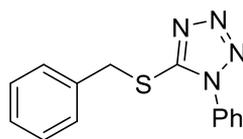
DC: R_f = 0.56 (CH/EA 97:3) [KMnO₄]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +5.8 (c = 0.60, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 5.83 (s, 1H), 5.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.02 (ddt, J = 55.0, 30.8, 6.6 Hz, 5H), 3.89 – 3.68 (m, 4H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.63 (dt, J = 12.0, 7.2 Hz,

1H), 2.10 – 1.84 (m, 6H), 1.77 – 1.23 (m, 47H), 1.11 – 1.04 (m, 81H), 0.96 (s, 9H), 0.32 – 0.13 (m, 54H). ¹³C-NMR (151 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 166.1, 160.1, 117.0, 79.0, 73.0, 72.8, 72.6, 70.3, 70.2, 70.1, 70.1, 68.3, 46.9, 46.8, 45.7, 38.6, 38.3, 38.3, 38.2, 38.1, 38.0, 38.0, 37.9, 37.5, 34.8, 33.7, 30.6, 30.4, 30.2, 28.8, 26.3, 26.3, 26.3, 26.3, 25.6, 25.1, 22.3, 22.2, 21.9, 21.4, 21.3, 21.3, 18.5, 18.4, 18.4, 18.4, -3.5, -3.6, -3.7, -3.7, -3.8, -3.9, -3.9, -4.0, -4.0. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951, 2927, 2855, 1716, 1647, 1471, 1462, 1406, 1377, 1361, 1253, 1104, 1042, 1004, 937, 832, 805, 770, 718, 662. HRMS (ESI): berechnet für C₉₈H₂₁₀NaO₁₁Si₉⁺ [M+Na⁺]: 1838.3689, gefunden 1838.3696.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[121]

2.3 Totalsynthese von Cryptoconcatone D

5-(Benzylthio)-1-phenyl-1H-tetrazole (II-26)



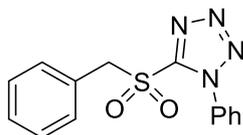
500 mg (1.49 mmol, 1.00 Äq.) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (III-25) und 582 mg (4.21 mmol, 1.50 Äq.) Kaliumcarbonat wurden unter Argonatmosphäre in 11 mL trockenem DMF vorgelegt. Nach Zugabe von 0.350 mL (504 mg, 2.95 mmol, 1.05 Äq.) Benzylbromid wurde die Lösung für 4.5 Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wurden Wasser und Ethylacetat (jeweils 20 mL) hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Thioether II-26 wurde in einer Ausbeute von 94% (710 mg, 2.65 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: R_f = 0.56 (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.56 – 7.48 (m, 5H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 4.63 (s, 2H). ¹³C-NMR

(101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.0, 135.4, 133.8, 130.2, 129.9, 129.4, 129.0, 128.3, 124.0, 37.9.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[202]

5-(Benzylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (II-23)

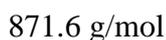
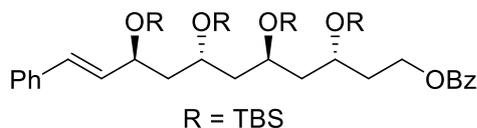


300.3 g/mol

In 13 mL Ethanol wurden 700 mg (2.61 mmol, 1.0 Äq.) des Thioethers II-26 vorgelegt. Bei 0 °C wurden 645 mg (522 μmol , 20 mol%) Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, gelöst in 2.23 mL (35% in Wasser, 26.1 mmol, 10 Äq.) einer Wasserstoffperoxid-Lösung, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (20 mL) versetzt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Sulfon II-23 wurde in einer Ausbeute von 89% (695 mg, 2.31 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.55$ (CH/EA = 8:2) [KMnO₄]. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 6H), 4.93 (s, 2H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.1, 133.0, 131.8, 131.5, 130.0, 129.5, 129.3, 125.4, 124.9, 62.5.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[203]

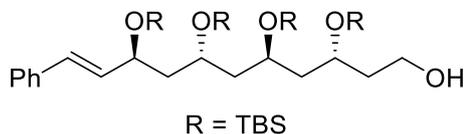
(3*R*,5*S*,7*R*,9*S*,*E*)-3,5,7,9-Tetrakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-phenylundec-10-en-1-ylbenzoat (III-27)

109 mg (363 μmol , 1.5 Äq.) des Sulfons III-**23** wurde in 4.8 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend wurden 303 μL (1 M in THF, 265 mg, 302 μmol , 1.25 Äq.) einer LiHMDS-Lösung bei 0 °C zugetropft und die Lösung für 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf -78 °C gekühlt wurde, erfolgte die Zugabe von 193 mg (242 μmol , 1.0 Äq.) von Fragment **C** aus Kapitel I, gelöst in 4.8 mL trockenem THF. Die Lösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt. Das Alken III-**27** wurde in einer Ausbeute von 94% (198 mg, 227 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.68$ (CH/EA = 95:5) [KMnO_4]. [α_D^{20}]: -14.1 ($c = 1.15$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.10 – 8.05 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 4H), 7.25 (tt, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 15.9, 7.6$ Hz, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 3H), 4.07 (td, $J = 6.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 2.11 – 1.69 (m, 6H), 1.65 (dddd, $J = 13.4, 7.3, 5.2, 2.7$ Hz, 2H), 1.01 – 0.85 (m, 36H), 0.18 – 0.04 (m, 24H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.6, 137.1, 133.6, 132.9, 130.5, 129.7, 129.5, 128.7, 128.4, 127.6, 126.5, 71.2, 67.4, 66.9, 66.8, 62.0, 46.9, 46.6, 45.7, 36.7, 26.2, 26.2, 26.1, 26.1, 26.0, 18.4, 18.2, 18.2, 18.2, -3.3, -3.4, -3.5, -3.6, -3.7, -4.1, -4.1, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2928, 2886, 2855, 1722, 1471, 1462, 1386, 1360, 1272, 1252, 1109, 1097, 1067, 1026, 1004, 981, 937, 909,

832, 805, 771, 746, 733, 709, 691, 676. **HRMS** (ESI): berechnet für $C_{48}H_{86}NaO_6Si_4^+$ [$M+Na^+$]: 893.5394; gefunden 893.5393.

(3R,5S,7R,9S,E)-3,5,7,9-Tetrakis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-11-phenylundec-10-en-1-ol (III-28)



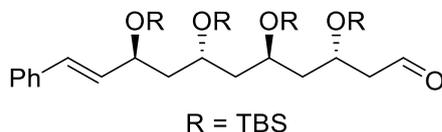
767.4 g/mol

198 mg (227 μ mol, 1.0 Äq.) des Benzoats III-27 wurden in 11 mL trockenem Dichlormethan gelöst und 568 μ L (1.2 M in Toluol, 481 mg, 681 μ mol, 3.0 Äq.) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung wurden bei -78 °C zugegeben. Die Lösung wurde für eine Stunde bei -78 °C gerührt und anschließend mit gesättigter, wässriger Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung (5 mL) versetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und für 18 Stunden gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Alkohol III-28 wurde in einer Ausbeute von 97% (169 mg, 220 μ mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.35$ (CH/EA = 9:1) [$KMnO_4$]. $[\alpha]_D^{20}$: -0.2 ($c = 1.08$, CH_2Cl_2). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 15.9, 7.4$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.01 (tt, $J = 12.0, 5.4$ Hz, 2H), 3.87 (dp, $J = 14.1, 4.7$ Hz, 2H), 3.75 (dt, $J = 11.1, 5.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.90 (ddt, $J = 14.1, 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 1.87 – 1.81 (m, 1H), 1.81 – 1.61 (m, 6H), 1.08 – 0.79 (m, 36H), 0.21 – 0.01 (m, 24H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 137.1, 133.4, 129.7, 128.7, 127.6, 126.6, 71.3, 69.6, 67.4, 67.0, 60.3, 47.3, 46.4, 45.6, 38.5, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 26.0, 26.0, 18.4, 18.2, 18.2, 18.1, -3.5, -3.5, -3.6, -4.1, -4.3, -4.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2928, 2886, 2856, 1471, 1462, 1386, 1360,

1252, 1066, 1028, 1004, 982, 966, 922, 832, 805, 771, 746, 736, 677, 665. **HRMS** (ESI): berechnet für $C_{41}H_{82}NaO_5Si_4^+$ [$M+Na^+$]: 789.5132; gefunden 789.5131.

Ethyl (2*Z*,5*R*,7*S*,9*R*,11*S*,12*E*)-5,7,9,11-tetrakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-13-phenyltrideca-2,12-dienoat (III-29)

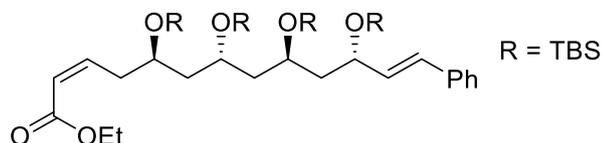


835.5 g/mol

478 mg (622 μ mol, 1.0 Äq.) des Alkohols III-28 wurden in einem Gemisch bestehend aus jeweils 1.8 mL THF und DMSO gelöst und 453 mg (1.62 mmol, 2.6 Äq.) IBX wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

DC: $R_f = 0.23$ (CH/EA = 9:1) [$KMnO_4$].

Ethyl (2*Z*,5*R*,7*S*,9*R*,11*S*,12*E*)-5,7,9,11-tetrakis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-13-phenyltrideca-2,12-dienoat (III-30)

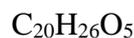
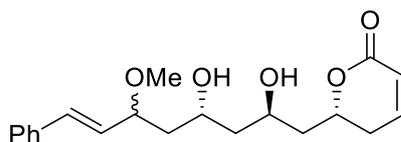


835.5 g/mol

992 mg (2.85 mmol, 5.0 Äq.) des Phosphonats III-24 wurden in 38 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst und 109 mg (60% in Mineralöl, 2.73 mmol, 4.8 Äq.) Natriumhydrid wurden bei 0 °C zugegeben. Die Suspension wurde für 15 Minuten bei

0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 436 mg (569 µmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds III-29, gelöst in 4 mL trockenem THF, wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt. Der Ester III-30 wurde in einer Ausbeute von 84% (436 mg, 522 µmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.57$ (CH/EA = 95:5) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -52.6 ($c = 1.05$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.38 – 6.33 (m, 1H), 6.33 – 6.28 (m, 1H), 5.95 (dt, $J = 11.5$, 1.7 Hz, 1H), 4.68 (td, $J = 7.8$, 3.9 Hz, 1H), 4.26 (tt, $J = 7.0$, 3.3 Hz, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 1H), 4.14 (dt, $J = 11.4$, 5.8 Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.34 (dddd, $J = 15.3$, 7.9, 4.5, 1.7 Hz, 1H), 2.98 (dtd, $J = 15.2$, 6.5, 1.9 Hz, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 3H), 1.40 – 1.24 (m, 1H), 1.11 – 0.93 (m, 36H), 0.31 – 0.07 (m, 24H). **¹³C-NMR** (101 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 165.9, 146.0, 137.3, 133.8, 130.3, 128.9, 126.8, 121.9, 71.7, 69.2, 68.0, 67.5, 59.7, 47.5, 47.1, 45.6, 37.5, 26.4, 26.3, 26.3, 18.5, 18.4, 18.4, 14.4, -3.0, -3.1, -3.2, -3.5, -3.6, -3.7, -4.2, -4.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2928, 2887, 2856, 1721, 1644, 1471, 1462, 1387, 1360, 1253, 1179, 1111, 1084, 1067, 1004, 982, 966, 923, 833, 805, 772, 747, 691. **HRMS** (ESI): berechnet für C₄₅H₈₆NaO₆Si₄⁺ [M+Na⁺]: 857.5394; gefunden 857.5393.

(6R)-6-((2R,4R,E)-2,4-dihydroxy-6-methoxy-8-phenyloct-7-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (III-31)

346.4 g/mol

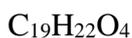
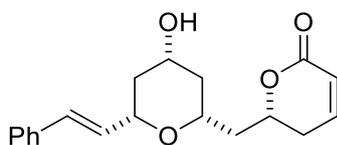
Es wurden 54 mg (65 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$) des Esters III-30 in 0.9 mL Methanol gelöst und 1.2 mg (6.5 μmol , 10 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat hinzugegeben. Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH 99:1) gereinigt und das Produkt III-31 in einer Ausbeute von 79% (17.7 mg, 51.1 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten. Die Diastereomere konnten säulenchromatographisch getrennt und einzeln charakterisiert werden.

