

Oxidation von Alkoholen mit festphasengebundenen  
hypervalenten Iod(V)-Verbindungen und Studien zur  
Totalsynthese von Marinomycin A, B und Harzialacton A



Dissertation

Zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.

Angefertigt an der Fakultät für Mathematik und

Naturwissenschaften

der Bergischen Universität Wuppertal

von Frederic Ballaschk

geboren am 29.06.1992 in Düsseldorf

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch im Zeitraum von November 2017 bis Mai 2021 an der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Stereocontrolled Synthesis of Harzialactone A and Its Three Stereoisomers by Use of Standardized Polyketide Building Blocks, F. Ballaschk, Y. Özkaya, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6078–6080.

Oxidation of secondary alcohols using solid-supported hypervalent iodine catalysts, F. Ballaschk, S. F. Kirsch, *Green Chem.* **2019**, 21, 5896–5903.

Weitere Veröffentlichungen des Autors:

Light-Mediated Formal Radical Deoxyfluorination of Tertiary Alcohols through Selective Single-Electron Oxidation with TEDA<sup>2+</sup>, F. J. Aguilar Troyano, F. Ballaschk, M. Jaschinski, Y. Özkaya, A. Gomez-Suarez, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 14054-14058.

Synthesis of substituted pyrazines from *N*-allyl malonamides, F. Ballaschk, H. Erhardt, S.F. Kirsch, *RSC Adv.* **2017**, 7, 55594-55597.

Synthesis and Resolution of a Chiral Diamine: 2,2'-(Propane-2,2-diyl)dipyrrolidine, A. F. Kotthaus, F. Ballaschk, V. Stakaj, F. Mohr, S.F. Kirsch, *Synthesis* **2017**, 49, 3107-3111.

## Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Stefan F. Kirsch für die Möglichkeit diese Promotion in seiner Arbeitsgruppe durchzuführen. Ich durfte in dieser Zeit viele interessante Themen und Aufgabenstellungen bearbeiten und begegnete dabei oftmals anspruchsvollen Herausforderungen, bei welchen Stefan mir immer mit Lösungsansätzen und Ratschlägen zur Seite stand. Vielen Dank!

Ich danke besonders Prof. Dr. Jürgen Scherkenbeck für das Erstellen des Zweitgutachtens, sowie Prof. Dr. Fabian Mohr und Prof. Dr. Thorsten Benter, die sich bereit erklärt haben als Mitglieder der Prüfungskommission zu fungieren.

Des Weiteren möchte ich mich bei den akademischen Räten Dr. Markus Roggel und Dr. Andreas F. Kotthaus bedanken. Sie standen mir bei Fragen und Problemen während meiner Promotion immer mit Rat und Tat zur Seite.

Mein weiterer Dank gilt den festangestellten Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Kirsch. Die Aufnahme der analytischen Daten, welche essentiell für das Vollenden dieser Doktorarbeit waren, wäre ohne die Mitarbeit von Simone Bettinger, Ilka Polanz und Andreas Siebert nicht möglich gewesen. Auch die Bewältigung der organisatorischen und bürokratischen Tätigkeiten, welche zum Alltag einer Universität gehören, wäre ohne Christine Schneiderei nicht möglich gewesen.

Ein Dank sei auch ausgesprochen an die jetzigen und ehemaligen Doktoranden des Arbeitskreises, welche diese Zeit zu einem ganz besonderen Erlebnis gemacht haben. Besonders zu erwähnen sind dabei My Linh Tong und Federica Borghi, mit denen ich über lange Zeit im Labor zusammen arbeiten durfte. Diese Zeit wird mir besonders im Gedächtnis bleiben. Für die Vorkorrekturen dieser Arbeit möchte ich vor allem Kathrin Bensberg, Yasemin Özkaya und Selina Ballaschk danken.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden Marcel Jaschinski und Yasemin Özkaya danken, welche mich immer tatkräftig unterstützt und ermutigt haben, den nächsten Schritt zu gehen und mich schwierigen Aufgaben enthusiastisch entgegenzustellen. Ohne euch wäre ich nicht da, wo ich heute bin und dafür kann ich mich gar nicht genug bedanken!

Vielen Dank!

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20220125-095351-9

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20220125-095351-9>]

DOI: 10.25926/eb63-1114

[<https://doi.org/10.25926/eb63-1114>]

## Inhaltsverzeichnis

I. Oxidation mit festphasengebundenen IBX/IBS-Derivaten .....	1
I.1. Einleitung .....	2
I.2. Zielsetzung .....	8
I.3. Diskussion und Ergebnisse <sup>[128]</sup> .....	11
I.3.1. IBX-basierte Systeme .....	11
I.3.2. IBS-basierte Systeme .....	20
I.4. Zusammenfassung .....	33
I.5. Ausblick .....	38
II. Studien zur Totalsynthese von Marinomycin A/B und Harzialacton A .....	43
II.1. Einleitung .....	44
II.2. Stand der Forschung .....	55
II.2.1. Iterative Zyklen .....	55
II.2.2. Totalsynthese von Marinomycin A .....	57
II.3. Retrosynthetische Analyse .....	60
II.4. Diskussion und Ergebnisse .....	63
II.4.1. Synthese der Fragmente .....	63
II.4.2. Verknüpfung der Fragmente .....	97
II.4.3. Totalsynthese von Harzialacton A und seinen Stereoisomeren <sup>[181]</sup> .....	116
II.5 Zusammenfassung .....	119
II.6. Ausblick .....	126
III. Experimenteller Teil .....	131
III.1. Allgemeine Arbeitsmethoden .....	132
III.2. Lösungsmittel und Reagenzien .....	132
III.3. Chromatographische Methoden .....	132
III.4. Weitere analytische Methoden .....	133
III.5. Synthesen .....	134
III.5.1. Festphasengebundene hypervalente Iod(V)-Verbindungen .....	134
III.5.2. Marinomycin A/B .....	175
III.5.3. Harzialacton A .....	286
IV. Abkürzungs- und Symbolverzeichnis .....	295
V. Aminosäurenverzeichnis .....	303
VI. Literaturverzeichnis .....	305



## I. Oxidation mit festphasengebundenen IBX/IBS-Derivaten

## I.1. Einleitung

In der organischen Synthese ist die Nutzung von hypervalenten Iod(V)-Verbindungen, auch  $\lambda^5$ -Iodane genannt, seit langer Zeit etabliert. Diese Substanzklasse lässt sich dabei grob in vier Unterkategorien aufteilen (Abbildung 1): (1) 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) und Derivate, (2) Dess-Martin-Periodinan (DMP) und Derivate, (3) Pseudozyklische Systeme und (4) Iodylaromaten.<sup>[1]</sup>

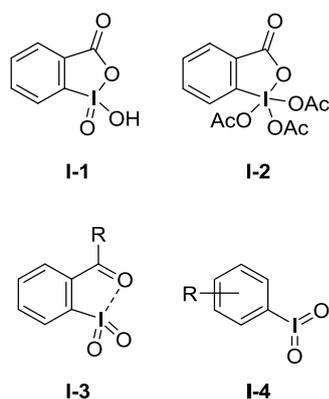
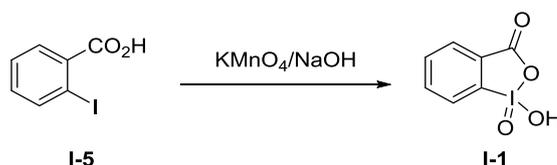


Abbildung 1: Vier Kategorien der hypervalenten Iod(V)-Verbindungen.

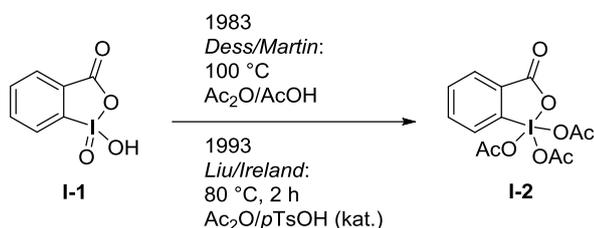
Durch die einfache Handhabung, hohe Verlässlichkeit, milden Reaktionsbedingungen sowie die hohe Toleranz gegenüber etwaigen funktionellen Gruppen im Vergleich zu herkömmlichen Oxidanzien besitzen die hypervalenten Iod(V)-Verbindungen ein breit aufgestelltes Spektrum an Einsatzbereichen und gehören bereits seit vielen Jahren zum Standardrepertoire eines organischen Chemikers. Aus diesem Grund sind diese Verbindungsklassen Bestandteil der aktuellen Forschung in vielen Arbeitsgruppen. Die erste hypervalente Iod(V)-Verbindung, die 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) (**I-1**), wurde 1893 von *Hartmann* und *Meyer* hergestellt. Dabei konnten sie ausgehend von 2-Iodbenzoesäure durch basische Oxidation mit Kaliumpermanganat IBX herstellen (Schema 1).<sup>[2]</sup> 1936 wurde IBX von *Greenbaum* durch ein neues Verfahren mit Kaliumbromat hergestellt und zudem die Struktur aufgeklärt.<sup>[3]</sup>



Schema 1: Erste Synthese von IBX nach *Hartmann* und *Meyer* 1893.

