

# Methoden zur Synthese von 1,3-Polyolen und Isatinen



Dissertation

Zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.  
angefertigt an der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften  
der Bergischen Universität Wuppertal

von

**Angela Bredenkamp**

geboren am 10.09.1986 in Dinslaken

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20151201-102028-0

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3A468-20151201-102028-0>]

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2011 bis Oktober 2015 unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch an der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

A. Bredenkamp, F. Mohr, S. F. Kirsch *Synthesis of isatins through direct oxidation of indoles with IBXSO<sub>3</sub>K/NaI*, *Synthesis* **2015**, 47, 1937-1943.

A. Bredenkamp, A. Häring, S. F. Kirsch, Z.-B. Zhu, *Verfahren zur Herstellung chiraler Verbindungen*, WO 2015071292 (A1).

Chemische Strukturen werden unter Einbindung des Kapitels als Buchstabe vor der eigentlichen Verbindungsnummer gekennzeichnet.

Relativkonfigurationen von Racematen werden durch gerade Balken (fett oder gestrichelt) dargestellt. Im Falle von enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen wird die Absolut- und Relativkonfiguration in Keilform (fett oder gestrichelt) dargestellt.

*Meiner Familie*



## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Stefan Kirsch danken für die Aufnahme in die, in Wuppertal neu zu entstehende Gruppe und für die Vergabe eines herausfordernden und interessanten Themas. Neben der allgemeinen Rund-um-Betreuung, bin ich dabei vor allem für die mitgebrachte Geduld und dem Wunsch, uns zu immer besseren Chemikern zu machen, dankbar. Ich habe über die Jahre viel dazugelernt.

Meinen damals neuen Kollegen Philipp Klahn, Adeline Palisse und Klaus-Daniel Umland möchte ich für die schnelle und freundliche Aufnahme in ein bestehendes Team danken. Dabei konnte ich mich immer auf ihren Rat und ihre Hilfe verlassen. Mit mir angefangen und bis zuletzt begleitet haben mich zwei besonders liebgewonnene Kollegen, Michael Wegener und Florian Huber. Gemeinsam haben wir vier Jahre Doktorarbeit durchlebt und sind dabei ein gutes Team geworden. Besonders Michi und KD möchte ich auch für die entspannte und unterhaltsame Zeit im gemeinsamen Labor (unserem zweiten Zuhause) danken. Ich habe viel über Tennis gelernt in dieser Zeit. Den einige Zeit später hinzugekommenen Kollegen Andreas Häring, Hellmuth Erhardt und Christian Wagner möchte ich ebenfalls für die unterhaltsame Arbeitsumgebung danken. So manch philosophisch-anmutende chemisch wie auch nicht-chemische Unterhaltung haben wir geführt. Nachdem ich lange Zeit die einzige Wuppertalerin der Gruppe war, freut es mich, dass unser Team mit Martin Jübermann, Kristina Holzschneider, My Linh Tong, Phillip Biallas, Torsten Cellnik und Svenja Schlempp erweitert wurde und wünsche allen viel Erfolg. Gleiches gilt für meine Praktikanten Arik Möller und Julian Vollroth die mich im Kampf mit den Naturstoffen temporär begleitet haben. Ein Dank an dieser Stelle nochmal an Michael Wegener, Sarah Hummel und Andreas Häring, die an der Polyol-Front dabei waren.

Ich möchte außerdem den für mich seit langem vertrauten festen Mitgliedern dieser Gruppe danken, darunter Herrn Roggel und Herrn Kotthaus, die mich bereits durch meine Bachelor- und Master-Zeit begleitet haben. Wann immer man mit einem Problem Hilfe brauchte, diese beiden wussten die Lösung. Weiterhin möchte ich Christine Schneiderei danken, die für uns alle eine große Hilfe im bürokratischen Dschungel der Uni ist und mit der ich in unzähligen Kaffeepausen über das Leben diskutierten konnte (gerne auch mit Hellmuth, Kristina oder Michi zusammen). Unseren technischen Mitarbeitern für NMR- und Massen-Analytik Andreas Siebert, Ilka Polanz und Simone Bettinger, sowie Jürgen Dönecke möchte ich für ihre

Bereitschaft danken, immer wieder spontane Sonderproben und Notfall-Messungen für mich durchzuführen.

Ich möchte Allen danken, die an der Korrektur dieser Arbeit beteiligt waren, sowie Prof. Dr. Scherkenbeck für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Verlobten, die sich jede lustige Geschichte, jedes Klagen und jeden Begeisterungssturm meinerseits angehört und mich über all die Jahre unermüdlich unterstützt haben und für mich da waren. Ihnen ist es zu verdanken, dass diese Arbeit letztlich erfolgreich abgeschlossen wurde.

<b>(A) Methodenentwicklung zur Synthese von 1,3-Polyolen und deren Anwendung.....</b>	<b>1</b>
<b>I Theoretischer Teil .....</b>	<b>3</b>
<b>I. 1. Einleitung .....</b>	<b>3</b>
I. 1. 1. Polyketide .....	3
I. 1. 2. Stand der Forschung .....	6
I. 1. 3. Forschung der Gruppe.....	9
<b>    I. 1. 4. Zielsetzung .....</b>	<b>12</b>
<b>I. 2. Ergebnisse .....</b>	<b>15</b>
I. 2. 1. Entwicklung des Bausteins 1 .....	15
I. 2. 2. Entwicklung der Methode und Anwendung an einer <b>Modellsubstanz .....</b>	<b>22</b>
<b>    I. 2. 3. Anwendung in der Naturstoff-Synthese.....</b>	<b>36</b>
<b>I. 3. Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>65</b>
<b>(B) Oxidation von Indolen mit IBX-SO<sub>3</sub>K zu Isatinen.....</b>	<b>71</b>
<b>I. Theoretischer Teil .....</b>	<b>72</b>
<b>I. 1. Einleitung .....</b>	<b>72</b>
I. 1. 1. Isatine in der Natur.....	72
I. 1. 2. Stand der Forschung .....	73
<b>    I. 1. 3. Zielsetzung.....</b>	<b>74</b>
<b>I. 2. Ergebnisse .....</b>	<b>76</b>
I. 2. 1. Optimierung der Synthese von IBX-SO <sub>3</sub> K.....	76
I. 2. 2. Anwendung von IBX-SO <sub>3</sub> K in der Synthese von Isatinen.....	79
<b>II. Experimenteller Teil .....</b>	<b>85</b>
<b>    II. 1. Allgemeine Arbeitsmethoden.....</b>	<b>85</b>
<b>    II. 2. Synthesevorschriften .....</b>	<b>90</b>
<b>III. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>230</b>
<b>IV. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>238</b>



***(A) Methodenentwicklung zur Synthese von 1,3-Polyolen  
und deren Anwendung***



# I Theoretischer Teil

## I. 1. Einleitung

### I. 1. 1. Polyketide

Die Klasse der Polyketide ist sehr vielseitig und ihre Vertreter sind weit verbreitet. Von besonderem Interesse für die Chemie ist diese Klasse aufgrund ihrer oft hohen und breitgefächerten biologischen Aktivität. Viele Organismen, wie Pilze, Bakterien und Pflanzen produzieren diese sekundären Metaboliten. Trotz der Zugehörigkeit zu einer Klasse von Verbindungen können Polyketide sehr unterschiedlich in ihrer Größe und Form sein. Beispiele für bekannte Polyketide mit biologischer Aktivität sind u.a. *Epothilone A* (zytostatisch),<sup>[1]</sup> *Amphotericin B* (antimykotisch),<sup>[2]</sup> *Polyrhacitid B* (anti-inflammatorisch),<sup>[3]</sup> *Monensin A* (antibiotisch)<sup>[4]</sup> und viele mehr (Abb. 1).<sup>[5]</sup>

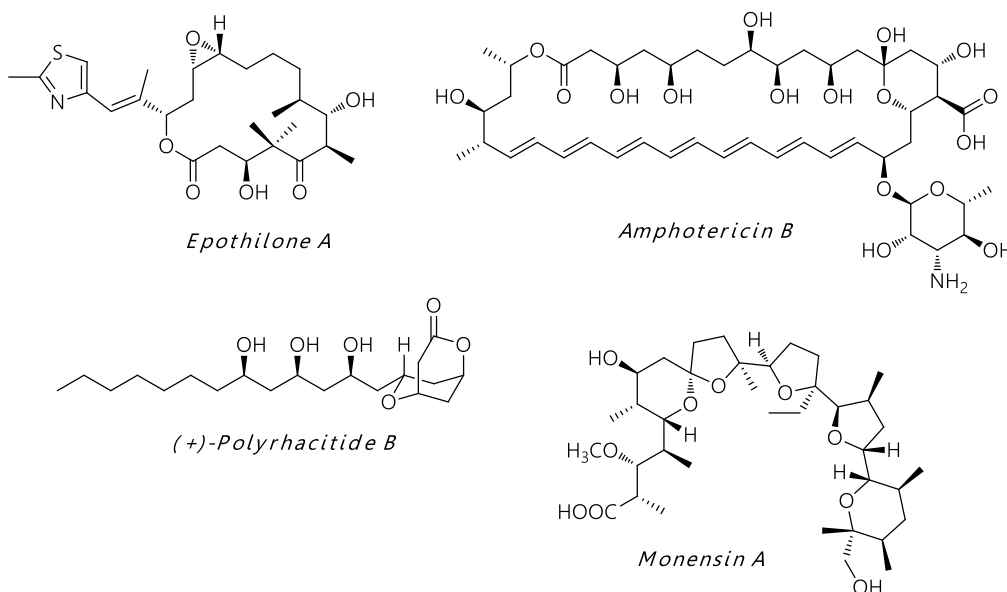
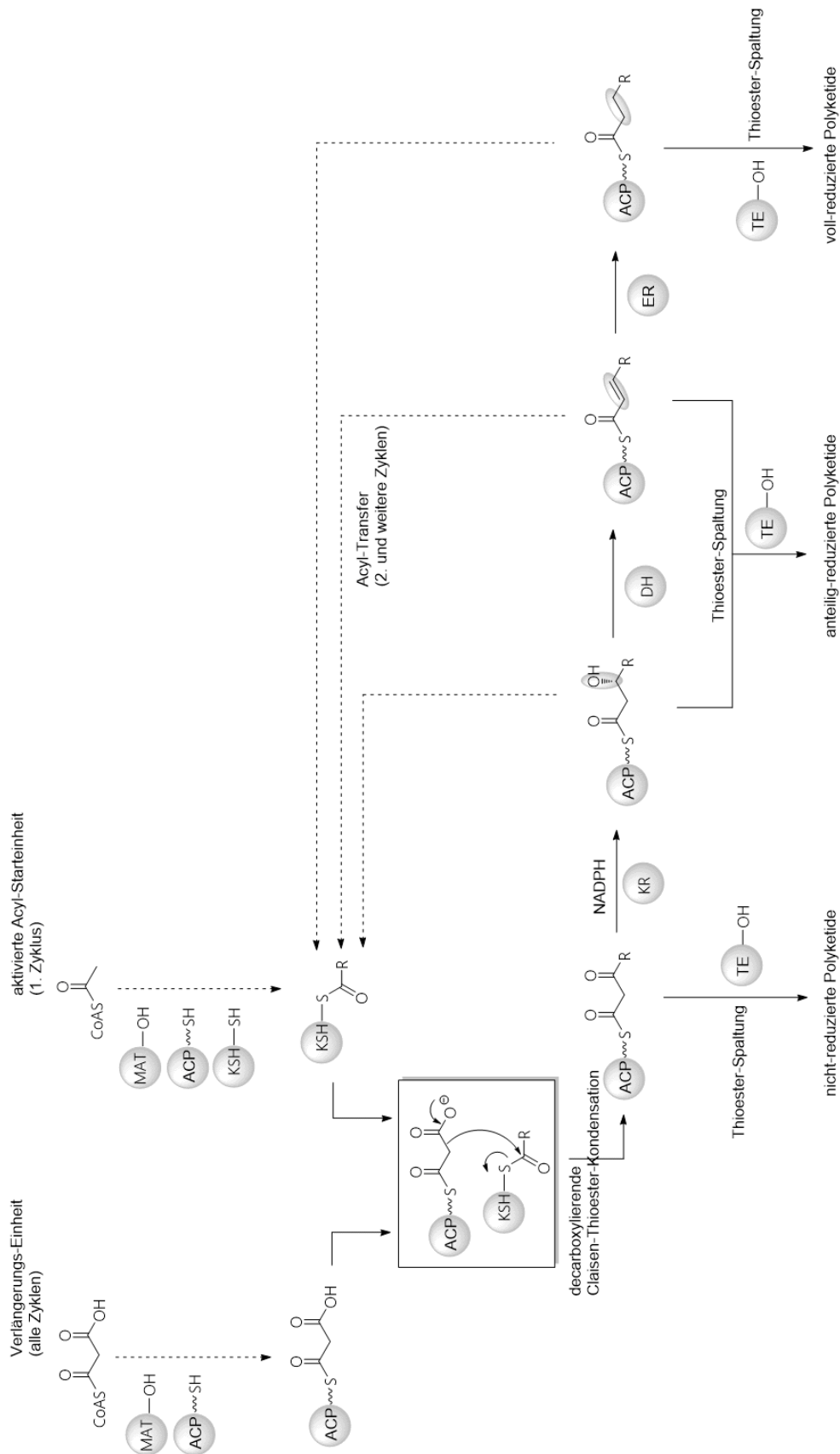


Abbildung 1: Beispiele biologisch aktiver Polyketide.

Die auf den ersten Blick sehr unterschiedlichen Verbindungen lassen sich alle zurückführen auf eine gemeinsame Biosynthese, welche von verschiedenen Polyketid-Synthasen (PKs) durchgeführt wird.<sup>[6]</sup> Man unterscheidet prinzipiell drei Typen von PKs: a) Typ 1 - PKs bestehen aus einem multifunktionalem, linear aufgebautem Protein, welches mehrere katalytisch aktive Zentren besitzt und sowohl iterativ wie auch non-iterativ arbeiten kann. Die Biosynthese von *Erythromycin A* erfolgt z.B. mithilfe einer Typ 1 - PKs.<sup>[7]</sup> b) Typ 2 - PKs beinhalten mehrere diskrete und zumeist

monofunktionalisierte Enzyme, die im Komplex über iterative Zyklen zusammenarbeiten. Ein bekanntes Typ-2-PKs Produkt ist *Tetracenomycin C*.<sup>[8]</sup>

c) Typ 3 - PKs bestehen aus zwei identischen Enzymen, die jeweils über ein aktives iterativ-arbeitendes Zentrum verfügen, wie sie z.B. in der Biosynthese von *Flaviolin* zum Einsatz kommen.<sup>[9]</sup> Der allgemeine Mechanismus der Biosynthese ist für alle PKs-Typen gleich und leitet sich von dem der Fettsäuresynthese ab (Schema 1).<sup>[10]</sup> Im ersten Schritt der Biosynthese wird eine an ein Enzym (ACP) gebundene C<sub>2</sub>-Verlängerungseinheit in einer *Claisen*-Thioester-Kondensation mit einem Thioester unter decarboxylierenden Bedingungen zum  $\beta$ -Ketoester gekoppelt. Der verwendete Thioester kann sowohl eine neue Starteinheit als auch ein bereits aus vorherigen Zyklen bestehender Baustein sein. Alle weiteren Schritte sind optional und ermöglichen eine vielfältige Produktion von Verbindungen. So kann der  $\beta$ -Ketoester zuerst zum  $\beta$ -Hydroxyketon reduziert werden (KR). Anschließende Eliminierung führt zum  $\alpha, \beta$ - ungesättigtem System (DH), welches in einem dritten Schritt durch die Enoylreduktase (ER) noch weiter reduziert werden kann. Das erhaltende Produkt jeder Teilstufe kann entweder erneut in den Zyklus eingehen oder wird durch eine Thioesterase (TE) in die freie Carbonsäure überführt. Indem mehrere Reaktionszyklen durchlaufen werden, die unterschiedliche Grade der Reduktion beinhalten, ergibt sich eine Vielzahl möglicher Produkte. Nachfolgende bekannte Modifikationen wie z.B. Glycosylierungen, Epoxidierungen, Halogenierungen, Transaminierungen, Aromatisierungen und Macrolactonisierungen führen zu noch weiteren Produkten. Schließlich ergibt sich noch eine Variationsmöglichkeit im Produkt durch verschiedene Start- und Verlängerungseinheiten. Besonders Typ III-PKs sind sehr variabel in ihrer Wahl dieser Einheiten. So gibt es Beispiele mit aliphatischen CoA-Thioester von Kettenlängen zwischen 4-20 C-Atomen, welche hierzu genutzt werden können. Aber auch verzweigte Fettsäure-Reste sind als Kettenverlängerungseinheiten für Typ III-PKs bereits identifiziert worden, so z.B. für das Bakterium *Streptomyces coelicolor*.<sup>[11]</sup>



Schema 1: allgemeiner Mechanismus der Polyketid-Biosynthese, MAT = Malonyl-Acyl-Transferase, KS = Ketosynthase, ACP = Acyl-Carrier-Protein, KR = Ketoreduktase, DH = Dehydratase, ER = Enoylreduktase, TE = Thioesterase, R = Me oder Rest aus vorangegangenen Zyklen.

Ein weiteres Beispiel zeigt die Interaktion verschiedener Synthesen. So konnte gezeigt werden, dass in den Gram-negativen Bakterien *Azotobacter vinelandii* bei der Synthese phenolischer Lipide eine Zusammenarbeit zwischen zweierlei Typ-III-PKs und mehreren Fettsäure-Synthesen (FASs) besteht, welche die Starteinheiten für Erstere liefern.<sup>[12]</sup> In Summe wird deutlich, wie die Vielfalt und Bandbreite an Polyketiden zustande kommt.

### **I. 1. 2. Stand der Forschung**

Aus der Biosynthese der Polyketide ergeben sich verschiedene Leitmotive, die sich in vielen Substanzen dieser Klasse wiederfinden lassen (z.B. Polyether, Polyphenole, 1,3- und 1,5-Polyole, Polyene). Von besonderem Interesse ist dabei die vielfach enthaltene 1,3-Diol-Struktur (siehe z.B. *(+)-Polyrhacitide B*). Da dieses Motiv nicht nur eine bestimmte Abfolge funktioneller Gruppen enthält (hier: Hydroxy-Gruppen in 1,3-Abstand), sondern ferner stereochemische Informationen mit sich führt, ist die Synthese von besonderer Bedeutung. Was die Natur relativ einfach und schnell herstellt, stellt für den organischen Synthetiker eine große Herausforderung dar, denn es gilt auf kleinstem Raum möglichst geschickt und zügig viele Informationen zu übertragen.

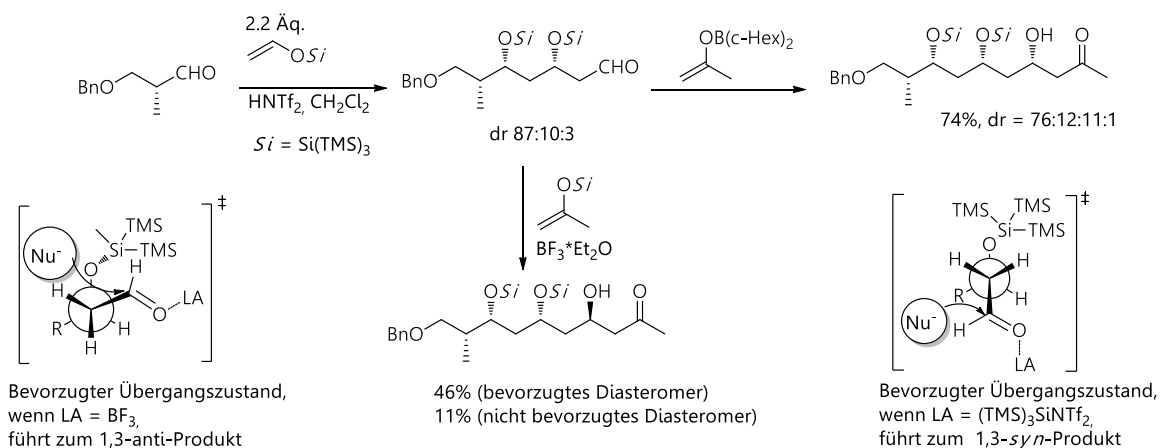
Zu den bekanntesten und weitverbreitetsten Möglichkeiten zur Herstellung von 1,3-Diolen gehört die Bildung von  $\beta$ -Hydroxyketonen mit anschließender selektiven Reduktion zum Diol. Die Aldol-Reaktion stellt eine zentrale Möglichkeit zur Darstellung dieser Verbindungen dar.<sup>[13]</sup> Auf die bekannten Möglichkeiten zur Herstellung von  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -hydroxyketonen über *Evans* Aldol-Reaktion mit chiralen Auxiliaren,<sup>[14]</sup> sowie Mukaiyama Aldol-Reaktionen unter Verwendung von chiralen Lewis-Säuren oder deren Varianten soll an dieser Stelle nur hingewiesen werden.<sup>[15]</sup> Die Bandbreite an Variationen gerade der Letztgenannten ist sehr groß.<sup>[16]</sup> Die im Folgenden betrachteten Synthesen befassen sich daher ausschließlich mit 1,3-Polyolen ohne weiteren Substituenten an 2-Position.

Neben der enantioselektiven Aldol-Reaktion gibt es nur vereinzelt Beispiele anderer Methoden zur Synthese von  $\beta$ -Hydroxyketonen. So lassen sich diese auch aus den

$\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Ketonen über asymmetrische Dihydroxylierung mit anschließender reduktiven Spaltung der  $\alpha$ -ständigen Hydroxyl-Gruppe mittels  $\text{SmI}_2$  herstellen.<sup>[17]</sup> Eine weitere Möglichkeit stellt die Umsetzung von chiralen  $\beta$ -Phenylthioalkoholen mit  $^n\text{BuLi}$  zu den entsprechenden  $\beta$ -oxyanionische Alkylolithium Reagenzien dar, welchen anschließend mit Weinreb-Amiden die gewünschten  $\beta$ -Hydroxyketone liefern.<sup>[18]</sup>

Welche Methode auch immer verwandt wird zur Generierung des  $\beta$ -Hydroxyketones, die nachfolgende Reduktion zum 1,3-Diol ist sowohl als *anti*- wie auch *syn*-Produkt fest etabliert und viel verwendet. Die Herstellung von *syn*-Diolen wird in den meisten Fällen nach *Prasad et. al.* unter Verwendung von Dimethylmethoxyboran als chelatisierendes Reagenz und  $\text{NaBH}_4$  als Reduktionmittel durchgeführt.<sup>[19]</sup> Weitere Möglichkeiten zur Herstellung von *syn*-Diolen bieten DIBAL-H,<sup>[20]</sup>  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ <sup>[21]</sup> und Catecholboran.<sup>[22]</sup> Die Bildung von *anti*-Diolen wird dagegen bevorzugt mithilfe von Triacetoxyborhydrid nach *Evans* durchgeführt.<sup>[23]</sup>

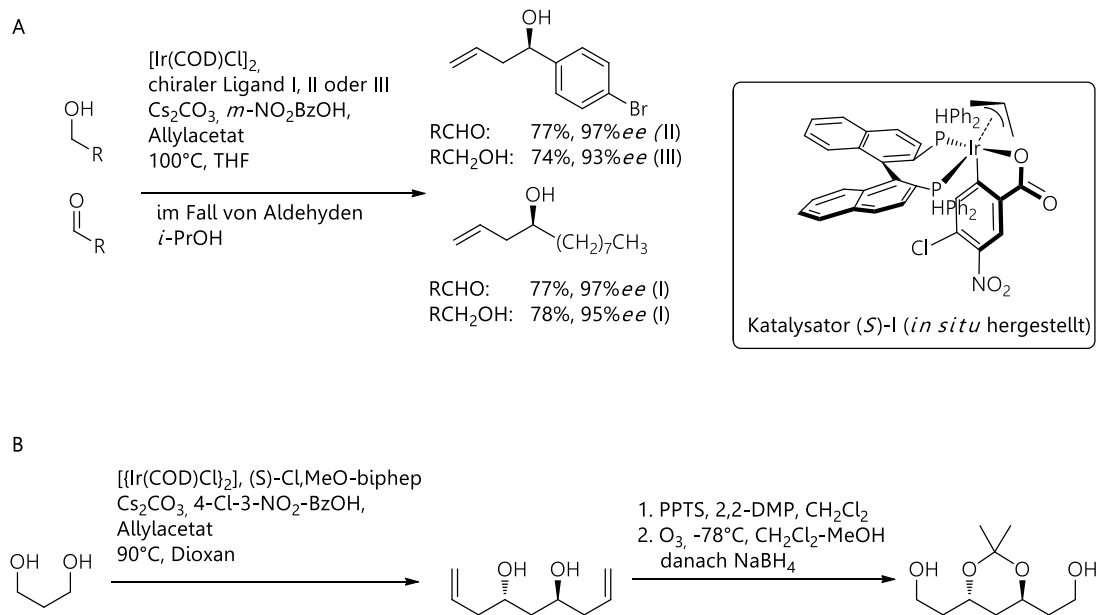
Der Aufbau von 1,3-Polyolen über C-C-Bindungsknüpfung verbunden mit gleichzeitiger Einführung der stereochemischen Information kann unterschiedlich ablaufen. Neben den bereits genannten Formen der Aldol-Reaktionen (*vide supra*), fällt besonders die von *Yamamoto et al.* publizierte Variante unter Verwendung von Supersilyl-geschützten Silyl-Enolethern auf. Die sterische Hinderung durch die enorm große Schutzgruppe im Substrat, ermöglicht eine selektive Einführung weiterer Silylether. Variation der Lewis-Säure ermöglicht die Bildung sowohl von *syn*- und *anti*-1,3-Diolen (Schema 2).<sup>[24,25]</sup> Die Methode von *Yamamoto et al.* ist wohl die momentan schnellste Variante zum Aufbau von 1,3-Polyolen. Leider zeigt sich bereits bei der Bildung eines Triols, dass die Selektivität nachlässt. Dadurch eignet sich diese Variante vor allem für kleinere Strukturen mit begrenzter Zahl an aufeinander folgenden 1,3-Polyol-Einheiten.



Schema 2: Aldol-Reaktion mit Supersilylenolethern nach Yamamoto.<sup>[24,25]</sup>

Asymmetrische Allylierungen und Crotylierungen von Aldehyden stellen eine weitere weit verbreitete Methode zur Bildung enantiomerenreiner Alkohole dar. Zuerst präsentiert von *Brown et al.* finden sich heute Allylierungsreagenzien mit Bor,<sup>[26]</sup> Silizium,<sup>[27]</sup> Zinn<sup>[28]</sup> und Titan.<sup>[29]</sup> Das erhaltende Produkt kann sowohl über zyklische Zwischenstufen wie Carbonate<sup>[30]</sup> oder Phosphate<sup>[31]</sup> in entsprechende *syn*-Diole oder *via* Iodhydrin in die entsprechenden *anti*-Diole überführt werden.<sup>[32]</sup> Alternativ kann jedoch auch einfach die erhaltende terminale Doppelbindung des Homoallylalkohols mittels Ozonolyse<sup>[33]</sup> oder auch *Lemieux-Johnson* Oxidation<sup>[34]</sup> in einen weiteren Aldehyd überführt werden und so erneut in der Allylierung/Crotylierung verwendet werden. Unter Verwendung eines chiralen Iridium-Katalysators konnte diese Art der Synthese von *Krische et al.* bereits mehrfach für verschiedene Naturstoffe angewendet werden.<sup>[35–37]</sup> Besonders dabei ist auch die Umsetzung von Alkoholen anstatt Aldehyden (Schema 3, Abschnitt A). Das von *Krische et al.* genutzte 1,3-Propandiol liefert so innerhalb von nur drei Schritten ein Tetraol mit zwei primären Alkoholen und zwei enantiomerenreinen sekundären Alkoholen und ermöglicht so einen sehr schnellen Aufbau größerer 1,3-Polyol-Ketten (Schema 3, Abschnitt B).<sup>[38]</sup>





Schema 3: 1,3-Polyol-Synthese nach Kirsche über Ir-katalysierte Allylierung von Aldehyden und Alkoholen. [35–37]

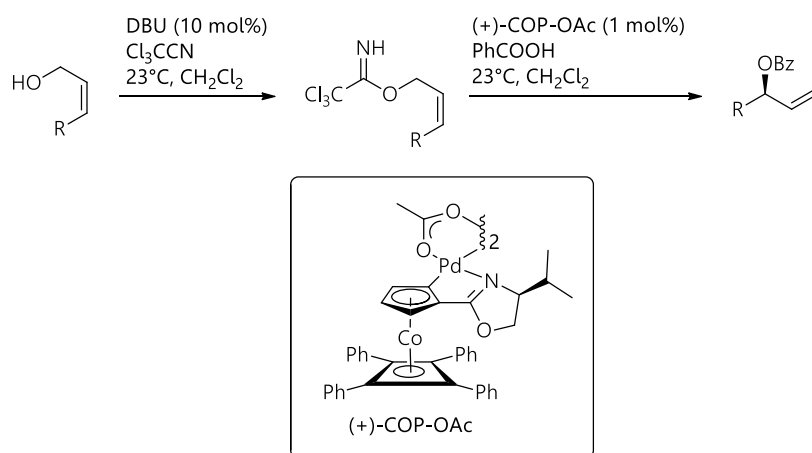
Limitiert ist diese parallele Synthese jedoch dadurch, dass nur bestimmte Muster bezüglich der stereochemischen Information möglich sind, da immer zwei Zentren gleichzeitig gebildet werden. Sie werden daher über denselben Katalysator mit derselben Information versorgt.

Dieser kurze Überblick über bekannte Methoden zur Herstellung von 1,3-Polyolen stellt nur einen kleinen Teil an bekannten Möglichkeiten dar und ist in keinem Fall vollständig, auch da dieses Gebiet von ständig wachsendem Interesse ist.

### I. 1. 3. Forschung der Gruppe

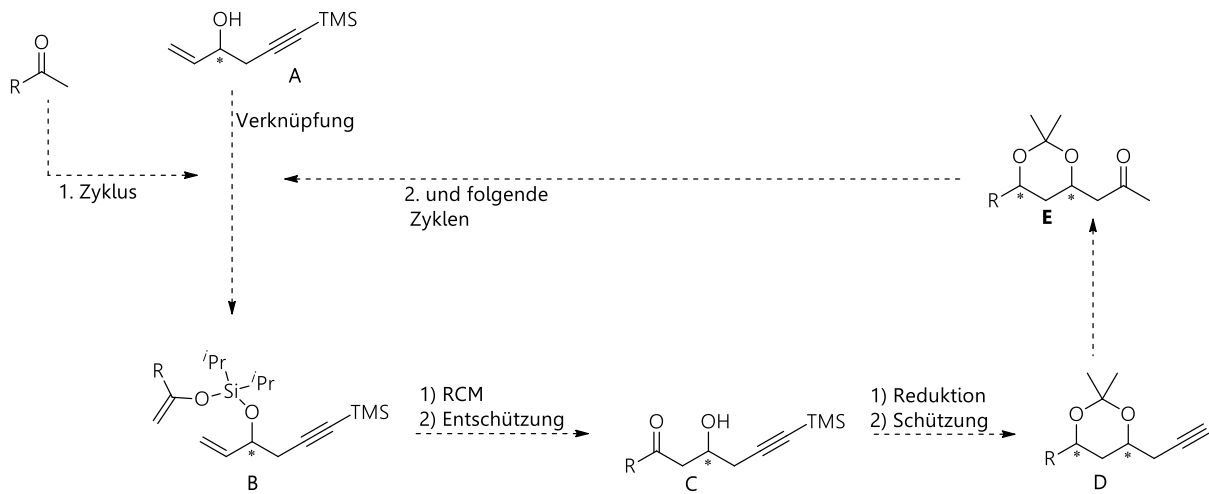
Innerhalb der Forschungsgruppe *Kirsch* wird schon seit längerem an der Synthese von Polyketiden gearbeitet. Zentraler Schritt war bisher immer die *Overman*-Veresterung.<sup>[39]</sup> Bei dieser Reaktion wird ausgehend von einem (*Z*)-Allylalkohol zuerst das Acetimidat mit Trichloracetonitril und katalytischen Mengen DBU gebildet. Anschließend kann durch Umsetzung mit einem der beiden Enantiomere des

Palladium-Katalysators (COP-OAc) der Benzoyl-geschützte Allylalkohol mit gewünschter Konfiguration erhalten werden (Schema 4).



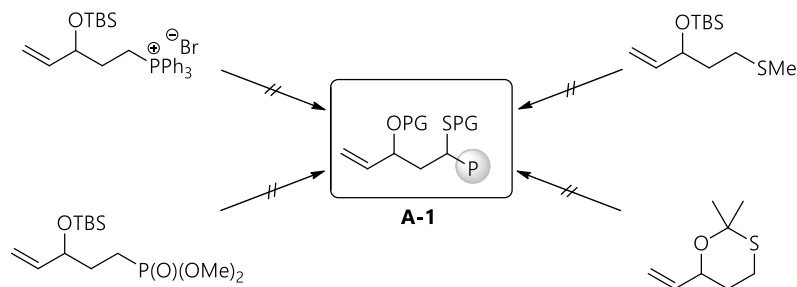
Schema 4: Allgemeine Übersicht zur Overman Veresterung.

Mit dieser Methode konnten bereits die Synthesen von *(+)-Chloriolide*,<sup>[40]</sup> *(+)-Solistatin*,<sup>[41]</sup> *(+)-Polyrhacitide A* und *B*,<sup>[42,43]</sup> sowie *(-)-Rugulactone* <sup>[44]</sup> erfolgreich abgeschlossen werden. Problematisch blieb jedoch bis zu Letzt die Menge an Schritten, die pro iterativen Zyklus notwendig waren. Während anfangs noch neun Schritte gebraucht wurden (Doktorarbeit *J. T. Binder*<sup>[45]</sup>), brachte auch der optimierte Reaktionsweg mit acht Stufen pro Iteration (Doktorarbeit *H. Menz*<sup>[46]</sup>) kaum Verbesserung. Da es im Zusammenhang mit Polyketid-Synthesen oft um sehr große Moleküle mit vielen 1,3-Diol-Einheiten geht, musste eine weitere Optimierung der Stufenanzahl durchgeführt werden. Erste Ideen stammen dabei von *T. Harschneck*.<sup>[47]</sup> So sollte mithilfe eines Bausteines **A**, welcher über eine Silylschutzgruppe verbrückt an ein Keton gebunden ist, eine Ringschlussmetathese mit nachfolgender Entschützung zum  $\beta$ -Hydroxyketon **C** führen (Schema 5). Anschließende stereoselektive Reduktion zum Diol (siehe Einleitung), Schützung und Hydratisierung der Dreifachbindung sollte das um eine C<sub>4</sub>-Einheit verlängerte Keton **E** ergeben und somit erneut Ausgangspunkt einer weiteren Iteration darstellen.



Schema 5: Erste alternative Reaktionssequenz von T. Harschneck.

Der so auf sechs Stufen reduzierte Reaktionsweg konnte jedoch nicht zur Anwendung gebracht werden, da bereits der erste Schritt (die Verknüpfung des Bausteins **A** mit dem Keton) scheiterte. Außerdem problematisch gestaltete sich die Tatsache, dass der verwendete Baustein **A** über eine 14-stufige Synthese hergestellt werden musste.

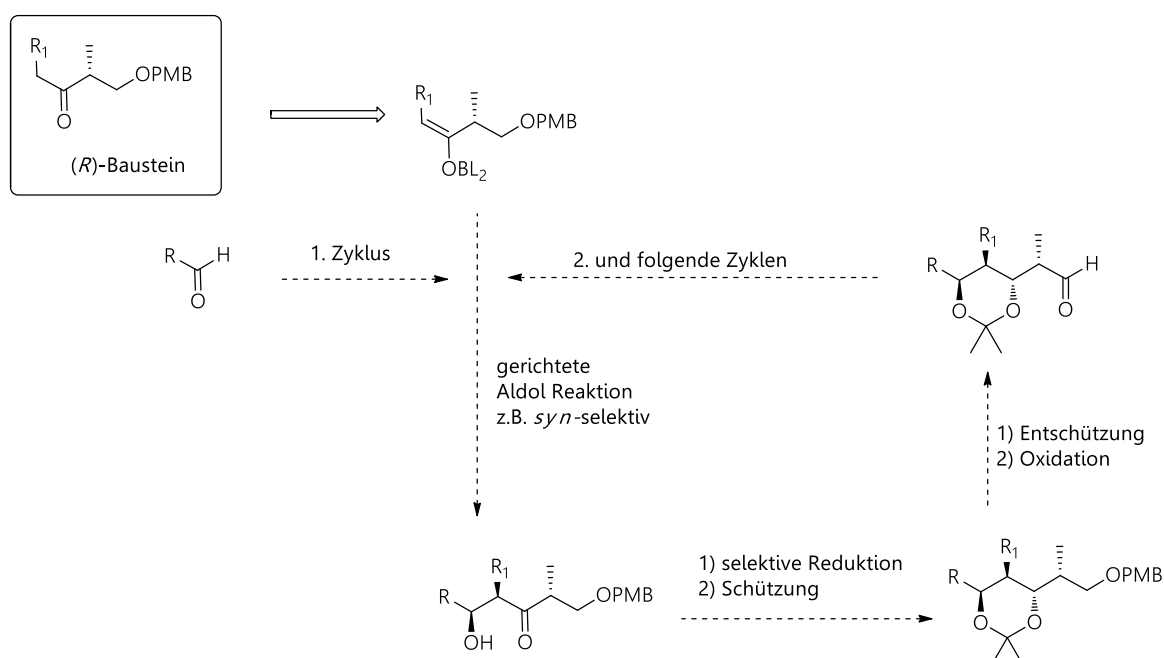


Schema 6: Zweiter, alternativer Baustein nach T. Harschneck.

Alternativ wurde die Synthese eines phosphorhaltigen Bausteins **A-1** vorgeschlagen, welcher anschließend in einer fünfstufigen Sequenz von *Wittig*-Reaktion,<sup>[48]</sup> Hydrolyse, stereoselektiver Reduktion, Schützung und anschließender oxidativer Spaltung zur Herstellung von 1,3-Polyolen verwendet werden sollte (Schema 6). Mehrere synthetische Wege zur Synthese des Bausteins **1** wurden versucht, scheiterten aber allesamt.

### I. 1. 4. Zielsetzung

Die vielseitig angewendeten Synthesen zur Herstellung von 1,3-Diolen haben in Summe zwei Nachteile, die es gilt zu überwinden. Zum einen wird in vielen Beispielen im C-C-Verknüpfungsschritt nicht nur die Kettenlänge erhöht, sondern auch gleich das neue stereogene Zentrum gebildet (z.B. enantioselektive Aldol-Reaktion). Dies hat zur Folge, dass sowohl Ausbeute wie auch Selektivität von besonderer Bedeutung sind. Gerade mit steigender Substratgröße ergeben sich jedoch auch substratspezifische Wechselwirkungen, die die Selektivität der Reaktionen schwer beeinflussen können (z.B. die Synthese nach *Yamamoto et al.*).<sup>[49]</sup> Als zweites Problem ergibt sich die Geschwindigkeit mit der weitere stereogene Zentren aufgebaut werden. Im Idealfall muss dies wie in Yamamotos Fall nur eine Reaktion sein. Dies ist allgemein wünschenswert, muss jedoch mit gleichbleibender Selektivität einhergehen. Längere Sequenzen sind unökonomisch, aber für gewöhnlich notwendig. Die von Krise aufgezeigte zweidimensionale Synthese ermöglicht eine weitaus schnellere Entwicklung der 1,3-Polyolkette.<sup>[50]</sup> Hier ist der limitierende Faktor eher die gewünschte Sequenz, die bei gleichzeitiger Synthese nicht voll flexibel ist.



Schema 7: Iterativer Zyklus nach Paterson et al. <sup>[51]</sup>

Ein erster Ansatz der besonders den letzten Punkt anspricht, lieferten *Paterson et al.* 2002.<sup>[52]</sup> Unter Verwendung eines Bausteins, welcher bereits ein stereogenes Zentrum

enthielt, jedoch nicht eine der Hydroxy-Funktionen, sondern die in Nachbarschaft stehende Methylgruppe (- eine Zielgruppe, die in dieser Dissertation nicht betrachtet wird), konnte mittels gerichteter Aldol-Reaktion ein Polyketid-Baustein synthetisiert werden, der auf einem C<sub>4</sub>-Abschnitt vier stereogene Zentren enthält (Schema 7).

Die Verwendung von einzelnen 1,3-Diol-Bausteinen zum Aufbau von 1,3-Polyolketten mittels konvergenter Synthese wurde von *Rychnovsky et al.* zuerst beschrieben. Die vom ihm entwickelten Bausteine 4-Phenyltio-<sup>[47]</sup>/4-Cyano-<sup>[49]</sup> oder 4-Acetoxy-<sup>[50]</sup> oder 1,3-Dioxane können mit verschiedenen Elektrophilen (z. B. Epoxiden) umgesetzt werden. Im ersten Fall besteht der Nachteil dieser Synthese in ihrer Temperaturabhängigkeit. Während bei tiefen Temperaturen in guter Selektivität und Ausbeute das kinetische Produkt (*anti*) erhalten wird, kommt es bei höheren Temperaturen zur Ausbildung des thermodynamisch stabileren *syn*-Produktes. Die Ausbeute leidet hierbei jedoch an Nebenreaktionen. Im Zuge dieser Untersuchungen wurde außerdem 1,2:4,5-Diepoxy-pentan als nützlicher Baustein zur 1,3-Polyolsynthese entdeckt.<sup>[52]</sup> Jedoch eignet auch dieser sich vor allem für die Synthese von *anti*-Diolen. Lediglich die 4-Cyano-1,3-Dioxane liefern eine gute Möglichkeit zur Einführung von *syn*-Diolen, auch wenn der Umsatz nicht mit allen Elektrophilen gleich gut verläuft (z.B. gute Ausbeuten für Halogen, jedoch schlechte Ergebnisse mit Epoxiden). Unabhängig von der zuvor vorhandenen Konfiguration des Dioxan bilden sich ausschließlich die *syn*-Diole.<sup>[49]</sup> Nur unter Kombination der verschiedenen Bausteine und verschiedener Methoden kann demnach die Synthese komplexerer 1,3-Polyol-Ketten erreicht werden, wie z. B. in der Synthese von (-)-*Roxaticin*<sup>[51,53]</sup> und *Roflamycoin*<sup>[54]</sup> gezeigt wurde.

Ausgehend von den zuletzt angestellten Überlegungen von *T. Harschneck* galt es in der vorliegenden Arbeit nun einen neuen Baustein für die iterative Sequenz zu entwickeln. Im Gegensatz zu den zuvor bekannten Reaktionssequenzen, soll die in dieser Arbeit entwickelte Reaktionsabfolge die Möglichkeit liefern, schnell eine Reihe von 1,3-Diolen zu synthetisieren (zwei stereogene Zentren pro Zyklus) und gleichzeitig das Problem der Selektivität durch ein bereits eingebautes stereogenes Zentrum reduzieren. Indem die C-C-Bindungsknüpfung keinen Einfluss auf die spätere Stereoinformation hat, ergeben sich ganz andere Möglichkeiten der Bindungsbildung

und ist nicht reduziert auf wenige asymmetrische Varianten. Ein Einfluss des Substrates wird somit minimiert. Gleichzeitig soll jede denkbare Abfolge von *syn*- und *anti*-Diolen mit nur einem Baustein ermöglicht werden können.

Dies beinhaltet jedoch zuerst die rein racemische Darstellung des Bausteins **A-1** zur Methodenentwicklung. Nachfolgend ist eine Modifikation der Darstellung des Bausteins notwendig, so dass in 2-Position ein definiertes Stereozentrum entsteht, welches die gezielte Synthese möglicher Naturstoffe mit einer gezielten Abfolge von 1,3-Poyloten ermöglicht.

Nach erfolgreicher Synthese des Bausteins soll dieser im oben erwähnten, iterativen Zyklus angewendet werden. Um die volle Anwendbarkeit des Systems aufzuweisen, war außerdem die Synthese aller acht Diastereomere eines Modell-Tetraols **A-2a** bis **A-2h** geplant. Als finales Anwendungsbeispiel galt die Totalsynthese eines 1,2,4-Triols (**A-3**),<sup>[55]</sup> welches aus unreifer Avocado isoliert werden konnte, sowie dem Hexaol (+)-*Cryptocaryol A* (**A-4**) (Abb. 2).<sup>[56]</sup>

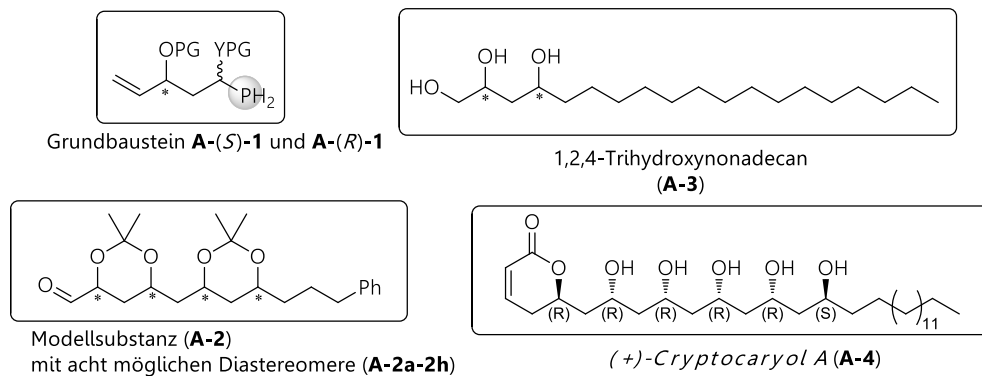


Abbildung 2: Zielmoleküle dieser Arbeit.

## I. 2. Ergebnisse

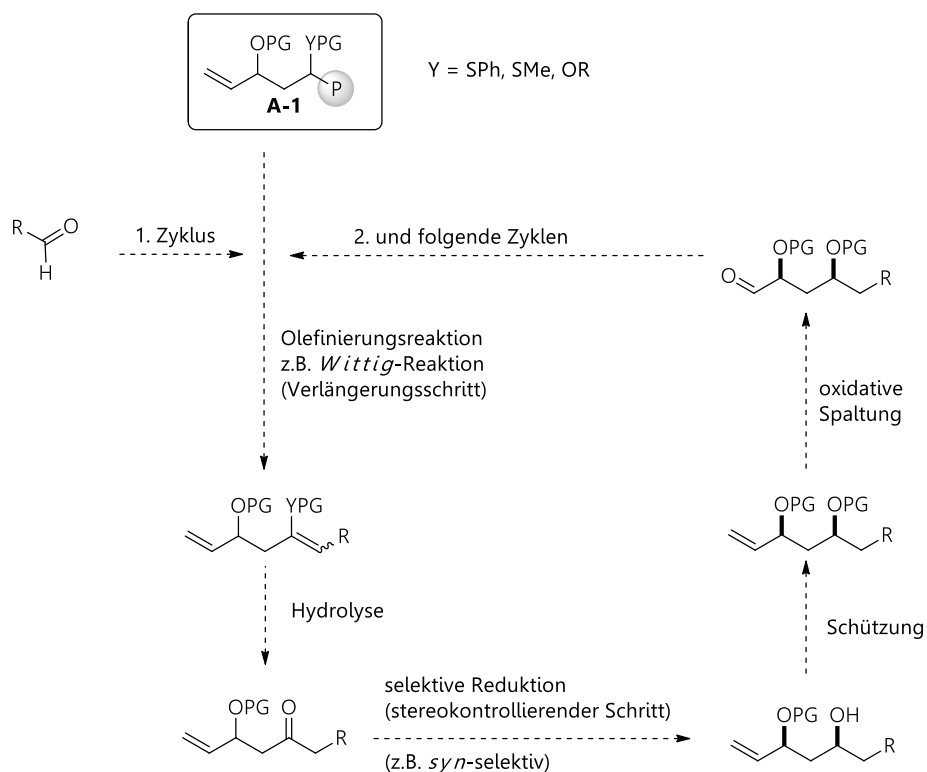
### I. 2. 1. Entwicklung des Bausteins 1

#### Anmerkung:

Die in diesem Kapitel beschriebenen Synthesen wurden in Zusammenarbeit mit *Zhi-Bin Zhu* im Arbeitskreis angefertigt. Da einige seiner Reaktionen zum vollständigen Verständnis der Methodenentwicklung notwendig sind, werden diese hier erwähnt, aber entsprechend gekennzeichnet.

#### Entwicklung des Bausteins mit Schwefel

Die Idee des in Abschnitt I.1.3 beschriebenen Reaktionszykluses von *T. Harschneck* sollte in dieser Arbeit weiter verfolgt werden (Schema 8).



Schema 8: Geplanter iterativer Zyklus (Grundmodell).

Als erste Aufgabe galt es daher, den zentralen Baustein **A-1** herzustellen. Um die allgemeine Funktionstüchtigkeit des iterativen Zykluses zu untersuchen, wurde mit der

racemischen Form des Bausteins begonnen. Erst spätere Varianten befassten sich mit der Synthese des Bausteins mit einem definierten stereogenen Zentrum in 2-Position.

Die Vorarbeiten von *T. Harschneck* enthielten bereits erste Möglichkeiten zur Synthese des Bausteins **A-1**, jedoch lieferte keine das gewünschte Produkt. Generell scheiterte es an der Einführung des zweiten Heteroatoms, Schwefel oder Phosphor je nach Variante. Da auch die Anzahl der Reaktionsschritte zum Baustein gesenkt werden sollte (zuvor 7+ Schritte), wurde mit einer neuen Syntheseroute begonnen. Die retrosynthetische Analyse des Bausteins **A-1** legte die Einführung des zum Phosphor  $\alpha$ -ständigen Schwefels als letzten Schritt der Synthese nahe (Abb. 3). Da dies bevorzugt unter basischen Bedingungen geschieht, ist eine vorherige Schützung des Alkohols notwendig. Der Allylalkohol **A-7** wiederum kann durch Epoxidöffnung mit Methyltriphenylphosphoniumbromid erhalten werden. Epoxid **A-5** lässt sich in zwei Schritten aus dem kommerziell erhältlichen 3-Buten-1,2-diol herstellen.

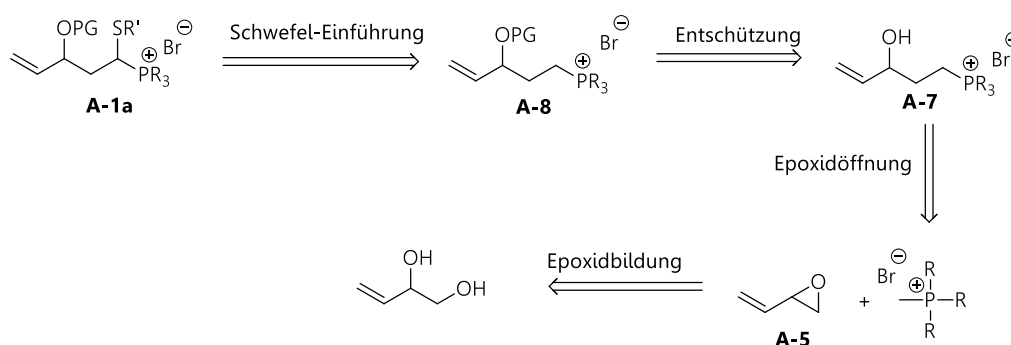
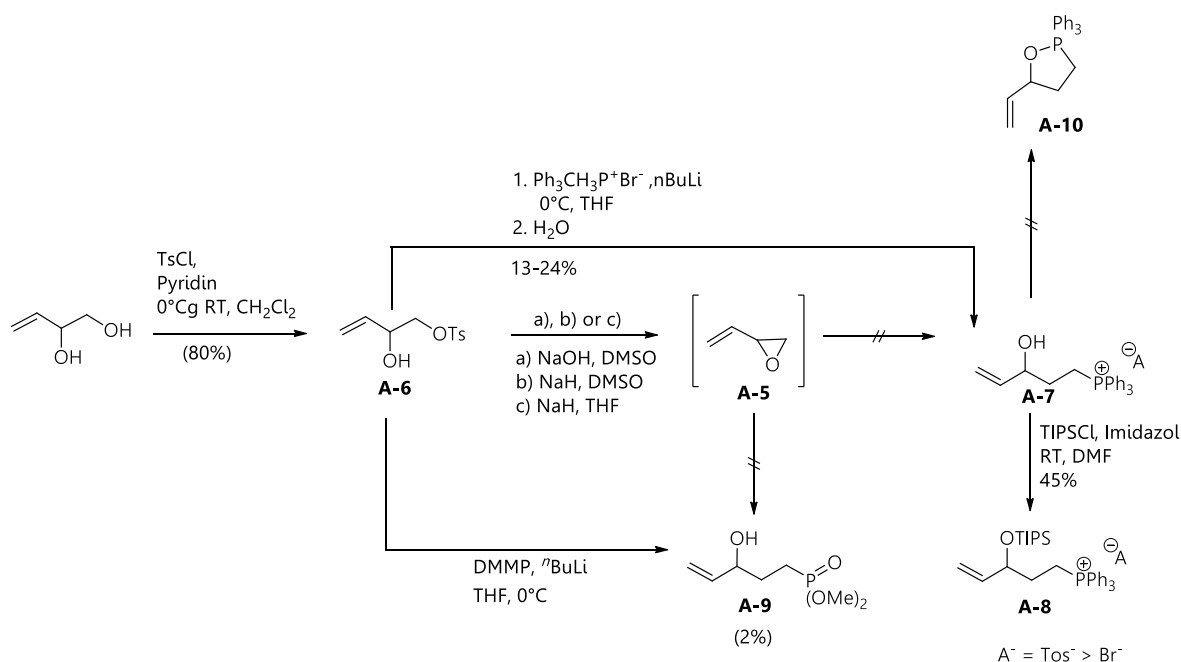


Abbildung 3: Retrosynthese für die erste alternative Synthese des Bausteins **A-1a**.

Der erste Schritt der Synthese stellt die Überführung von 3-Buten-1,2-diol in das Tosylat **A-6** dar (Schema 9). Dieser Schritt konnte mit 80% Ausbeute unter Verwendung von Tosylchlorid und Pyridin erreicht werden. Das gebildete Epoxide **A-5**, welches durch den Einsatz von Base (NaOH oder NaH) in DMSO oder THF erhalten werden sollte,<sup>[57]</sup> konnte vermutlich aufgrund seines niedrigen Siedepunktes (65-66°C) nicht isoliert werden. Dennoch konnte der nachfolgende Schritt in analoger Weise zur Literatur in 13-24% verwirklicht und das Phosphan **A-7** erhalten werden. Auch die direkte Umsetzung des Tosylates mit Methyltriphenylphosphoniumbromid ohne die

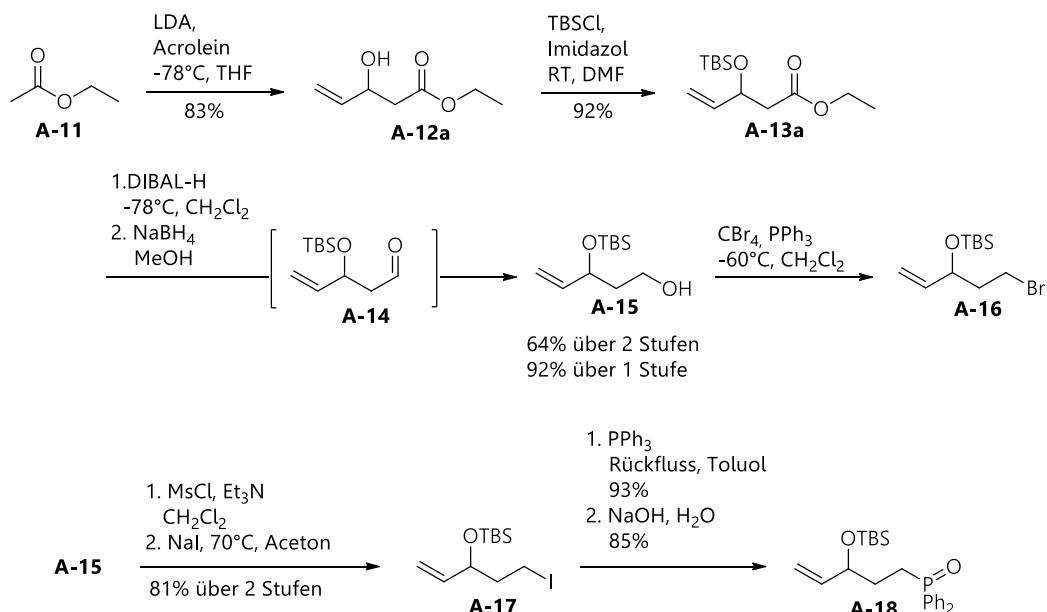


isolierte Stufe des Epoxides **A-5** konnte erfolgreich durchgeführt werden.<sup>[58]</sup> Der alternative Umsatz des Tosylates mit Dimethylmethylphosphonat erbrachte das entsprechende Phosphonat **A-9** in nur 2% Ausbeute und wurde deshalb verworfen. Phosphan **A-7** war jedoch eine Mischung des Bromid- und Tosylat-Salzes. Der Versuch, unter basischen Bedingungen entsprechend *Enholm et al.* die neutrale Verbindung **A-10** und damit gleichzeitig eine geschützte Form der Alkoholfunktionalität zu generieren,<sup>[58]</sup> scheiterte. Das entsprechende Produkt zersetzte sich rasch wieder. Die Schützung mit TIPSCl zu Verbindung **A-8** verlief mit 45% Ausbeute.



Schema 9: Erste alternative Route zu Baustein **A-1a**.

Bedingt durch die schlechten Ausbeuten und dem Problem des gemischten Anions von Phosphan **A-7** wurde an dieser Stelle die erste geplante Route verworfen und zurück zu den von *T. Harschneck* beschriebenen Reaktionswegen gewechselt (Schema 10).

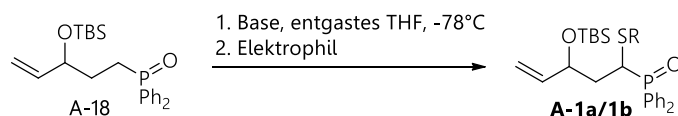


Schema 10: Reproduktion und Optimierung der beschriebenen Synthese von T. Harschneck.

Bei dieser wurde ausgehend von Ethylacetat mit Acrolein und LDA mittels Aldol-Reaktion der  $\beta$ -Hydroxyester **A-12** in 83% gebildet. Nachfolgende Schützung mit TBSCl in DMF lieferte Verbindung **A-13** in 92% Ausbeute. In einer zweistufigen Reduktion wurde dieser zuerst mit DIBAL-H in den Aldehyd **A-14** und anschließend mit  $\text{NaBH}_4$  weiter in den Alkohol **A-15** überführt (64% über zwei Stufen). Bereits früh zeigte sich, dass der Überschuss an DIBAL-H bereits zur Bildung des primären Alkohols **A-15** führte, sodass die simple Verwendung von zwei Äquivalenten DIBAL-H bereits in 92% das gewünschte Produkt **A-15** lieferte. Auf diese Weise konnte ein Syntheseschritt eingespart werden. Nachfolgende *Appel*-Reaktion<sup>[59]</sup> überführte den primären Alkohol **A-15** in das Bromid **A-16**, wobei  $\text{CHBr}_3$  als Nebenprodukt auftrat. Dieses führte zu Problemen in der nachfolgenden Umsetzung mit Triphenylphosphan. Alternative Umsetzung des Alkohols **A-15** mit Mesylchlorid, gefolgt von Substitution durch  $\text{NaI}$  lieferte das Iodid **A-17**, welches problemlos mit Triphenylphosphan in 93% umgesetzt werden konnte. Das erhaltende Triphenylphosphoniumiodid-Salz wurde anschließend mit Natriumhydroxid versetzt und lieferte so das Phosphanoxid **A-18** in 85% Ausbeute.

Die geplante  $\alpha$ -Thiolierung am Phosphor war bis *dato* trotz intensiver Studien nicht zufriedenstellend.<sup>[60]</sup> Zwar gelang die Einführung mit Dimethylsulfid als Elektrophil in

einigen Fällen mit den entsprechenden Phosphonaten, jedoch ohne ausreichend saubere Produkte isolieren zu können. Die analogen Phosphane lieferten kein Produkt. Tieferegehende Recherche bestätigte die Reaktivität von Phosphonaten in dieser Reaktion.<sup>[61]</sup> Entsprechende Beispiele mit Phosphanen fehlten jedoch. Versuche dazu wurden von *Z.-B. Zhu* fortgeführt, ergaben aber lediglich, dass weiterhin die  $\alpha$ -Thiolierung im Fall von Phosphanen nicht möglich ist. Die Reaktion mit Phosphaten lieferte nur nicht zufriedenstellende 55% unter Verwendung von  $n$ BuLi, TMEDA und Diphenyldisulfid. Als weitere Alternative bot sich die Umsetzung von Phosphanoxiden an.<sup>[62,63]</sup> Da diese, wie oben beschrieben, leicht zugänglich sind wurde Phosphanoxid **A-18** im Folgenden mit  $n$ BuLi unter Zusatz von TMEDA<sup>[63]</sup> sowohl mit Dimethyldisulfid, Diphenyldisulfid wie auch einem Succinimid-Derivat<sup>[64]</sup> als Elektrophil umgesetzt (Tabelle 1).

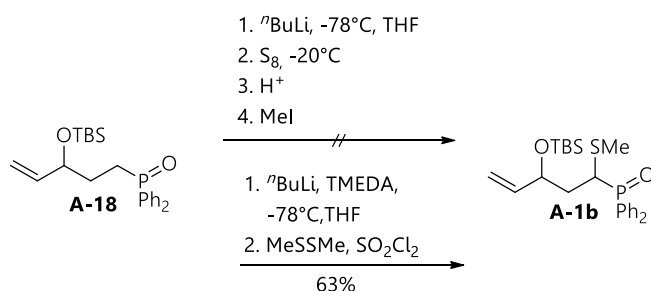
Tabelle 1: Umsetzung von Phosphanoxid **A-18** mit verschiedenen elektrophilen Schwefelquellen.

Eintrag	Base	Elektrophil	Reaktionszeit [Std.]	Ausbeute <sup>a</sup> [%]
1	$n$ BuLi (1.3 Äq.) TMEDA (1.3 Äq)	MeSSMe	1	6
2	$n$ BuLi (1.3 Äq.) TMEDA (1.0 Äq)	PhSSPh	0.5	40
3	$n$ BuLi (1.3 Äq.) TMEDA (1.3 Äq)	PhSSPh	1	97
4	LDA (1.3 Äq)	Succinimid-SPh	1 <sup>b</sup>	30

<sup>a</sup> Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Aufreinigung. <sup>b</sup> Reaktion wurde bei -20°C durchgeführt.

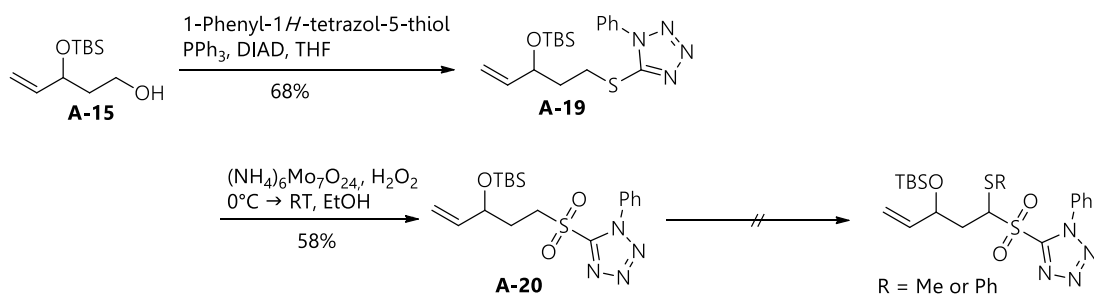
Wie in Eintrag 1 erkennbar, blieb der Umsatz mit Dimethyldisulfid auch weiterhin erfolglos. Die Reaktion mit Diphenyldisulfid war bereits zu Anfang mit 40% Ausbeute deutlich erfolgreicher (Eintrag 2). Verlängerung der Reaktionszeit erbrachte das gewünschte Produkt **A-1a** letztlich mit bis zu 97% Ausbeute (Eintrag 3). Die Verwendung des Succinimid-Derivates war mit 30% Ausbeute vergleichsweise schlecht und wurde daher verworfen (Eintrag 4).

Weitere Versuche den Methylthioether als potentiellen Baustein **A-1b** zu generieren wurden angestrebt (Schema 11). Dazu wurde nach der Methode von *Mikolajczyk et al.* Phosphanoxid **A-18** unter basischen Bedingungen mit Schwefel (S<sub>8</sub>) versetzt.<sup>[65]</sup> Wässrige Aufarbeitung sollte das freie Thiol liefern. Durch anschließende Methylierung mit Methyljodid sollte Baustein **A-1b** erhalten werden. Dieser Versuch blieb jedoch erfolglos. Umsetzung von Phosphanoxid **A-18** mit <sup>n</sup>BuLi und TMEDA und anschließender *in situ* generiertem MeSCI ausgehend von Dimethyldisulfid und Sulfurylchlorid lieferte schließlich den Methylthioether **A-1b** in 63% Ausbeute.<sup>[66]</sup>



Schema 11: Alternative Routen zum Methylthiol-substituierten Phosphanoxid **A-1b**.