Diastereomer A: **DC**: $R_f = 0.39$ (DCM/MeOH = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +2.9 ($c = 0.38$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.03 (ddd, $J = 9.7, 5.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 16.0, 8.3$ Hz, 1H), 5.96 (ddd, $J = 9.8, 2.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.70 (dddd, $J = 11.5, 9.6, 4.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.13 (qd, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.43 (dddd, $J = 18.6, 5.7, 4.2, 1.1$ Hz, 1H), 2.33 (ddt, $J = 18.6, 11.5, 2.6$ Hz, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.59 – 1.54 (m, 2H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 166.9, 148.5, 137.9, 134.7, 130.5, 129.6, 128.8, 127.6, 121.4, 82.0, 76.7, 66.6, 64.8, 56.3, 46.5, 44.8, 44.2, 30.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3423, 2924, 2854, 1712, 1448, 1423, 1390, 1250, 1095, 1072, 1054, 970, 956, 827, 809, 751, 695, 553. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaO}_5^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 369.1672; gefunden 369.1675.

Diastereomer B: **DC**: $R_f = 0.38$ (DCM/MeOH = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +9.3 ($c = 0.46$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.04 (ddd, $J = 9.8, 5.9, 2.6$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 16.0, 7.9$ Hz, 1H), 5.98 (ddd, $J = 9.7, 2.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.72 (dddd, $J = 11.5,$

9.7, 4.4, 3.0 Hz, 1H), 4.20 – 4.06 (m, 2H), 4.02 (dddd, $J = 9.2, 7.9, 3.5, 0.9$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.45 (dddd, $J = 18.6, 5.8, 4.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.36 (ddt, $J = 18.7, 11.5, 2.6$ Hz, 1H), 1.89 (ddd, $J = 14.5, 9.7, 2.8$ Hz, 1H), 1.81 – 1.58 (m, 3H), 1.58 – 1.52 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 166.9, 148.5, 138.1, 133.5, 131.0, 129.6, 128.7, 127.5, 121.4, 80.5, 76.7, 65.8, 65.0, 56.6, 46.7, 45.4, 44.2, 30.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3423, 2924, 2854, 1708, 1448, 1421, 1390, 1250, 1104, 1071, 956, 827, 808, 750, 695, 552. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaO}_5^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 369.1672; gefunden 369.1675.

(R)-6-(((2R,4R,6S)-4-Hydroxy-6-((E)-styryl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (III-32)



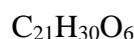
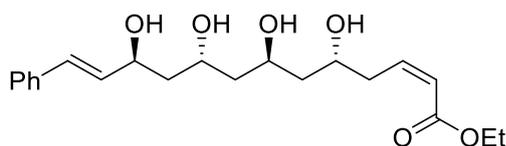
314.4 g/mol

50 mg (60 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) des Esters III-30 wurden in 1.5 mL Acetonitril in einem Teflon-Vial gelöst und 410 μL (38% in H_2O , 472 mg, 8.98 mmol, 150 $\text{\AA}q.$) einer HF-Lösung wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion anschließend durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet. Nach der Zugabe von Ethylacetat (5 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt in 0.8 mL Toluol gelöst. Anschließend wurde 1 mg (5 μmol , 10 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugegeben und die Lösung für eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (DCM/MeOH 99:1) gereinigt. Das Tetrahydropyran III-32 wurde in einer Ausbeute von 63% (12 mg, 38 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.43$ (DCM/MeOH = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -52.6 ($c = 0.43$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m,

1H), 6.88 (ddd, $J = 9.8, 5.7, 2.8$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 16.0, 1.3$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 16.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.02 (ddd, $J = 9.7, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.78 (dddd, $J = 11.0, 9.6, 4.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.05 (ddt, $J = 11.1, 6.0, 1.8$ Hz, 1H), 3.93 (tt, $J = 11.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.82 (ddt, $J = 11.9, 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 2.48 – 2.24 (m, 2H), 2.10 (ddt, $J = 12.3, 4.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.83 (ddd, $J = 14.7, 10.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.37 (dt, $J = 12.5, 11.3$ Hz, 1H), 1.31 – 1.18 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.6, 145.3, 136.7, 130.8, 129.4, 128.7, 127.9, 126.6, 121.6, 76.0, 74.6, 71.0, 67.9, 41.8, 41.4, 41.2, 30.1. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3411, 2940, 2919, 2853, 1712, 1385, 1369, 1252, 1123, 1053, 1032, 968, 912, 818, 749, 694. **LRMS** (ESI): m/z (%) 332.2 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_4^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 337.1410; gefunden 337.1410.

Ethyl (2Z,5R,7S,9R,11S,12E)-5,7,9,11-tetrahydroxy-13-phenyltrideca-2,12-dienoat (III-33)

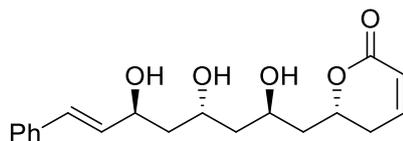


378.5 g/mol

Zunächst wurden 342 μL (70% HF, 338 mg, 2.39 mmol, 20 Äq.) eines HF-Pyridin-Komplexes in einem Gemisch aus 1.0 mL Pyridin und 0.2 mL MeOH (6:1) bei 0 °C in einem Teflon-Vial vorgelegt. In einem weiteren Teflon-Vial wurden 100 mg (119 μmol , 1.0 Äq.) des Silylethers III-30 in 1.0 mL THF gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Die vorbereitete HF-Pyridin-Lösung wurde anschließend bei 0 °C mithilfe einer Spritze in die andere THF-Lösung überführt und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von MeOTMS (5 mL) bei 0 °C beendet und mit Toluol (5 mL) verdünnt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand erneut in Toluol (5 mL) gelöst. Die Prozedur wurde dreimal wiederholt, um Pyridin vollständig zu entfernen. Anschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch (DCM \rightarrow DCM:MeOH 98:2 \rightarrow DCM:MeOH 95:5) gereinigt. Das Tetraol III-33 wurde in einer Ausbeute von 79% (36 mg, 95 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.25$ (DCM/MeOH = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: +0.5 ($c = 1.78$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 15.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.41 (dt, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H), 5.87 (dt, $J = 11.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.49 (dddd, $J = 7.4, 6.1, 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 2H), 3.97 (tt, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.88 (dddd, $J = 15.5, 7.3, 5.3, 1.8$ Hz, 1H), 2.79 (dtd, $J = 15.5, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 4H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 167.9, 147.9, 138.5, 134.1, 130.4, 129.6, 128.4, 127.4, 121.9, 70.3, 68.9, 66.3, 66.2, 61.0, 46.7, 46.2, 45.9, 38.5, 14.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3287, 2938, 1715, 1644, 1447, 1416, 1299, 1188, 1126, 1070, 1039, 967, 922, 817, 748, 694. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NaO}_6^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 401.1935; gefunden 401.1935.

(R)-6-((2R,4R,6S,E)-2,4,6-Trihydroxy-8-phenyloct-7-en-1-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (III-4)



$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$

332.4 g/mol

11 mg (29 μmol , 1.0 \AA q.) des Tetraols III-33 wurden in 0.5 mL Toluol vorgelegt und 4.3 mg (17 μmol , 0.6 \AA q.) Dibutylzinnoxid hinzugeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (DCM \rightarrow DCM:MeOH 98:2 \rightarrow DCM:MeOH 95:5) gereinigt. Cryptoconcatone D (III-4) wurde in einer Ausbeute von 72% (7.0 mg, 21 μmol) in Form eines gelbfarbenen Öls erhalten.

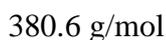
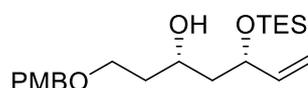
DC: $R_f = 0.26$ (DCM/MeOH = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: +34.0 ($c = 0.70$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.09 (ddd, $J = 9.7, 6.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 15.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 15.9, 6.2$ Hz, 1H), 6.02 (ddd, $J = 9.7, 2.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.81 – 4.74 (m, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.21 (dddd, $J = 19.6, 12.4, 5.8, 3.5$ Hz, 2H), 2.50 (dddd, $J = 18.5, 5.7, 4.2, 1.1$ Hz, 1H), 2.41 (ddt, $J = 18.6, 11.7, 2.6$ Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J = 14.5, 9.7, 2.8$

Hz, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 3H), 1.64 (dd, $J = 7.0, 5.5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 166.9, 148.5, 138.5, 134.1, 130.5, 129.6, 128.4, 127.4, 121.4, 76.8, 70.3, 66.2, 65.1, 46.6, 46.2, 44.2, 30.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3384, 2924, 1704, 1393, 1258, 1056, 968, 809, 751, 695, 419. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NaO}_5^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 355.1516; gefunden 355.1513.

2.4 Totalsynthese von Aureosurfactin

2.4.1 Synthese von (3*R*,5*R*,3'*R*,5'*R*)-Aureosurfactin

(3*S*,5*S*)-1-((4-Methoxybenzyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)hept-6-en-3-ol (IV-33)

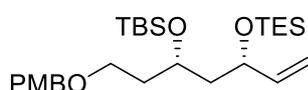


1.90 g (7.13 mmol, 1.0 Äq.) des Diols **I-108** aus Kapitel I wurden unter Argonatmosphäre in 24 mL trockenem Dichlormethan gelöst und 2.52 mL (2.32 g, 21.4 mmol, 3.0 Äq.) 2,6-Lutidin und 87.2 mg (0.713 mmol, 10 mol%) DMAP wurden nacheinander zugegeben. Nach der Zugabe von 1.45 mL (1.29 g, 8.56 mmol, 1.2 Äq.) Chlortriethylsilan bei -78 °C wurde die Lösung zunächst zwei Stunden bei -78 °C und anschließend eine Stunde bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) beendet. Es wurde Diethylether (20 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Produkt **III-33** wurde in einer Ausbeute von 58% (1.59 g, 4.18 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -1.7 ($c = 1.01$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.82 (ddd, $J = 17.3, 10.3, 7.1$ Hz, 1H), 5.17 (dt, $J = 17.2, 1.3$ Hz, 1H), 5.06 (dt, $J = 10.4, 1.2$

Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (ddd, $J = 9.4, 6.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.59 (ddd, $J = 9.4, 6.8, 5.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.62 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.4, 141.4, 130.6, 129.4, 114.7, 114.0, 74.3, 73.0, 69.0, 67.9, 55.4, 45.0, 37.4, 6.9, 5.1. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3507, 2951, 2911, 2875, 1612, 1512, 1245, 1084, 1034, 1004, 921, 845, 819, 740, 725. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 381.2456; gefunden 381.2456.

(5*S*,7*S*)-9,9-Diethyl-5-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2,3,3-tetramethyl-7-vinyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan (IV-34)



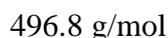
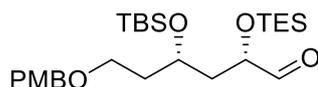
494.8 g/mol

1.90 g (4.99 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols IV-33 wurden in 30 mL DMF gelöst und 1.36 g (19.9 mmol, 4.0 Äq.) Imidazol und 1.50 g (9.98 mmol, 2.0 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid wurden nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser (20 mL) und Dichlormethan (20 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt und der Silylether IV-34 in einer Ausbeute von 95% (2.34 g, 4.73 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.59$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -1.4 ($c = 1.12$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.80 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1H), 5.14 (ddt, $J = 17.2, 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.02 (ddt, $J = 10.4, 5.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.49 – 4.34 (m, 2H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.84 (dtd, $J = 13.8, 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.74 (tt, $J = 13.2, 6.5$ Hz, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.89 – 0.85 (m, 9H), 0.58 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.14 – -0.04 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 159.3,

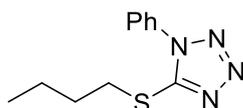
141.8, 130.9, 129.3, 114.1, 113.9, 72.8, 71.2, 67.1, 66.8, 55.4, 46.3, 37.5, 26.0, 18.2, 7.0, 5.1, -4.2, -4.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2930, 2876, 2856, 1613, 1513, 1247, 1087, 1039, 1005, 834, 773. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{NaO}_4\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 517.3140; gefunden 517.3125.

(2S,4S)-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-((triethylsilyl)oxy)hexanal (IV-31)



2.34 g (4.73 mmol, 1.0 Äq.) des Alkens IV-34 wurden in einer Mischung aus 85 mL 1,4-Dioxan und 13 mL Wasser gelöst. Es wurden 1.11 mL (2.17 g, 16.7 mmol, 2.0 Äq.) 2,6-Lutidin, 7.19 g (40.0 mmol, 4.0 Äq.) Natriumperodat und 1.02 mL (4% in H_2O , 1.06 g, 0.17 mmol, 2.0 mol%) einer OsO_4 -Lösung nacheinander zugegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Dichlormethan (3 x 20 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (50 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Produkt IV-31 wurde in einer Ausbeute von 95% (2.44 g, 7.91 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.46$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -2.4 ($c = 1.01$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.58 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.51 – 4.22 (m, 2H), 4.14 – 4.01 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (td, $J = 6.5, 2.3$ Hz, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 4H), 1.03 – 0.80 (m, 18H), 0.61 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.10 – -0.13 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 203.8, 159.3, 130.8, 129.4, 113.9, 74.8, 72.8, 66.5, 66.0, 55.4, 40.9, 37.2, 26.0, 18.1, 6.8, 4.9, -4.2, -4.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2930, 2877, 2856, 1735, 1613, 1512, 1246, 1091, 1037, 1004, 834, 807, 774. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NaO}_5\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 519.2932; gefunden 519.2935.