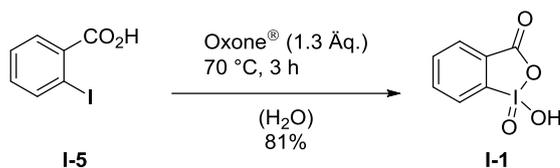
Jedoch stellte sich schnell heraus, dass diese Verbindung zu jener Zeit kaum Anwendung finden sollte. Begründet war diese Tatsache durch die schiere Unlöslichkeit von IBX in allen gängigen organischen Lösungsmitteln oder wie es *Dess* und *Martin* in einer

Veröffentlichung von 1991 beschrieben: „[...] *its virtual insolubility in common organic solvents has discouraged the study of its chemical properties*“ oder zu Deutsch: „[...] seine weitgehende Unlöslichkeit in üblichen organischen Lösungsmitteln hat die Untersuchung seiner chemischen Eigenschaften entmutigt.“<sup>[4]</sup> Trotz dieser Aussage waren es eben *Dess* und *Martin*, welche 1983, 90 Jahre nach der ersten Synthese von *Hartmann* und *Meyer*, dem IBX seinen ersten großen Anwendungszweck gaben, indem sie es mit Essigsäure und Essigsäureanhydrid bei 100 °C umsetzten und somit die erste Herstellung des Dess-Martin-Periodinan (DMP) (**I-2**) beschrieben.<sup>[5]</sup> Später entwickelten *Liu* und *Ireland* eine Methode zur Herstellung von DMP unter Verwendung von katalytischen Mengen *p*TsOH anstelle von Essigsäure. Ihnen gelang die Synthese von DMP in Maßstäben bis zu 100 g (Schema 2).<sup>[6]</sup>



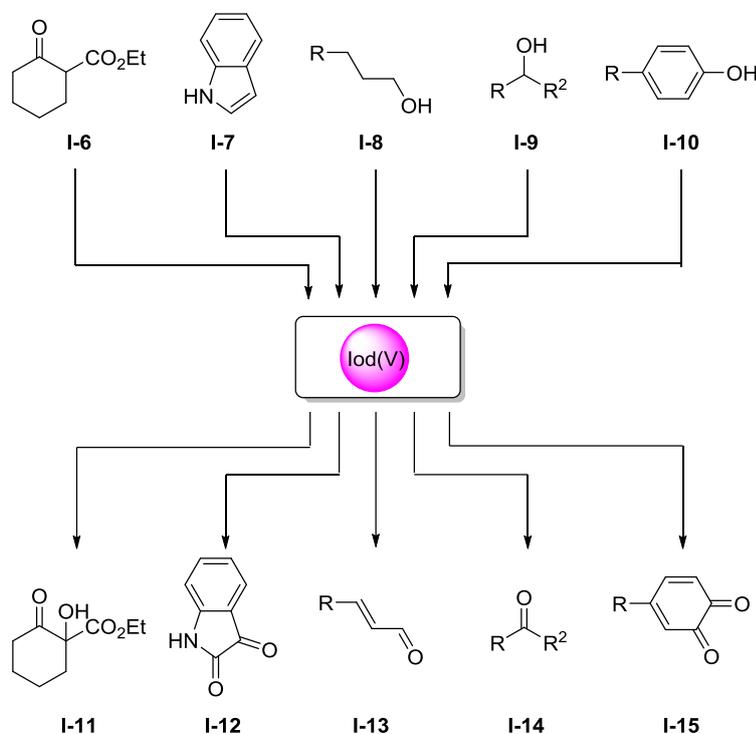
Schema 2: Methoden zur Synthese von DMP.

Das hergestellte DMP erwies sich als deutlich handhabbarer als IBX, da es eine sehr gute Löslichkeit in Dichlormethan aufwies. Außerdem war zu diesem Zeitpunkt bereits die Schlag- und Hitzeempfindlichkeit des IBX bekannt.<sup>[7]</sup> Jedoch zeigte DMP einen entscheidenden Nachteil, da es gegenüber Luftfeuchtigkeit nicht stabil war und somit eine Verwendung von DMP immer mit der Nutzung einer inerten Atmosphäre und trockenen Reaktionsbedingungen einherging.<sup>[5,8]</sup> Im Jahr 1994 konnten *Santagostino* und *Frigerio* zeigen, dass IBX eine relativ hohe Löslichkeit in Dimethylsulfoxid (DMSO) von bis zu 1.5 mol/L aufwies. Ebenso war IBX unempfindlich gegenüber Hydrolyse und die Oxidation von Alkoholen musste nicht unter inerten Reaktionsbedingungen durchgeführt werden.<sup>[9,10]</sup> *Santagostino* und *Frigerio* entwickelten zudem eine neue Synthesemethode zur Herstellung von IBX. Durch die Verwendung von Oxone<sup>®</sup> (2KHSO<sub>5</sub> · KHSO<sub>4</sub> · K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) gelang ihnen die Synthese von IBX in Wasser bei 70 °C in nur drei Stunden (Schema 3).<sup>[11]</sup> Diese Herstellungsmethode ist durch ihre hohen Ausbeuten, leichte Durchführung und einfache Reinigung bis heute der Standard zur Synthese von IBX.



Schema 3: Synthese von IBX mit Oxone<sup>®</sup> nach *Santagostino* und *Frigerio*.

Die Nutzung beschränkt sich zudem nicht nur auf die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden, Ketonen oder Carbonsäuren.<sup>[12–46]</sup> Auch die Oxidationen von Phenolen<sup>[47–56]</sup>, Darstellungen von Isatinen<sup>[57–59]</sup>,  $\alpha$ -Oxidationen von  $\beta$ -Ketoestern<sup>[60–62]</sup>, sowie Dehydrierungen<sup>[63–77]</sup>, Fragmentierungen<sup>[78,79]</sup>, oxidative Aromatisierungen<sup>[80–89]</sup> und viele weitere Reaktivitäten können durch geschickte Variation am Reagenz bewerkstelligt werden (Schema 4).



Schema 4: Ausgewählte Beispiele für Reaktionen mit hypervalenten Iodreagenzien.

Trotz ihrer vielseitigen Einsetzbarkeit bringen auch diese Reagenzien deutliche Nachteile mit sich: i) Die Löslichkeit des IBX ist lediglich auf Dimethylsulfoxid begrenzt. Das bedingt einen deutlichen Mehraufwand für die Aufarbeitung und Reinigung des Produktes, z.B. durch Zugabe chlorierter Lösungsmittel, Filtration oder säulenchromatographische Reinigungen. ii) Wie bei anderen Oxidationsmitteln müssen auch die hypervalenten Iodverbindungen in stöchiometrischen oder sogar überstöchiometrischen Mengen verwendet werden, wodurch ein äquivalenter Teil des Abfallproduktes IBA, einer Iod(III)-Spezies, entsteht. Durch das meistens nicht

stattfindende Isolieren und Regenerieren des IBA zum IBX ist diese Umsetzung atomökonomisch gesehen nicht praktikabel. iii) Des Weiteren ist bekannt, dass besagte hypervalente Iodverbindungen eine deutliche Schlag- und Hitzeempfindlichkeit besitzen.<sup>[7]</sup> Dadurch werden diese Reagenzien vor allem für den industriellen Maßstab unattraktiv und sind weit von „grüner Chemie“ entfernt.<sup>[90]</sup> Zusammenfassend handelt es sich bei IBX zwar um ein mildes und gern genutztes Reagenz für die organische Synthese, allerdings wird es immer von einem bitteren Beigeschmack in Bezug auf die Sicherheit, Reaktionsführung und Produktreinigung begleitet. Um diese Probleme anzugehen, haben sich in den letzten Jahren viele Forschergruppen mit der Synthese etwaiger Derivate auf Basis des IBX bzw. DMP beschäftigt. Dabei standen vor allem die Formulierung sicherer Reagenzien (PIBX, SIBX)<sup>[91,92]</sup>, höhere Löslichkeit (AIBX, IBXSO<sub>3</sub>K)<sup>[57,93]</sup>, vereinfachte Reinigung (FIBX)<sup>[94]</sup> oder verbesserte Reaktivität (IBX-Ditriplat, IBS)<sup>[95-97]</sup> im Vordergrund. Das Ergebnis dieser Forschungen waren unter anderen die folgenden Derivate (Abbildung 2):

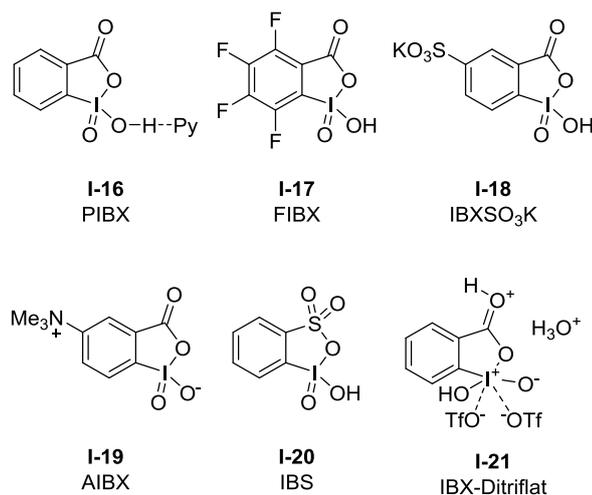


Abbildung 2: Gängige Derivate basierend auf IBX oder DMP.