Die bisher gezeigten Bausteine **A-1a** und **A-1b** setzten als zentralen Olefinierungsschritt eine *Wittig*-artige Reaktion voraus. Als Alternative dazu wurde ein weiter Baustein für eine mögliche *Julia-Kocienski*-Reaktion angestrebt (Schema 12).<sup>[67]</sup>



Schema 12: Geplante Baustein-Synthese für alternative Olefinierung.

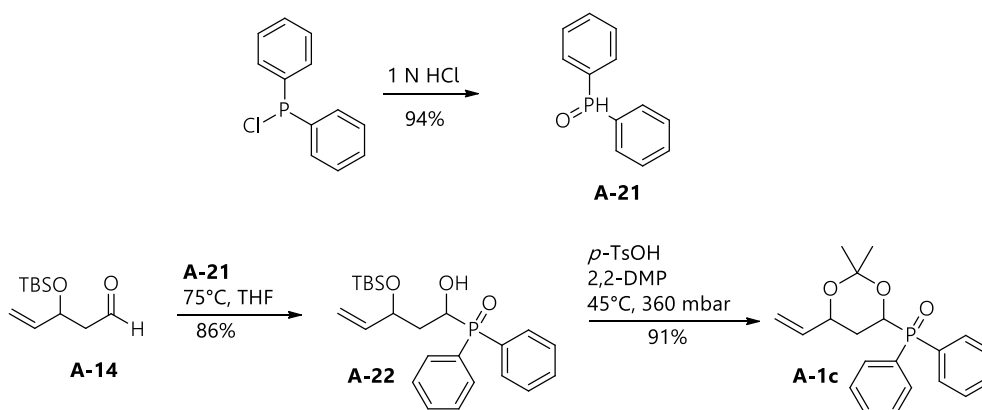
Wie in Schema 12 erkennbar, wurde Alkohol **A-15** mit 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol umgesetzt (68% Ausbeute) und anschließend mit Ammoniummolybdat und Wasserstoffperoxid zum Sulfon **A-20** oxidiert (58% Ausbeute). Die nachfolgende Einführung des Thioethers funktionierte jedoch mit keiner der zuvor beschriebenen Methoden. Dies ist umso erstaunlicher, da Deuterierungsexperimente zumindest die erfolgreiche Deprotonierung in  $\alpha$ -Position zum Schwefel bestätigten. Auch diese Variante wurde daraufhin verworfen. Somit blieben zwei mögliche schwefelhaltige Bausteine **A-1a** und **A-1b** zur Anwendung im iterativen Zyklus.

#### Entwicklung des Bausteins **A-1c** mit Sauerstoff

Neben den Bausteinen mit Schwefel (**A-1a** und **A-1b**) wurden analoge Strukturen mit einem Sauerstoff-Substituenten an dieser Position entwickelt. Erste Versuche dazu von *Z.-B. Zhu* ermöglichten die  $\alpha$ -Hydroxylierung eines zu **A-18** analogen Phosphonat-Bausteins in 48% mittels Oxaziridin.<sup>[68]</sup> Die versuchte Anwendung dieser Reaktion auf das oben beschriebene Sulfon **A-20** für eine mögliche *Julia-Kocienski*-Reaktion scheiterte jedoch, so dass diese Art von Baustein nun endgültig verworfen und sich voll auf die Entwicklung einer *Wittig*-Reaktion-basierten Syntheseroute fokussiert wurde.

Im Falle der Phosphanoxid-haltigen Bausteine ergab sich eine deutlich einfachere Umsetzungsmethode, die zusätzlich die allgemeine Synthese des Bausteins verkürzt. So fand sich, dass Aldehyd **A-14** in 86% Ausbeute direkt mit Diphenylphosphanoxid **A-21** zum  $\alpha$ -hydroxylierten Phosphanoxid **A-22** umgesetzt werden kann. Das

Diphenylphosphanoxid **A-21** kann sehr einfach durch Zugabe von 1 N HCl zu Chlor-diphenylphosphan gebildet werden (94%) (Schema 13).<sup>[69]</sup> Durch Entschützung der TBS-Gruppe mit *p*-Toluosulfonsäure in Methanol und anschließender Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan kann der Baustein **A-1c** in 91% Ausbeute erhalten werden.



Schema 13: Letzte Schritte der Synthese von Baustein **A-1c**.

## I. 2. 2. Entwicklung der Methode und Anwendung an einer Modellsubstanz

Schritt 1 und 2: Horner-Wittig-Reaktion und Hydrolyse

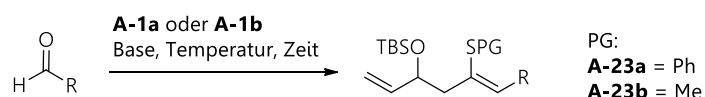
### a) Schwefelhaltige Bausteine **A-1a** und **A-1b**

Nachdem die drei Bausteine **A-1a** bis **A-1c** erfolgreich synthetisiert werden konnten, galt es nun, diese in der geplanten Olefinierungsreaktion zu testen. Begonnen wurde dabei mit den beiden schwefelhaltigen Bausteinen **A-1a** und **A-1b** (Tabelle 2).

Erste Versuche zur *Horner-Wittig*-Reaktion wurden mit Baustein **A-1a** begonnen.<sup>[70]</sup> Als Aldehyd diente Benzaldehyd. Wie aus den Einträgen 1 und 2 erkennbar, lieferten sowohl <sup>n</sup>BuLi als auch NaH das gewünschte Produkt, wobei NaH mit 98% deutlich bessere Ausbeuten lieferte. Der Umsatz der Reaktion wurde dabei mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt, so dass individuelle Reaktionszeiten verwendet wurden. Das Produkt wurde zumeist als *E*-/*Z*-Gemisch mit einem Verhältnis von ca. 30:70 erhalten. Anders verhielt es sich mit Propionaldehyd als Ausgangsmaterial (Einträge 3 und 4). Hier zeigte <sup>n</sup>BuLi die bessere Umsetzung mit 97% Ausbeute. Eine

Erhöhung der Reaktionstemperatur war sowohl im Fall von  $n\text{BuLi}$  auf RT und im Fall von NaH auf  $60^\circ\text{C}$  notwendig um vollen Umsatz zu erhalten. Ausgehend von diesen Erfahrungen wurde Baustein **A-1b** lediglich direkt mit  $n\text{BuLi}$  bei RT versetzt. Die Ausbeute ist jedoch deutlich niedriger als im Fall des Methylthioethers **A-1a**.

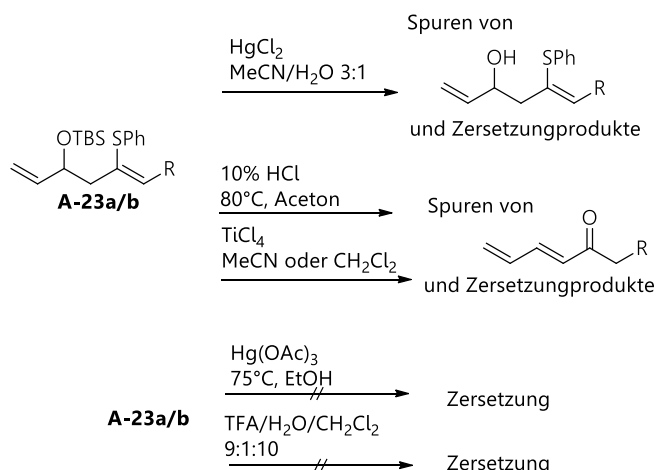
Tabelle 2: Erste Versuche zur Horner-Wittig Reaktion mit verschiedenen Basen und Aldehyden.



Eintrag	Baustein	R	Base	Temperatur und Zeit	Ausbeute <sup>a</sup> [%]
1	A-1a	-Ph	$n\text{BuLi}$	$-78^\circ\text{C}$ , 30 Min.	62
2	A-1a	-Ph	NaH	RT, 18 Std.	98
3	A-1a	-Et	$n\text{BuLi}$	$-78^\circ\text{C}$ , 1 Std. dann RT, 2 Std.	97
4	A-1a	-Et	NaH	$60^\circ\text{C}$ , 30 Min.	49
5	A-1b	-Et	$n\text{BuLi}$	RT, 2 Std.	61

<sup>a</sup> Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

Da die Auswertung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit einem E-/Z-Gemisch nur schwer möglich war, sollte die Hydrolyse des Vinylsulfide **A-23a/b** zu den Ketonen direkt anschließen. Dazu wurden im Folgenden verschiedene Bedingungen getestet und mittels GC-MS analysiert (Schema 14).



Schema 14: Hydrolyse von **A-23a/b** unter verschiedenen Bedingungen.

Als erste Variante wurde der Einsatz von TFA/Wasser/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Verhältnis 9:1:10 über drei Tage getestet.<sup>[71]</sup> Anschließende Messungen ergaben ein Gemisch von mindestens zwölf Komponenten ohne bevorzugte Produkt-Spezies. Eine weitere bekannte Methode zur Hydrolyse von Vinylsulfiden ist der Einsatz von Quecksilber(II)-Salzen.<sup>[72]</sup> Quecksilber(II)chlorid bei 50°C in MeCN/Wasser 3:1 führte zum Verlust der TBS-Schutzgruppe, wogegen Quecksilber(II)acetat in Ethanol bei 75°C zur langsamen Zersetzung führte. Als dritte Variante wurde Titan(IV)tetrachlorid in Betracht gezogen.<sup>[73]</sup> Sowohl Kombinationen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sowie MeCN als Lösungsmittel führten zu einer Vielzahl an verschiedenen Produkten. Einige davon konnten als Eliminierungsprodukte identifiziert werden. Als letzter Versuch wurde 10% HCl in Aceton unter Rückfluss getestet.<sup>[74]</sup> Dabei sollte durch die weniger hohe Säurekonzentration die Eliminierung minimiert werden. In der Tat schien hier das Vinylsulfid sehr gut hydrolysiert zu werden, jedoch kam es auch hier zur unerwünschten Eliminierung der benachbarten OH-Funktionalität.

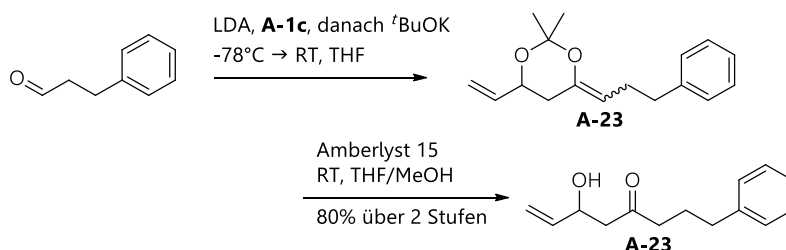
Die analoge Hydrolyse des Vinylmethylsulfides war gleichfalls nicht erfolgreich unter den bekannten Methoden. Als weiteres Problem an dieser Stelle schien das resultierende Produkt flüchtig zu sein, sodass möglicherweise der Großteil bereits beim Aufarbeiten verloren gegangen ist. Eine vernünftige Ausbeutenbestimmung war daher nicht möglich. Da in Summe die Hydrolyse der Vinylsulfide erfolglos blieb und die Synthese des Sauerstoff-haltigen Bausteins **A-1c** deutlich schneller und effizienter



möglich war, wurde die weitere Untersuchung der Schwefel-haltigen Baustein **A-1a** und **A-1b** an dieser Stelle abgeschlossen. Fortwährende Untersuchungen konzentrieren sich demnach auf den Baustein **A-1c**.

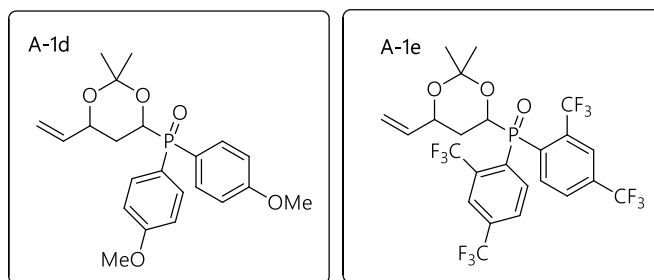
*b) Sauerstoffhaltiger Baustein A-1c*

Entsprechende Versuche zur *Horner-Wittig-Reaktion* von *Z.-B. Zhu* mit dem sauerstoffhaltigem Baustein **A-1c** zeigten, dass im Gegensatz zu den schwefelhaltigen Bausteinen **A-1a** und **A-1b** LDA als Base notwendig war. Alle andern Basen (<sup>n</sup>BuLi mit und ohne TMEDA, LiHMDS und <sup>t</sup>BuOK) lieferten durchweg geringere Ausbeuten. Im Folgenden konnte der erhaltende Vinylother **A-23** direkt mit Amberlyst 15 in THF/MeOH zum  $\beta$ -Hydroxyketon **A-24** entschützt werden. Dies lieferte Ausbeuten über zwei Stufen bis 80% im Fall von Hydrozimaldehyd als Ausgangsmaterial. Diese Untersuchungen dienten als Grundlage für alle Folgeuntersuchungen der Reaktion (Schema 15).

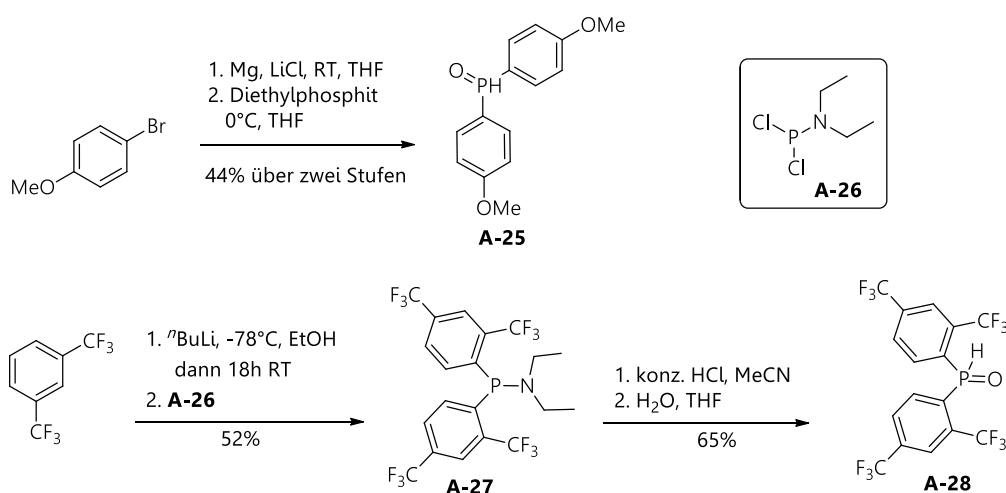


*Schema 15: Grundversion der Horner-Wittig-Reaktion für alle folgenden Experimente.*

Um ggf. mildere Bedingungen für die beschriebene Reaktion zu finden, wurden nachfolgend zwei alternative Bausteine **A-1d** und **A-1e** in Analogie zu **A-1c** entwickelt (Abb. 4). So sollten elektronenziehende Substituenten (hier: CF<sub>3</sub>-Gruppen) am Aromaten des Phosphors stabilisierende Effekte haben und die Reaktion beschleunigen, wohingegen ein elektronenziehender Aromat mit Methoxy-Gruppen negative Effekte auf die Reaktion ausüben sollte.

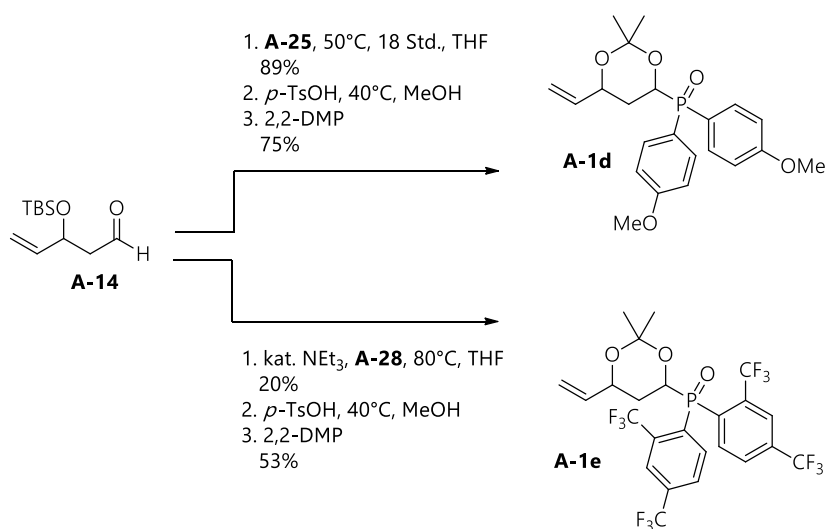
Abbildung 4: Synthese der modifizierten Phosphanoxid **A-24** und **A-27**.

Die Synthese von Phosphanoxiden **A-1d** verläuft ausgehend von 4-Methoxyphenylbromid via *Grignard*-Reaktion mit Diethylphosphit zum entsprechenden Phosphanoxid **A-25** (Schema 16).<sup>[75]</sup> Die Synthese des zweiten Phosphanoxides **A-28** erfolgte nach *Hoge et al.*<sup>[76]</sup> Dabei wurde im ersten Schritt Bis(trifluoromethyl)benzol mit <sup>n</sup>BuLi versetzt. Dabei kommt es zur Lithiierung in beiden *ortho*-Positionen zur CF<sub>3</sub>-Gruppe im Verhältnis 1:1. Im nachfolgenden Schritt wurde das aus PCl<sub>3</sub> und Diethylamin hergestellte Aminophosphin **A-26** direkt dazugegeben, wobei nur das sterisch weniger gehinderte Zwischenprodukt der Lithiierung mit dem Aminophosphan **A-26** reagierte. Nachfolgende Spaltung der Amino-Funktion unter sauren Bedingungen und Oxidation lieferte das Phosphanoxid **A-28**.

Schema 16: Synthese der modifizierten Phosphanoxide **A-25** und **A-28**.

Die zu Verbindung **A-21** analoge Umsetzung der Phosphanoxid **A-25** und **A-28** mit Aldehyd **A-14**, gefolgt von Entschützung und Schützung lieferte wie erwartet die

gewünschten Bausteine **A-1d** und **A-1e**, wobei die Reaktion von **A-28** mit Aldehyd **A-14** den Einsatz katalytischer Mengen von Base (hier Triethylamin) bedarf, da hier eine verminderte Reaktivität beobachtet wurde (Schema 17). Die Zugabe von Base soll das bestehende Tautomerengleichgewicht des Phosphanoxides und seiner Säureform (Phosphinigsäure) zugunsten der reaktiven Spezies beeinflussen.<sup>[77]</sup> Im Falle von elektronenschiebenden Alkyl- oder Aryl-Substituenten liegt dieses Gleichgewicht stark auf der Seite des Phosphanoxides, während elektronenziehende Substituenten auf Seite der Säure liegen.<sup>[78]</sup> Durch Zugabe einer Base kann die Säure deprotoniert und das Gleichgewicht weiter auf diese Seite verschoben werden. Dies soll den notwendigen nukleophilen Angriff auf den Aldehyd unterstützen. In der Tat konnte nach Zugabe von Triethylamin Produktbildung beobachtet werden, auch wenn der Umsatz weiterhin geringer blieb.



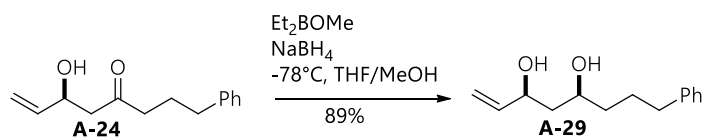
Schema 17: Abschließende Schritte zur Synthese von **A-1d** und **A-1e**.

Da die Synthese der beiden modifizierten Bausteine **A-1d** und **A-1e** relativ schlecht verlief, wurde in beiden Fällen lediglich ein Versuch für die *Horner-Wittig*-Reaktion durchgeführt. Die Verwendung des Phosphanoxides **A-1d** zeigte wie vermutet eine verminderte Reaktivität und lieferte das Olefinierungsprodukt in nur 22% Ausbeute. Die Reaktion mit Phosphanoxid **A-1e** dagegen schien zwar sehr schnell abzulaufen, wie parallel durchgeführte DC-Kontrollen zeigten. Jedoch konnte die nachgeschaltete

Hydrolyse des Enolethers nicht erfolgreich durchgeführt werden, weshalb kein eindeutiges Ergebnis erhalten wurde.

### Schritt 3: Stereoselektive Reduktion des $\beta$ -Hydroxyketons **A-24**

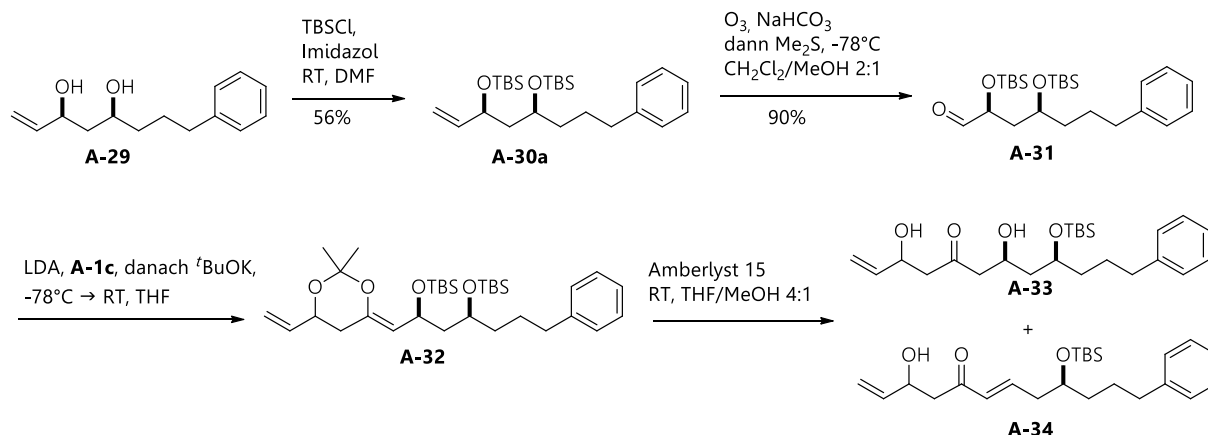
Für die stereoselektive Reduktion des erhaltenen  $\beta$ -Hydroxyketons **A-24** gab es nun zwei mögliche Reaktionen, die getestet werden mussten: Als Erstes die *anti*-Reduktion nach *Evans et al.* (siehe I.1.2).<sup>[23]</sup> Ein einmaliger Versuch an dieser Stelle lieferte das Produkt in 85:15 *anti/syn*-Selektivität. Weitere Untersuchungen wurden nachfolgend von *Z.-B. Zhu* übernommen. Als Zweites blieb die von *Prasad et al.* beschriebene *syn*-Reduktion (siehe I.1.2).<sup>[19]</sup> Erste Versuche lieferten das *syn*-Diol **A-29** in 65% Ausbeute und sehr guter *syn/anti*-Selektivität von 98:2 (Schema 18). Nach Änderung der Aufarbeitung von Zugabe von Essigsäure zur Zugabe von 3 N NaOH und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konnte das Produkt in bis zu 89% Ausbeute isoliert werden.



Schema 18: *Syn*-Reduktion nach Prasad zum Diol **A-29**.

### Schritt 4/5 erster Zyklus und Schritt 1/2 zweiter Zyklus: Schützung, Ozonolyse und 2. Horner-Wittig Reaktion mit Hydrolyse

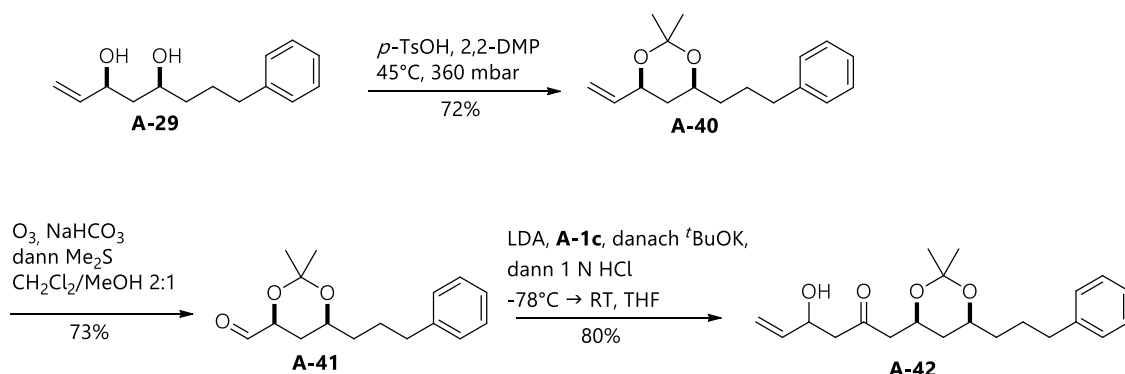
Nach erfolgreicher Reduktion wurde Diol **A-29** mit TBSCl und Imidazol in das doppelt-TBS-geschützte Produkt **A-30** überführt (Schema 19). Anschließende Ozonolyse mit NaHCO<sub>3</sub> als Puffer liefert den neuen Aldehyd **A-31**, so dass der erste Zyklus der iterativen Sequenz erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Hierbei wurde statt der ursprünglich angedachten oxidativen Spaltung nach *Lemieux-Johnson* auf die Verwendung von Ozon zurückgegriffen, um das giftige Osmiumtetroxid zu vermeiden.



Schema 19: Abschluss des ersten iterativen Zyklus und Horner-Wittig-Reaktion mit Hydrolyse des zweiten Zyklus.

Als kritischer Punkt blieb nun der Nachweis eines erfolgreichen zweiten Umlaufs, wobei die *Horner-Wittig*-Reaktion als problematischster Schritt gesehen wurde. Während die zweite *Horner-Wittig*-Reaktion selbst erfolgreich ablief, konnte als Produkt nach der direkt anschließenden Umsetzung mit Amberlyst 15 nicht das gewünschte Produkt **A-33** erhalten werden. Tatsächlich schien es zur Entschützung des neben dem Enolether liegenden Silylethers gekommen zu sein, in manchen Fällen auch noch gefolgt von Eliminierung (**A-34**). In der Literatur finden sich sowohl Beispiele von erfolgreicher Enolether-Entschützung ohne den nebenstehenden Silylether zu beeinflussen,<sup>[79]</sup> als auch Gegenbeispiele bei denen es wie in dem hier beschriebenen Fall unter sauren Bedingungen zur Entschützung kommt.<sup>[80]</sup> Um dieses Problem zu umgehen, wurden verschiedene anderen Schutzgruppen für das Diol **A-29** getestet, beginnend mit den stabileren Silyl-Schutzgruppen TBDPS und TIPS. Die doppelte TIPS-Schützung scheiterte aufgrund des zu großen sterischen Anspruchs. Die analoge Umsetzung mit TBDPSCl lieferte nach der Reaktion mit Amberlyst 15 ebenfalls das eliminierte Produkt **A-34**. Auch Benzyl- und Siloxymethylether ( $-CH_2OTBS$ )-Schützung (**A-30c** und **A-30b**) brachten keinen Erfolg. Die Lösung brachte letztlich die Schützung des Diols **A-29** als Acetonid **A-40** (Schema 20). Die anschließende Ozonolyse verlief ohne Probleme und lieferte Aldehyd **A-41** in 73% Ausbeute. Als zusätzlich positiver Effekt zeigte sich, dass Enolether **A-42** nun einfach während der Aufarbeitung der

*Horner-Wittig*-Reaktion mit 1 N HCl versetzt werden und so selektiv hydrolysiert werden konnte. Das im vorherigen Zyklus eingebaute Acetonid blieb dabei unberührt.



Schema 20: Ende des ersten Zyklus und Beginn des zweiten Zyklus mit Acetonid-Schutzgruppe.

Aus rein praktischer Sicht hat sich der iterative Zyklus damit auf vier Schritte verkürzt. Des Weiteren ergibt sich ein zweiter Vorteil der neuen Schutzgruppe. Die Verwendung von Acetoniden ermöglicht die direkte Untersuchung der relativen Konfiguration miteinander verbundener Alkohole. Nach *Rychnovsky et al.* kann aus der chemischen Verschiebung der Signale des Acetonides im  $^{13}\text{C}$ -NMR eine Aussage gemacht werden bezüglich *syn*- oder *anti*-Konfiguration (Abb. 5).<sup>[81]</sup>

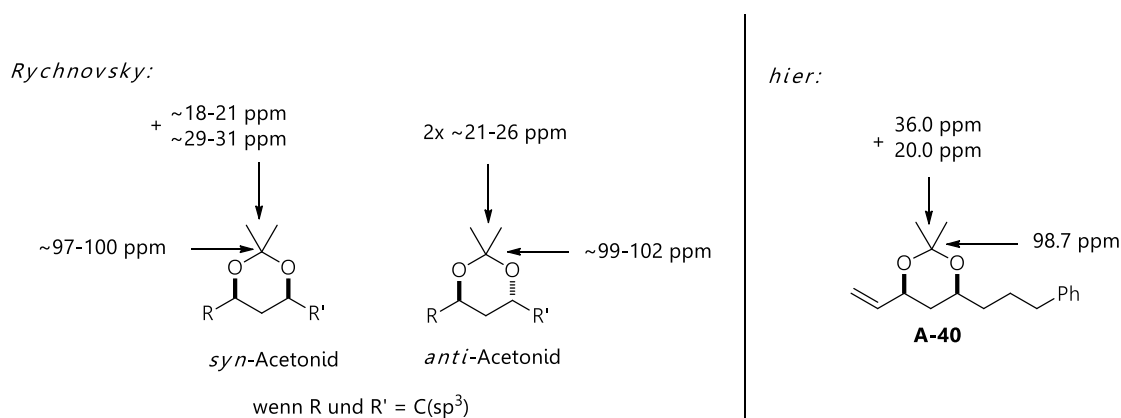


Abbildung 5: Vergleich der chemischen Verschiebung im  $^{13}\text{C}$ -NMR für *syn*- und *anti*-Acetoniden nach *Rychnovsky et al.* mit **A-40**.

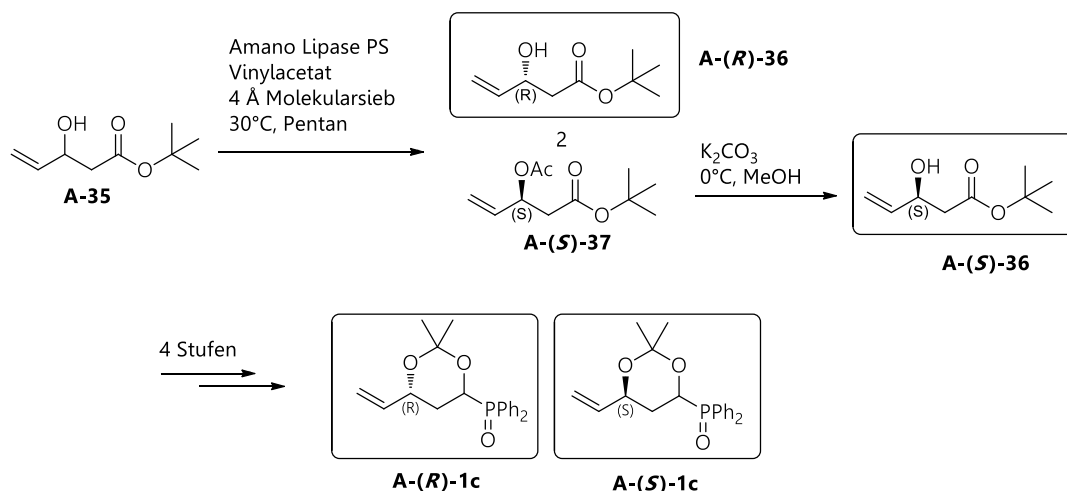
So konnte an verschiedenen Beispielen gezeigt werden, dass im Fall von *anti*-Konfiguration die beiden Methylgruppen chemisch nahezu gleich sind und daher im  $^{13}\text{C}$ -NMR bei ca. 25 ppm liegen. Der dazugehörige quaternäre Kohlenstoff findet

sich bei Werten knapp über 100 ppm. Dagegen unterscheiden sich im Fall des *syn*-Acetonides die beiden Methylgruppen aufgrund der unterschiedlichen chemischen Umgebung deutlich und liefern im  $^{13}\text{C}$ -NMR je ein Signal bei ca. 30 ppm und 20 ppm. Das quaternäre Kohlenstoff-Atom zeigt sich gewöhnlich bei unter 100 ppm. Diese Methode ist mittlerweile weit verbreitet und sehr zuverlässig und liefert so an dieser Stelle einen direkten Nachweis über die erfolgreiche Platzierung der stereogenen Information. Auch in dem hier vorliegenden Fall (**A-40**) passen die Werte zu den beschriebenen Verschiebungen, weshalb davon ausgegangen werden darf, dass erfolgreich das *syn*-Diol gebildet wurde. Da nun der kritischste Schritt des zweiten Zyklus erfolgreich absolviert wurde, konnten weitere Versuche am racemischen Baustein eingestellt werden.

#### *Bausteine A-(S)-1c und A-(R)-1c*

Nachdem die allgemeine Methode zur Synthese von 1,3-Diolen mit dem racemischen Baustein **1c** erfolgreich gezeigt werden konnte, galt es nun die für die spätere Synthese von Naturstoffen wichtige stereogene Information in 3-Position des Bausteins **1c** einzubauen. Glücklicherweise war dies mit wenigen, kleinen Modifikationen möglich.

Durch Änderung des in der Aldol-Reaktion erhaltenden Ethylester **A-11** in den *tert*-Butylester **A-35**, kann dieser durch enzymatische Racematspaltung mit Amano Lipase PS in den (*R*)-Alkohol **A-(R)-36** und das selektiv hergestellte (*S*)-Acetat **A-(S)-37** aufgespalten werden (Schema 21).<sup>[82]</sup> Entsprechend der Reaktionszeit kann bei längeren Zeiten der (*R*)-Alkohol **A-(R)-36** in >99 %*ee* und bei kurzen Reaktionszeiten nach Verseifung des Acetat **A-(S)-37** mit Kaliumcarbonat der Alkohol **A-(S)-36** mit >99 %*ee* gewonnen werden.



Schema 21: Synthese der Bausteine **A-(R)-1c** und **A-(S)-1c** unter Anwendung enzymatischer Racematspaltung.

Beide konnten anschließend analog zu der zuvor entwickelten Sequenz bestehend aus TBS-Schätzung (**A-(S)-13b**: 90%, **A-(R)-13b**: 97%), Reduktion zum Aldehyd (**A-(S)-14**: 86%, **A-(R)-14**: 91%), Addition des Phosphanoxides (**A-(S)-22**: 86%, **A-(R)-22**: 84%) und Umschätzung in die Baustein **A-(R)-1c** und **A-(S)-1c** (**A-(S)-1c**: 95%, **A-(R)-1c**: 97%) umgewandelt werden. Insgesamt bedeutet dies, dass beide Bausteine **A-(R)-1c** und **A-(S)-1c** in sechs mit 30% Gesamtausbeute bzw. in sieben Stufen mit 28% Gesamtausbeute synthetisiert werden konnten.

#### Anwendung der Methode an einem Modell-Tetraol

Nach erfolgreicher Synthese der Bausteine **A-(R)-1c** und **A-(S)-1c** sollte die zuvor entwickelte Methode an einer Modellsubstanz getestet werden. Dazu sollten zwei volle Zyklen durchlaufen und so alle acht Diastereomere **2a-2h** eines Tetraols hergestellt werden. Als Ausgangsmaterial diente Hydrozimtaldehyd (Abb. 6). Dieser Teil der Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit *M. Wegener* und *S. Hummel* verwirklicht.



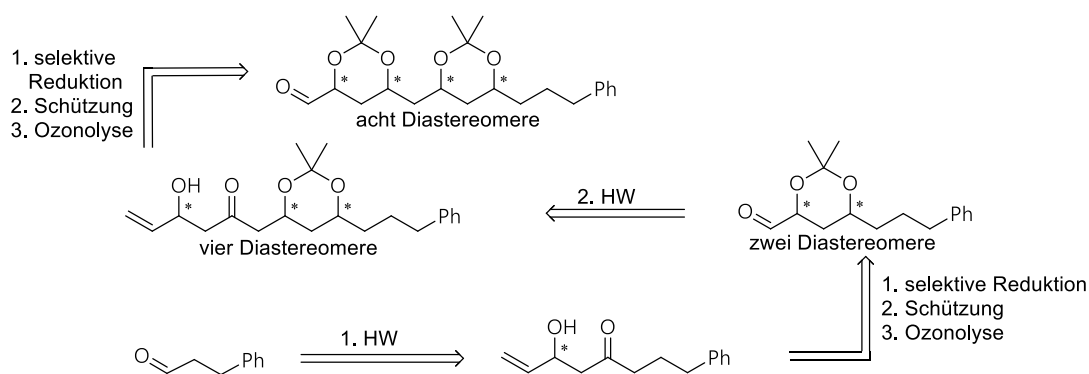
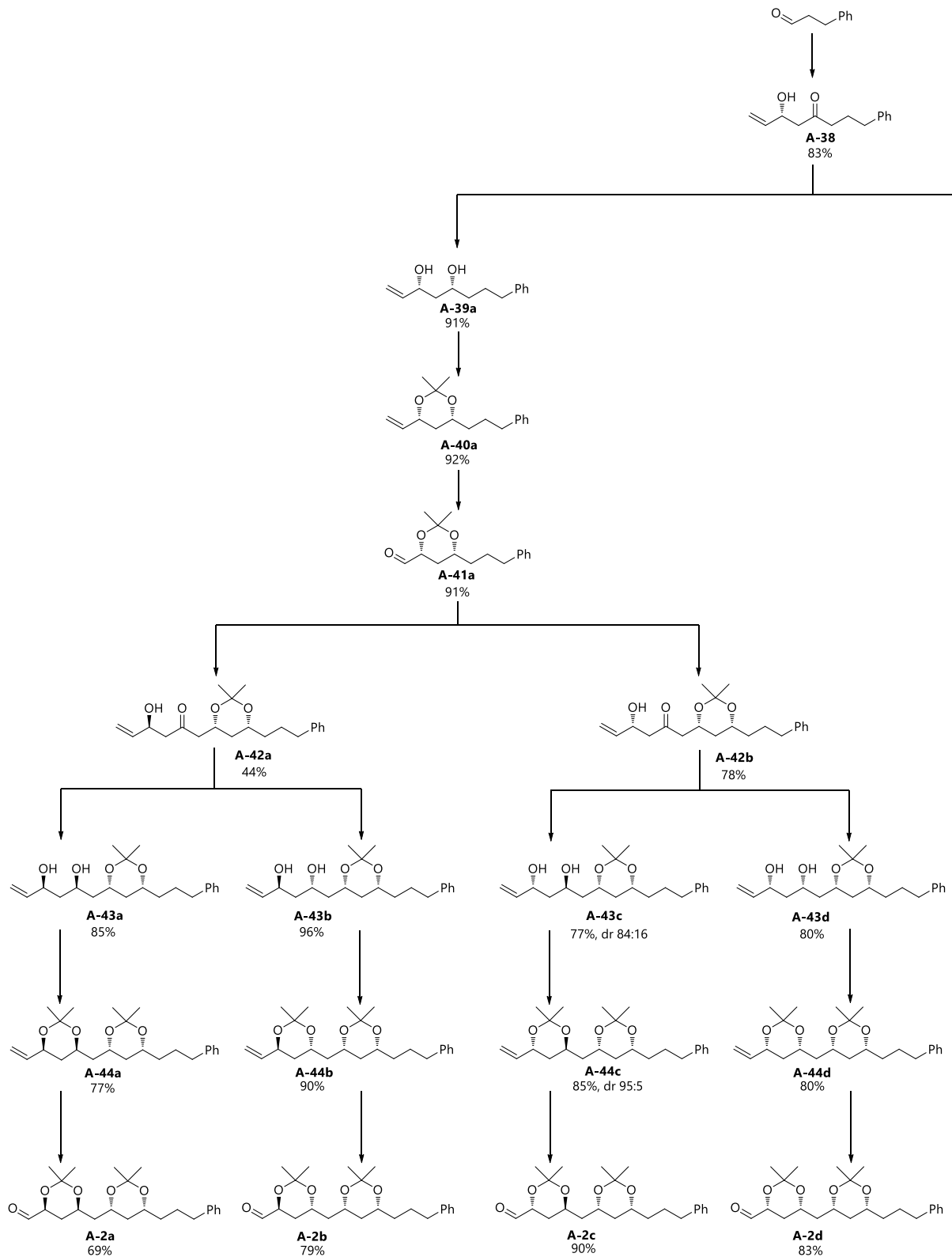
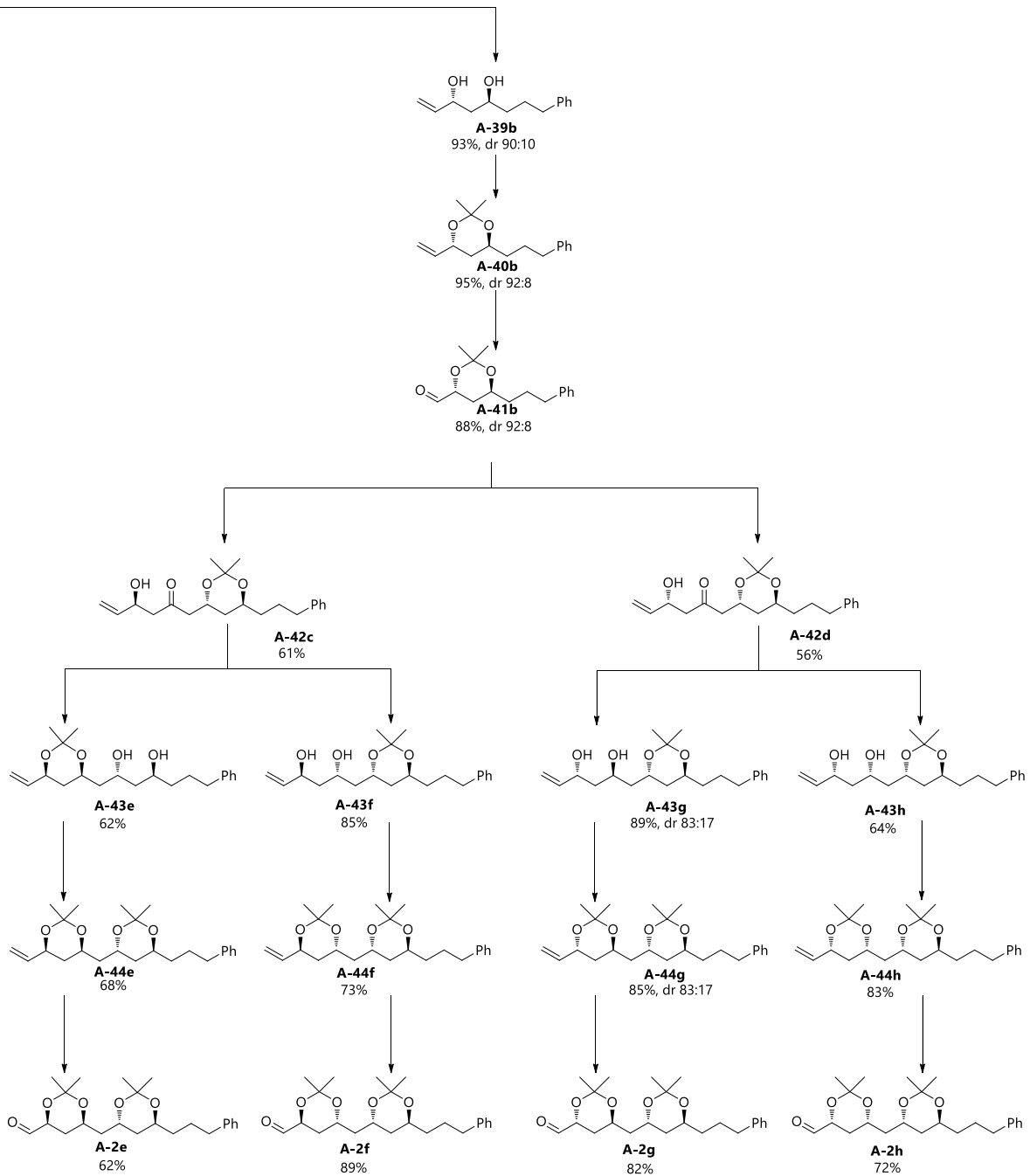


Abbildung 6: Retrosynthese der Modellsubstanz.

Wie aus Schema 22 und 23 erkennbar, gelang die Synthese in allen acht Fällen. Die erste *Horner-Wittig*-Reaktion verlief mit 83% Ausbeute sehr gut und auch die folgenden Reaktionen des ersten Zyklus verliefen sowohl im *syn*- wie auch im *anti*-Fall in guten Ausbeuten. Letztlich konnte Aldehyd **A-41a** und **A-41b** in 63% bzw. 64% Gesamtausbeute über vier Stufen erhalten werden. Der zweite Reaktionszyklus verlief weniger gut. Aus noch ungeklärten Gründen war die *Horner-Wittig*-Reaktion zu Verbindung **A-42a** am schlechtesten und ließ sich auch in mehreren Versuchen nicht über 44% Ausbeute bringen. Auch die anderen *Horner-Wittig*-Reaktionen konnten nur auf durchschnittlich 65% Ausbeute gebracht werden. Dafür verliefen die nachfolgenden Reduktionen gut. Die Ausbeuten lagen zwischen 62% und 96% Ausbeute. Die *syn*-Reduktion lieferte jeweils selektiv die entsprechenden *syn*-Diole. Bei der *anti*-Reduktion verhielt es sich je nach Substrat unterschiedlich. Dabei konnte keine generelle Präferenz für die benachbarte Diol-Konfiguration aufgezeigt werden. Die Selektivitäten lagen zwischen 83:17 (*anti/syn*) und 100:0. Als Besonderheit trat im Falle von Verbindung **A-43e** eine Umlagerung des Acetonid auf. Beobachtet werden konnte dies an den veränderten Werten für das Acetonid im  $^{13}\text{C}$ -NMR, welches anstatt der zu erwartenden *anti*-Konfiguration eine *syn*-Konfiguration zeigte. Die Erklärung dafür liegt in der höheren Stabilität des *syn*-Acetonides. Das Folgeprodukt jedoch liefert wieder die gewünschte Verbindung **A-44e**.



Schema 22: Synthese aller acht Diastereomere **A-2a** bis **A-2h** der Modell-Substanz (Teil A).



Schema 23: Synthese aller acht Diastereomere **A-2a** bis **A-2h** der Modell-Substanz (Teil B).

Auch die Acetonid-Schützung der anderen Verbindungen und die anschließende Ozonolyse verliefen ohne besondere Vorkommnisse mit Ausbeuten zwischen 62% und 90%. Dadurch ergibt sich über 8 Stufen eine Gesamtausbeute von 13-29% für die Aldehyde **A-2a-2h**. Wie an diesem Beispiel sehr gut erkennbar ist, liefert die hier entwickelte Methode die Möglichkeit alle Diastereomere eines Tetraols sehr schnell anzusteuern (8 Stufen für vier stereogene Zentren von Aldehyd zu Aldehyd). Sie ist hochgradig flexibel und verlässlich.

### **I. 2. 3. Anwendung in der Naturstoff-Synthese**

#### *Synthese eines 1,2,4-Triols aus unreifer Avocado*

Die Avocado-Pflanze, *Persea americana* Miller (*Lauraceae*), gehört zu den immergrünen Lorbeergewächsen mit einer Größe von 9-20 m und stammt aus dem tropischen bis subtropischen Zentralamerika.<sup>[83]</sup> Die Frucht der Avocado zählt zu den Beeren und ist seit langem eine beliebte Speisefrucht. Sie enthält 3-30% Öl je nach Sorte und hat in der Mitte einen großen Kern. Das Fruchtfleisch macht je nach Sorte 65-75% des Gesamtgewichts aus. Avocado-Bestandteile werden schon lange in der Kosmetik verwendet. Sie gilt allgemein als sehr gesunde Frucht, sollte aber aufgrund ihres hohen Fettgehalts nur in Maßen verzehrt werden. Sowohl aus den Blättern, der Rinde, sowie der Frucht wurden bereits einige biologisch aktive Substanzen isoliert, darunter *Persealide* (**A-45**) aus der Rinde des Avocado-Baumes, dessen Aktivität gegenüber drei menschlichen Tumorzellarten gezeigt werden konnte.<sup>[84]</sup> Aus dem „brine shrimp lethality essay (BST)“ ergab sich ein LD<sub>50</sub>-Wert von 21.34 ppm. Aus den Blättern der Pflanze konnten durch alkoholische Extraktion Substanzen mit moderater anti-HIV-1-Aktivität isoliert werden, jedoch wurden die genauen Bestandteile nicht näher charakterisiert.<sup>[85]</sup> Aus dem Kern der Avocado wurden andere Polyketid-Strukturen isoliert, die antibakterielle Wirkung gegen dreizehn verschiedenen Bakterien sowie Hefen zeigten.<sup>[86]</sup> Betrachtet man Abbildung 7, so ist klar, dass alle beschriebenen Substanzen von ähnlichem Ursprung sind. Sie verfügen über einen langen Alkyl-Rest (C11-C15), gefolgt von wenigen funktionellen, sauerstoffhaltigen Gruppen, sowie zum Teil Alken- oder Alkin-Einheiten am Ende der Kette. *McLaughlin et al.* isolierten weitere Substanzen dieser Art sowohl aus dem Fruchtfleisch, wie auch dem Kern der unreifen Avocado.<sup>[55]</sup> Diese zeigten unterschiedlich gute Aktivität

gegenüber sechs menschlichen Tumorzell-Typen, sowie positive Ergebnisse im „yellow fever mosquito larvae assay (YFM)“.

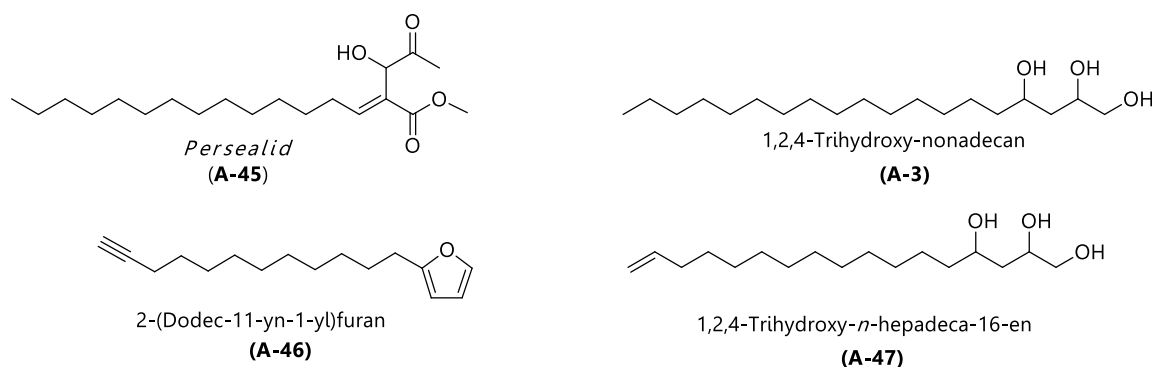
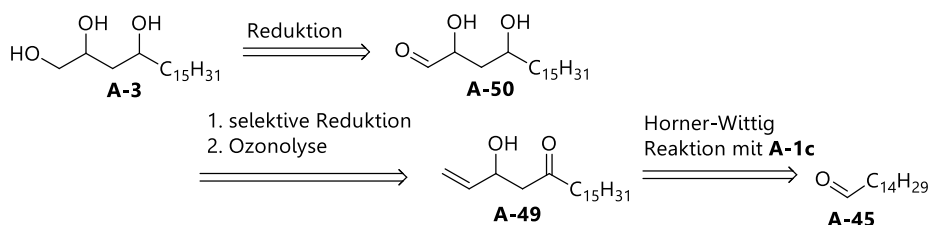


Abbildung 7: Aus Avocado-Bestandteilen isolierte Polyketid-Strukturen.

Der einfachste Vertreter dieser Gruppe, das 1,2,4-Trihydroxynonadecan **A-3**, stellt ein gutes Anwendungsbeispiel für die hier entwickelte Polyketid-Synthese dar. Neben den ersten Studien von *McLaughlin et al.*, konnten *Abe et al.* moderate Wirksamkeit dieser Verbindung gegen Parasiten des Typs *Trypanosoma cruzi* zeigen.<sup>[87]</sup> Diese rufen die sogenannte Chagas-Krankheit, eine in Mittel- und Südamerika verbreitete Infektionskrankheit, hervor. Die absolute Stereoinformation dieser Verbindung wurde nicht bestimmt. Lediglich der Hinweis, dass die beiden Alkohol-Funktionalitäten in 2- und 4-Position vermutlich *syn*-ständig sind, wurde gegeben. Dies begründet sich in Untersuchungen des Acetonides von **46**,<sup>[55]</sup> welches ebenfalls isoliert wurde. Der direkte Nachweis für das 1,2,4-Triol **A-3** wurde jedoch nicht erbracht. *Chen et al.* geben die Substanz als (2*R*, 4*R*)-1,2,4-Trihydroxynonadecan an.<sup>[88]</sup> Sie ermitteln außerdem eine antimykobakterielle Aktivität mit einem MIC von 24.9 µg/ml für **A-3** gegen *M. tuberculosis* H<sub>27</sub>R<sub>v</sub>.

Da die endgültige Konfiguration von 1,2,4-Triol **A-3** nicht vollständig geklärt ist, wurde sowohl das *anti*- wie auch das *syn*-Produkt synthetisiert, so dass durch Abgleich mit den NMR-Daten der isolierten Verbindung eine abschließende Bewertung getroffen werden kann. Dies verdeutlicht außerdem erneut die Flexibilität der entwickelten Methode, da beide Formen ohne weiteres zugänglich sind. Leider kann dadurch nur die relative Konfiguration ermittelt werden. Ein Drehwert der isolierten Verbindung

fehlt, so dass keine Aussage über die Absolutkonfiguration an dieser Stelle gemacht werden kann.

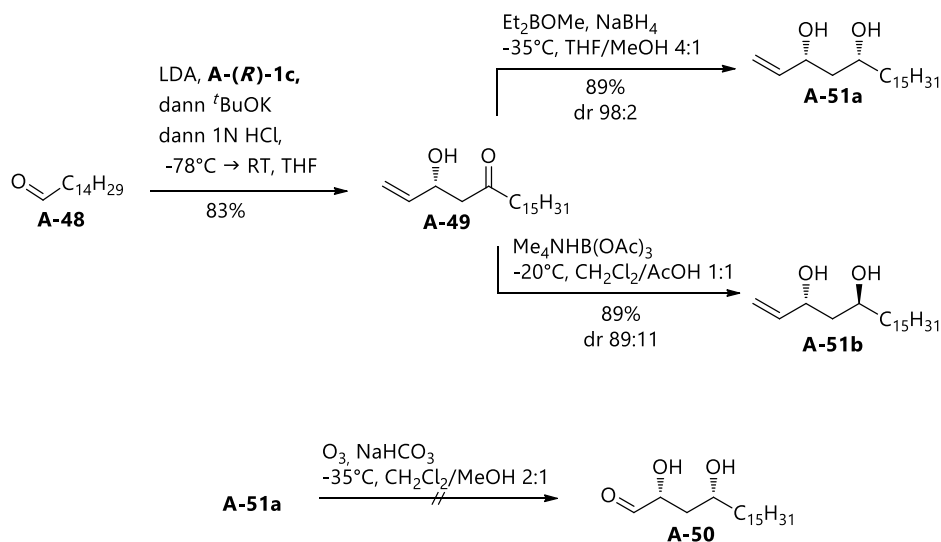


Schema 24: Retrosynthese von 1,2,4-Triol **A-3**.

Betrachtet man 1,2,4-Triol **A-3**, so wird schnell klar, dass dieses mit der entwickelten Synthese sehr schnell aus dem Aldehyd **A-48** synthetisiert werden kann (Schema 24). Nach Erhalt des Aldehydes **A-50** wäre nur noch eine abschließende Reduktion zum primären Alkohol und damit 1,2,4-Triol **A-3** notwendig. Prinzipiell sollte dabei auf die Acetonid-Schützung verzichtet werden können, was letztlich eine vier-stufige Synthese bedeuten würde.

Tatsächlich bringt die Umsetzung von Pentadecanal **A-48** mit dem Baustein **A-(R)-1c** das gewünschte β-Hydroxyketon **A-49** in 83% Ausbeute (Schema 25). Kleine Änderung bezüglich der Durchführung mussten jedoch vorgenommen werden. So zeigte sich, dass die optimale Reaktionszeit des Aldehydes **A-48** mit dem deprotonierten Baustein **A-1c** bei 30 Min. liegt (1.5 Std. bei der Modellsubstanz). Dieser Substrateffekt auf die Reaktion konnte in gewissen Maße bereits bei vorherigen *Horner-Wittig*-Reaktion beobachtet werden, sobald der verwendete Aldehyd ausgetauscht wurde (siehe dazu Kapitel I.2.2.). Die nachfolgende Reduktion wurde sowohl *syn*- wie auch *anti*-selektiv durchgeführt. Die *syn*-Reduktion mit Diethylmetoxyboran und Natriumborhydrid lieferte das gewünschte *syn*-Diol **A-51a** in 89% Ausbeute mit einer Selektivität von dr = 98:2 (*syn/anti*). Entsprechend konnte das *anti*-Diol **A-51b** mittels Reduktion mit Triacetoxyborhydrid in 89% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 89:11 (*anti/syn*) erhalten werden. Wie schon bei der Modellsubstanz war die Selektivität der *anti*-Reduktion etwas geringer als bei der entsprechenden *syn*-Reduktion. Kleinere Änderung bezüglich der Reaktionsbedingungen aufgrund des Substrates mussten

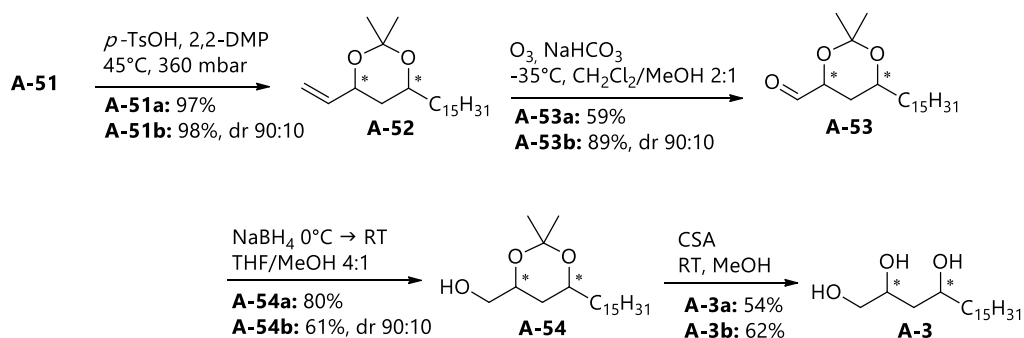
auch hier vorgenommen werden. So konnte die *syn*-Reduktion bei max.  $-35^{\circ}\text{C}$  durchgeführt werden, da ansonsten das Edukt nicht in Lösung gebracht werden konnte. Bei der *anti*-Reduktion führte diese Eigenschaft zusammen mit der Essigsäure dazu, dass die Reaktion bei  $-20^{\circ}\text{C}$  über drei Tage durchgeführt werden musste, um noch eine ausreichend gute Selektivität zu erreichen. Die nun folgende Ozonolyse von **A-51a** zu Aldehyd **A-50a** lieferte zwar selektiv ein Produkt, bei diesem handelt es sich jedoch nicht um den gewünschten Aldehyd, sondern dessen Hydrat, welches auch nur in 26% Ausbeute isoliert werden konnte. Hinzu kommt, dass sich das Diastereomerenverhältnis auf 2:1 verändert hat. Diese Beobachtung stimmt mit einer späteren überein, bei der festgestellt wurde, dass eine säulenchromatorische Reinigung dieser Stufe (aller Aldehyde) unter Verwendung von Triethylamin im Laufmittel zum Verlust der stereochemischen Information führt. Dieses wurde zwar an dieser Stelle nicht verwendet verdeutlicht aber, dass ein möglicher Verlust der stereogenen Information hier auftreten kann. Auch bei dieser Reaktion mussten Änderungen gegenüber der allgemeinen Methode bezüglich der Temperatur vorgenommen werden. So wurde die Reaktion bei  $-35^{\circ}\text{C}$  statt  $-78^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.



Schema 25: Erste Stufen der Synthese von 1,2,4-Triol **A-3** in zwei diastereomeren Formen.

Um den genannten Problemen auszuweichen, wurde wieder auf die Schützung der beiden Diol **A-51a** und **A-51b** zurückgegriffen. Dies gelang in beiden Fällen mit guter

bis sehr guter Ausbeute (Schema 26). Im Fall des *syn*-Diols **A-51a** mit 97% Ausbeute zum geschützten Diol **A-52a**, im anderen Fall mit 98% Ausbeute zu **A-52b** (dr 90:10). So konnte auch hier die relative Konfiguration nach *Rychnovsky et al.* bestätigt werden.<sup>[81]</sup> Es zeigte sich, dass die Umsetzung besser verläuft, wenn das Edukt zuvor in wenig Dichlormethan vorgelöst wird, welches zuerst unter vermindertem Druck entfernt wird, bevor die eigentliche Reaktion bei 360 mbar fortgeführt wird.



Schema 26: Darstellung des 1,2,4-Triols **A-3a** und **A-3b**.

Die Ozonolyse von **A-52a** zu Aldehyd **A-53a** gelang nun in 59% Ausbeute. Ein Verlust der stereogenen Information wurde diesmal nicht beobachtet. Die Umsetzung von **A-52b** zu **A-53b** verlief mit 89% Ausbeute (dr 90:10) deutlich besser. Reduktion des Aldehydes zum primären Alkohol verlief für **A-54a** in 80% Ausbeute und für **A-54b** in 61% Ausbeute. Als letzten Schritt blieb die Entschützung des Acetonides. Diese wurde durch katalytische Mengen Camphersulfonsäure erreicht, wobei sich 54% Ausbeute für (2*R*,4*R*)-1,2,4-Triol **A-3a** und 62% Ausbeute für (2*R*,4*S*)-1,2,4-Triol **A-3b** ergaben.

Wie aus Tabelle 3 erkennbar, zeigen die beiden Sätze an <sup>13</sup>C-Signalen des *syn*-Triols **A-3a** und des *anti*-Triols **A-3b** einen signifikant Unterschied in den beiden Kohlenstoff-Atome welche jeweils die Hydroxy-Gruppe in 4-Position (Eintrag 1 und 2) gebunden sind. Die Werte liegen gut 2 ppm voneinander entfernt. Dies bestätigt deutlich, dass es sich bei der isolierten Substanz um das entsprechende *syn*-Diol handelt. Leichte Abweichungen finden sich im Bereich des C<sub>15</sub>-Restes (Einträge 7 bis 14). Im <sup>13</sup>C-NMR überlappen viele Signale dieser Gruppe.



Tabelle 3: Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR Daten der isolierten Substanz und den synthetisch hergestellten 1,2,4-Triolen **A-3a** und **A-3b**.

Eintrag	$^{13}\text{C}$ -NMR <sup>a</sup> Ref. [51] 75 MHz, $\delta$ [ppm]	$^{13}\text{C}$ -NMR <sup>a</sup> <b>A-3a</b> 101 MHz, $\delta$ [ppm]	$^{13}\text{C}$ -NMR <sup>a</sup> <b>A-3b</b> 101 MHz, $\delta$ [ppm]
1	72.62	72.74	69.90
2	72.50	72.68	69.61
3	66.78	67.00	67.12
4	38.96	39.21	39.22
5	38.31	38.52	37.86
6	31.91	32.08	32.19
7	29.67	29.85	29.85
8	29.58	29.82	29.83
9	29.35	29.81	29.82
10	-	-	29.79
11	-	29.74	29.76
12	28.95	29.51	29.51
13	25.30	25.47	25.89
14	25.31	-	-
15	22.69	22.85	22.84
16	14.10	14.27	14.21

<sup>a</sup> Spektrum in  $\text{CD}_3\text{OD}$  aufgenommen.

Die Anzahl der erkennbaren Signale variiert hier mit der Auflösung der verwendeten Geräte. Der Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Daten lässt keine genaue Zuordnung zu. Generell kann jedoch gesagt werden, dass Art und Lage der Signale in allen drei Fällen nahezu identisch ist (mit kleinen Abweichungen im Fall des *anti*-Diols). Insgesamt konnten damit die beiden 1,2,4-Triole **A-3a** und **A-3b** in jeweils sechs Stufen in 18% Gesamtausbeute für **A-3a** bzw. 24% Gesamtausbeute für **A-3b** hergestellt werden. Der Vergleich der NMR-Daten lässt darauf schließen, dass es sich bei dem aus der Avocado-Frucht isoliertem Produkt um das *syn*-Diol handelt. Die Absolutkonfiguration kann jedoch ohne Drehwert nicht bestätigt werden. Sollten noch einmal Versuche zur Ozonolyse gestartet werden, ließen sich unter Umständen die Schritte der Schützung und Entschützung umgehen. Vor allem der letzte Schritt beeinflusst die Gesamtausbeute sehr. Trotzdem wird durch diese kurze Reaktionssequenz verdeutlicht wie schnell sich Polyketid-Strukturen mit der entwickelten Methode herstellen lassen.