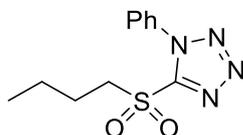
5-(Butylthio)-1-phenyl-1H-tetrazol (IV-36)

234.3 g/mol

3.00 mL (2.43 g, 32.8 mmol, 1.0 Äq.) *n*-Butanol (IV-35) wurden in 492 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre gelöst. Bei 0 °C wurden nacheinander 11.7 g (65.6 mmol, 2.0 Äq.) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol und 12.9 g (49.2 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben. Anschließend wurden 12.3 mL (12.7 g, 59.0 mmol, 1.8 Äq.) DIAD langsam zugetropft und die Lösung für zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Der Thioether IV-36 wurde in einer Ausbeute von 97% (7.5 g, 32.0 mmol) in Form eines gelbfarbenen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.56$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.72 – 7.42 (m, 5H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 1.80 (tt, $J = 9.0, 6.9$ Hz, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 154.7, 133.9, 130.2, 129.9, 124.0, 33.2, 31.2, 21.9, 13.6. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaOS}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 257.0831; gefunden 257.0828.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

5-(Butylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol (IV-32)

266.3 g/mol

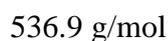
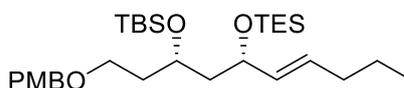
In 160 mL Ethanol wurden 7.5 g (32.0 mmol, 1.0 Äq.) des Thioethers IV-36 vorgelegt. Bei 0 °C wurden 7.91 g (6.40 mmol, 20 mol%) Ammoniummolybdat-Tetrahydrat, gelöst

in 27.4 mL (35% in Wasser, 31.1 g, 320 mmol, 10 Äq.) einer Wasserstoffperoxid-Lösung, zuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (100 mL) versetzt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt. Das Sulfon IV-32 wurde in einer Ausbeute von 70% (6.00 g, 22.5 mmol) in Form eines farblosen Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.55$ (CH/EA = 95:5) [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.85 – 7.43 (m, 5H), 3.91 – 3.46 (m, 2H), 2.09 – 1.68 (m, 2H), 1.65 – 1.33 (m, 2H), 1.12 – 0.75 (m, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.6, 133.2, 131.6, 129.8, 125.2, 55.9, 24.0, 21.6, 13.6. **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₁H₁₄N₄NaO₂S⁺ [M+Na⁺]: 289.0730; gefunden 289.0728.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

(5*S*,7*S*)-9,9-Diethyl-5-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2,3,3-tetramethyl-7-((*E*)-pent-1-en-1-yl)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan (IV-37)

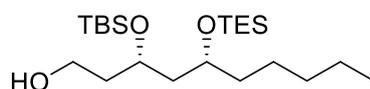


919 mg (3.54 mmol, 1.15 Äq.) des Sulfons IV-32 wurden unter Argonatmosphäre in 60 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 7.20 mL (0.5 M in Toluol, 6.31 g, 3.60 mmol, 1.20 Äq.) einer KHMDS-Lösung wurden langsam zuge tropft. Das Gemisch wurde für 30 Minuten bei -78 °C gerührt. 1.49 g (3.00 mmol, 1.0 Äq.) des Aldehyds IV-31, gelöst in 30 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan, wurden zuge tropft und die Lösung anschließend für zwei Stunden bei -78 °C gerührt. Durch die Zugabe einer pH7-Puffer-Lösung und Diethylether (jeweils 30 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat

getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt. Das Produkt IV-37 wurde in einer Ausbeute von 93% (1.50 g, 2.79 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.53$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -10.2 ($c = 1.12$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.52 (ddt, $J = 19.5, 13.0, 6.7$ Hz, 1H), 5.41 – 5.33 (m, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 2H), 4.15 (dq, $J = 13.1, 6.8$ Hz, 1H), 3.89 (tt, $J = 11.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.83 (dtd, $J = 13.9, 7.1, 5.3$ Hz, 1H), 1.74 (ddt, $J = 15.7, 13.3, 6.6$ Hz, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.42 – 1.31 (m, 2H), 1.01 – 0.81 (m, 21H), 0.57 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.13 – -0.10 (m, 6H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.2, 133.7, 131.0, 129.3, 113.9, 72.7, 71.1, 67.2, 66.9, 55.4, 46.6, 37.5, 34.5, 26.1, 22.5, 18.2, 13.9, 7.0, 5.2, -4.2, -4.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954, 2930, 2875, 2856, 1613, 1513, 1462, 1247, 1089, 1040, 1004, 835, 774. **HRMS** (ESI): berechnet für C₃₀H₅₆NaO₄Si₂⁺ [M+Na⁺]: 559.3609; gefunden 559.3610.

(3S,5R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)decan-1-ol (IV-38a)



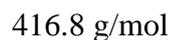
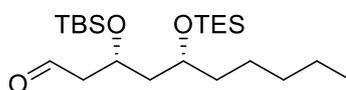
418.8 g/mol

500 mg (931 μmol , 1.0 Äq.) des Alkens IV-31 wurden in 18 mL Cyclohexan gelöst und 248 mg (10% auf Aktivkohle, 233 μmol , 0.25 Äq.) Palladium wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (35 bar) gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert, wobei der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat (3 x 10 mL) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Das Produkt IV-38a wurde in einer Ausbeute von 72% (279 mg, 666 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.18$ (CH/EA = 9:1) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -9.6 ($c = 0.81$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.84 (ddd, $J = 11.8, 8.1, 4.2$ Hz, 1H),

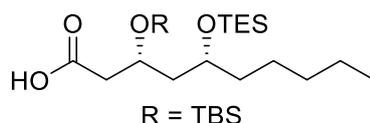
3.69 (dtd, $J = 29.7, 9.6, 8.2, 5.3$ Hz, 2H), 2.52 (s, 1H), 1.90 (ddt, $J = 13.4, 8.9, 4.7$ Hz, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.43 (tt, $J = 14.4, 7.4$ Hz, 2H), 1.34 – 1.28 (m, 3H), 1.28 – 1.21 (m, 3H), 0.96 (t, $J = 8.4$ Hz, 9H), 0.91 – 0.85 (m, 12H), 0.59 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.16 – -0.07 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 69.8, 69.6, 60.4, 44.2, 38.0, 37.9, 32.2, 26.0, 24.9, 22.8, 18.1, 14.2, 7.1, 5.4, -4.3, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3383, 2954, 2930, 2876, 2857, 1462, 1254, 1083, 1058, 1005, 835, 774. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{NaO}_3\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 441.3191; gefunden 441.3192.

(3*R*,5*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)decanal (IV-39)



268 mg (640 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols IV-38a wurden in 2.6 mL DMSO unter Argonatmosphäre gelöst. Anschließend wurden 358 mg (1.28 mmol, 2.0 Äq.) IBX hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Dichlormethan (5 mL) verdünnt. Die Lösung wurde solange gerührt bis ein weißer Feststoff ausgefallen ist, der dann abfiltriert wurde und mehrmals mit Dichlormethan (2 x 5 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 9:1) gereinigt. Der Aldehyd IV-39 wurde in einer Ausbeute von 31% (82.0 mg, 197 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

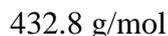
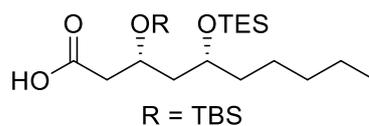
DC: $R_f = 0.35$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4].

(3*R*,5*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)decansäure (IV-24a)

432.8 g/mol

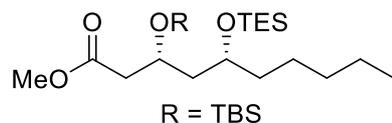
Es wurden 82.0 mg (197 μmol , 1.0 Äq.) des Aldehyds IV-39 in einer Mischung aus 1.7 mL THF, 1.7 mL *tert*-Butanol und 0.59 mL Wasser gelöst und nacheinander 419 μL (276 mg, 3.49 mmol, 20 Äq.) 2-Methyl-2-buten, 123 mg (787 μmol , 4.0 Äq.) Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat und 53.4 mg (590 μmol , 3.0 Äq.) Natriumchlorit zugegeben. Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und Ethylacetat (jeweils 5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Die Carbonsäure IV-24a wurde in einer Ausbeute von 97% (83.0 mg, 192 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.39$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -3.9 ($c = 1.10$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 4.53 – 4.37 (m, 1H), 3.85 – 3.65 (m, 1H), 2.64 – 2.41 (m, 2H), 1.88 (ddt, $J = 13.5, 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.20 (m, 6H), 1.11 – 0.98 (m, 18H), 0.94 – 0.88 (m, 3H), 0.66 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.20 – 0.07 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 177.0, 69.7, 67.4, 45.2, 42.7, 37.9, 32.5, 26.1, 25.1, 23.1, 18.2, 14.3, 7.3, 5.6, -4.3, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2929, 2857, 1712, 1471, 1254, 1081, 1004, 834, 808, 774. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{NaO}_4\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 455.2983; gefunden 455.2983.

(3R,5R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)decansäure (24a)

Es wurden 238 mg (568 μmol , 1.0 Äq.) des Alkohols IV-**38a** in einer Mischung aus 3.1 mL Acetonitril, 3.1 mL Tetrachlorkohlenstoff und 4.5 mL einer pH7-Puffer-Lösung gelöst und nacheinander wurden 368 mg (1.70 mmol, 3.0 Äq.) Natriumperiodat und 14.0 mg (57 μmol , 10 mol%) Ruthenium(IV)-oxid Hydrat zugegeben. Die Lösung wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (10 mL) und Diethylether (10 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Die Carbonsäure IV-**24a** wurde in einer Ausbeute von 83% (204 mg, 471 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

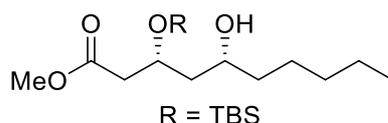
DC: $R_f = 0.39$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -3.9 ($c = 1.10$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 4.53 – 4.37 (m, 1H), 3.85 – 3.65 (m, 1H), 2.64 – 2.41 (m, 2H), 1.88 (ddt, $J = 13.5, 7.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.20 (m, 6H), 1.11 – 0.98 (m, 18H), 0.94 – 0.88 (m, 3H), 0.66 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.20 – 0.07 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 177.0, 69.7, 67.4, 45.2, 42.7, 37.9, 32.5, 26.1, 25.1, 23.1, 18.2, 14.3, 7.3, 5.6, -4.3, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2929, 2857, 1712, 1471, 1254, 1081, 1004, 834, 808, 774. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{NaO}_4\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 455.2983; gefunden 455.2983.

Methyl-(3*R*,5*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)-decanoat (IV-40a)

446.8 g/mol

47.0 mg (109 μmol , 1.0 Äq.) der Carbonsäure IV-**24a** wurden in 0.2 mL DMF gelöst und 27.0 mg (195 μmol , 1.8 Äq.) Kaliumcarbonat und 30.4 μL (69.4 mg, 488 μmol , 4.5 Äq.) Methyljodid wurden nacheinander zugegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) und Diethylether (5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 98:2) gereinigt. Der Methylester IV-**40a** wurde in einer Ausbeute von 90% (43.5 mg, 97.4 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

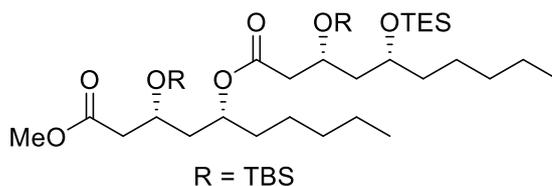
DC: $R_f = 0.56$ (CH/EA = 95:5). $[\text{KMnO}_4]$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -10.5 ($c = 1.14$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 4.47 (p, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.82 (dp, $J = 48.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.61 – 2.41 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.64 – 1.48 (m, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.35 – 1.21 (m, 4H), 1.08 – 0.97 (m, 18H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.68 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.36 – 0.13 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 171.6, 69.8, 67.7, 51.0, 45.5, 43.0, 37.9, 32.5, 26.1, 25.2, 23.1, 18.2, 14.3, 7.3, 5.7, -4.3, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2929, 2857, 1742, 1254, 1165, 1081, 1004, 835, 774, 742. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{50}\text{NaO}_4\text{Si}_2^+$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 469.3140; gefunden 469.3141.