Trotz der Bemühungen dieser Arbeitsgruppen verblieben entscheidende Nachteile. Der Einsatz der Reagenzien war immer noch auf stöchiometrischer Basis, wodurch stets eine erhebliche Menge „organischen Abfalls“ entstand. Diese Tatsache macht die Anwendung dieser Reagenzien vor allem im industriellen Maßstab und in Bezug auf die zwölf Prinzipien der grünen Chemie<sup>[90]</sup> sehr unattraktiv. Ein Lösungsansatz für diese Problematik wurde 2001 von *Giannis* und *Rademann* vorgestellt. Sie entwickelten unabhängig voneinander eine Variante des IBX, welche durch die Anbringung an eine feste Phase immobilisiert wurde.<sup>[98,99]</sup> Diese Herangehensweise birgt drei entscheidende Vorteile. i) Die modifizierten Harze sollten eine geringere oder sogar gar keine Schlag- und Hitzeempfindlichkeit mehr aufweisen, ii) die Reinigung nach der abgeschlossenen

Reaktion ist meistens durch eine einfache Filtration gewährleistet und iii) kann das wiedergewonnene Harz, welches das Abfallprodukt IBA enthält, zum IBX reoxidiert werden, wodurch eine deutlich erhöhte Praktikabilität gegeben ist. Dieser einfache Ansatz leistete Pionierarbeit auf dem Gebiet der recycelbaren hypervalenten Iod(V)-Verbindungen. Diesem Ansatz folgend entwickelten in den nachkommenden Jahren einige Arbeitsgruppen weitere Derivate dieser immobilisierten Verbindungen (Abbildung 3).<sup>[100–103]</sup>

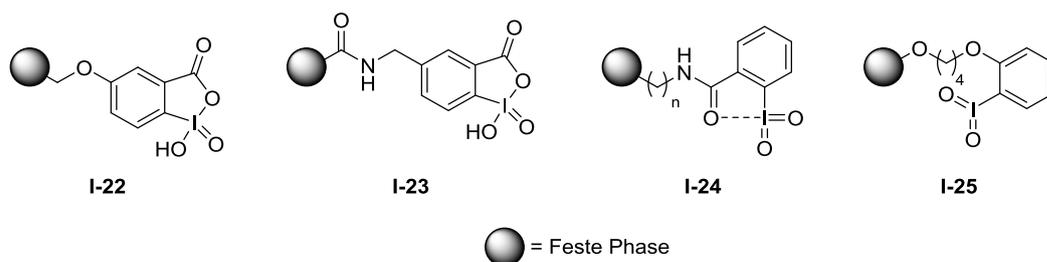


Abbildung 3: Struktur einiger ausgewählter immobilisierter Iod(V)-Verbindungen.

Neben den immobilisierten Derivaten wurden auch lösliche reisolierbare Derivate entwickelt. Zu diesen Arbeiten zählen unter anderen die von *Zhdankin et al.* 2011 und 2012 vorgestellten Verbindungen, welche nach beendeter Reaktion durch Säure-Base-Extraktion wiedergewonnen werden konnten.<sup>[104,105]</sup> *Zhang et al.* stellte 2011 das AIBX vor, welches durch den Einbau einer Trimethylanilinium-Funktion wasserlöslich ist und somit durch einfache Extraktion vom Reaktionsgemisch getrennt werden konnte. Sie konnten zeigen, dass das eingesetzte Oxidanz nach der Reaktion mit einer Rückgewinnungsrate von bis zu 92% isoliert werden konnte.<sup>[93]</sup> *Bergbreiter et al.* entwickelte 2016 ein auf Polyisobutylen basierendes System, welches durch seine erhöhte Löslichkeit in Heptan extraktiv reisoliert werden konnte. Es gelang ihnen ebenfalls, das zurückgewonnene Reagenz über mindestens fünf Zyklen wieder zu verwenden (Abbildung 4).<sup>[106]</sup>

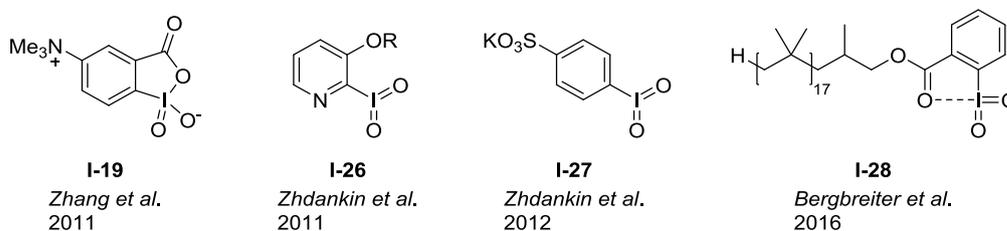
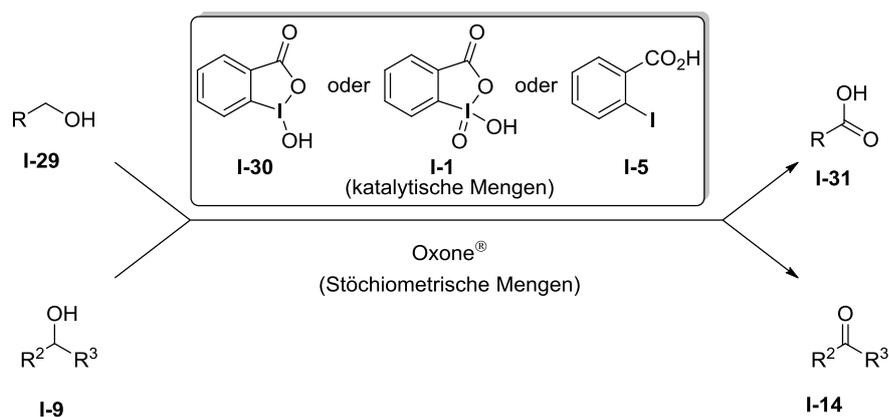


Abbildung 4: Reisolierbare nicht immobilisierte Iod(V)-Verbindungen.

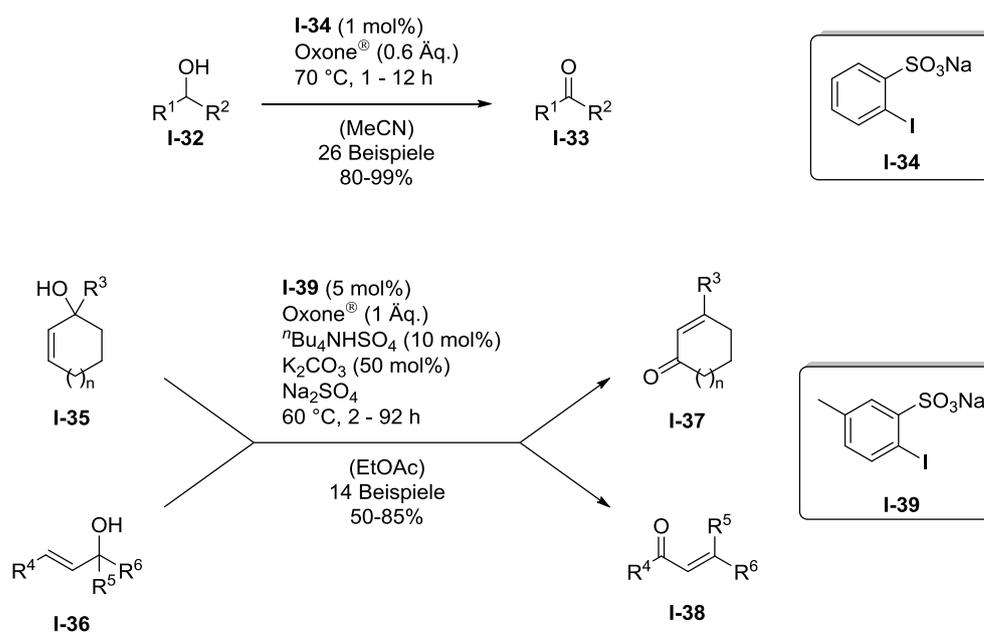
Mit der Verwendung reisolierbarer Iod(V)-Verbindungen als Oxidationsmittel konnte somit die Produktion „organischen Abfalls“ minimiert werden. Allerdings blieb immer noch das Problem der stöchiometrischen bzw. überstöchiometrischen Menge Iod(V)-

Oxidanz, welches bei jeder Reaktion eingesetzt werden musste. Die Lösung dieser Fragestellung konnte erstmals 2005 von *Vinod et al.* aufgezeigt werden, indem er 2-Iodbenzoesäure (**I-5**), eine Iod(I)-Verbindung, in katalytischen Mengen mit 1.3 Äquivalenten Oxone® als günstigem kommerziell erhältlichen Oxidanz in einer wässrigen Acetonitril-Lösung bei 70 °C umsetzte. Dadurch gelang es ihnen, primäre Alkohole zu den korrespondierenden Carbonsäuren umzusetzen (Schema 5).<sup>[107]</sup>



Schema 5: Erste Nutzung katalytischer Mengen Iod mit externem Oxidanz nach *Vinod et al.*

Auf den Arbeiten von *Vinod et al.* basierend folgten viele Veröffentlichungen in diesem Forschungsbereich, unter anderem von *Giannis et al.*, *Page et al.*, *Moorthy et al.*, *Donohoe et al.*, *Zhdankin et al.*, *Ishihara et al.* und Weiteren.<sup>[96,97,108–128]</sup> Bei den vorgestellten Systemen handelt es sich verstärkt um Varianten des IBX-Kerns mit einigen Ausnahmen. Im Jahr 2009 stellte *Ishihara et al.* ein hocheffizientes neues Katalysatorsystem basierend auf der 2-Iodoxybenzolsulfonsäure (IBS) vor (Schema 6). Unter den gezeigten Bedingungen gelang der Arbeitsgruppe die Oxidation von 26 Substraten, darunter sowohl sekundäre als auch primäre Alkohole, mit einer Katalysatormenge von nur 1 mol% in Ausbeuten zwischen 80 und 99%. Im gleichen Jahr stellte *Ishihara et al.* ein weiteres leicht modifiziertes System zur oxidativen Umlagerung von tertiären Allylalkoholen vor. Durch die Kombination von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, einem sogenannten Phasentransferkatalysator, Kaliumcarbonat, Natriumsulfat und Oxone® als anorganisches Oxidanz konnte dieses System die gezeigten Umlagerungen an 14 Beispielen in Ausbeuten zwischen 50 und 85% vollziehen. Dieser neue Katalysator konnte das bewährte IBX in allen Kategorien übertreffen. Das IBS-Derivat war schneller, reaktiver und konnte mit minimaler Katalysatormenge eingesetzt werden.<sup>[96,97]</sup>