#### *Synthese von (+)-Cryptocaryol A (A-4)*

#### *Hintergrund*

*(+)-Cryptocaryol A (A-4)* gehört zu einer Reihe von Sekundärmetaboliten, die aus verschiedenen Pflanzen der Gattung *Cryptocarya* stammen. Die *Cryptocarya* gehören zu den immergrünen Lorbeergewächsen. Sie finden sich in vielen tropischen bis subtropischen Gebieten von Südamerika, Afrika, Indonesien und Australien. Die Gattung enthält um die 350 verschiedenen Arten. Viele der aus diesen Pflanzen isolierten Verbindungen enthalten 5,6-Dihydro- $\alpha$ -Pyranon-Systeme, sowie 1,3-Polyoleinheiten. Bekannte Vertreter sind *Kurzilacton (A-55)*,<sup>[89]</sup> *Strictofolion*,<sup>[90]</sup> *Obolactone (A-56)*,<sup>[91]</sup> *Rugulacton*,<sup>[92]</sup> *Passifloricin A (A-57)*<sup>[93]</sup> und *Cryptofolion* (Abb. 8).<sup>[94]</sup> Die Strukturähnlichkeit ist eindeutig erkennbar und kann mit einer ähnlichen Biosynthese erklärt werden. *(+)-Cryptocaryol A (4)* wurde 2011 von *Gustafson et al.* aus tropischen Bäumen (Papua New Guinea) der *Cryptocarya* Familie isoliert und charakterisiert.<sup>[56]</sup>

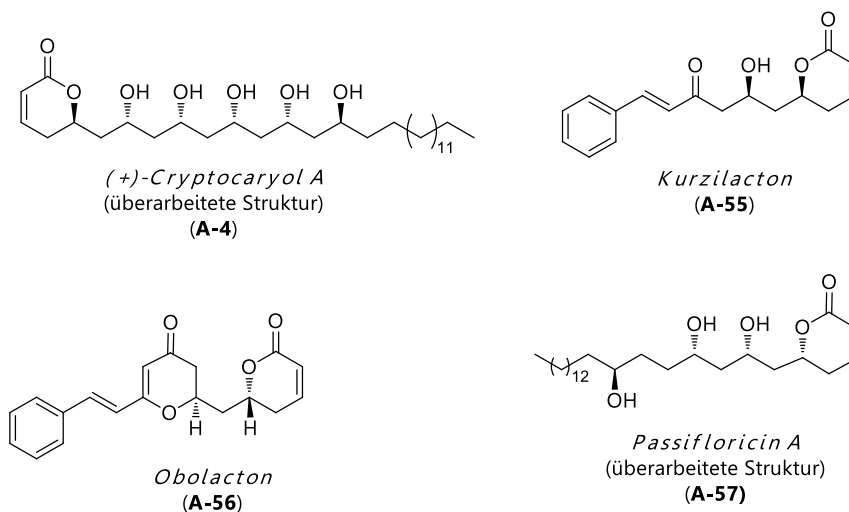


Abbildung 8: Beispiele von Polyketiden, die aus Pflanzen der Familie *Cryptocarya* isoliert wurden.

Die Substanz wurde im high-throughput Screening auf der Suche nach möglichen Stabilisatoren von Pdc4 (programmed cell death 4) entdeckt. Pdc4 ist ein Tumorsuppressor-Protein, welches als neues Target für mögliche Krebstherapien untersucht wird. Es ist beteiligt an der Zellwachstumsregulation und damit auch beteiligt an der Apoptose (Zelltod). Seine Anwesenheit verringert außerdem die durch Tumore angeregte neoplastische Transformation von Zellen. Beobachtet wurde eine reduzierte Menge dieser Substanz in verschiedenen Krebszellen (Lunge, Leber, Eierstöcke, Gehirn). *Rapamycin* ist ein bekannter Stabilisator für Pdc4 und zeigt außerdem synergetische Effekte mit einigen Krebstherapeutika.<sup>[95]</sup> Da es jedoch auch immunsuppressive Eigenschaften hat, wird nach passenden Alternativen geforscht. **(+)-Cryptocaryol A (A-4)** zeigt stabilisierende Effekte auf Pdc4 und vermindert dessen Degeneration. Nähere Studien dazu wurden von *O'Doherty et al.* durchgeführt,<sup>[96]</sup> darunter auch Studien zur Zytotoxizität an drei Zelllinien (MCF-7  $IC_{50} = 8.1 \mu M$ , HAT-29  $IC_{50} = 4.2 \mu M$ , H460  $IC_{50} = 5.4 \mu M$ ). Der Vergleich mit Bruchstücken von **(+)-Cryptocaryol A** ohne Pyranon-Ring zeigten kaum Unterschiede in ihrem Pdc4-stabilisierenden Effekt, jedoch deutliche Unterschiede in ihrer Zytotoxizität (Faktor 10 weniger zytotoxisch als mit Pyranon-Ring). Synergistische Effekte von **(+)-Cryptocaryol A (A-4)** mit verschiedenen Krebsmedikamenten (CPT, DIG) konnten nicht nachgewiesen werden.

Nach der Isolierung von (+)-*Cryptocaryol A* (**A-4**) folgte 2013 die erste Totalsynthese von *Mohapatra et al.* mit 28 Stufen und fälschlicher Strukturbestätigung.<sup>[97]</sup> Kurz darauf brachten *O'Doherty et al.* eine 23-stufige Synthese von (+)-*Cryptocaryol A* heraus (Schema 27),<sup>[98]</sup> bei der gezeigt werden konnte, dass die vorgeschlagene Struktur fehlerhaft ist. So wurde im ersten Strukturvorschlag das stereogene Zentrum an C6 falsch bestimmt. Außerdem handelt es sich um das Enantiomer der isolierten Verbindung (Abb. 9).

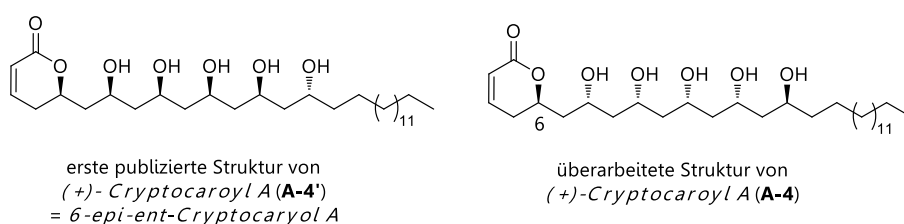
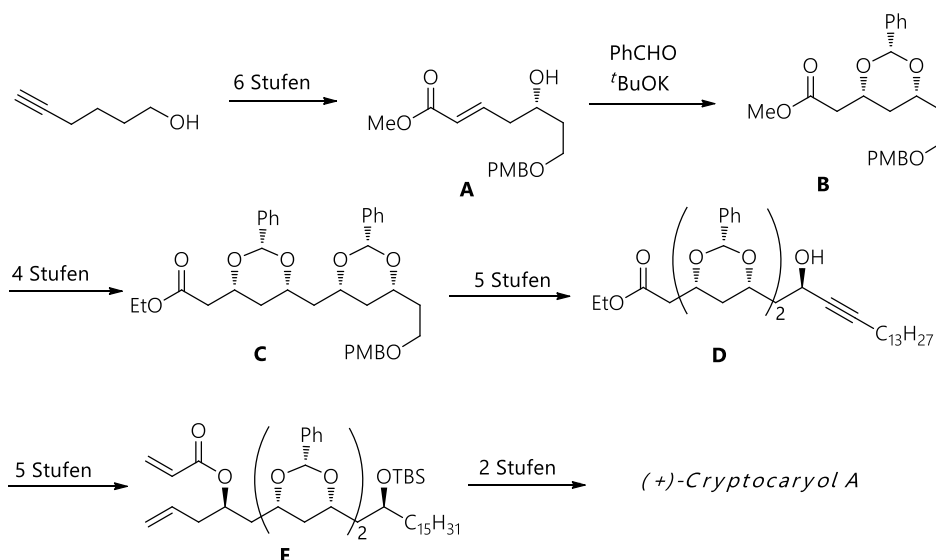


Abbildung 9: Strukturüberarbeitung von (+)-*Cryptocaryol A* (**A-4**).

*O'Doherty et al.* stellten außerdem *Cryptocaryol B*, sowie kleine Bruchstücke des Moleküls her, mit welchen später die beschriebenen Zytotoxizitäts-Tests veröffentlicht wurden.<sup>[96]</sup>

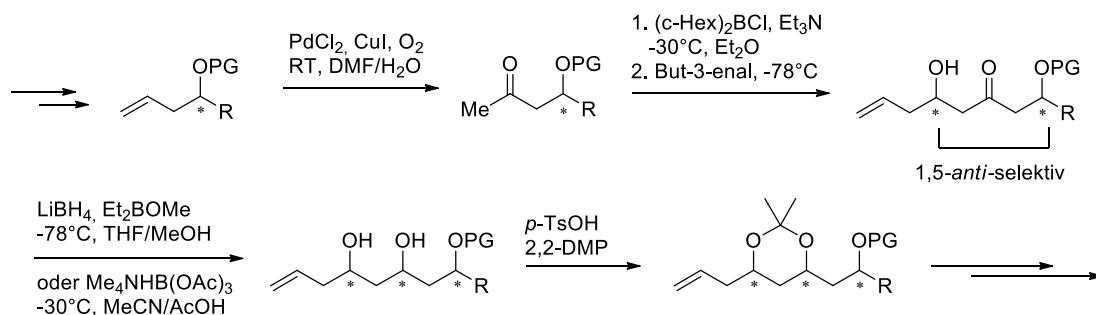


Schema 27: Totalsynthese von (+)-*Cryptocaryol A* nach *O'Doherty et al.*

Die insgesamt 23 Stufen umfassende Synthese beginnt mit dem kommerziell erhältlichen 5-Hexenyl-1-ol, welches in einer fünfstufigen Sequenz, darunter *Sharpless*-

Dihydroxylierung<sup>[99]</sup> und Pd-katalysierter Reduktion einer der beiden Hydroxy-Funktionalitäten zum enantiomerenreinen Alkohol **A** führt. Durch Acetal-Bildung nach *Evans et al.* kann das *syn*-Diol **B** erhalten werden.<sup>[100]</sup> Eine weitere Sequenz von vier Stufen bestehend aus Reduktion, *Leighton*-Allylierung,<sup>[101]</sup> *Grubbs*-Metathese<sup>[102]</sup> und erneut Acetal-Bildung nach *Evans et al.* liefert das Pentaol **C**. Dieses wird in fünf weiteren Stufen, darunter Oxidation und selektiver Reduktion nach *Noyori et al.*,<sup>[103]</sup> in das Alkin **D** überführt. Nach vollständiger Reduktion des Alkins zum Alkan, sowie Überführung des Esters in den Homoallylalkohol, erneut mittels *Leighton*-Allylierung, und Veresterung mit Acrylsäure kann die Vorstufe **E** erhalten werden. Die finale Ringschlussmetathese mit *Grubbs* I Katalysator und vollständige Entschützung liefert letztlich (+)-*Cryptocaryol A*.

Im Laufe der hier vorgestellten Arbeit erschienen weitere Totalsynthesen von *Cossy et al.* mit 20 Stufen,<sup>[104]</sup> sowie die Totalsynthese des enantiomeren (-)-*Cryptocaryol A* von *Dias et al.* mit der bis *dato* schnellsten Synthese mit 17 Stufen.<sup>[105]</sup> Die Synthese von *Dias* beginnt mit enantiomerenreinen (*R*)-4-Penten-2-ol, welches die erste stereogene Information für das Molekül mitliefert (Schema 28). Die weiteren stereogenen Zentren wurden über eine je vierstufige, iterative Sequenz aus *Wacker*-Oxidation,<sup>[106]</sup> Bor-vermittelter Aldol-Reaktion,<sup>[107]</sup> stereoselektiver Reduktion und Schützung aufgebaut. Abschließende Arbeiten enthalten die Einführung des C<sub>15</sub>-Restes über gerichtete Aldol-Reaktion und die Lacton-Bildung über *Ando*-Olefinierung.<sup>[108]</sup>



Schema 28: Iterative Sequenz in der Synthese von (-)-*Cryptocaryol A* nach *Dias et al.*<sup>[105]</sup>

Limitierender Faktor dieser iterativen Sequenz stellt momentan die 1,5-*anti*-induzierte Aldol-Reaktion dar. Zwar ist diese Methode hier erfolbringend, dennoch lässt sich damit nicht jedes Muster an stereogenen Zentren bilden, so dass die Methode noch nicht universell anwendbar ist. Entsprechende Arbeiten zur 1,5-*syn*-induzierten Aldol-Reaktion wurden bereits begonnen,<sup>[109]</sup> jedoch bewegen sich die Selektivitäten bei großen Substituenten ( *tert*-Butyl, Trifluor- oder Trichlor-) in  $\beta$ -Position im Bereich von 60-80% für das *syn*-Produkt. Bessere Ergebnisse lieferte die Kombination mit Silylschutzgruppen.<sup>[110]</sup> Die Anwendbarkeit auf reale Systeme bleibt jedoch abzuwarten.

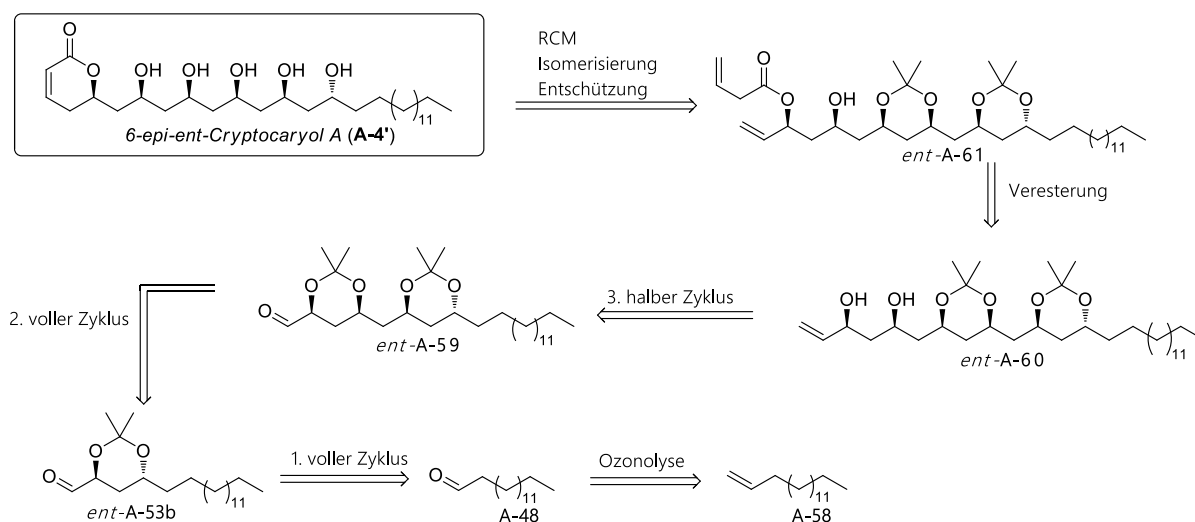
### *Erster Syntheseansatz*

#### Hinweis:

Die vorliegende Arbeit zur Totalsynthese von (+)-*Cryptocaryol A* wurde Ende 2012/Anfang 2013 begonnen, einem Zeitpunkt zu dem die Strukturrevision von *O'Doherty et al.* noch nicht vorlag. Aus diesem Grund beginnen die getesteten Reaktionen mit der „falschen“ Verbindung. Diese sind entsprechend mit dem Hinweis „*ent*“ für das Enantiomer gekennzeichnet. Im Laufe der Arbeit wurde die Zielstruktur geändert.

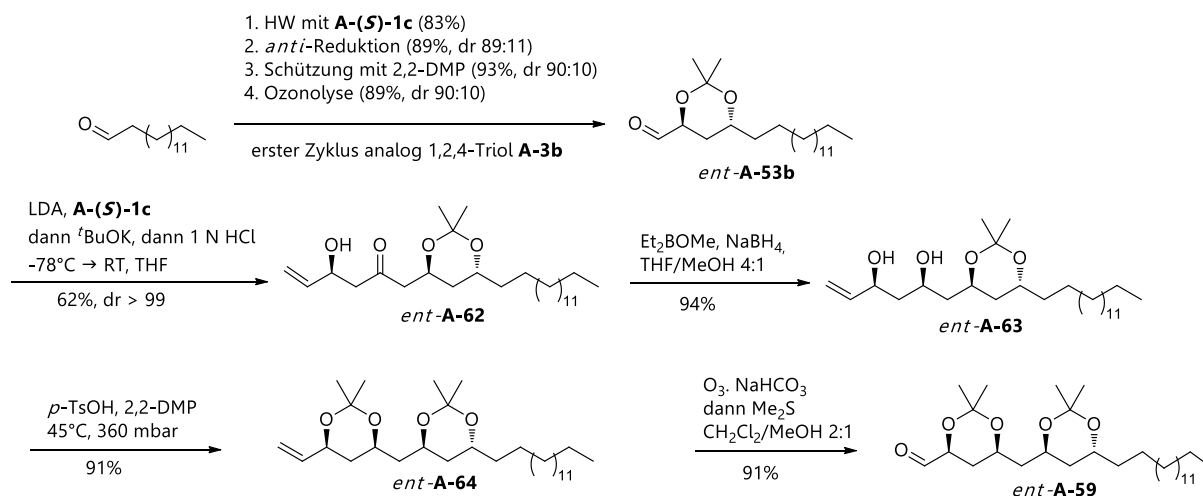
-----

Betrachtet man *6-epi-ent-Cryptocaryol A* (**A-4'**) unter retrosynthetischem Standpunkt unter Einbeziehung der oben entwickelten Methode, so ergibt sich schnell, dass insgesamt drei iterative Zyklen notwendig sind zum Aufbau des Polyol-Grundgerüsts ausgehend von Pentadecan-1-al **A-48**. (Schema 29) Dieses ist kommerziell erhältlich, kann jedoch auch kostengünstiger aus Hexadec-1-en **A-58** durch Ozonolyse hergestellt werden.



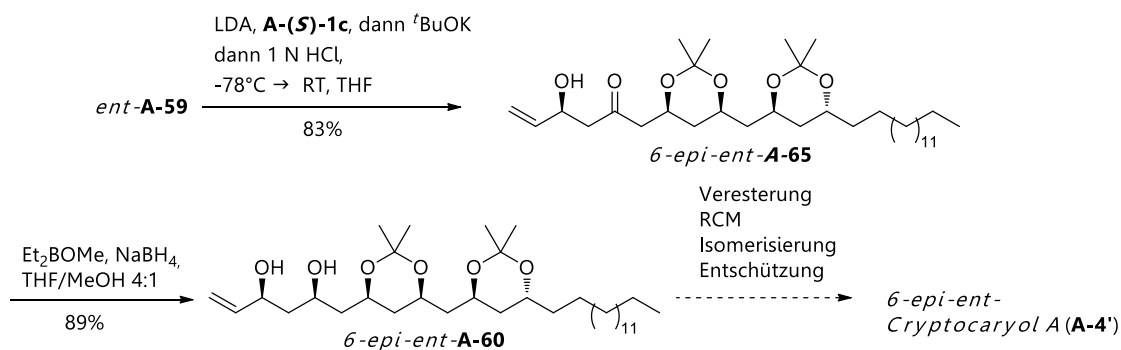
Schema 29: Retrosynthese zu 6-*epi-ent*-Cryptocaryol A (**A-4'**).

In der Tat stimmen die ersten vier Schritte mit der Synthese des zuvor beschriebenen 1,2,4-Triols **A-3b** überein, außer dass es sich hierbei um das Enantiomer handelt. Damit konnten diese analog durchgeführt werden, jedoch musste für die *Horner-Wittig* Reaktion der entsprechend andere Baustein (*S*)-**1c** verwendet werden. Signifikant durch alle Reaktionen zieht sich auch hier wieder die verminderte Löslichkeit der Verbindungen bei tiefen Temperaturen bedingt durch den C<sub>15</sub>-Alkylrest. Auch in den folgenden Stufen mussten daher Anpassungen an die aus der Methoden entwickelten Reaktionen gemacht werden. Nach Erhalt des Aldehydes *ent*-**A-53b** wurde dieser ein weiteres Mal mit dem Baustein **A-(S)-1c** umgesetzt. Dies verlief auch nach mehreren Versuchen nur in 62% Ausbeute zu Produkt *ent*-**A-62** und benötigte im Vergleich zur ersten *Horner-Wittig*-Reaktion deutlich länger (1.5 Std. statt 0.5 Std.). Die nachfolgende *syn*-Reduktion zum Diol *ent*-**A-63** verlief mit 94% und 98:2 d.r. sehr gut. Anschließende Schützung zum Acetonid *ent*-**A-64** und Ozonolyse zum Aldehyd *ent*-**A-59** beendeten den zweiten iterativen Zyklus mit jeweils 91% Ausbeute (Schema 30). Die dritte *Horner-Wittig*-Reaktion, ebenfalls mit Baustein **A-(S)-1c**, liefert das  $\beta$ -Hydroxyketon 6-*epi-ent*-**A-64** in sehr guter Ausbeute von 83%.



Schema 30: Erster und zweiter iterativer Zyklus zur Synthese von 6-*epi-ent*-Cryptocaryol A (**A-4'**).

Auch die nachfolgende *syn*-Reduktion zum Diol 6-*epi-ent*-**A-67** verlief mit 89% Ausbeute erfolgreich. So konnte der eigentliche, iterative Teil von 6-*epi-ent*-Cryptocaryol A (**A-4'**) beendet werden und dies in nur 10 Stufen mit sechs 1,3-Alkoholen in Folge (Schema 31).

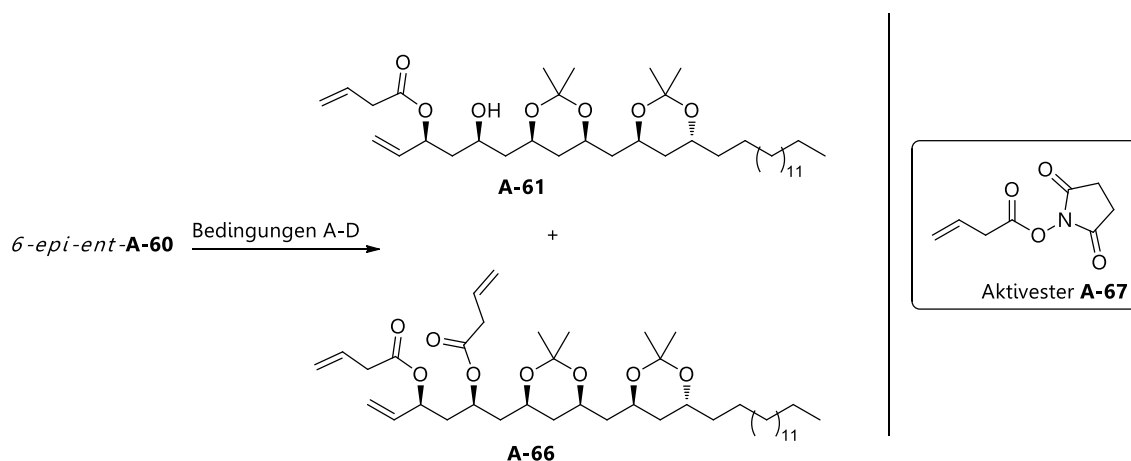


Schema 31: Abschluss der iterativen Sequenz mit geplanten finalen Schritten zu 6-*epi-ent*-Cryptocaryol A (**A-4'**).

Die Synthese des 1,3-Polyol-Teils verlief ohne Probleme. Erst die finalen Schritte zum Cryptocaryol A brachten ungeplante Schwierigkeiten mit sich. Die Synthese des Lactons über *Steglich*-Veresterung,<sup>[111]</sup> Ringschlussmetathese<sup>[112]</sup> gefolgt von Isomerisierung und Entschützung war bereits in der Arbeitsgruppe *Kirsch* bei der Synthese von *Rugulacton* verwendet worden und sollte hier analog wiederholt werden.<sup>[41]</sup>



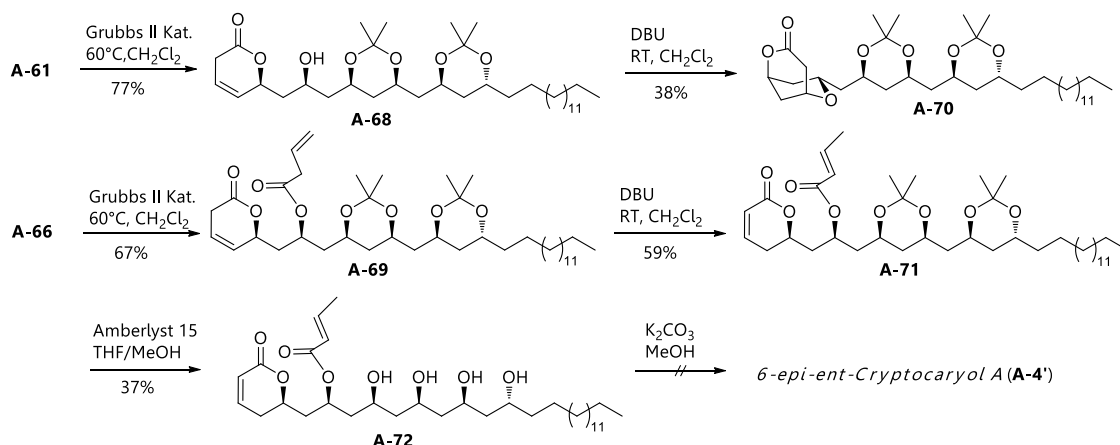
Entscheidender Unterschied ist hier jedoch, dass zwei freie Hydroxy-Funktionen im Edukt *6-epi-ent-A-60* vorliegen. Es konnte jedoch in der Synthese von *Polycavernoside A* bereits erfolgreich gezeigt werden, dass Allylalkohole bevorzugt gegenüber anderen sekundären Alkoholen verestert werden können.<sup>[113]</sup> *Steglich*-Bedingungen mit DCC und DMAP lieferten jedoch eine Mischung aus dem mono-substituierten **A-61** und dem di-substituierten Produkt **A-66** in 21% und 22% Ausbeute. Wie gewünscht erfolgte die Veresterung bevorzugt am Allylalkohol. Verschiedene Bedingungen wurden getestet, wobei auch die Möglichkeit in Betracht gezogen wurde, Produkt **A-66** für die weitere Synthese zu nutzen. Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, brachte in der *Steglich*-Reaktion die Verwendung von 2-facher Menge an Äquivalenten der Reagenzien nicht wie erwartet eine Steigerung an di-substituiertem Produkt **A-66**, sondern entgegengesetzt eine bessere Ausbeute für das mono-substituierte Produkt **A-61** (Eintrag 2). Eine weitere Steigerung der Äquivalente dagegen lieferte weniger Produkt (Eintrag 4). Die Reduktion der Temperatur bei Zugabe der Vinyllessigsäure in Eintrag 2 führte lediglich zur geringeren Bildung von **A-66**.<sup>[43]</sup> Alternative Bedingungen nach *Yamaguchi et al.* lieferten mit normaler Äquivalent-Menge sowie doppelter Menge selektiv das di-substituierte Produkt **A-66**,<sup>[114]</sup> wobei mehr Äquivalente zur schlechteren Ausbeute führten. Da auch mit diesen Bedingungen maximal 51% Ausbeute erreicht wurden (Eintrag 5), wurden zwei weitere Methoden zur Veresterung getestet. Jedoch brachte weder der Einsatz von NBS,<sup>[115]</sup> noch die direkte Verwendung des sonst *in situ* generierten Aktivesters **A-67** einen Umsatz bei dieser Reaktion.<sup>[116]</sup> In beiden Fällen wurde das Edukt in 84% wieder isoliert (Eintrag 7 und 8). Nach Herstellung des mono-substituierten Produktes **A-61** und dem di-substituierten Produkt **A-61** (41%, Eintrag 2 und 51%, Eintrag 5) wurde sich nachfolgend mit der Ringschlussmetathese zu **A-68** und **A-69** beschäftigt. Da ein möglicher gebildeter Sechsring bevorzugt sein sollte gegenüber einem möglichen Achtring, wurde der zweite Substituent in **A-61** lediglich als Schutzgruppe betrachtet (Schema 32). So konnte sowohl **A-61**, wie auch **A-66** erfolgreich mittels Grubbs II Katalysator zu **A-68** bzw. **A-69** in 77% und 67% überführt werden. Wie erwartet wurde im Fall von **A-61** keine Bildung eines Achtrings beobachtet.

Tabelle 4: Versuche zur Veresterung von Diol 6-*epi-ent*-**A-60**


Eintrag	Bedingung <sup>a</sup>	Multiplikator Äquivalente	Ausbeute <b>A-61</b> [%]	Ausbeute <b>A-66</b> [%]	Edukt <b>A-60</b> [%]
1	A	1	21	22	11
2	A	2	41	-	-
3	A <sup>b</sup>	1	21	18	-
4	A	4	30	26	-
5	B	1	-	51	-
6	B	2	-	35	-
7	C	1	-	-	84
8	D	1	-	-	84

<sup>a</sup>Bedingungen: **A**: 0.2 Äq. DMAP, 1.2 Äq. VAA, 1.3 Äq. DCC, 0.1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. **B**: 1 Äq. VAA, 2.1 Äq. 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, 3.4 Äq. DMAP, 8.8 Äq. NEt<sub>3</sub>, 0.05 M in Toluol. **C**: 1 Äq. VAA, 1.1 Äq. Pyridin, 1.1 Äq. PPh<sub>3</sub>, 1.1 Äq. NBS, 4 Å MS, 0.04 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. **D**: 1 Äq. Aktivester **A-67**, 0.05 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Zugabe von VAA bei 0°C anstatt RT.

Die Isomerisierung zum bevorzugten  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigtem System wurde unter Verwendung von DBU in 60% Ausbeute für **A-69** zu **A-71** erreicht. Im Fall von **A-68** kam es jedoch nicht nur Isomerisierung, sondern zur Ausbildung eines bicyclischen Systems **A-71** mit 38% Ausbeute.



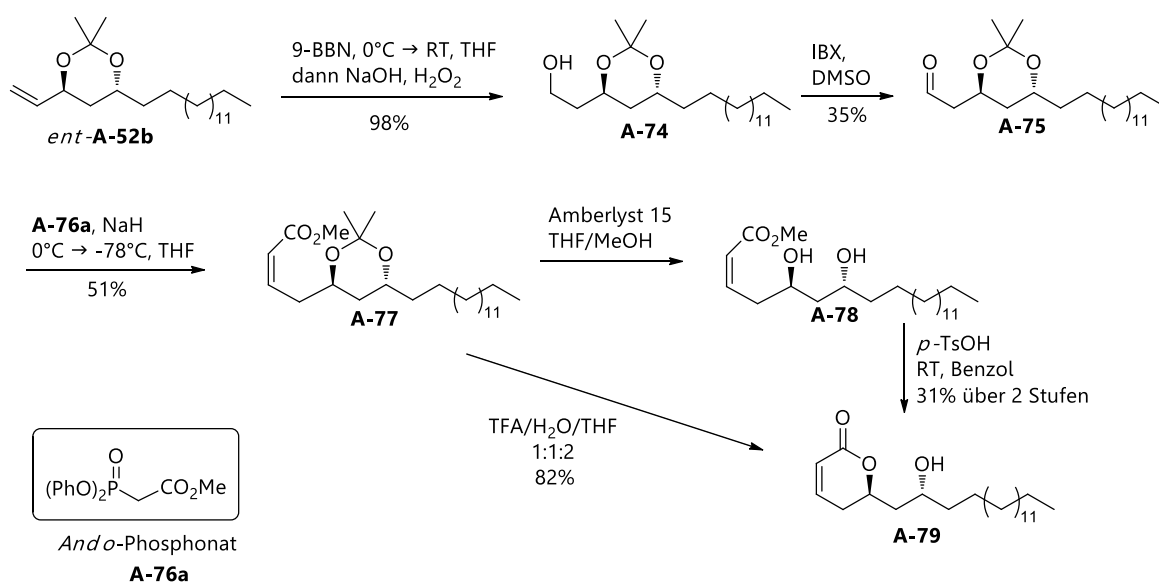
Schema 32: Versuche zu den finalen Schritten von 6-epi-ent-Cryptocaryol A (**A-4'**).

Dieses entstand durch den nucleophilen Angriff des freien Alkohols auf das ungesättigte System, wie es schon im Fall von *Polyrhacitide A* beschrieben wurde.<sup>[43]</sup> An dieser Stelle zeigte es sich als praktisch, dass im Fall von **A-69** schon eine ungeplante Schutzgruppe vorlag. Leider zeigte sich im Folgenden, dass zwar die Acetonide erfolgreich mit 45% unter Verwendung von Amberlyst 15 entfernt werden konnten, der freie Ester **A-72** jedoch nicht unter basischen Bedingungen verseift werden konnte. Stattdessen kam es zur Zersetzung der Substanz.

### Zweiter Syntheseansatz

Nachdem der ursprüngliche Plan zur Synthese von (+)-*Cryptocaryol A* (**A-4**) auf den letzten Stufen scheiterte, musste eine alternative Sequenz entwickelt werden. Dazu wurden Vorarbeiten mit einer Modell-Substanz ausgehend von dem Acetonidgeschützten Diol *ent-A-52b* begonnen. Der alternative Plan beinhaltet die Hydroborierung der Doppelbindung,<sup>[117]</sup> anschließende Oxidation zum Aldehyd, *Ando-Olefinierung*,<sup>[108]</sup> gefolgt von Entschützung mit gleichzeitigem Ringschluss (Schema 33). Die Hydroborierung zum primären Alkohol **A-73** gelang mit sehr guten Ausbeuten von 98%. Dagegen konnte für die Überführung von **A-74** in den Aldehyd **A-75** lediglich 35% Ausbeute erreicht werden. Spätere Untersuchungen sollten jedoch zeigen, dass die Charge an IBX fehlerhaft war, worauf die verminderte Reaktivität

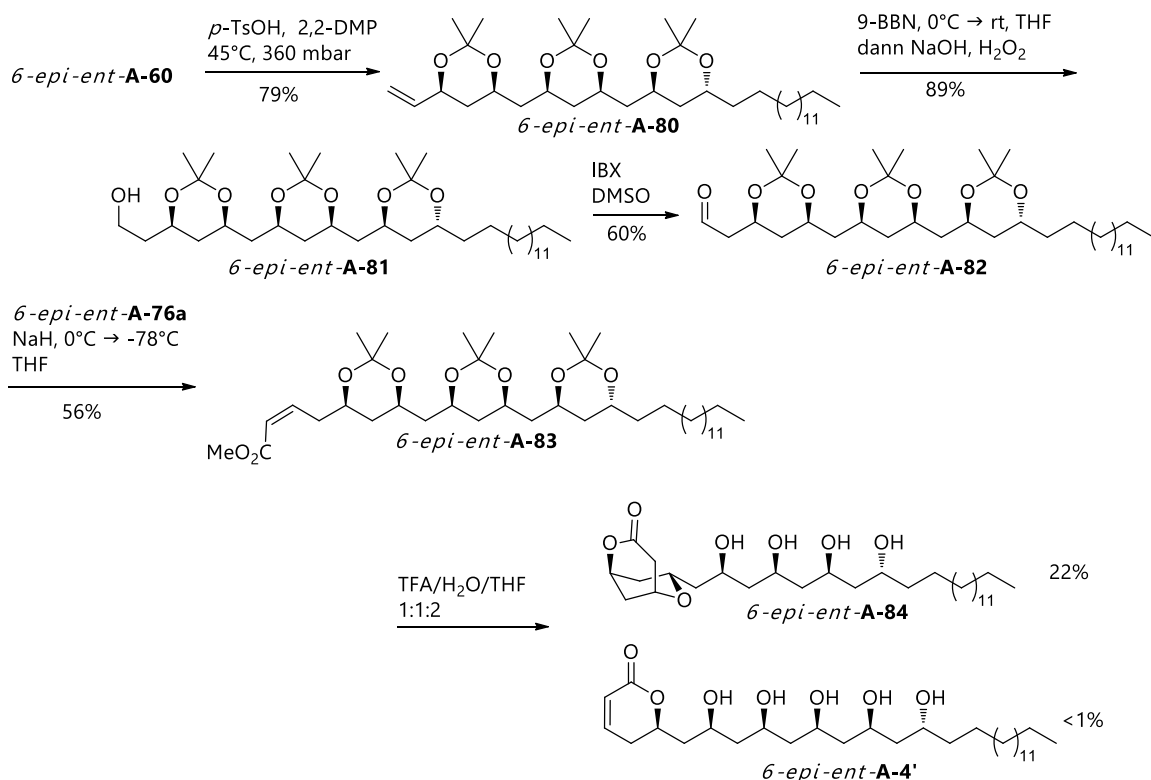
zurückzuführen ist. Zur Bildung des *E*-Alkens wurde im ersten Anlauf die einfachste Form des *Ando*-Phosphonates **A-76a** entsprechend der Literatur hergestellt und verwendet.<sup>[108]</sup> Auf diese Weise konnte das Produkt **A-77** erfolgreich mit 51% Ausbeute vollständig *E*-selektiv hergestellt werden. Behandlung mit Amberlyst 15 in einer THF/MeOH-Mischung lieferte leider nicht wie erhofft das Naturstoff-Analoga **A-79**, sondern entfernte nur die Acetonid-Schutzgruppe (**A-78**). Direkte Umsetzung des Rohproduktes mit *p*-TsOH in Benzol lieferte dann die Zielsubstanz **A-79** in 31% Ausbeute über zwei Stufen. Eine alternative Umsetzung mit einem TFA/Wasser/THF-Gemisch (1:1:2) dagegen brachte direkt die Zielverbindung **A-79** in einer deutlich besseren Ausbeute von 82%.



Schema 33: Alternativer Abschluss der Totalsynthese gezeigt an *ent*-**A-52b** als Modell-Substanz.

Nachdem mit Hilfe der Modellsubstanz eine Alternative für die Synthese von *6-epi-ent-Cryptocaryol A* (**A-4'**) gefunden werden konnte, wurde diese am Naturstoff getestet (Schema 34). Entsprechend wurde das freie Diol *6-epi-ent*-**A-60** ebenfalls als Acetonid in 79% Ausbeute geschützt (*6-epi-ent*-**A-80**) und anschließend mit 9-BBN in den primären Alkohol *6-epi-ent*-**A-81** überführt. Dies gelang in 89% Ausbeute. Die nachfolgende IBX-Oxidation gelang diesmal etwas besser mit 60% Ausbeute zu *6-epi-ent*-**A-82**. *Ando*-Olefinierung lieferte die Vorstufe *6-epi-ent*-**A-83** zum

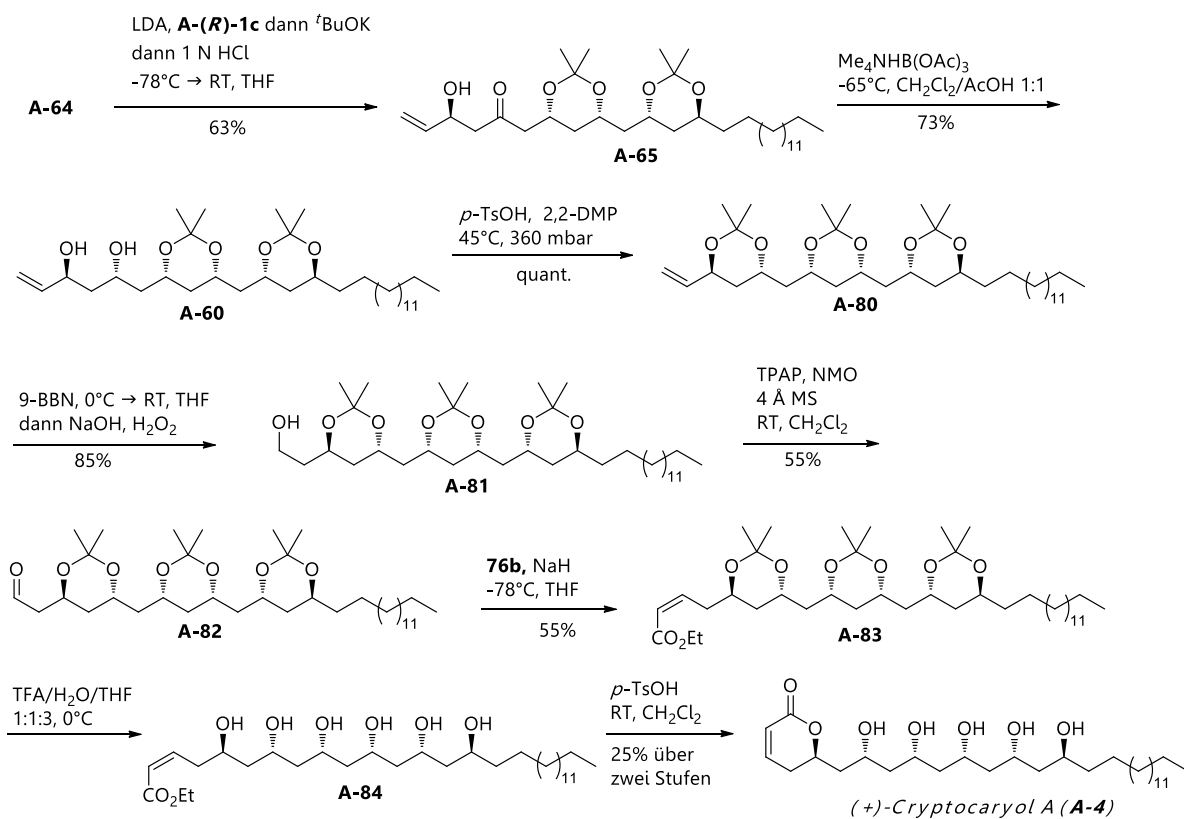
Naturstoff. Die Umsetzung mit der zuvor ermittelten besseren Variante mit TFA/Wasser/THF zeigte erst bei längerer Reaktionszeit Produktbildung. Jedoch handelte es sich dabei nicht wie erhofft um *6-epi-ent-Cryptocaryol A (A-4')*, sondern erneut hatte sich eine bicyclische Verbindung *6-epi-ent-A-84* in 22% gebildet. Es konnte jedoch eine zweite Spezies **A-4'** isoliert werden, die mit der von *Mohapatra et al.* publizierten Verbindung übereinstimmt,<sup>[97]</sup> nicht jedoch mit dem mittlerweile bekannten „richtigen“ (+)-*Cryptocaroyl A (A-4)*.<sup>[56]</sup> Dies bestätigt die Strukturrevision von *O'Doherty et al.*<sup>[98]</sup> Leider handelte es sich um sehr wenig Substanz, so dass lediglich ein dünnes <sup>1</sup>H-NMR aufgenommen werden konnte. Es handelt sich jedoch trotz kleinerer Verunreinigung deutlich erkennbar um das gewünschte Produkt. Über die Zeit wandelt es sich jedoch in die bicyclische Verbindung *6-epi-ent-A-84* um, was deutlich an den fehlenden Signalen der Doppelbindung bei 7.07 ppm und 6.00 ppm erkennbar ist.



Schema 34: Ende der Synthese von *6-epi-ent-Cryptocaryol A (A-4')* entsprechend der zweiten Synthesestrategie.

## Synthese der revidierten Struktur

Nachdem dieser erste Teilerfolg erzielt werden konnte, wurde die Synthese wiederholt. Dieses Mal wurde jedoch die nun bestätigte Struktur von (+)-Cryptocaryol A (**A-4**) angestrebt. Dies bedeutete, dass die ersten acht Reaktionen genauso übernommen werden konnten. Lediglich in der ersten *Horner-Wittig*-Reaktion wird statt dem Baustein **A-(S)-1c**, der Baustein **A-(R)-1c** verwendet. Dieser einfache Wechsel unterstreicht noch einmal die große Flexibilität der Methode, da die gewählte Synthese nicht groß geändert werden muss trotz neuer Zielstruktur.



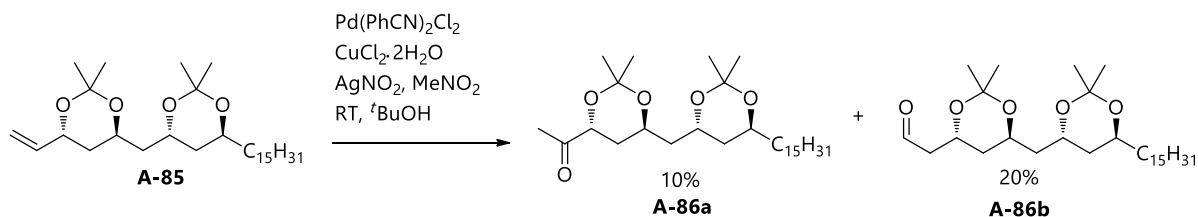
Schema 35: Ge\u00e4ndertes Ende f\u00fcr die Synthese von (+)-Cryptocaryol A (**A-4**) nach Strukturrevision.

In Schritt neun wird nun abermals der Baustein **A-(S)-1c** verwendet, um das entsprechende Epimer **A-65** des zuvor hergestellten Produktes 6-*epi*-ent-**A-65** zu generieren (Schema 35). Hier verlief die Reaktion mit 63% Ausbeute. Der nun gr\u00f6\u00dfte Unterschied zur ehemaligen Synthese bestand in der nun folgenden *anti*-Reduktion gegen\u00fcber der vormaligen *syn*-Reduktion. Im Gegensatz zu den fr\u00fcheren *anti*-

Reduktionen verlief diese vollkommen *anti*-selektiv und liefert nur ein Diastereomer der Verbindung **A-60** (<sup>13</sup>C-NMR-Werte des Acetonid bestätigen dies im Folgeschritt). Dies ergibt sich vermutlich aus der nun mittlerweile mangelnden Flexibilität der Struktur auf Grund der erreichten Größe. Außerdem konnte die Reaktion bei tieferen Temperatur als zuvor durchgeführt werden, da sich mit steigender Anzahl Hydroxy-Gruppen die Löslichkeit verbessert hat. Die Reaktion verlief mit 73% Ausbeute. Die Überführung in das Acetonid **A-80** erfolgte quantitativ. Umsetzung mit 9-BBN liefert ohne Probleme den primären Alkohol **A-81** in 85% Ausbeute.

Wie zuvor bereits erwähnt, gestaltete sich die Oxidation des primären Alkohols **A-81** zum Aldehyd **A-82** zum Teil schwierig. So kam es zu doch recht schwankenden Ergebnissen. Dies konnte letztlich auf unterschiedliche Qualität der verschiedenen Chargen IBX zurückgeführt werden. Um jedoch verlässlichere Reaktionsbedingungen zu finden wurden alternative Bedingungen getestet, darunter die *Swern*-Oxidation (37%),<sup>[118]</sup> *Dess-Martin*-Periodinan mit zusätzlichem NaHCO<sub>3</sub> als Puffer (max. 34%),<sup>[119]</sup> sowie die Oxidation mit TPAP und NMO.<sup>[120]</sup> Diese brachte mit 56% die soweit beste Ausbeute.

Als Alternative zu der zweistufigen Synthese mit Hydroborierung und Oxidation wurde eine erst kürzlich beschriebene Syntheseroute von *Grubbs et al.* getestet.<sup>[121]</sup> So sollen unter *Wacker*-ähnlichen Bedingungen und unter Verwendung von Nitrit-Quellen Alkene in einer *anti-Markovnikov* Reaktion in die entsprechenden Aldehyde überführt werden können. In der Tat wurde bereits einige Jahre zuvor von *Kang et al.* beschrieben,<sup>[122]</sup> dass Acetonid- oder Carbonat – geschützte allylische Dirole nicht wie die freien Dirole unter *Wacker*-Bedingungen das Methylketon, sondern die entsprechenden Aldehyde bilden. Des Weiteren beschrieb *Feringa et al.*,<sup>[123]</sup> dass Allylalkohole unter *Wacker*-Bedingungen mit Benzoquinon ebenfalls Aldehyde freisetzen, wobei die verwendete Schutzgruppe der Alkohol-Funktionalität entscheidend für die Selektivität ist. Die beschriebenen Bedingungen sahen vielversprechend aus und hätten die Synthese um einen weiteren Schritt verkürzt.



Schema 36: Wacker-Oxidation des Test-Tetraols **A-85** unter den Bedingungen von Grubbs. <sup>[121]</sup>

Erste Versuche hierzu wurden an einem kleineren Modell-Tetraol **A-85**, sowie an Diol **A-52b** durchgeführt (Schema 36). Es konnte jedoch in beiden Fällen max. 20% des gewünschten Aldehydes **A-86b**, sowie immer noch 10% des unerwünschten Ketons **A-86a** isoliert werden. Zusätzlich wurde eine Reihe von Nebenprodukten isoliert, die ihre Schutzgruppen verloren haben. Wie beschrieben ergab sich eine Präferenz für den Aldehyd, aber weder hohe Ausbeuten noch auseichende Selektivität. Auch ein Test an einer literaturbekannten Substanz, dem Allylphenylether, brachte nur eine Selektivität von 80:20, obwohl 96:4 beschrieben wurden. Daher wurde diese Idee wieder verworfen und letztlich die Verwendung von TPAP und NMO gewählt.

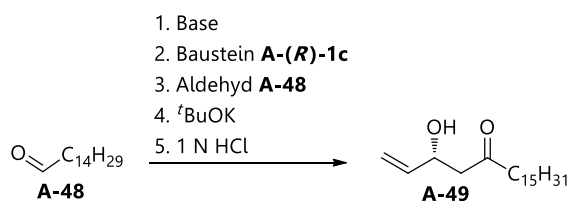
Die nachfolgende *Ando*-Olefinierung verlief bei den ersten Versuchen noch sehr gut unter den gewählten Standard-Bedingungen. Bei späteren Wiederholungen jedoch lag nur noch eine 1:1 *E/Z*- Selektivität vor. Änderung des *Ando*-Phosphonates zu einem alternativen *ortho*-methylsubstituierten Arylsystems **76b** brachte hierbei wieder voll *Z*-Selektivität (Schema 35).<sup>[108]</sup>

Nach der finalen Hydrolyse der Schutzgruppen und Lactonbildung konnte (+)-*Cryptocaryol A* (**A-4**) letztlich in 25% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden. Die Substanz konnte mithilfe von  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR, sowie hochaufgelöster Masse eindeutig als die gewünschte Verbindung identifiziert werden. Sie stimmt überein mit allen bekannten Literaturspektren der gezeigten Konfiguration. Leider gab es nicht genug Substanz um die Konfiguration auch mithilfe eines Drehwertes mit dem Naturprodukt zu vergleichen.



*Optimierungsversuche zur Horner-Wittig-Reaktion*

Die *Horner-Wittig*-Reaktion stellt den zentralen Schritt in der entwickelten Methode zur Darstellung von 1,3-Polyolen dar. Sie bildet nicht nur den entscheidenden Kettenverlängerungsschritt, sondern liefert auch den Zugang zu einem stereogenen Zentrum über den eingefügten Baustein **A-1c**. Die ganze Synthese, samt der für den Baustein, ist auf diese Reaktion ausgelegt. Sie kommt insgesamt dreimal in der Synthese von (+)-*Cryptocaryol A* vor. Leider bereitet gerade diese Reaktion besondere Probleme. So konnte unter identischen Bedingungen Ausbeuten zwischen 83% und 17% erhalten werden. Die Reaktion war äußerst unbeständig. Eine Vielzahl an Testreaktionen zur Optimierung wurden daher an der ersten der drei *Horner-Wittig*-Reaktion in der Synthese des (+)-*Cryptocaryol A* (von **A-48** nach **A-49**) durchgeführt (Schema 37).



Schema 37: Reaktion von **A-48** zu **A-49** zur Optimierung der *Horner-Wittig*-Reaktion.

Untersucht wurden dabei die Verwendung verschiedener Basen bzw. deren Zusammensetzung (1), Qualität und Menge des Bausteins **A-1c** (2), die Bedingungen zur Zugabe der Aldehydes (3a. Reaktionszeit, 3b. Reaktionstemperatur), die Zugabe von <sup>t</sup>BuOK zur Reaktion (4) und die nachfolgende Hydrolyse (5).

Zu 1):

Wie oben bereits beschrieben, wurden im Zuge der Entwicklung dieser Methode von *Z.-B. Zhu* verschiedene Basen zur Deprotonierung des Bausteins verwendet, wobei sich LDA als beste Base gezeigt hatte (I.2.2). Versuchsweise wurde die Herstellung des LDAs variiert. Als positiv schien sich generell die temporäre Erhöhung der Temperatur nach Zugabe des <sup>n</sup>BuLi auf 0°C für 30 Min. mit anschließendem Abkühlen auf -78°C zu zeigen. Die Verwendung von kommerziell erworbenem LDA brachte dagegen

tendenziell um ca. 10% schlechtere Ausbeuten. Auch ein leichter Überschuss an Diisopropylamin, um die volle Umsetzung des  $n\text{BuLi}$  zu gewährleisten bzw. ein leichter Unterschuss an Diisopropylamin, um überschüssiges Amin zu vermeiden, lieferte keine Verbesserung. Es wurde daher konsequent mit denselben Äquivalenten von Baustein,  $n\text{BuLi}$  und Diisopropylamin gearbeitet. Alternative Verwendung von LiTMP als Base brachte leicht geringere Ausbeuten. Deuterierungsversuche bestätigten im Fall von LDA als Base die vollständige Deprotonierung des Bausteins. Daher wurde in den folgenden Optimierungsversuchen weiterhin mit LDA gearbeitet.

Zu 2):

Die Qualität des Bausteins zeigte sich als kritischer Punkt in der *Horner-Wittig*-Reaktion. Das bei der Herstellung des Bausteins verwendete Phosphanoxid **A-21** (Reaktion **A-14** nach **A-22**) musste vollständig umgesetzt oder entfernt worden sein. Reste davon im finalen Baustein **A-1c** zeigten starke Auswirkungen auf die *Horner-Wittig*-Reaktion. So verursachten 8-12% Verunreinigung an Phosphanoxid **A-21** im Baustein **A-1c** bereits bis zu 20% weniger Ausbeute. Oftmals führte ein erhöhter Anteil an Phosphanoxid **A-21** bereits zu Problemen bei der Deprotonierung des Bausteins, welche aufgrund ihrer charakteristischen tief dunkel braunen Farbe gut erkennbar ist. Bei Vorhandensein von Resten an Phosphanoxid **A-21** kam es oftmals nur zur temporären Färbung, welche sich nach einiger Zeit wieder auflöst. Es zeigte sich, dass die Braun-Färbung unter optimalen Umständen stabil ist. Auch ein Erwärmen auf Raumtemperatur und längeres Rühren, führte nicht zur Entfärbung. Die Kontrolle des Bausteins mittels NMR zeigte keine Veränderung, weshalb eine Nebenreaktion des Bausteins ausgeschlossen wurde. Eine plötzliche Entfärbung der Reaktionsmischung konnte also auf externe Verunreinigungen des Bausteins, wie auch der verwendeten Glasgeräte zurückgeführt werden. Zu erkennen war überschüssiges Phosphanoxid **A-21** an mehreren Stellen. Ein erstes Indiz ergab sich bereits bei der DC-Kontrolle mit  $\text{KMnO}_4$  für die Reaktion von **A-14** zu **A-22**. So färbte dieses spontan und deutlich an, während das eigentliche Produkt **A-22**, welches in 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  nahezu denselben  $R_f$ -Wert hat, erst langsam beim Erwärmen erkennbar wird. Ein endgültiger

Nachweis erfolgte über  $^1\text{H}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR des fertigen Bausteins **A-1c**. Das Phosphanoxid zeigt im  $^1\text{H}$ -NMR ein Multiplett-Signal bei 8.05 ppm direkt neben den aromatischen Signalen des Bausteins. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR sind im fertigen Baustein **A-1c** aufgrund der zwei Diastereomere zwei Signale bei 29.0 und 27.6 ppm erkennbar. Das Phosphanoxid **A-21** liegt dagegen im  $^{31}\text{P}$ -Spektrum bei 32.0 ppm und ist damit deutlich erkennbar. Ein vermutlich ebenfalls auf jedoch anorganische Verunreinigung zurückzuführendes Phänomen ist, dass aus der *Horner-Wittig*-Reaktion reisolierter Baustein **A-1c** nur zu sehr schlechten Ausbeuten von 10-17% führt. Dies ist umso erstaunlicher als das keine Verunreinigung im NMR-Spektrum der Verbindung erkennbar ist. Lediglich das zuvor vorherrschende Verhältnis von *anti*-/*syn*-Diastereomer hat sich komplett auf die Seite des stabileren *syn*-Produktes verschoben. Versuche ob möglicherweise eine Präferenz für eines der beiden Diastereomere besteht, brachten keine eindeutige Lösung. Die Reaktion verlief gleichbleibend sowohl mit reinem *anti*- wie auch *syn*-Baustein. Da nach der Deprotonierung kein Unterschied mehr zwischen *syn*- und *anti*-Konfiguration besteht, ist dies nicht unerwartet. Die Menge an verwendeten Baustein wurde ebenfalls untersucht. So wurde im Allgemeinen ein Überschuss an Baustein verwendet. Ursprüngliche Untersuchungen hatten ergeben, dass 1.8 Äquivalente gute Ausbeuten liefern. Mit der Zeit zeigt sich jedoch, dass bei nahezu gleichbleibenden Bedingungen mit 1.8 Äquivalenten Baustein Ergebnisse zwischen 25% und 83% erzielt werden konnten. Der Durchschnitt lag bei 46%. Wurden stattdessen 1.35 oder 1.3 Äquivalente verwendet konnten leicht schlechtere Ausbeuten von 18% bis 76% erreicht werden. Dennoch lag der Durchschnittswert mit 51% deutlich höher und war aus ökonomischer Sicht sinnvoller. Daher wurde der Einsatz von 1.3 Äquivalenten als Standard festgelegt.

Zu 3a):

Als kritischster Punkt wurde bis zuletzt die Zugabe des Aldehydes gesehen. Wie schon in den vorherigen Fällen erwähnt, war die Reaktionszeit nach Zugabe des Aldehydes je nach Substrat unterschiedlich (Tabelle 5). In mehreren Reaktionen konnte gezeigt werden, dass 30 Min. Reaktionszeit nach Zugabe des Aldehydes im Durchschnitt die besten Ausbeuten lieferte (Eintrag 3). Wie aus den Einträgen 1 und 2 erkennbar,

lieferten kürzere Reaktionszeiten leicht geringer Ausbeuten. Die Auswahl von 15 und 18 Min. ergibt sich dadurch, dass ab diesem Zeitpunkt die beginnende Bildung eines Niederschlages beobachtet wurde.

*Tabelle 5: Vergleich der Ausbeute der HW-Reaktion zur Reaktionszeit.*

Eintrag	Reaktionszeit <sup>a</sup> [Min.]	Ausbeute <sup>b</sup> [%]
1	15	44
2	18	35
3	30	56 <sup>c</sup>
4	60	51 <sup>c</sup>
5	120	13

<sup>a</sup> Reaktionszeit zwischen Zugabe des Aldehydes und Zugabe von <sup>t</sup>BuOK. <sup>b</sup> Reaktion mit je 1.35 Äq. Baustein. Isolierte Ausbeuten des  $\beta$ -Hydroxyketons. <sup>c</sup> Durchschnittswert über 14 Reaktionen.

Eine verlängerte Reaktionszeit von 60 Min. brachte im Durchschnitt leicht geringere Ausbeuten. (Eintrag 4) Wurde die Reaktionszeit auf bis zu zwei Stunden verlängert (Eintrag 5), konnte nur noch sehr wenig Produkt isoliert werden. Stattdessen gab es eine Reihe von nicht identifizierten Nebenprodukten. Aus diesen Untersuchungen ließ sich schließen, dass eine Reaktionszeit von 30 Min. für dieses spezielle Substrat durchschnittlich die höchsten Ausbeuten lieferte. Bei einer zu kurzen Reaktionszeit schien die Reaktion noch nicht vollständig zu sein, auch wenn keine erhöhte Menge an Edukt-Resten isoliert werden konnte. Deutlich tiefere Ausbeuten wurden bei zu langer Reaktionszeit erhalten, da sich Folgeprodukte bildeten. Leider ließen auch diese sich nur in geringen Mengen isolieren und erklären nicht vollständig den Verlust von fast 50% Substanz.

Zu 3b)

Wurde die Temperatur bei Zugabe des Aldehydes verändert, so kam es fast immer zu verringerten Ausbeuten. Getestete Temperaturen waren  $-90^{\circ}\text{C}$ ,  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $-30^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  sowie Raumtemperatur.  $-90^{\circ}\text{C}$  brachte nahezu keine Veränderung der Ausbeute und schien gleichmaßen erfolgreich wie  $-78^{\circ}\text{C}$  zu sein. Die höheren Temperaturen wurden gewählt, da das Substrat bei Zugabe von  $-78^{\circ}\text{C}$  fest wurde und erst bei Temperaturen gegen  $-30^{\circ}\text{C}$  löslich blieb. Man kann daher davon ausgehen, dass bei der Zugabe bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zunächst nur geringe Konzentrationen von Aldehyd **A-14** gelöst vorliegen und reagieren können und erst beim Schmelzen die gesamte Menge an Aldehyd **A-14** zur Verfügung steht. Daher schien eine höhere Temperatur bei dem das Substrat gelöst bleibt sinnvoll, wobei die Konzentration durch langsames Zutropfen geregelt wird. Dennoch konnten nur Ausbeuten im Bereich von 23-35% erhalten werden. Starkes Verdünnen des Aldehydes **A-14** lieferte tendenziell geringere Ausbeuten. Bei der Zugabe ohne Lösungsmittel entstanden sehr viele Nebenprodukte. Am besten verlief die Reaktion bei Verwendung von wenig Lösungsmittel (ca. 10% der Gesamtmenge).

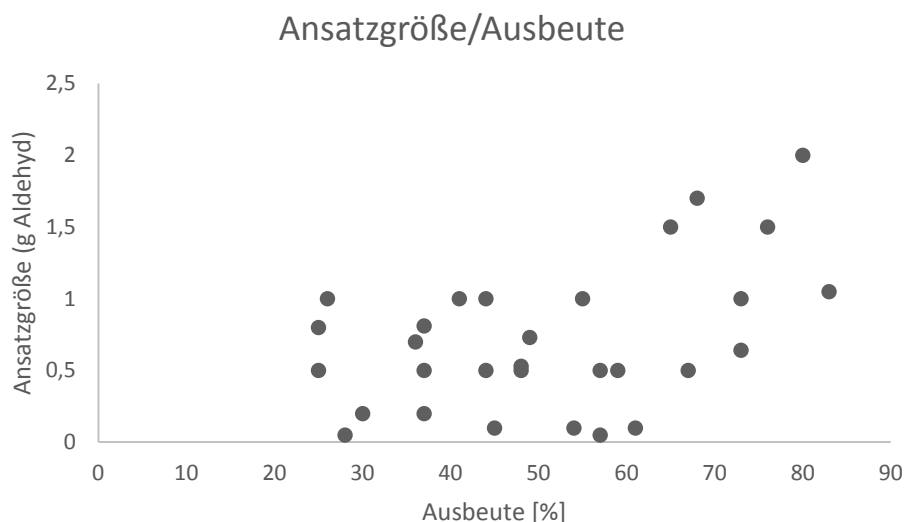


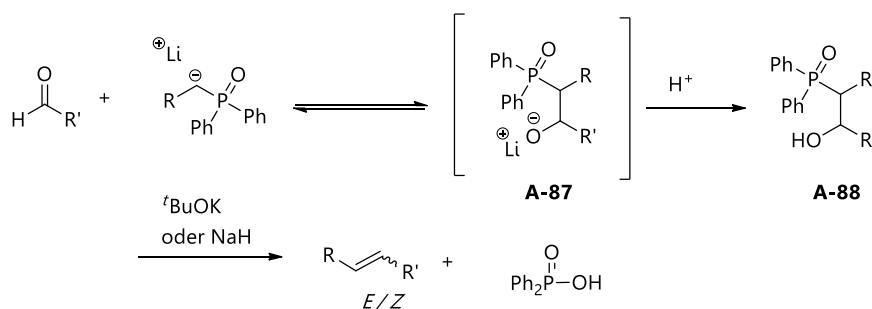
Abbildung 10: Vergleich der Ausbeute zur Ansatzgröße. Reaktionen mit 1.80 und 1.35 Äq. Baustein verwendet.

Die Zugabe sowohl bei  $0^{\circ}\text{C}$  wie auch Raumtemperatur lieferten beide eine Reihe von Nebenprodukten, aber nicht das gewünschte Produkt. Die Zugabe der LDA/Baustein-

Mischung zum vorgelösten Aldehyd lieferte ebenfalls kein Produkt. Da keine bessere Variante gefunden wurde, blieb es bei der Zugabe des Aldehydes bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und anschließender langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur. Wie der obigen Abbildung 10 entnommen werden kann, ist kein ausreichender Zusammenhang zwischen Größe des Ansatzes und damit Volumen/Wand-Verhältnisses und Auftauzeit zur Ausbeute erkennbar. Ansätze zwischen 0.1 g – 1 g Aldehyd lieferten Ausbeuten zwischen 25 und 73% ohne Vorzüge. Erst Ansätze größer 1 g Aldehyd zeigten tendenziell bessere Ausbeuten, konnten jedoch aus Mangel an Baustein selten durchgeführt werden.