Methyl-(3*R*,5*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxydecanoat (IV-29a)

332.6 g/mol

Zunächst wurden 80.1 μL (70% HF, 79.2 mg, 559 μmol , 5.0 Äq.) eines HF-Pyridin-Komplexes in einem Gemisch aus 0.91 mL Pyridin und 0.18 mL Methanol bei 0 °C in einem Teflon-Vial vorgelegt. In einem weiteren Teflon-Vial wurden 50 mg (112 μmol , 1.0 Äq.) des Triethylsilyl ethers IV-40a in 0.98 mL THF gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Die vorbereitete HF-Pyridin-Lösung wurde anschließend bei 0 °C mithilfe einer Spritze in die andere THF-Lösung überführt und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von MeOTMS (5 mL) bei 0 °C beendet und mit Toluol (5 mL) verdünnt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand erneut in Toluol (5 mL) gelöst. Die Prozedur wurde dreimal wiederholt, um Pyridin vollständig zu entfernen. Anschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch (CH:EA 9:1) gereinigt. Der Alkohol IV-29a wurde in einer Ausbeute von 67% (25.0 mg, 75.2 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

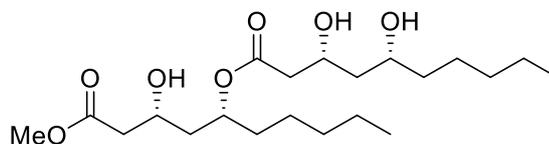
DC: $R_f = 0.45$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: -3.2 ($c = 0.37$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 4.46 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.58 – 2.42 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.70 (ddd, $J = 13.9, 9.1, 6.1$ Hz, 1H), 1.63 (ddd, $J = 14.0, 6.5, 2.9$ Hz, 1H), 1.45 – 1.16 (m, 8H), 0.96 (s, 9H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.14 – 0.09 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 171.7, 69.4, 68.9, 51.1, 45.2, 42.8, 38.5, 32.3, 26.0, 25.6, 23.1, 18.2, 14.3, $-4.5, -4.5$. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3453, 2953, 2928, 2856, 1740, 1462, 1437, 1255, 1081, 1006, 836, 810, 776. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 355.2275; gefunden 355.2379.

(3R,5R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-methoxy-1-oxodecan-5-yl-(3R,5R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)decanoat (IV-41a)

747.3 g/mol

Es wurden 20 mg (46 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) der Carbonsäure IV-**24a** in 1.5 mL trockenem Toluol gelöst und 7.7 μL (5.6 mg, 55 μmol , 1.2 $\text{\AA}q.$) Triethylamin und 8.1 μL (12 mg, 51 μmol , 1.1 $\text{\AA}q.$) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid wurden nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurden 28.4 mg (55.5 μmol , 1.2 $\text{\AA}q.$) des Alkohols IV-**29a**, gelöst in 0.5 mL trockenem Toluol, zugegeben gefolgt von 7.9 mg (65 μmol , 1.4 $\text{\AA}q.$) DMAP. Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt und das Produkt IV-**41a** in einer Ausbeute von 93% (32 mg, 43 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.61$ (CH/EA = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -5.0 ($c = 1.03$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 5.21 (ddd, $J = 12.4, 7.6, 5.0$ Hz, 1H), 4.48 (h, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.40 (tt, $J = 7.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.92 (dt, $J = 27.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.74 – 2.45 (m, 4H), 2.07 – 1.76 (m, 4H), 1.69 – 1.42 (m, 6H), 1.37 – 1.20 (m, 10H), 1.08 (t, $J = 7.9$ Hz, 6H), 1.04 – 0.98 (m, 27H), 0.70 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.25 – 0.01 (m, 12H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 171.4, 170.8, 71.3, 69.8, 67.3, 67.2, 51.1, 45.4, 43.1, 42.4, 42.3, 37.7, 35.1, 32.6, 32.1, 26.2, 26.0, 25.4, 25.2, 23.1, 23.0, 18.3, 18.2, 14.3, 14.3, 7.3, 5.7, -4.2, -4.4, -4.4, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2928, 2856, 1737, 1462, 1253, 1167, 1080, 1004, 835, 775. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{82}\text{NaO}_7\text{Si}_3^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 769.5261; gefunden 769.5270.

(3R,5R)-3-Hydroxy-1-methoxy-1-oxodecan-5-yl (3R,5R)-3,5-dihydroxy-decanoat (IV-4a)

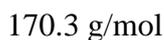
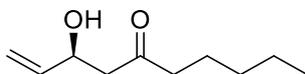
404.5 g/mol

Zunächst wurden 123 μL (70% HF, 121 mg, 856 μmol , 20.0 Äq.) eines HF-Pyridin-Komplexes in einem Gemisch aus 375 μL Pyridin und 61 μL Methanol bei 0 °C in einem Teflon-Vial vorgelegt. In einem weiteren Teflon-Vial wurden 23 mg (43 μmol , 1.0 Äq.) des Silylethers IV-41a in 375 μL THF gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Die vorbereitete HF-Pyridin-Lösung wurde anschließend bei 0 °C mithilfe einer Spritze in die andere THF-Lösung überführt und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von MeOTMS (5 mL) bei 0 °C beendet und mit Toluol (5 mL) verdünnt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand erneut in Toluol (5 mL) gelöst. Die Prozedur wurde dreimal wiederholt, um Pyridin vollständig zu entfernen. Anschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch (DCM \rightarrow DCM/MeOH = 98:2 \rightarrow DCM/MeOH = 95:5) gereinigt. (-)-Aureosurfactin (IV-4a) wurde in einer Ausbeute von 79% (13.6 mg, 33.6 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.19$ (CH₂Cl₂/MeOH = 98:2) [KMnO₄]. $[\alpha]_D^{20}$: -19.7 ($c = 1.03$, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.14 – 5.06 (m, 1H), 4.27 (tt, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.19 – 4.01 (m, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.53 (dd, $J = 16.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 3H), 1.86 (dt, $J = 14.6, 8.4$ Hz, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.61 – 1.53 (m, 4H), 1.51 – 1.35 (m, 3H), 1.35 – 1.21 (m, 11H), 0.92 – 0.77 (m, 6H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.2, 172.4, 73.0, 72.4, 69.8, 66.5, 52.0, 42.9, 42.6, 41.3, 40.9, 37.9, 34.7, 32.0, 31.7, 25.2, 25.0, 22.8, 22.6, 14.2, 14.1. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3410, 2954, 2928, 2858, 1727, 1437, 1264, 1193, 1163, 1071. **LRMS** (ESI): m/z (%) 405.3 (100) [M+H⁺]. **HRMS** (ESI): berechnet für C₂₁H₄₀NaO₇⁺ [M+Na⁺]: 427.2666; gefunden 427.2665.

2.4.2 Synthese von (3*S*,5*S*,3'*S*,5'*S*)-Aureosurfactin

(*S*)-3-Hydroxydec-1-en-5-on (IV-42)

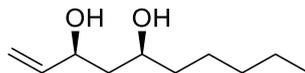


1.72 mL (1.24 g, 12.3 mmol, 2.1 Äq.) Diisopropylamin wurden unter Argonatmosphäre in 58 mL trockenem THF vorgelegt und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 4.91 mL (2.5 M in Hexan, 3.40 g, 12.3 mmol, 2.1 Äq.) *n*-Butyllithium zugegeben. Anschließend wurde die Kühlung für 15 Minuten entfernt und die Lösung dann wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wurden 2.00 g (5.84 mmol, 1.0 Äq.) des Phosphanoxids I-**62a**, gelöst in 19 mL trockenem THF, zugegeben und die dunkelrote Lösung wurde für eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 1.86 mL (1.51 g, 17.5 mmol, 3.0 Äq.) Valeraldehyd (IV-**28**) wurden hinzugefügt und die Reaktion wurde innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt, wobei das Gemisch sich gelb färbte. Zur Reaktionsmischung wurden 690 mg (5.84 mmol, 1.0 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat zugegeben und die Lösung für weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (2 M, 2 x 20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde erneut mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EA 6:4) gereinigt. Das Produkt IV-**42** wurde in einer Ausbeute von 86% (850 mg, 4.99 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.51$ (CH/EA = 7:3) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -19.0 ($c = 1.13$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.85 (ddd, $J = 17.1, 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.12 (dt, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.56 (dddd, $J = 7.9, 5.7, 4.2, 1.4$ Hz, 1H), 2.78 – 2.75 (m, 1H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.57 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm]

= 211.6, 139.2, 115.1, 68.8, 48.8, 43.8, 31.4, 23.4, 22.5, 14.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3417, 2957, 2931, 2872, 1708, 1465, 1406, 1377, 1127, 1073, 1028, 992, 922. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 193.1199; gefunden 193.1199.

(3S,5S)-Dec-1-ene-3,5-diol (IV-27)



172.3 g/mol

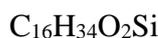
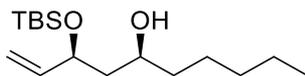
3.20 g (18.8 mmol, 1.0 Äq.) des β -Hydroxyketons IV-42 wurden in einem Gemisch aus 150 mL THF und 38 mL Methanol gelöst. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt und 5.64 mL (4 M in THF, 4.58 g, 22.6 mmol, 1.2 Äq.) einer Diethylmethoxyboran-Lösung wurden zugegeben. Nachdem das Gemisch für 20 Minuten gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von 782 mg (20.7 mmol, 1.1 Äq.) Natriumborhydrid und die Reaktion wurde für zwei Stunden bei -78°C gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (2 M, 58 mL) und einer Wasserstoffperoxid-Lösung (35% in Wasser, 29 mL) wurde das Reaktionsgemisch für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser (50 mL) zugegeben und anschließend mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 6:4) gereinigt. Das Diol IV-27 wurde in einer Ausbeute von 81% (6.25 g, 23.5 mmol, *d.r.* >99:1) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (CH/EA = 4:6) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +5.7 ($c = 1.02$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.88 (ddd, $J = 16.8, 10.4, 5.9$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.37 (ddd, $J = 9.7, 5.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.88 (dddd, $J = 9.8, 7.3, 4.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 1.66 (dt, $J = 14.5, 2.7$ Hz, 1H), 1.58 (dt, $J = 14.5, 9.9$ Hz, 1H), 1.53 – 1.35 (m, 3H), 1.37 – 1.23 (m, 5H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 140.9, 114.5, 74.0, 72.7, 43.2, 38.3, 32.0, 25.2, 22.8, 14.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3335, 2954, 2929, 2858, 1457, 1422, 1314, 1135, 1068,

989, 921, 850. **HRMS** (ESI): berechnet für $C_{10}H_{20}NaO_2^+$ [$M+Na^+$]: 195.1356; gefunden 195.1359.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[204]

(3*S*,5*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)dec-1-en-5-ol (IV-43)



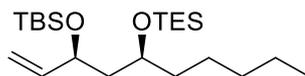
286.5 g/mol

2.50 g (14.5 mmol, 1.0 Äq.) des Diols IV-27 wurden in 101 mL trockenem THF gelöst und 7.56 mL (2.5 M in Hexan, 5.24 g, 14.5 mmol, 2.1 Äq.) *n*-Butyllithium wurden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ langsam zugetropft. Die Lösung wurde innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend wurden 2.62 g (17.4 mmol, 1.2 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben. Nachdem die Lösung für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von 49 mg (0.73 mmol, 5.0 mol%) Imidazol. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten, organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt und der Silylether IV-43 in einer Ausbeute von 67% (2.80 g, 9.77 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.53$ (CH/EA = 8:2) [$KMnO_4$]. $[\alpha]_D^{20}$: -14.2 ($c = 1.05$, CH_2Cl_2). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.82 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.8$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.35 (td, $J = 7.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.79 (dddd, $J = 9.3, 7.0, 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.44 (m, 1H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 5H), 0.96 – 0.70 (m, 12H), 0.20 – 0.11 (m, 6H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 141.7, 114.5, 75.2, 71.0, 44.6, 37.8, 32.1, 26.0, 25.2, 22.8, 18.2, 14.2, -3.7, -4.7.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3454, 2955, 2929, 2857, 1463, 1252, 1071, 921, 834, 774. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{NaO}_2\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 309.2220; gefunden 309.2227.