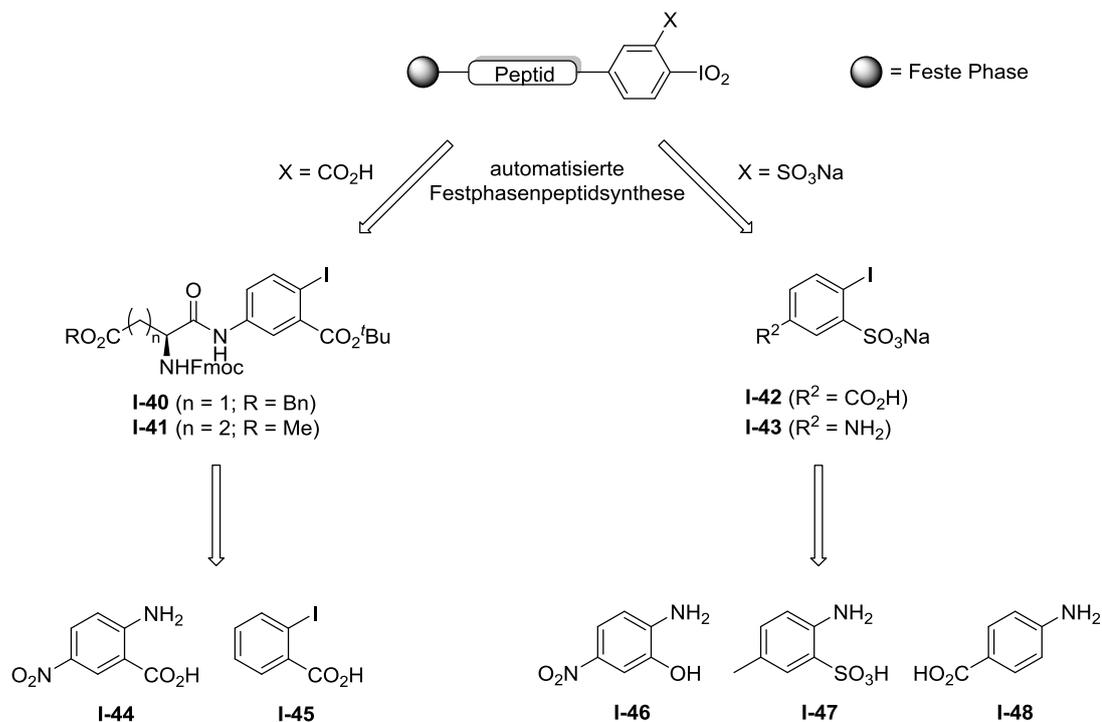
Schema 6: Oxidationen mit katalytischen Mengen des IBS-Präkatalysators **I-34** bzw. **I-39**.

Aufbauend auf diesen Forschungen wurden verschiedene Katalysatorsysteme entwickelt. Diese Systeme ermöglichten neben der Oxidation von Alkoholen ebenfalls die C-H-Oxidation von benzylic Positionen<sup>[126]</sup> sowie die katalytische hydroxylierende Dearomatisierung von Phenolen.<sup>[121–123]</sup> Die Gruppe von *Kirsch* nutzte diese Erkenntnisse und stellte im Jahr 2019 ihr eigenes System zur Oxidation von sekundären Alkoholen vor. Dabei kombinierten sie die hohe Effizienz des IBS mit den Vorteilen der immobilisierten Systeme und stellten einen immobilisierten IBS-Präkatalysator vor. Dieser konnte vorerst nur für die Oxidation von sekundären Alkoholen und allylischen primären Alkoholen genutzt werden, zeigte aber bereits dort vielversprechende Ergebnisse mit hohen Ausbeuten, geringen Katalysatormengen und sehr guter Wiederverwendbarkeit.<sup>[128]</sup> Diese Ergebnisse, welche ebenfalls Teil dieser Arbeit sind, sollen im weiteren Verlauf näher beleuchtet werden.

## I.2. Zielsetzung

Der erste Teil dieser Arbeit sollte sich mit der Herstellung und Verwendung von festphasengebundenen hypervalenten Iod(V)-Verbindungen befassen. Diese Verbindungen sollten sich vom IBX bzw. IBS ableiten und durch eine automatisierte Festphasenpeptidsynthese am Syntheseroboter immobilisiert werden. Für diese Voraussetzung sollten zwei Ansätze verfolgt werden. Die IBX-basierten Substrate sollten bereits an eine Aminosäure gebunden in die Peptidsynthese eingebracht werden. Diese unnatürlichen Aminosäuren **I-40** und **I-41** sollten über zwei Synthesewege ausgehend von **I-44** und **I-45** erreicht werden. Für die Substrate **I-42** und **I-43** war eine direkte

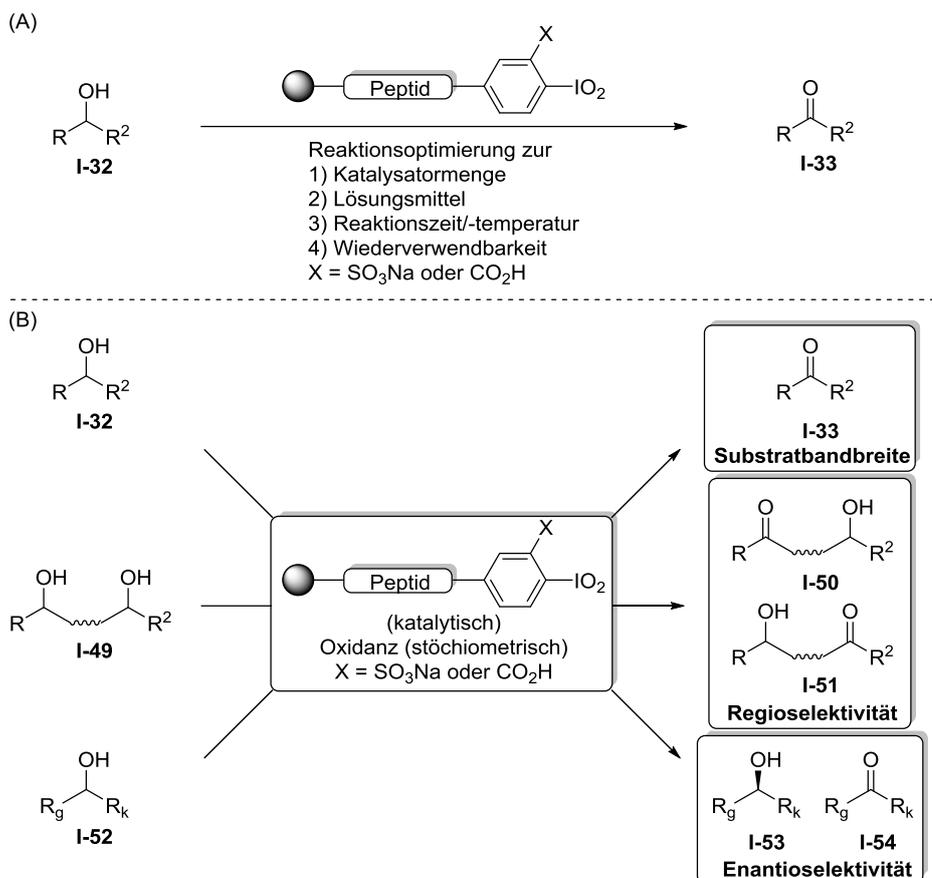
Anbindung an das Peptidrückgrat vorgesehen, wodurch die Anzahl der nicht-automatisierbaren Schritte deutlich verkürzt werden sollte. Die beiden Verbindungen sollten theoretisch aus drei verschiedenen Substraten **I-46** – **I-48** aufzubauen sein und unterscheiden sich letztendlich nur im Rest, welcher für die Verknüpfung mit der Aminosäure genutzt werden sollte (Schema 7).



Schema 7: Mögliche Ansatzpunkte zur Synthese der festphasengebundenen Katalysatoren.

Nach der erfolgten Synthese verschiedener Katalysatoren sollten verschiedene Reaktivitäten genauer untersucht werden. Dazu sollte zunächst eine Reaktionsoptimierung stattfinden, welche sich vor allem mit der genutzten Katalysatormenge, geeigneten Lösungsmitteln sowie Reaktionstemperaturen/-zeiten als auch der Wiederverwendbarkeit des Katalysators auseinandersetzt (Schema 8A). Daraufhin sollte der Hauptfokus auf der einsetzbaren Substratbandbreite liegen und sowohl verschiedene Reste als auch Schutzgruppen in den zu oxidierenden Substraten **I-32** abdecken. Des Weiteren sollte eine mögliche Regioselektivität bei der Oxidation von Diolen **I-49** untersucht werden. Diese Regioselektivität sollte durch das chirale Peptidrückgrat induziert werden. Zu diesem Zweck sollten mehrere Katalysatorsysteme aufgebaut werden, welche sich aus verschiedenen Aminosäuren zusammensetzen. Ebenfalls ist eine nähere Betrachtung einer möglichen Enantioselektivität in Form einer kinetischen Racematspaltung an Substraten wie **I-52** genauer zu untersuchen. Für diese

Reaktion könnten in der Theorie die gleichen Katalysatoren genutzt werden, wie sie auch bei der regioselektiven Oxidation zum Einsatz kommen sollten (Schema 8B).



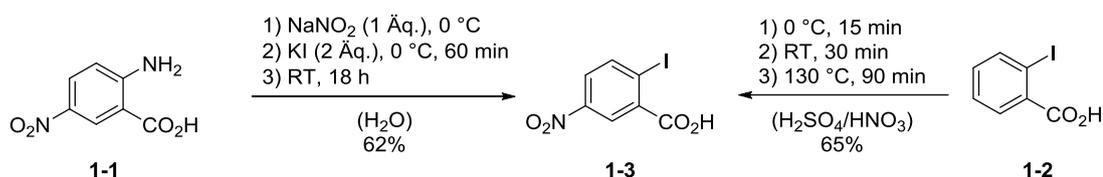
Schema 8: Zu untersuchende Anwendungsbereiche der Katalysatoren.