Zu 4)

Wird für die *Horner-Wittig*-Reaktion eine Lithium-Base verwendet, konnte unter manchen Umständen die Zwischenstufe, das  $\beta$ -Hydroxyphosphinoxides **A-87**, isoliert werden.<sup>[124]</sup> Erst durch Zugabe von Kalium- oder Natrium-Kationen wird der finale Schritt der Eliminierung zur Doppelbindung durchlaufen (Schema 38).<sup>[125]</sup>



Schema 38: Stufenweiser Mechanismus der *Horner-Wittig*-Reaktion unter Verwendung einer Lithium-Base.<sup>[126]</sup>

Im Zuge der Untersuchungen zur *Horner-Wittig*-Reaktion wurde versucht diese Stufe zu isolieren. Vermutet wurde, dass der nach Zugabe des Aldehydes entstehende Niederschlag das Lithiumsalz **A-87** ist, da dieses sich mit Zugabe von  $t\text{BuOK}$  auflöste. Versuche dieses zu isolieren lieferten jedoch immer das Eliminierungsprodukt, selbst

wenn die Reaktion bei tiefen Temperaturen abgebrochen wurde. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass die Zwischenstufe in diesem Fall nicht besonders stabil ist und die Eliminierung sehr leicht von statten geht. In der Literatur wird zumeist zuerst das Rohprodukt **A-88** der Phosphanoxid-Addition isoliert und dann separat mit <sup>t</sup>BuOK in THF oder mit NaH in DMF bei 50°C versetzt. Tatsächlich führte dies hier jedoch nur zu geringeren Ausbeuten von 23%, weshalb die Kaliumbase direkt zur Reaktionslösung gegeben wurde. Auch die alternative Verwendung von NaH in DMF brachte kaum bessere Ausbeuten (36%). Obwohl die Zwischenstufe sehr instabil schien, verringerte sich die Ausbeute um gut 30% wenn kein <sup>t</sup>BuOK verwendet wurde. Es schien daher unabdingbar diesen Schritt mit einzubauen, um eine gleichbleibende und gute Ausbeute zu gewährleisten. Von einer zwischenzeitlichen Aufarbeitung wurde jedoch abgesehen.

Zu 5)

Die anschließende Hydrolyse mithilfe von 1 N HCl erwies sich als sehr praktikabel. Dennoch wurden auch hier Optimierungsversuche unternommen. So wurde als Alternative z.B. eine Mischung aus Essigsäure/THF/Wasser 2:2:1 verwendet. Die Ausbeute war jedoch mit 28% deutlich niedriger als sonst. Der Versuch zuerst den Enolether aufzuarbeiten, ihn mit Florisil<sup>®</sup> aufzureinigen und danach erst zu entschütten lieferte lediglich 30% Ausbeute. Wurde zusätzlich die Aufarbeitung weggelassen und direkt die vom Lösungsmittel befreite Reaktionsmischung säulenchromatographisch gereinigt und danach mit 1 N HCl hydrolysiert, ergab eine Ausbeute von nur 19%. Lediglich als besonders praktikabel hat sich ergeben, die Reaktion nicht wie üblich erst mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen, zu extrahieren und danach mit 1 N HCl zu versetzen, sondern die Reaktion gleich mit 1 N HCl aufzuarbeiten. Die Hydrolyse selbst verlief deutlich schneller, wenn statt Ethylacetat Dichlormethan zum Extrahieren verwendet wurde.

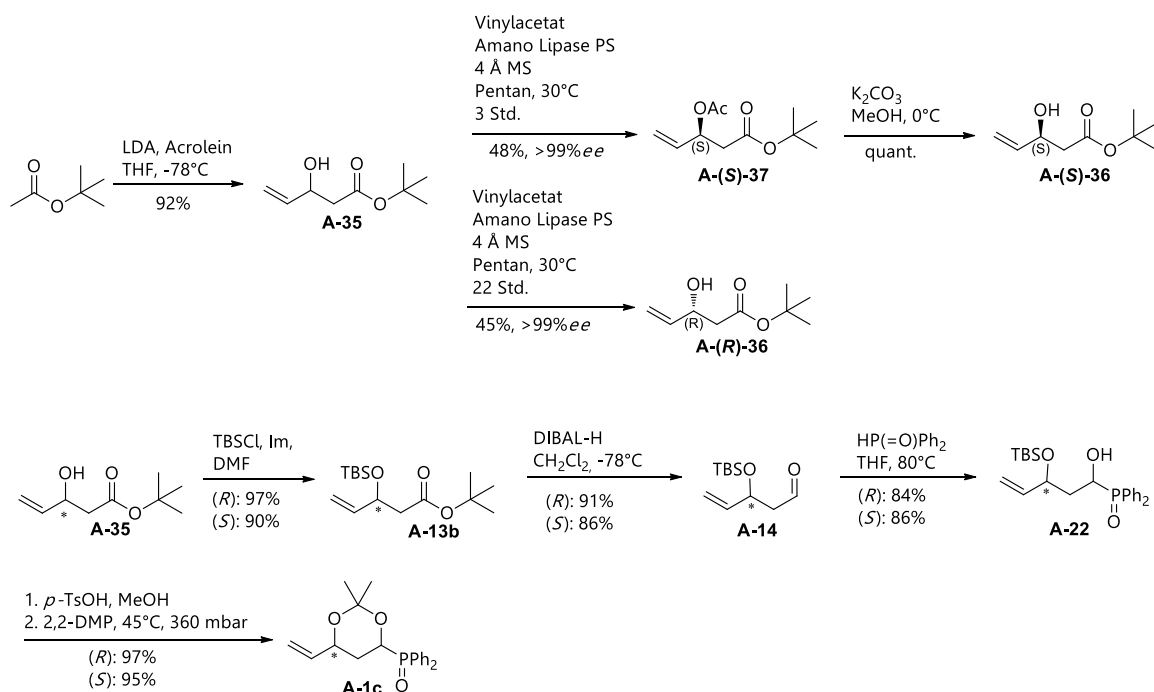
Trotz dieser umfangreichen Studien zur *Horner-Wittig*-Reaktion scheint es bis zuletzt einen unbekanntem Faktor zu geben, welcher die Reaktion deutlich beeinflusst, so dass

auch nach all den Optimierungen variierende Ergebnisse erzielt wurden. Dies scheint aber im Besonderen mit dem C<sub>15</sub>-Rest des Aldehydes zusammenzuhängen, der die Löslichkeit stark beeinflusst, da die Reproduzierbarkeit im Falle der Modells substanz deutlich besser war. Zusammengefasst ergeben sich für den hier vorliegenden Fall mit R' = C<sub>14</sub>H<sub>29</sub> letztlich folgende Bedingungen: 1) Baustein **A-1c**, <sup>n</sup>BuLi und Diisopropylamin im Verhältnis 1:1:1 mit je 1.3 Äq. gegeben über dem eingesetzten Aldehyd (Ansatzgröße bevorzugt >1 g). 2) Zugabe des Aldehydes bei -78°C, anschließend über 30 Min. erwärmen auf Raumtemperatur gefolgt von Zugabe von <sup>t</sup>BuOK ohne zwischenzeitliche Aufarbeitung. 3) Abbruch der Reaktion durch Zugabe von 1 N HCl zur Reaktionsmischung. Die Hydrolyse wird mittel Dünnschichtchromatographie verfolgt. Ein nicht zu vernachlässigender Faktor ist in jedem Fall die Reaktionszeit. Diese muss im Falle eines anderen Substrates immer angepasst werden.



### I. 3. Zusammenfassung und Ausblick

Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurde eine neue Methode zur Synthese von 1,3-Diolen entwickelt. Diese gehören zu den Leitmotiven der Klasse der Polyketide und sind daher von besonderem synthetischem Interesse. Der zentrale Baustein **A-1c** dieser Methode wurde zu diesem Zweck auf Grundlage der von *T. Harschneck* gemachten Vorarbeiten entwickelt und im ersten Schritt racemisch, später als Diastereomeren-Gemisch mit je einem vorgegeben stereogenen Zentrum synthetisiert (Schema 39).

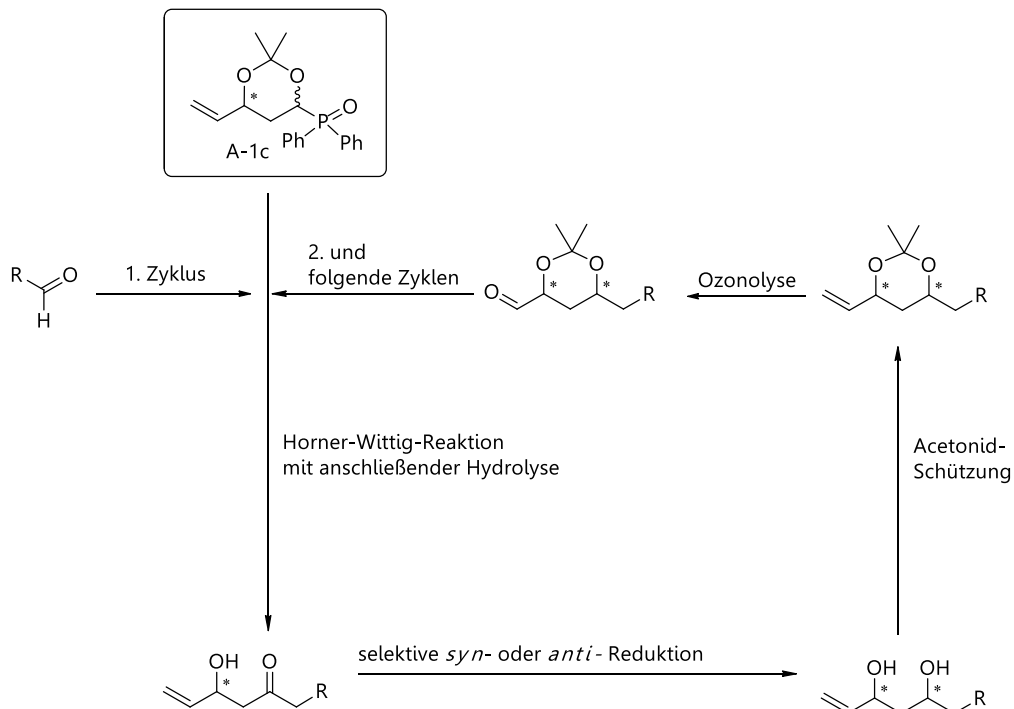


Schema 39: Übersicht über die finale Synthese der Bausteine **A-(R)-1c** und **A-(S)-1c**.

Die sechs- bzw. siebenstufige Synthese erlaubt die Bildung der Bausteine **A-(R)-1c** und **A-(S)-1c** mit einer Gesamtausbeute von 30% bzw. 28% und kann in größerem Maßstab genutzt werden. Sie bildet damit die Grundlage für alle weiteren Reaktionen zur Synthese von 1,3-Polyolen.

Anders als bei den bisher bekannten Synthesen zur Bildung von 1,3-Polyol-Einheiten beruht der in dieser Arbeit entwickelte iterative Zyklus nicht auf der Kettenverlängerung mit gleichzeitiger, oft Substrat beeinflusster, Bildung neuer stereogener Zentren. Stattdessen kann über eine simple, unspezifische *Horner-Wittig*-Reaktion die Kette verlängert werden. Dabei wird durch den speziell hergestellten

Baustein **A-1c** ein stereogenes Zentrum übertragen, welches dann in einfachen, literaturbekannten Reaktionen zur Bildung eines zweiten stereogenen Zentrums genutzt wird. So wird das erhaltende *Horner-Wittig*-Produkt selektiv *syn*- oder *anti*-reduziert, anschließend als Acetonid geschützt und durch Ozonolyse in einen weiteren Aldehyd für einen neuen iterativen Zyklus umgesetzt (Schema 40).



Schema 40: Finale Version des iterativen Zyklus zur Herstellung von 1,3-Polyolen.

Damit kann mit einer Gesamtlänge von nur vier Schritten eine C<sub>5</sub>-Erweiterung der Kette, mit gleichzeitigem Einbau von zwei stereogenen Zentren unter sehr guter Stereokontrolle innerhalb eines Zykluses erfolgen.

Die allgemeine Anwendbarkeit der Methode ließ sich sehr gut am Beispiel der acht Diastereomere des Tetraols ausgehend von Hydrozimaldehyd zeigen (Abb. 11). Alle Diastereomere konnten in nur acht Stufen mit Gesamtausbeuten von 13-29% erhalten werden.

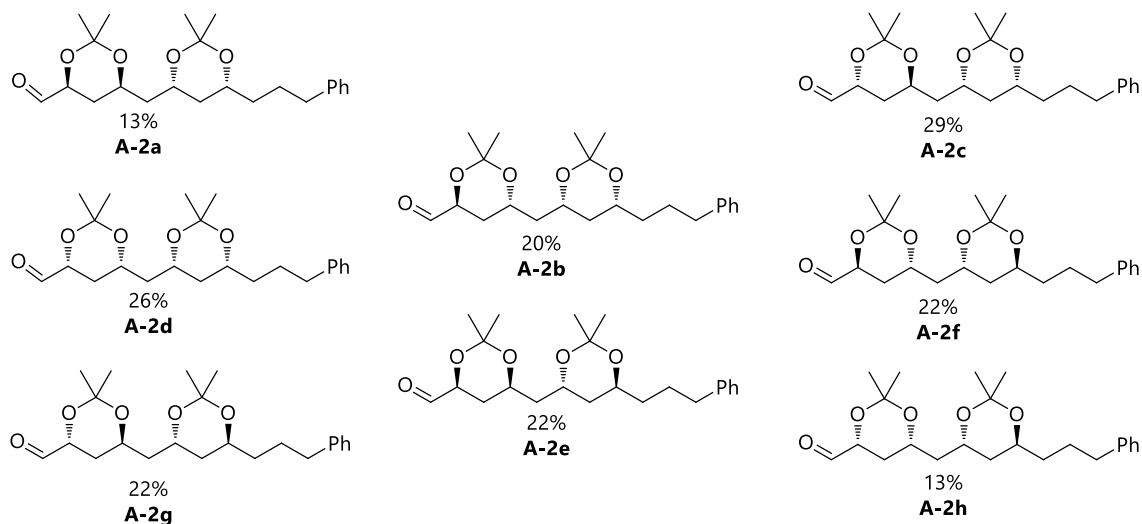
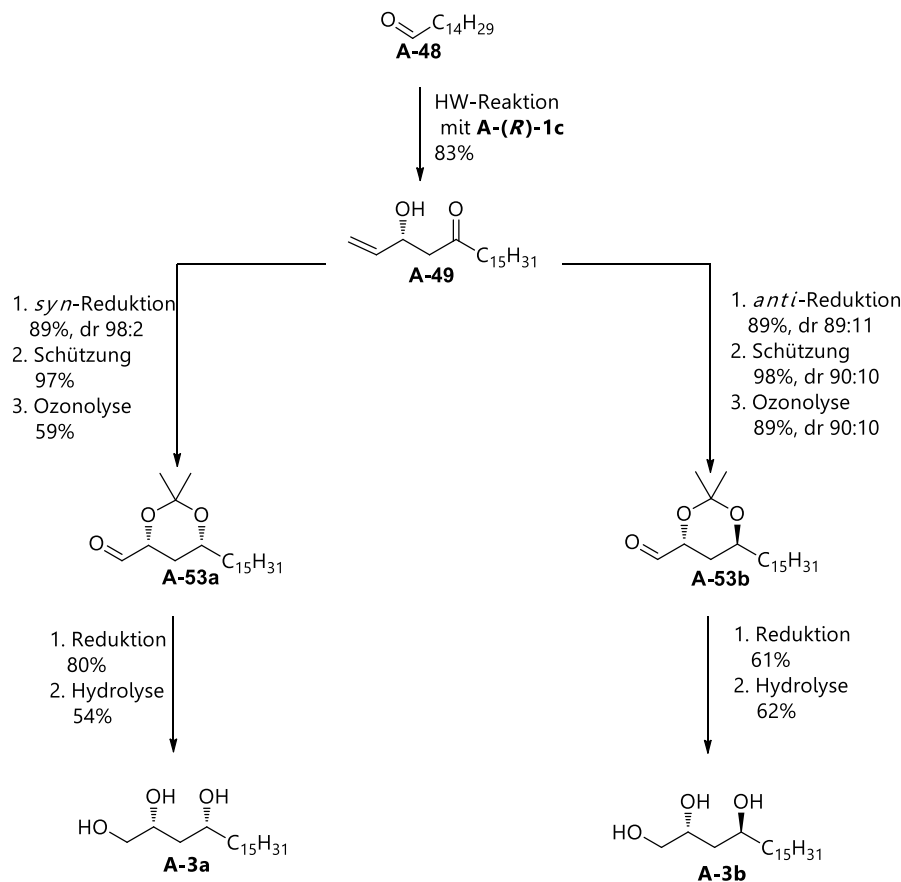


Abbildung 11: Alle acht synthetisierten Diastereomere der Modellsubstanz **A-2a-2h**. Ausbeute jeweils über acht Stufen.

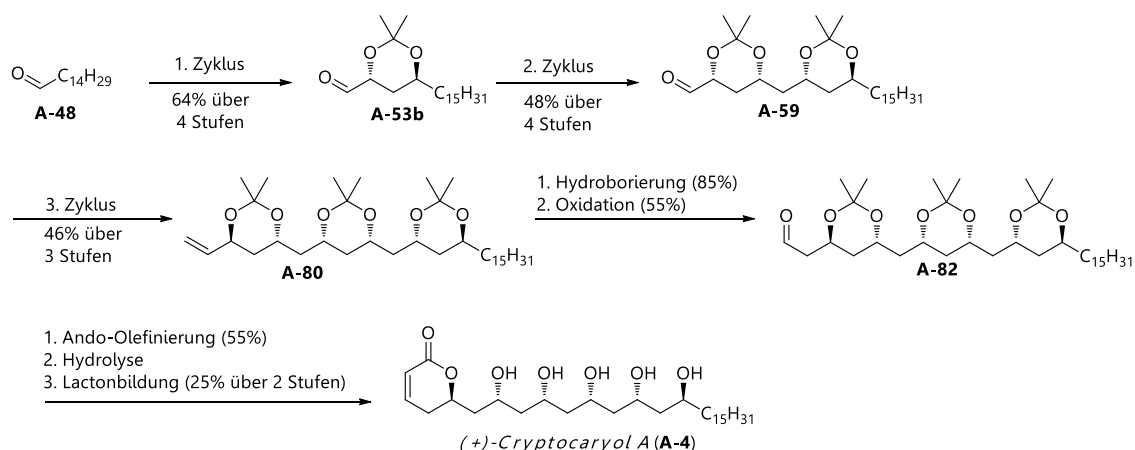
Die erfolgreiche praktische Anwendung dieser Methode konnte an der Herstellung der 1,2,4-Triole **A-3a** und **A-3b** gezeigt werden. Diese beiden möglichen Diastereomere des aus der Avocado-Frucht isolierten Naturstoffes konnten dank der großen Flexibilität der Methode in jeweils sechs Stufen mit 18% und 21% Gesamtausbeute hergestellt werden (Schema 41). Dadurch konnte die bereits vermutete *syn*-Konfiguration bestätigt werden. Eine abschließende Aussage über die absolute Konfiguration bleibt jedoch aus, da es keine passende Vergleichsmöglichkeit (z.B. Drehwert) mit dem isolierten Produkt gibt.

Als größere Herausforderung für die entwickelte Methode zeigte sich die Synthese von (+)-*Cryptocaryol A* (**A-4**). In der Synthese dieses Naturstoffs kommen insgesamt fast drei volle Zyklen der iterativen Synthese vor. Als Hautproblem hat sich bis zu letzt die nicht immer reproduzierbare *Horner-Wittig*-Reaktion erwiesen, die anscheinend stark durch den C<sub>15</sub>-Rest des Substrates beeinflusst wird. Untersuchungen zur *Horner-Wittig*-Reaktion konnten zeigen, dass die Reaktionszeit des Aldehydes mit dem deprotonierten Baustein **A-1c** je nach Substrat variiert und für die Ausbeute von Bedeutung ist. Zu lange Reaktionszeiten führten zu Verlusten.



Schema 41: Übersicht zur Herstellung der 1,2,4-Triole **A-3a** und **A-3b**.

Der Versuch die letzten Stufen analog zur Synthese des *Rugulacton* über Veresterung, Ringschlussmetathese und Isomerisierung herzustellen scheiterte aus zweierlei Gründen.<sup>[41]</sup> Das zuvor freie Diol **A-60** ließ sich nur unzureichend verestern. Dabei entstanden zwei Produkte, das mono- und das di-funktionalisierte Produkt. Ersteres ließ sich zwar erfolgreich in der Ringschlussmetathese umsetzen, führte jedoch bei der anschließenden Isomerisierung zum bicyclischen System, analog dem *Polyrhacitid*.<sup>[43]</sup> Das di-funktionalisierte Produkt durchlief zwar die Isomerisierung ohne Probleme, jedoch konnte bis zum Ende der zweite ungenutzte Ester nicht mehr verseift werden. Die Lösung brachte die alternative Route über Hydroborierung, Oxidation, *Ando*-Olefinierung und anschließender Entschützung und Lactonbildung (Schema 42). So konnte ausgehend von Pentadecanal in 16 Stufen das (+)-*Cryptocaroyl A* (**A-4**) synthetisiert werden.



Schema 42: Finale Syntheseroute für (+)-Cryptocaryol A (**A-4**).

Bei einer eventuellen Wiederholung der Synthese des (+)-Cryptocaryol A wäre es interessant die letzten beiden Stufen durch den Einsatz von CSA zu ersetzen, wie es in der Synthese von *Dias et al.* beschrieben wird.<sup>[105]</sup> Auf diese Weise könnte die Syntheseroute auf insgesamt 15 Stufen reduziert werden. Außerdem sollte mithilfe weiterer Modellsubstanzen die *Horner-Wittig*-Reaktion mit dem entwickelten Baustein **A-1c** untersucht werden und der Einfluss verschiedener Aldehyde untersucht werden. Es bleibt die Frage, welche Faktoren in der Reaktionsführung die notwendige Reaktionszeit bestimmen und welchen Einfluss verschieden substituierte Aldehyde haben (z.B. durch unterschiedliche Elektronendichte, Größe etc.) Außerdem muss geklärt werden, wodurch sich der zum Teil beträchtliche Ausbeutenverlust erklärt. Dazu müssten weitere mechanistische Untersuchungen folgen. Dazu könnte mit einem geeigneten Substrat versucht werden die intermediäre Zwischenstufen des  $\beta$ -Hydroxyphosphanoxids **A-87** isolieren und daran der Umsatz der eigentlichen Additions-Reaktion bestimmen werden.

Der hier hergestellte Baustein **A-1c**, stellt die Grundversion einer Reihe möglicher Bausteine dar. Der Aufbau einer Bibliothek dieser Bausteine wäre nützlich um weitere Polyketid-Strukturen zu erreichen. Erste Arbeiten dazu bestehen bereits und beinhalten die Methylierung der 2-Position der Grundversion von Baustein **A-1c**. Durch Aufbau einer Bibliothek an möglichen Bausteinen, wie z.B. den 2-methylierten, 2,2-difluorierten oder auch 2-hydroxylierten Bausteinen ergeben sich eine Vielzahl möglicher

1,3-Polyol-Kombinationen welche alle in einer Art Baukastensystem mit der entwickelten Methode möglich wären.

Eine Weiterentwicklung der Methode wäre die Synthese von 1,5-Hydroxy-2-en-Einheiten wie in Verbindung **A-30**. Erste Ansätze dazu könnten die bereits beobachtete Eliminierung sein, welche in Abschnitt I.2.2 im Falle des TBS-geschützten Polyolrückgrades entdeckt wurden (Abb. 12).

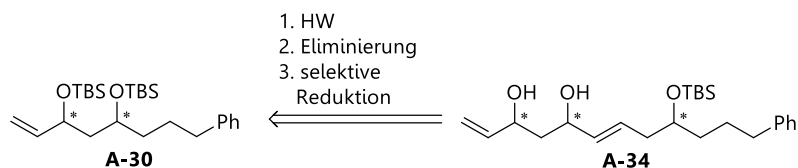


Abbildung 12: Syntheseweg zu 1,5-Hydroxy-2-en-Einheiten.

Der Vorteil dieses Ansatzes wäre, dass die Entwicklung des Bausteins und die entsprechende Umsetzung zum Großteil bereits bekannt sind (siehe Abschnitt I.2.2). Nachteilig ist jedoch zu sehen, dass ein zuvor eingebautes stereogene Zentrum nach Nutzung dieser Information für die benachbarte Hydroxyfunktion wieder aufgegeben werden müsste.

***(B) Oxidation von Indolen mit IBX-SO<sub>3</sub>K zu Isatinen***

## I. Theoretischer Teil

### I. 1. Einleitung

#### I. 1. 1. Isatine in der Natur

Isatine sind die oxidierte Form der Indole. Letztere sind vielfältig vertreten in der Natur, was sich besonders durch die natürlich auftretende Aminosäure Tryptophan erklären lässt. Isatine dagegen bilden oftmals nur Zwischenstufen zu komplexeren Verbindungen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sie zuerst synthetisiert und später erst isoliert wurden. So beschrieben bereits 1840 *Erdmann* und *Laurent et al.* die Bildung des Oxidationsproduktes von Indigo mit Chromsäure und Schwefelsäure.<sup>[127]</sup> Natürlich vorkommende Isatine sind keine typischen komplexen Naturstoffe, sondern treten oft als einfache Derivate des Isatins (Indoline-2,3-dion (**B-1**)) auf. So konnte aus *Boronella koniamboensis*, einer Pflanze aus der Familie der Rautengewächse die endemisch in New Caledonia vorkommen, das einfache 6-Methoxy-1-methylindolin-2,3-dion (**B-2**) isoliert werden.<sup>[128]</sup>

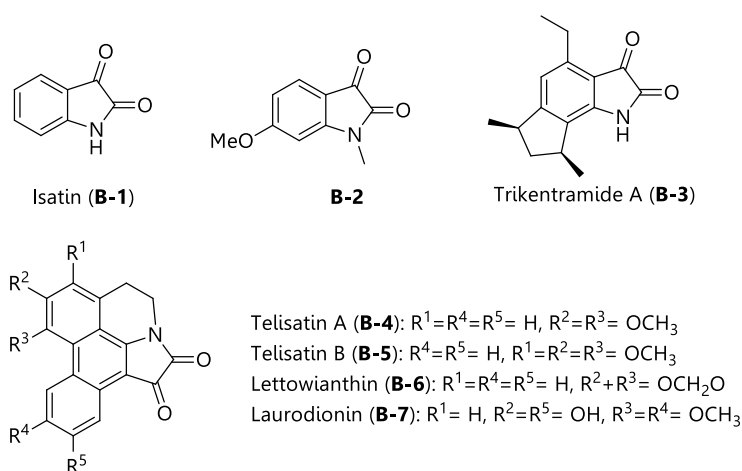


Abbildung 13: Beispiele für aus Organismen isolierte Isatine.

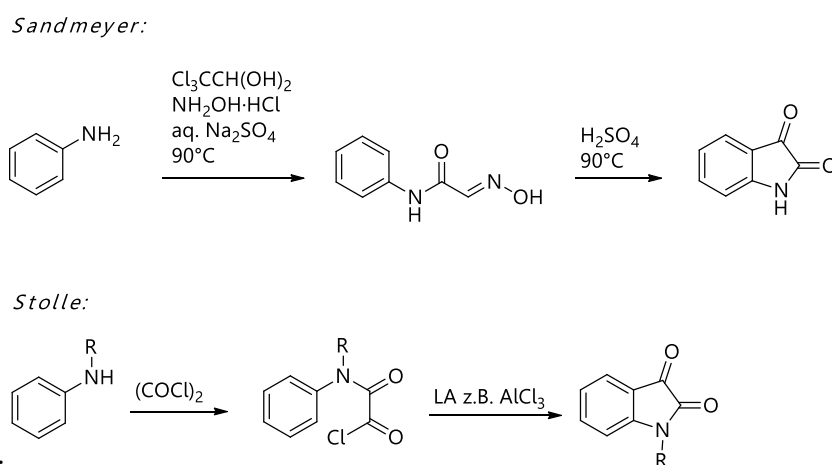
Auch Isatin (**B-1**) wurde bereits mehrfach als sekundärer Metabolit gefunden, u. A. bei Untersuchungen von Krebseiern.<sup>[129]</sup> An deren Oberfläche lagern Proteobacteria der Sorte *Alteromonas sp.*, die Isatin (**B-1**) als Schutz vor dem Pilz *Lagenidium callinectes* produzieren. Dies verhindert biologisches Fouling. Aus dem australischen Schwamm *Trikentrion flabelliforme* konnte drei Isatine, *Triketramides A–C* (**B-3**),<sup>[130]</sup> isoliert werden. Zu den komplexeren Beispielen gehören die strukturell ähnlichen Verbindungen *Telisatin A* und *B* (**B-4** und **B-5**), *Lettowianthin* (**B-6**) und *Laurodionin*



**(B-7)** (Abb. 13).<sup>[131]</sup> Gerade die aus Isatinen hergestellten Derivate, wie die Schiffchen Basen sind bekannt für ihre biologischen Aktivitäten, darunter antimikrobielle,<sup>[132]</sup> anti-Krebs,<sup>[133]</sup> anti-inflammatorisch<sup>[134]</sup> und anti-oxidierende Fähigkeiten.<sup>[135]</sup>

### I. 1. 2. Stand der Forschung

Für die Synthese von Isatinen gibt es eine Reihe fest etablierter Möglichkeiten,<sup>[136]</sup> darunter die Synthese nach *Sandmeyer et al.*<sup>[137]</sup> Hierbei wird ein Anilin mit 2,2,2-Trichloroethan-1,1-diol (Chloralhydrat) und Hydroxylaminhydrochlorid in wässrigem Natriumsulfat umgesetzt (Schema 43). Dabei bildet sich ein Isonitrosoacetanilid, welches durch Zugabe zu Schwefelsäure zum Isatin cyclisiert. Auch mikrowellen-unterstützte Varianten,<sup>[138]</sup> sowie Reaktionen mit Ethanol als Co-Lösungsmittel sind heutzutage bekannt.<sup>[139]</sup>

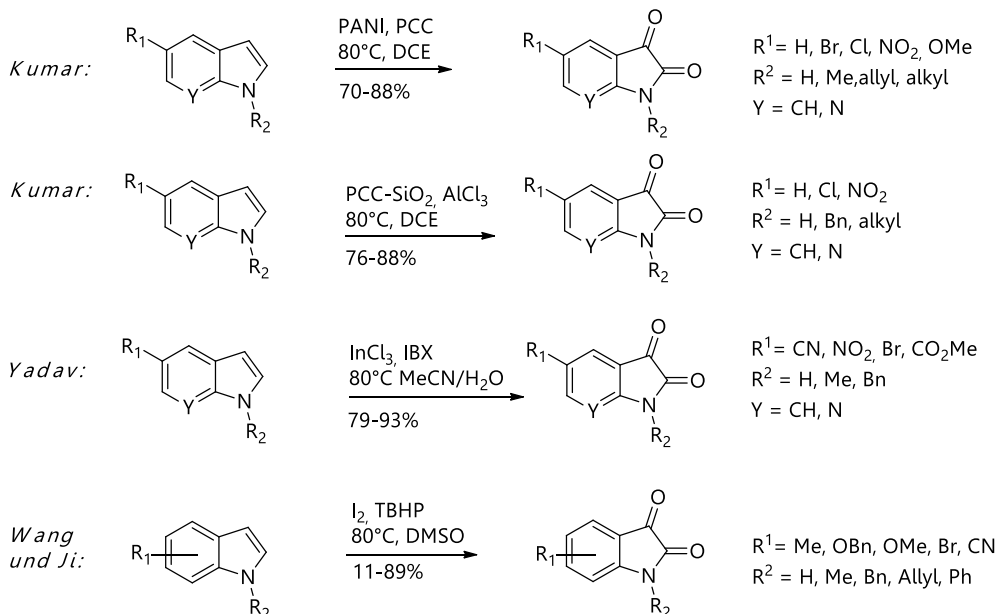


Schema 43: Isatin-Synthesen nach Sandmeyer und Stolle.

Neben der Umsetzung nach *Sandmeyer* ist auch die Verwendung von Oxalylchlorid mit Anilinen und anschließender Cyclisierung mithilfe einer Lewis-Säure wie  $\text{AlCl}_3$  oder  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  nach *Stolle et al.* eine bekannte Möglichkeit.<sup>[140]</sup> Alternative Methoden sind die Synthesen nach *Martinet et al.*<sup>[141]</sup> und *Gassman et al.*<sup>[142,143]</sup>

Die direkte Synthese aus Indolen ist von besonderem Interesse, da durch eine Vielzahl von bekannten Indol-Synthesen (z.B. *Fischer-Indol-Synthese*<sup>[144]</sup>) ein breites Spektrum an Substraten zur Verfügung steht. Neuere Möglichkeiten zur direkten Synthese sind u. A. die von *Kumar et al.* veröffentlichte Verwendung von PCC in Kombination mit einem Polymer-gebundenen Säurekatalysator, einem Polyanilinsalz (PANI) (Schema 44).<sup>[145]</sup> Alternativ wurde die Verwendung eines Siliciumoxid-gebundenen PCCs mit

Aluminiumtrichlorid als Lewis-Säure beschrieben.<sup>[146]</sup> In beiden Fällen konnte eine Reihe an Indolen mit verschiedenen Substituenten (darunter vor allem elektronenziehende) in 5-Position oxidiert werden.

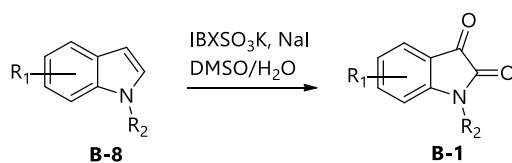


Schema 44: Methoden zur direkten Oxidation von Indolen zu Isatinen.

*Yadav et al.* zeigt, dass sich als alternatives Oxidationsmittel ebenfalls IBX eignet.  $\text{InCl}_3$ <sup>[147]</sup> und  $\text{CeCl}_3$ <sup>[148]</sup> haben sich dabei als passende Lewisäure-Promotor gezeigt. Erst kürzlich erschien von *Wang und Ji et al.* eine Methode die eine Mischung aus Iod und TBHP verwendet.<sup>[149]</sup> Anders als die zuvor erwähnten ist hier ein breiteres Substitutionsmuster möglich.

### I. 1. 3. Zielsetzung

In vorangegangenen Arbeiten in der Arbeitsgruppe *Kirsch*, wurde  $\text{IBX-SO}_3\text{K}$  als mildes und selektives Oxidationsmittel zur Einführung von Aziden in 1,3-Dicarbonylverbindungen vorgestellt.<sup>[150,151]</sup> Dessen Synthese sollte erneut auf die Probe gestellt und optimiert werden. Auf der Suche nach einem neuen Anwendungsgebiet für  $\text{IBX-SO}_3\text{K}$  galt es die Umsetzung verschiedener Indol-Substrate mit diesem zu untersuchen (Schema 45). Dabei sollten die optimalen Bedingungen ausgehend von denen für die Azidierung ermittelt, sowie die Substratbreite untersucht werden.



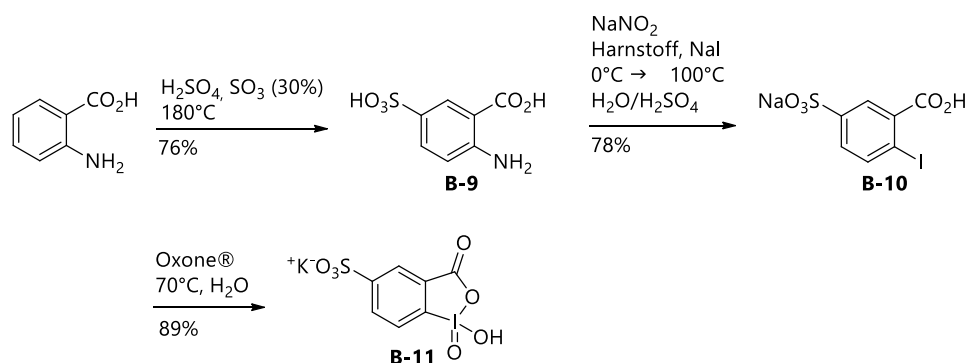
*Schema 45: Geplante Umsetzung verschiedener Indole in Isatine unter Verwendung von IBXSO<sub>3</sub>K.*

Soweit möglich, sollten Einblicke in den Mechanismus gegeben werden. Auch die alternative Umsetzung von Benzofuranen sollte getestet werden.

## I. 2. Ergebnisse

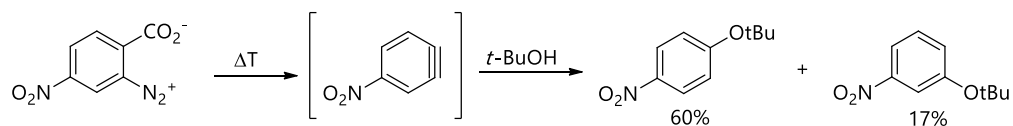
### I. 2. 1. Optimierung der Synthese von IBX-SO<sub>3</sub>K

Die Bedingungen zur Synthese von IBX-SO<sub>3</sub>K wurden bereits 2012 publiziert (Schema 46).<sup>[150]</sup> Dennoch zeigte sich bei wiederholter Durchführung eine nicht reproduzierbare Ausbeute. Eine erneute Untersuchung der Bedingungen zeigte, dass die Durchführung leichter Optimierungen bedurfte.



Schema 46: Publierte Synthese von IBX-SO<sub>3</sub>K **B-11**.

Der dabei entscheidende Schritt war hier die *Sandmeyer*-ähnliche Reaktion zur Überführung des Amins **B-9** in das Iodid **B-10**. Als erste Änderung wurden die verwendeten Natriumsalze in die entsprechenden Kaliumsalze überführt. Dadurch fiel das gebildete Produkt deutlich besser aus. Ein Zusatz von NaCl zur Sättigung war damit nicht mehr notwendig und erleichterte die Aufarbeitung. Eine zweite Maßnahme stellte eine Änderung der Temperatur dar. Anstatt die Reaktion auf 100°C zu erwärmen, wurde die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Grund dafür ist die mögliche Umsetzung von Diazoniumcarboxylaten in die hochaktiven Arine (Schema 47).<sup>[152]</sup>



Schema 47: Umsetzung von Diazoniumcarboxylat in Arine und deren Folgereaktion.

So reagieren die gebildeten Arine z.B.: bei Zugabe von *tert*-Butanol zu den entsprechenden *tert*-Butylether. Derartige Nebenreaktionen können durch die verminderte Reaktionstemperatur minimiert werden. So konnte nun eine reproduzierbare Ausbeute von 72% für die Reaktion von Amin **B-9** zu Iodid **B-10** erreicht werden. Durch das nun nicht mehr mit NaCl verunreinigte Produkt, verbesserte

sich auch die Ausbeute für die folgende Oxidation mit Oxon<sup>®</sup>, welche nun quantitativ verläuft.

Obwohl IBX bereits 1893 von *Hartmann* und *Meyer et al.* synthetisiert wurde,<sup>[153]</sup> dauerte es noch einige Jahre bis das volle Potenzial dieser hypervalenten Iod (V)-Verbindung voll erkannt wurde.<sup>[154]</sup> Zuvor stellte es lediglich eine Vorstufe des weit verbreiteten Dess-Martin-Periodinat dar. Heute sind IBX und seine Derivate vielfältig vorhanden und finden als Oxidationsmittel breite Anwendung (Abb. 14).<sup>[155]</sup>

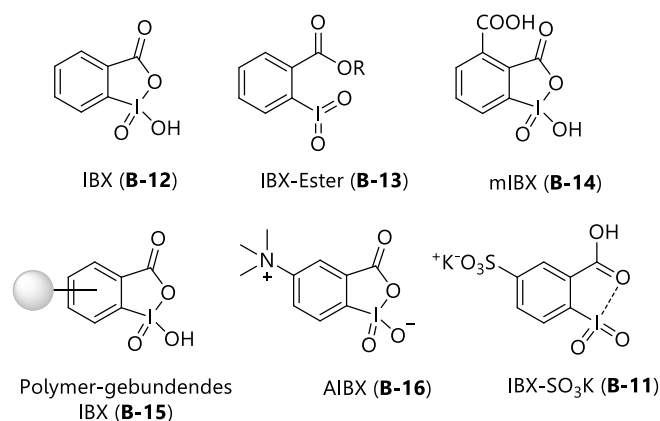


Abbildung 14: Verschiedene bekannte Derivate von IBX.

Neben dem IBX (**B-12**) wurde auch ein Polymer-gebundene IBX (**B-15**),<sup>[156]</sup> sowie die entsprechenden Ester (**B-13**) synthetisiert.<sup>[157]</sup> IBX selbst hat eine geringe Löslichkeit in Wasser was durch intermolekulare sekundäre I...O Kontakte, Wasserstoff-Brückenbindungen und  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen in festen Zustand erklärt wird. Die Polymer-artige Struktur kann durch Neuausrichtung der I...O Bindung unterbrochen werden, wie in den entsprechenden Amiden<sup>[158]</sup> und Estern (**B-13**). Substituenten am Aromaten können die Löslichkeit verbessern wie in den verschiedenen IBX-Derivaten AIBX (**B-16**),<sup>[159]</sup> mIBX (**B-14**)<sup>[160]</sup> und IBX-SO<sub>3</sub>K (**B-11**).

Im Zuge der Optimierungsversuche konnten Einkristalle von IBX-SO<sub>3</sub>K erhalten und mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht werden (Abb. 15).

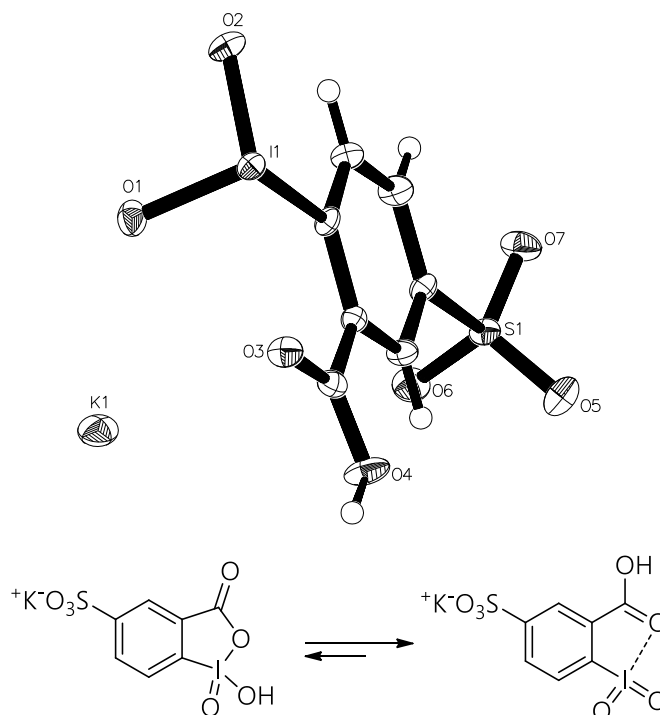


Abbildung 15: Kristallstruktur und Tautomerie von IBX-SO<sub>3</sub>K (**B-11**).

Dabei konnte gezeigt werden, dass wie in manchen anderen Fällen bereits beschrieben eher eine pseudobenziodoxole Struktur vorliegt und damit der Iodoxy-Charakter größer ist.<sup>[157]</sup> Dies wird deutlich betrachtet man die Bindungslänge der I-O<sup>3</sup>-Bindung. Diese liegt mit 2.61 Å deutlich über dem durchschnittlichen Werten von 2.5 Å, welche für die bekannten Benziodoxole gemessen wurden. Auch die Tatsache, dass für die Bindungslängen von O<sup>1</sup>-I und O<sup>2</sup>-I nahezu gleiche Werte (1.80 Å und 1.83 Å) im Kristall vorliegen spricht für die Iodoxy-Form. Als letztes Indiz ergibt sich, dass kein Wasserstoff-Atom an O<sup>1</sup> oder O<sup>2</sup> gefunden werden kann, sondern stattdessen an O<sup>4</sup>, so dass die Carbonsäure vorliegt.

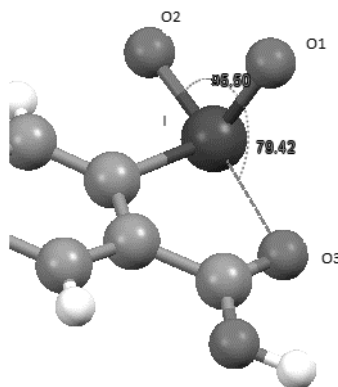


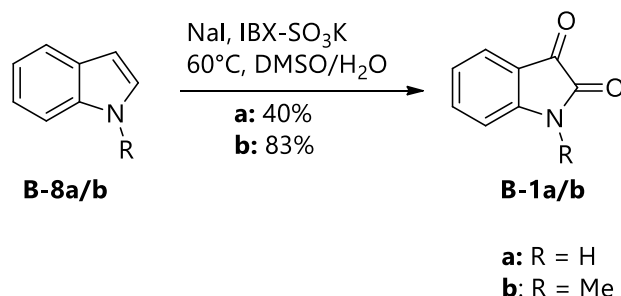
Abbildung 16: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von IBX-SO<sub>3</sub>K (**B-11**).

Auffällig ist jedoch die Anordnung der Sauerstoff-Atome O<sup>2</sup> und O<sup>1</sup> um das Iod. So beträgt der Winkel zwischen diesen 95.5° und ist damit nahezu rechtwinklig (Abb. 16). Auch der Winkel zwischen O<sup>1</sup> und O<sup>3</sup> ähnelt mit 79.4° einem rechten Winkel. Diese T-förmige Anordnung verdeutlicht eine Wechselwirkung zwischen dem Iod-Atom und der Carbonsäure und kann bei vielen der bekannten IBX-Derivaten beobachtet werden.<sup>[159,161]</sup>

## I. 2. 2. Anwendung von IBX-SO<sub>3</sub>K in der Synthese von Isatinen.

### *Methode und Mechanismusuntersuchungen*

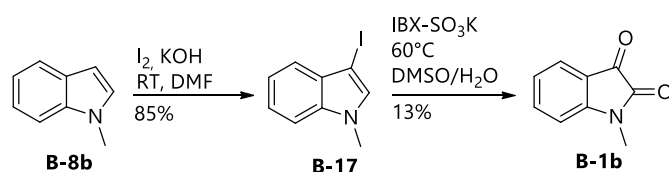
Um einen ersten Überblick über die Reaktivität von IBX-SO<sub>3</sub>K mit Indolen zu bekommen, wurden 1*H*-Indol (**B-8a**) und *N*-Methylindol (**B-8b**) unter den bereits für die Azidierung von 1,3-Carbonylverbindungen ermittelten Bedingungen versetzt (ohne NaN<sub>3</sub>). Bereits diese ersten Versuche lieferten 40% Ausbeute für die Bildung von Isatin (**B-1a**) und 83% Ausbeute für *N*-Methylisatin (**B-1b**) (Schema 48). Es zeigte sich nachfolgend, dass bereits 45°C anstatt der zuerst verwendeten 60°C zur vollen Umsetzung reichen.



Schema 48: Erste Versuche zur Umsetzung von Indolen mit IBX-SO<sub>3</sub>K (**B-11**).

Um einen Einblick in den Mechanismus der Reaktion zu erhalten wurden verschiedene Versuche zur Umsetzung von *N*-Methylindol **B-8b** unternommen. So wurde im ersten Schritt untersucht, welche Menge an Natriumiodid für die Reaktion notwendig ist. Geht man davon aus, dass zuerst das *in situ* gebildete Iod das Indol angreift und später durch Sauerstoff ersetzt wird, ist dieses eigentlich nur in katalytischen Mengen notwendig. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die Ausbeute der Reaktion mit der Menge an Natriumiodid korreliert. So lieferten 0.2 Äq. NaI lediglich ~20% Ausbeute, entsprechend lieferten 0.4 Äq. ~40% Ausbeute. Mit 1.2 Äq. wurde die maximale Ausbeute von 83% erreicht. Ohne Natriumiodid kommt es zur Zersetzung der

Reaktionsmischung. Zur vollen Umsetzung des Indols in das entsprechende Isatin werden insgesamt 3 Äq. IBX-SO<sub>3</sub>K benötigt. So ist es nicht verwunderlich, dass Verringerung der Äquivalente auf 1 und 2 Äq. die Ausbeute auf 11% bzw. 54% herabsenkt. Gleiches gilt für einen Überschuss an IBX-SO<sub>3</sub>K, welcher zu geringeren Ausbeuten führt. Ohne IBX-SO<sub>3</sub>K findet keine Reaktion statt. Der direkte Einsatz von Iod lieferte kein Produkt, sondern führt zur Zersetzung. Der Versuch Natriumazid zur Reaktion zuzusetzen und ggf. analog zur Methode der Azidierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen die Azide zu erzeugen, lieferte kein eindeutiges Produkt, jedoch konnten nach wässriger Aufarbeitung noch Azid-Banden im IR nachgewiesen werden. Im Zuge der Untersuchung wurde auch das mono-iodierte Indol erhalten, welches laut *Wang* und *Ji et al.* zumindest im Mechanismus der Oxidation mit Iod und THBP teil der Reaktionssequenz ist.<sup>[149]</sup> Geht man hier von einem ähnlichen Reaktionsweg aus, so sollte es möglich sein, dieses ebenfalls ins Isatin zu überführen. Die Synthese von 3-Iod-1-methylindol **B-17** erfolgt ausgehend von *N*-Methylindol **B-8b** mit Iod und Kaliumhydroxid in DMF: Die Reaktion verläuft mit 85% Ausbeute, liefert jedoch eine stark braune, wenig beständige Substanz. Die nachfolgende Umsetzung mit IBX-SO<sub>3</sub>K ohne weiteres Natriumiodid liefert tatsächlich *N*-Methylisatin **B-8b** in 13% Ausbeute (Schema 49). Da das Substrat jedoch nicht besonders stabil war, konnte auch in mehreren Versuchen keine höhere Ausbeute erreicht werden und lediglich eine Reihe Nebenprodukte beobachtet werden.



Schema 49: Synthese von 3-Iod-1-methylindol **B-17** und Folgereaktion zu *N*-Methylindol **B-1b**.

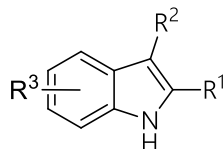
Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Oxidation der Indole **B-8** mit IBX-SO<sub>3</sub>K (**B-11**) die höchsten Ausbeuten liefert unter Verwendung von einem leichten Überschuss an NaI, drei Äquivalenten an IBX-SO<sub>3</sub>K (**B-11**) und vermutlich ebenfalls über eine Stufe des 3-Iod-1-methylindols verläuft. Detaillierte Mechanismus-Studien stehen zurzeit noch aus.

#### *Substratbreite*



Während die ersten Reaktionen recht vielversprechend waren, lieferte der Versuch, weitere 1*H*-Indole **B-8c** bis **B-8m** unter diesen Bedingungen umzusetzen, nur unzureichende Ergebnisse (Tabelle 6).

Tabelle 6: Umsetzung weiterer 1*H*-Indole mit IBX-SO<sub>3</sub>K.



Eintrag	Substanz-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute <sup>a</sup> [%]
1	<b>B-8c</b>	H	Me	5-NH <sub>2</sub>	– <sup>b</sup>
2	<b>B-8d</b>	H	H	6-COOH	– <sup>b</sup>
3	<b>B-8e</b>	H	H	4-Br	– <sup>b</sup>
4	<b>B-8f</b>	H	COOH	H	– <sup>b</sup>
5	<b>B-8g</b>	COOH	H	H	– <sup>b</sup>
6	<b>B-8h</b>	CH <sub>2</sub> COOH	H	H	– <sup>b</sup>
7	<b>B-8i</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	H	H	– <sup>b</sup>
8	<b>B-8j</b>	CHO	H	H	7 <sup>c</sup>
9	<b>B-8k</b>	C(=O)Me	H	H	54 <sup>d</sup>
10	<b>B-8l</b>	H	Me	H	26 <sup>e</sup>
11	<b>B-8m</b>	H	H	7-Cl	41
12	<b>B-8n</b>	H	H	4-COOMe	23
13	<b>B-8o</b>	H	H	5-Me	28

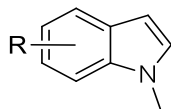
<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 4 Äq. IBX-SO<sub>3</sub>K, 2 Äq. NaI, 45°C, 2 Std. Isolierte Ausbeute. <sup>b</sup> Komplexe Produktmischung. <sup>c</sup> Decarbonyliertes Produkt (= **B-1a**) wurde gebildet. <sup>d</sup> Deacetyliertes Produkt (= **B-1a**) wurde gebildet. <sup>e</sup> Demethyliertes Produkt (= **B-1a**) wurde gebildet.

So konnten in den Fällen von **B-8c** bis **B-8i** (Einträge 1-7) nur Produktgemische erhalten werden. Die Isolierung eines einzelnen Produktes war nicht möglich. Im Falle von **B-8j** bis **B-8l** bildeten sich nicht die gewünschte Isatine. Stattdessen kam es unerwartet zur Defunktionalisierung, so dass in bis zu 54% Isatin (**B-1a**) gebildet wurde (Eintrag 8-10). Lediglich in den Reaktionen von **B-8m** bis **B-8o** konnten die gewünschten Isatine **B-1m** bis **B-1o** isoliert werden (Einträge 9-11). Die Ausbeuten sind jedoch mit 23-41% sehr gering.

Da die Umsetzung des *N*-Methylindols (**B-8b**) zuvor ein deutlich besseres Ergebnis geliefert hatte, wurden nachfolgend verschiedene *N*-geschützte Indole umgesetzt. Im Gegensatz zu den zuvor untersuchten Verbindungen lieferte die Reaktion von *N*-methylierten Indolen gute bis sehr gute Ausbeuten von 62-95% (**B-8p** bis **B-8v**,

Tabelle 7). Dabei konnten verschiedene Substituenten an unterschiedlichen Positionen erfolgreich umgesetzt werden. Besonders gut gelang dies mit den halogenierten Verbindungen **B-8r** und **B-8t**, die die höchsten Ausbeuten lieferten (Eintrag 2 und 5).

Tabelle 7: Umsetzung *N*-Methyl-substituierter Indole mit IBX-SO<sub>3</sub>K.



Eintrag	Substrat-Nr.	R	Ausbeute <sup>a</sup> [%]
1	<b>B-8p</b>	6-COOMe	83
2	<b>B-8q</b>	7-Me	62
3	<b>B-8r</b>	7-Cl	93
4	<b>B-8s</b>	4-COOMe	69
5	<b>B-8t</b>	4-Br	95
6	<b>B-8u</b>	5-Cl	73
7	<b>B-8v</b>	4-Ph	64

<sup>a</sup> Reaktionsbedingungen: 4 Äq. IBX-SO<sub>3</sub>K, 2 Äq. NaI, 2 Std., 45°C. Isolierte Ausbeute.

Neben den *N*-methylierten Verbindungen wurden auch alternative Stickstoff-Schutzgruppen untersucht, darunter Benzyl-, Tosyl- (**B-19**) und Boc-Schützung (**B-20**). Die Tosyl- und Boc-geschützten Isatine lieferten zwar je ein einzelnes Produkt, diese konnten jedoch keiner Struktur zugeordnet werden. Besser verliefen die Reaktionen mit Benzyl-Schutzgruppe (Abb. 17). Diese konnte erfolgreich für drei verschiedene Beispiele **B-1x** bis **B-1z** genutzt werden.

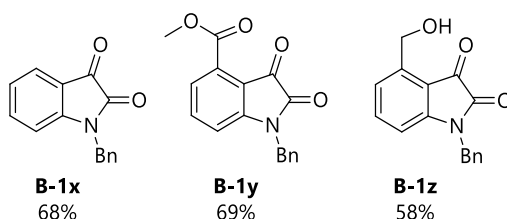


Abbildung 17: Benzyl-geschützte Isatine **B-1x** bis **B-1z**.

Für Isatin **B-1y** wurde eine Mischung der Zielverbindung und dessen Hydrat an 3-Position isoliert. Dieses entsteht im dynamischen Gleichgewicht und kann bis zu 30% annehmen. Entsprechende Formen sind bereits bekannt.<sup>[162]</sup> Ähnliches konnte zuvor bereits im Fall der analogen methyl-geschützten Struktur **B-1s** beobachtet werden. Auch dieses liegt in einer Mischung mit seinem Hydrat vor, was vermutlich auf die Nähe

der elektronenziehenden Gruppe zurückzuführen ist. Dass es sich bei **B-1s** jedoch um das gewünschte Isatin handelt, zeigte die Kristallstrukturanalyse dieser Verbindung (Abb. 18).

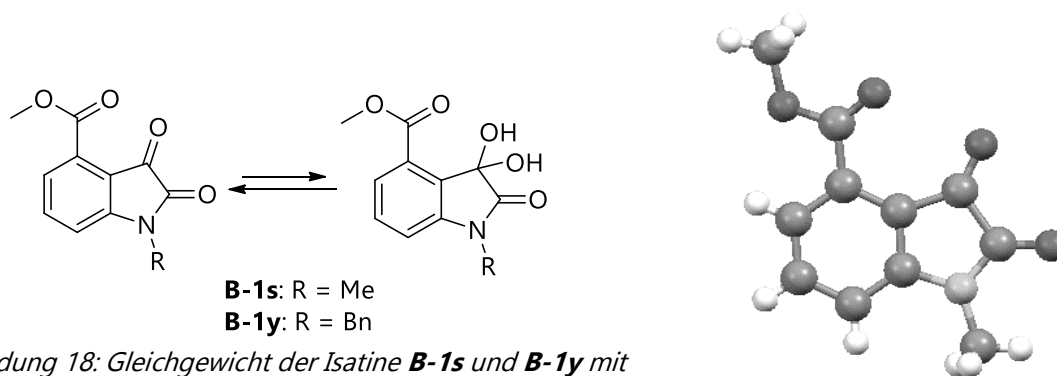
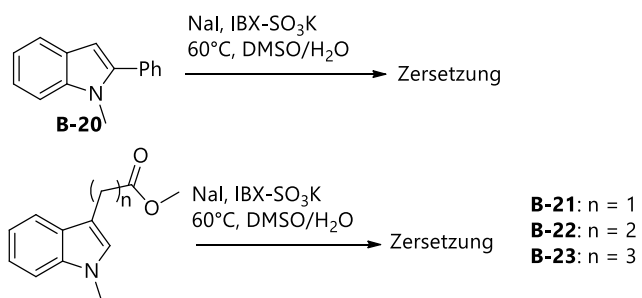


Abbildung 18: Gleichgewicht der Isatine **B-1s** und **B-1y** mit ihren Hydraten. Kristallstruktur von **B-1s**.

Eine Besonderheit dieser Methode gegenüber allen anderen zuvor publizierten Methoden ist die Toleranz oxidierbarer Gruppen, wie im Falle von **B-1z**. Der primäre Alkohol kann in 58% Ausbeute erhalten werden und lediglich 3% des Aldehydes wird dabei erzeugt. Entsprechende Versuche mit dem methylgeschützten Isatin **B-1b** liefern lediglich eine Selektivität von 1:06 (Alkohol zu Aldehyd). Die für diese Reaktion erstmals auftretene Toleranz gegenüber oxidierbaren Gruppen beruht vermutlich auf der verminderten Reaktivität von IBX-SO<sub>3</sub>K gegenüber IBX und bestätigt wieder einmal die Nützlichkeit dieses Reagenzes.

Der erneute Versuch Indole mit Substituenten in 2- oder 3-Position zu oxidieren blieb auch im Falle der *N*-geschützten Indole erfolglos. (Schema 50) Sowohl 2-Phenyl-Indol (**B-20**) als auch 3-Carbonsäureester (**B-21** bis **B-23**) zersetzten sich unter Einsatz von IBX-SO<sub>3</sub>K (**B-11**). Dies ist umso erstaunlicher als dass *Wang* und *Ji et al.* in diesen Fällen keine Reaktion beobachten konnten,<sup>[149]</sup> während *Yadav et al.* bei der Verwendung von CeCl<sub>3</sub> und IBX die Bildung von 3-Hydroxyloxindolen in insgesamt 12 Beispielen mit durchschnittlich 80-87% Ausbeute zeigen konnten.<sup>[148]</sup>



Schema 50: Umsetzung von 2- und 3-substituierten Indolen.

## II. Experimenteller Teil

### II. 1. Allgemeine Arbeitsmethoden

Alle sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in im Vakuum mehrfach ausgeheizten und unter Stickstoffatmosphäre (Linde AG) versetzten Reaktionsgefäßen durchgeführt. Die Zugabe von Feststoffen erfolgte im Stickstoff-Gegenstrom. Lösungsmittel und andere flüssige Reagenzien wurden mittels Einwegspritzen oder Transferkanülen über Gummisepten hinzugefügt. Reaktionen bei tiefen Temperaturen wurden mithilfe eines Dewar-Gefäßes gekühlt. Für Temperaturen um 0°C wurden entsprechende Eis/Wasser-Gemische verwendet. Temperaturen bis -5°C wurden mit Eis/Salz-Mischungen und -78°C mithilfe von Aceton/Trockeneis realisiert. Dazwischenliegende Temperaturen, sowie langanhaltende tiefe Temperaturen wurden in Ethanol oder Aceton mithilfe eines Kryostaten (Julabo FT902) ermöglicht. Temperaturen oberhalb der Raumtemperatur wurden mithilfe von Silikonölbädern oder unter Verwendung von Heizblöcken eingestellt. Für Temperaturen zwischen -40°C und 180°C wurden Kontakthermometer zur Regulierung verwendet. Bei Temperaturen unter -40°C wurde auf Kälte-Laborthermometer benützt.

#### Lösungsmittel und Reagenzien

Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, soweit nicht anders vermerkt, direkt ohne weitere Reinigung verwendet. Lediglich die verwendeten Aldehyde wurden regelmäßig auf ihre Qualität überprüft und falls erforderlich destilliert oder säulenchromatographisch gereinigt.

Folgende kommerziell erhältliche Lösungsmittel höherer Qualität wurden verwendet:

- Benzol: *Alfa Aesar*, 99.8%, anhydrous, < 0.01% Wasser.
- DMF: *Acros Organics*, 99.8%, extra dry, < 0.005% Wasser oder  
DMF: *Fisher Chemicals*, analytical reagent grade, < 0.024% Wasser.
- DMSO: *Acros Organics*, 99.7+%, extra dry, < 0.01% Wasser oder  
DMSO: *Acros Organics*, 99.7%, pure, < 0.2% Wasser.

- MeOH: *Acros Organics*, 99.8%, extra dry, über Molekularsieb, < 0.005% Wasser.
- 1,4-Dioxan, *Acros Organics*, 99.8%, extra dry, < 0.005% Wasser.
- n-Pentan, *Fisher Chemicals*, HPLC Grade, < 0.01% Wasser.

Für feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden trockene Lösungsmittel verwendet, welche durch eine Reinigungsanlage des Typs SPS-800 der Firma *M. Braun* aufbereitet wurden.

- Et<sub>2</sub>O: *Fisher Chemical*, zur Analyse
- THF: *VWR Chemicals*, HiPerSolv CHROMANORM
- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: *Fluka*, HPLC Grade
- MeCN: *Fluka*, HPLC Grade

Ansonsten verwendete Lösungsmittel wurden in technischer Qualität genutzt und nur in Einzelfällen durch Destillation aufbereitet.

*Grignard*-Reagenzien wurden gegen (-)-Menthol unter Verwendung von 1,10-Phenanthrolin als Indikator titriert.<sup>[163]</sup> <sup>n</sup>BuLi-Lösung wurde gegen *N*-Benzylbenzamid titriert.<sup>[164]</sup>

## **Chromatographie**

Qualitative Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit passend zurechtgeschnitten Platten der Firma *Merck* (20x20, 0.25 mm Kieselgel 60, F<sub>254</sub>, Aluminium oder Glas) durchgeführt. Die Detektion erfolgte mithilfe von UV-Licht (254 nm) oder eines der folgenden Färbereagenzien:

- Cerammoniummolybdat-Lösung (CAM): 2 g Cer(IV)sulfat, 5 g Ammoniumheptamolybdat, 20 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 200 mL H<sub>2</sub>O.
- Kaliumpermanganat-Lösung (KMnO<sub>4</sub>): 0.6 g KMnO<sub>4</sub>, 4 g Kaliumcarbonat, 1 g Natriumhydroxid, 200 mL Wasser.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden mithilfe von mit Kieselgel der Firma *Merck* (Geduran® Silica Gel 60, 40-62 µm Körngröße, 230-400 mesh) gefüllten Glassäulen unter Verwendung von Druckluft (~ 0.5 bar) durchgeführt. Die verwendeten Eluenten variieren je nach Reaktion und sind entsprechend in den Arbeitsvorschriften angegeben. Zur säulenchromatographischen Reinigung wurden einmal destillierte technische Lösungsmittel verwendet.

### **NMR-Spektroskopie**

Kernresonanzspektren wurden an Geräten der Firma *Bruker* (Modelle AV-400 und AV-600) bei normalerweise 300 K durchgeführt. Abweichungen zur Temperatur sind entsprechend vermerkt. Als deuterierte Lösungsmittel wurden  $\text{CDCl}_3$  (*Deutero*, 99.8%),  $\text{DMSO-d}_6$  (*Deutero*, 99.8%) sowie  $\text{MeOH-d}_4$  (*Armar Chemicals*, 99.8%) verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben ( $\delta$ -Skala), wobei das Signal für Tetramethylsilan als 0 ppm festgelegt ist. Alle Spektren wurden sowohl für  $^1\text{H}$ - wie auch  $^{13}\text{C}$ -NMR entsprechend auf das verwendete deuterierte Lösungsmittel kalibriert (z.B.:  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$  ppm,  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta(\text{CDCl}_3) = 77.16$  ppm), wobei auf die Werte nach *Gottlieb* und *Nudelman* zurückgegriffen wurde.<sup>[165]</sup> Die auftretenden Multiplizitäten wurden mit folgenden Abkürzungen angegeben: (m) Multipllett, (s) Singulett, (d) Dublett, (t), Triplet, (q) Quartett, (b) breit. Entsprechend komplexere Multiplizitäten setzten sich aus diesen zusammen (z.B. td = Triplet von Dublett). Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hz angegeben und stellen die experimentell ermittelten Mittelwerte da. Falls erforderlich wurden komplexere NMR-Spektren (DEPT-, HSQC-Verfahren etc.) aufgenommen. Diastereomeren-verhältnisse (dr) wurden mithilfe geeigneter, diskreter Signale im  $^1\text{H}$ -Spektrum ermittelt.