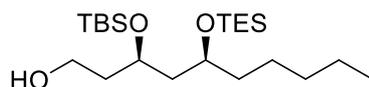
(5S,7S)-9,9-Diethyl-2,2,3,3-tetramethyl-7-pentyl-5-vinyl-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan (IV-26)



400.8 g/mol

1.63 g (5.69 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols **IV-43** wurden in 38 mL DMF vorgelegt und 3.10 g, 45.5 mmol, 8.0 Äq.) Imidazol und 3.82 mL (3.43 g, 22.8 mmol, 4.0 Äq.) Chlortriethylsilan nacheinander zugegeben. Die Lösung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (20 mL) und Dichlormethan (20 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EA 95:5) gereinigt und der Silylether **IV-26** in einer Ausbeute von 94% (2.15 g, 5.36 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

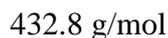
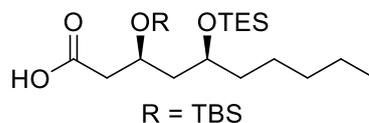
DC: $R_f = 0.58$ (CH/EA = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -1.0 ($c = 1.32$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.80 (ddd, $J = 16.9, 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 5.14 (ddd, $J = 17.2, 1.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.03 (ddd, $J = 10.3, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 1H), 3.85 – 3.69 (m, 1H), 1.71 (ddd, $J = 13.5, 7.1, 6.3$ Hz, 1H), 1.61 – 1.44 (m, 2H), 1.44 – 1.19 (m, 7H), 1.02 – 0.80 (m, 21H), 0.59 (q, $J = 7.6$ Hz, 6H), 0.09 – -0.02 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 141.9, 114.0, 71.6, 69.5, 46.2, 37.4, 32.2, 26.0, 25.0, 22.8, 18.3, 14.2, 7.1, 5.4, -4.1, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2929, 2876, 2857, 1461, 1251, 1079, 1004, 922, 865, 834, 774, 723. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{NaO}_5\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 423.3085; gefunden 423.2081.

(3R,5S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)decan-1-ol (IV-39b)

418.8 g/mol

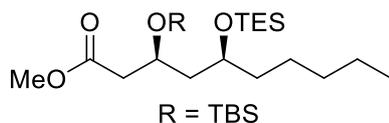
2.10 g (5.24 mmol, 1.0 Äq.) des Silylethers IV-**26** wurden in 52 mL trockenem THF gelöst und 20.9 mL (0.5 M in THF, 18.7 g, 10.5 mmol, 2.0 Äq.) einer 9-BBN-Lösung wurden bei 0 °C hinzugegeben. Die Lösung wurde zunächst für 15 Minuten bei 0 °C und anschließend für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (3 M, 3.5 mL) und einer Wasserstoffperoxid-Lösung (35% in Wasser, 3.5 mL) bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung für weitere vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser (20 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase anschließend mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 6:4) gereinigt. Das Diol IV-**39b** wurde in einer Ausbeute von 80% (1.75 g, 4.18 mmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.18$ (CH/EA = 9:1) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +14.8 ($c = 1.30$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 1H), 1.76 – 1.55 (m, 4H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.32 – 1.14 (m, 5H), 0.99 – 0.85 (m, 21H), 0.59 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.14 – 0.02 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 69.8, 69.6, 60.4, 44.2, 38.0, 37.9, 32.2, 26.0, 24.9, 22.8, 18.1, 14.2, 7.1, 5.4, -4.3, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3433, 2953, 2930, 2867, 2857, 1462, 1253, 1080, 1056, 1004, 835, 773, 740, 724. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{NaO}_3\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 441.3191; gefunden 441.3195.

(3S,5S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)decansäure (IV-24b)

Es wurden 500 mg (1.19 mmol, 1.0 Äq.) des Alkohols IV-**39b** in einer Mischung aus 6.6 mL Acetonitril, 6.6 mL Tetrachlorkohlenstoff und 9.5 mL einer pH7-Puffer-Lösung gelöst und nacheinander wurden 774 mg (3.58 mmol, 3.0 Äq.) Natriumperiodat und 30.0 mg (120 μmol , 10 mol%) Ruthenium(IV)-oxid Hydrat zugegeben. Die Lösung wurde für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (10 mL) und Diethylether (10 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 8:2) gereinigt. Das Diol IV-**24b** wurde in einer Ausbeute von 70% (363 mg, 839 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

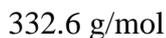
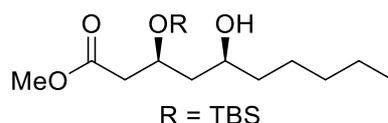
DC: $R_f = 0.39$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: +12.8 ($c = 1.32$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.25 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.76 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 15.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 15.0, 6.6$ Hz, 1H), 1.76 – 1.60 (m, 2H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.35 – 1.21 (m, 6H), 1.00 – 0.84 (m, 21H), 0.60 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.12 – -0.09 (m, 6H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 176.8, 69.5, 67.1, 44.6, 42.4, 37.6, 32.2, 25.9, 24.9, 22.8, 18.0, 14.1, 7.1, 5.3, -4.4, -4.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2930, 2876, 1711, 1462, 1252, 1082, 1004, 835, 775. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{NaO}_4\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 455.2983; gefunden 455.2982.

Methyl-(3*S*,5*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)-decanoat (IV-40b)

446.8 g/mol

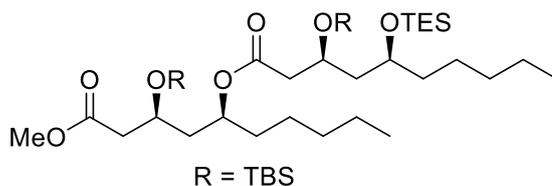
195 mg (450 μmol , 1.0 Äq.) der Carbonsäure IV-**24b** wurden in 0.9 mL DMF gelöst und 112 mg (811 μmol , 1.8 Äq.) Kaliumcarbonat und 126 μL (288 mg, 2.03 mmol, 4.5 Äq.) Methyljodid wurden nacheinander zugegeben. Die Suspension wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) und Diethylether (5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CH/EA 98:2) gereinigt. Das Diol IV-**40b** wurde in einer Ausbeute von 86% (174 mg, 389 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.56$ (CH/EA = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +12.5 ($c = 1.08$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.23 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.75 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.53 (dd, $J = 14.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 1.69 (dt, $J = 13.0, 6.3$ Hz, 1H), 1.61 (dt, $J = 13.4, 6.2$ Hz, 1H), 1.48 (dq, $J = 15.6, 5.2$ Hz, 1H), 1.44 – 1.38 (m, 1H), 1.37 – 1.22 (m, 6H), 1.01 – 0.86 (m, 21H), 0.60 (q, $J = 7.9, 7.4$ Hz, 6H), 0.08 – -0.03 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172.2, 69.5, 67.2, 51.5, 45.2, 43.0, 37.4, 32.2, 25.9, 25.0, 22.8, 18.1, 14.2, 7.1, 5.3, -4.3, -4.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2930, 2876, 2857, 1742, 1461, 1436, 1254, 1193, 1165, 1081, 1004, 835, 775, 741. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{50}\text{NaO}_4\text{Si}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 469.3140; gefunden 469.3140.

Methyl-(3*S*,5*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxydecanoat (IV-29b)

Zunächst wurden 80.1 μL (70% HF, 79.2 mg, 559 μmol , 5.0 Äq.) eines HF-Pyridin-Komplexes in einem Gemisch aus 0.91 mL Pyridin und 0.18 mL Methanol bei 0 °C in einem Teflon-Vial vorgelegt. In einem weiteren Teflon-Vial wurden 50 mg (112 μmol , 1.0 Äq.) des Triethylsilyl ethers IV-40b in 0.98 mL THF gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Die vorbereitete HF-Pyridin-Lösung wurde anschließend bei 0 °C mithilfe einer Spritze in die andere THF-Lösung überführt und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von MeOTMS (5 mL) bei 0 °C beendet und mit Toluol (5 mL) verdünnt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand erneut in Toluol (5 mL) gelöst. Die Prozedur wurde dreimal wiederholt, um Pyridin vollständig zu entfernen. Anschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch (CH:EA 9:1) gereinigt. Der Alkohol IV-29b wurde in einer Ausbeute von 78% (29.0 mg, 87.2 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

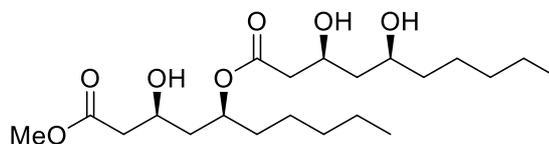
DC: $R_f = 0.45$ (CH/EA = 8:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: +3.2 ($c = 0.47$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 4.46 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.60 (dt, $J = 8.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.59 – 2.43 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.70 (td, $J = 9.0, 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.63 (ddd, $J = 14.1, 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 1.50 – 1.14 (m, 8H), 1.01 – 0.75 (m, 12H), 0.17 – 0.02 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 171.7, 69.3, 68.9, 51.1, 45.2, 42.8, 38.5, 32.3, 26.0, 25.6, 23.1, 18.2, 14.3, -4.5, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3445, 2954, 2929, 2857, 1741, 1462, 1255, 1165, 1082, 836, 810, 776. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 355.2275; gefunden 355.2273.

(3S,5S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-methoxy-1-oxodecan-5-yl-(3S,5S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)decanoat (IV-41b)

747.3 g/mol

Es wurden 55.0 mg (127 μmol , 1.0 Äq.) der Carbonsäure IV-**24b** in 4.2 mL trockenem Toluol gelöst und 21.1 μL (15.4 mg, 153 μmol , 1.2 Äq.) Triethylamin und 22.5 μL (35.2 mg, 140 μmol , 1.1 Äq.) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid wurden nacheinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wurden 50.7 mg (153 μmol , 1.2 Äq.) des Alkohols IV-**29b**, gelöst in 1.4 mL trockenem Toluol, zugegeben gefolgt von 21.7 mg (178 μmol , 1.4 Äq.) DMAP. Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH/EA 99:1) gereinigt und das Produkt IV-**41b** in einer Ausbeute von 92% (87.0 mg, 116 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

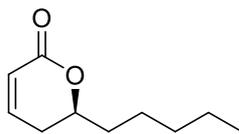
DC: $R_f = 0.61$ (CH/EA = 95:5) [KMnO_4]. $[\alpha]_D^{20}$: +5.7 ($c = 1.21$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 5.22 (td, $J = 7.9, 3.9$ Hz, 1H), 4.50 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.40 (td, $J = 7.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.97 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.56 (qd, $J = 15.0, 6.0$ Hz, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 3H), 1.82 (ddd, $J = 14.0, 7.4, 4.8$ Hz, 1H), 1.70 – 1.18 (m, 16H), 1.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H), 1.04 – 0.88 (m, 27H), 0.70 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.26 – 0.01 (m, 12H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 171.4, 170.8, 71.3, 69.8, 67.3, 67.2, 51.1, 45.4, 43.2, 42.5, 42.3, 37.8, 35.1, 32.6, 32.1, 26.2, 26.0, 25.4, 25.2, 23.1, 23.0, 18.3, 18.2, 14.3, 14.2, 7.3, 5.7, -4.2, -4.4, -4.4, -4.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2929, 2857, 1738, 1462, 1254, 1167, 1081, 1005, 957, 835, 809, 775. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{82}\text{NaO}_7\text{Si}_3^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 769.5261; gefunden 769.5261.

(3S,5S)-3-Hydroxy-1-methoxy-1-oxodecan-5-yl (3S,5S)-3,5-dihydroxy-decanoat (IV 4b)

404.5 g/mol

Zunächst wurden 280 μL (70% HF, 277 mg, 1.95 mmol, 20.0 Äq.) eines HF-Pyridin-Komplexes in einem Gemisch aus 0.83 mL Pyridin und 0.17 mL Methanol bei 0 °C in einem Teflon-Vial vorgelegt. In einem weiteren Teflon-Vial wurden 73 mg (97.7 μmol , 1.0 Äq.) des Silylethers IV-**41b** in 0.85 mL THF gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Die vorbereitete HF-Pyridin-Lösung wurde anschließend bei 0 °C mithilfe einer Spritze in die andere THF-Lösung überführt und das Reaktionsgemisch für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von MeOTMS (5 mL) bei 0 °C beendet und mit Toluol (5 mL) verdünnt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt und der Rückstand erneut in Toluol (5 mL) gelöst. Die Prozedur wurde dreimal wiederholt, um Pyridin vollständig zu entfernen. Anschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch (DCM \rightarrow DCM/MeOH = 98:2 \rightarrow DCM/MeOH = 95:5) gereinigt. (+)-Aureosurfactin (IV-**4b**) wurde in einer Ausbeute von 99% (39.0 mg, 96.4 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.19$ (DCM/MeOH = 98:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +20.6 ($c = 0.70$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.15 – 4.99 (m, 1H), 4.27 (tt, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 4.19 – 4.03 (m, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.53 (dd, $J = 16.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 3H), 1.85 (dt, $J = 14.6, 8.4$ Hz, 1H), 1.70 – 1.65 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 4H), 1.51 – 1.38 (m, 3H), 1.36 – 1.18 (m, 11H), 0.96 – 0.79 (m, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.2, 172.4, 73.0, 72.4, 69.8, 66.5, 52.0, 42.9, 42.6, 41.3, 40.9, 37.9, 34.7, 32.0, 31.7, 25.2, 25.0, 22.8, 22.6, 14.2, 14.1. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3403, 2954, 2928, 2858, 1727, 1437, 1263, 1163, 1130, 1070. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{NaO}_7^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 427.2666; gefunden 427.2666.