Die Synthese des IBX-Analogons sollte zunächst priorisiert werden. Diese Entscheidung konnte auf zwei Gesichtspunkte zurückgeführt werden. Die Eigenschaften von IBX und seinen Derivaten sind bereits sehr gut untersucht und deren Synthese sollte in vielen Punkten leichter zu handhaben sein als die jeweiligen Sulfonsäureanaloge *in puncto* Reinigung, Löslichkeit und Zugang zu den Ausgangsmaterialien. Nach der Etablierung einer geeigneten Methode zur Synthese und Verwendung der Katalysatoren sollte der Fokus auf die Herstellung und Nutzung des IBS-basierten Systems verschoben werden, da dieses System ein deutlich höheres Oxidationspotential verspricht.<sup>[96,97]</sup>

### I.3. Diskussion und Ergebnisse<sup>[128]</sup>

#### I.3.1. IBX-basierte Systeme

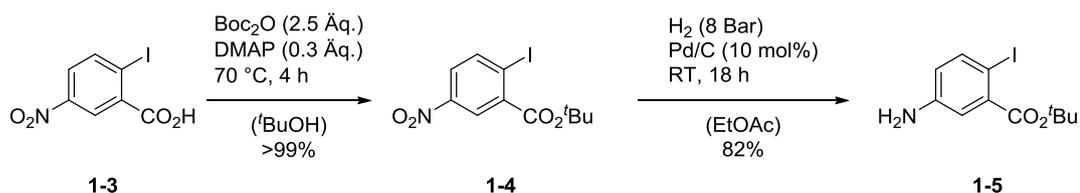
Die Synthese der ersten Zwischenstufe **1-3** konnte über zwei Methoden realisiert werden. Als Ausgangsmaterialien für diese Reaktionen wurden zum einen 2-Amino-5-nitrobenzoesäure (**1-1**) und zum anderen *ortho*-Iodbenzoesäure (**1-2**) verwendet (Schema 9).



Schema 9: Syntheseroute der nitrierten Iodverbindung (**1-3**).

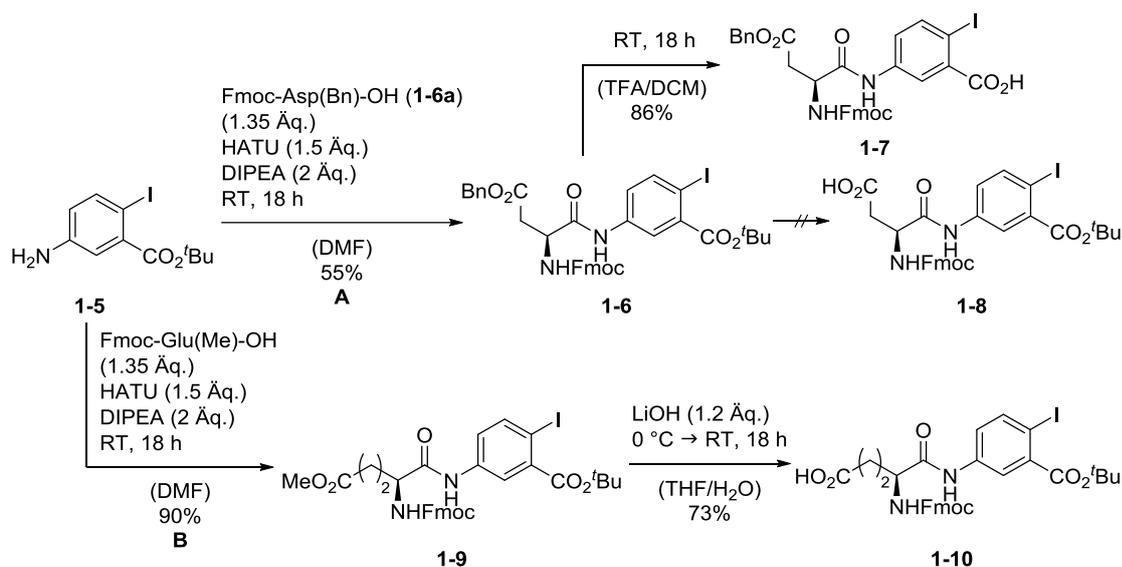
Ausgehend von der 2-Amino-5-nitrobenzoesäure (**1-1**) wurde eine *Sandmeyer*-ähnliche Reaktion<sup>[129]</sup> durchgeführt, welche das Anilin selektiv in das Aryliodid in 62% Ausbeute überführen konnte.<sup>[130]</sup> Eine aromatische Nitrierung der *ortho*-Iodbenzoesäure (**1-2**) in einer Mischung aus Salpeter- und Schwefelsäure wurde ebenfalls für die Synthese der Zielverbindung genutzt.<sup>[131]</sup> Diese Methode führte in 65% Ausbeute zum gezeigten Produkt. Die aromatische Nitrierung wurde bei der Hochskalierung als Methode der Wahl präferiert. Grund dafür war die Verfügbarkeit des Ausgangsmaterials **1-2** sowie die deutlich leichtere Reaktionsführung, welche es erlaubte, die Ansatzgröße auf bis zu zehn Gramm Startmaterial zu erhöhen.

Der weitere Syntheseplan sah eine Schützung der Carbonsäurefunktion und anschließende Reduktion der Nitroverbindung zum Anilin vor. Die Einführung der *tert*-Butylschutzgruppe gestaltete sich als schwieriger als zunächst angenommen. Dazu wurden verschiedene Aktivierungsreagenzien, unter anderem DCC, SOCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und DMAP, untersucht, welche jedoch keine oder nur unbefriedigende Ergebnisse lieferten. Letztlich konnten adäquate Bedingungen<sup>[132]</sup> gefunden werden, welche die Substanz **1-4** in quantitativen Ausbeuten liefern konnte (Schema 10).



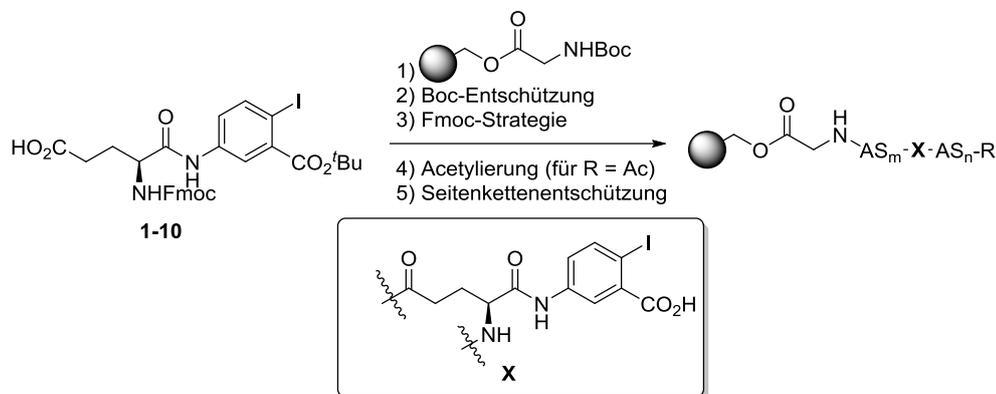
Schema 10: Synthese des Anilinderivats **1-5** via *tert*-Butylschützung und anschließender Reduktion.

Die Reduktion der Nitrogruppe konnte unter Standardbedingungen mit katalytischen Mengen Palladium auf Kohle und 8 Bar Wasserstoffdruck in einer Ausbeute von 82% durchgeführt werden. Das gebildete Produkt **1-5** stellte sich jedoch als relativ empfindlich gegenüber höheren Temperaturen und hohen Konzentrationen heraus, wodurch die Isolierung der Reinsubstanz immer mit der Bildung von Nebenprodukten einherging. Daher wurde stattdessen der Gehalt einer etherischen Lösung mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt, um im Folgenden die geplante Peptidkupplung durchzuführen (Schema 11).



Schema 11: Umsetzung des Anilinderivates **1-5** unter Peptidkuppelungsbedingungen und anschließende Entschützung. Ausgehend von Verbindung **1-5** wurden zwei verschiedene Routen untersucht. Der wesentliche Unterschied lag in der Nutzung verschiedener Schutzgruppen für die Carbonsäurefunktion. Zuerst wurde die Anilinverbindung **1-5** mit der Fmoc- und benzylgeschützten Asparaginsäure **1-6a** umgesetzt (Route **A**). Dabei konnte mit HATU und DIPEA in DMF eine Ausbeute von 55% erzielt werden. Das gebildete Dipeptid **1-6** sollte selektiv benzylentschützt werden. Allerdings konnten weder die bekannten Standardmethoden, z.B. Hydrogenolyse mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle, noch Verseifung mit Lithiumhydroxid eine selektive Entschützung der Benzylgruppe gewährleisten. Lediglich eine Entschützung der *tert*-Butylgruppe konnte mit 50%iger TFA in Dichlormethan durchgeführt werden. Das *ortho*-Iodobenzoesäurederivat **1-7** konnte in einer Ausbeute von 86% erhalten werden. Diese Bedingungen wurden im späteren Verlauf ebenfalls für die Entschützung auf der festen Phase genutzt. Alternativ wurde die Peptidkupplung mit Fmoc- und methylgeschützter Glutaminsäure durchgeführt (Route **B**). Unter identischen Bedingungen zur vorherigen Route konnten deutlich bessere

Ausbeuten von bis zu 90% erzielt werden. Die Produkte dieser Amidkupplungen zeigten keinerlei Stabilitätsprobleme hinsichtlich Temperatur oder Konzentration und konnte problemlos als Reinsubstanz erhalten werden. Darüber hinaus konnte die nachfolgende Entschützung der Methylgruppe der Verbindung **1-9** selektiv in Ausbeuten bis 73% durchgeführt werden. Durch den Einsatz von leicht überstöchiometrischen Mengen Lithiumhydroxid wurde selektiv die Methylgruppe entschützt. Eine Entfernung der *tert*-Butyl- oder Fmoc-Gruppe konnte nicht beobachtet werden. Mit der entschützten Carbonsäure **1-10** zur Hand konnten die ersten Festphasenkatalysatoren synthetisiert und schließlich auf ihr Oxidationspotenzial getestet werden. Dabei wurden die Katalysatoren über Peptidkupplungen mittels Fmoc-Strategie am Syntheseroboter hergestellt (Schema 12).