### **Infrarotspektroskopie**

Zur Gewinnung von Infrarotspektren wurde eine Spektrometer der Firma *Bruker* (Modell Alpha) verwendet. Die Messung der Substanz erfolgt direkt über Totalreflektionsverfahren (ATR). Die Auswertung erfolgte mithilfe der Software OPUS 7.

## Gaschromatographie

Umsatzkontrolle einzelner Reaktionen erfolgte mittel GC-Analyse an einem Gerät der Firma *Agilent Technologies* (GC System 7890A, Trägergas Helium) mit FID-Detektor.

## Chirale HPLC

Zur Messung enantiomerer Überschüsse (%*ee*) wurde eine HPLC-Anlage von *Agilent Technologies* (1200 Series) unter Verwendung verschiedener chiraler Säulenmaterialien (CHIRALPAK IA und CHIRACEL OD von *Daicel Chemical Industries Ltd.*) genutzt.

## Massenspektroskopische Analysen

Niederaufgelöste Massenspektren (LRMS) wurden mittels Elektronenstoß-Ionisation (EI) oder Elektronenspray-Ionisation (ESI) erhalten. Dabei wurden zwei verschiedene Geräte-Systeme verwendet: 1) GC-System: *Agilent Technologies* 7890A mit einer HP5MS Säule (30 m × 250 µm × 0.25 µm), Trägergas Helium; Massendetektion: *Agilent Technologies* 5975C mit Triple-Axis Detector; Autosampler: *Agilent Technologies* 5975C, 2) GC-System: *Agilent Technologies* (Modell 1260 Infinity Serie) mit *Agilent Technologies* 6120 Quadropole LC/MS. Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mittels ESI und einem micrOTOF mit Flüssigskeitschromatograph von Bruker (*Agilent* 1100 Series) gemessen. Die Messungen wurden von *I. Polanz* und *S. Bettinger* durchgeführt.

## Röntgenkristallographie

Die Röntgenbeugungsanalyse wurde bei 150 K mit einem Oxford Diffraction Gemini E Ultra Diffraktometer [Mo-K  $\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ )], ausgestattet mit einem EOS CCD Flächendetektor und einem Vier-Kreis-Kappa-Goniometer, durchgeführt. Datenintegration, Skalierung und empirische Absorptionskorrektur wurden mit dem Programm CrysAlis Pro durchgeführt.<sup>[166]</sup> Die Strukturlösung erfolgte mittels Direkte Methoden und wurde nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen  $F^2$

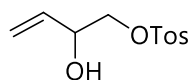


verfeinert. Alle Atome außer den Wasserstoffatomen wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatomlagen wurden aus der Geometrie der Umgebung berechnet und bei jedem Verfeinerungszyklus neu angepasst. Alle Berechnungen wurden mit dem Programm Olex2 ausgeführt.<sup>[167]</sup> Die Messungen wurden von *Prof. Dr. F. Mohr* durchgeführt.

## II. 2. Synthesevorschriften

### (A) Methodenentwicklung zur 1,3-Polyol-Synthese und deren Anwendung

#### 2-Hydroxybut-3-enyl 4-methylbenzenesulfonat (A-6)



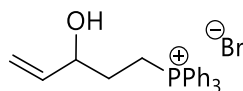
**C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S**  
242.29 g/mol

Zu einer Mischung aus 5 mL (59.4 mmol, 1.0 Äq.) 3,4-Dihydroxybuten und 4.8 mL (118.8 mmol, 2.0 Äq.) Pyridin in 60 mL trockenem Dichlormethan werden bei 0°C tropfenweise eine Lösung von 10.2 g (53.5 mmol, 0.9 Äq.) Tosylchlorid in Dichlormethan hinzugeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird eine Mischung aus konz. HCl und Eis hinzugefügt. Die organische Phase wird dreimal mit je 20 mL Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (CH/EtOAc 90:10) gereinigt und es konnten 11.4 g (46.9 mmol, 79%) des Produktes **A-6** als hellgelbe Flüssigkeit isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ [ppm] = 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.76 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 5.5 Hz, 1H), 5.38 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.25 (dt, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H), 4.40 (tdd, *J* = 7.0, 3.2, 1.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 10.3, 7.4, 1H), 2.45 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ [ppm] = 145.1, 134.6, 132.7, 129.9, 128.0, 118.1, 73.0, 70.4, 21.6.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[168]</sup>

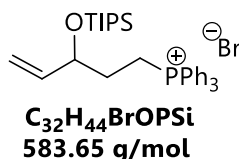
**(3-Hydroxy-4-enyl)-triphenylphosphoniumbromid (A-7)**

**C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrOP**  
**427.31 g/mol**

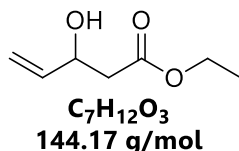
Unter Stickstoffatmosphäre werden 0.327 g (0.92 mmol, 1.1 Äq.) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 10 mL trockenem THF suspendiert und auf 0°C gekühlt, bevor 0.37 mL (0.92 mmol, 1.1 Äq, 2.5 M Lösung in Hexan) *n*BuLi hinzugefügt werden. Die Reaktion wird für 15 min gerührt, bevor 0.200 g (0.83 mmol, 1 Äq.) des monogeschützten Alkohols **A-6** hinzutropft werden. Die Reaktionsmischung wird für 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von etwas Wasser abgebrochen. Die Mischung wird dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert. Nachfolgend wird die organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 6:1) konnten 56.7 mg Produktes **A-7** erhalten werden.

Das Produkt wurde als Anionen-Gemisch aus Bromid und Tosylat isoliert und konnte daher nicht voll charakterisiert werden. Im nachfolgenden <sup>1</sup>H-NMR sind daher nur die Signale des Kations genannt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ [ppm] = 7.95 – 7.88 (m, 3H), 7.86 – 7.75 (m, 12H), 5.86 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 5.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.23 (dt, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.08 (dt, *J* = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.56 (ddt, *J* = 13.7, 10.6, 5.1 Hz, 2H), 1.77 – 1.54 (m, 2H).

**(3-Triisopropylsilyl-4-enyl)-triphenylphosphoniumbromid (A-8)**

Alkohol **A-7** (150 mg, 0.29 mmol) und 49.0 mg (0.73 mmol, 2.5 Äq.) Imidazol werden in 2 mL DMF gelöst und anschließend tropfenweise mit 67.0 mg (0.35 mmol, 1.2 Äq.) TIPSCI versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 4 mL Wasser wird die Reaktionsmischung mit jeweils 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird anschließend in mehreren Portionen mit insgesamt 20 mL Wasser und nachfolgend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es können 38.9 mg des Produktes **A-8** isoliert werden. Das Produkt wurde als Anionen-Gemisch aus Bromid und Tosylat isoliert.

**Ethyl-3-hydroxypent-4-enoat (A-12a)**

In 60 mL THF werden 10.5 mL (74.3 mmol, 1.4 Äq.) Diisopropylamin gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden 30 mL (74.3 mmol, 1.4 Äq., 2.5 M in Hexan) <sup>n</sup>BuLi hinzugefügt und die Reaktion auf 0°C erwärmt und bei dieser Temperatur 10 Min gerührt. Nachdem wieder auf -78°C abgekühlt wurde, werden 5.35 mL (52.3 mmol 1 Äq.) Ethylacetat hinzugefügt und 1 Std. gerührt. Nachfolgende werden 4.95 mL (74.3 mmol, 1.4 Äq.) Acrolein langsam hinzugetropft und die Reaktion 30 Min. gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wird die Reaktion abgebrochen und dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigert wässriger Natiumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt

wird säulenchromatographisch (CH/EtOAc 80:20 •70:30) gereinigt und es können 6.71 g (46.5 mmol, 89%) des Produktes **A-12a** isoliert werden.

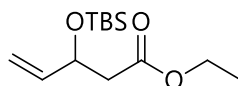
$R_f = 0.3$  (CH/EtOAc 80:20, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.87 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.29 (dt,  $J = 17.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.11 (bs, 1H), 2.53 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 172.2, 139.0, 115.3, 69.0, 60.8, 41.4, 14.2.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[169]</sup>

### Methyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-enoat (**A-13a**)



**C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Si**  
**258.43 g/mol**

Alkohol **A-12a** (4.98 g 34.5 mmol) und Imidazol (7.11 g, 103.6 mmol, 2.5 Äq.) werden in 35 mL DMF gelöst (1 M). Anschließend werden 7.87 g (51.8 mmol, 1.2 Äq.) TBSCl hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 50 mL Wasser abgerochen und dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird in mehreren Portionen mit insgesamt 300 mL Wasser und nachfolgend gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5) konnten 8.21 g (31.8 mmol, 92%) eines farblosen Öls **A-13a** erhalten werden.

$R_f = 0.68$  (CH/EtOAc 80:20, [KMnO<sub>4</sub>]).

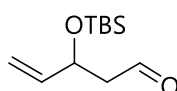
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.85 (ddd,  $J = 16.8, 10.4, 6.2$  Hz, 1H), 5.23 (dt,  $J = 17.2, 1.1$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 10.4, 1.0$  Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.23 - 4.03 (m,

2H), 2.48 (ddd,  $J = 19.7, 14.5, 6.6$  Hz, 2H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 171.0, 140.3, 114.6, 70.9, 60.3, 43.7, 25.7, 18.0, 14.2, -4.4, -5.2.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[170]</sup>

### 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pent-4-enal (**A-14**)



**$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$**   
**214.38 g/mol**

Unter Stickstoffatmosphäre werden 8.21 g (31.8 mmol) des Esters **A-13a** in 320 mL Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Nachfolgend werden 32 mL (38. mmol, 1.2 Äq., 1.2 M Lösung in Toluol) DIBAL-H langsam hinzuge tropft. Nach 30 Min. werden weitere 5 mL (4.17 mmol, 0.11 Äq.) DIBAL-H hinzugefügt und weitere 30 Min. gerührt. Eine 20%ige Kalium/Natrium-Tartrat-Lösung (50 mL) und 7.4 mL Glycerin (0.2 mL/mL DIBAL-H) werden hinzugefügt und die Reaktionsmischung für eine weitere Stunde gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan (3x 50 mL) wird die gesammelte organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EtOAc 80:20) ergeben sich 4.66 g (21.7 mmol, 73%) des Aldehydes **A-14**, sowie 1.72 g (7.93 mmol, 27%) des Alkohols **A-15**.

Bei Verwendung von nur 1 Äq. DIBAL-H wird weniger Alkohol **A-15** synthetisiert, jedoch ist der Umsatz nicht vollständig. Verwendung von 2.1 Äq. liefert direkt vollständig den Alkohol **A-15**.

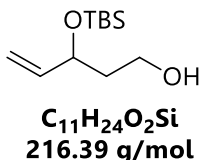
**$R_f$**  = 0.70 (CH/EtOAc 80:20,  $[\text{KMnO}_4]$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.78 (s, 1H), 5.93 - 5.84 (m, 1H), 5.27 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 4.66 (q,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 2.66 - 2.48 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 201.4, 140.0, 114.8, 69.4, 51.2, 25.7, 18.0, -4.4, -5.1.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[171]</sup>

### 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pent-4-enol (**A-15**)



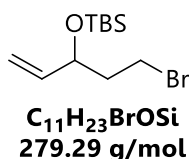
Aldehyd **A-14** (4.66 g, 21.7 mmol) wird in 72 mL (0.3 M) trockenem Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.9 g (23.9 mmol, 1.1 Äq.) Natriumborhydrid hinzugefügt und die Reaktion für 2 Std. gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 20 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen und dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EtOAc 90:10) werden 2.65 g (12.2 mmol, 56%) des Alkohols **A-15** erhalten.

$R_f$  = 0.20 (CH/EtOAc 85:15, [ $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{I}_2$ ]).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.90 - 5.80 (m, 1H), 5.22 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 5.10 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (dd,  $J$  = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 140.6, 114.3, 73.0, 59.9, 39.2, 25.8, 18.0, 15.2, -4.5, -5.1.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[171]</sup>

**5-Brom-3-(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy-pent-1-en (A-16)**

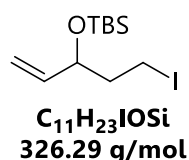
In 100 mL trockenem Dichlormethan (0.2 M) werden 4.37 g (20.2 mmol) des Alkohols **A-15** und 6.89 g (26.3 mmol, 1.3 Äq.) Triphenylphosphan gelöst und auf -40°C gekühlt, bevor 16.1 g (48.5 mmol, 2.4 Äq.) Tetrabromkohlenstoff langsam hinzugegeben werden. Die Reaktionsmischung wird für 50 min gerührt und durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die Reaktionsmischung wird dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EtOAc 90:10) werden 2.82 g (10.1 mmol, 50%) des Bromids **A-16** erhalten.

**R<sub>f</sub>** = 0.73 (CH/EtOAc 80:20, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.81 (ddd, *J* = 16.9, 10.3, 6.3 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.47 (ddd, *J* = 12.5, 9.9, 6.9 Hz, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 0.93 - 0.91 (m, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 140.8, 114.9, 72.0, 41.1, 30.2, 27.1, 26.0, 18.3, 9.6, -4.1, -4.7.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[172]</sup>

**5-Iod-3-(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy-pent-1-en (A-17)**

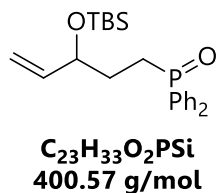
In 90 mL Dichlormethan (1.3 M) werden 2.44 g (11.3 mmol) des Alkohols **A-15** gelöst und auf 0°C gekühlt. Danach werden 1.31 mL (16.9 mmol, 1.5 Äq.) Methansulfonylchlorid langsam hinzugegeben. Nach 5 min bei 0°C wird die Kühlung



entfernt und die Reaktion für weitere 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt wird anschließend direkt für die Folgereaktion zum Iodid **A-17** verwendet ( $R_f = 0.40$ , CH/EtOAc 80:20, [KMnO<sub>4</sub>]). Dazu wird in 80 mL Aceton (0.14 M) das Rohprodukt (11.28 mmol) gelöst und mit 8.45 g (56.4 mmol, 5 Äq.) Natriumiodid versetzt. Die Reaktion wird für 3 Std. unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktion wird die Reaktionsmischung mit 40 mL Wasser und 40 mL Diethylether versetzt. Die wässrige Phase wird zwei weitere Male mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EtOAc 90:10) werden 3.03g (9.29 mmol, 82%) des Phosphaniodides **A-17** erhalten.

$R_f = 0.80$  (CH/EtOAc 90:10, [KMnO<sub>4</sub>]).

### (3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)diphenylphosphanoxid (**A-18**)



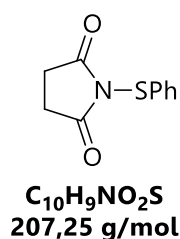
In 50 mL Toluol (0.1 M) werden 1.70 g (5.21 mmol) Iodid **A-16** zusammen mit 1.50 g (5.73 mmol, 1.1 Äq.) bei 100°C für 16 Std. gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2). Das erhaltene Phosphan (4.53 g, 7.70 mmol) wird in wenig Dichlormethan gelöst und anschließend werden 30 mL Wasser und 1.54 g (38.5 mmol, 5 Äq.) NaOH hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) wurden 2.62 g (6.55 mmol, 85%) von Phosphanoxid **A-18** isoliert.

$R_f = 0.39$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.77 - 7.70 (m, 4H), 7.56 - 7.44 (m, 6H), 5.74 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 5.5$  Hz, 1H), 5.19 (dt,  $J = 17.1, 1.6$  Hz, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 4.25 (dtd,  $J = 5.3, 4.1, 1.3$  Hz, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.001 (s, 6H).

**<sup>31</sup>P-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 162 MHz):  $\delta$  [ppm] = 33.16.

### ***N*-Phenylthiosuccinimid (A-24)**



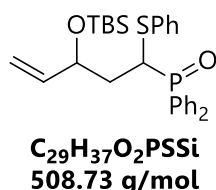
In 17 mL 1,2-Dichlorethan (0.6 M) werden 1.78 g (10 mmol, 1 Äq.) *N*-Bromsuccinimid und 2.18 g (10 mmol, 1 Äq.) Diphenyldisulfid gelöst und zusammen für 2 Std. unter Rückfluss gerührt. Anschließend werden 70 mL Cyclohexan hinzugefügt und die Reaktion für eine weitere Stunde gerührt. Der resultierende Niederschlag wird abfiltriert und mit Cyclohexan gewaschen. Es ergeben sich 1.70 g (8.2 mmol, 82%) des Produktes **A-24**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 2.81 (s, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 176.3, 133.9, 132.2, 129.9, 129.3, 29.5, 28.6.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[173]</sup>

## 1-Phenylthio-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-enyl-diphenylphosphanoxid (A-1a)



In trockenem, entgastem THF (62 mL, 0.1 M) werden 2.50 g (6.24 mmol) des Phosphanoxides **A-18** gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nachfolgend werden 1.22 mL (8.11 mmol, 1.3 Äq.) TMEDA und 3.25 mL (8.11 mmol, 1.3 Äq. 2.5 M Lösung in Hexan)  $n\text{BuLi}$  hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 15 min gerührt. In einem zweiten Kolben werden ebenfalls in trockenem, entgastem THF 1.50 g (6.86 mmol, 1.1 Äq.) Diphenylsulfid gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu dieser Lösung wird die zuvor hergestellte Mischung langsam hinzugeotropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung 1 Std. gerührt, wobei sie auf Raumtemperatur erwärmen darf. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen und anschließend dreimal mit je 20 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit 20 mL 1 N HCl, sowie gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reingung (CH/EtOAc 70:30) können 3.08 g (6.05 mmol, 97%) des Produktes **A-1a** als Diastereomerenmischung (1: 1.15) erhalten werden.

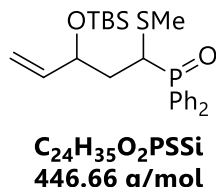
$R_f = 0.24$  (CH/EtOAc 70:30, [UV], [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub> - Diastereomerenmischung):  $\delta$  [ppm] = 7.91 - 7.76 (m, 4H), 7.57 - 7.34 (m, 7H), 7.26 - 7.11 (m, 4H), 5.77 - 5.63 (m, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.60 und 4.52 (t,  $J = 8.2$  Hz und m, 1H), 4.02 und 3.70 (m, 1H), 2.18 - 2.08 und 1.82 - 1.72 (m, 2H), 0.94 und 0.86 (s, 9H), 0.05 - 0.01 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub> - Diastereomerenmischung):  $\delta$  [ppm] = 141.3 + 140.3, 133.0, 131.9 - 131.6, 129.0 + 128.8, 128.8 - 128.4, 127.6 + 127.3, 116.4 + 115.4, 71.4 (d,  $J = 10.6$  Hz) + 72.5 (d,  $J = 11.5$  Hz), 43.8 (d,  $J = 75.9$  Hz) + 43.3 (d,  $J = 77.5$  Hz), 37.9 (d,  $J = 15.9$  Hz) + 37.9 (d,  $J = 14.3$  Hz), 26.1 + 26.0, 18.3.

$^{31}\text{P-NMR}$  (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 32.69, 32.29.

**1-Methylthio-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-enyl-diphenylphosphanoxid  
(A-1b)**

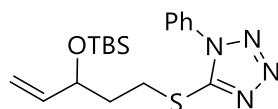


In trockenem, entgastem THF (1.7 mL, 0.1 M) werden 100 mg (0.17 mmol) des Phosphanoxides **A-18** gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Nachfolgend werden 26 mg (0.22 mmol, 1.3 Äq.) TMEDA und 0.09 mL (0.22 mmol, 1.3 Äq. 2.5 M Lösung in Hexan)  $^n\text{BuLi}$  hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 20 min gerührt. In einem zweiten Kolben in trockenem, entgastem THF werden 19 mg (0.20 mmol, 1.2 Äq.) Dimethylsulfid mit 0.09 mL (0.09 mmol, 0.5 Äq., 1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) Thionylchlorid bei  $-78^\circ\text{C}$  versetzt und anschließend bei  $-40^\circ\text{C}$  für 30 min gerührt. Nachfolgend wird die erste Reaktionslösung langsam zur Zweiten gegeben und für 10 min gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter, wässriger Natriumcarbonat-Lösung abgebrochen und mit Dichlormethan extrahiert ( $3 \times 2$  mL). Die vereinigte organische Phase wird mit 1 N HCl und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung ergeben sich 47.8 mg (0.11 mmol, 63%) des Produktes **A-1b** als 1:1 Diastereomerenmischung.

$R_f = 0.40$  (CH/EtOAc 60:40, [UV],  $[\text{KMnO}_4]$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Diastereomerenmischung):  $\delta$  [ppm] = 7.97 - 7.77 (m, 4H), 7.61-7.42 (m, 6H), 5.74 (m, 1H), 5.26-4.98 (m, 2H), 4.62-4.46 (m, 1H), 3.49 + 3.05 ( $2 \times$  m, 1H), 2.11 + 2.07 ( $2 \times$  s, 3H), 2.10-1.87 (m, 2H), 0.95-0.84 (m, 9H), 0.18- (-) 0.02 (m, 6H).

**5-(1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylthio)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-1-en  
(A-19)**



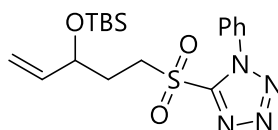
**C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OSSi**  
**376.59 g/mol**

In 3 mL trockenem THF (0.15 M) werden 100 mg (0.46 mmol) des Alkohols **A-15** gelöst und mit 164 mg (0.92 mmol, 2 Äq.) 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol, 181 mg (0.69 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphan und 0.16 mL (0.83 mmol, 1.8 Äq.) DIAD bei 0°C versetzt und für 16 St. gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **A-19** kann nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EtOAc 90:10) isoliert werden (91.8 mg, 0.24 mmol, 53%).

**R<sub>f</sub>** = 0.47 (CH/EtOAc 85:15, [UV], [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.67 - 7.51 (m, 5H), 5.82 (m, 1H), 5.34 - 5.03 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.52 - 3.32 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 0.93 - 0.91 (m, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

**5-(1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfonyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pent-1-en  
(A-20)**



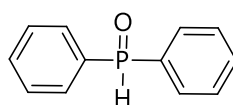
**C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SSi**  
**408.59 g/mol**

In 2.4 mL Ethanol (0.1 M) werden 0.06 g (0.05 mmol, 0.2 Äq.) Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>·4H<sub>2</sub>O und 0.4 mL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35%) gelöst und 10 min gerührt, anschließend auf 0°C gekühlt und 90 mg (0.24 mmol) des Thioethers **A-19** hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger gesättigter Natriumsulfit-Lösung abgebrochen und dreimal mit je 4 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger

Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es können 60 mg (0.14 mmol, 58%) des Produktes **A-20** erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.74 - 7.58 (m, 5H), 5.80 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 5.3 Hz, 1H), 5.32 - 5.28 (m, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 2.27 - 2.03 (m, 2H), 0.95 - 0.91 (m, 9H), 0.12 - 0.06 (m, 6H).

### Diphenylphosphanoxid (**A-21**)



**C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>OP**  
**202,19 g/mol**

In 57 mL (0.8 M) 1 N HCl werden 10.0g (45.3 mmol) Chlordiphenylphosphan für 19 Std. gerührt. Die erhaltene Suspension wird dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, danach mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Phosphanoxid **A-21** wird als farbloser Feststoff (8.57 g, 42.4 mmol, 94%) isoliert.

**R<sub>f</sub>** = 0.43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH 95:5) [UV] [CAM].

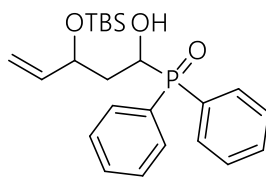
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.49 (s, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 4H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 132.7 (d, *J* = 2.8 Hz), 131.4 (d, *J* = 101.6 Hz), 130.8 (d, *J* = 11.4 Hz), 129.0 (d, *J* = 12.8 Hz).

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ [ppm] = 21.53.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[69]</sup>

**(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hdropent-4-en-1-yl)diphenylphosphanoxid  
(A-22)**



$C_{23}H_{33}O_3PSi$   
416,57 g/mol

In 30 mL THF (0.38 M) werden 2.70 g (12.6 mmol) Aldehyd **A-14** gelöst und mit 2.31 g (11.5 mmol, 0.91 Äq.) Phosphanoxid **A-21** versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 50°C für 16 Std. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A-22** kann nach säulenchromatographischer Reingung (CH/ EtOAc 90:10 → 30:70) als Diastereomerenmischung (1.8:1) als farbloser Feststoff erhalten werden 3.07 g (7.36 mmol, 64%).

$R_f = 0.44$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5, [UV], [KMnO<sub>4</sub>]).

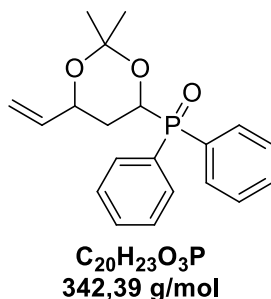
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerenmischung):  $\delta$  [ppm] = 8.06 - 7.78 (m, 4H), 7.61 - 7.39 (m, 6H), 5.93 - 5.66 (m, 1H), 5.29 + 5.21 - 5.15 + 5.11 - 5.05 (d,  $J = 17.1, 1.6$  Hz, 2 × m, 2H), 4.84 + 4.70 (2 × d,  $J = 11$  Hz, 1H), 4.64 - 4.59 + 4.53 - 4.46 (2 × m, 1H), 4.18 + 3.88 (2 × d,  $J = 15.1$  Hz +  $J = 19.4$  Hz, 1H), 2.21 - 1.70 (m, 2H), 0.90 + 0.89 (2 × s, 9H), 0.12 - 0.03 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerenmischung)  $\delta$  [ppm] = 140.7, 139.0, 132.4 (d,  $J = 8.4$  Hz), 132.4 (d,  $J = 8.4$  Hz), 132.1, 131.7 (d,  $J = 9.1$  Hz), 131.7 (d,  $J = 9.1$  Hz), 128.7 (d,  $J = 1.3$  Hz), 128.6 (d,  $J = 1.3$  Hz), 128.5, 128.4, 115.6, 115.5, 72.7, 72.6, 68.7, 67.8, 37.8, 36.3, 26.0, 25.9, 18.2, 18.2, (-)3.9 + (-) 4.5, (-) 4.7 + (-) 5.3.

**<sup>31</sup>P-NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 30.85 + 30.46.

**LRMS** (ESI):  $m/z$  833 [2M + H<sup>+</sup>] (9), 417 [M+H<sup>+</sup>] (100), 285 (17), 203 (2).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NaO<sub>3</sub>PSi<sup>+</sup>: 439.1834; gefunden: 439.1832.

**(2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphanoxid (A-1c)**

In 8 mL Methanol (0.1 M) werden 1.26 g (3.02 mmol) Phosphanoxid **A-22** gelöst und mit 57 mg (0.30 mmol, 0.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 40°C für 1.5 Std. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, bevor 6 mL (0.2 M) 2,2-Dimethoxypropan hinzugefügt werden. Die Reaktion wird eine weitere Stunde bei 40°C gerührt, danach mit Dichlormethan (20 mL) versetzt und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, sowie gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es ergeben sich 0.94 g (2.74 mmol, 91%) des Produktes **A-1c** als farbloser Feststoff (Diastereomerenmischung 1: 1.1).

$R_f = 0.41$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95:5, [UV],  $[KMnO_4]$ ).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.62 - 7.38 (m, 6H), 5.88 - 5.70 (m, 1H), 5.27 - 5.09 (m, 2H), 4.85 + 4.75 (2  $\times$  ddd,  $J = 12.6, 7.8, 2.5$  Hz,  $J = 10.2, 6.7, 5.3$  Hz, 1H), 4.59 - 4.41 + 4.29 - 4.20 (2  $\times$  m, 1H), 2.31 - 2.19 + 2.03 - 1.86 + 1.62 - 1.48 (4  $\times$  m, 2H), 1.41 + 1.38 (2  $\times$  s, 3H), 1.52 - 1.45 (2  $\times$  s, 3H).

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 137.9 (d,  $J = 1.4$  Hz), 137.6, 132.6 (d,  $J = 8.7$  Hz), 132.5 (d,  $J = 8.7$  Hz), 132.2 (d,  $J = 2.1$  Hz), 132.2 (d,  $J = 2.5$  Hz), 131.1 (d,  $J = 2.7$  Hz), 132.1 (d,  $J = 2.9$  Hz), 131.5 (d,  $J = 9.0$  Hz), 131.4 (d,  $J = 9.0$  Hz), 128.6 (d,  $J = 11.6$  Hz), 128.5 (d,  $J = 11.7$  Hz), 128.4 (d,  $J = 11.7$  Hz), 128.3 (d,  $J = 11.7$  Hz), 116.0, 115.8, 101.8 (d,  $J = 10.7$  Hz), 99.7 (d,  $J = 10.1$  Hz), 70.0 (d,  $J = 11.4$  Hz), 67.7 (d,  $J = 6.4$  Hz), 65.1 (d,  $J = 92.9$  Hz), 30.6, 29.9, 24.7, 25.1, 19.3.

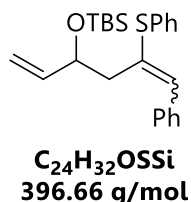
**$^{31}P$ -NMR** (162 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 29.23 + 27.81.

**LRMS** (ESI): 203.1 (8), 285.1 (100), 343.1 [ $M+H^+$ ] (5), 685.3 [ $2M+H^+$ ] (38).



**HRMS** (ESI):  $m/z$   $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{20}H_{23}NaO_3P^+$ : 365.1283; gefunden: 365.1281.

**6-Phenyl-5-(phenylthio)-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-hexa-1,5-dien (A-23a)**

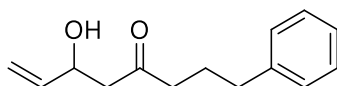


In trockenem THF (1 mL, 1 M) werden 50 mg (98  $\mu$ mol) von Phosphanoxid **A-1a** und 12 mg (118  $\mu$ mol, 1.2 Äq.) Benzaldehyd gelöst und mit 12 mg (294  $\mu$ mol, 3 Äq.) Natriumhydrid versetzt. Die Reaktion wird für 16 Std. bei 40°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (1 mL) abgebrochen und mit Dichlormethan (3  $\times$  1 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EtOAc 90:10) ergeben sich 38 mg (96  $\mu$ mol, 98%) des Produktes **A-23a** als E/Z-Gemisch (1:1.5).

**R<sub>f</sub>** = 0.84 (CH/EtOAc 90:10,  $[KMnO_4]$ ).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.62-7.19 (m, 10 H), 6.88 + 6.86 (2  $\times$  s, 1H), 5.89-5.74 (m, 1H), 5.21-4.98 (m, 2H), 4.70-4.58 + 4.48-4.40 (2  $\times$  m, 1H), 2.92 + 2.57-2.35 (2  $\times$  m, 2H), 0.90-0.86 (m, 9H), 0.08- (-) 0.03 (m, 6H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 141.3 + 141.2, 135.7 + 134.8, 131.9 + 131.0, 129.4 + 129.3, 129.1 + 129.0 + 129.0, 128.3 + 128.1, 127.5 + 127.4, 127.2 + 126.9, 114.1 + 113.9, 72.4 + 72.1, 47.3 + 39.4, 26.1 + 26.0, 18.4 + 18.3, -4.4 + (-)4.4, -4.6 + (-)4.5.

**6-Hydroxy-1-phenyloct-7-en-4-on (A-24)**

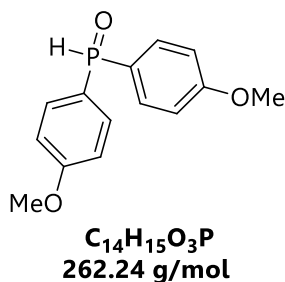
**C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>**  
**218,29 g/mol**

In 2 mL THF (0.1 M) werden 0.03 mL (0.2 mmol, 2 Äq.) Diisopropylamin und 0.08 mL (0.2 mmol, 2 Äq., 2.5 M in Hexan) <sup>n</sup>BuLi bei -78°C zusammengefügt und anschließend bei 0°C für 15 min gerührt. Anschließend wird die Reaktion abermals auf -78°C gekühlt und 68 mg (0.2 mmol, 2 Äq.) des Phosphanoxides **A-1c** hinzugefügt und für 1 Std. gerührt. Zu der tief braunen Lösung werden 13 mg (0.1 mmol) Phenylpropionaldehyd (1x destilliert) gegeben und für 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 11 mg (0.1 mmol, 1 Äq.) <sup>t</sup>BuOK hinzugefügt und die Reaktion für eine weitere Stunde gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen und mit Dichlormethan (3 × 5 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in einer Mischung aus 2 mL THF und 0.5 mL Methanol gelöst und anschließend mit 100 mg Amberlyst 15 gerührt. Nach vollständiger Entschützung werden 5 mL Wasser hinzugefügt und anschließend mit Dichlormethan (3 × 5 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 80:20) ergeben sich 35 mg (0.16 mmol, 80%) des Produktes **A-24**.

**R<sub>f</sub>** = 0.26 (PE/EtOAc 80:20, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 3H), 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.5 Hz, 1H), 5.30 (dt, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.15 (dt, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 4H), 2.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.61 (bs, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 210.9, 141.4, 139.0, 128.5, 128.4, 126.0, 115.0, 68.6, 48.7, 42.8, 35.0, 24.9.

**Bis(4-methoxyphenyl)phosphanoxid (A-25)**

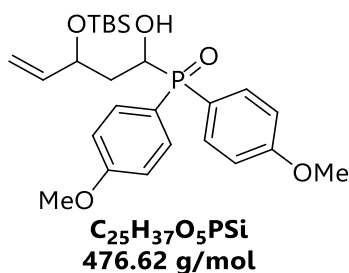
In einem Dreihalskolben werden 0.64 g (15 mmol, 3 Äq.) Lithiumchlorid und 0.40 g (16.5 mmol, 3.3 Äq.) Magnesium vorgelegt und mit 1.88 mL (15 mmol, 3 Äq.) Methoxyphenylbromid gelöst in 11 mL trockenem THF portionsweise langsam versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktion für 30 min unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wird langsam bei 0°C zu einer Mischung von 0.64 mL (5 mmol, 1 Äq.) Diethylphosphit und 4 mL THF hinzugefügt und für 15 Min. bei 0°C, dann 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wird langsam eine 1 N HCl-Lösung und 10 mL MTBE hinzugefügt und für 5 min gerührt, bevor die organische Phase abgetrennt wird. Die verbleibende wässrige Phase wird erneut mit 20 mL Dichlormethan gewaschen und für 5 min gerührt. Die Mischung wird über Celite filtriert, mit Dichlormethan gewaschen, von der wässrigen Phase getrennt und mit der ersten organischen Phase vereinigt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A-25** kann nach säulenchromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2) als farbloser Feststoff (0.58 g 2.2 mmol, 44%) erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.05 (d, *J* = 478 Hz, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 4H), 7.06 - 6.91 (m, 4H), 3.87 (s, 6H).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H}-NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 20.52.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[75]</sup>

**1-Hydroxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)pent-4-enyl-bis(4-methoxyphenyl)-phosphanoxid (A-22d)**



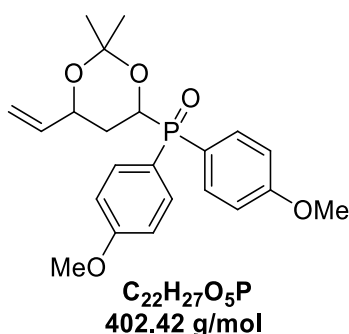
Phosphanoxid **A-22d** kann ausgehend von Phosphanoxid **A-25** analog zu Verbindung **A-22** hergestellt werden. Die Reaktion liefert in 89% Ausbeute das gewünschte Produkt **A-22d** nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EtOAc 20:80) als Diastereomerenmischung im Verhältnis von 1.3:1.

**R<sub>f</sub>** = 0.15 (CH/EtOAc 30:70, [UV], [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.90 - 7.69 (m, 4H), 7.01 - 6.94 (m, 4H), 5.89 - 5.72 (m, 1H), 5.31 - 5.03 (m, 2H), 4.77 - 4.45 (m, 2H), 2.16 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 2.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 6H), 0.88 (t, *J* = 3.4 Hz, 9H), 0.11 - 0.02 (m, 6H).

**<sup>31</sup>P-NMR** (243, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 31.09, 30.67.

**(2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4yl)bis(4-methoxyphenyl)phosphanoxid (A-1d)**



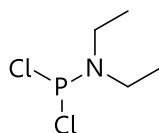
Phosphanoxid **A-1d** kann ausgehend von Verbindung **A-22d** analog zur Synthese von Verbindung **A-1c** hergestellt werden, so dass Phosphanoxid **A-1d** in 75% als farbloser

Feststoff nach säulenchromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5, 1:1,3 Diastereomerenverhältnis) erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5, [KMnO<sub>4</sub>]).

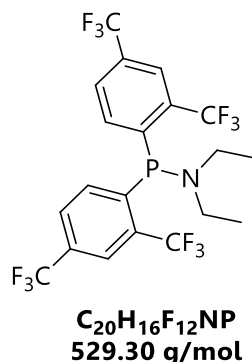
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]: 7.90 -7.83 (m, 4H), 7.79 -7.71 (m, 4H), 5.84 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 5.7 Hz) + 5.76 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 5.6 Hz, 1H), 5.27 -5.09 (m, 2H), 4.78 (ddd, *J* = 12.5, 7.9, 2.5 Hz) + 4.69 (ddd, *J* = 10.2, 6.8, 5.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 + 4.26 - 4.20 (2 × m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 6H), 2.27 - 2.14 + 2.02 - 1.92 (2 × m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 6H).

### 1,1-Dichlor-*N,N*-diethylphosphinamin (A-26)



**C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NP**  
**174.00 g/mol**

In 20 mL trockenem Diethylether (2.4 M) werden 4.35 mL (48 mmol) Phosphortrichlorid gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden langsam 10 mL (96 mmol, 2 Äq.) Diethylamin hinzugefügt (starke Wärmeentwicklung). Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktion für 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, währenddessen sich ein farbloser Niederschlag bildet. Dieser wird unter Stickstoffatmosphäre abfiltriert und zweimal mit je 10 mL trockenem Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und nach anschließender Destillation im Wasserstrahlvakuum (T = 81°C) können 5.01 g (28.8 mmol, 60%) des Produktes **A-26** erhalten werden. Das Produkt wurde direkt weiterverarbeitet.<sup>[76]</sup>

**Bis-[2,4-bis(trifluormethyl)phenyl]diethylaminophosphan (A-27)**

In 40 mL trockenem Diethylether werden 8.95 mL (54 mmol, 3 Äq.) 1,3-Di(trifluoromethyl)benzol bei -78°C vorgelegt und mit 21.6 mL (54 mmol, 3 Äq., 2.5 M in Hexan) *n*BuLi versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 10 Min. bei -78°C und anschließend für 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die schwarze Lösung wird bei -78°C mit 2.05 g (18 mmol, 1 Äq.) der Verbindung **A-26** versetzt und für 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2 mL Wasser abgebrochen und anschließend über Celite filtriert, mit Cyclohexan gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH/EtOAc 99:1) Es können 4.95 g (9.36 mmol, 52%) der Verbindung **A-27** als gelbe Kristalle isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.6 (CH/EtOAc 95:5, [UV], [KMnO<sub>4</sub>]).

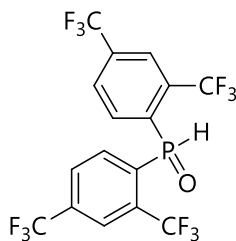
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 7.98 (bs, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 2H), 3.19 – 3.17 (m, 4H), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 144.0 (d, *J* = 39 Hz), 133.9 (d, *J* = 2 Hz), 133.3 (qd, *J* = 34, 25 Hz), 131.4 (q, *J* = 34 Hz), 127.9 (q, *J* = 4 Hz), 123.6 (dq, *J* = 276, 2 Hz), 123.3 (q, *J* = 273 Hz), 124.0, 44.8 (d, *J* = 20 Hz), 13.80 (d, *J* = 4 Hz).

**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -58.46 (d, *J* = 54 Hz), -63.47.

**<sup>31</sup>P-NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 49.2 (sept., *J* = 54 Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[76]</sup>

**Bis-(2,4-Bis(trifluormethyl)phenyl)phosphanoxid (A-28)**

**C<sub>16</sub>H<sub>7</sub>F<sub>12</sub>OP**  
**474.18 g/mol**

In 4 mL Chloroform werden 0.5 g (0.94 mmol) des Aminophosphans **A-27** gelöst und mit 4 mL konz. HCl versetzt. Die organische Phase wird dabei tiefrot. Danach wird die wässrige Phase entfernt und erneut 4 mL konz. HCl hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 15 Min. gerührt. Nachfolgend wird die wässrige Phase entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in 10 mL THF gelöst und mit 1 mL Wasser versetzt. Die Reaktionsmischung wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (CH/EtOAc 100:0 → 20:80). Es konnten 0.29 g (0.61 mmol, 65%) des Produktes **A-28** erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.66 (dhept, *J* = 548, 2.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 8.10 - 8.01 (m, 4H).

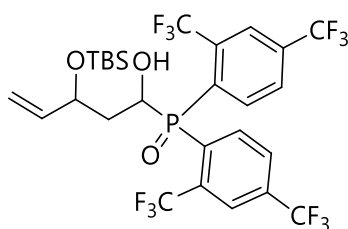
**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = - 58.15 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz), - 63.99.

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.59 (hept, *J* = 7.8 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 135.4 (d, *J* = 7.7 Hz), 135.2 (d, *J* = 2.6 Hz), 132.9 (d, *J* = 92.8 Hz), 132.7 (dd, *J* = 34.6, 7.9 Hz), 129.0 (dq, *J* = 11.7, 3.5 Hz), 124.4-124.1 (m, 2 × *J*), 122.8 (dq, *J* = 276, 2.4 Hz), 122.5 (q, *J* = 272 Hz).

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[76]</sup>

**Bis-(2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl)(3-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxyl)-1-hydroxypent-4-en-1-yl)phosphanoxid (A-22e)**



**C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>12</sub>O<sub>3</sub>PSi**  
**688.56 g/mol**

Phosphanoxid **A-22e** kann ausgehend von Phosphanoxid **A-28** analog zu Verbindung **A-22** hergestellt werden, wobei katalytische Mengen Triethylamin zur Reaktion hinzugegeben werden. Die Reaktion liefert in 20% Ausbeute das gewünschte Produkt **A-22e** nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EtOAc 20:80).

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (CH/EtOAc 80:20, [UV], KMnO<sub>4</sub>).

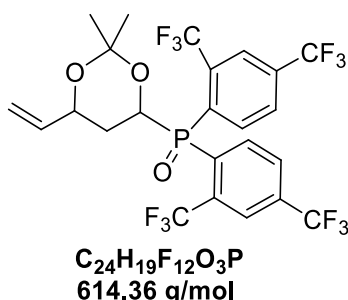
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.61 - 8.46 (m, 2H), 8.08 - 7.93 (m, 4H), 5.65 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.05 (dt, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -57.57 (d, *J* = 83.1 Hz), -63.95 (d, *J* = 45.3 Hz).

**<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 31.66.



**Bis(2,4-bis(trifluormethyl)phenyl)(2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)-phosphanoxid (A-1e)**



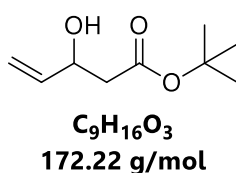
Phosphanoxid **A-1e** kann ausgehend von Verbindung **A-22e** analog zur Synthese von Verbindung **A-1c** hergestellt werden, so dass Phosphanoxid **A-1e** in 53% Ausbeute als farbloser Feststoff nach säulenchromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) erhalten werden kann.

**R<sub>f</sub>** = 0.69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5, [UV], [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>19</sup>F-NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 28.65, 27.79.

**<sup>31</sup>P-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = (-)57.35, (-)57.36, (-)63.95, (-)63.97.

***tert*-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat (A-35)**



In 108 mL THF werden 16.1 mL (11.5 mmol, 1.1 Äq.) Diisopropylamin gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden 43.7 mL (7.28 mmol, 1.1 Äq., 2.5 M in Hexan) <sup>n</sup>BuLi hinzugefügt und die Reaktion auf 0°C erwärmt und bei dieser Temperatur 10 Min. gerührt. Nachdem wieder auf -78°C abgekühlt wurde, werden 13.9 mL (103 mmol, 1 Äq.) *tert*-Butylacetat gelöst in 20 mL THF hinzugefügt und 1 Std. gerührt. Nachfolgend wurden 7.6 mL (113 mmol, 1.1 Äq.) Acrolein in 20 mL THF langsam hinzugetropft und die Reaktion 40 Min. gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wird die Reaktion abgebrochen und ohne

Kühlung 30 Min. gerührt. Die Reaktionsmischung wird dreimal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 80:20 → 70:30) gereinigt und es können 16.3 g (94.6 mmol, 92%) des Produktes **A-35** isoliert werden.

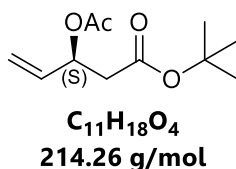
$R_f = 0.38$  (PE/EtOAc 8:2) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 5.87 (ddd,  $J = 17.1, 10.5, 5.4$  Hz, 1H), 5.31 (dt,  $J = 17.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.15 (dt,  $J = 10.6, 1.2$  Hz, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 1H), 3.08 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 16.2, 4.0$  Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 16.2, 8.3$  Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 171.9, 139.1, 115.3, 81.6, 69.2, 42.3, 28.3.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[82]</sup>

**(S)-tert-Butyl-3-acetoxypent-4-enoat (A-(S)-37)**



In 250 mL Pentan (0.3 M) werden 12.6 g (73.3 mmol) *tert*-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat **A-35**, 12.1 g (165 mg/mmol Edukt, Pulver) 4 Å Molekularsieb, 8.06 g (55mg/mmol Edukt) PS Amano Lipase und 20.3 mL (220 mmol, 3 Äq.) Vinylacetat vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird für 3 Std. bei 30°C gerührt. Nach Ablauf der Zeit wird der Umsatz der Reaktion mittels GC überprüft (< 50%). Die Reaktionsmischung wird filtriert, mit Diethylether gewaschen und letztlich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5 → 80:20) werden 7.62 g (35.6 mmol, 48%) des (S)-*tert*-Butyl-3-acetoxypent-4-enoat **A-(S)-37** als farblose Flüssigkeit isoliert.

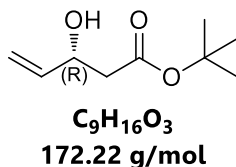
$R_f = 0.56$  (PE/EtOAc 80:20, [ $\text{KMnO}_4$ ]).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 5.83 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.2 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J* = 13.8, 6.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 169.9, 169.1, 135.4, 117.4, 81.2, 71.3, 40.9, 28.2, 21.2.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[82]</sup>

**(*R*)-*tert*-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat *A*-(*R*)-36**



(*R*)-*tert*-butyl-3-hydroxypent-4-enoat ***A*-(*R*)-36** kann analog zu (*S*)-*tert*-Butyl-3-acetoxypent-4-enoat ***A*-(*S*)-37** hergestellt werden, jedoch wird die Reaktionszeit auf >5 Std. (Umsatz >50%). Es können 3.15 g (18.3 mmol, 45%) des Produktes ***A*-(*R*)-36** isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (PE/EtOAc 8:2, [KMnO<sub>4</sub>]).

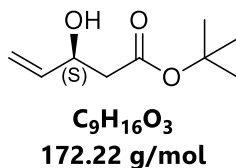
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = 6.8 (*c* = 4.0, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 5.92 – 5.83 (m, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 5.15 (dt, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 1H), 2.43 (dd, *J* = 16.2, 8.3 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 171.9, 139.1, 115.3, 81.6, 69.2, 42.3, 28.3.

**HPLC** *ee* > 99% [Chiralpak IA; Flussrate: 0.8 mL/min; Hexan/Ethanol, 95:5; 220 nm, Hauptenantiomer (*R*), *t<sub>R</sub>* = 10.08 Min; (zweites Enantiomer in racemischer Mischung, *t<sub>R</sub>* = 9.09 Min).

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[82]</sup>

**(S)-tert-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat (A-(S)-36)**

Bei 10°C werden zu einer Suspension von 122 mg (0.88 mmol, 2 Äq.) Kaliumcarbonat in 0.45 mL (0.5 M) Methanol 95 mg (0.44 mmol, 1 Äq.) (S)-tert-Butyl-3-acetoxypent-4-enoat **A-(S)-37** gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 15 min gerührt und anschließend mit 0.5 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wird dreimal mit je 2 mL Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15) kann das Produkt **A-(S)-36** quantitativ (76 mg, 0.44 mmol, 100%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

$R_f = 0.40$  (PE/EtOAc 8:2, [KMnO<sub>4</sub>]).

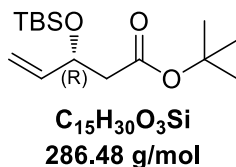
$[\alpha]_D^{20} = -4.6$  (c = 4.0, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 5.92 – 5.83 (m, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 5.15 (dt,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 3.08 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 1H), 2.43 (dd,  $J = 16.2, 8.3$  Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 171.9, 139.1, 115.3, 81.6, 69.2, 42.3, 28.3.

**HPLC**  $ee > 99\%$  [Chiralpak IA; Flussrate: 0.8 mL/min; Hexan/Ethanol, 95:5; 220 nm, Hauptenantiomer (S),  $t_R = 8.93$  Min; (zweites Enantiomer in racemischer Mischung,  $t_R = 10.07$  Min).

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[82]</sup>

**(R)-tert-Butyl-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enoat A-(R)-13b**

Alkohol **A-(R)-36** (2.72 g, 15.8 mmol) und Imidazol (2.69 g, 39.5 mmol, 2.5 Äq.) werden in 16 mL DMF gelöst (1 M). Anschließend werden 2.86 g (19.0 mmol, 1.2 Äq.) TBSCl hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 20 mL Wasser abgerochen und dreimal mit je 20 mL Dichlormethan gewaschen. Die gesammelte organische Phase wird in mehreren Portionen mit insgesamt 160 mL Wasser und nachfolgend gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5) können 4.39 g (15.3 mmol, 97%) des farblosen Öls **A-(R)-13b** erhalten werden.

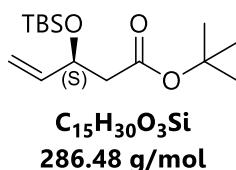
$R_f = 0.53$  (PE/EtOAc 95:5) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 5.84 (ddd,  $J = 16.9, 10.4, 6.2$  Hz, 1H), 5.21 (dt,  $J = 17.2, 1.3$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J = 13.3, 6.1$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 14.7, 7.4$  Hz, 1H), 2.34 (dd,  $J = 14.7, 5.8$  Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (d,  $J = 9.0$  Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 170.5, 140.6, 114.5, 80.6, 71.0, 45.0, 28.3, 26.0, 18.3, -4.2, -4.8.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[82]</sup>

**(S)-tert-Butyl-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enoat (A-(S)-13b)**



(S)-tert-Butyl-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enoat **A-(R)-13b** kann analog zu (R)-tert-Butyl-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enoat **A-(S)-13b** hergestellt werden (6.32 g, 22.1 mmol, 90%).

$R_f = 0.53$  (PE/EtOAc 95:5, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 5.84 (ddd,  $J = 16.9, 10.4, 6.2$  Hz, 1H), 5.21 (dt,  $J = 17.2, 1.3$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J = 13.3, 6.1$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 14.7, 7.4$  Hz, 1H), 2.34 (dd,  $J = 14.7, 5.8$  Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (d,  $J = 9.0$  Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 170.5, 140.7, 114.5, 80.6, 71.0, 44.9, 28.3, 26.0, 18.3, -4.2, -4.8.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[82]</sup>

**(R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal A-(R)-14**



Unter Stickstoffatmosphäre werden 8.21 g (31.8 mmol) des Esters **A-(R)-13b** in 79 mL Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf -78°C gekühlt. Nachfolgend werden 7.9 mL (9.52 mmol, 1.2 Äq., 1.2 M Lösung in Toluol) DIBAL-H langsam hinzuge tropft und die Reaktionsmischung für eine Stunde gerührt. Eine 20%ige Kalium/Natrium-Tatrat-Lösung (30 mL) und 1.6 mL Glycerin (0.2 mL/mL DIBAL-H) wurden hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 16 Std. gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan (3x 50 mL) wird die gesammelte organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-

Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EtOAc 80:20) ergeben sich 1.70 g (7.94 mmol, 91%) des Aldehydes **A-(R)-14** als farblose Flüssigkeit.

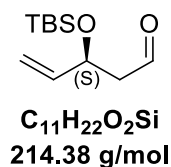
$R_f = 0.67$  (PE/EtOAc 8:2, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 9.78 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.93 – 5.83 (m, 1H), 5.26 (dt,  $J = 17.1, 1.3$  Hz, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.65 (dd,  $J = 12.1, 5.5$  Hz, 1H), 2.61 (ddd,  $J = 15.7, 6.8, 2.7$  Hz, 1H), 2.56 – 2.49 (m, 1H), 0.90 – 0.87 (m, 9H), 0.07 (d,  $J = 5.3$  Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 201.7, 140.1, 115.0, 69.6, 51.4, 25.9, 18.3, -4.2, -4.9.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[82]</sup>

### **(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal A-(S)-14**



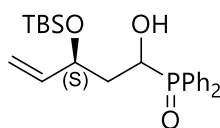
(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal **A-(S)-14** kann analog zu (*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal **A-(R)-14** hergestellt werden (3.00 g, 14.0 mmol, 86%).

$R_f = 0.67$  (PE/EtOAc 8:2, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 9.78 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.93 – 5.83 (m, 1H), 5.26 (dt,  $J = 17.1, 1.3$  Hz, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.65 (dd,  $J = 12.1, 5.5$  Hz, 1H), 2.61 (ddd,  $J = 15.7, 6.8, 2.7$  Hz, 1H), 2.56 – 2.49 (m, 1H), 0.90 – 0.87 (m, 9H), 0.07 (d,  $J = 5.3$  Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 201.7, 140.1, 115.0, 69.6, 51.4, 25.9, 18.3, -4.2, -4.9.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[82]</sup>

**((3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxypent-4-en-1-yl)-diphenylphosphanoxid A-(*S*)-22**

**C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>PSi**  
**416.57 g/mol**

In 39 mL entgastem THF (0.4 M) werden 3.33 g (15.5 mmol) Aldehyd **A-(*S*)-14** gelöst und mit 3.14 g (15.5 mmol, 1 Äq.) Phosphanoxid **19** versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 75°C für 6 Std. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A-(*S*)-22** kann nach säulenchromatographischer Reiningung (CH/EtOAc 90:10 → 30:70) als Diastereomerenmischung 1:1 als farbloser Feststoff erhalten werden 5.59 g (13.4 mmol, 86%).

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (PE/EtOAc 4:6) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.00 – 7.79 (m, 8H), 7.58 – 7.41 (m, 12H), 5.85 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 4.9 Hz, 1H), 5.75 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 2H), 5.06 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.82 (dt, *J* = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (d, *J* = 18.0 Hz, 6H), 0.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H).

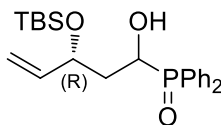
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 140.7, 139.0, 132.4 (d, *J* = 8.4 Hz), 132.4 (d, *J* = 8.4 Hz), 132.1, 131.7 (d, *J* = 9.1 Hz), 131.7 (d, *J* = 9.1 Hz), 128.7 (d, *J* = 1.3 Hz), 128.6 (d, *J* = 1.3 Hz), 128.5, 128.4, 115.6, 115.5, 72.7, 72.6, 68.7, 67.8, 37.8, 36.3, 26.0, 25.9, 18.2, 18.2, -3.86, -4.55, -4.64, -5.26.

**IR** (ATR): ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] = 3130 (b) (OH), 3062 (m) (C<sub>sp2</sub>H), 2951 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2928 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2853 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 1437 (s).

**LRMS** (EI): *m/z* (%) 417 (100) [M+H<sup>+</sup>], 285 (17) [(M-TBSO)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NaO<sub>3</sub>PSi<sup>+</sup>: 439.1834; gefunden: 439.1829.



**((3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypent-4-en-1-yl)diphenylphosphanoxid **A-(*R*)-22****

**C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>PSi**  
**416.57 g/mol**

((3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypent-4-en-1-yl)-diphenylphosphanoxid **A-(*R*)-22** kann analog zu ((3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)-oxy)-1-hydroxypent-4-en-1-yl)-diphenylphosphanoxid **A-(*S*)-22** hergestellt werden (7.42 g, 17.8 mmol, 84%).

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (PE/EtOAc 4:6) [KMnO<sub>4</sub>].

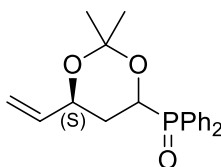
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.00 – 7.79 (m, 8H), 7.58 – 7.41 (m, 12H), 5.85 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 4.9 Hz, 1H), 5.75 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 2H), 5.06 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.82 (dt, *J* = 11.6, 1.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (d, *J* = 18.0 Hz, 6H), 0.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 140.7, 139.0, 132.4 (d, *J* = 8.4 Hz), 132.4 (d, *J* = 8.4 Hz), 132.1, 131.7 (d, *J* = 9.1 Hz), 131.7 (d, *J* = 9.1 Hz), 128.7 (d, *J* = 1.3 Hz), 128.6 (d, *J* = 1.3 Hz), 128.5, 128.4, 115.6, 115.5, 72.7, 72.6, 68.7, 67.8, 37.8, 36.3, 26.0, 25.9, 18.2, 18.2, -3.86, -4.55, -4.64, -5.26.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3130 (b) (OH), 3062 (m) (C<sub>sp2</sub>H), 2951 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2928 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2853 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 1437 (s).

**LRMS** (EI): *m/z* (%) 417 (100) [M+H<sup>+</sup>], 285 (17) [(M-TBSO)<sup>+</sup>].

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NaO<sub>3</sub>PSi<sup>+</sup>: 439.1834; gefunden: 439.1829.

**((6S)-2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphanoxid A-(S)-1c**

**C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>P**  
**342.37g/mol**

In 135 mL Methanol (0.1 M) werden 5.61 g (13.5 mmol) Phosphanoxides **A-(S)-22** gelöst und mit 256 mg (1.35 mmol, 0.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 40°C für 1.5 Std. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, bevor 67 mL (0.2 M) 2,2-Dimethoxypropan hinzugefügt werden. Die Reaktion wird eine weitere Stunde bei 45°C bei 330 mbar am Rotationsverdampfer gerührt, mit Dichlormethan (20 mL) versetzt und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, sowie gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A-(S)-1c** kann nach säulenchromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 100:0 → DCM/EtOAc 20:80) als farbloser Feststoff erhalten werden. (4.39 g, 12.9 mmol, 95%, Diastereomeregemisch 1:1).

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.28 (DCM/MeOH 95:5) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.98 – 7.90 (m, 4H), 7.87 – 7.78 (m, 4H), 7.59 – 7.41 (m, 12H), 5.86 – 5.76 (m, 1H), 5.78 – 5.68 (m, 1H), 5.26 – 5.13 (m, 2H), 5.11 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 4.84 (ddd, *J* = 12.6, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 4.74 (ddd, *J* = 10.2, 6.7, 5.4 Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

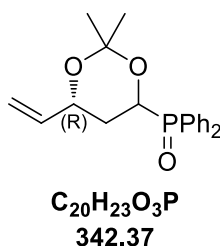
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 137.9 (d, *J* = 1.4 Hz), 137.6, 132.6 (d, *J* = 8.7 Hz), 132.5 (d, *J* = 8.7 Hz), 132.2 (d, *J* = 2.1 Hz), 132.2 (d, *J* = 2.5 Hz), 131.1 (d, *J* = 2.7 Hz), 132.1 (d, *J* = 2.9 Hz), 131.5 (d, *J* = 9.0 Hz), 131.4 (d, *J* = 9.0 Hz), 128.6 (d, *J* = 11.6 Hz), 128.5 (d, *J* = 11.7 Hz), 128.4 (d, *J* = 11.7 Hz), 128.3 (d, *J* = 11.7 Hz), 116.0, 115.8, 101.8 (d, *J* = 10.7 Hz), 99.7 (d, *J* = 10.1 Hz), 70.0 (d, *J* = 11.4 Hz), 67.7 (d, *J* = 6.4 Hz), 65.1 (d, *J* = 92.9 Hz), 30.6, 29.9, 24.7, 25.1, 19.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3053 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 2990 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2929 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2864 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ). 1437 (s), 1186 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 343 (5) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 285 (100) [ $(\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_3\text{H}_6\text{O})^+$ ].

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NaO}_3\text{P}^+$ : 365.1283; gefunden: 365.1277.

**((6*R*)-2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphanoxid **A-(*R*)-1c****



((6*R*)-2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphanoxid **A-(*R*)-1c** kann analog zu ((6*S*)-2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphanoxid **A-(*S*)-1c** hergestellt werden (6.22 g, 18.2 mmol, 97%).

$R_f$  = 0.28 (DCM/MeOH 95:5, [ $\text{KMnO}_4$ ]).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.98 – 7.90 (m, 4H), 7.87 – 7.78 (m, 4H), 7.59 – 7.41 (m, 12H), 5.86 – 5.76 (m, 1H), 5.78 – 5.68 (m, 1H), 5.26 – 5.13 (m, 2H), 5.11 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 2H), 4.84 (ddd,  $J$  = 12.6, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 4.74 (ddd,  $J$  = 10.2, 6.7, 5.4 Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 137.9 (d,  $J$  = 1.4 Hz), 137.6, 132.6 (d,  $J$  = 8.7 Hz), 132.5 (d,  $J$  = 8.7 Hz), 132.2 (d,  $J$  = 2.1 Hz), 132.2 (d,  $J$  = 2.5 Hz), 131.1 (d,  $J$  = 2.7 Hz), 132.1 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 131.5 (d,  $J$  = 9.0 Hz), 131.4 (d,  $J$  = 9.0 Hz), 128.6 (d,  $J$  = 11.6 Hz), 128.5 (d,  $J$  = 11.7 Hz), 128.4 (d,  $J$  = 11.7 Hz), 128.3 (d,  $J$  = 11.7 Hz), 116.0, 115.8, 101.8 (d,  $J$  = 10.7 Hz), 99.7 (d,  $J$  = 10.1 Hz), 70.0 (d,  $J$  = 11.4 Hz), 67.7 (d,  $J$  = 6.4 Hz), 65.1 (d,  $J$  = 92.9 Hz), 30.6, 29.9, 24.7, 25.1, 19.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3053 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 2990 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2929 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2864 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ). 1437 (s), 1186 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 343 (5)  $[M+H^+]$ , 285 (100)  $[(M+H^+-C_3H_6O)^+]$ .

**HRMS** (ESI):  $m/z$   $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{20}H_{23}NaO_3P^+$ : 365.1283; gefunden: 365.1277.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1): Horner-Wittig-Reaktion mit anschließender Hydrolyse**

In trockenem THF (0.1 M) werden 1.35 Äq. Diisopropylamin und 1.35 Äq.  $^n$ BuLi bei  $-78^\circ\text{C}$  zusammengegeben, anschließend 15 Min. bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt und wieder auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zu dieser Mischung werden 1.35 Äq. des entsprechenden Bausteins **A-1c** hinzugefügt und die tiefrote Lösung für 1 Std. gerührt. Nachfolgend wird 1 Äq. des gewünschten Aldehydes (frisch destilliert) hinzugefügt und die Reaktion darf innerhalb von 30-90 Min. von  $-78^\circ\text{C}$  auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Reaktionsmischung wird anschließend 1 Äq. Kalium-*tert*-butoxid gegeben und für weitere 30-60 Min. gerührt. Schließlich wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit 1 N HCl gewaschen bis zur vollständigen Hydrolyse des Enolethers. Die wässrige Phase wird erneut dreimal mit Dichlormethan extrahiert, danach die organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt kann nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2): *Syn*-Reduktion.**

Unter Stickstoffatmosphäre wird das entsprechende  $\beta$ -Hydroxyketon in einer Mischung aus THF/Methanol (4:1, 0.1 M) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Nachfolgend werden 1.1 Äq. Diethylmethoxyboran hinzugefügt und die Reaktion für 15-30 Min. gerührt. Danach werden 1.1 Äq. Natriumborhydrid hinzugefügt und die Reaktion für 1-5 Std. bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 3 N Natriumhydroxid-Lösung und 30%ige, wässrige Hydrogenperoxid-Lösung abgebrochen und 10-60 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser versetzt und anschließend mit

Ethylacetat oder Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt kann nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3): *Anti*-Reduktion.**

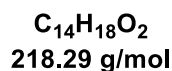
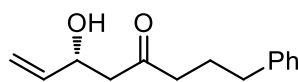
Unter Stickstoffatmosphäre werden 5 Äq. Tetramethylammonium-triacetoxyborhydrid in einer 4:1 Mischung aus Acetonitril/Essigsäure oder 1:1 Mischung aus Dichlormethan/Essigsäure (0.1 M) vorgelegt, auf -20-(-)40°C gekühlt und für 30 Min. gerührt. Nachfolgend wird das entsprechende  $\beta$ -Hydroxyketon hinzugefügt und die Reaktion für 1-3 Tage gerührt. Gesättigte, wässrige Natrium/Kalium-Tartrat-Lösung wird hinzugefügt und die Reaktionsmischung für eine weitere Stunde gerührt, dann mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt kann nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4): Acetonid-Schätzung.**

Das entsprechende 1,3-Diol wird in wenig Dichlormethan gelöst und mit 5 mol% *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und einem Überschuss 2,2-Dimethoxypropan (8 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer (45°C) zuerst bei 630 mbar für 15 Min., anschließend bei 360 mbar für ca. 30 Min. bis zum vollen Umsatz gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt kann nach säulenchromatographischer Reinigung unter Zugabe von 3% Triethylamin zum Laufmittel erhalten werden.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV 5): Ozonolyse.**

Das entsprechende geschützte Diol wird in einer 2:1 Mischung aus Dichlormethan und Methanol (0.1 M) gelöst, mit 10 Äq. Natriumhydrogencarbonat versetzt und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 5 Min mit Sauerstoff gespült, danach solange mit Ozon versetzt bis eine Blaufärbung zu beobachten ist. Anschließend wird kurz mit Sauerstoff gespült und 2 Äq. Dimethylsulfid hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt und danach mit Wasser versetzt. Es wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt kann nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden.