(S)-6-Pentyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (IV-44)

168.1 g/mol

10 mg (25 μmol , 1.0 Äq.) des Naturstoffs IV-4b wurden in 0.5 mL Toluol gelöst und 3.7 mg (15 μmol , 0.6 Äq.) Dibutylzinnoxid wurden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde unter Rückfluss gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH = 98:2) gereinigt. Das Produkt IV-44 wurde in einer Ausbeute von 42% (3.5 mg, 10 μmol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: $R_f = 0.69$ (DCM/MeOH = 98:2) [KMnO_4]. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +78.6 ($c = 0.35$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.87 (ddd, $J = 9.2, 5.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.02 (dt, $J = 9.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.42 (ddt, $J = 10.3, 7.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.38 – 2.26 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.45 – 1.37 (m, 1H), 1.36 – 1.28 (m, 3H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.7, 145.1, 121.7, 78.2, 35.0, 31.7, 29.6, 24.7, 22.6, 14.1. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2927, 2858, 1720, 1463, 1387, 1520, 1118, 1058, 1039, 945, 815. **HRMS** (ESI): berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_2^+$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 191.1043; gefunden 191.1041.

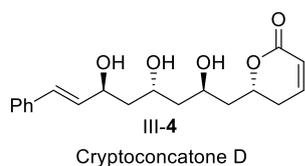
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[205]

VI) Anhang

Vergleichstabelle der ^{13}C NMR-Daten: (δ in ppm, J in Hz)

$\delta\text{C II-20}$ (<i>Smith et al.</i>) (125 MHz, CDCl_3) ^[121]	$\delta\text{C II-20}$ (synthetisiert) (101 MHz, CDCl_3)	Δ
139.1	139.1	-
114.6	114.6	-
81.4	81.4	-
72.4 (4C)	72.6 (3C) (überlappend)	0.2
	72.5	0.1
70.2	70.3	0.1
69.8 (2C)	69.8 (2C)	-
69.6	69.7	0.1
67.8	67.9	0.1
46.6	46.6	-
46.4	46.4	-
45.0	45.0	-
38.3	38.3	-
38.0	38.0	-
37.9 (2C)	37.9 (2C)	-
37.8	37.8	-
37.7 (2C)	37.7 (2C)	-
37.6 (3C)	37.6 (3C) (überlappend)	-
37.4	37.4	-
36.7	36.8	0.1
35.8	35.9	0.1
34.1	34.1	-
33.7	33.8	0.1
26.5	26.5	-
26.1 (9C)	26.1 (9C) (überlappend)	-
24.5	24.5	-
23.7	23.8	0.1
21.7	21.7	-
21.3	21.3	-
21.2	21.2	-
21.1	21.1	-
21.0	21.0	-
18.3 (5C)	18.3 (5C) (überlappend)	-
18.2 (4C)	18.2 (4C) (überlappend)	-
7.4	7.4	-
5.8	5.8	-
-3.67 (2C)	-3.65 (2C) (überlappend)	0.2
-3.85	-3.82	0.3
-3.9 (2C)	-3.9 (2C) (überlappend)	-
-4.0 (2C)	-4.0 (2C)	-
-4.1	-4.1	-
-4.2 (9C)	-4.2 (überlappend)	-
-4.3	-4.3	-

Referenziert auf CDCl_3 bei 77.2 ppm.

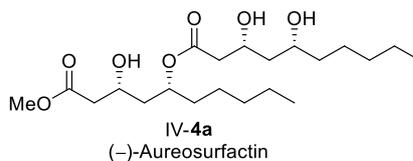
Tabelle VI-2: Vergleich der NMR-Daten des isolierten und des synthetisierten Naturstoffs III-4:^[139]**Vergleichstabelle der ¹H-NMR-Daten (δ in ppm, *J* in Hz):**

δ H III-4 (isoliert) (500 MHz, CD ₃ OD) ^[139]	δ H III-4 (synthetisch) (600 MHz, CD ₃ OD)	Δ
7.41, d (7.4), 2H	7.39, m, 2H	0.02
7.31, t (7.4), 2H	7.29, m, 2H	0.02
7.22, t (7.4), 1H	7.21, m, 1H	0.01
7.06, m, 1H	7.04, ddd (9.7, 6.0, 2.5), 1H	0.02
6.63, d (15.9), 1H	6.60, dd (15.9, 6.2), 1H	0.03
6.31, dd (15.9, 6.2), 1H	6.29, dd (15.9, 6.2), 1H	0.02
6.00, dd (9.8, 1.8), 1H	5.98, ddd (9.7, 2.7, 1.0), 1H	0.02
4.75, m, 1H	4.73, ddt (11.9, 9.7, 3.6), 1H	0.02
4.52, m, 1H	4.50, m, 1H	0.02
4.18, m, 2H	4.16, m, 2H	0.02
2.43, m, 2H	2.46, dddd (18.5, 5.7, 4.2, 1.1), 1H	-
	2.37, ddt (18.6, 11.7, 2.6), 1H	
1.93, m, 1H	1.91, ddd (14.5, 9.7, 2.8), 1H	0.02
1.74, m; 1.70, m, 3H	1.70, m, 3H (überlappend)	-
1.61, m, 2H	1.59, m, 2H	0.02

Referenziert auf CD₃OD bei 3.31 ppm.**Vergleichstabelle der ¹³C NMR-Daten: (δ in ppm, *J* in Hz)**

δ C III-4 (isoliert) (126 MHz, CD ₃ OD) ^[139]	δ C III-4 (synthetisch) (151 MHz, CD ₃ OD)	Δ
167.1	166.9	0.2
148.6	148.5	0.1
138.7	138.5	0.2
134.3	134.1	0.2
130.7	130.5	0.2
129.7	129.6	0.1
128.6	128.4	0.2
127.6	127.4	0.2
121.6	121.4	0.2
77.0	76.8	0.2
70.5	70.3	0.2
66.4	66.2	0.2
65.3	65.1	0.2
46.7	46.6	0.1
46.4	46.2	0.2
44.4	44.2	0.2
31.0	30.9	0.1

Referenziert auf CD₃OD bei 49.0 ppm.

Tabelle VI-3: Vergleich der NMR-Daten des isolierten Naturstoffs und des synthetisierten (-)-Aureosurfactins (IV-4a):**Vergleichstabelle der ^1H -NMR-Daten (δ in ppm, J in Hz):**

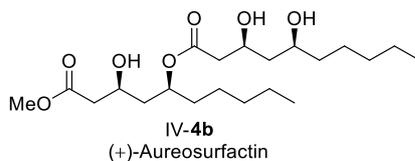
$\delta\text{H IV-4a}$ (isoliert) (500 MHz, CDCl_3) ^[172]	$\delta\text{H IV-4a}$ (synthetisiert) (400 MHz, CDCl_3)	Δ
5.05, m, 1H	5.10, m, 1H	0.05
4.23, m, 1H	4.27, tt (8.4, 4.3), 1H	0.04
4.08, m, 1H	4.10, m, 1H	0.02
3.81, m, 1H	3.85, m, 1H	0.04
3.66, s, 3H	3.71, s, 3H	0.05
2.47, m, 1H	2.53, dd (16.5, 3.5), 1H	0.06
2.42, m, 2H	2.44, m, 3H	0.02
2.41, m, 1H		
1.80, m, 1H	1.86, dt (14.6, 8.4), 1H	0.06
1.62, m, 1H	1.65, m, 1H	0.03
1.53, m, 4H	1.56, m, 4H	0.03
1.43, m, 1H	1.43, m, 3H	-
1.37, m, 2H		
1.26, m, 2H	1.28, m, 11H	0.02
1.25, m, 8H		
1.24, m, 1H		
0.84, m, 6H	0.85, m, 6H	0.01

Das ^1H -NMR-Spektrum des synthetisierten Naturstoffs IV-4a wurde auf CDCl_3 bei 7.26 ppm referenziert.

Vergleichstabelle der ^{13}C -NMR-Daten (δ in ppm, J in Hz):

$\delta\text{C IV-4a}$ (isoliert) (150 MHz, CDCl_3) ^[172]	$\delta\text{C IV-4a}$ (synthetisiert) (101 MHz, CDCl_3)	Δ
172.8	173.2	0.4
172.1	172.4	0.3
72.7	73.0	0.3
72.1	72.4	0.3
69.5	69.8	0.3
66.2	66.5	0.3
51.8	52.0	0.2
42.7	42.9	0.2
42.3	42.6	0.3
41.3	41.3	-
40.7	40.9	0.2
37.7	37.9	0.2
34.4	34.7	0.3
31.7	32.0	0.3
31.5	31.7	0.2
25.0	25.2	0.2
24.7	25.0	0.3
22.5	22.8	0.3
22.4	22.6	0.2
14.0	14.2	0.2
13.9	14.1	0.2

Das ^{13}C -NMR-Spektrum des synthetisierten Naturstoffs IV-4a wurde auf CDCl_3 bei 77.2 ppm referenziert.

Tabelle IV-4: Vergleich der NMR-Daten des isolierten Naturstoffs und des synthetisierten (+)-Aureosurfactins (IV-4b):**Vergleichstabelle der ¹H-NMR-Daten (δ in ppm, J in Hz):**

δH IV-4b (isoliert) (500 MHz, CDCl ₃) ^[172]	δH IV-4b (synthetisiert) (400 MHz, CDCl ₃)	Δ
5.05, m, 1H	5.10, m, 1H	0.05
4.23, m, 1H	4.27, tt (8.4, 4.3), 1H	0.04
4.08, m, 1H	4.12, m, 1H	0.04
3.81, m, 1H	3.86, m, 1H	0.05
3.66, s, 3H	3.71, s, 3H	0.05
2.47, m, 1H	2.53, dd (16.5, 3.5), 1H	0.06
2.42, m, 2H	2.44, m, 3H	0.02
2.41, m, 1H		0.03
1.80, m, 1H	1.85, dt (14.6, 8.4), 1H	0.05
1.62, m, 1H	1.67, m, 1H	0.05
1.53, m, 4H	1.59, m, 4H	0.06
1.43, m, 1H	1.43, m, 3H	-
1.37, m, 2H		0.06
1.26, m, 2H	1.29, m, 11H	0.03
1.25, m, 8H		0.04
1.24, m, 1H		0.05
0.84, m, 6H	0.88, m, 6H	0.04

Das ¹H-NMR-Spektrum des synthetisierten Naturstoffs IV-4b wurde auf CDCl₃ bei 7.26 ppm referenziert.

Vergleichstabelle der ^{13}C -NMR-Daten (δ in ppm, J in Hz):

$\delta\text{C IV-4b}$ (isoliert) (150 MHz, CDCl_3) ^[172]	$\delta\text{C IV-4b}$ (synthetisiert) (101 MHz, CDCl_3)	Δ
172.8	173.2	0.4
172.1	172.4	0.3
72.7	73.0	0.3
72.1	72.4	0.3
69.5	69.8	0.3
66.2	66.5	0.3
51.8	52.0	0.2
42.7	42.9	0.2
42.3	42.6	0.3
41.3	41.3	-
40.7	40.9	0.2
37.7	37.9	0.2
34.4	34.7	0.3
31.7	32.0	0.3
31.5	31.7	0.2
25.0	25.2	0.2
24.7	25.0	0.3
22.5	22.8	0.3
22.4	22.6	0.2
14.0	14.2	0.2
13.9	14.1	0.2

Das ^{13}C -NMR-Spektrum des synthetisierten Naturstoffs IV-**4b** wurde auf CDCl_3 bei 77.2 ppm referenziert.

2. Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
$[\alpha]_D$	spezifischer Drehwert
ADP	Adenosindiphosphat
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Alloc	Allyloxycarbonyl
aq.	aqua (engl.: wässrige Lösung)
APCI	Atmospheric pressure chemical ionization (engl.: chemische Ionisation bei Atmosphärendruck)
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bs	broad singulett (engl.: breites Singulett)
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
c	centi
c	Konzentration
° C	Grad Celsius
ca.	circa
CH	Cyclohexan
CSA	Camphersulfonsäure

d	Duplett
dba	Dibenzylidenaceton
DCM	Dichlormethan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMPM	Dimethoxybenzyl
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMTr	Dimethoxytrityl
DPPA	Diphenylphosphonoazid
<i>d.r.</i>	diastereomeric ratio (engl.: Diastereomerenverhältnis)
EA	Ethylacetat
<i>ee</i>	enantiomeric excess (engl.: Enantiomerenüberschuss)
engl.	englisch
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	et alia (lat.: und andere)
g	Gramm

ges.	gesättigt
h	hour (engl.: Stunde)
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	high performance liquid chromatography (engl.: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
HRMS	high resolution massspectrometry (engl.: hochaufgelöste Massenspektrometrie)
HWE	<i>Horner-Wadsworth-Emmons-</i> Reaktion
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
lat.	lateinisch
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LRMS	low resolution massspectrometry (engl.: niederaufgelöste Massenspektrometrie)
m	Milli
mN/m	Millinewton/Meter
m	Multipllett
M	Molarität
Me	Methyl
min	minutes (engl.: Minuten)
MHz	Megahertz

MS	Molsieb
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MTPA	α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	nuclear magnetic resonance (engl.: Kernspinresonanzspektroskopie)
<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	parts per million (engl.: Anteile pro Million)
PPTS	Pyridiniumtoluol-4-sulfonat
q	Quartett
R	Rest (Substituent)
R_f	Retentionsfaktor
RF	reflux (engl.: Rückfluss)
RP	reversed phase (engl.: Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TEA	Triethylamin

TEOC	Trimethylsilylethoxycarbonyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure (engl.: trifluoroacetic acid)
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylsilylethyl
UV	Ultraviolettstrahlung
z.B.	zum Beispiel
δ	chemische Verschiebung
μ	Mikro

3. Literaturverzeichnis

- [1] a) S. Chen, X. Huang, X. Zhou, L. Bai, J. He, K. J. Jeong, S. Y. Lee, Z. Deng, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 1065; b) Y. Sun, X. Zhou, J. Liu, K. Bao, G. Zhang, G. Tu, T. Kieser, Z. Deng, *Microbiology* **2002**, *148*, 361; c) A. Nivina, K. P. Yuet, J. Hsu, C. Khosla, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12524; d) L. Zhang, T. Hashimoto, B. Qin, J. Hashimoto, I. Kozono, T. Kawahara, M. Okada, T. Awakawa, T. Ito, Y. Asakawa, M. Ueki, S. Takahashi, H. Osada, T. Wakimoto, H. Ikeda, K. Shin-Ya, I. Abe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1740.
- [2] C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688.
- [3] D. O'Hagan, *The polyketide metabolites*, Ellis Horwood, **1991**.
- [4] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380.
- [5] P. J. Burke, T. H. Koch, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1193.
- [6] A. Crump, *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 495.
- [7] M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, T. Fujita, H. Naoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9859.
- [8] Y. Wakamiya, M. Ebine, N. Matsumori, T. Oishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3472.
- [9] a) M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3468; b) A. Miyanaga, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2017**, *81*, 2227; c) B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.*

- 1998**, *15*, 275; d) S. Smith, S.-C. Tsai, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1041; e) M. Grote, S. Kushnir, N. Pryk, D. Möller, J. Erver, A. Ismail-Ali, F. Schulz, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6374.
- [10] R. M. Friedrich, G. K. Friestad, *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1229.
- [11] T. Kamiyama, T. Umino, N. Fujisaki, K. Fujimori, T. Satoh, Y. Yamashita, S. Ohshima, J. Watanabe, K. Yokose, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1039.
- [12] Y. Kobayashi, W. Czechtizky, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 93.
- [13] P. Nuhant, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5340.
- [14] D. Cox, M. Brennan, N. Moran, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 804.
- [15] a) T. Kamiyama, Y. Itezono, T. Umino, T. Satoh, N. Nakayama, K. Yokose, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1047; b) T. Satoh, Y. Yamashita, T. Kamiyama, M. Arisawa, *Thromb. Res.* **1993**, *72*, 401; c) T. Satoh, Y. Yamashita, T. Kamiyama, J. Watanabe, B. Steiner, P. Hadváry, M. Arisawa, *Thromb. Res.* **1993**, *72*, 389.
- [16] S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3469.
- [17] BouzBouz, Cossy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 501.
- [18] V. Gudipati, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2254.
- [19] a) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocięński, A. Morley, *Synlett* **1998**, *1998*, 26; b) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175; c) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833.
- [20] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 690.
- [21] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.
- [22] a) J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77; b) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
- [23] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.
- [24] R. M. Friedrich, J. Q. Bell, A. Garcia, Z. Shen, G. K. Friestad, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13650.
- [25] G. K. Friestad, G. Sreenilayam, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5016.
- [26] R. M. Friedrich, G. K. Friestad, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1961.
- [27] E. T. T. Kumpulainen, B. Kang, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2484.
- [28] a) A.-M. R. Dechert-Schmitt, D. C. Schmitt, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3195; b) D. C. Schmitt, A.-M. R. Dechert-Schmitt, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6302; c) A. Hassan, Y. Lu, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3112; d) Y. Lu, I. S. Kim, A. Hassan, D. J. Del Valle, M. J. Krische, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5118; e) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6340; f) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891.
- [29] T. Itoh, T. P. Montgomery, A. Recio, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 820.
- [30] a) J. R. Zbieg, J. Moran, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10582; b) J. R. Zbieg, E. Yamaguchi, E. L. McInturff, M. J. Krische, *Science* **2012**, *336*, 324; c) E. L. McInturff, E. Yamaguchi, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20628.
- [31] a) R. Lira, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 533; b) E. M. Flamme, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1411.
- [32] E. M. Flamme, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13644.

- [33] J. Kister, P. Nuhant, R. Lira, A. Sorg, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1868.
- [34] S. Kirsch, P. Klahn, H. Menz, *Synthesis* **2011**, *2011*, 3592.
- [35] J. T. Binder, *Dissertation*, **2008**, Technische Universität München.
- [36] H. Menz, *Dissertation*, **2010**, Technische Universität München.
- [37] J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2007**, 4164.
- [38] a) A. M. Stevens, C. J. Richards, *Organometallics* **1999**, *18*, 1346; b) S. F. Kirsch, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2866; c) S. F. Kirsch, L. E. Overman, N. S. White, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 911; d) J. S. Cannon, S. F. Kirsch, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15185; e) J. S. Cannon, S. F. Kirsch, L. E. Overman, H. F. Sneddon, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15192.
- [39] T. T. Haug, S. F. Kirsch, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 991.
- [40] H. Menz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5634.
- [41] T. Harschneck, *Dissertation*, **2012**, Technische Universität München.
- [42] K. Holzschneider, *Masterarbeit*, **2015**, Bergische Universität Wuppertal.
- [43] A. Bredenkamp, M. Wegener, S. Hummel, A. P. Häring, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1875.
- [44] A. Bredenkamp, Z.-B. Zhu, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 252.
- [45] A. Bredenkamp, *Dissertation*, **2016**, Bergische Universität Wuppertal.
- [46] F. Ballaschk, Y. Özkaya, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 6078.
- [47] a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508; b) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
- [48] C. Wagner, *Dissertation*, **2017**, Bergische Universität Wuppertal.
- [49] a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, *1981*, 1; b) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.
- [50] P. Biallas, *Dissertation*, **2019**, Bergische Universität Wuppertal.
- [51] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.
- [52] H. J. Kim, S. Choi, B. Jeon, N. Kim, R. Pongdee, Q. Wu, H. Liu, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13771.
- [53] Y. Huang, M. Fañanás-Mastral, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3309.
- [54] R. Pappo, J. D. Allen, R. Lemieux, W. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.
- [55] V. Grignard, *Comp. Rend.*, *1900*, 1322.
- [56] K. J. Sparrow, S. Carley, T. Söhnle, D. Barker, M. A. Brimble, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2210.
- [57] V. I. Tararov, N. Y. Kuznetzov, V. I. Bakmutov, N. S. Ikonnikov, Y. N. Bubnov, V. N. Khrustalev, T. F. Saveleva, Y. N. Belokon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1997**, 3101.
- [58] F. Ding, M. L. Leow, J. Ma, R. William, H. Liao, X.-W. Liu, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2548.
- [59] T. Anderl, L. Nicolas, J. Münkemer, A. Baro, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Jansen, G. Höfle, R. E. Taylor, S. Laschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 942.
- [60] D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109.

- [61] a) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651; b) A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4148; c) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480; d) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 1981, 165.
- [62] F. M. Cordero, F. Pisaneschi, M. Gensini, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 1941.
- [63] S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945.
- [64] a) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199; b) Nguyen Trong Anh, O. Eisenstein, J. M. Lefour, M. E. Tran Huu Dau, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146.
- [65] a) A. Rossini, L. Dias, *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**; b) M. M. Ahmed, M. S. Mortensen, G. A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7741; c) J. Tholander, E. M. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 613.
- [66] T. Grindley, V. Gulasekharan, *Carbohydr. Res.* **1979**, *74*, 7.
- [67] M. Amatore, T. D. Beeson, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5223.
- [68] B. Subba Reddy, P. Sivaramakrishna Reddy, B. Phaneendra Reddy, J. Yadav, *Synlett* **2014**, 25, 501.
- [69] H. M. Meshram, D. A. Kumar, P. Ramesh, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1422.
- [70] F. Glaus, K.-H. Altmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3405.
- [71] J. Song, R. I. Hollingsworth, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 387.
- [72] D. Wang, W. A. Nugent, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7307.
- [73] P. A. Evans, M.-H. Huang, M. J. Lawler, S. Maroto, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 680.
- [74] B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2400.
- [75] S. Ghilagaber, W. N. Hunter, R. Marquez, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 97.
- [76] a) K. Narasaka, H. C. Pai, *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1415; b) K. Narasaka, F.-C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233; c) K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155; d) K.-M. Chen, K. G. Gunderson, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1923.
- [77] P. Lu, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 1261.
- [78] W. R. Roush, H. R. Gillis, A. P. Essendorf, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4674.
- [79] K. Ren, M. Zhao, B. Hu, B. Lu, X. Xie, V. Ratovelomanana-Vidal, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12572.
- [80] a) A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273; b) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- [81] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.
- [82] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522.
- [83] a) S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973; b) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.
- [84] a) G. G. G. Wittig, *Liebigs Ann. Chem.*, 1953, 44; b) U. S. G. Wittig, *Chem. Berichte*, 1954, 1318.

- [85] K. Lumyong, B. Kongkathip, N. Chuanopparat, N. Kongkathip, *Tetrahedron* **2019**, 75, 533.
- [86] N. A. Mallampudi, U. M. Choudhury, D. K. Mohapatra, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 4122.
- [87] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155.
- [88] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635.
- [89] S.-H. Chen, V. Farina, D. M. Vyas, T. W. Doyle, B. H. Long, C. Fairchild, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2065.
- [90] J. Hartung, B. J D Wright, S. J. Danishefsky, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8731.
- [91] M. Bartra, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5941.
- [92] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 446.
- [93] A. Kamal, K. Ramana, H. B. Ankati, A. Ramana, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6861.
- [94] S. N. Maiti, M. P. Singh, R. G. Micetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1423.
- [95] S. N. Greszler, *Dissertation*, 2010, Universität North Carolina, USA.
- [96] Y.-G. Wang, R. Takeyama, Y. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3320.
- [97] R. Shen, T. Inoue, M. Forgac, J. A. Porco, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3686.
- [98] D. Gwon, H. Hwang, H. K. Kim, S. R. Marder, S. Chang, *Chemistry*, **2015**, 21, 17200.
- [99] D. R. Williams, P. K. Mondal, S. A. Bawel, P. P. Nag, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1956.
- [100] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373.
- [101] B. C. Wilcock, M. M. Endo, B. E. Uno, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8488.
- [102] A. M. DiLauro, W. Seo, S. T. Phillips, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7352.
- [103] X.-Y. Zhou, P. Yang, S. Luo, J.-S. Yang, *Chem. Asian J.* **2019**, 14, 454.
- [104] J. G. Napolitano, A. H. Daranas, M. Norte, J. J. Fernández, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, 9, 122.
- [105] M. Wang, J. Zhang, S. He, X. Yan, *Mar. Drugs* **2017**, 15.
- [106] V. V. Belakhov, A. V. Garabadzhiu, *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, 85, 2985.
- [107] L. Keller, J. L. Siqueira-Neto, J. M. Souza, K. Eribez, G. M. LaMonte, J. E. Smith, W. H. Gerwick, *Molecules* **2020**, 25.
- [108] L. A. Salvador-Reyes, N. Engene, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 486.
- [109] S. Mori, H. Williams, D. Cagle, K. Karanovich, F. D. Horgen, R. Smith, C. M. H. Watanabe, *Mar. Drugs* **2015**, 13, 6274.
- [110] C.-L. Shao, R. G. Linington, M. J. Balunas, A. Centeno, P. Boudreau, C. Zhang, N. Engene, C. Spadafora, T. S. Mutka, D. E. Kyle, L. Gerwick, C.-Y. Wang, W. H. Gerwick, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7849.
- [111] Y. Kobayashi, C.-H. Tan, Y. Kishi, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 2562.
- [112] C.-L. Shao, X.-F. Mou, F. Cao, C. Spadafora, E. Glukhov, L. Gerwick, C.-Y. Wang, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2018**, 81, 211.
- [113] J. Talapko, I. Škrlec, T. Alebić, M. Jukić, A. Včev, *Microorganisms* **2019**, 7.
- [114] A. F. Cowman, J. Healer, D. Marapana, K. Marsh, *Cell* **2016**, 167, 610.
- [115] N. Ma, Z. Zhang, F. Liao, T. Jiang, Y. Tu, *Pharmacol. Ther.* **2020**, 216, 107658.