Schema 12: Synthese der festphasengebundenen Katalysatoren durch Fmoc-Strategie; AS = Aminosäure; R = Fmoc oder Ac.

Ausgehend von der Beladung des unbehandelten Harzes und der molaren Masse des synthetisierten Peptids konnte nach Formel (1) die theoretische Beladung des synthetisierten Harzes ermittelt werden.<sup>[133]</sup> Dies wurde exemplarisch für das Peptid IN001 (Tabelle 1) durchgeführt (Formel (2)).

$$(1) \quad L \left( \frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) = B \left( \frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) \cdot \frac{1000}{[1000 + (B \cdot (M - P))]}$$

L = theoretische Beladung des Harzes nach der Synthesesequenz; B = Beladung des unbehandelten Harzes in mmol/g; M = Molgewicht der Aminosäuresequenz (mit Schutzgruppen) in g/mol; P = Molgewicht des Abspaltungsproduktes nach der ersten Kupplung in g/mol.

$$(2) \quad 0.73 \frac{\text{mmol}}{\text{g}} = 2.0 \frac{\text{mmol}}{\text{g}} \cdot \frac{1000}{[1000 + (2.0 \cdot (994 - 118))]}$$

Bei einer Beladung des Harzes von 2.0 mmol/g, einer Molmasse der Aminosäuresequenz von 994 g/mol und der Molmasse des Abspaltungsprodukts von 118 g/mol ('BuOC(=O)OH) konnte eine theoretische Beladung von 0.73 mmol/g Harz berechnet werden. Analog konnten die theoretischen Beladungen der anderen Sequenzen berechnet werden (Tabelle 1).

Die reale Beladung wurde ebenfalls näherungsweise ermittelt. Dazu wurden Proben der Harze vor dem Schritt der finalen Acetylierung entnommen. Diese wurden gesondert in einer Küvette Fmoc-entschützt und die überstehende Lösung auf ihre Absorption bei 289.8 nm untersucht. Aus der Formel (3) konnte somit auf die tatsächliche Beladung geschlossen werden.<sup>[134]</sup> Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

$$(3) \quad \text{Beladung} \left( \frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) = \frac{\text{Abs}_{289.8\text{nm}} \cdot 10^6 \cdot V \cdot D}{\epsilon_{289.8\text{nm}} \cdot m \cdot l}$$

$\text{Abs}_{289.8\text{nm}}$  = gemessene Absorption bei 289.8 nm;  $10^6$  = Umrechnungsfaktor (mol auf mmol; mg auf g);  $V$  = Probenvolumen [L],  $D$  = Verdünnungsfaktor;  $\epsilon_{289.8\text{nm}}$  = Absorptionskoeffizient = 6089 [L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>];  $m$  = Einwaage der Probe [mg] und  $l$  = Optische Weglänge [cm].

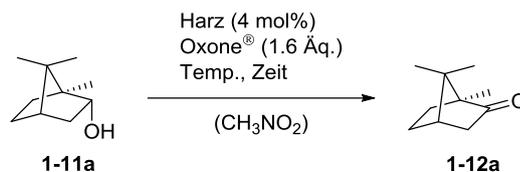
Tabelle 1: Vom Boc-Glycin-Merrifieldharz ausgehend synthetisierte Peptide und deren theoretische und reale Beladung.

Peptid	Sequenz (Harz-C → N)	theor. Beladung [mmol/g]	reale Beladung [mmol/g]
IN001	GAAAAX-Fmoc	0.73	0.37
IN002	GAAXAA-Ac	0.84	0.46
IN003	GXAAAA-Ac	0.84	0.46
IN007	GAAAAX-Ac	0.84	0.46

mit **X** = hergestellte unnatürliche Aminosäure und Katalysator.

Mit den verschiedenen Peptiden konnte im weiteren Verlauf das Oxidationspotenzial sowie die Wiederverwendbarkeit genauer untersucht werden. Dazu wurde die Oxidation von L-(-)-Borneol (**1-11a**) zu Campher (**1-12a**) als Testreaktion verwendet. Untersucht wurden unter anderem der Einfluss von Temperatur, Zeit und Katalysatormenge, als auch verschiedene Lösungsmittel (Tabelle 2).

Tabelle 2: Test verschiedener Reaktionsbedingungen und Positionen des Katalysators in der Aminosäuresequenz.

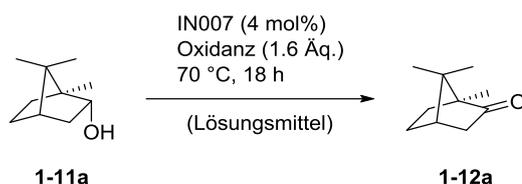


Eintrag	Harz	Temperatur[°C]	Zeit[h]	Umsatz[%] <sup>[b]</sup>
1	IN001 <sup>[a]</sup>	90	6	92
2	IN001	80	6	100
3	IN002	80	6	85
4	IN003	80	6	42
5	IN001 <sup>[a]</sup>	70	18	92
6	IN002 <sup>[a]</sup>	70	18	44
7	IN003 <sup>[a]</sup>	70	18	18
8	---	70	18	5

[a] = 2 mol%; [b] = bestimmt via GC-FID (kalibriert).

Die Ergebnisse aus Tabelle 2 zeigten einen klaren Trend. Die Position der unnatürlichen Aminosäure **X** war entscheidend für das Oxidationspotenzial des Katalysators. So wurde der Umsatz des Eduktes drastisch reduziert, je näher die unnatürliche Aminosäure an die feste Phase gesetzt wurde. Dies zeigen vor allem die Einträge 4 und 7. Ein Test auf eine Hintergrundreaktion, hervorgerufen durch das Oxidanz selber, wurde ebenfalls durchgeführt (Eintrag 8). Dabei konnte eine Produktbildung nur in geringen Mengen beobachtet werden. Somit ist die Bildung des Oxidationsproduktes nur auf den zugesetzten Katalysator zurückzuführen. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde im Folgenden der Einfluss des Lösungsmittels sowie der Einsatz verschiedener Oxidationsmittel genauer untersucht. Dabei wurden die Bedingungen aus Eintrag 5 als Standardbedingungen gewählt. Grund für diese Entscheidung war zum einen die Nutzung von niedrigeren Temperaturen im Vergleich zu Eintrag 1 und zum anderen die verlängerte Reaktionszeit von 18 Stunden, welche einen geringeren präparativen Aufwand erlaubte. Lediglich die Menge des Harzes wurde auf 4 mol% angehoben (Tabelle 3). Das eingesetzte Harz IN007, welches die gleiche Aminosäuresequenz beinhaltet wie das IN001, wurde etwas modifiziert, indem die Fmoc-Schutzgruppe am *N*-Terminus durch eine Acetylschutzgruppe ersetzt wurde. Dadurch sollte sowohl die theoretische Beladung gesteigert werden, als auch die Stabilität des Katalysators, respektive der Schutzgruppe, deutlich erhöht werden.

Tabelle 3: Untersuchung zum Einfluss des Lösungsmittels sowie verschiedener Oxidationsmittel auf den Reaktionsumsatz.



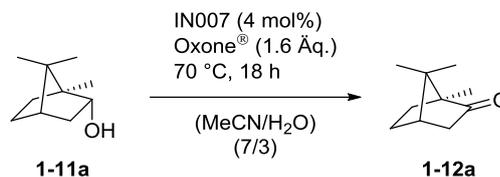
Eintrag	Oxidanz	Lösungsmittel	Umsatz[%] <sup>[a]</sup>
1	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	0
2	TBHP	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	0
3	TPPP	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	100
4	TPPP	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	93 <sup>[b]</sup>
5	Oxone <sup>®</sup>	MeCN/H <sub>2</sub> O (2/1)	100
6	Oxone <sup>®</sup>	MeCN/H <sub>2</sub> O (7/3)	100
7	Oxone <sup>®</sup>	MeCN/H <sub>2</sub> O (8/2)	99
8	Oxone <sup>®</sup>	MeCN/H <sub>2</sub> O (9/1)	90
9	Oxone <sup>®</sup>	MeCN/H <sub>2</sub> O (95/5)	86
10	Oxone <sup>®</sup>	MeCN/H <sub>2</sub> O (7/3)	11 <sup>[b]</sup>

[a] = bestimmt via GC-FID (kalibriert); [b] = ohne Katalysator-Harz.

Die Nutzung von Wasserstoffperoxid (Eintrag 1), als auch von *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) (Eintrag 2), führte nicht zur gewünschten Produktbildung. Lediglich der Einsatz von Tetraphenylphosphoniumhydrogenperoxosulfat (TPPP), welches auch als organisches Oxone<sup>®</sup> bezeichnet wird, zeigte vollen Umsatz zum Oxidationsprodukt (Eintrag 3). Allerdings bestätigte ein Test ohne Einsatz von Katalysator schnell die Vermutung, dass TPPP selbst ebenfalls das Potenzial zur Oxidation von Alkoholen besaß (Eintrag 4). Somit konnte diese Methode für nachfolgende Versuche nicht genutzt werden. Die Nutzung von Oxone<sup>®</sup> als Oxidationsreagenz zeigte somit das größte Potenzial und wurde aus diesem Grund als Standardreagenz für die Untersuchung verschiedener Lösungsmittelzusammensetzungen genutzt. Dabei zeigte sich eine klare Tendenz. Durch den Zusatz von Wasser als Lösungsmittel konnte eine quantitative Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 5). Auch bei niedrigeren Wasseranteilen im Lösungsmittelgemisch konnte eine annähernd quantitative Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 6 und 7). Lediglich bei Wasserteilen unter 10% konnte keine vollständige Umsetzung beobachtet werden (Eintrag 8 und 9). Vermutlich kann ein Teil des in Acetonitril unlöslichen Oxone<sup>®</sup> vom Wasser gelöst werden und somit zur Oxidation genutzt werden. Ebenfalls ein Test auf eine mögliche Hintergrundreaktion zeigte positive Resultate. Lediglich 11% des Produktes konnten nach beendeter Reaktion gefunden werden (Eintrag 10). Die Oxidation des Substrates ist somit hauptsächlich durch

den Katalysator bedingt. Auf der Basis dieser Erkenntnisse wurde im nächsten Schritt die Wiederverwendbarkeit des Katalysators untersucht (Tabelle 4).