**(R)-6-Hydroxy-1-phenyloct-7-en-4-on (A-38)**

Entsprechend AAV 1 wird Hydrozimtaldehyd (1.64g, 12.2 mmol) mit dem deprotonierten Baustein **A-(R)-1c** für 90 Min. umgesetzt. Nach Zugabe von Kalium-*tert*-butoxid wird für 60 Min. gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15  $\rightarrow$  70:30) kann das  $\beta$ -Hydroxyketon **A-38** in 83% Ausbeute (2.22g, 10.2 mmol) erhalten werden.

$R_f = 0.27$  (PE/EtOAc 70:30,  $[\text{KMnO}_4]$  [CAM]).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.2$  ( $c = 1.73$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 5.85 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.28 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 2.96 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 4H), 2.45 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H).

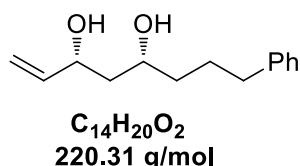
**$^{13}\text{C}$  NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 211.0, 141.5, 139.2, 128.6, 128.5, 126.1, 115.1, 68.8, 48.9, 42.9, 35.1, 25.0.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3443 (b) (OH), 3078 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$ ), 3060 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$ ), 3024 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$ ), 2959 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{H}$ ), 2871 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{H}$ ), 1687 (s) (C=O), 1454 (m), 922 (s), 756 (s), 700 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 200 (2) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 162 (12), 147 (3), 104 (100), 91 (24), 77 (4).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}^+$ : 241.1199; gefunden: 241.1205.

### (3*R*,5*R*)-8-Phenyl-oct-1-ene-3,5-diol (**A-39a**)



Entsprechend AAV 2 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-38** (984 mg, 4.51 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10  $\rightarrow$  70:30) kann das *syn*-Diol **A-39a** als gelbliches Öl (984 mg, 4.47 mmol, 91%) isoliert werden.

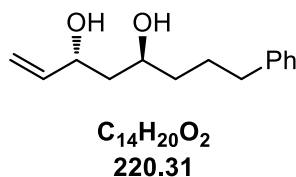
$R_f$  = 0.27 (PE/EtOAc 75:25, [UV] [CAM]).

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.17 (m, 3H), 5.85 (ddd,  $J$  = 16.8, 10.4, 5.9 Hz, 1H), 5.24 (dt,  $J$  = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.09 (dt,  $J$  = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.59–3.36 (bm, 2H), 2.66 – 2.62 (m, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.70 – 1.44 (m, 5H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 142.4, 140.8, 128.5, 128.4, 125.8, 114.5, 73.8, 72.3, 42.9, 37.6, 35.9, 27.2. **IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3356 (b) (OH), 2938 (s) ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{H}$ ), 2859 (s) ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{H}$ ), 1603 (vs) (C=O), 1496 - 1320 (m), 991 (s), 924 (vs).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}^+$ : 243.1358; gefunden: 243.1356.

**HPLC**  $ee$  > 99% [Chiralpak OJ; Flussrate: 1.0 mL/min; Heptan/*iso*-Propanol, 90:10; 220 nm, Hauptenantiomer (*R,R*),  $t_R$  = 8.06 Min; (zweites Enantiomer (*S,S*) in racemischer Mischung,  $t_R$  = 9.14 Min).

**(3*R*,5*S*)-8-Phenyl-oct-1-ene-3,5-diol (A-39b)**

Entsprechend AAV 3 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-38** (225 mg, 1.03 mmol) in Acetonitril/Essigsäure umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30  $\rightarrow$  50:50) kann das *anti*-Diol **A-39b** als farbloses Öl (211 mg, 0.96 mmol, 93%, dr: 90:10) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.15 (PE/EtOAc 70:30) [KMnO<sub>4</sub>] [CAM].

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 5.92 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.28 (dt,  $J$  = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.14 (dt,  $J$  = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 2.64 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.14 (bs, 2H), 1.84 – 1.44 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 142.4, 140.8, 128.5, 128.5, 125.9, 114.6, 70.9, 69.2, 42.4, 37.3, 35.9, 27.6.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3339 (b) (OH), 3084 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3062 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (w) (C<sub>sp2</sub>H), 2936 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2859 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 1452 (m), 920 (m), 747 (m), 697 (s).

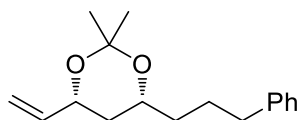
**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 202 (2) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 184 (4) [M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O], 147 (22), 118 (21), 104 (100), 91 (50), 77 (6).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 243.1356; gefunden: 243.1356.

**HPLC** *ee* > 99% [Chiralpak IA; Flussrate: 1.0 mL/min; Heptan/Ethanol, 90:10; 220 nm, Hauptenantiomer (*R,S*),  $t_R$  = 7.54 Min; (zweites Enantiomer (*S,R*) in racemischer Mischung,  $t_R$  = 8.58 Min).



**(4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-4-(3-phenylpropyl)-6-vinyl-1,3-dioxan (A-40a)**



**C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>**  
**260.37 g/mol**

Entsprechend AAV 4 wird das *syn*-Diol **A-39a** (752 mg, 3.41 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5 → 80:20) konnte das Produkt **A-40a** als gelbes Öl (947 mg, 3.64 mmol, 92%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.78 (PE/EtOAc 80:20, [UV] [CAM]).

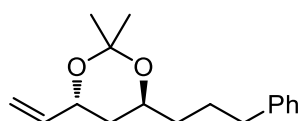
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.9 Hz, 1H), 5.24 (dt, *J* = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (dt, *J* = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.80 – 1.40 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H) 1.31-1.21 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 142.6, 139.0, 128.6, 128., 125.9, 115.4, 98.7, 70.4, 68.8, 36.9, 36.1, 36.0, 30.4, 27.1, 20.0.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3084 (b) (C<sub>sp2</sub>H), 3062 (b) (C<sub>sp2</sub>H), 2990 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 2941 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 2861 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 1496-1378 (m), 987 (s), 918 (vs), 742 (m).

**LRMS** (EI): *m/z* (%): 260 (1), 245 (20) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 147 (74), 131 (98), 118 (50), 104 (94), 91 (100).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 283.1670; gefunden: 283.1669.

**(4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-4-(3-phenylpropyl)-6-vinyl-1,3-dioxan (A-40b)**

**C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>**  
**260.37 g/mol**

Entsprechend AAV 4 wird das *anti*-Diol **A-39b** (194 mg, 0.881 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 100:0 → 98:2) konnte das Produkt **A-40b** als gelbes Öl (218 mg, 0.837 mmol, 95%, dr = 92:8) isoliert werden.

**TLC:**  $R_f = 0.47$  (PE/EtOAc 90:10, [KMnO<sub>4</sub>]).

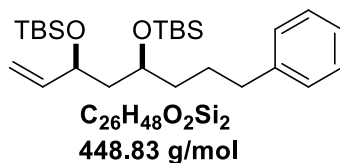
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 5.88 (ddd,  $J = 17.3, 10.5, 5.8$  Hz, 1H), 5.21 (dt,  $J = 17.3, 1.5$  Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 1.81 – 1.44 (m, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 142.6, 139.0, 128.6, 128.5, 125.9, 115.1, 100.5, 68.1, 66.4, 37.8, 36.0, 35.7, 27.5, 25.6, 24.9.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3084 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3063 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (w) (C<sub>sp2</sub>H), 2986 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2937 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2861 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 1453 (m), 1378 (m), 1223 (s), 921 (m), 747 (m), 698 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 245 (20) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 202 (10), 184 (12), 147 (64), 131 (77), 118 (33), 104 (100), 91 (88), 77 (8).

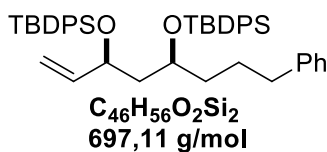
**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 283.1669; gefunden: 283.1670.

**3,5-Di((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8-phenyloct-1-en A-30a**

In 0.77 mL DMF (1M) werden 169 mg (0.77 mmol) des *syn*-Diols **A-29** (rac) in gelöst und mit 315 mg (4.62 mmol, 6 Äq.) Imidazol und 348 mg (2.31 mmol, 3 Äq.) TBSCl versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend durch Zugabe von 3 mL Wasser abgebrochen. Es wird dreimal mit je 6 mL Diethylether extrahiert, anschließend erneut mit 10 ml Wasser gewaschen. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A-30a** kann nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.97 (PE/EtOAc 90:10, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 3H), 5.80 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.1 Hz, 1H), 5.11 (dt, *J* = 17.2, 1.4, 1H), 5.03 (t, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.79 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 4H), 0.94 – 0.88 (m, 18H), 0.11 – 0.09 (m, 12H).

**3,5-Di((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-8-phenyloct-1-en A-30b**

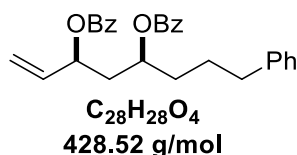
In 2.3 mL DMF (1M) werden 500 mg (2.27 mmol) des *syn*-Diols **A-29** (rac) in gelöst und mit 0.68 g (9.99 mmol, 4.4 Äq.) Imidazol und 1.53 mL (5.90 mmol, 2.6 Äq.) TBDPSCI versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend durch Zugabe von 5 mL Wasser abgebrochen. Es wird dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert, anschließend erneut mit 20 ml Wasser gewaschen. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A-30b** kann nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden.

$R_f = 0.89$  (PE/EtOAc 85:15, [UV], [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.71 – 7.68 (m, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 9H), 7.44 – 7.34 (m, 6H), 7.33 – 7.27 (m, 7H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 5.55 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 6.8$  Hz, 1H), 4.75 (ddd,  $J = 10.4, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 4.67 (ddd,  $J = 17.2, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 4.26 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 1.88 (ddd,  $J = 13.4, 7.1, 6.0$  Hz, 1H), 1.59 (ddd,  $J = 13.3, 7.4, 5.5$  Hz, 1H), 1.48 – 1.39 (m, 1H), 1.29 – 1.23 (m, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.94 (s, 9H).

### 8-Phenyl-oct-1-ene-3,5-diyl-dibenzoat **A-30c**



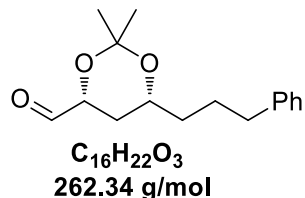
In 1 mL Dichlormethan werden 45 mg (0.2 mmol) des *syn*-Diols **A-29** (*rac*) gelöst und mit 0.06 mL (0.3 mL/mmol Edukt) Pyridin und 0.052 mL (0.45 mmol, 2.2 Äq.) Benzoylchlorid versetzt. Die Reaktion wird für 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 4 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 3 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A-30c** kann säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) als farblose Flüssigkeit isoliert werden (20 mg, 0.05 mmol, 24%).

$R_f = 0.65$  (PE/EtOAc 80:20), [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.19 – 8.13 (m, 4H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 5H), 7.32 – 7.07 (m, 5H), 5.83 (ddd,  $J = 17.1, 10.5, 5.3$  Hz, 1H), 5.31 (dt,  $J = 17.1, 1.6$  Hz, 1H), 5.12 (dt,  $J = 10.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 2.66 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.87 – 1.48 (m, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 162.5, 139.7, 134.7, 130.7, 129.8, 129.0, 128.6, 128.5, 128.5, 125.9, 114.7, 72.0, 71.1, 39.0, 36.9, 35.9, 26.8.

**(4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-41a)**



Entsprechend AAV 5 wird *syn*-Acetonid **A-40a** (660 mg, 2.53 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10  $\rightarrow$  80:20) kann das Produkt **A-41a** als gelbliches Öl (607 mg, 2.32 mmol, 91%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.23 (PE/EtOAc 65:35, [UV] [CAM]).

$[\alpha]_D^{20}$  = +25.7 ( $c$  = 1.81,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.58 (s, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.27 (dd,  $J$  = 12.4, 2.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 2.62 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.83 – 1.50 (m, 5H), 1.46 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 6H), 1.35 – 1.25 (m, 1H).

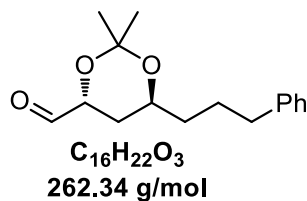
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 201.5, 142.4, 128.6, 128.5, 125.9, 99.2, 74.2, 68.4, 36.0, 35.9, 31.2, 30.0, 26.9, 19.6.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3084 (b) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 2938 (s) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2816 (s) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 1737 (vs) (C=O), 1495 (s), 1453 (s), 1380 (s), 1259 – 1004 (m), 967 (s), 940 (s), 747 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%): 262 (14) [M], 247 (5) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 204 (10), 187 (15), 147 (14), 131 (65), 104 (41), 91 (100), 59 (29).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}^+$ : 285.1460; gefunden: 285.1461.

**(4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-40b)**



Entsprechend AAV 5 wird *anti*-Acetonid **A-40b** (331 mg, 1.27 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15 → 70:30) kann das Produkt **A-41b** als farbloses Öl (293 mg, 1.12 mmol, 88%, dr = 92:8) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.41 (PE/EtOAc 70:30) [KMnO<sub>4</sub>].

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +36.7 (*c* = 0.85, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 9.81 (s, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.25 (dd, *J* = 7.1, 6.1 Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.02 (ddd, *J* = 13.2, 6.0, 4.4 Hz, 1H), 1.82 – 1.44 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

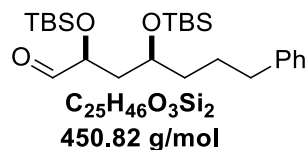
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 202.8, 142.4, 128.6, 128.5, 125.9, 100.3, 74.1, 66.1, 35.9, 35.6, 30.7, 27.4, 27.2, 23.9.

**IR** (ATR): *ν*<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] = 3085 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3062 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (w) (C<sub>sp2</sub>H), 2988 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2935 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2862 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 1733 (m) (C=O), 1453 (m), 1379 (m), 1222 (s), 747 (m), 698 (s).

**LRMS** (EI): *m/z* (%) 262 (14) [M<sup>+</sup>], 247 (4), 204 (12), 187 (14), 147 (14), 131 (68), 104 (40), 91 (100), 59 (29).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>: 285.1461; gefunden: 285.1459.

**(2S,4S)-2,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-phenylheptanal A-31a**



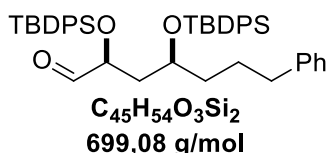
Entsprechend AAV 5 wird *syn*-Acetonid **A-30a** (rac) (195 mg, 0.43 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99:1) kann das Produkt **A-31a** als farbloses Öl isoliert werden.

$R_f = 0.32$  (PE/EtOAc 99:1) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 9.59 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 4.06 (td,  $J = 6.1, 1.5$  Hz, 1H), 3.94 (p,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 2.61 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.76 – 1.48 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.02 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 203.8, 142.4, 128.5, 128.5, 125.9, 75.1, 68.0, 40.5, 36.6, 36.2, 27.1, 26.0, 25.9, 18.3, 18.2, -4.2, -4.2, -4.5, -4.8.

**(2S,4S)-2,4-Bis((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-7-phenylheptanal A-31b**



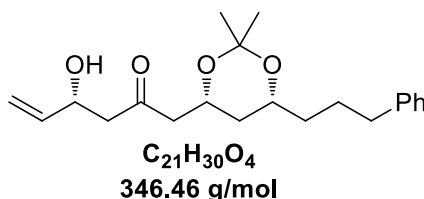
Entsprechend AAV 5 wird *syn*-Acetonid **A-30b** (rac) (0.89 g, 1.27 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 99:1) kann das Produkt **A-31b** als farbloses Öl (0.65, 0.93 mmol, 73%) isoliert werden.

$R_f = 0.48$  (PE/EtOAc 99:1) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 9.49 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 4H), 7.60 – 7.56 (m, 4H), 7.45 – 7.39 (m, 5H), 7.38 – 7.30 (m, 8H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 4.30 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 1H), 2.22 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 1.00 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 202.6, 136.0, 136.0, 135.9, 130.1, 130.1, 129.7, 129.6, 128.4, 128.3, 127.9, 127.9, 127.7, 127.6, 125.7, 75.7, 69.6, 40.0, 35.7, 36.1, 27.1, 27.1, 19.4, 19.4.

**(*R*)-1-((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)-4-hydroxyhex-5-en-2-on (A-42b)**



Entsprechend AAV1 wird Aldehyd **A-41a** (247 mg, 0.942 mmol) mit **A-(*R*)-1c** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15 → 70:30) kann das Produkt **A-42b** als gelbliches Öl (259 mg, 0.747 mmol, 78%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (PE/EtOAc 80:20, [UV] [CAM]).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +7.9 (*c* = 2.02, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 5.86 (ddd, *J* = 17.2, 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), 4.60 – 4.51 (m, 1H), 4.32 (dddd, *J* = 11.9, 7.5, 5.1, 2.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.71 – 2.65 (m, 3H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (dd, *J* = 15.6, 5.0 Hz, 1H), 1.81–1.67 (m, 1H), 1.67 – 1.44 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.20 – 1.10 (m, 1H).

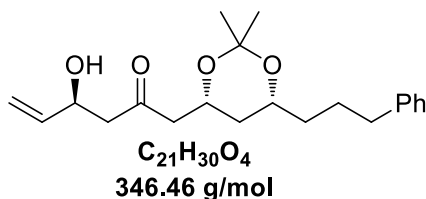
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 209.7, 142.5, 139.2, 128.6, 128.4, 125.9, 115.1, 98.9, 68.9, 68.8, 66.2, 50.3, 50.2, 36.8, 36.0, 35.9, 30.2, 27.0, 19.8.

**IR** (ATR): *v*<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] = 3458 (b) (OH), 2991 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 2940 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 2863 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 1710 (vs) (C=O), 1496 (s), 1453 (s), 1380 (s), 1264 (s), 1200 (s), 1123 (m), 968 (s), 758 (m), 699 (m).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 369.2036; gefunden: 369.2028.



**(S)-1-((4R,6R)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)-4-hydroxyhex-5-en-2-on (A-42a)**



Entsprechend AAV1 wird Aldehyd **A-41a** (250 mg, 0.953 mmol) mit **A-(S)-1c** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15 → 70:30) kann das Produkt **A-42a** als gelbliches Öl (136 mg, 0.393 mmol, 41%) isoliert werden.

$R_f = 0.40$  (PE/EtOAc 65:35, [UV] [CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = -6.2$  ( $c = 3.0$ ,  $CHCl_3$ ).

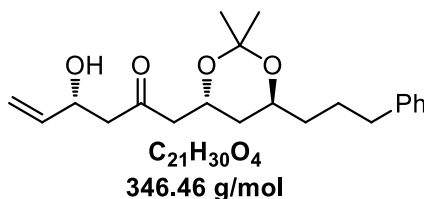
**$^1H$  NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 5.86 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.29 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 4.33 (dddd,  $J = 12.1, 7.5, 4.9, 2.5$  Hz, 1H), 3.84 (dddd,  $J = 11.6, 7.4, 5.2, 2.4$  Hz, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.73 – 2.58 (m, 5H), 2.42 (dd,  $J = 15.7, 4.8$  Hz, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.51 (m, 2H), 1.46 – 1.40 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.19 – 1.10 (m, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 209.3, 142.5, 139.1, 128.5, 128.4, 125.9, 115.1, 98.9, 68.8, 68.6, 66.1, 50.5, 50.0, 36.8, 36.0, 36.0, 30.2, 27.0, 19.8.

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3446 (b) (OH), 2992 (s) ( $C_{sp^3}H$ ), 2934 (s) ( $C_{sp^3}H$ ), 2863 (s) ( $C_{sp^3}H$ ), 1711 (vs) (C=O), 1496 (s), 1453 (s), 1380 (s), 1264 (s), 1200 (s), 1123 (m), 993 (s), 904 (s), 754 (m), 699 (m).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $M+Na$ ] $^+$  berechnet für  $C_{21}H_{30}O_4Na^+$ : 369.2035; gefunden: 369.2036.

**(R)-1-((4R,6S)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)-4-hydroxyhex-5-en-2-on (A-42d)**



Entsprechend AAV1 wird Aldehyd **A-41b** (298 mg, 1.14 mmol) mit **A-(R)-1c** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15 → 70:30) kann das Produkt **A-42d** als gelbliches Öl (220 mg, 0.635 mmol, 56%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.27 (PE/EtOAc 70:30, [KMnO<sub>4</sub>] [CAM]).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +35.0 (*c* = 2.18, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 5.86 (ddd, *J* = 17.2, 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), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.08 (bs, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 3H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 2.47 (dd, *J* = 15.6, 4.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.41 (m, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

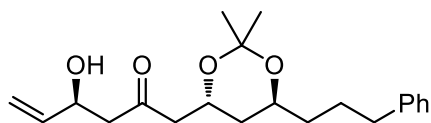
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 209.4, 142.5, 139.2, 128.5, 128.4, 125.9, 115.1, 100.7, 68.9, 66.5, 63.6, 50.1, 49.5, 38.3, 35.9, 35.5, 27.5, 24.8, 24.7.

**IR** (ATR): *ν*<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] = 3453 (b) (OH), 3084 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3062 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (w) (C<sub>sp2</sub>H), 2986 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2936 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2860 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 1709 (m) (C=O), 1454 (m), 1379 (m), 1222 (s), 925 (m), 748 (m), 699 (s).

**LRMS** (EI): *m/z* (%) 275 (3) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>OH], 197 (4), 157 (10), 131 (13), 104 (100), 91 (57), 77 (7).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 369.2036; gefunden: 369.2036.

**(S)-1-((4R,6S)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)-4-hydroxyhex-5-en-2-on (A-42c)**



$C_{21}H_{30}O_4$   
346.46 g/mol

Entsprechend AAV1 wird Aldehyd **A-41b** (283 mg, 1.08 mmol) mit **A-(S)-1c** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15 → 70:30) kann das Produkt **A-42c** als gelbliches Öl (227 mg, 0.655 mmol, 61%) isoliert werden.

$R_f = 0.22$  (PE/EtOAc 70:30,  $[KMnO_4]$  [CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = +7.9$  ( $c = 2.41$ ,  $CHCl_3$ ).

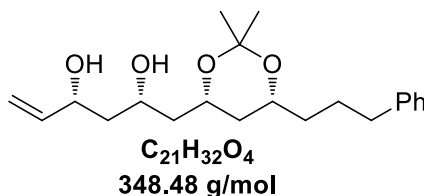
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 5.86 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.29 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H), 2.75 – 2.58 (m, 5H), 2.45 (dd,  $J = 15.8, 4.5$  Hz, 1H), 1.81 – 1.43 (m, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 208.9, 142.3, 139.0, 128.4, 128.3, 125.7, 114.9, 100.5, 68.5, 66.4, 63.2, 50.0, 49.2, 38.1, 35.8, 35.4, 27.3, 24.5, 24.4.

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3457 (b) (OH), 3084 (vw) ( $C_{sp^2}H$ ), 3062 (vw) ( $C_{sp^2}H$ ), 3025 (w) ( $C_{sp^2}H$ ), 2986 (m) ( $C_{sp^3}H$ ), 2937 (m) ( $C_{sp^3}H$ ), 2860 (m) ( $C_{sp^2}H$ ), 1710 (m) (C=O), 1454 (m), 1379 (m), 1222 (s), 925 (m), 748 (m), 699 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 275 (6) [ $M^+ - C_4H_6OH$ ], 197 (8), 157 (24), 131 (38), 104 (100), 91 (72).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $M + Na$ ] $^+$  berechnet für  $C_{21}H_{30}O_4Na^+$ : 369.2036; gefunden: 369.2018.

**(2*S*,4*R*)-1-((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diol (A-43d)**

Entsprechend AAV 2 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-42d** (80.0 mg, 0.231 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10  $\rightarrow$  60:40) kann das *syn*-Diol **A-43d** als gelbliches Öl (64.5 mg, 0.185 mmol, 80%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.06 (PE/EtOAc 80:20, [UV] [CAM]).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 5.86 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 5.27 (dt,  $J$  = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (dt,  $J$  = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 2H), 3.95 (bs, 1H), 3.84 (dddd,  $J$  = 11.7, 7.3, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 3.57 (bs, 1H), 2.61 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.40 (m, 8H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.22 (m, 1H).

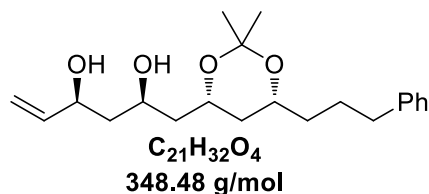
**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 142.5, 140.9, 128.6, 128.5, 125.9, 114.3, 98.9, 73.0, 72.5, 70.5, 68.9, 43.9, 43.6, 37.3, 36.0, 36.0, 30.4, 27.0, 20.1.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3385 (b) (OH), 2991 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 2940 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 2915 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 2862 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 1454 (s), 1434 (s), 1380 (s), 1201 (s), 1170 (s), 1123 (s), 1094 (m), 992 (s), 966 (s), 875 (s), 749 (m), 700 (m).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%): 333 (8) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 281 (8), 207 (26), 131 (49), 104 (100), 91 (91).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 371.2193; gefunden: 371.2193.

**(2*R*,4*S*)-1-((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diol (A-43a)**



Entsprechend AAV 2 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-42a** (60. mg, 0.173 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10  $\rightarrow$  70:30) kann das *syn*-Diol **A-43a** als gelbliches Öl (50.9 mg, 0.146 mmol, 85%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.09 (PE/EtOAc 80:20, [UV] [CAM]).

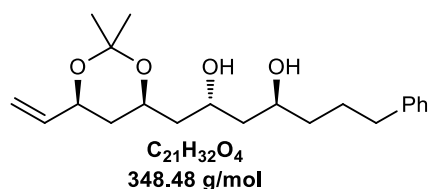
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 5.87 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J$  = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.09 (dt,  $J$  = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.43 – 4.36 (m, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 2H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.75 – 3.38 (m, 2H), 2.62 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.80 – 1.51 (m, 8H), 1.48 – 1.40 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.37 – 1.30 (m, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 142.5, 140.9, 128.6, 128.4, 125.9, 114.4, 98.9, 73.5, 69.6, 69.0, 67.3, 43.4, 42.7, 36.6, 36.1, 36.0, 30.4, 27.1, 19.9.

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3392 (b) (OH), 2990 (s) ( $C_{sp^3}H$ ), 2941 (s) ( $C_{sp^3}H$ ), 1496 (s), 1380 (s), 1265 (s), 1200 (s), 1096 (m), 992 (s), 924 (s), 748 (m), 699 (m).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $M+Na$ ] $^+$  berechnet für  $C_{21}H_{32}O_4Na^+$ : 371.2193; gefunden: 371.2193.

**(2*R*,4*S*)-1-((4*S*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diol (A-43e)**



Entsprechend AAV 2 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-42e** (180.0 mg, 0.519 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30  $\rightarrow$  50:50) kann das

*syn*-Diol **A-43e** als farbloses Öl (112.2 mg, 0.322 mmol, 62%) isoliert werden. Hinweis: Es kam während der Reaktion zum Umlagerung des Acetonides.

$R_f = 0.12$  (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 3H), 5.85 (ddd,  $J = 17.3, 10.5, 5.8$  Hz, 1H), 5.29 (dt,  $J = 17.3, 1.4$  Hz, 1H), 5.16 (dt,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.86 (bs, 1H), 3.2 (bs, 1H), 2.67 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.52 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

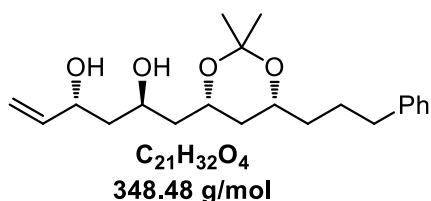
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 142.5, 138.6, 128.6, 128.4, 125.9, 115.7, 99.1, 70.3, 69.2, 67.3, 66.2, 42.9, 42.0, 37.3, 36.1, 36.0, 30.4, 27.7, 19.8.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3386 (b) (OH), 3026 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 2985 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2937 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 1453 (w), 1379 (m), 1222 (s), 1165 (w), 990 (w), 748 (m), 698 (s).

**LRMS** (ESI):  $m/z$  (%) 371 (51) [ $\text{M}-\text{Na}^+$ ], 719 (43) [ $2\text{M} + \text{Na}^+$ ], 183 (83), 157 (38), 131 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}^+$ : 371.2193; gefunden: 371.2193.

**(2*R*,4*R*)-1-((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diol (A-43c)**



Entsprechend AAV 3 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-42c** (70.5 mg, 0.203 mmol) in Acetonitril/Essigsäure umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30  $\rightarrow$  50:50) kann das *anti*-Diol **A-43c** als farbloses Öl (54.6 mg, 0.157 mmol, 77%, dr = 84:16) isoliert werden.

$R_f = 0.14$  (PE/EtOAc 70:30, [ $\text{KMnO}_4$ ], [CAM]).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 5.93 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.4$  Hz, 1H), 5.30 (dt,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.46 (bs, 1H), 2.98 (bs, 1H), 2.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.83 – 1.50 (m, 7H), 1.50 – 1.34 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

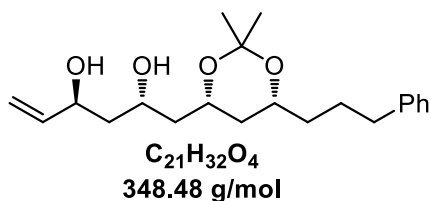
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 142.5, 141.0, 128.6, 128.4, 125.9, 114.4, 98.9, 70.6, 69.1, 67.6, 66.3, 42.6, 42.1, 36.3, 36.1, 36.0, 30.4, 27.1, 19.8.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3294 (b) (OH), 3089 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$ ), 3065 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$ ), 3023 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{H}$ ), 2990 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{H}$ ), 2935 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{H}$ ), 2901 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{H}$ ), 2868 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{H}$ ), 1452 (w), 1377 (m), 1197 (m), 918 (m), 750 (m), 697 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 333 (10) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 183 (20), 157 (20), 131 (51), 117 (24), 104 (100), 91 (88), 59 (18).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}^+$ : 371.2193; gefunden: 371.220.

**(2*S*,4*S*)-1-((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diol (A-43b)**



Entsprechend AAV 3 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-42b** (66.2 mg, 0.191 mmol) in Acetonitril/Essigsäure umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30  $\rightarrow$  50:50) kann das *anti*-Diol **A-43b** als farbloses Öl (63.8 mg, 0.183 mmol, 96%) isoliert werden.

$R_f = 0.08$  (PE/EtOAc 70:30, [ $\text{KMnO}_4$ ], [CAM]).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 5.92 (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),

4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.14 (bs, 1H), 2.61 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.79 – 1.40 (m, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27-1.17 (m, 1H).

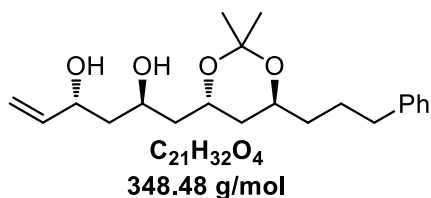
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 142.5, 141.1, 128.5, 128.4, 125.9, 114.2, 98.8, 70.6, 70.3, 69.6, 68.9, 43.0, 43.0, 37.3, 36.0, 35.9, 30.3, 27.0, 20.1.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3450 (m) (OH), 3387 (m) (OH), 3089 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 3061 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 3021 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 2992 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2932 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2904 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2868 (m), 1461 (m), 1377 (m), 1229 (m), 908 (s), 749 (m), 699 (m).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 333 (8) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 207 (12), 183 (24), 157 (24), 131 (59), 104 (100), 91 (95), 59 (23).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}^+$ : 371.2193; gefunden: 371.2192.

**(2*R*,4*R*)-1-((4*S*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diol (A-43g)**



Entsprechend AAV 3 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-42g** (70.9 mg, 0.205 mmol) in Acetonitril/Essigsäure umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30  $\rightarrow$  50:50) kann das *anti*-Diol **A-43g** als farbloses Öl (63.9 mg, 0.183 mmol, 89%, dr = 83:17) isoliert werden.

$R_f = 0.12$  (PE/EtOAc 70:30, [ $\text{KMnO}_4$ ], [CAM]).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 5.93 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.4$  Hz, 1H), 5.30 (dt,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.49 – 4.42 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.32 (bs, 1H), 2.83 (bs, 1H), 2.62 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.82 – 1.42 (m, 10H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).



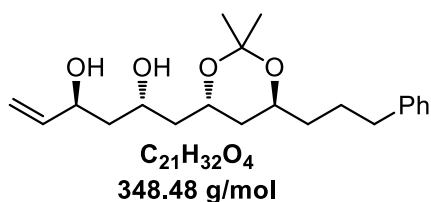
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 142.5, 141.1, 128.6, 128.4, 125.9, 114.4, 100.7, 70.6, 66.9, 66.5, 64.8, 42.6, 41.6, 38.0, 36.0, 35.6, 27.5, 25.0, 24.9.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3387 (b) (OH), 3085 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 3062 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 3026 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 2985 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2936 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2859 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 1453 (m), 1379 (m), 1222 (s), 923 (m), 748 (m), 698 (m).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 333 (8) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 207 (12), 183 (18), 157 (16), 131 (52), 104 (100), 91 (99), 59 (20).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}^+$ : 371.2193; gefunden: 371.2178.

**(2*S*,4*S*)-1-((4*S*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diol (A-43f)**



Entsprechend AAV 3 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-42f** (71.5 mg, 0.206 mmol) in Acetonitril/Essigsäure umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30  $\rightarrow$  50:50) kann das *anti*-Diol **A-43f** als farbloses Öl (60.9 mg, 0.175 mmol, 85%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.22 (PE/EtOAc 50:50, [ $\text{KMnO}_4$ ], [CAM]).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 5.91 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.29 (dt,  $J$  = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J$  = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.19 (bs, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 1.82 – 1.41 (m, 10H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

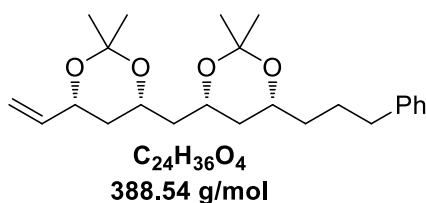
**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 142.5, 141.1, 128.6, 128.5, 125.9, 114.2, 100.8, 70.3, 70.0, 68.3, 66.6, 42.9, 42.4, 39.0, 35.9, 35.5, 27.5, 25.2, 24.8.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3424 (b) (OH), 3085 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 3063 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 3026 (vw) ( $\text{C}_{\text{sp}2}\text{H}$ ), 2986 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2939 (m) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2861 (w) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 1453 (w), 1381 (m), 1223 (m), 907 (m), 728 (s), 698 (m).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 333 (6) [ $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ], 183 (21), 157 (22), 131 (67), 104 (95), 91 (100), 59 (24).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}^+$ : 371.2193; gefunden: 371.2179.

**(4*R*,6*R*)-4-(((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan (A-44d)**



Entsprechend AAV 4 wird das *syn*-Diol **A-43d** (67.1 mg, 0.193 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE  $\rightarrow$  PE/EtOAc 90:10) kann das Acetonid **A-44d** als gelbes Öl (60.0 mg, 0.154 mmol, 80%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.89 (PE/EtOAc 90:10, [UV], [CAM]).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 5.82 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J$  = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J$  = 10.5, 1.3 Hz 1H), 4.35 (dddd,  $J$  = 11.3, 5.5, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.82 (dddd,  $J$  = 11.8, 7.3, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 2.62 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.42 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.35 – 1.24 (m, 1H), 1.22 – 1.10 (m, 1H).

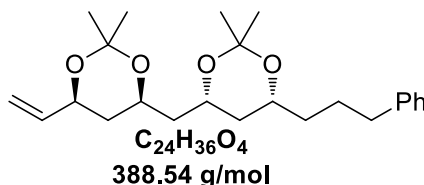
**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 142.6, 139.0, 128.6, 128.4, 125.8, 115.5, 98.7, 98.5, 70.3, 69.0, 65.4, 65.2, 42.9, 37.0, b36.7, 36.2, 36.0, 30.4, 30.4, 27.1, 20.0, 20.0.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2990 (s) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2947 (s) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 2862 (s) ( $\text{C}_{\text{sp}3}\text{H}$ ), 1496 (s), 1453 (s), 1378 (s), 1200 (s), 1174 (s), 1105 (s), 1016 (m), 989 (s), 967 (s), 924 (s), 824, 769.

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%): 373 (42) [ $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ], 272 (10), 258 (8), 243 (45), 187 (41), 183 (45), 159 (35), 157 (43), 131 (99), 104 (76), 91 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$   $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{24}H_{36}O_4Na^+$ : 411.2506; gefunden: 411.2507.

**(4*S*,6*S*)-4-(((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan (A-44c)**



Entsprechend AAV 4 wird das *syn*-Diol **A-43c** (50.0 mg, 0.143 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE → PE/EtOAc 90:10) kann das Acetonid **A-44c** als gelbes Öl (43.0 mg, 0.111 mmol, 77%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.86 (PE/EtOAc 90:10, [UV], [CAM]).

**$^1H$  NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 3H), 5.82 (ddd,  $J$  = 17.3, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.25 (dt,  $J$  = 17.3, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J$  = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.36 (dddd,  $J$  = 11.6, 5.8, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 4.12 (dddd,  $J$  = 11.9, 6.7, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 4.09–4.04 (m, 1H), 3.83 (dddd,  $J$  = 11.7, 7.4, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 2.62 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.67–1.60 (m, 1H), 1.59 – 1.43 (m, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 – 1.24 (m, 1H), 1.16–1.10 (m, 1H).

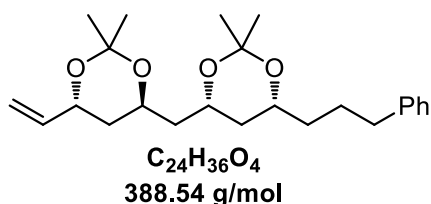
**$^{13}C$  NMR** (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 142.6, 139.0, 128.6, 128.4, 125.8, 115.4, 98.8, 98.6, 70.6, 69.2, 65.0, 64.8, 43.3, 37.6, 37.4, 36.2, 36.0, 30.5, 30.5, 27.1, 20.0.

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2990 (s) ( $C_{sp^3}H$ ), 2941 (s) ( $C_{sp^3}H$ ), 2914 (s) ( $C_{sp^3}H$ ), 2862 (s) ( $C_{sp^3}H$ ), 1454 (s), 1378 (s), 1260 (s), 1200 (m), 1167 (s), 1132 (s), 1026 (m), 922 (m), 874 (s), 749 (m), 700 (m).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%): 373 (34) [ $M^+-CH_3$ ], 341 (12), 281 (16), 207 (47), 183 (36), 157 (44), 131 (88), 91 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$   $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{24}H_{36}O_4Na^+$ : 411.2506; gefunden: 411.2506.

**(4*S*,6*R*)-4-(((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan (A-44c)**



Entsprechend AAV 4 wird das *syn*-Diol **A-43c** (40.7 mg, 0.117 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 100:0 → 95:5) kann das Acetonid **A-44c** als gelbes Öl (38.8 mg, 99.9 μmol, 85%, dr = 95:5) isoliert werden.

$R_f$  = 0.82 (PE/EtOAc 70:30, [KMnO<sub>4</sub>]).

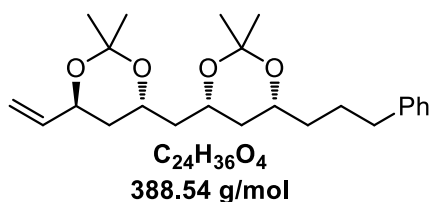
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 5.88 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.5, 6.0 Hz, 1H), 5.21 (dt,  $J$  = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J$  = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 2H), 3.88 – 3.77 (m, 1H), 2.61 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.80 – 1.41 (m, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.18-1.08 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 142.6, 138.9, 128.6, 128.4, 125.8, 115.2, 100.6, 98.6, 69.2, 68.2, 65.2, 62.4, 42.5, 38.1, 37.6, 36.2, 36.0, 30.5, 27.1, 25.3, 24.7, 20.0.

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3084 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3063 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (wv) (C<sub>sp2</sub>H), 2988 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2939 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2861 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 1454 (m), 1378 (s), 1223 (m), 925 (m), 748 (m), 698 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 373 (28) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 272 (9), 183 (38), 157 (39), 131 (92), 104 (70), 91 (100), 83 (40), 59 (42).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 411.2506; gefunden: 411.2502.

**(4*R*,6*S*)-4-(((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan (A-44f)**

Entsprechend AAV 4 wird das *syn*-Diol **A-43f** (22.3 mg, 64.0  $\mu$ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 100:0  $\rightarrow$  95:5) kann das Acetonid **A-44f** als gelbes Öl (22.5 mg, 57.9  $\mu$ mol, 90%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.51 (PE/EtOAc 90:10, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 5.90 (ddd,  $J$  = 17.3, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.22 (dt,  $J$  = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J$  = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 4.07 – 3.92 (m, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 2.62 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.92 – 1.43 (m, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.40 – 1.36 (m, 9H), 1.22 – 1.11 (m, 1H).

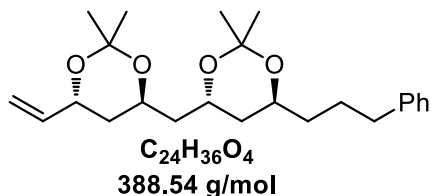
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 142.6, 138.9, 128.5, 128.4, 125.8, 115.1, 100.4, 98.5, 69.0, 68.0, 65.7, 62.8, 42.4, 37.4, 36.8, 36.2, 36.0, 30.4, 27.1, 25.6, 25.0, 19.9.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3084 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3062 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3025 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 2989 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2939 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2861 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 1453 (m), 1377 (s), 1224 (m), 925 (m), 748 (m), 699 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 373 (28) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 272 (14), 183 (30), 157 (36), 131 (95), 104 (75), 91 (100), 83 (41), 59 (43).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 411.2506; gefunden: 411.2505.

**(4*S*,6*R*)-4-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan (A-44g)**



Entsprechend AAV 4 wird das *syn*-Diol **A-43g** (50.0 mg, 0.143  $\mu$ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 100:0  $\rightarrow$  95:5) kann das Acetonid **A-44g** als gelbes Öl (47.3 mg, 0.122 mmol, 85%, dr = 83:17) isoliert werden.

$R_f$  = 0.70 (PE/EtOAc 70:30, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 5.88 (ddd,  $J$  = 17.3, 10.5, 5.9 Hz, 1H), 5.21 (dt,  $J$  = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J$  = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 1.83 – 1.43 (m, 10H), 1.37 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).

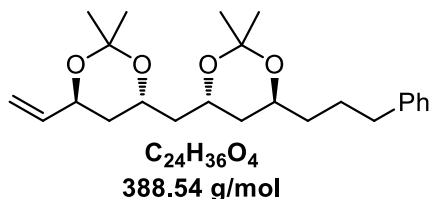
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 142.6, 138.9, 128.6, 128.4, 125.9, 115.2, 100.6, 100.4, 68.2, 66.7, 62.9, 62.8, 42.2, 39.2, 38.0, 36.0, 35.7, 27.6, 25.5, 25.0, 25.0, 24.8.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3084 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3063 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 2986 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2937 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2860 (w) (C<sub>sp3</sub>H), 1454 (w), 1379 (m), 1222 (s), 920 (m), 747 (m), 698 (m).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 373 (30) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 272 (8), 183 (34), 157 (36), 131 (100), 104 (71), 91 (97), 59 (40).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 411.2506; gefunden: 411.2509.

**(4*R*,6*S*)-4-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan (A-44f)**



Entsprechend AAV 4 wird das *syn*-Diol **A-43f** (27.5 mg, 78.9  $\mu$ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 100:0  $\rightarrow$  95:5) kann das Acetonid **A-44f** als gelbes Öl (22.4 mg, 58.7  $\mu$ mol, 73%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.66 (PE/EtOAc 70:30, [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 5.89 (ddd,  $J$  = 17.3, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.22 (dt,  $J$  = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.12 (dt,  $J$  = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 1.90 – 1.44 (m, 10H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 6H).

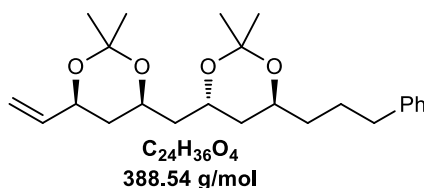
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 142.6, 138.9, 128.6, 128.4, 125.9, 115.2, 100.5, 100.4, 68.0, 66.57, 63.3, 63.1, 42.0, 38.8, 37.4, 36.0, 35.6, 27.6, 25.5, 25.0, 24.9, 24.8.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3085 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3063 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 2987 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2937 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2860 (w) (C<sub>sp3</sub>H), 1454 (w), 1378 (m), 1222 (m), 909 (m), 730 (s), 698 (m).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 373 (20) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 272 (12), 183 (30), 157 (32), 131 (100), 104 (76), 91 (96), 83 (35), 59 (44).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 411.2506; gefunden: 411.2506.

**(4*S*,6*S*)-4-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan (A-44e)**



Entsprechend AAV 4 wird das *syn*-Diol **A-43e** (123.3 mg, 0.354 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 100:0 → 95:5) kann das Acetonid **A-44e** als gelbes Öl (93.5 mg, 0.241 mmol, 68%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.88 (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

**$^1H$  NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.30-7.25 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.82 (ddd,  $J$  = 17.3, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.24 (dt,  $J$  = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J$  = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.35 (dddd,  $J$  = 11.6, 5.8, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.8-3.75 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.65-1.47 (m, 8H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.31-1.23 (m, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (151 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 142.5, 138.8, 128.4, 128.3, 125.7, 115.2, 100.3, 98.7, 70.4, 66.7, 64.8, 62.3, 42.3, 39.0, 37.2, 35.8, 35.6, 30.3, 27.4, 24.6, 24.6, 19.8.

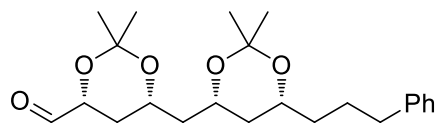
**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3084 (vw) ( $C_{sp^2}H$ ), 3063 (vw) ( $C_{sp^2}H$ ), 3025 (vw) ( $C_{sp^2}H$ ), 2987 (m) ( $C_{sp^3}H$ ), 2939 (m) ( $C_{sp^3}H$ ), 2862 (w) ( $C_{sp^3}H$ ), 1454 (w), 1378 (s), 1223 (m), 1171 (s), 1018 (m), 918 (m), 748 (m), 698 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 373 (2) [ $M^+ - CH_3$ ], 183 (9), 157 (13), 131 (44), 104 (45), 91 (100), 59 (77).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $M + Na$ ] $^+$  berechnet für  $C_{24}H_{36}O_4Na^+$ : 411.2506; gefunden: 411.2505.



**(4*R*,6*R*)-6-(((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-2d)**



**C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>**  
**390.51 g/mol**

Entsprechend AAV5 wird Acetonid **A-44d** (46.7 mg, 0.120 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 97:3 → 80:20) kann der Aldehyd **A-2d** als gelbliches Öl (38.9 mg, 99.6 μmol, 83%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.15 (PE/EtOAc 90:10, [UV], [CAM]).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +22.3 (*c* = 2.22, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 9.59 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 4.30 (dd, *J* = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 4.10 (dtd, *J* = 11.4, 6.5, 2.4 Hz, 1H), 3.97 (dddd, *J* = 11.5, 7.7, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 3.81 (dddd, *J* = 11.7, 7.3, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 3H), 1.68 – 1.49 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.36-1.11 (m, 2H).

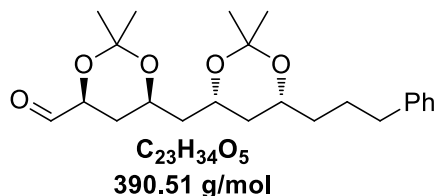
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 201.4, 142.6, 128.6, 128.4, 125.9, 99.2, 98.6, 74.1, 69.0, 65.2, 65.0, 42.7, 37.0, 36.2, 36.0, 30.9, 30.4, 30.0, 27.1, 20.0, 19.7.

**IR** (ATR): *ν*<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] = 2991 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2940 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2862 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 1737 (vs) (C=O), 1454, 1379, 1259, 1200, 1172, 1108, 1052, 1017, 970, 944, 904, 874, 750, 700.

**LRMS** (EI): *m/z* (%): 375 (16) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 317 (2), 281 (5), 257 (8), 227 (5), 207 (12), 183 (25), 157 (24), 143 (48), 131 (77), 91 (100).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 413.2298; gefunden: 413.2298.

**(4*S*,6*S*)-6-(((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-2a)**



Entsprechend AAV5 wird Acetonid **A-44a** (37.2 mg, 95.7  $\mu$ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 97:3  $\rightarrow$  80:20) kann der Aldehyd **A-2a** als gelbliches Öl (25.9 mg, 66.3  $\mu$ mol, 69%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.26 (PE/EtOAc 90:10, [UV], [CAM]).

$[\alpha]_D^{20}$  = -17.6 ( $c$  = 2.09, CHCl<sub>3</sub>).

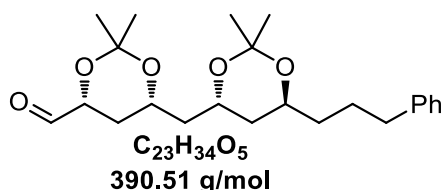
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 9.58 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 4.30 (dd,  $J$  = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 2.61 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.75 – 1.49 (m, 8H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33 – 1.22 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 201.3, 142.6, 128.6, 128.4, 125.9, 99.3, 98.6, 74.4, 69.2, 64.7, 64.5, 43.0, 37.5, 36.1, 36.0, 31.6, 30.5, 30.0, 27.1, 20.0, 19.7.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2990 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 2940 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 2914 (s) (C<sub>sp3</sub>H), 1738 (vs) (C=O), 1454 (s), 1379 (s), 1260 (s), 1200 (s), 1165 (s), 1124 (s), 1106 (s), 1028 (m), 940 (s), 913 (s), 874 (s), 748 (s), 734 (s), 700 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%): 375 (2) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 341 (2), 317 (1), 281 (5), 206 (10), 180 (6), 131 (21), 105 (16) 104 (100), 91 (59), 65 (16).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 413.2298; gefunden: 413.2300.

**(4*R*,6*R*)-6-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-2h)**

Ausgehend von  $\beta$ -Hydroxyketon **A-42h** (59.8 mg, 0.17 mmol) wird das *anti*-Diol **A-43h** entsprechend AAV 3 hergestellt (Säule PE/EtOAc 70:30  $\rightarrow$  50:50, 38.2 mg, 0.11 mmol, 64%). Dieses Diol (28.8 mg, 82.6  $\mu$ mol) wird anschließend direkt entsprechend AAV 4 in das Acetonid **A-44h** überführt (PE/EtOAc 100:0  $\rightarrow$  95:5, 85%). Auch dieses wurde direkt mittels Ozonolyse entsprechend AAV5 umgesetzt und lieferte letztlich nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15  $\rightarrow$  70:30) über drei Stufen den Aldehyd **A-2h** (19.1 mg, 48.9  $\mu$ mol, 72%, 39% über drei Stufen).

$R_f = 0.28$  (PE/EtOAc 70:30, [KMnO<sub>4</sub>]).

$[\alpha]_D^{20} = +34.8$  ( $c = 1.45$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.58 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 4.28 (dd,  $J = 12.3, 2.8$  Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 2.66 – 2.59 (m,  $J = 14.1$  Hz, 2H), 1.88–1.71 (m, 3H), 1.66–1.35 (m, 7H), 1.46 (s, 6H), 1.33 (s, 6H).

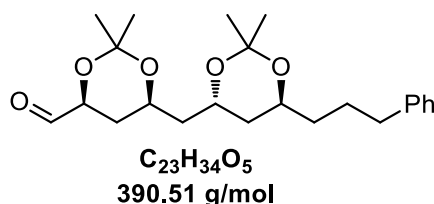
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 201.4, 142.5, 128.6, 128.4, 125.9, 100.4, 99.2, 74.2, 66.6, 65.3, 62.8, 42.2, 38.7, 36.0, 35.6, 30.8, 29.9, 27.5, 25.0, 24.8, 19.6.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3085 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3061 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 2988 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2937 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2861 (w) (C<sub>sp3</sub>H), 1738 (m) (C=O), 1454 (m), 1379 (s), 1223 (s), 749 (m), 700 (m).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 375 (22) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 221 (9), 183 (24), 157 (24), 143 (45), 131 (84), 104 (96), 91 (100), 59 (41).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 413.2298; gefunden: 413.2298.

**(4*S*,6*S*)-6-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-2e)**



Entsprechend AAV5 wird Acetonid **A-44e** (75.0 mg, 0.193 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5 → 80:20) kann der Aldehyd **A-2e** als gelbliches Öl (47.0 mg, 0.120 mmol, 62%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (PE/EtOAc 70:30, [KMnO<sub>4</sub>]).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -9.8 (*c* = 1.25, CHCl<sub>3</sub>).

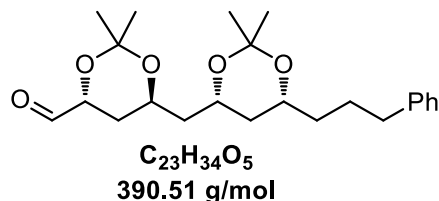
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.58 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 4.29 (dd, *J* = 12.2, 2.8 Hz, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.80-1.34 (m, 10H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 201.3, 142.6, 128.5, 128.4, 125.8, 100.5, 99.3, 74.3, 66.8, 64.7, 62.3, 42.2, 39.0, 36.0, 35.7, 31.5, 30.0, 27.5, 24.8, 24.7, 19.6.

**IR** (ATR): *ν*<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] = 3085 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3062 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 2987 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2937 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2860 (w) (C<sub>sp3</sub>H), 1738 (m) (C=O), 1454 (m), 1379 (s), 1223 (s), 749 (m), 699 (s).

**LRMS** (EI): *m/z* (%) 375 (13) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 221 (8), 183 (21), 157 (21), 143 (45), 131 (78), 104 (94), 91 (100), 59 (45).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 413.2298; gefunden: 413.2297.

**(4*R*,6*S*)-6-(((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-2c)**

Entsprechend AAV5 wird Acetonid **A-44c** (26.6 mg, 68.5  $\mu$ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15→70:30) kann der Aldehyd **A-2c** als gelbliches Öl (24.1 mg, 61.7  $\mu$ mol, 90%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (PE/EtOAc 70:30, [KMnO<sub>4</sub>]).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +13.0 (*c* = 1.77, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.79 (s, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 4.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 2H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.00 (ddd, *J* = 13.1, 6.6, 4.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.49 (m, 8H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.18-1.07 (m, 1H).

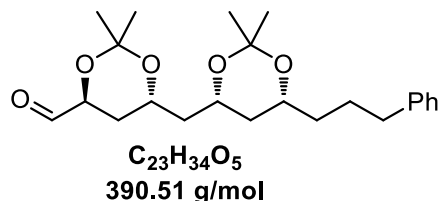
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 202.3, 142.6, 128.6, 128.4, 125.8, 100.6, 98.6, 73.7, 69.1, 64.9, 62.2, 42.5, 37.5, 36.1, 36.0, 31.4, 30.4, 27.1, 26.8, 23.9, 19.9.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3085 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3062 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 2990 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2938 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2861 (w) (C<sub>sp3</sub>H), 1735 (m) (C=O), 1454 (m), 1379 (s), 1223 (s), 748 (m), 699 (s).

**LRMS** (EI): *m/z* (%) 375 (22) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 221 (8), 183 (25), 157 (24), 143 (52), 131 (86), 104 (88), 91 (100), 59 (47).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 413.2298; gefunden: 413.2293.

**(4*S*,6*R*)-6-(((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-2b)**



Entsprechend AAV5 wird Acetonid **A-44b** (54.1 mg, 0.139 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15→70:30) kann der Aldehyd **A-2b** als gelbliches Öl (43.0 mg, 0.110 mmol, 79%) isoliert werden.

$R_f = 0.29$  (PE/EtOAc 70:30,  $[KMnO_4]$ ).

$[\alpha]_D^{20} = -11.7$  ( $c = 3.55$ ,  $CHCl_3$ ).

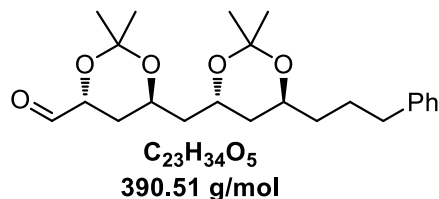
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.82 (s, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 3H), 4.26 (dt,  $J = 6.4, 0.9$  Hz, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 2.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.43 (m, 8H), 1.43 – 1.33 (m, 12H), 1.22–1.11 (m, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 202.6, 142.6, 128.5, 128.4, 125.8, 100.3, 98.6, 73.9, 69.0, 65.4, 62.7, 42.3, 36.9, 36.2, 36.0, 30.5, 30.4, 27.3, 27.1, 24.0, 19.9.

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3085 (vw) ( $C_{sp^2}H$ ), 3062 (vw) ( $C_{sp^2}H$ ), 3026 (vw) ( $C_{sp^2}H$ ), 2990 (m) ( $C_{sp^3}H$ ), 2939 (m) ( $C_{sp^3}H$ ), 2862 (w) ( $C_{sp^3}H$ ), 1735 (m) (C=O), 1454 (m), 1379 (s), 1223 (s), 736 (s), 699 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  375 (17) [ $M^+ - CH_3$ ], 221 (8), 183 (22), 157 (22), 143 (44), 131 (73), 104 (86), 91 (100), 59 (45).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $M + Na$ ] $^+$  berechnet für  $C_{23}H_{34}O_5Na^+$ : 413.2298; gefunden: 413.2298.

**(4*R*,6*S*)-6-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-2g)**

Entsprechend AAV5 wird Acetonid **A-44g** (36.9 mg, 95.0  $\mu$ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15 $\rightarrow$ 70:30) kann der Aldehyd **A-2g** als gelbliches Öl (30.5 mg, 78.1  $\mu$ mol, 82%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.38 (PE/EtOAc 70:30, [KMnO<sub>4</sub>]).

$[\alpha]_D^{20}$  = +42.9 ( $c$  = 1.47, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.81 (s, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.24 (dt,  $J$  = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 2.62 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.81 – 1.49 (m, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

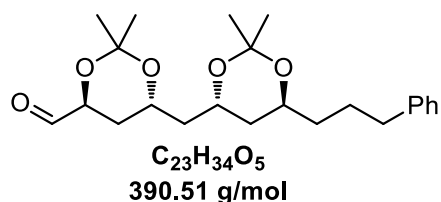
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 202.6, 142.6, 128.6, 128.4, 125.9, 100.5, 100.5, 73.9, 66.7, 62.5, 62.5, 42.1, 39.1, 36.0, 35.7, 31.1, 27.6, 27.2, 24.9, 24.7, 24.0.

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3085 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3062 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3026 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 2986 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2937 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2860 (w) (C<sub>sp3</sub>H), 1734 (m) (C=O), 1454 (m), 1380 (m), 1223 (s), 748 (m), 699 (s).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 375 (18) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 183 (24), 157 (25), 143 (47), 131 (84), 104 (89), 91 (100), 59 (45).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 413.2298; gefunden: 413.2289.

**(4*S*,6*R*)-6-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-(3-phenylpropyl)-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-2f)**



Entsprechend AAV5 wird Acetonid **A-44f** (17.9 mg, 46.1  $\mu$ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15 $\rightarrow$ 70:30) kann der Aldehyd **A-2f** als gelbliches Öl (16.0 mg, 41.0  $\mu$ mol, 89%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.38 (PE/EtOAc 70:30, [KMnO<sub>4</sub>]).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -4.0 (*c* = 1.36, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.82 (s, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 2.01 – 2.00 (m, 1H), 1.89 – 1.71 (m, 3H), 1.68 – 1.44 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

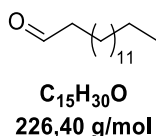
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 202.6, 142.6, 128.6, 128.4, 125.9, 100.5, 100.3, 74.0, 66.6, 63.0, 63.0, 41.8, 38.8, 36.0, 35.6, 30.3, 27.5, 27.4, 24.9, 24.8, 23.9.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3085 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3062 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 3025 (vw) (C<sub>sp2</sub>H), 2986 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2935 (m) (C<sub>sp3</sub>H), 2859 (w) (C<sub>sp3</sub>H), 1734 (m) (C=O), 1454 (m), 1378 (m), 1222 (m), 748 (s), 699 (m).

**LRMS** (EI): *m/z* (%) 375 (12) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 183 (20), 157 (22), 143 (41), 131 (79), 104 (93), 91 (100), 59 (45).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 413.2298; gefunden: 413.2300.



**Pentadecanal (A-48)**

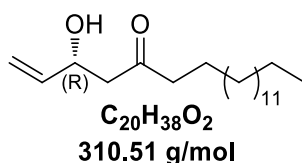
Hexadecen (6 ml, 21 mmol) wird analog zu AAV5 bei -35°C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann Pentadecanal **A-48** als farblose Flüssigkeit (3.95 g 17.4 mmol, 83%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.66 (PE/EtOAc 90:10, [CAM], [KMnO<sub>4</sub>]).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.41 (td, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 2H), 1.62 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.26 – 1.24 (m, 22H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H):

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>). δ [ppm] = 203.0, 44.1, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 22.8, 22.3, 14.3.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[174]</sup>

**(*R*)-3-Hydroxyicos-1-en-5-on (A-49)**

Entsprechend AAV 1 wird Pentadecanal (1.05 g, 3.71 mmol) mit dem deprotonierten Baustein **A-(*R*)-1c** für 30 Min. umgesetzt. Nach Zugabe von *tert*-Butoxid wird für 30 Min. gerührt. Für die Aufarbeitung der Reaktion wird keine gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung verwendet, sondern direkt mit 1N HCl versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5 → 90:10) kann das β-Hydroxyketon **A-49** (0.96 g, 3.09 mmol, 83%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (PE/EtOAc 70:30, [KMnO<sub>4</sub>][CAM]).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 13.7 (c = 1.07, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.86 (ddd, *J* = 17.2, 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), 4.57 (dddt, *J* = 7.2, 5.8, 4.4, 1.4 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36 - 1.19 (m, 24H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 211.7, 139.2, 115.1, 68.8, 48.8, 43.9, 32.1, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 23.7, 22.8, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3342, 3255 (b) (OH), 2914 (vs), 2848 (s) (C *sp*<sup>3</sup>), 1707 (s) (C=O), 1465 (m) (CH<sub>2</sub>-def.), 1381 (m) (CH<sub>3</sub>-def.), 990 (m), 925 (m) (=C-H def.).

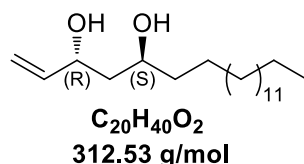
**LRMS** (EI): *m/z* (%): 254 (8) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O], 85 (18), 71 (48), 58 (100).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>:333.2764; gefunden: 333.2758.

Das entsprechende Enantiomer *ent*- **A-49** kann analog mithilfe des Bausteins **A-(S)-1c** in 78% Ausbeute hergestellt werden.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 13.5 (*c* = 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

### (3*R*, 5*S*)-Icos-1-en-3,5-diol (**A-51b**)



Entsprechend AAV 3 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-49** (100 mg, 0.32 mmol) in Dichlormethan/Essigsäure (1:1) bei -20°C über 3 Tage umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10 → 80:20) kann das *anti*-Diol **A-51b** als farbloser Feststoff (89.1 mg, 0.29 mmol, 89%, dr 89:11) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.3 (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 6.3 (*c* = 3.5, dr 83:17, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 5.93 (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, 1.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 2.36 (bs, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.57 - 1.39 (m, 4H), 1.33 - 1.22 (m, 24H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 140.9, 114.5, 70.9, 69.5, 42.4, 37.8, 32.0, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.5, 25.8, 22.8, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3340 (sb) (OH), 2915 (vs), 2848 (s) (C *sp*<sup>3</sup>), 1464 (m) (CH<sub>2</sub>-def.), 1404 (m) (CH<sub>3</sub>-def.), 990 (m), 930 (m) (=C-H def.).