- [116] S. R. Vippagunta, A. Dorn, H. Matile, A. K. Bhattacharjee, J. M. Karle, W. Y. Ellis, R. G. Ridley, J. L. Vennerstrom, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4630.
- [117] a) A. Mbengue, S. Bhattacharjee, T. Pandharkar, H. Liu, G. Estiu, R. V. Stahelin, S. S. Rizk, D. L. Njimoh, Y. Ryan, K. Chotivanich, C. Nguon, M. Ghorbal, J.-J. Lopez-Rubio, M. Pfrender, S. Emrich, N. Mohandas, A. M. Dondorp, O. Wiest, K. Haldar, *Nature* **2015**, *520*, 683; b) M. Oujii, J.-M. Augereau, L. Paloque, F. Benoit-Vical, *Parasite* **2018**, *25*, 24; c) A. M. Thu, A. P. Phyto, J. Landier, D. M. Parker, F. H. Nosten, *FEBS J.* **2017**, *284*, 2569; d) G. Pasvol, *Br. Med. Bull.* **2005**, *75-76*, 29.
- [118] A. Quintard, C. Sperandio, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5274.
- [119] N. S. Kumar, B. J. Ramulu, S. Ghosh, *SynOpen* **2021**, *05*, 285.
- [120] D. Fiorito, S. Keskin, J. M. Bateman, M. George, A. Noble, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 7995.
- [121] J. B. Cox, A. A. Kellum, Y. Zhang, B. Li, A. B. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204884.
- [122] Y. Deng, A. B. Smith, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 988.
- [123] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- [124] E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394.
- [125] a) Y. Okuno, S. Isomura, A. Nishibayashi, A. Hosoi, K. Fukuyama, M. Ohba, K. Takeda, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2854; b) M. Hikota, Y. Sakurai, K. Horita, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6367.
- [126] a) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 49; b) D. A. Evans, J. T. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531.
- [127] Z. Xu, W. Yin, L. K. Martinelli, J. Evans, J. Chen, Y. Yu, D. J. Wilson, V. Mizrahi, C. Qiao, C. C. Aldrich, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1726.
- [128] D. Nitsch, S. M. Huber, A. Pöthig, A. Narayanan, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2851.
- [129] W. Adam, L. Hadjarapoglou, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1295.
- [130] a) D. Seyferth, R. S. Marmor, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2493; b) D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379; c) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997; d) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837.
- [131] E. E. Kwan, J. R. Scheerer, D. A. Evans, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 175.
- [132] H. Nemoto, M. Shiraki, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1347.
- [133] M. Obringer, M. Barbarotto, S. Choppin, F. Colobert, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3542.
- [134] a) E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1851; b) K. Mori, P. Puapoomchareon, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *1990*, 159; c) J. She, J. W. Lampe, A. B. Polianski, P. S. Watson, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 298; d) D. A. Candito, J. Panteleev, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14200; e) L. Fang, H. Xue, J. Yang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4645.
- [135] a) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, *1996*, 521; b) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561.

- [136] A. Migita, Y. Shichijo, H. Oguri, M. Watanabe, T. Tokiwano, H. Oikawa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1021.
- [137] a) K. B. Sharpless, M. W. Young, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947; b) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485.
- [138] I. Celik, *Dissertation* **2022**, Bergische Universität Wuppertal.
- [139] B.-Y. Yang, L.-Y. Kong, X.-B. Wang, Y.-M. Zhang, R.-J. Li, M.-H. Yang, J.-G. Luo, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 196.
- [140] R. K. Acharyya, P. Pal, S. Chatterjee, S. Nanda, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3552.
- [141] W. Huang, W.-J. Zhang, Y.-Q. Cheng, R. Jiang, W. Wei, C.-J. Chen, G. Wang, R.-H. Jiao, R.-X. Tan, H.-M. Ge, *Planta Med.* **2014**, *80*, 925.
- [142] C. T. Lin, F. H. Chu, Y. H. Tseng, J. B. Tsai, S. T. Chang, S. Y. Wang, *Pharm. Biol.* **2007**, *45*, 638.
- [143] a) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4603; b) F. Freire, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3778; c) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.
- [144] A. J. Cavalheiro, M. Yoshida, *Phytochemistry* **2000**, *53*, 811.
- [145] L. F. T. Novaes, A. M. Sarotti, R. A. Pilli, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12027.
- [146] D. Csókás, R. Bates, *Synlett* **2019**, *30*, 178.
- [147] F. Della-Felice, A. M. Sarotti, R. A. Pilli, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9191.
- [148] a) M. Pellicchia, WO2008118626 A2; b) K. Ando, J. Hattori, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151017.
- [149] D. S. Huang, H. L. Wong, G. I. Georg, *ChemMedChem* **2017**, *12*, 520.
- [150] G. Sabitha, P. Gopal, J. S. Yadav, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1495.
- [151] Y. Guindon, F. Soucy, C. Yoakim, W. W. Ogilvie, L. Plamondon, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8992.
- [152] M. Oizumi, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Synlett* **1997**, *1997*, 1111.
- [153] I. Carrera, M. Broveto, G. A. Seoane, *Tetrahedron: Asymm.* **2013**, *24*, 1467.
- [154] I. Gavrilu, P. Raffa, F. Picchioni, *Polymers* **2018**, *10*.
- [155] C. M. Sturgeon, B. Cinel, A. R. Díaz-Marrero, L. M. McHardy, M. Ngo, R. J. Andersen, M. Roberge, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, *61*, 407.
- [156] S. Nagendra, V. Krishna Reddy, B. Das, *Helv. Chim. Acta* **2015**, *98*, 520.
- [157] Q. Ji, M. Pang, J. Han, S. Feng, X. Zhang, Y. Ma, J. Meng, *Synlett* **2006**, *2006*, 2498.
- [158] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [159] L. F. Tietze, A. Fischer-Beller, *Carbohydr. Res.* **1994**, *254*, 169.
- [160] R. N. Kumar, H. M. Meshram, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1003.
- [161] a) H. Hanawa, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708; b) H. Hanawa, D. Uruguchi, S. Konishi, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4405.
- [162] a) J. D. van Hamme, A. Singh, O. P. Ward, *Biotechnol. Adv.* **2006**, *24*, 604; b) S. Hosseinpour, V. Götz, W. Peukert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 25143.
- [163] a) E. Z. Ron, E. Rosenberg, *Environ. Microbiol.* **2001**, *3*, 229; b) Y. Zhang, H. Zhao, *Langmuir* **2016**, *32*, 3567.

- [164] A. Singh, J. D. van Hamme, O. P. Ward, *Biotechnol. Adv.* **2007**, *25*, 99.
- [165] M. I. van Dyke, H. Lee, J. T. Trevors, *Biotechnol. Adv.* **1991**, *9*, 241.
- [166] E. Olkowska, Ź. Polkowska, J. Namieśnik, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5667.
- [167] I. Effendy, H. I. Maibach, *Clin. Dermatol.* **1996**, *14*, 15.
- [168] a) I. M. Banat, R. S. Makkar, S. S. Cameotra, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2000**, *53*, 495; b) J. D. Desai, I. M. Banat, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1997**, *61*, 47; c) C. N. Mulligan, *Environ. Pollut.* **2005**, *133*, 183.
- [169] I. M. M. Vieira, B. L. P. Santos, D. S. Ruzene, D. P. Silva, *J. Ind. Eng. Chem.* **2021**, *100*, 1.
- [170] D. G. Cooper, C. R. Macdonald, S. J. Duff, N. Kosaric, *Appl. Environ. Microbiol.* **1981**, *42*, 408.
- [171] S. Kong, C. Shen, Y. Li, Q. Meng, *ACS omega* **2021**, *6*, 15750.
- [172] J.-S. Kim, I.-K. Lee, D.-W. Kim, B.-S. Yun, *J. Antibiot.* **2016**, *69*, 759.
- [173] Z. Chi, F. Wang, Z. Chi, L. Yue, G. Liu, T. Zhang, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *82*, 793.
- [174] S. Gogoi, N. C. Barua, B. Kalita, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5577.
- [175] a) F. Allais, M.-C. Louvel, J. Cossy, *Synlett* **2007**, *2007*, 451; b) A. Garg, V. K. Singh, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8677; c) L. Carosi, D. G. Hall, *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 650; d) G. B. Salunke, I. Shivakumar, M. K. Gurjar, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2048; e) M. Madala, B. Raman, K. V. Sastry, S. Musulla, *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 1985; f) A. Venkatesham, R. Srinivasa Rao, K. Nagaiah, *Tetrahedron: Asymm.* **2012**, *23*, 381; g) A. Harbindu, P. Kumar, *Synthesis* **2011**, *2011*, 1954; h) S. Vanjivaka, K. Ramanakumar, M. Rajeswari, J. Vantikommu, G. Sridhar, S. Palle, *Arkivoc* **2019**, *2018*, 50; i) B. Das, K. Laxminarayana, M. Krishnaiah, D. N. Kumar, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1840.
- [176] I. V. Mineeva, *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 977.
- [177] H. G. Choi, J. W. Kim, H. Choi, K. S. Kang, S. H. Shim, *Molecules* **2019**, *24*.
- [178] J. Doshida, H. Hasegawa, H. Onuki, N. Shimidzu, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1105.
- [179] J.-Z. Wu, J. Gao, G.-B. Ren, Z.-B. Zhen, Y. Zhang, Y. Wu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 289.
- [180] C. Chen, N. Imamura, M. Nishijima, K. Adachi, M. Sakai, H. Sano, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 998.
- [181] G. Sharma, C. Govardhan Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7483.
- [182] Y. Romeyke, M. Keller, H. Kluge, S. Grabley, P. Hammann, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3335.
- [183] J. R. Dunetz, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2059.
- [184] R. Chen, L. Li, N. Lin, R. Zhou, Y. Hua, H. Deng, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1477.
- [185] a) B. O. Lindgren, T. Nilsson, S. Husebye, Ø. Mikalsen, K. Leander, C.-G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888; b) G. A. Kraus, B. Roth, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4825; c) G. A. Kraus, M. J. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175.
- [186] S. M. Dalby, J. Goodwin-Tindall, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6517.
- [187] M. Altendorfer, D. Menche, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8267.

- [188] D. A. Quagliato, P. M. Andrae, E. M. Matelan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5037.
- [189] E. D. Shepherd, M. S. Hallside, J. L. Sutro, A. Thompson, M. Hutchings, J. W. Burton, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130981.
- [190] C.-H. Tan, A. B. Holmes, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1845.
- [191] Q.-Y. Chen, P. R. Chaturvedi, H. Luesch, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 190.
- [192] P. Sawant, M. Maier, *Synlett* **2011**, *2011*, 3002.
- [193] M. Bock, R. Dehn, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9134.
- [194] E. M. Dangerfield, C. H. Plunkett, B. L. Stocker, M. S. M. Timmer, *Molecules* **2009**, *14*, 5298.
- [195] X. Ma, H. Dang, J. A. Rose, P. Rablen, S. B. Herzon, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5998.
- [196] Y. Nagai, T. Tanami, J. Abe, H. Nagai, T. Hamamizu, K. Kominato, K. Iida, K. Nagasawa, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 994.
- [197] S. Liu, R. Achou, C. Boulanger, G. Pawar, N. Kumar, J. Lusseau, F. Robert, Y. Landais, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13013.
- [198] Y. Norimura, D. Yamamoto, K. Makino, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 640.
- [199] T. D. Nelson, C. R. LeBlond, D. E. Frantz, L. Matty, J. V. Mitten, D. G. Weaver, J. C. Moore, J. M. Kim, R. Boyd, P.-Y. Kim, K. Gbewonyo, M. Brower, M. Sturr, K. McLaughlin, D. R. McMasters, M. H. Kress, J. M. McNamara, U. H. Dolling, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3620.
- [200] N. Kurono, K. Ohtsuga, M. Wakabayashi, T. Kondo, H. Ooka, T. Ohkuma, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10312.
- [201] M. Kitamura, N. Tashiro, S. Miyagawa, T. Okauchi, *Synthesis* **2011**, *2011*, 1037.
- [202] X. Han, J. Wu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5780.
- [203] A. de Fátima, L. K. Kohn, M. A. Antônio, J. E. de Carvalho, R. A. Pilli, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2927.
- [204] Z.-L. Wan, G.-L. Zhang, H.-J. Chen, Y. Wu, Y. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2128.
- [205] S. Bartlett, D. Böse, D. Ghori, B. Mechsner, J. Pietruszka, *Synthesis* **2013**, *45*, 1106.