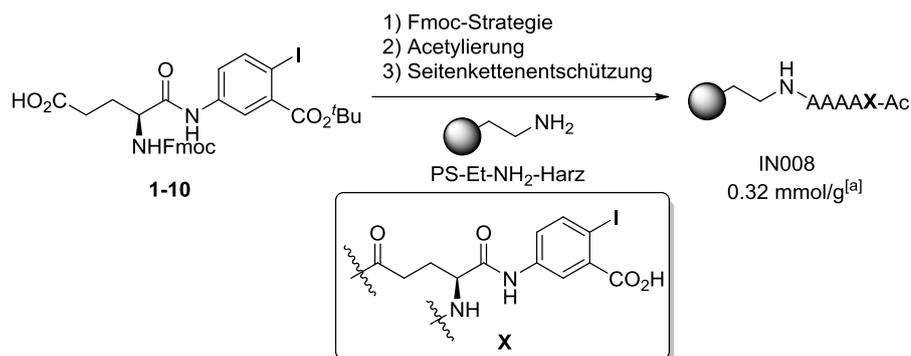
Tabelle 4: Untersuchung zur Wiederverwendbarkeit des Harzes.



Eintrag	Harzzyklus	Umsatz[%] <sup>[a]</sup>
1	1	100
2	2	82
3	3	32
4	4	18
5	5	15

[a] = bestimmt via GC-FID (kalibriert).

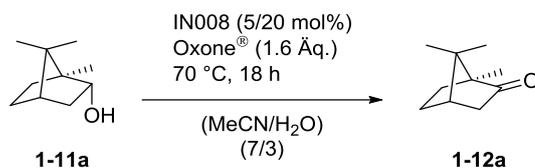
Bei der erneuten Benutzung des Harzes zeigte sich bereits beim zweiten Zyklus ein leichter Verlust an Aktivität mit einem Umsatz von 82% (Eintrag 2). Die weitere Nutzung des gleichen Harzes führte erneut zu einem Verlust an Aktivität bzw. Produktbildung. Bereits im dritten Zyklus wurden nur noch 32% Produktbildung beobachtet (Eintrag 3). Nach dem vierten bzw. fünften Zyklus verblieb der Umsatz konstant zwischen 15% und 18% (Eintrag 4 und 5). Vermutlich war dies nur noch durch die Hintergrundreaktion bedingt. Über den Grund für diesen rapiden Abfall des Oxidationspotenzials konnte zu diesem Zeitpunkt nur spekuliert werden. Möglicherweise wurde unter den sauren Reaktionsbedingungen die Esterbindung, welche als Verbrückung zwischen Katalysator und Harz diente, gespalten. Dadurch wurde während jedes Recyclingvorganges der Katalysator aus dem Harz herausgewaschen. Eine Lösung dieses Problems konnte schnell gefunden werden. Durch den Austausch des genutzten Merrifield-Harzes zu einem Polystyrol-Ethylenamin-basiertem Harz und dem einhergehenden Wechsel zu einer Amidbindung sollte keine Abtragung des Katalysators vom Harz mehr beobachtet werden (Schema 13).



Schema 13: Synthese des festphasengebundenen Katalysators mittels Fmoc-Strategie; A = Alanin; [a] = reale Beladung.

Das neue Katalysatorsystem IN008 besaß eine theoretische Beladung von 0.64 mmol/g. Die reale Beladung wurde erneut mittels UV/VIS-Spektroskopie bestimmt. Hierbei ergab sich ein Wert von 0.32 mmol/g. Somit konnten die Tests zur Wiederverwendbarkeit des Katalysators erneut an L-(-)-Borneol (**1-11a**) durchgeführt werden. Es wurden identische Bedingungen zu vorhergegangenen Versuchen gewählt. Lediglich die Menge an Katalysator wurde geringfügig variiert (Tabelle 5).

Tabelle 5: Wiederverwendbarkeitstest des neuen Katalysators.

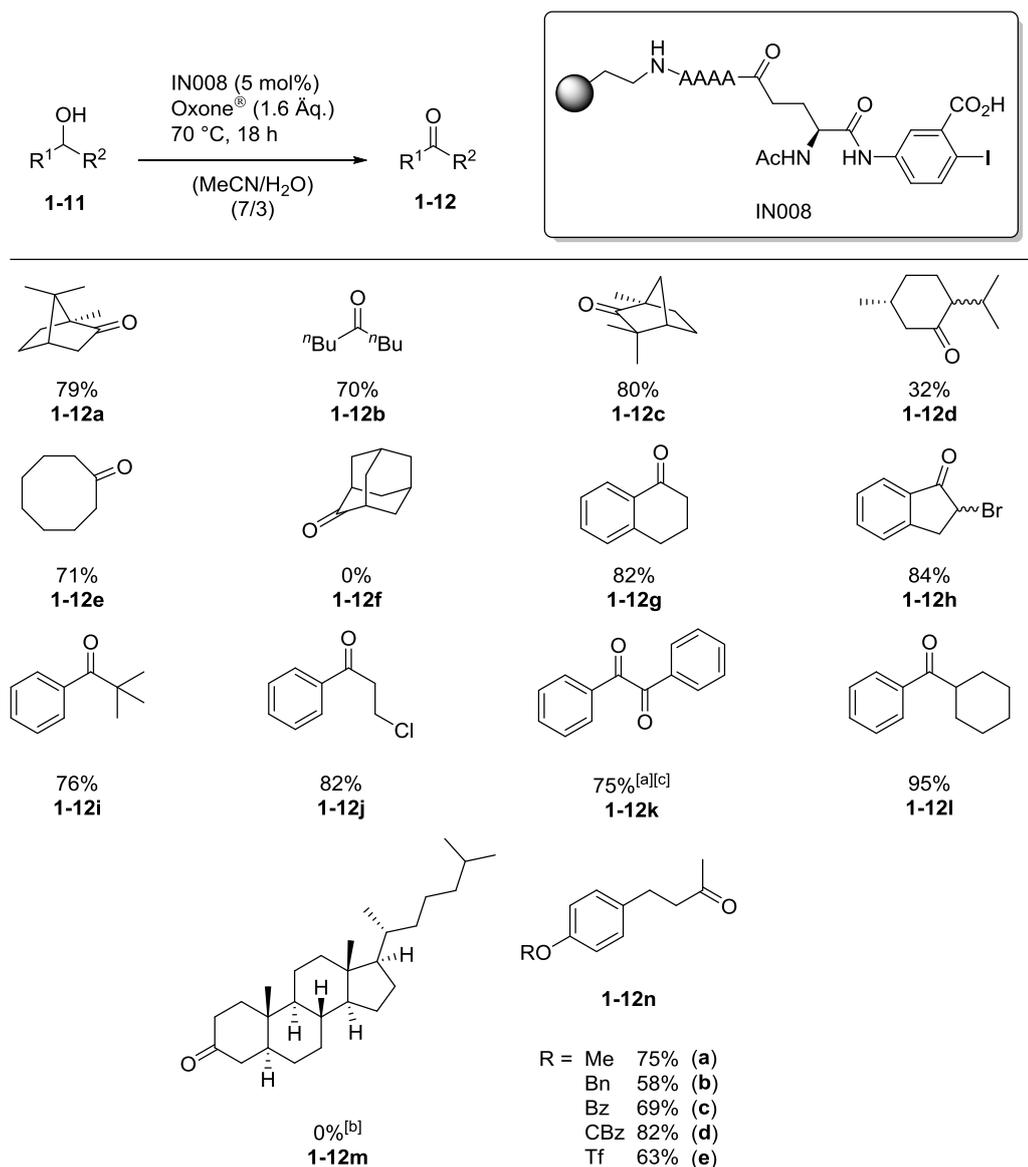


Eintrag	IN008[mol%]	Harzzyklus	Umsatz[%] <sup>[a]</sup>
1	5	1	100
2	5	2	100
3	5	3	100
4	5	4	100
5	5	5	82
6	5	6	71
7	20	1	100
8	20	2	100
9	20	3	100
10	20	4	100
11	20	5	100

[a] = bestimmt via GC-FID (kalibriert).

Die Ergebnisse aus Tabelle 5 bestätigten die Vermutung, dass unter den gezeigten Bedingungen beim zuvor genutzten Glycin-Merryfield-Harz (IN007) eine Hydrolyse der Esterbindung stattfand. Dieser Verlust an Aktivität war bei dem verbesserten System mit einer Amidbindung in dem Ausmaß nicht mehr zu erkennen. Bei einer Katalysatormenge

von 5 mol% konnten vier Zyklen mit vollem Umsatz durchgeführt werden. Ab dem fünften Zyklus war ein leichter Abfall der Aktivität zu beobachten. Dies war vermutlich auf eine geringfügige Abnutzung des Harzes zurückzuführen. Bei einer Erhöhung der Katalysatormenge auf 20 mol% konnte nach fünf Zyklen kein Abfall des Umsatzes beobachtet werden. Ausgehend von diesen Erkenntnissen wurde das Potential des Katalysatorsystems an verschiedenen Substraten getestet (Schema 14).



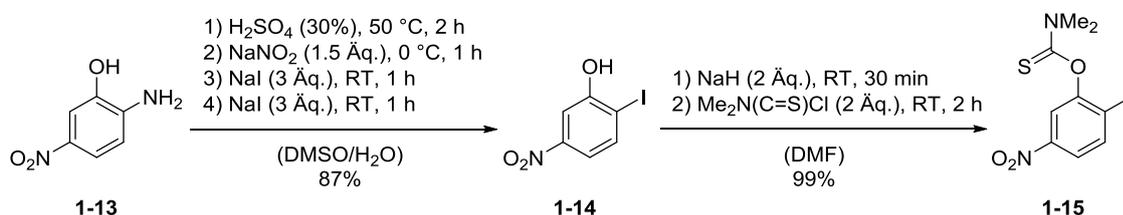
Schema 14: Oxidation von sekundären Alkoholen; [a] = 72% von Benzoin; [b] = 15 mol% Katalysator in Toluol; [c] = Oxone<sup>®</sup> (3.2 Äq.); A = Alanin.