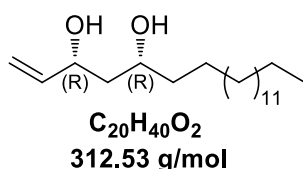
**LRMS** (EI): *m/z* (%): 311 (1) [M<sup>+</sup>-H], 71 (30), 57 (85).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 335.2921; gefunden: 335.2921.

Das entsprechende Enantiomer *ent*-**A-51b** kann analog ausgehend von *ent*-**A-49** in 89% (89:11) Ausbeute hergestellt werden.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4.1 (c = 3.5, dr 89:11, CHCl<sub>3</sub>).

### (3*R*, 5*R*)-Icos-1-en-3,5-diol (**A-51a**)



Entsprechend AAV 2 wird β-Hydroxyketon **A-49** (250 mg, 0.805 mmol) bei -35°C für 3 Std. umgesetzt. Nach Zugabe von 3 N NaOH-Lösung und 30%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung wird für 1 Std. gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10 → 80:20) kann das *syn*-Diol **A-51a** als farbloser Feststoff (225 mg, 0.718 mmol, 89 %, dr 98:2) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.33 (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 2.2 (c = 1.63, dr 98:2, CHCl<sub>3</sub>).

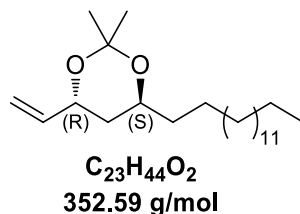
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 5.89 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 5.9$  Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J = 17.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.10 (dt,  $J = 10.4, 1.3$  Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 2.82 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 3H), 1.52 - 1.37 (m, 3 H), 1.35 - 1.20 (m, 24H), 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 140.9, 114.5, 74.0, 72.7, 43.2, 38.3, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.5, 25.5, 22.8, 14.3. IR (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3329 (sb) (OH), 2955 (w), 2914 (s), 2848 (s) (C  $sp^3$ ), 1469 (m) ( $\text{CH}_2$ -def.), 1138 (w), 1080 (m), 992 (w), 932 (m), 845 (w), 719 (m).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%): 283.4 (1) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ ], 83.1 (67), 57.1 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Na}^+$ : 335.2921; gefunden: 335.2921.

#### (4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-4-pentadecyl-6-vinyl-1,3-dioxan (**A-52b**)



Entsprechend AAV 4 wird das *anti*-Diol **A-51b** (0.30 g, 0.96 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 100  $\rightarrow$  95:5, 3% Triethylamin). kann das Produkt **A-52b** als gelbes Öl (0.33 g, 0.94 mmol, 98%, dr 90:10) isoliert werden.

$R_f = 0.8$  (PE/EtOAc 90:10, [CAM]).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 32.3$  ( $c = 3.5$ , dr 90:10,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm]: 5.88 (ddd,  $J = 17.4, 10.5, 5.8$  Hz, 1H), 5.21 (dt,  $J = 17.3, 1.5$  Hz, 1H), 5.10 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 1.79 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 26 H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H),

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 139.0, 115.1, 100.4, 68.1, 66.6, 37.9, 36.2, 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 25.6, 25.5, 24.9, 22.8, 14.3,

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2922 (vs), 2853 (s) (C  $sp^3$ ), 1465 (m) ( $\text{CH}_2$ -def.), 1378 (m) ( $\text{CH}_3$ -def.), 1223 (s) (C-O-C), 987 (m), 920 (m) (=C-H def.).

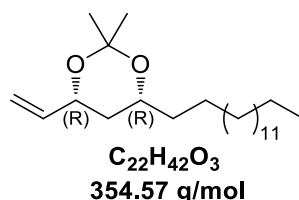
**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 337.3 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 83.1 (73), 59.1 (63).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Na}^+$ : 375.3234; gefunden: 375.3235.

Das entsprechende Enantiomer *ent*- **A-52b** kann analog ausgehend von *ent*- **A-51b** in 86% (90:10) Ausbeute hergestellt werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.1$  ( $c = 3.5$ , dr 90:10,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(4*R*,6*R*)-2,2-dimethyl-4-pentadecyl-6-vinyl-1,3-dioxane (A-52a)**



Entsprechend AAV 4 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-51a** (166 mg, 0.532 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 100  $\rightarrow$  95:5, 3% Triethylamin) kann das *syn*-Diol **A-52a** als gelbes Öl (182 mg, 0.515 mmol, 97%) isoliert werden.

$R_f = 0.94$  (PE/EtOAc 95:5, [CAM]).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 6.77$  ( $c = 1.67$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm]: 5.82 (ddd,  $J = 16.9, 10.5, 5.8$  Hz, 1H), 5.25 (dt,  $J = 17.3, 1.5$  Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.40 - 1.35 (m, 3 H), 1.33 - 1.21 (m, 24H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

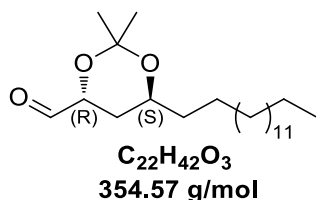
**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 139.1, 115.4, 98.7, 70.5, 68.9, 37.0, 36.6, 32.1, 30.5, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.1, 22.9, 20.0, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2991 (w), 2922 (s), 2853 (s), 1465 (w), 1377 (m), 1259 (w), 1199 (m), 1172 (m), 919 (m), 874 (w).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%): 337.3 (6) [ $M^+ - CH_3$ ], 238.4 (2), 83.1 (62), 59.1 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $M + Na$ ] $^+$  berechnet für  $C_{23}H_{45}O_2Na^+$ : 375.3234; gefunden: 375.3235.

**(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyde (A-53b)**



Entsprechend AAV 5 wird *anti*-Acetonid **A-52b** (0.864 g, 2.45 mmol) bei  $-35^\circ C$  umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5  $\rightarrow$  85:15) kann das Produkt **A-53b** als farbloses Öl (2.18 mmol, 89%, dr = 90:10) isoliert werden.

$R_f = 0.33$  (PE/EtOAc 90:10, [CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = + 17.9$  ( $c = 2.52$ , dr = 90:10,  $CHCl_3$ ).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 9.82 (s, 1H), 4.25 (dd,  $J = 7.2, 6.1$  Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 2.02 (ddd,  $J = 13.2, 6.1, 4.4$  Hz, 1H), 1.70 (ddd,  $J = 13.2, 10.5, 7.2$  Hz, 1H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 - 1.31 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 26H), 0.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}C$ -NMR** (151 MHz,  $CDCl_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 202.9, 100.3, 74.1, 66.3, 36.1, 32.1, 30.7, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 27.4, 25.2, 23.9, 22.8, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2922 (vs), 2852 (s) (C  $sp^3$ ), 1736 (s) (C=O), 1465 (m) ( $CH_2$ -def.), 1379 (m) ( $CH_3$ -def.), 1224 (s) (C-O-C).

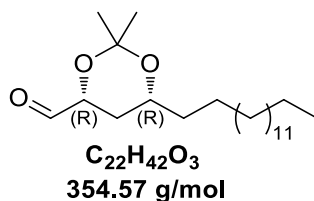
**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 339.2 (22) [ $M^+ - CH_3$ ], 267.2 (20), 59.0 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $M + Na$ ] $^+$  berechnet für  $C_{22}H_{42}O_3Na^+$ : 377.3026; gefunden: 377.3027.

Das entsprechende Enantiomer *ent*-**A-53b** kann analog ausgehend von *ent*-**A-52b** in 89% (84:16) Ausbeute hergestellt werden.

$[\alpha]_D^{20} = -23.3$  ( $c = 3.5$ , dr 84:16,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxane-4-carbaldehyd (A-53a)**



Entsprechend AAV 5 wird *syn*-Acetonid **A-52a** (160 mg, 0.454 mmol) bei  $-35^\circ\text{C}$  umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5  $\rightarrow$  85:15) kann das Produkt **A-53a** als farbloses Öl (95 mg, 0.268 mmol, 59%) isoliert werden.

$R_f = 0.26$  (PE/EtOAc 90:10, [CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = +19.4$  ( $c = 4.87$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

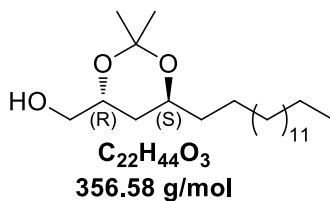
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.59 (s, 1H), 4.28 (dd,  $J = 12.2, 3.0$  Hz, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 1.72 (dt,  $J = 13.0, 2.8$  Hz, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.44 - 1.33 (m, 5H), 1.32 - 1.21 (m, 22H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 201.6, 99.1, 74.3, 68.6, 36.4, 32.1, 30.0, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.0, 22.8, 19.6, 14.1.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2992 (w), 2921 (s), 2852 (s), 1736 (s) (C=O), 1465 (m) ( $\text{CH}_2$ -def.), 1380 (m) ( $\text{CH}_3$ -def.), 1201 (m) (C-O-C), 1117 (w), 881 (w).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 340.2 (3), 325.5 (3) [ $\text{M}^+ - \text{C}=\text{O}$ ], 249-2 (3), 81.1 (21), 59.1 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Na}^+$ : 377.3026; gefunden: 377.3027.

**((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (**A-54b**)**

Unter Stickstoffatmosphäre werden 87.7 mg (0.25 mmol) des Aldehydes **A-53b** in einer 2:1 Mischung aus THF/Methanol (2.5 mL, 0.1 M) gelöst und auf 0°C gekühlt, bevor 12.2 mg (0.32 mmol, 1.3 Äq.) Natriumborhydrid hinzugefügt werden. Die Reaktionsmischung wird für 2 Std. gerührt, wobei auf Raumtemperatur erwärmt wird. Durch Zugabe von 2 mL Wasser wird die Reaktion abgebrochen. Es wird dreimal mit je 4 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A-54b** kann als farbloser Feststoff isoliert werden (70.6 mg, 0.20 mmol, 80%).

**R<sub>f</sub>** = 0.14 (PE/EtOAc 90:10, [CAM]).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = + 16.1 (c = 1.86, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3.94 (dtd, *J* = 9.6, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 1.93 (bs, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.57 - 1.38 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 24H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 100.6, 67.7, 66.9, 36.0, 34.0, 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 14.3.

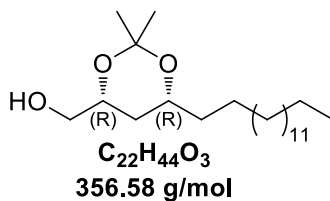
**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3421 (OH), 2988 (w), 2916 (s), 2849 (s) (C *sp*<sup>3</sup>), 1463 (m) (CH<sub>2</sub>-def.), 1376 (m) (CH<sub>3</sub>-def.), 1224 (m), 1172 (m), 1015 (m), 720 (m).

**LRMS** (EI): *m/z* (%) 341.5 (2) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 281.3 (2), 145.1 (5), 87.1 (69), 57.1 (100).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>: 379.3183; gefunden: 379.3183.



**((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (**A-54a**)**



Analog zum Aldehyd **A-54b** wird Verbindung **A-53a** (100 mg, 0.28 mmol) umgesetzt. Produkt **A-54a** kann als farbloser Fetstoff nach säulen-chromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:55 → 90:10) isoliert werden (61.0 mg, 0.17 mmol, 61%).

$R_f = 0.50$  (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = -1.86$  ( $c = 3.77$ , CHCl<sub>3</sub>).

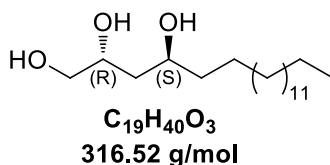
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.98 (ddt,  $J = 12.0, 6.1, 2.9$  Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.60 (dd,  $J = 11.4, 3.2$ , 1H), 3.50 (dd,  $J = 11.3, 6.3$  Hz, 1H), 1.96 (bs, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 - 1.35 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.31 - 1.24 (m, 24H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 98.8, 69.9, 68.7, 36.6, 32.5, 30.3, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 25.1, 22.8, 20.1, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3379 (OH), 2993 (w), 2916 (s), 2848 (s) (C *sp*<sup>3</sup>), 1466 (m) (CH<sub>2</sub>-def.), 1377 (m) (CH<sub>3</sub>-def.), 1169 (m), 1122 (m), 897 (m), 723 (m).

**LRMS** (ESI):  $m/z$  (%): 357.3 (15) [M-H<sup>+</sup>], 339.3 (18), 299.3 (100), 281 (77), 263.3 (53).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>: 379.3183; gefunden: 379.3174.

**(2*R*,4*S*)-Nonadecane-1,2,4-triol (A-3b)**

In 1.9 ml Methanol (0.1 M) werden 89.5 mg (0.25 mmol) der Verbindung **A-54b** gelöst und mit 10mol% (0.025 mmol) Camphersulfonsäure versetzt und für 3 Std. gerührt. Nach vollständiger Entschützung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 2 mL Ethylacetat aufgenommen und mit 1 ml Wasser versetzt. Es wird mit Natriumchlorid gesättigt und die wässrige Phase fünfmal mit je 2 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 100:0 → 98:2) kann das Triol **A-3b** als farbloser Feststoff isoliert werden.

$R_f = 0.20$  (DCM/MeOH 95:5, [CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = + 6.98$  ( $c = 0.43$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.02 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J = 11.0, 3.6$ , 1H), 3.54 (dd,  $J = 11.0, 7.1$  Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.69 (ddd,  $J = 14.5, 8.5, 3.0$  Hz, 1H), 1.60 - 1.36 (m, 5H), 1.36 - 1.22 (m, 24H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

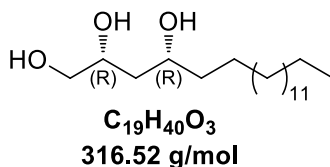
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 69.9, 69.6, 67.1, 39.2, 37.9, 32.1, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.5, 25.9, 22.8, 14.2.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3434 (bs), 3393 (bs), 3227 (bs) (OH), 2916 (s), 2848 (s) (C *sp*<sup>3</sup>), 1462 (m), 1459 (m) (CH<sub>2</sub>-def.), 1118 (m), 1059 (s), 1016 (s), 719 (m).

**LRMS** (ESI):  $m/z$  (%) 633.6 (100) [2M-H<sup>+</sup>], 317.3 (8) [M+H<sup>+</sup>], 299.3 (72), 281.3 (27), 263.3 (20).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>:339.2870; gefunden: 339.2875.

**(2*R*,4*R*)-Nonadecane-1,2,4-triol (A-3a)**



Analog zum Triol **A-3b** wird Verbindung **A-54a** (67.8 mg, 0.19 mmol) umgesetzt. Das Triol **A-3a** kann nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 100:0 → 98:2) als farbloser Feststoff (32.5 mg, 0.10 mmol, 54%) isoliert werden.

$R_f = 0.28$  (DCM/MeOH 95:5, [CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = -8.89$  ( $c = 0.45$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.97 (ddt,  $J = 7.5, 6.4, 3.6$  Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J = 11.0, 3.5$ , 1H), 3.49 (dd,  $J = 11.0, 6.4$  Hz, 1H), 2.42 (bs, 3H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 3H), 1.35 - 1.20 (m, 25H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

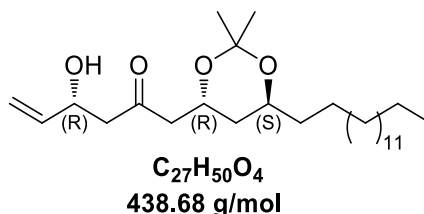
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 72.7, 72.7, 67.0, 39.2, 38.5, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 25.5, 22.8, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3283 (bs) (OH), 2953 (w), 2915 (s), 2849 (s) (C *sp*<sup>3</sup>), 1471 (m) (CH<sub>2</sub>-def.), 1136 (m), 1100 (m), 1016 (m), 847 (m), 718 (m).

**LRMS** (ESI):  $m/z$  (%): 633.6 (100) [2M-H<sup>+</sup>], 317.3 (23) [M+ H<sup>+</sup>], 299.3 (91), 281.3 (41), 263.3 (27).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup>: 339.2870 gefunden: 339.2867.

**(R)-1-((4R,6S)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)-4-hydroxyhex-5-en-2-on  
(A-62)**



Entsprechend AAV 1 wird Aldehyd **A-53b** (595 mg, 1.69 mmol) mit 1.8 Äq. des deprotonierten Baustein **A-(R)-1c** für 60 Min. umgesetzt. Nach Zugabe von Kalium-*tert*-butoxid wird für 30 Min. gerührt. Für die Aufarbeitung der Reaktion wird keine gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung verwendet, sondern direkt mit 1 N HCl versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5 → 85:15) kann das  $\beta$ -Hydroxyketon **A-62** (1.04 mmol, 62%, dr = 99:1) als farbloser Feststoff erhalten werden.

$R_f = 0.10$  (PE/EtOAc 90:10, [CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = + 19.3$  ( $c = 1.32$ , dr = 99:1, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.86 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.29 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.28 (tdd,  $J = 8.8, 6.2, 4.6$  Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.07 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 3H), 2.47 (dd,  $J = 15.6, 4.5$  Hz, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 27H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 209.6, 139.2, 115.1, 100.7, 68.9, 66.7, 63.6, 50.1, 49.6, 38.4, 36.0, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 24.9, 24.7, 22.8, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3416 (b) (OH), 2918 (vs), 2851 (s) (C *sp*<sup>3</sup>), 1711 (m) (C=O), 1467 (m) (CH<sub>2</sub>-def.), 1379 (m) (CH<sub>3</sub>-def.), 1223 (s) (C-O-C), 989 (m), 923 (m) (=C-H def.).

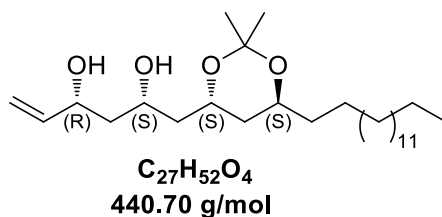
**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 367.3(18) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O], 307.3 (18), 82.1 (96), 57.1 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 461.3601; gefunden: 461.3598.

Das entsprechende Enantiomer *ent*-**A-62** kann analog ausgehend von *ent*-**A-53b** in 63% (dr = 90:10) Ausbeute hergestellt werden.

$[\alpha]_D^{20} = -31.2$  ( $c = 3.57$ , dr 90:10,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(2*S*,4*R*)-1-((4*S*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diol (A-63)**



Entsprechend AAV 2 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-62** (50 mg, 0.114 mmol) bei  $-35^\circ\text{C}$  für 3 Std. umgesetzt. Nach Zugabe von 3 N NaOH-Lösung und 30%iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung wird für 1 Std. gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 80:20  $\rightarrow$  60:40) kann das *syn*-Diol **A-63** als farblose Flüssigkeit (0.107 mmol 94%, dr = 91:9) isoliert werden.

$R_f = 0.24$  (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = +16.3$  ( $c = 3.5$ , d.r. = 98:2,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 5.86 (ddd,  $J = 16.7, 10.4, 5.7$  Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1H), 5.07 (dt,  $J = 10.4, 1.5$  Hz, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.74 - 1.54 (m, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.32 - 1.18 (m, 28H), 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 140.9, 114.2, 100.7, 72.9, 72.7, 68.0, 66.7, 43.8, 43.0, 39.0, 36.0, 32.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 25.4, 25.2, 24.8, 22.8, 14.2.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3280 (sb) (OH), 2916 (vs), 2849 (s) (C  $sp^3$ ), 1466 (m) ( $\text{CH}_2$ -def.), 1376 (m) ( $\text{CH}_3$ -def.), 1223 (m) (C-O-C), 986 (s), 926 (m) (=C-H def.).

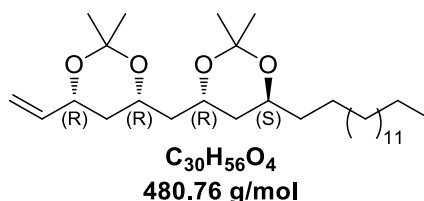
**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 425.4 (11) [ $M^+ - CH_3$ ], 267.2 (22), 207.0 (18), 109.0 (68) 55.0 (98), 83.0 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $M + Na$ ] $^+$  berechnet für  $C_{27}H_{52}O_4Na^+$ : 463.3758; gefunden: 463.3758.

Das entsprechende Enantiomer *ent*-**A-63** kann analog ausgehend von *ent*-**A-62** in 93% (dr 98:2) Ausbeute hergestellt werden.

$[\alpha]_D^{20} = -18.3$  ( $c = 3.5$ , dr 98:2,  $CHCl_3$ ).

**(4*R*,6*R*)-4-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan (**A-64**)**



Entsprechend AAV 4 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-63** (0.37 g, 0.840 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5  $\rightarrow$  90:10, 3% Triethylamin) kann das *syn*-Diol **A-64** als gelbes Öl (0.37 mg, 0.764 mmol, 91 %, dr = 90:10) isoliert werden.

$R_f = 0.96$  (PE/EtOAc 70:30)[CAM].

$[\alpha]_D^{20} = +1.8$  ( $c = 1.86$ , dr = 90:10,  $CHCl_3$ ).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 5.82 (ddd,  $J = 17.3, 10.5, 5.8$  Hz, 1H), 5.25 (dt,  $J = 17.3, 1.4$  Hz, 1H), 5.12 (dt,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H), 4.34 (dddd,  $J = 11.6, 5.9, 2.7, 1.3$  Hz, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 1.84 (ddd,  $J = 14.5, 8.0, 6.6$  Hz, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.30 - 1.24 (m, 28H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 139.0, 115.5, 100.3, 98.7, 70.4, 66.8, 65.5, 63.0, 42.4, 38.8, 36.6, 36.1, 32.1, 30.4, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 19.9, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2922 (vs), 2853 (s) (C  $sp^3$ ), 1465 (s) (CH<sub>2</sub>-def.), 1377 (s) (CH<sub>3</sub>-def.), 1224 (s), 1199 (s), 1171 (s) (C-O-C), 987 (m), 920 (m) (=C-H def.).

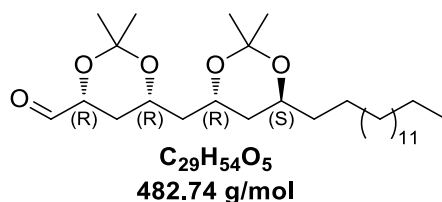
**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 465.4 (38) [ $M^+ - \text{CH}_3$ ], 329.2 (22), 109.0 (51), 83.0 (100), 59.0 (82).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $M + \text{Na}$ ]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup>: 503.4071; gefunden: 503.4071.

Das entsprechende Enantiomer *ent*-**A-64** kann analog ausgehend von *ent*-**A-63** in 90% (dr = 90:10) Ausbeute hergestellt werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.0$  (c = 1.9, dr 90:10, CHCl<sub>3</sub>).

**(4*R*,6*R*)-4-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-carbaldehyd (**A-59**)**



Entsprechend AAV 5 wird *syn*-Acetonid **A-64** (0.364 g, 0.760 mmol) bei -35°C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10 → 70:30) kann das Produkt **A-59** als farbloses Öl (0.692 mmol, 91%, dr = 92:8) isoliert werden.

$R_f = 0.34$  (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 34.0$  (c = 1.29, dr = 92:8, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 9.59 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 12.2, 3.1$  Hz, 1H), 4.07 (dtd,  $J = 11.4, 6.4, 2.5$  Hz, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 1.85 (ddd,  $J = 14.2, 8.2, 6.2$  Hz, 1H), 1.74 (dt,  $J = 12.9, 2.7$  Hz, 1H), 1.65 - 1.48 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.31 - 1.22 (m, 28H), 0.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 201.4, 100.3, 99.2, 74.2, 66.7, 65.4, 62.8, 42.2, 38.8, 36.1, 32.1, 30.8, 30.0, 29.9, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 19.6, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2922 (vs), 2853 (s) (C  $sp^3$ ), 1741 (m) (C=O), 1465 (s) (CH<sub>2</sub>-def.), 1378 (s) (CH<sub>3</sub>-def.), 1224 (s), 1201(s), 1170 (s) (C-O-C).

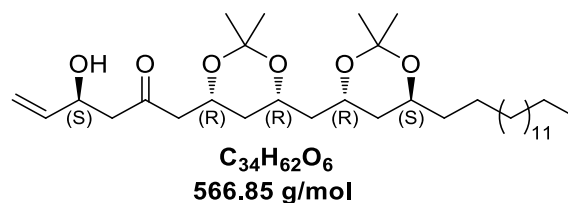
**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 467.4 (56) [ $M^+ - \text{CH}_3$ ], 349.3 (12), 143.1 (100), 85.0 (77), 59.1 (73).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $M + \text{Na}$ ]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup>: 505.3863; gefunden: 505.3865.

Das entsprechende Enantiomer *ent*-**A-64** kann analog ausgehend von *ent*-**A-59** in 89% (dr = 90:10) Ausbeute hergestellt werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.3$  (c = 1.3, dr 90:10, CHCl<sub>3</sub>).

**(S)-1-((4*R*,6*R*)-4-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan)-4-hydroxyhex-5-en-2-on (**A-65**)**



Entsprechend AAV 1 wird Aldehyd **A-59** (288 mg, 0.597 mmol) mit 1.8 Äq. des deprotonierten Baustein **A-(*R*)-1c** für 60 Min. umgesetzt. Nach Zugabe von Kalium-*tert*-butoxid wird für 30 Min. gerührt. Für die Aufarbeitung der Reaktion wird keine gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung verwendet, sondern direkt mit 1 N HCl versetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10 → 70:30) kann das  $\beta$ -Hydroxyketon **A-65** (213 mg, 0.376 mmol, 63 %) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.20$  (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.3$  (c = 1.32, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.85 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.28 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.34 (dddd,  $J = 11.9, 7.6, 4.7, 2.5$  Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 2.99 (bs, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 3H), 2.42 (dd,  $J = 15.7, 4.7$  Hz, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.64 - 1.36 (m, 8H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.29 - 1.23 (m, 26H), 0.87 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H).



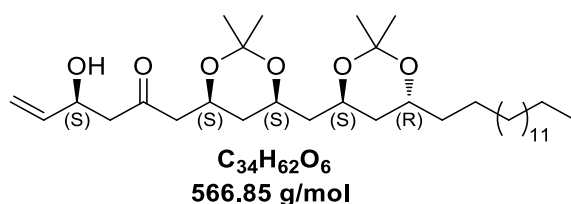
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 209.3, 139.1, 115.1, 100.3, 98.9, 68.7, 66.8, 66.1, 65.7, 62.9, 50.5, 50.0, 42.3, 38.8, 36.5, 36.1, 32.1, 30.2, 29.8, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 19.9, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3458 (b), 2922 (vs), 2853 (s) (C  $sp^3$ ), 1712 (m) (C=O), 1465 (w) ( $\text{CH}_2$ -def.), 1379 (s) ( $\text{CH}_3$ -def.), 1224 (m), 1199 (m), 1170 (m) (C-O-C), 992 (w), 939 (m) (=C-H def.).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 495.4 [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ ], 377.2 (8), 207.0 (14), 82.0 (94), 57.1 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Na}^+$ : 589.4439; gefunden: 589.4437.

**(*S*)-1-(((4*S*,6*S*)-6-(((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-4-hydroxyhex-5-en-2-on (6-*epi-ent*-A-65)**



Entsprechend AAV 1 wird Aldehyd **A-59** (139 mg, 0.29 mmol) mit 1.8 Äq. des deprotonierten Baustein **A-(*S*)-1c** für 60 Min. umgesetzt. Nach Zugabe von *tert*-Butoxid wird für 30 Min. gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10  $\rightarrow$  70:30) kann das  $\beta$ -Hydroxyketon **6-*epi-ent*-A-65** (96 mg, 0.17 mmol, 59%) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f$  = 0.20 (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

$[\alpha]_D^{20}$  -18.2 ( $c = 1.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.88 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.31 (dt,  $J = 17.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.15 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 4.35 (tdd,  $J = 9.9, 4.9, 2.4$  Hz, 1H), 4.14 – 3.85 (m, 2H), 3.77 (dt,  $J = 9.1, 7.6$  Hz, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 3H), 2.47 (dd,  $J = 15.6, 4.9$  Hz, 1H), 1.92 – 1.73 (m, 1H), 1.67 – 1.47 (m, 5H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.45-1.22 (d,  $J = 18.4$  Hz, 28H), 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

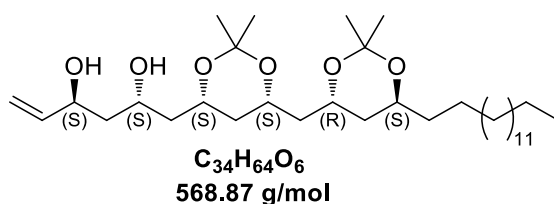
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 209.6, 115.1, 100.3, 98.9, 68.9, 66.8, 66.2, 65.7, 62.9, 50.4, 50.2, 42.3, 38.8, 36.5, 36.1, 32.1, 30.2, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 19.8, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3458 (b), 2922 (vs), 2853 (s) (C  $sp^3$ ), 1712 (m) (C=O), 1465 (w) ( $\text{CH}_2$ -def.), 1379 (s) ( $\text{CH}_3$ -def.), 1224 (m), 1199 (m), 1170 (m) (C-O-C), 992 (w), 939 (m) (=C-H def.).

**LRMS** (EI):  $m/z$  (%) 495.4 [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ ], 377.2 (8), 207.0 (14), 82.0 (94), 57.1 (100).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Na}^+$ : 589.4439; gefunden: 589.4437.

**(2*S*,4*S*)-1-((4*S*,6*S*)-6-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diol (**A-60**)**



Entsprechend AAV 3 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **A-65** (213 mg, 0.376 mmol) in Dichlormethan/Essigsäure (1:1) bei  $-20^\circ\text{C}$  über 3 Tage umgesetzt. Nach säulenchromatographischer (PE/EtOAc 80:20  $\rightarrow$  60:40) kann das *anti*-Diol **A-65** als farblose Flüssigkeit (155 mg, 0.273 mmol, 73%, dr = 98:2) isoliert werden.

$R_f$  = 0.37 (PE/EtOAc 60:40, [CAM]).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 3.3 ( $c$  = 0.45,  $\text{CHCl}_3$ ).

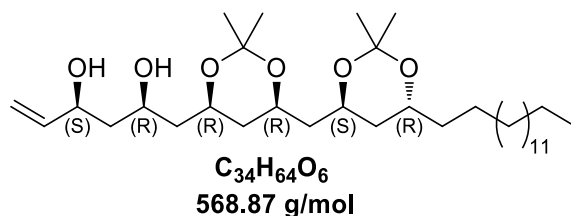
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , major diastereomer):  $\delta$  [ppm] = 5.92 (ddd,  $J$  = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.29 (dt,  $J$  = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.12 (dt,  $J$  = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.07 (bs, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 26H), 0.88 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 141.1, 114.2, 100.3, 98.9, 70.7, 70.3, 69.8, 66.8, 65.8, 62.9, 43.1, 43.0, 42.3, 38.8, 36.8, 37.1, 36.1, 32.1, 30.3, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 20.1, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3422 (vb) (OH), 2922 (vs), 2853 (s) (C  $sp^3$ ), 1379 (s) ( $\text{CH}_3$ -def.), 1224 (m), 1200(m), 1104 (m) (C-O-C).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Na}^+$ :591.4595; gefunden: 591.4603.

**(2*R*,4*S*)-1-(((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diol (6-*epi-ent*-A-60)**



Entsprechend AAV 2 wird  $\beta$ -Hydroxyketon **6-*epi-ent*-A-65** (68.6 mg, 0.121 mmol) bei  $-35^\circ\text{C}$  für 3 Std. umgesetzt. Nach Zugabe von 3 N NaOH-Lösung und 30%iger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung wird für 1 Std. gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 80:20  $\rightarrow$  60:40) kann das *syn*-Diol **6-*epi-ent*-A-60** als farblose Flüssigkeit (41.5 mg, 73  $\mu\text{mol}$ , 60%, dr = 98:2) isoliert werden.

$R_f$  = 0.37 (PE/EtOAc 60:40, [CAM]).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -18.2 ( $c$  = 1.15,  $\text{CHCl}_3$ ).

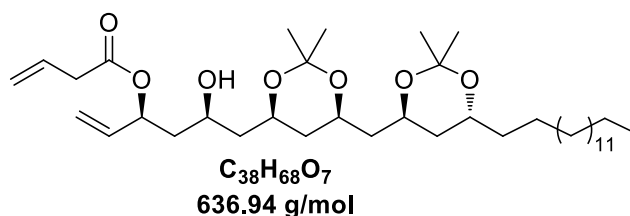
**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hauptdiastereomer):  $\delta$  [ppm] = 5.76 (ddd,  $J$  = 17.1, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 5.16 (dt,  $J$  = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 4.98 (dt,  $J$  = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.09 – 3.79 (m, 5H), 3.64 (dd,  $J$  = 12.1, 7.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.65 – 1.38 (m, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.20 – 1.09 (m, 28H), 0.78 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.9, 114.3, 100.3, 98.8, 73.0, 72.4, 70.4, 66.8, 65.7, 62.9, 43.8, 43.6, 42.2, 38.8, 36.9, 36.1, 34.1, 32.1, 30.3, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 20.1, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3422 (vb) (OH), 2922 (vs), 2853 (s) (C  $sp^3$ ), 1379 (s) ( $\text{CH}_3$ -def.), 1224 (m), 1200(m), 1104 (m) (C-O-C).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Na}^+$ : 591.4595; gefunden: 591.4603.

**(3*S*,5*S*)-6-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentadecyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-5-hydroxyhex-1-en-3-yl but-3-enoat (A-61)**

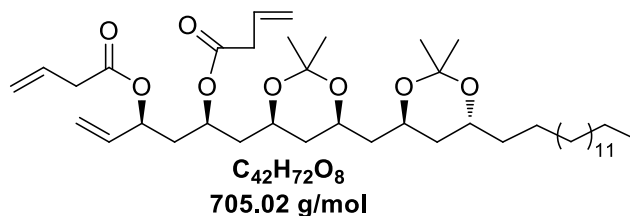


In 1 mL Dichlormethan (0.1 M) werden 57 mg (0.1 mmol) des *syn*-Diols *6-epi-ent*-**A-60**, 47 mg (0.23 mmol, 2.3 Äq.) DCC, 0.02 mL (0.22 mmol, 2.2 Äq.) Vinylessigsäure und 5 mg (4  $\mu\text{mol}$ , 0.4 Äq.) DMAP vorgelegt und zusammen bei Raumtemperatur für 16 Std. gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat mit 2 mL Wasser versetzt. Anschließend wird dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A-61** kann nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10  $\cdot$  80:20) erhalten werden (26 mg, 41  $\mu\text{mol}$ , 41%).

$R_f$  = 0.69 (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 6.00 – 5.88 (m, 1H), 5.84 (ddd,  $J$  = 17.1, 10.5, 6.5 Hz, 1H), 5.44 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 5.34 – 5.15 (m, 4H), 4.16 – 3.85 (m, 4H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.17 (bs, 1H), 3.11 (dt,  $J$  = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 1.97 – 1.36 (m, 12H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.32 – 1.22 (m, 26H), 0.90 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 3H).

**(2*S*,4*S*)-1-((4*S*,6*R*)-6-(((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)hex-5-ene-2,4-diyl-bis(but-3-enoat) (A-66)**

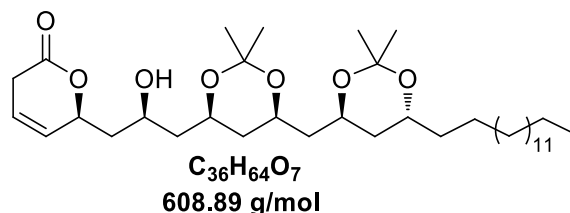


Zu 7  $\mu$ L (62  $\mu$ mol) Vinylessigsäure wird mehrfach 0.5 mL Benzol hinzugefügt und dieses unter Vakuum azeotrop destilliert. Nachfolgend werden 1.25 mL Toluol, 0.08 mL (0.55 mmol, 8.8 Äq.) Triethylamin und 0.02 mL (0.13 mmol, 2.1 Äq.) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid hinzugefügt und für 1 Std. gerührt. Zu dieser Reaktionsmischung werden 35 mg (62  $\mu$ mol) des Eduktes **6-*epi-ent*-A-60** gelöst in Toluol, sowie 26 mg (0.21 mmol, 3.4 Äq.) DMAP hinzugegeben und erneut für 3 Std. gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen und mit Dichlormethan (3  $\times$  5 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 80:20) kann das Produkt **A-66** isoliert werden (23 mg, 32  $\mu$ mol, 51%).

$R_f = 0.90$  (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 5.98 – 5.85 (m, 2H), 5.75 (ddd,  $J = 17.1, 10.5, 6.5$  Hz, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 6H), 5.12 – 5.03 (m, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 3H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 4H), 2.02 – 1.38 (m, 12H), 1.38 – 1.35 (m, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.27 – 1.23 (m, 26H), 0.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**(S)-6-((S)-3-((4R,6R)-6-(((4S,6R)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-2-hydroxypropyl)-3,6-dihydro-2H-pyran-2-on (A-68)**

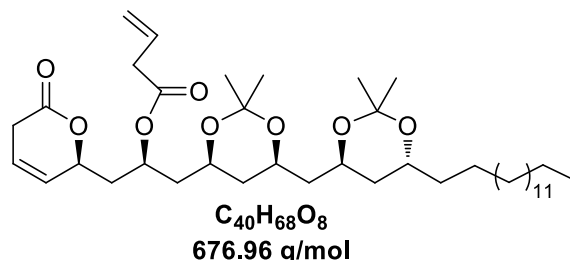


In 0.72 mL (0.01 M) entgastem Dichlormethan werden 4.6 mg (7.2  $\mu$ mol) der Verbindung **A-61** gelöst und mit 0.7 mg Grubbs II-Katalysator versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Std. unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **A-68** direkt nach säulenchromatographisch Reinigung (PE/EtOAc 85:15 • 70:30) erhalten werden (3.4 mg, 5.6  $\mu$ mol, 77%).

$R_f$  = 0.23 (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

**$^1H$ -NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 6.00 – 5.96 (m, 1H), 5.88 – 5.84 (m, 1H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 4.17 – 3.90 (m, 5H), 3.80 – 3.72 (m, 1H), 3.64 (bs, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 2H), 2.00 (dt,  $J$  = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.85 – 1.44 (m, 11H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.28 – 1.24 (m, 26H), 0.88 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

**(S)-1-((4S,6R)-6-(((4S,6R)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-((S)-6-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)propan-2-yl-but-3-enoat (A-69)**

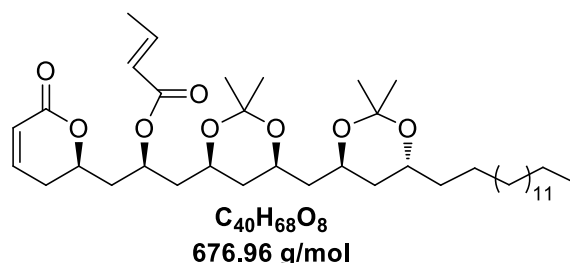


Analog zu Verbindung **A-61** kann der Di-Ester **A-66** (4.4 mg, 6.2  $\mu$ mol) umgesetzt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 85:15  $\rightarrow$ 70:30) kann das Produkt **A-69** erhalten werden (2.8 mg, 4.1  $\mu$ mol, 67%).

$R_f$  = 0.43 (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 6.01 – 5.82 (m, 3H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 5.23 – 5.16 (m, 2H), 5.12 – 5.03 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 3H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 3.14 – 3.04 (m, 4H), 2.14 (ddd,  $J$  = 14.7, 8.4, 6.4 Hz, 1H), 2.04 – 1.41 (m, 11H), 1.41 – 1.39 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 – 1.26 (m, 26H), 0.90 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

**(E)-(S)-1-((4S,6R)-6-(((4S,6R)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-((R)-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)propan-2-yl-but-2-enoat (A-71)**



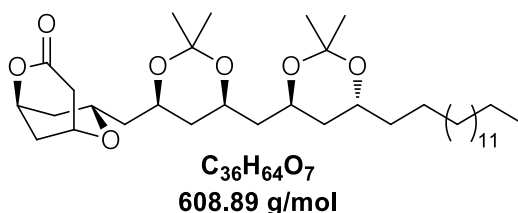
In trockenem Dichlormethan werden 4.7 mg (7  $\mu$ mol) der Verbindung **A-69** gelöst und 1  $\mu$ L (8  $\mu$ mol, 1.1 Äq.) DBU hinzugefügt und für 16 Std. gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 85:15  $\rightarrow$ 70:30) liefert das Produkt **A-71** (2.8 mg, 4  $\mu$ mol, 59%).

$R_f = 0.43$  (PE/EtOAc 70:30, [UV], [CAM]).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.32 – 7.22 (m, 1H), 6.28 – 6.10 (m, 2H), 5.82 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 4.17 – 3.89 (m, 4H), 3.84 – 3.72 (m, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.33 (qt,  $J = 14.0, 6.5$  Hz, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.62 – 1.38 (m, 14H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.31 – 1.20 (m, 26H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 179.3, 167.7, 144.9, 140.2, 130.8, 119.7, 100.3, 98.8, 82.4, 71.3, 70.6, 66.8, 65.7, 62.9, 41.2, 36.1, 32.1, 30.3, 29.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 20.1, 14.3.

**(1*S*,5*R*,7*S*)-7-(((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*R*)-2,2-dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,6-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (A-70)**



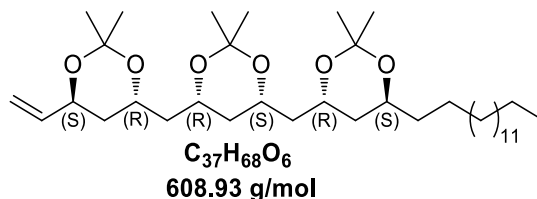
In trockenem Dichlormethan (0.5 mL) werden 3.4 mg (6  $\mu\text{mol}$ ) der Verbindung **A-68** gelöst und 1  $\mu\text{L}$  (8  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äq.) DBU hinzugefügt und für 16 Std. gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und anschließende säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 85:15  $\cdot$  70:30) liefert das Produkt **A-70** (1.3 mg, 2  $\mu\text{mol}$ , 38%).

$R_f = 0.53$  (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 4.95 – 4.88 (m, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 4.10 – 3.89 (m, 4H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.33 (m, 11H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.32 – 1.26 (m, 26 H), 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).



**(4*S*,6*R*)-4-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-6-(((4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (A-80)**



Entsprechend AAV 4 wird das *anti*-Diol **A-60** (13.5 mg, 23.7  $\mu$ mol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 88:12, 3% Triethylamin) kann das Produkt **A-80** als farbloses Öl (14.5 mg, 23.7  $\mu$ mol, quant.) isoliert werden.

$R_f = 0,84$  (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = -3.5$  ( $c = 1.46$ , CHCl<sub>3</sub>).

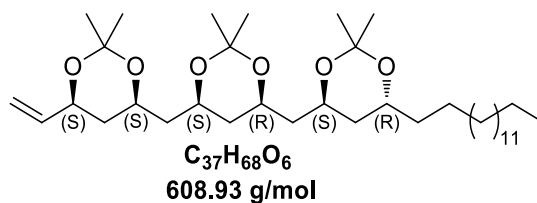
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 5.89 (ddd,  $J = 16.8, 10.5, 5.7$  Hz, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 1.90 - 1.69 (m, 9H), 1.63 - 1.45 (m, 7H), 1.42 (s, 3H), 1.39 - 1.35 (m, 9H), 1.33 (s, 6H), 1.30 - 1.23 (m, 24H), 0.87 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 138.9, 115.2, 100.4, 100.3, 98.5, 68.0, 66.8, 65.8, 65.7, 63.0, 62.8, 42.6, 38.8, 37.5, 36.5, 36.1, 32.1, 30.4, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.6, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 20.0, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2990 (w), 2923 (s), 2854 (m) (C *sp*<sup>3</sup>), 1464 (w), 1378 (s) (CH<sub>3</sub>-def.), 1199 (w), 1172 (m), 1107 (m), 1104 (m) (C-O-C).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>68</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 631.4908; gefunden: 631.4908.

**(4*R*,6*S*)-4-(((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-6-(((4*S*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (6-*epi-ent*-**A-80**)**



Entsprechend AAV 4 wird das *syn*-Diol 6-*epi-ent*-**A-60** (71 mg, 0.125 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 88:12) kann das Produkt 6-*epi-ent*-**A-80** als farbloses Öl (60 mg, 99 μmol, 79%) isoliert werden.

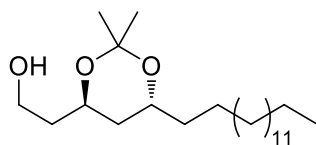
**R<sub>f</sub>** = 0.84 (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 5.82 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.09 – 3.93 (m, 4H), 3.76 (dt, *J* = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.63-1.27 (br m, 10H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H), 1.28 – 1.24 (m, 26H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 139.0, 115.5, 100.3, 98.7, 98.5, 70.3, 66.8, 65.8, 65.4, 65.2, 63.0, 43.0, 42.5, 38.9, 36.8, 36.6, 36.1, 32.1, 30.4, 30.4, 30.4, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 20.0, 14.3.

**IR** (ATR): ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] = 2990 (w), 2923 (s), 2854 (m) (C *sp*<sup>3</sup>), 1464 (w), 1378 (s) (CH<sub>3</sub>-def.), 1199 (w), 1172 (m), 1107(m), 1104 (m) (C-O-C).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>68</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup>: 631.4908; gefunden: 631.4908.

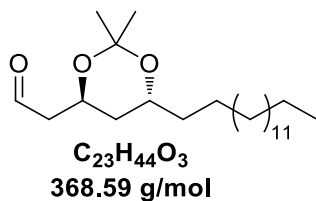
**2-((4*R*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)ethanol (A-74)**

**C<sub>23</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub>**  
**370.61 g/mol**

Unter Stickstoffatmosphäre werden (200 mg, 0.567 mmol) der Verbindung **A-52b** in 5.7 mL THF (0.1 M) gelöst und auf 0°C gekühlt. Nachfolgend werden 3.4 mL (1.70 mmol, 3 Äq., 0.5 M in THF) 9-BBN-Lösung tropfenweise hinzugefügt. Die Reaktion wird für 10 Min. bei 0°C, anschließend für 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird erneut auf 0°C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von 0.57 mL (3 Äq.) 3 M wässrige NaOH-Lösung und derselben Menge an 35%ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung abgebrochen. Die Reaktionsmischung wird zuerst bei 0°C für 15 Min. gerührt und nachfolgend für 4 Std. bei Raumtemperatur. Es wird mit Wasser verdünnt und viermal mit je 2 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10 • 80:20) kann der primäre Alkohol **A-74** (0.206 g, 0.557 mol, 98%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

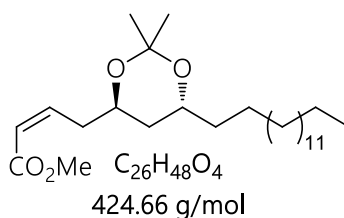
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 4.18 – 4.03 (m, 1H), 3.91 – 3.73 (m, 3H), 2.54 (bs, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.44 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33 – 1.25 (m, 26H), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

**2-((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)acetaldehyde (A-75)**

In 1 mL DMSO (0.5 M) werden 0.2 g (0.54 mmol) der Verbindung **A-74** gelöst und mit 0.48 g (1.73 mmol) IBX vorgelöst in DMSO versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 27 Std. gerührt, anschließend mit 10 mL Dichlormethan und wenigen Tropfen Wasser versetzt und erneut für 30 Min. gerührt. Der über diese Zeit entstandene farblose Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10 → 85/15) kann das Produkt **A-75** als farblose Flüssigkeit (69.3 mg 0.19 mol, 35%) isoliert werden.

$R_f = 0.47$  (PE/EtOAc 90:10, [CAM]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 9.78 (dd,  $J = 2.5, 1.7$  Hz, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 1H), 2.63 – 2.61 (m, 1H), 2.53 – 2.51 (m, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 – 1.26 (m, 26H), 0.91 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**(*Z*)-Methyl 4-((4*R*,6*R*)-2,2-dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)but-2-enoat (A-77)**

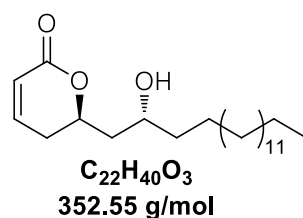
Unter Stickstoffatmosphäre werden 11 mg (0.29 mmol, 1.5 Äq.) Natriumhydrid in 0.25 mL THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 70 mg (0.23 mol, 1.2 Äq.) Methyl-2-(di-*o*-tolylphosphoryl)acetat gelöst in 0.25 mL THF hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 30 Min. gerührt und anschließend auf -78°C gekühlt, bevor

69 mg (0.19 mmol) des Aldehydes **A-75** gelöst in 0.5 mL THF hinzugetropft werden. Die Reaktion wird für 3 Std. bei -78°C gerührt, durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen und viermal mit je 2 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 92:8) kann das Produkt **A-77** isoliert werden (41 mg, 0.10 mmol, 51%, 100% Z-Alken).

$R_f = 0.83$  (PE/EtOAc 90:10, [CAM]).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 6.44 – 6.33 (m, 1H), 5.90 – 5.86 (m, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.55 – 1.49 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.35 – 1.24 (m, 26H), 0.91 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

**(*R*)-6-((*R*)-2-Hydroxyheptyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-on (**A-79**)**

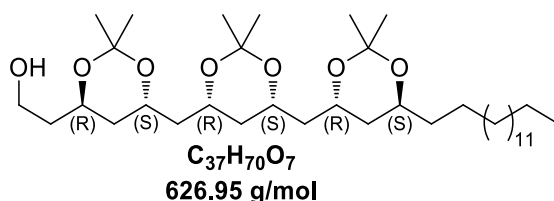


Eine Mischung aus TFA/Wasser/THF (0.75 mL, 1:1:1, 0.05 M) wird auf 0°C gekühlt und anschließend mit 10 mg (24  $\mu\text{mol}$ ) Verbindung **A-77** gelöst in 0.25 mL THF hinzugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Es werden 2 mL Wasser hinzugefügt und dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung kann das Produkt **A-79** erhalten werden (6.9 mg, 19.6  $\mu\text{mol}$ , 82%).

$R_f = 0.48$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5, [CAM]).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.03 (dt, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 4.73 (tdd, *J* = 9.5, 5.8, 3.0 Hz, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 2H), 1.92 (ddd, *J* = 14.5, 9.6, 2.3 Hz, 1H), 1.64 (ddd, *J* = 14.5, 10.2, 3.0 Hz, 1H), 1.68 – 1.62 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.36 – 1.22 (m, 26H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

**2-((4*R*,6*S*)-6-(((4*R*,6*S*)-6-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethanol (A-81)**



Analog zu Verbindung **A-74** wird Alken **A-80** (59.2 mg, 97.2 μmol) in den primären Alkohol überführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung kann das Produkt **A-81** (51.7 mg, 82.5 μmol, 85%) isoliert werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

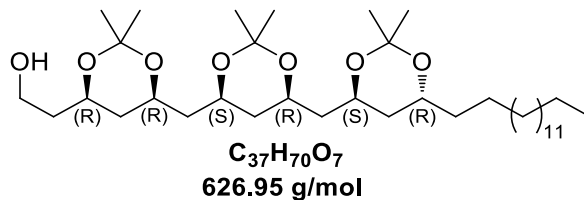
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 4.10 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 4H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 2.41 (bs, 1H), 1.88 - 1.43 (m, 14H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.33 (s, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 26H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 100.6, 100.3, 98.5, 67.1, 66.8, 65.8, 65.7, 63.1, 63.0, 61.5, 42.6, 42.5, 38.8, 38.4, 37.8, 36.1, 32.1, 30.4, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 25.1, 25.0, 24.9, 22.8, 20.0, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3484 (br), 2990 (w), 2922 (s), 2853 (m) (C *sp*<sup>3</sup>), 1379 (s) (CH<sub>3</sub>-def.), 1199 (s), 1170 (s), 1106 (m) (C-O-C).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>70</sub>O<sub>7</sub>Na<sup>+</sup>: 649.5014; gefunden: 649.5014.

**2-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*R*)-6-(((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethanol (*6-epi-ent-A-81*)**



Analog zu Alkohol **A-74** kann Verbindung *6-epi-ent-A-80* (50 mg, 82  $\mu$ mol) in den entsprechenden Alkohol überführt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt *6-epi-ent-A-81* isoliert werden (46 mg, 73  $\mu$ mol, 89%).

**R<sub>f</sub>** = 0.19 (PE/EtOAc 80:20, [CAM]).

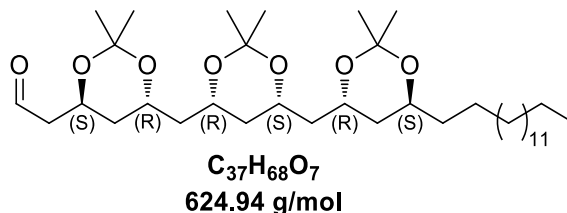
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 4.18 – 4.11 (m, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 4H), 3.86 – 3.75 (m, 3H), 2.48 (s, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.78 – 1.72 (m, 2H), 1.68-1.16 (br m, 10H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 6H), 1.28 (s, 26H), 0.91 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 100.1, 98.6, 98.4, 69.5, 66.6, 65.6, 65.2, 65.2, 62.9, 60.9, 42.7, 42.3, 38.7, 38.1, 36.5, 36.4, 36.0, 31.9, 30.3, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.4, 25.4, 25.0, 24.7, 22.7, 19.9, 19.8, 14.1.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3484 (br), 2990 (w), 2922 (s), 2853 (m) (C *sp*<sup>3</sup>), 1379 (s) (CH<sub>3</sub>-def.), 1199 (s), 1170 (s), 1106 (m) (C-O-C).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>70</sub>O<sub>7</sub>Na<sup>+</sup>: 649.5014; gefunden: 649.5014.

**2-((4*S*,6*R*)-6-(((4*R*,6*S*)-6-(((4*R*,6*S*)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetaldehyd (**A-82**)**



In 0.83 mL (0.1 M) trockenem Dichlormethan werden 52 mg (83  $\mu$ mol) des primären Alkohols **A-81** gelöst. Nachfolgend werden 27 mg 4 Å Molekularsieb, 15 mg (0.12 mmol, 1.5 Äq.) NMO und 1.4 mg (4  $\mu$ mol, 0.05 Äq.) TPAP nacheinander hinzugefügt. Die Reaktion wird für 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend direkt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 95/5  $\rightarrow$  80/20, 3% Triethylamin) und Produkt **A-82** (35 mg, 54  $\mu$ mol, 65%) erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.53 (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

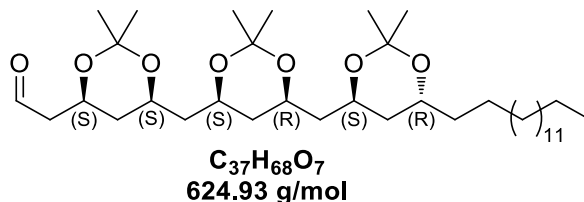
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 9.78 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 4H), 3.82 – 3.71 (m, 1H), 2.64 – 2.44 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.63- 1.16 (br m, 10H) 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.33 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 6H), 1.30 – 1.23 (m, 26H), 0.88 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 201.1, 200.3, 100.3, 98.9, 98.5, 66.8, 65.8, 65.3, 65.2, 64.9, 63.0, 50.0, 42.8, 42.5, 38.9, 36.6, 36.6, 36.1, 32.1, 30.4, 30.2, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 20.0, 19.9, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2990 (w), 2922 (s), 2853 (m) (C *sp*<sup>3</sup>), 1728 (m) (C=O), 1379 (s) (CH<sub>3</sub>-def.), 1199 (s), 1170 (s), 1105 (m) (C-O-C).



**2-((4*S*,6*S*)-6-(((4*S*,6*R*)-6-(((4*S*,6*R*)-2,2-Dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetaldehyd (*6-epi-ent-A-82*)**



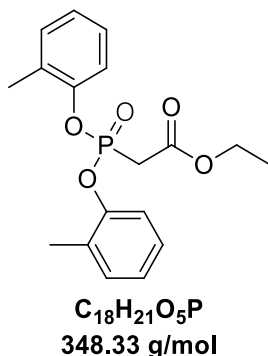
In 0.5 mL DMSO und 0.3 mL THF werden 40 mg (64  $\mu\text{mol}$ ) der Verbindung *6-epi-ent-A-81* gelöst und mit 57 mg (0.21 mmol) IBX vorgelöst in DMSO versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Std. gerührt, anschließend mit 2 mL Dichlormethan und wenigen Tropfen Wasser versetzt und erneut für 30 Min gerührt. Der über diese Zeit entstandene farblose Niederschlag wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90/10  $\rightarrow$  80/20) kann das Produkt *6-epi-ent-A-82* als farblose Flüssigkeit (24 mg 38  $\mu\text{mol}$ , 60%) isoliert werden.

$R_f = 0.53$  (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 9.78 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.09 – 3.92 (m, 4H), 3.82 – 3.71 (m, 1H), 2.64 – 2.44 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.63– 1.16 (br m, 10H) 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.33 (d,  $J = 3.0$  Hz, 6H), 1.30 – 1.23 (m, 26H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 201.1, 200.3, 100.3, 98.9, 98.5, 66.8, 65.8, 65.3, 65.2, 64.9, 63.0, 50.0, 42.8, 42.5, 38.9, 36.6, 36.6, 36.1, 32.1, 30.4, 30.2, 29.9, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 20.0, 19.9, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2990 (w), 2922 (s), 2853 (m) (C  $sp^3$ ), 1728 (m) (C=O), 1379 (s) ( $\text{CH}_3$ -def.), 1199 (s), 1170 (s), 1105 (m) (C-O-C).

**Ethyl 2-(bis(*o*-tolyl)oxy)phosphorylacetat (A-76b)**

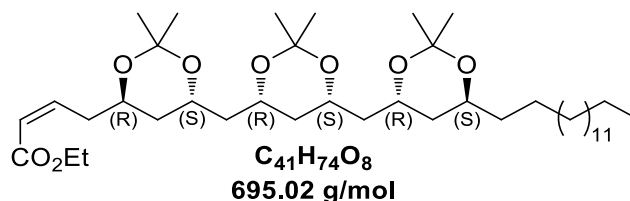
Zu 5.95 mL (30.0 mmol) Triethylphosphoacetat werden langsam 15.6 g (75.0 mmol, 2.5 Äq.) PCl<sub>5</sub> bei 0°C hinzugegeben und nachfolgend für 16 Std. bei 75°C gekocht. Durch Destillation wird die Zwischenstufe isoliert (3 mmHg/105-110°C), anschließend in 40 mL trockenem Benzol gelöst und bei 0°C mit 10.1 mL (72.9 mmol, 2.43 Äq.) Triethylamin und 6.20 mL (60.0 mmol, 2 Äq.) *o*-Cresol versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend filtriert und das Filtrat mit 80 mL Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird dreimal mit je 20 mL 1 N wässrige Natronlauge, gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt **A-76b** isoliert werden (3.29 g, 9.45 mmol, 32%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.29 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.16 – 7.05 (m, 4H), 4.22 (qd, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 21.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 165.0 (d, *J* = 6.9 Hz), 148.9 (d, *J* = 8.9 Hz), 131.6, 129.6 (d, *J* = 5.8 Hz), 127.2 (d, *J* = 1.4 Hz), 125.5 (d, *J* = 1.3 Hz), 120.5 (d, *J* = 2.7 Hz), 62.1, 34.8 (d, *J* = 137.6 Hz), 16.5, 14.1.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[108]</sup>

**(Z)-Ethyl-4-((4R,6S)-6-(((4R,6S)-6-(((4R,6S)-2,2-dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)but-2-enoat (A-83)**



Unter Stickstoffatmosphäre werden 3.3 mg (84  $\mu$  mol, 1.8 Äq.) Natriumhydrid in 0.06 mL THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 21 mg (60  $\mu$  mol, 1.3 Äq.) Ethyl-2-(di-*o*-tolylphosphoryl)acetat gelöst in 0.06 mL THF hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 30 Min. gerührt und anschließend auf -78°C gekühlt, bevor 29 mg (46  $\mu$  mol) des Aldehydes **A-82** gelöst in 0.12 mL THF hinzugetropft werden. Die Reaktion wird für 2 Std. bei -78°C gerührt, durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen und viermal mit je 2 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt **A-83** als farbloser Feststoff isoliert werden (18 mg, 26  $\mu$  mol, 57%, 100% Z-Alken).

$R_f$  = 0.46 (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

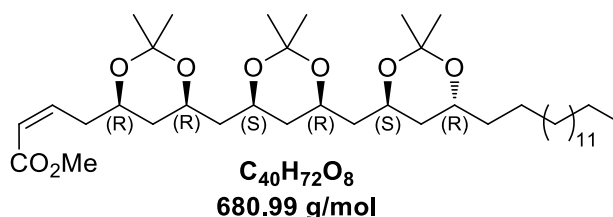
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 6.31 (dt,  $J$  = 11.6, 7.0 Hz, 1H), 5.84 (dt,  $J$  = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 4.16 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.03 - 3.87 (m, 5H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 1.82(ddd,  $J$  = 14.2, 8.0, 6.4 Hz, 2H), 1.69 - 1.42 (m, 10H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 12H) 1.30 - 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.26 - 1.24 (m, 24H), 0.88 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 166.5, 146.2, 121.2, 100.5, 100.3, 98.5, 66.8, 66.3, 65.8, 65.7, 63.0, 60.0, 51.19, 36.1, 32.1, 32.1, 30.4, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 25.0, 24.9, 22.8, 19.9, 14.4, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2990 (w), 2922 (s), 2853 (m) (C *sp*<sup>3</sup>), 1724 (s) (C=O), 1378 (s) (CH<sub>3</sub>-def.), 1196 (s), 1171 (s), 1109 (m) (C-O-C).

**HRMS** (ESI):  $m/z$   $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{41}H_{74}O_8Na^+$ : 717.5276; gefunden: 717.5278.

**(Z)-Methyl-4-((4*R*,6*R*)-6-(((4*S*,6*R*)-6-(((4*S*,6*R*)-2,2-dimethyl-6-pentyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)but-2-enoat (**6-*epi-ent*-A-83'**)**



Verbindung **6-*epi-ent*-A-83'** kann analog zu Z-Alken **6-*epi-ent*-A-83** ausgehend von Aldehyd **6-*epi-ent*-A-82** (20 mg, 32  $\mu$ mol) durch Umsetzung mit Methyl-2-(diphenoxyphosphoryl)acetat (1.3 Äq.) hergestellt werden. Das Produkt **6-*epi-ent*-A-83'** kann nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) als farbloser Feststoff erhalten werden (12 mg, 18  $\mu$ mol, 56%).

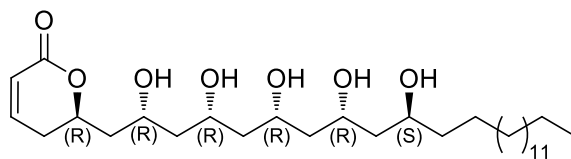
$R_f$  = 0.46 (PE/EtOAc 70:30, [CAM]).

**$^1H$ -NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 6.40 (dt,  $J$  = 11.6, 7.1 Hz, 1H), 5.89 (dt,  $J$  = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 5H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.96 (dddd,  $J$  = 15.6, 7.4, 4.5, 1.7 Hz, 1H), 2.79 – 2.72 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.55–1.15 (br m, 10H), 1.44 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 6H), 1.32 – 1.26 (m, 26H), 0.91 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

**$^{13}C$ -NMR** (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  [ppm] = 166.9, 146.3, 120.8, 100.3, 98.7, 98.5, 68.5, 66.8, 65.8, 65.3, 63.0, 51.2, 42.9, 42.5, 38.9, 36.6, 36.5, 36.1, 35.8, 32.1, 30.4, 30.4, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 25.5, 25.1, 24.9, 22.8, 20.0, 14.3.

**IR** (ATR):  $\nu_{max}$  [ $cm^{-1}$ ] = 2990 (w), 2922 (s), 2853 (m) (C  $sp^3$ ), 1724 (s) (C=O), 1378 (s) (CH<sub>3</sub>-def.), 1196 (s), 1171 (s), 1109 (m) (C-O-C).

**HRMS** (ESI):  $m/z$   $[M+Na]^+$  berechnet für  $C_{40}H_{72}O_8Na^+$ : 703.5119; gefunden: 703.5124.

**(+)-Cryptocaryol A (A-4)**

**C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>O<sub>7</sub>**  
**528.76**

In 0.2 mL THF werden 17.5 mg (25.2  $\mu$ mol) der Verbindung **A-83** gelöst und bei 0°C zu einer 1:1:1 Mischung aus TFA/Wasser/THF gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 30 Min. gerührt, bevor gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugefügt wird. Die wässrige Phase wird fünfmal mit je 2 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in 3 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 0.6 mg (3  $\mu$ mol, 0.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 45 Min. gerührt, bevor gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugefügt wird. Die wässrige Phase wird fünfmal mit je 2 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1 • 97:3) kann das Produkt **A-4** isoliert werden (4 mg, 7.6  $\mu$ mol, 25%).

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (DCM/MeOH 94:6, [CAM]).

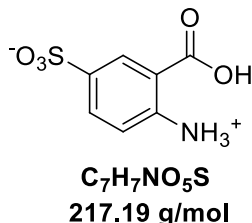
**<sup>1</sup>H-NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz)  $\delta$  [ppm] = 7.05 (ddd, *J* = 9.8, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (ddd, *J* = 9.7, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 2.46 (dddd, *J* = 18.6, 5.8, 4.2, 1.2 Hz, 1H), 2.37 (ddt, *J* = 18.6, 11.6, 2.5 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 14.5, 9.7, 2.6 Hz, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 7H), 1.53 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 26H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  [ppm] = 166.9, 148.5, 121.4, 76.6, 70.2, 70.0, 69.2, 68.3, 66.7, 45.9, 45.9, 45.7, 45.3, 43.9, 39.2, 33.1, 30.9, 30.8, 30.8, 30.7, 30.4, 26.8, 23.7, 14.4..

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3361 (br) (OH), 2916 (s), 2849 (m) (C *sp*<sup>3</sup>), 1720 (m) (C=O), 1466 (s), 1324 (s), 1140 (m), 1091 (m), 843 (s).

**HRMS** (ESI):  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>O<sub>7</sub>Na<sup>+</sup>: 551.3918; gefunden: 551.3918.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[98,104]</sup>

**(B) Oxidation von Indolen mit IBX-SO<sub>3</sub>K zu Isatinen****4-Ammonio-3-carboxybenzenesulfonat (B-9)**

Zu 60 mL rauchender Schwefelsäure (25% SO<sub>3</sub>) werden bei 0°C 30g (0.22 mol) Anthranilsäure über 30 Min langsam zugeben und dabei kräftig gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 2 Std. unter Rückfluss gerührt. Nachdem die Mischung auf ca. 50°C abgekühlt ist, wird diese auf 200 g Eis gegeben und die Eis/Reaktionsmischung 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit 30 mL Eiswasser gewaschen und im Hochvakuum für 16 Std. getrocknet. Das Produkt x kann als gelblicher wachsartiger Feststoff (39.2 g, 0.18 mol, 82%) erhalten werden. Durch optionale Umkristallisation aus heißem Wasser kann das Produkt **B-9** als fluffiger farbloser Feststoff erhalten werden.

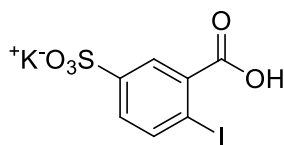
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O): δ [ppm] = 8.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, D<sub>2</sub>O): δ [ppm] = 170.2, 145.6, 137.2, 132.5, 130.7, 122.3, 117.1.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 1736, 1529, 1421, 1340, 1174, 1127, 1033, 569.

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>5</sub>S<sup>+</sup>: 218.0118; gefunden: 218.0118.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[175]</sup>

**Kalium-3-carboxy-4-iodbenzulfonat (B-10)**

**C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>IKO<sub>5</sub>S**  
**366.17 g/mol**

Sulfonamin **B-9** (2.50 g, 11.5 mmol) wird in 25 mL Wasser und 1.15 mL 10 M wässriger Natriumhydroxid-Lösung gelöst und langsam mit 12.5 mL konz. Schwefelsäure versetzt, wobei die Innentemperatur bei 10°C gehalten wird. Nachfolgend wird mittels Tropftrichter eine Mischung aus Kaliumnitrit (1.08 g, 12.7 mmol, 1.1 Äq.) und 9.4 mL Wasser langsam hinzugefügt, wobei die Innentemperatur bei unter 5°C bleiben soll. (Nitrose Gase können hierbei auftreten). Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung bei 0°C für 30 Min. gerührt. In drei Portionen werden 1.38 g (23. mmol, 2 Äq.) Harnstoff werden hinzugefügt und weitere 60 Min. bei 0°C gerührt. Danach wird die gesamte Reaktionsmischung zu einer vorgekühlten Mischung aus Kaliumiodid (2.87 g, 17.3 mmol, 1.5 Äq.) in 7.5 mL Wasser gegeben und für 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die rötlich-braune Mischung wird durch Zugabe der minimal notwendigen Menge gesättigter wässriger Natriumsulfit-Lösung entfärbt, auf 0°C gekühlt und für 30 Min. gerührt. Der entstandene Niederschlag wird mithilfe eines Büchner-Trichters abfiltriert und vorsichtig mit wenig Eiswasser (3 × 1 mL) und Aceton (2 × 5 mL) gewaschen. Das Produkt wird für 16 Std. im Hochvakuum getrocknet und Verbindung **B-10** kann als farbloser Feststoff isoliert werden (3.03 g, 8.3 mmol, 72%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

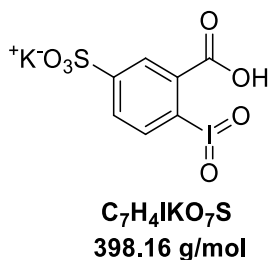
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 172.3, 144.6, 143.4, 139.2, 130.8, 128.3, 98.1.

**IR** (ATR):  $\nu_{\max}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3477, 3378, 1679, 1168, 1039, 1008, 724.

**HRMS** (ESI): *m/z* [M-K]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>IO<sub>5</sub>S<sup>-</sup>: 326.8830; gefunden: 326.8834.



**Kalium- 1-hydroxy-1,3-dioxo-1,3-dihydro-1λ<sup>5</sup>-benziodaoxol-5-sulfonat (IBX-SO<sub>3</sub>K) (B-11)**



In 40 mL Wasser werden 3.3 g (9.0 mmol) des Iodides **B-10** und 8.86 g (28.8 mmol, 3 Äq.) Oxone® zusammen bei 70°C für 3 Std. gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 0°C gekühlt und für 1 Std. gerührt, bevor der erhaltende Niederschlag über einen Büchner-Trichter abfiltriert wird. Es wird mit Eiswasser (3 x 10 mL) und Aceton (3 x 20 mL) gewaschen und der Niederschlag über 16 Std. im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **B-11** kann als farbloser Feststoff quantitativ erhalten werden (3.58 g, 9.0 mmol). Optional kann aus Wasser umkristallisiert werden. Einkristalle zur Kristallstrukturuntersuchung konnten durch Kristallisation aus Wasser isoliert werden (CCDC 1050503).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 8.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 171.6, 150.7, 149.6, 133.4, 132.7, 129.6, 125.8.

**IR** (ATR): ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] = 1286, 1194, 1099, 1038, 631, 569, 537.

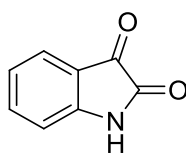
**HRMS** (ESI): *m/z* [M-K]<sup>-</sup> berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>IO<sub>7</sub>S<sup>-</sup>: 358.8729; gefunden: 358.8728.

Table 1: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für IBX-SO<sub>3</sub>K (B-11)

Empirische Formel	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> IKO <sub>7</sub> S
Formelgewicht	398.16
Temperatur/K	293
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	Pca2 <sub>1</sub>
<i>a</i> /Å	7.45122(13)
<i>b</i> /Å	7.32278(13)
<i>c</i> /Å	19.2310(3)
$\alpha$ /°	90.00
$\beta$ /°	90.00
$\gamma$ /°	90.00
Zellvolumen/Å <sup>3</sup>	1049.32(3)
<i>Z</i>	4
$\rho_{\text{calc}}$ /mg/mm <sup>3</sup>	2.520
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	3.668
<i>F</i> (000)	760.0
Kristallgröße/mm <sup>3</sup>	0.05 × 0.04 × 0.02
2 $\theta$ Messbereich	4.24 to 58.66°
Index-Bereich	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -8 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -24 ≤ <i>l</i> ≤ 25
Anzahl der gemessenen Reflexe	8242
Anzahl der unabhängigen Reflexe	2519[R(int) = 0.0253]
Anzahl der Parameter	2519
Gütefaktor <i>R</i> <sup>2</sup>	1.070
R-Wert [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	R <sub>1</sub> = 0.0192, wR <sub>2</sub> = 0.0402
R-Wert [alle Daten]	R <sub>1</sub> = 0.0209, wR <sub>2</sub> = 0.0409
Min. und Max. Restelektronendichte	0.37/-0.60
Flack-Parameter	-0.011(15)

**Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV 6) Oxidation von Indolen zu Isatinen.**

In einem 4-mL Vial werden 0.27 mmol des entsprechenden Indols **B-8** in einer 2:1 Mischung aus DMSO und Wasser gelöst (2.7 mL, 0.1M). Es werden 322 mg (0.81 mmol, 3 Äq.) IBX-SO<sub>3</sub>K und 48 mg (0.32 mmol, 1.2 Äq.) Natriumiodid hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 16 Std. bei 45-60°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz werden 30 mL Wasser hinzugefügt und dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **B-1** kann nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden.

**Isatin B-1a**

**C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>**  
**147.13 g/mol**

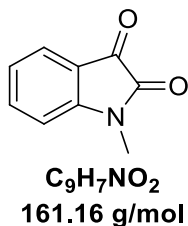
Entsprechend AAV 6 wird 1*H*-Indol (50 mg, 0.43 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann Isatin **B-1a** als roter Feststoff (25.2 mg, 0.17 mmol, 40%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.68 (bs, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.02 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 184.0, 159.6, 150.3, 138.6, 125.5, 123.5, 118.0, 112.6.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[142]</sup>

### ***N*-Methylisatin (1b)**



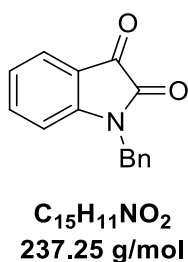
Entsprechend AAV 6 wird 1-Methyl-1*H*-indol (35.0 mg, 0.27 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann *N*-Methylisatin **B-1b** als roter Feststoff (35.7 mg, 0.222 mmol, 83%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.65-7.58 (m, 2H), 7.14 (tt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (dt, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 183.4, 158.3, 151.6, 138.5, 125.3, 123.9, 117.6, 110.0, 26.3.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[176]</sup>

### **1-Benzylindoline-2,3-dione (B-1c)**



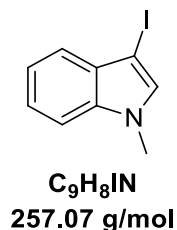
Entsprechend AAV 6 wird 1-Benzyl-1*H*-indole (70.0 mg, 0.338 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann 1-Benzylindoline-2,3-dion **B-1c** als roter Feststoff (54.6 mg, 0.230 mmol, 68%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.59 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 7.08 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (dt, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 183.3, 158.4, 150.8, 138.4, 134.6, 129.1, 128.2, 127.5, 125.5, 123.9, 117.8, 111.1, 44.1.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[177]</sup>

### 3-Iod-1-methyl-1*H*-indol (**B-17**)

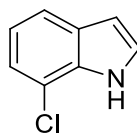


In 19 mL DMF wird *N*-Methyl-1*H*-indol (1,00 g, 7.62 mmol) gelöst und mit festem Kaliumhydroxid (1.28 g, 22.9 mmol, 3 Äq.) und Iod (3.87 g, 15.2 mmol, 2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf eine Mischung aus Eis, 0.5% Ammoniak und 0.1% Natriummetabisulfit gekippt. Es wird dreimal mit 40 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **B-17** kann als braunes Öl isoliert werden (1.66 g, 6.45 mmol, 85%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.46 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.22 (ddd,  $J$  = 8.0, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 136.8, 132.7, 130.4, 122.6, 121.1, 120.2, 109.4, 54.7, 33.1.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[178]</sup>

**7-Chlor-1*H*-indol (B-24m)**

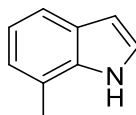
**C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClN**  
**151.59 g/mol**

In 31 mL THF (1 M) werden 0.50 g (3.17 mmol) 1-Chlor-2-nitrobenzol gelöst und auf -40°C gekühlt bevor 9.5 ml (9.52 mmol, 3 Äq. 1M in THF) Vinylmagnesiumbromid - Lösung hinzugefügt werden. Die Reaktionsmischung wird für 20 Min. gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann 7-Chlor-1*H*-indol **B-24m** (0.26 g, 1.74 mmol, 55%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.37 (bs, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 3.2, 2.2, Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 133.3, 129.4, 124.9, 121.5, 120.7, 119.5, 116.7, 103.8.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[179]</sup>

**7-Methyl-1*H*-indol (B-24q)**

**C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N**  
**131.17 g/mol**

Analog zu 7-Chlor-1*H*-indol **B-24m** kann 7-Methyl-1*H*-indol **B-24q** ausgehend von 1-Methyl-2-nitrobenzol (0.489 g, 3.57 mmol) hergestellt werden. Nach säulen-

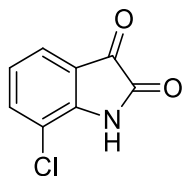
chromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt 7-Methyl-1*H*-indol **B-24q** (0.183 g, 1.39 mmol, 39%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.14 (bs, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.66 – 6.62 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 135.5, 127.5, 123.9, 122.6, 120.3, 120.1, 118.6, 103.2, 16.8.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[180]</sup>

### 7-Chlorindolin-2,3-dion (**B-1m**)



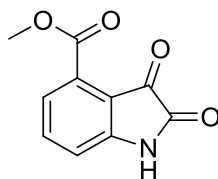
**C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>ClNO<sub>2</sub>**  
**181.58 g/mol**

Entsprechend AAV 6 wird 7-Chlor-1*H*-indol **B-24m** (91.5 mg, 0.60 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann 7-Chlorindolin-2,3-dion **B-1m** als roter Feststoff (44.9 mg, 0.25 mmol, 41%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.67 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 182.3, 158.6, 146.6, 138.1, 124.8, 124.0, 119.5, 117.9.

### 2,3-Dioxoindolin-4-carbonsäuremethylester (**B-1n**)

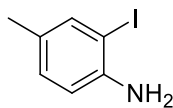


**C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>**  
**205.17 g/mol**

Entsprechend AAV 6 wird 1*H*-Indol-4-carbonsäuremethylester (43.8 mg, 0.25 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann 2,3-Dioxoindolin-4-carbonsäuremethylester **B-1n** als roter Feststoff (11.6 mg, 56.5 μmol, 23%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm] = 11.2 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

### 2-Iod-4-methylanilin (**B-25o**)



**C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>IN**  
**233.05 g/mol**

In 14 mL Ethanol wird 1.00 g (9.33 mmol) 4-Methylanilin gelöst und bei 18°C mit einer 3.5 M Calciumcarbonat-Lösung (4.67 mL, 16.3 mmol, 1.75 Äq.) und 1.67 g (10.3 mmol, 1.1 Äq.) Iodmonochlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Std. gerührt, anschließend mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung können 0.79 g (3.39 mmol, 36%) 2-Iod-4-methylanilin **B-25o** isoliert werden.

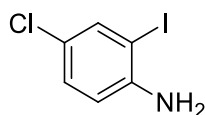
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.47 (dd, *J* = 20.0, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 8.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.94 (bs, 2H), 2.21 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 144.5, 139.2, 130.2, 129.7, 114.8, 84.4, 20.0.



Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[181]</sup>

#### 4-Chlor-2-iodanilin (**B-25u**)



**C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClIN**  
**253.47 g/mol**

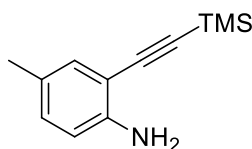
Analog zu 2-Iod-4-methylanilin **B-25o** kann 4-Chlor-2-iodanilin **B-25u** ausgehend von 4-Chloranilin (1.00 g, 7.84 mmol) hergestellt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung können 1.10 g (4.34 mmol, 55%) 4-Chlor-2-iodanilin **B-25u** erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 145.7, 137.9, 129.4, 123.3, 115.1, 83.6.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[182]</sup>

#### 4-Methyl-2-((trimethylsilyl)ethynyl)anilin (**B-26o**)



**C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NSi**  
**203.36 g/mol**

Zu 21 mL trockenem, entgastem Triethylamin werden 0.50 g (2.15 mmol) Iodid **B-25o**, 75 mg (0.11 mmol, 0.05 Äq.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 20.4 mg (0.11 mmol, 0.05 Äq.) Kupfer(I)iodid vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.33 mL (2.36 mmol, 1.1 Äq.) Ethynyltrimethylsilan langsam hinzuge tropft und die Reaktionsmischung für 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 10 mL Diethylether aufgenommen und über Celite filtriert. Das organische

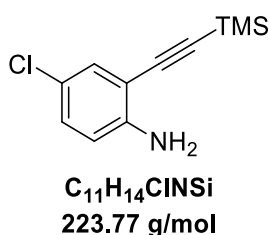
Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung kann das Produkt **B-26o** isoliert werden (0.28 g, 1.39 mmol, 65%).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.13 – 4.03 (bs, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 146.1, 132.5, 130.9, 127.1, 114.5, 108.0, 102.2, 99.5, 20.3, 0.3.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[183]</sup>

#### 4-Chlor-2-((trimethylsilyl)ethynyl)anilin (**B-26u**)

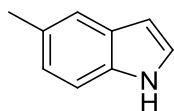


4-Chlor-2-iodanilin **B-25u** (0.20 g, 0.79 mmol) kann analog zu Verbindung **B-25o** umgesetzt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung kann 4-Chlor-2-((trimethylsilyl)ethynyl)anilin **B-26u** (134 mg, 0.60 mmol, 76%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.22 (bs, 2H), 0.26 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 147.0, 131.6, 130.0, 122.2, 115.4, 109.3, 101.2, 100.5, 0.2.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[183]</sup>

**5-Methyl-1*H*-indol (B-8o)**

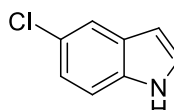
**C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N**  
**131.17 g/mol**

In 5.5 mL DMF werden 0.28 g (1.38 mmol) Verbindung **B-26o** und 0.52 g (2.75 mmol, 2 Äq.) Kupfer(I)iodid gelöst und für 3 Std. bei 100°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Diethylether versetzt und über Celite filtriert, wobei mehrfach mit Ether nachgewaschen wird. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann 5-Methyl-1*H*-indol **B-8o** (82.7 mg, 0.63 mmol, 46%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.02 (s, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (ddd, *J* = 3.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

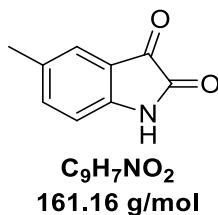
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 134.3, 129.1, 128.3, 124.3, 123.7, 120.5, 110.8, 102.2, 21.6.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[183]</sup>

**5-Chlor-1*H*-indol (B-8u)**

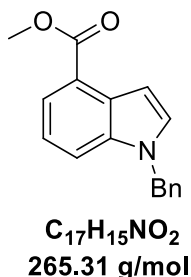
**C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClN**  
**151.59 g/mol**

5-Chlor-1*H*-indol **B-8u** kann analog zu Verbindung **B-8o** ausgehend von 4-Chlor-2-((trimethylsilyl)ethynyl)anilin **B-26u** (130 mg, 0.580 mmol) hergestellt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung kann 5-Chlor-1*H*-indol **B-8u** isoliert werden (50.6 mg, 0.334 mmol, 58%).

**5-Methylindolin-2,3-dion (B-1o)**

Entsprechend AAV 6 wird 5-Methyl-1*H*-indol **B-8o** (52 mg, 0.40 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann 5-Methylindolin-2,3-dion **B-1o** als roter Feststoff (18.5 mg, 0.11 mmol, 28%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.99 (s, 1H), 7.43 (dq, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.0, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

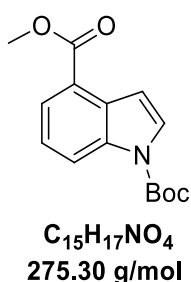
**1-Benzyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester (B-8y)**

In 2.9 mL (1M) DMF werden 0.50 g (2.85 mmol) 1*H*-Indolcarbonsäuremethylester vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.137 g (3.43 mmol, 1.20%, 60%ig in Öl) portionweise hinzugefügt und für 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird erneut auf 0°C gekühlt und tropfenweise 0.37 mL (3.12 mmol, 1.1 Äq.) Benzylbromid hinzugefügt. Die Reaktion wird für 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser (30 mL) und Ethylacetat (15 mL) versetzt. Es wird dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5) kann das Produkt **B-8y** (0.738 g, 2.78 mmol, 97%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.92 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 4H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 168.1, 137.2, 137.2, 130.6, 129.0, 128.4, 127.9, 126.8, 123.3, 121.9, 121.0, 114.7, 103.1, 51.8, 50.4.

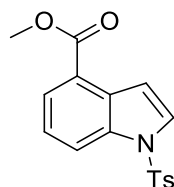
### 1-*tert*-Butyl-4-methyl-1*H*-indol-1,4-dicarboxylat (**B-20**)



In 28.5 mL (0.1M) Dichlormethan werden 0.50 g (2.85 mmol) 1*H*-Indolcarbonsäuremethylester gelöst und mit 34.9 mg (0.285 mmol, 0.1 Äq) DMAP, 0.852 g (3.71 mmol, 1.3 Äq.) Boc-Anhydrid und 0.51 mL (3.71 mmol, 1.3 Äq.) Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt und nachfolgend mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Es wird dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser, sowie gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5) kann das Produkt **B-20** (0.785 g, 2.85 mmol, 100%) erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.68 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 167.5, 149.6, 136.1, 130.7, 127.8, 125.6, 123.7, 122.1, 119.9, 108.0, 84.3, 52.0, 28.3.

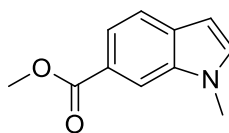
**1-Tosyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester (B-19)**

**C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S**  
**329.37 g/mol**

In 14.3 mL THF (0.2M) werden 0.50 g (2.85 mmol) 1*H*-Indol-4-carbonsäuremethylester und 0.137 g (3.43 mmol, 1.2 Äq., 60%ig in Öl) Natriumhydrid vorgelegt und mit 0.544 g (2.85 mmol, 1 Äq.) Tosylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur für 16 Std. gerührt und anschließend unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Ethylacetat 20 mL aufgenommen und mit 1N HCl gewaschen. Anschließend wird die organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5) kann das Produkt **B-19** (268 mg, 0.812 mmol, 28%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.21 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 167.0, 145.4, 135.6, 135.2, 130.9, 130.1, 128.3, 126.9, 126.2, 124.1, 118.2, 109.8, 52.1, 21.7.

**1-Methyl-1*H*-indol-6-carbonsäuremethylester (B-8p)**

**C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>**  
**189.21 g/mol**

In 0.94 mL (0.5M) DMF wird 1*H*-indol-6-carbonsäuremethylester (76 mg, 0.47 mmol) gelöst und auf 0°C gekühlt, bevor 45 mg (1.13 mmol, 2.4 Äq.) Natriumhydrid

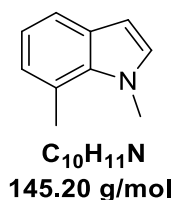
hinzugefügt werden. Die Reaktionsmischung wird für 10 Min. bei 0°C gerührt, anschließend werden 0,161 g (1.13 mmol, 2.4 Äq.) Iodmethan hinzugegeben. Es wird für 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (4 mL) abgebrochen und dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird zuerst mit Wasser (6 mL) danach mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt **B-8p** (57.6 mg, 0.30 mmol, 65%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 8.11 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 168.4, 136.2, 132.2, 132.2, 123.3, 120.5, 120.5, 111.8, 101.5, 52.0, 33.1.

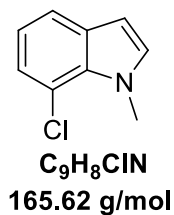
Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[184]</sup>

### 1,7-Dimethyl-1*H*-indol (**B-8q**)



Analog zu Verbindung **B-8p** kann 1,7-Dimethyl-1*H*-indol **B-8q** ausgehend von 7-Methyl-1*H*-indol (180 mg, 1.37 mmol) hergestellt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt **B-8q** (91.9 mg, 0.633 mmol, 46%) isoliert werden.

### 7-Chlor-1-methyl-1*H*-indol (**B-8m**)



Analog zu Verbindung **B-8p** kann 7-Chlor-1-methyl-1*H*-indol **B-8m** ausgehend von 7-Chlor-1*H*-indol **B-24m** (0.140 g, 0.923 mmol) hergestellt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt **B-8m** (71.6 mg, 0.432 mmol, 47%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.49 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 132.2, 131.8, 131.6, 123.2, 120.2, 119.9, 117.1, 101.5, 36.9.

### 1-Methyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester (**B-8s**)



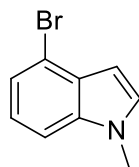
Analog zu Verbindung **B-8p** kann 1-Methyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester **B-8s** ausgehend von 1*H*-Indol-carbonsäuremethylester (1.00 g, 5.71 mmol) hergestellt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt **B-8s** (1.08 g, 5.71 mmol, 100%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.92 (dd, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).



$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 168.2, 137.6, 131.0, 128.1, 123.1, 121.7, 120.8, 114.1, 102.4, 51.8, 33.1.

#### 4-Brom-1-methyl-1*H*-indol (**B-8t**)



$\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}$   
210.1 g/mol

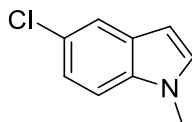
Analog zu Verbindung **B-8p** kann 4-Brom-1-methyl-1*H*-indol **B-8t** ausgehend von 4-Brom-1*H*-indol (0.10 g, 0.510 mmol) hergestellt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt **B-8t** (94.2 mg, 0.448 mmol, 88%) isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 6.54 (dd,  $J$  = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 164.0, 137.2, 129.5, 122.5, 122.4, 115.0, 108.5, 101.5, 33.3.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[185]</sup>

#### 5-Chlor-1-methyl-1*H*-indol (**B-8u**)



$\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}$   
165.62 g/mol

Analog zu Verbindung **B-8p** kann 5-Chlor-1-methyl-1*H*-indol **B-8u** ausgehend von 5-Chlor-1*H*-indol **B-24u** (50.0 mg, 0.330 mmol) hergestellt werden. Nach

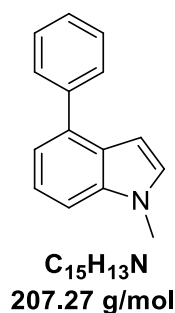
säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt **B-8u** (25.6 mg, 0.155 mmol, 49%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.61 (dd, *J* = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.23 (dt, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 135.1, 130.2, 129.6, 125.2, 121.9, 120.3, 110.3, 100.7, 33.1.

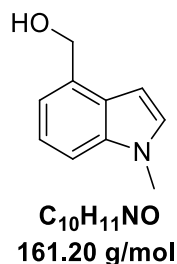
Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[186]</sup>

### 1-Methyl-4-phenyl-1*H*-indol (**B-8v**)



In einer 9:1 Mischung aus Dioxan/Wasser werden 37.0 mg (0.176 mmol) 4-Brom-1-methyl-1*H*-indol **B-8t**, 0.114 g (0.352 mmol, 2 Äq.) Cäsiumcarbonat, 25.8 mg (0.211 mmol, 1.2 Äq.) Phenylboronsäure und 14.4 mg (17.6 μmol, 0.1 Äq.) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 80°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktionsmischung mit Diethylether versetzt und über Celite filtriert. Es wird mehrfach mit Diethylether nachgewaschen, dann die vereinigte organische Phase mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 95:5) kann das Produkt **B-8v** (18.7 mg, 90.2 μmol, 51%) isoliert werden.

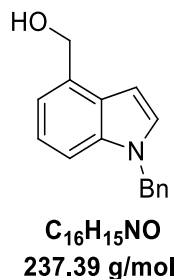
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

**(1-Methyl-1*H*-indol-4-yl)methanol (B-8z')**

In 8 mL THF (0.1 M) wird 1-Methyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester **B-8s** (0.134 g, 0.707 mmol) gelöst und auf -78°C gekühlt, bevor 1.2 mL (1.44 mmol, 2.04 Äq.) DIBAL-H hinzugetropft werden. Die Reaktionsmischung wird für 2 Std. gerührt und danach mit 20%iger wässriger Kalium/Natriumtartrat-Lösung versetzt und für 16 Std. gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt **B-8z'** (93.3 mg, 0.579 mmol, 82%) isoliert werden.

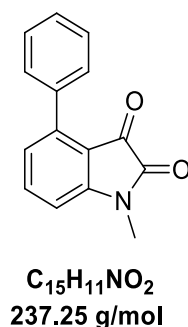
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.31 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.14 (dq, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.81 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 137.0, 132.9, 129.0, 126.8, 121.7, 118.0, 109.1, 99.1, 64.1, 33.1.

**(1-Benzyl-1*H*-indol-4-yl)methanol (B-8z)**

In einer 1:1 Mischung aus Diethylether/THF (0.07M, 6 ml) werden 80 mg (2.11 mmol, 2.8 Äq) Lithiumaluminiumhydrid vorgelegt, auf 0°C gekühlt und Verbindung **B-8y** (0.20 mg, 0.754 mmol) gelöst in 4.8 mL des Lösungsmittelgemisches hinzugetroppt und für 16 Std. gerührt. Die Reaktionmischung wird bei 0°C durch Zugabe von 6 mL Wasser und 10 mL Ethylacetat abgebrochen und für 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Der durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat entstandene Feststoff wird abfiltriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 90:10) kann das Produkt **B-8z** (49.3 mg, 0.208 mmol, 28%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 7.32 – 7.24 (m, 4H), 7.19 – 7.10 (m, 5H), 6.69 (dd, *J* = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 1.69 (bs, 1H).

***N*-Methyl-4-phenylindolin-2,3-dion (B-1v)**

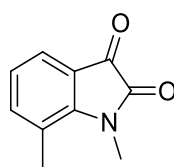
Entsprechend AAV 6 wird *N*-methyl-4-phenyl-1*H*-indole **B-8v** (18.0 mg, 0.087 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann Isatin **B-1v** als roter Feststoff (13.2 mg, 0.056 mmol, 64%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.60 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 182.1, 158.0, 152.4, 143.3, 137.8, 136.1, 129.3, 129.0, 128.4, 126.0, 113.9, 108.6, 26.4.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[187]</sup>

### 1,7-Dimethylisatin (**B-1q**)



**C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>**  
**175.18 g/mol**

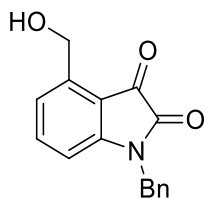
Entsprechend AAV 6 wird 1,7-Dimethylindol **B-8q** (90.0 mg, 0.620 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann 1,7-Dimethylisatin **B-1q** als roter Feststoff (66.9 mg, 0.382 mmol, 62%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.7, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 183.9, 159.4, 149.1, 142.3, 124.0, 123.5, 122.0, 118.7, 29.9, 19.0.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[187]</sup>

**1-Benzyl-4-(hydroxymethyl)indolin-2,3-dion (B-1z)**



**C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>**  
**267.28 g/mol**

Entsprechend AAV 6 wird (1-Benzyl-1*H*-indol-4-yl)methanol **B-8z** (45.0 mg, 0.19 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann 1-Benzyl-4-(hydroxymethyl)indolin-2,3-dion **B-1z** als roter Feststoff (29.6 mg, 0.110 mmol, 58%) isoliert werden.

**Schmelzpunkt:** 141-143°C

**R<sub>f</sub>** = 0.18 (PE/EtOAc 60:40) [UV/CAM].

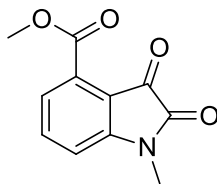
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 7.08 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 184.1, 157.7, 151.3, 143.9, 138.6, 134.2, 128.8, 128.0, 127.2, 122.3, 114.7, 109.9, 62.1, 43.9.

**IR** (ATR): 3401, 3063, 2915, 1722, 1592, 1452, 1054, 1020, 791, 698 cm<sup>-1</sup>

**LRMS** (ESI): *m/z* (%): 250.1 (78), 268.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 290.0788; gefunden: 290.0788.

**1-Methyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester (B-1z')**

**C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>**  
**219.19 g/mol**

Entsprechend AAV 6 wird 1-Methyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester **B-8z'** (47.3 mg, 0.250 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 60:40) kann 1-Methyl-2,3-dioxindolin-4-carbonsäuremethylester **B-8z'** als roter Feststoff (37.6 mg, 0.172 mmol, 69%, mit 11% 3-Hydrat) isoliert werden. Einkristalle zur Röntgenstrukturanalyse konnten aus der NMR-Probe durch langsames Verdampfen gewonnen werden (CCDC 1050515). Die nachfolgenden NMR-Daten beziehen sich nur auf die gezeigte Verbindung und ignorieren die Signale des 3-Hydrates.

**Schmelzpunkt:** 139-141°C.

**R<sub>f</sub>** = 0.12 (PE/EtOAc 60:40) [UV/CAM].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 180.1, 165.4, 157.0, 152.0, 137.6, 130.5, 124.3, 114.9, 112.7, 52.8, 26.4.

**IR** (ATR): 3080, 3048, 3020, 2963, 1740, 1595, 1457, 1267, 1060, 755 cm<sup>-1</sup>.

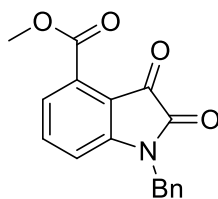
**LRMS** (ESI): *m/z* (%): 188.0 (93), 220.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NNaO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 242.0424; gefunden: 242.0424.

Tabelle 2: Kristalldaten und Strukturverfeinerung für Verbindung **B-8z'**

Empirische Formel	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>
Formelgewicht	219.19
Temperatur/K	290
Kristallsystem	monoclin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /c
<i>a</i> /Å	5.9839(3)
<i>b</i> /Å	19.0542(8)
<i>c</i> /Å	8.7244(4)
$\alpha$ /°	90.00
$\beta$ /°	96.586(5)
$\gamma$ /°	90.00
Zellvolumen/Å <sup>3</sup>	988.18(8)
<i>Z</i>	4
$\rho_{\text{calc}}$ /mm <sup>3</sup>	1.473
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	0.114
<i>F</i> (000)	456.0
Kristallgröße/mm <sup>3</sup>	0.11 × 0.07 × 0.04
2 $\theta$ Messbereich	4.28 to 65.46°
Index-Bereich	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -28 ≤ <i>k</i> ≤ 25, -11 ≤ <i>l</i>
	≤
	13
Anzahl der gemessene Reflexe	7579
Anzahl der unabhängigen Reflexe	3297[R(int) = 0.0231]
Anzahl der Parameter	3297
Gütefaktor <i>R</i> <sup>2</sup>	1.021
R-Wert [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	R <sub>1</sub> = 0.0543, wR <sub>2</sub> = 0.1404
R-Wert [alle Daten]	R <sub>1</sub> = 0.0886, wR <sub>2</sub> = 0.1642
Min. und Max. Restelektronendichte	0.34/-0.19



**1-Benzyl-2,3-dioxindolin-4-carbonsäuremethylester (B-1y)**

**C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>**  
**295.29 g/mol**

Entsprechend AAV 6 wird 1-Benzyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester **B-8y** (80.0 mg, 0.302 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 60:40) kann 1-Benzyl-2,3-dioxindolin-4-carbonsäuremethylester **B-1y** als roter Feststoff (61.6 mg, 0.209 mmol, 69%, mit 6% 3-Hydrat) isoliert werden. Die nachfolgenden NMR-Daten beziehen sich nur auf die gezeigte Verbindung und ignorieren die Signale des 3-Hydrates.

**Schmelzpunkt:** 110-113°C.

**R<sub>f</sub>** = 0.44 (PE/EtOAc 70:30) [UV/CAM].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 5H), 6.92 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

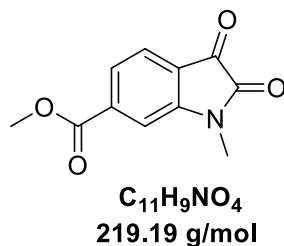
**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 180.3, 165.5, 157.2, 151.4, 137.7, 134.2, 130.8, 129.3, 128.4, 127.5, 124.5, 115.3, 113.9, 53.0, 44.3.

**IR** (ATR): 3348, 2953, 1727, 1690, 1597, 1289, 1083, 993, 695, 637.

**LRMS** (ESI): *m/z* 264.1 (30), 282.1 (25), 296.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 318.0737; gefunden: 318.0735.

**1-Methyl-2,3-dioxoindolin-6-carbonsäuremethylester (B-1p)**



Entsprechend AAV 6 wird 1-Methylindol-6-carbonsäuremethylester **B-8p** (39.0 mg, 0.206 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 60:40) kann 1-Methyl-2,3-dioxoindolin-6-carbonsäuremethylester **B-1p** als roter Feststoff (37.5 mg, 0,171 mmol, 83%) isoliert werden.

**Schmelzpunkt:** 180-181°C.

**R<sub>f</sub>** = 0.32 (PE/EtOAc 60:40) [UV/CAM].

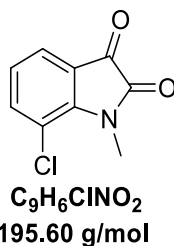
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.78 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.28 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 183.2, 165.4, 157.8, 151.3, 138.7, 125.3, 125.1, 120.2, 110.7, 53.0, 26.5.

**IR** (ATR): 3062, 2967, 1738, 1715, 1619, 1498, 1243, 1085, 762, 473 cm<sup>-1</sup>.

**LRMS** (ESI): *m/z* 220.1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NNaO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 242.0424; gefunden: 242.0424.

**7-Chloro-1-methylindoline-2,3-dion (B-1r)**

Entsprechend AAV 6 wird 7-Chlor-1-methyl-1*H*-indol **B-8r** (50.0 mg, 0.302 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann 7-Chlor-1-methylindolin-2,3-dion **B-1r** als roter Feststoff (54.3 mg, 0.278 mmol, 93%) isoliert werden.

**Schmelzpunkt:** 149-150°C.

**R<sub>f</sub>** = 0.66 (PE/EtOAc 70:30) [UV/CAM].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.51 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H).

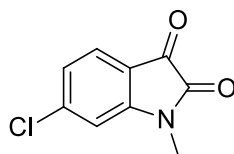
**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 182.5, 158.6, 146.9, 140.5, 124.9, 124.0, 120.3, 117.8, 29.8.

**IR** (ATR): 3091, 2956, 1726, 1603, 1448, 1357, 1116, 769, 510, 432 cm<sup>-1</sup>.

**LRMS** (ESI): *m/z* 196.0 (100) [M+H<sup>+</sup>], 198.0 (35).

**HRMS** (ESI): *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>Cl<sup>+</sup>: 196.0160; gefunden: 196.0160.

### 5-Chlor-1-methylindol-2,3-dion (**B-1u**)



**C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>2</sub>**  
**195.60 g/mol**

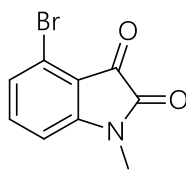
Entsprechend AAV 6 wird 5-Chlor-1-methyl-1*H*-indol **B-8u** (25.0 mg, 0.151 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann 5-Chlor-1-methylindol-2,3-dion **B-1u** als roter Feststoff (21.4 mg, 0.109 mmol, 73%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.60 – 7.49 (m, 2H), 6.86 (dd, *J* = 8.3, 0.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 182.4, 157.8, 149.8, 137.8, 129.8, 125.3, 118.4, 111.3, 26.5.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[187]</sup>

### 4-Brom-1-methylindolin-2,3-dion (**B-1t**)



**C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>BrNO<sub>2</sub>**  
**240.05 g/mol**

Entsprechend AAV 6 wird 4-Brom-1-methyl-1*H*-indol **B-8t** (42.0 mg, 0.200 mmol) mit IBXSO<sub>3</sub>K umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 70:30) kann 4-Brom-1-methylindolin-2,3-dion **B-1t** als roter Feststoff (45.7 mg, 0.190 mmol, 95%) isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 180.8, 157.4, 153.1, 138.5, 128.7, 121.8, 116.4, 108.8, 26.5.

Die analytischen Daten stimmen mit den bereits veröffentlichten Daten überein.<sup>[188]</sup>

### III. Literaturverzeichnis

- [1] a) G. Hofle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567–1569; b) D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325–2333.
- [2] W. Gold, H. A. Sotout, J. F. Pagano, R. Donovan, *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, *3*, 579–586.
- [3] Z.-H. Jiang, Q.-X. Yang, T. Tanaka, I. Kouno, *J. Nat. Prod.* **2008**, *4*, 724–727.
- [4] M. E. Hanay Jr., M.M. Hoehn, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1967**, *7*, 349–352.
- [5] a) J. C. Morris, A. J. Phillips, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *8*, 1186–1203; b) D. O'Hagan, *The polyketide metabolites*, E. Horwood, New York, **1991**; c) Qi Zhang, Bo Pang, Wei Ding, and Wen Liu, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1439–1447; d) T. J. Simpson, R. J. Cox, *Polyketide Biosynthesis: Fungi*, Wiley Encyclopedia of Chemical Biology, **2008**; e) B. S. Evans, S. J. Robinson, N. L. Kelleher, *Fungal Genet Biol* **2011**, *1*, 49–61.
- [6] C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *26*, 4688–4716.
- [7] A. Shafiee, C. R. Hutchinson, *Biochemistry* **1987**, *26*, 6204–6210.
- [8] W. Weber, H. Zähner, J. Siebers, K. Schröder, A. Zeeck, *Arch. Microbiol.* **1979**, *121*, 111–116.
- [9] B. D. Astill, J. C. Roberts, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3302.
- [10] A. Rittner, M. Grininger, *ChemBioChem* **2014**, *17*, 2489–2493.
- [11] L. Song, F. Barona-Gomez, C. Corre, L. Xiang, D. W. Udway, M. B. Austin, J. P. Noel, B. S. Moore, G. L. Challis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *46*, 14754–14755.
- [12] A. Miyanaga, N. Funa, T. Awakawa, S. Horinouchi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *3*, 871–876.
- [13] a) A. Wurtz, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1872**, *74*, 1361–1367; b) R. R. Torres (Ed.) *Stereoselective Organocatalysis*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2013**.
- [14] a) A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *10*, 2586–2587; b) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *8*, 2127–2129; c) D. A. Evans, C. W. Downey, J. T. Shaw, J. S. Tedrow, *Org. Lett.* **2002**, *7*, 1127–1130; d) J. Li, D. Menche, *Synthesis* **2009**, 2293–2315; e) W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *7*, 2767–2772; f) W. Oppolzer, J. de Brabander, E. Walther, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *25*, 4413–4416; g) I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *48*, 9083–9086; h) M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *20*, 5747–5750.
- [15] a) S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *11*, 4247–4252; b) L. C. Dias, E. C. de Lucca Jr., M. A. B. Ferreira, E. C. Polo, *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 2137–2158; c) T. Mukaiyama, K. Marasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, *9*, 1011–1014.
- [16] T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse, *Synlett* **2009**, 174–192.

- [17] K. Körber, P. Risch, R. Brückner, *Synlett* **2005**, 2905–2910.
- [18] V. Malathong, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2009**, *18*, 4220–4223.
- [19] K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *2*, 155–158.
- [20] S.-i. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *26*, 3009–3012.
- [21] F. C. Kathawala, B. Prager, K. Prasad, O. Repi, M. J. Shapiro, R. S. Stabler, L. Widler, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 803–805.
- [22] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **1990**, *18*, 5190–5192.
- [23] D. A. Evans, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *49*, 5939–5942.
- [24] P. B. Brady, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *8*, 1942–1946.
- [25] B. J. Albert, Y. Yamaoka, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *11*, 2610–2612.
- [26] H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *7*, 2092–2093.
- [27] D. R. Gauthier, Jr., E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2363–2365.
- [28] G.E. Keck, D. Krishnamurthy, *Org. Synth.* **1998**, 12–18.
- [29] a) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *7*, 2321–2336; b) M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *12*, 7774–7854.
- [30] a) G. Cardillo, M. Orena, G. Porzi, S. Sandri, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 465–466; b) B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **1984**, *6*, 1147–1149.
- [31] P. A. Bartlett, K. K. Jernstedt, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *17*, 1607–1610.
- [32] A. Richard Chamberlin, R. L. Mulholland, *Tetrahedron* **1984**, *12*, 2297–2302.
- [33] a) C. Harries, *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *2-3*, 311–344; b) R. Criegee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *11*, 745–752.
- [34] R. Pappo, D. S. Allen Jr., R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *4*, 478–479.
- [35] A.-M. R. Dechert-Schmitt, D. C. Schmitt, X. Gao, T. Itoh, M. J. Krische, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *4*, 504.
- [36] I. P. Andrews, J. M. Ketcham, P. M. Blumberg, N. Kedei, N. E. Lewin, M. L. Peach, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *38*, 13209–13216.
- [37] Z. A. Kasun, X. Gao, R. M. Lipinski, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *28*, 8900–8903.
- [38] Y. Lu, I. S. Kim, A. Hassan, D. J. Del Valle, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *27*, 5018–5021.
- [39] J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2007**, *40*, 4164–4166.
- [40] T. T. Haug, S. F. Kirsch, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *5*, 991–993.
- [41] M. B. Nodwell, H. Menz, S. F. Kirsch, S. A. Sieber, *ChemBioChem* **2012**, *10*, 1439–1446.
- [42] J. T. Binder, *Dissertation*, Technische Universität München, **2008**.
- [43] H. Menz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2009**, *24*, 5634–5637.
- [44] H. Menz, *Dissertation*, Technische Universität München, **2010**.
- [45] T. Harschneck, *Dissertation*, Technische Universität München, **2012**.

- [46] I. Paterson, T. Temal-Laib, *Org. Lett.* **2002**, *15*, 2473–2476.
- [47] S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **1989**, *21*, 4982–4984.
- [48] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *9*, 1318–1330.
- [49] S. D. Rychnovsky, S. S. Swenson, *J. Org. Chem.* **1997**, *5*, 1333–1340.
- [50] S. D. Rychnovsky, N. A. Powell, *J. Org. Chem.* **1997**, *19*, 6460–6461.
- [51] S. D. Rychnovsky, R. C. Hoye, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *5*, 1753–1765.
- [52] S. D. Rychnovsky, G. Griesgraber, S. Zeller, D. J. Skalitzky, *J. Org. Chem.* **1991**, *17*, 5161–5169.
- [53] S. D. Rychnovsky, C. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1992**, *18*, 4793–4795.
- [54] S. D. Rychnovsky, G. Griesgraber, J. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *6*, 2621–2622.
- [55] N. H. Oberlies, L. L. Rogers, J. M. Martin, J. L. McLaughlin, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 781–785.
- [56] T. Grkovic, J. S. Blees, N. H. Colburn, T. Schmid, C. L. Thomas, C. J. Henrich, J. B. McMahon, K. R. Gustafson, *J. Nat. Prod.* **2011**, *5*, 1015–1020.
- [57] C. Neagu, T. Hase, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *10*, 1629–1630.
- [58] E. J. Enholm, H. Satici, G. Prasad, *J. Org. Chem.* **1990**, *1*, 324–329.
- [59] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *12*, 801–811.
- [60] J. P. Marino, M. P. Ferro, *J. Org. Chem.* **1981**, *9*, 1828–1832.
- [61] K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *14*, 4685–4696.
- [62] E. J. Bergner, G. Helmchen, *J. Org. Chem.* **2000**, *16*, 5072–5074.
- [63] J. I. Grayson, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1977**, 2263–2272.
- [64] J. P. Marino, R. C. Landick, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *51*, 4531–4534.
- [65] M. Mikołajczyk, S. Grzejszczak, K. Korbacz, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3097–3100.
- [66] H. Brintzinger, K. Pfannstiel, H. Koddebusch, K.-E. Kling, *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 87–90.
- [67] a) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *49*, 4833–4836; b) P. Kocienski, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2006**, *1-2*, 97–127.
- [68] D. M. Cermak, Y. Du, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **1999**, *2*, 388–393.
- [69] Y. G. Trishin, A. I. Kudryavtseva, M. V. Shafeeva, E. A. Avdeeva, E. A. Karpova, *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *12*, 2345–2346.
- [70] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *1*, 61–63.
- [71] M. Mikołajczyk, S. Grzejszczak, P. Łyżwa, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2237.
- [72] a) J. F. Hooper, A. B. Chaplin, C. González-Rodríguez, A. L. Thompson, A. S. Weller, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *6*, 2906–2909; b) T. Fujimoto, Y. Hotei, H. Takeuchi, S. Tanaka, K. Ohta, I. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *15*, 4799–4802.
- [73] M. Mikołajczyk, S. Grzejszczak, A. Chęfczynska, A. Zatorski, *J. Org. Chem.* **1979**, *17*, 2967–2972.
- [74] S. Choppin, P. Gros, Y. Fort, *Tetrahedron* **1999**, *30*, 9261–9268.
- [75] S. Shao, J. Ding, T. Ye, Z. Xie, L. Wang, X. Jing, F. Wang, *Adv. Mater.* **2011**, *31*, 3570–3574.



- [76] B. Hoge, B. Kurscheid, S. Peuker, W. Tyrre, H. T. M. Fischer, *Z. anorg. allg. Chem.* **2007**, *10*, 1679–1685.
- [77] J. R. Goerlich, R. Schmutzler, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1995**, *1-4*, 213–220.
- [78] Y. A. Ustynyuk, Y. V. Babin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *4*, 822–832.
- [79] a) A. Schulé, H. Liang, J.-P. Vors, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2009**, *4*, 1587–1597; b) J. D. Katz, L. E. Overman, *Tetrahedron* **2004**, *43*, 9559–9568.
- [80] D. L. Chizhov, G.-V. Rösenthaller, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *2*, 235–239.
- [81] S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *13*, 3511–3515.
- [82] C.-H. Tan, A. B. Holmes, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1845–1854.
- [83] Orwa C, Mutua A, Kindt R, Jamnadass R, Simons A., *Agroforestry Database Version 4.0* **2009**.
- [84] Q. Ye, Z.-m. Gu, L. Zeng, G.-x. Zhao, C.-j. Chang, J. L. McLaughlin, S. Sastrodihardjo, *Pharm. Biol.* **1996**, *1*, 70–72.
- [85] M. D. Wigg, A. A. Al-Jabri, S. S. Costa, E. Race, B. Bodo, J. S. Oxford, *Antiviral Chem. Chemother.* **1996**, *4*, 179–183.
- [86] a) I. Néeman, A. Lifshitz, Y. Kashman, *App. Microbiol.* **1970**, *3*, 470–473; b) Y. Kashman, I. Néeman, A. Lifshitz, *Tetrahedron* **1969**, *18*, 4617–4631.
- [87] F. Abe, S. Nagafuji, M. Okawa, J. Kinjo, H. Akahane, T. Ogural, M. A. Martinez-Alfaro, R. Reyes-Chilpa, *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 1314–1317.
- [88] Y.-C. Lu, H.-S. Chang, C.-F. Peng, C.-H. Lin, I.-S. Chen, *Food. Chem.* **2012**, *135*, 2904–2909.
- [89] T. Fu, A. Sévenet, A. Hamid, Hadi, F. Remy, M. Païs, *Phytochemistry* **1993**, *5*, 1272–1274.
- [90] L. D. Juliawaty, M. Kitajima, H. Takayama, S. A. Achmad, N. Aimi, *Phytochemistry* **2000**, *8*, 989–993.
- [91] V. Dumontet, N. van Hung, M.-T. Adeline, C. Riche, A. Chiaroni, T. Sévenet, F. Guéritte, *J. Nat. Prod.* **2004**, *5*, 858–862.
- [92] T. L. Meragelman, D. A. Scudiero, R. E. Davis, L. M. Staudt, T. G. McCloud, J. H. Cardellina, R. H. Shoemaker, *J. Nat. Prod.* **2009**, *3*, 336–339.
- [93] F. Echeverri, V. Arango, W. Quiñones, F. Torres, G. Escobar, Y. Rosero, R. Archbold, *Phytochemistry* **2001**, *8*, 881–885.
- [94] B. M. Sehlapelo, S. E. Drewes, R. Scott-Shaw, *Phytochemistry* **1994**, *3*, 847–849.
- [95] E. Buck, A. Eyzaguirre, E. Brown, F. Petti, S. McCormack, J. D. Haley, K. K. Iwata, N. W. Gibson, G. Griffin, *Mol. Cancer Ther.* **2006**, *11*, 2676–2684.
- [96] M. F. Cuccarese, Y. Wang, P. J. Beuning, G. A. O'Doherty, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 522–526.
- [97] D. S. Reddy, D. K. Mohapatra, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *6*, 1051–1057.
- [98] Y. Wang, G. A. O'Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *25*, 9334–9337.
- [99] a) S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *12*, 4263–4265; b) D. Xu, G. A. Crispino, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *19*, 7570–7571.

- [100] D. A. Evans, J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, *9*, 2446–2453.
- [101] K. Kubota, J. L. Leighton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *8*, 946–948.
- [102] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *12*, 2247–2250.
- [103] S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *28*, 7562–7563.
- [104] E. Brun, V. Bellosta, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2015**, *17*, 8668–8676.
- [105] L. C. Dias, P. K. Kuroishi, E. C. de Lucca, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *12*, 3575–3584.
- [106] J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *5*, 176–182.
- [107] L. C. Dias, A. M. Aguilar, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *3*, 451–469.
- [108] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, *7*, 1934–1939.
- [109] L. C. Dias, E. C. de Lucca, M. A. B. Ferreira, D. C. Garcia, C. F. Tormena., *Org. Lett.* **2010**, *21*, 5056–5059.
- [110] L. C. Dias, E. C. de Lucca, M. A. B. Ferreira, D. C. Garcia, C. F. Tormena, *J. Org. Chem.* **2012**, *4*, 1765–1788.
- [111] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *7*, 522–524.
- [112] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *13*, 5426–5427.
- [113] S. K. Woo, E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *13*, 4564–4565.
- [114] S. Mahapatra, R. G. Carter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *32*, 7948–7951.
- [115] P. Frøyen, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1994**, *1-4*, 145–151.
- [116] G. Vincent, D. Karila, G. Khalil, P. Sancibrao, D. Gori, C. Kouklovsky, *Chem. Eur. J.* **2013**, *28*, 9358–9365.
- [117] P. G. Andersson, I. J. Munslow (Ed.) *Modern Reduction Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2008**.
- [118] a) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–185; b) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *11*, 1651–1660.
- [119] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *22*, 4155–4156.
- [120] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, *21*, 1625.
- [121] Z. K. Wickens, K. Skakuj, B. Morandi, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *3*, 890–893.
- [122] S.-K. Kang, K.-Y. Jung, J.-U. Chung, E.-Y. Namkoong, T.-H. Kim, *J. Org. Chem.* **1995**, *15*, 4678–4679.
- [123] J. J. Dong, M. Fañanás-Mastral, P. L. Alsters, W. R. Browne, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *21*, 5561–5565.
- [124] a) L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505; b) L. Horner, H. Hoffmann, W. Klink, H. Ertel, V.G. Toscano, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 581–601; c) L. J. Parry, V. Vinader, I. J. Scowen, V. K. Patel, K. Afarinkia, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2013**, *1-3*, 195–199.
- [125] S. V. Ley, H. N. Organ, A. Wonnacott, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3825–3836.

- [126] T. Takeda, *Modern Carbonyl Olefination*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [127] a) O. L. Erdmann, *J. Prakt. Chem.* **1840**, *3*, 321–393; b) A. Laurent, *Ann. Chim. Phys.* **1840**, *3*, 393–434.
- [128] R. Grougnet, P. Magiatis, N. Fokialakis, S. Mitaku, A.-L. Skaltsounis, F. Tillequin, T. Sévenet, M. Litaudon, *J. Nat. Prod.* **2005**, *7*, 1083–1086.
- [129] M. S. Majik, C. Rodrigues, S. Mascarenhas, L. D'Souza, *Bioorg. Chem* **2014**, *54*, 89–95.
- [130] S. Khokhar, Y. Feng, M. R. Campitelli, R. J. Quinn, J. N. A. Hooper, M. G. Ekins, R. A. Davis, *J. Nat. Prod.* **2013**, *11*, 2100–2105.
- [131] a) C.-C. Chen, Y.-L. Huang, S.-S. Lee, J.-C. Ou, *J. Nat. Prod.* **1997**, *8*, 826–827; b) S. Nimgirawath, P. Udomputtimekakul, *Molecules* **2009**, *3*, 917–924.
- [132] U. K. Singh, S. N. Pandeya, A. Singh, B. K. Srivastava, M. Pandey, *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2010**, *2*, 151–154.
- [133] a) V. R. Solomon, C. Hu, H. Lee, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *21*, 7585–7592; b) K. L. Vine, L. Matesic, J. M. Locke, M. Ranson, D. Skropeta, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 397–414.
- [134] B. D. Prasad, R. Vasanthi, B. C. Kanth, D. Prabhakar, M. R. Mohan, *Int. J. Biol. Pharm. Res.* **2012**, *3*, 182–187.
- [135] C. R. Prakash, T. Panneerselvam, S. Raja, *Toxicol. Environ. Chem.* **2010**, *8*, 1397–1407.
- [136] Bárbara V. Silva, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2013**, *24*, 707–720.
- [137] a) T. Sandmeyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 234–242; b) C. S. Marvel, G. S. Hiers, *Org. Synth.* **1925**, 71–74.
- [138] G. K. Jnaneshwara, A. V. Bedekar, V. H. Deshpande, *Synth. Commun.* **1999**, *20*, 3627–3633.
- [139] S. J. Garden, J. C. Torres, A. A. Ferreira, R. B. Silva, A. C. Pinto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *9*, 1501–1504.
- [140] G. Loloiu, O. Maior, *Rev. Roum. Chim.* **1997**, *42*, 67–69.
- [141] A. Guyot, J. Martinet, *Compt. rend.* **1913**, *156*, 1625–1628.
- [142] P. G. Gassman, B. W. Cue, T.-Y. Luh, *J. Org. Chem.* **1977**, *8*, 1344–1348.
- [143] J. F. M. da Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273–324.
- [144] a) E. Fischer, O. Hess, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *1*, 559–568; b) E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *2*, 2241–2245.
- [145] C. N. S. S. P. Kumar, C. L. Devi, V. J. Rao, S. Palaniappan, *Synlett* **2008**, *13*, 2023–2027.
- [146] R. Sriram, C. N. S. S. P. Kumar, N. Raghunandan, V. Ramesh, M. Sarangapani, V. J. Rao, *Synth. Commun.* **2012**, *23*, 3419–3428.
- [147] J.S Yadav, B.V. S. Reddy, C.S. Reddy, A.D. Krishna, *Synthesis* **2007**, *5*, 693–696.
- [148] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. S. Reddy, A. D. Krishna, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *11*, 2029–2032.
- [149] Y. Zi, Z.-J. Cai, S.-Y. Wang, S.-J. Ji, *Org. Lett.* **2014**, *11*, 3094–3097.

- [150] T. Harschneck, S. Hummel, S. F. Kirsch, P. Klahn, *Chem. Eur. J.* **2012**, *4*, 1187–1193.
- [151] P. Klahn, H. Erhardt, A. Kotthaus, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *30*, 7913–7917.
- [152] M. Stiles, R. G. Miller, U. Burckhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1792–1797.
- [153] C. Hartmann, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *2*, 1727–1732.
- [154] a) M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *12*, 4537–4538; b) M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *43*, 8019–8022.
- [155] a) J. K. Boppisetti, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *6*, 1221–1223; b) A. Duschek, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *7*, 1524–1552; c) P. Klahn, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *15*, 3149–3155; d) D. Magdziak, A. A. Rodriguez, R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2002**, *2*, 285–288; e) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich, J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *10*, 2233–2244; f) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *10*, 2245–2258; g) V. Satam, A. Harad, R. Rajule, H. Pati, *Tetrahedron* **2010**, *39*, 7659–7706.
- [156] Z. Q. Lei, H. C. Ma, Z. Zhang, Y. X. Yang, *React. Funct. Polym.* **2006**, *8*, 840–844.
- [157] V. V. Zhdankin, A. Y. Koposov, D. N. Litvinov, M. J. Ferguson, R. McDonald, T. Luu, R. R. Tykwinski, *J. Org. Chem.* **2005**, *16*, 6484–6491.
- [158] V. V. Zhdankin, A. Y. Koposov, B. C. Netzel, N. V. Yashin, B. P. Rempel, M. J. Ferguson, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *19*, 2194–2196.
- [159] L.-Q. Cui, Z.-L. Dong, K. Liu, C. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *24*, 6488–6491.
- [160] T. Vinod, A. Thottumkara, *US 2004/0030187 A1*, **2004**.
- [161] V. V. Zhdankin, D. N. Litvinov, A. Y. Koposov, T. Luu, M. J. Ferguson, R. McDonald, R. R. Tykwinski, *Chem. Commun.* **2004**, 106–107.
- [162] D. Zhou, W. Chu, D. L. Chen, Q. Wang, D. E. Reichert, J. Rothfuss, A. D'Avignon, M. J. Welch, R. H. Mach, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1337–1348.
- [163] S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organom. Chem.* **1967**, *1*, 165–168.
- [164] A. F. Burchat, J. Chong, N. Nielsen, *J. Organom. Chem.* **1997**, *2*, 281–283.
- [165] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [166] CrysAlis Pro version 171.33.42, *Oxford Diffraction Ltd.*, **2009**.
- [167] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, Howard, Judith A. K., H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *2*, 339–341.
- [168] M. A. Silvestri, C. He, A. Khoram, S. D. Lepore, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *10*, 1625–1626.
- [169] P. de. A. Amaral, J. Petriguet, N. Gouault, T. Agustini, F. Lohézic-Ledévêhat, A. Cariou, R. Grée, V. L. Eifler-Lima, M. David, *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *9*, 1687–1697.
- [170] M. Sannigrahi, D. L. Mayhew, D. L. J. Clive, *J. Org. Chem.* **1999**, *8*, 2776–2788.
- [171] H. Li, S.-W. Kim, J.-H. Hong, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *8*, 2180–2184.
- [172] R. D. White, G. F. Keaney, C. D. Slown, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2004**, *7*, 1123–1126.
- [173] T. Hostier, V. Ferey, G. Ricci, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Org. Lett.* **2015**, *15*, 3898–3901.

- 
- [174] T. Yoshida, M. Murai, M. Abe, N. Ichimaru, T. Harada, T. Nishioka, H. Miyoshi, *Biochemistry* **2007**, *36*, 10365–10372.
- [175] Angela Bredenkamp, Fabian Mohr, Stefan F. Kirsch, *Synthesis* **2015**, *47*, 1937–1943.
- [176] L. A. McAllister, R. A. McCormick, K. M. James, S. Brand, N. Willetts, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2007**, *4*, 1032–1046.
- [177] M. S. Morales-Ríos, P. Joseph-Nathan, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *9*, 893–896.
- [178] V. Bocchi, G. Palla, *Synthesis* **1982**, *12*, 1096–1097.
- [179] Y. Yamada, S. Arima, C. Okada, A. Akiba, T. Kai, Y. Harigaya, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *6*, 788–794.
- [180] C. G. Hartung, A. Fecher, B. Chapell, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2003**, *11*, 1899–1902.
- [181] P. P. Sharp, M. G. Banwell, J. Renner, K. Lohmann, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2013**, *11*, 2616–2619.
- [182] A. Isobe, J. Takagi, T. Katagiri, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2008**, *13*, 2657–2659.
- [183] J. Ezquerra, C. Pedregal, C. Lamas, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5804–5812.
- [184] B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *22*, 8050–8057.
- [185] J. F. Stadlwieser, M. E. Dambaur, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *5*, 936–946.
- [186] L.-C. Campeau, D. J. Schipper, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *11*, 3266–3267.
- [187] B.-X. Tang, R.-J. Song, C.-Y. Wu, Y. Liu, M.-B. Zhou, W.-T. Wei, G.-B. Deng, D.-L. Yin, J.-H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *26*, 8900–8902.
- [188] N. Sin, B. L. Venables, X. Liu, S. Huang, Q. Gao, A. Ng, R. Dalterio, R. Rajamani, N. A. Meanwell, *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *3*, 432–442.

## Abkürzungsverzeichnis

---

[ $\alpha$ ]	spezifischer Drehwert [ $\text{cm}^2\text{g}^{-1}$ ]
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
9-BBN	9-Borabicyclo(3.3.1)nonan
Å	Angström
Ac	Acetyl-
ACP	Acyl-Carrier-Protein
Äq.	Äquivalente
biphep	Biphenyl-
Bn	Benzyl-
BST	brine shrimo lethality essay
Bz	Benzyl-
CH	Cyclohexan
CoA	Coenzym A
COD	1,5-Cyclooctadien
CPT	Camptothecin
CSA	Camphersulfonsäure
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
DH	Dehydratase
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIG	Digitoxin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMMP	Dimethylmethylphosphonat
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
<i>ent</i>	Enantiomer
<i>epi</i>	Epimer
ER	Enoylreduktase
Et	Ethyl-
GC	Gaschromatographie
H460	menschliche Lungenkrebszellen
HAT-29	menschliche Darmkrebszellen

## Abkürzungsverzeichnis

---

HW	Horner-Wittig
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarotspektroskopie
KR	Ketoreduktase
KS	Ketosynthase
LA	Lewis Säure
LD	letale Dosis
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiTMP	Lithiumtetramethylpiperidid
M	molar
MAT	Malonyl-Acyl-Transferase
MCF-7	menschliche Brustkrebs-Zellen
Me	Methyl
MIC	minimale Hemm-Konzentration
Min.	Minuten
Ms	Mesyl-, Methansulfonyl-
MS	Massenspektrometrie
N	normal (Äq. pro Liter)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<sup><i>n</i></sup> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Pdcd4	Programmed cell death 4
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl-
PK	Polyketid-Synthase
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl-
PPTS	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure Pyridinsalz
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
RCM	Ringschlussmetathese
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur

## Abkürzungsverzeichnis

---

Std.	Stunden
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl-
TBHP	<i>tert.</i> -Butylhydroperoxid
<sup>t</sup> BuOK	Kalium- <i>tert.</i> -butoxid
TE	Thioesterase
Tf	Trifluormethansulfonyl-
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl-
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl-
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	Tosyl-, <i>p</i> -Toluolsulfonyl-
VAA	Vinyllessigsäure
YFM	yellow fever mosquito larvae essay