Bei der Oxidation der sekundären Alkohole konnten bei vielen Beispielen moderate bis gute Ausbeuten erzielt werden. Die Oxidation von aliphatischen nicht benzylichen Systemen konnte in moderaten Ausbeuten durchgeführt werden (**1-12a-c** und **1-12e**). Auch die Toleranz gegenüber einiger Schutzgruppen konnte festgestellt werden und die eingesetzten Systeme mit Ausbeuten zwischen 63 und 82% umgesetzt werden

(**1-12na-ne**). Die Oxidation benzylicher Alkohole war ebenfalls in guten Ausbeuten zwischen 72% und 95% möglich (**1-12g-l**). Allerdings zeigten sich auch Limitierungen der Methode. So konnten sowohl sterisch sehr anspruchsvolle Substrate (**1-12d** und **1-12f**) als auch Steroide (**1-12m**) schlecht oder sogar gar nicht oxidiert werden. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte ein weiteres Katalysatorsystem untersucht werden, welches sich von der Iodoxybenzoesulfonsäure (IBS) ableitet. Dieses Derivat, bekannt aus den Arbeiten von *Ishihara et al.*<sup>[96,97]</sup>, erwies sich bereits als sehr potentes System im Anwendungsbereich der katalytischen Oxidationen und sollte daher vielversprechende Ergebnisse liefern.

### I.3.2. IBS-basierte Systeme

Aufgrund des deutlich stärkeren Oxidationspotenzials, welches die Substitution der Carbonsäure durch eine Sulfonsäure hervorruft<sup>[96,97]</sup>, sollten ebenfalls die IBS-basierten Systeme untersucht werden. Bedingt durch die Sulfonsäurefunktion waren diese Substrate allerdings deutlich schwieriger zugänglich und zu modifizieren. Durch diese Limitierungen musste eine Synthese in Lösung auf möglichst wenige Stufen begrenzt werden, um aufwendige Reinigungsschritte zu vermeiden. Zu Beginn wurde daher versucht, die Sulfonsäure zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese einzuführen. Für diese Sequenz eignete sich eine *Newman-Kwart-Umlagerung*.<sup>[135,136]</sup> Dabei sollte ein Thionourethan zu einem geschützten Thiophenol umgelagert werden, welches in einem späteren Zeitpunkt der Synthese, optimaler Weise auf der festen Phase, in die Sulfonsäure überführt würde. Die Synthese des Testsubstrates für die Umlagerung wurde ausgehend von 2-Amino-5-nitrophenol (**1-13**) begonnen. Eine *Sandmeyer*-ähnliche Reaktion lieferte analog zu vorherigen Synthesen das Aryliodid **1-14**.<sup>[137]</sup> Eine Schützung der phenolischen Hydroxyfunktion ergab das Testsystem **1-15** in 99% Ausbeute (Schema 15).

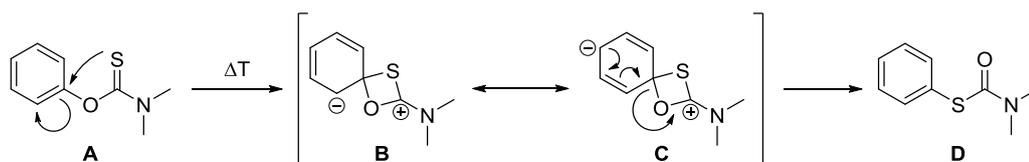


Schema 15: Synthese des Thiocarbamat **1-15**.

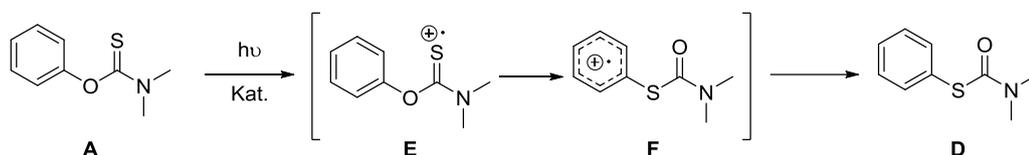
Ausgehend vom Substrat **1-15** sollten zwei Ansätze für die *Newman-Kwart-Umlagerung* untersucht werden: eine thermische und eine photochemische Variante. Der grundlegende Unterschied dieser beiden Reaktionsführungen liegt im gezeigten Übergangszustand. Während bei der thermischen Umlagerung ein Spirosystem mit einer negativen Ladung

im aromatischen Kern gebildet wird, erzeugt die photochemische Umlagerung zunächst ein Schwefelradikalkation, welches nach Umlagerung ein Arylradikalkation bildet (Schema 16).<sup>[138]</sup> Dieser Unterschied hat einen signifikanten Einfluss auf das mögliche Substitutionsmuster des aromatischen Kerns. Wohingegen bei der klassischen *Newman-Kwart*-Umlagerung Substituenten mit elektronenziehenden Effekten präferiert werden, können bei der photochemischen Umlagerung Substituenten mit elektronendonierendem Effekt genutzt werden.

thermische *Newman-Kwart*-Umlagerung

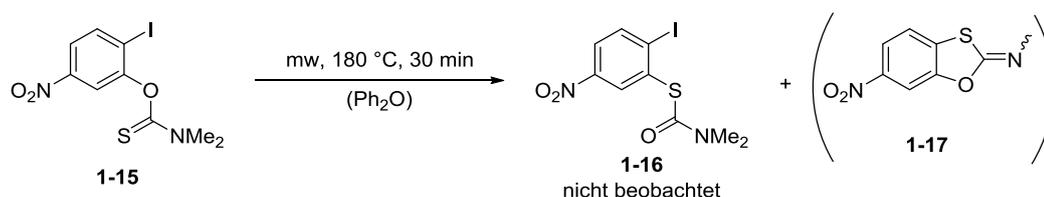


photochemische *Newman-Kwart*-Umlagerung (postulierter Mechanismus)



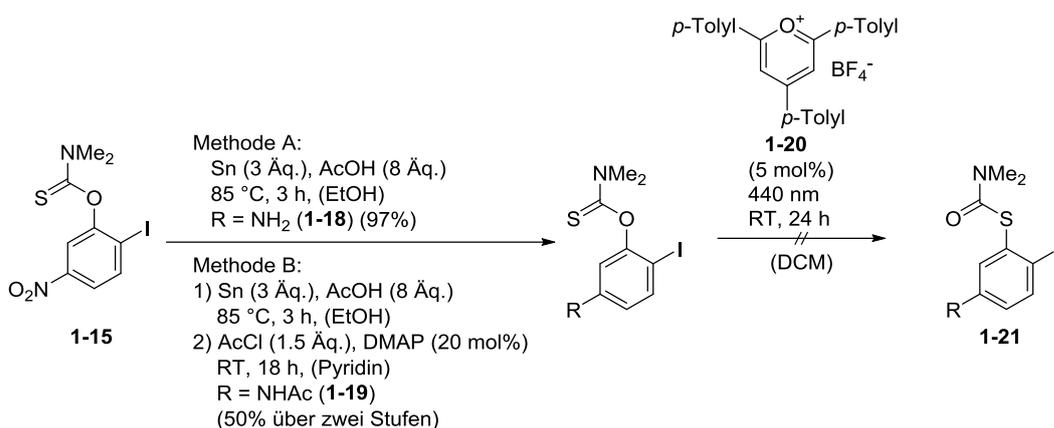
Schema 16: Mechanismus der thermischen und photochemischen *Newman-Kwart*-Umlagerung.<sup>[138]</sup>

Die thermische Umsetzung des Substrates **1-15** zeigte jedoch nicht den erhofften Effekt. So konnte keine Bildung des Umlagerungsproduktes beobachtet werden. Vermutlich wurde nur das Produkt einer *ipso*-Substitution und Demethylierung (**1-17**) isoliert (Schema 17). Eine detaillierte strukturelle Aufklärung von **1-17** wurde jedoch nicht durchgeführt, weswegen diese Struktur nur als Vorschlag angesehen werden sollte.



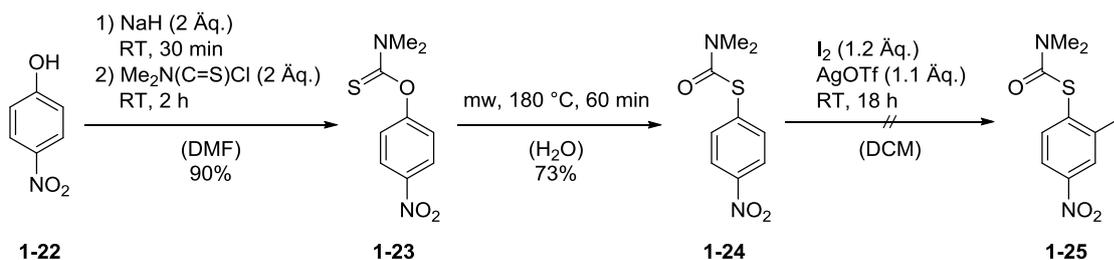
Schema 17: Versuche zur thermischen *Newman-Kwart*-Umlagerung.<sup>[139]</sup>

Die Substitution von Hitze durch Licht sollte das gewünschte Ergebnis liefern. Es wurden drei Derivate für die Umlagerung eingesetzt und unter Zugabe eines Photokatalysators **1-20** bei 440 nm bestrahlt (Schema 18).

Schema 18: Versuche zur photochemischen *Newman-Kwart-Umlagerung*.<sup>[138]</sup>

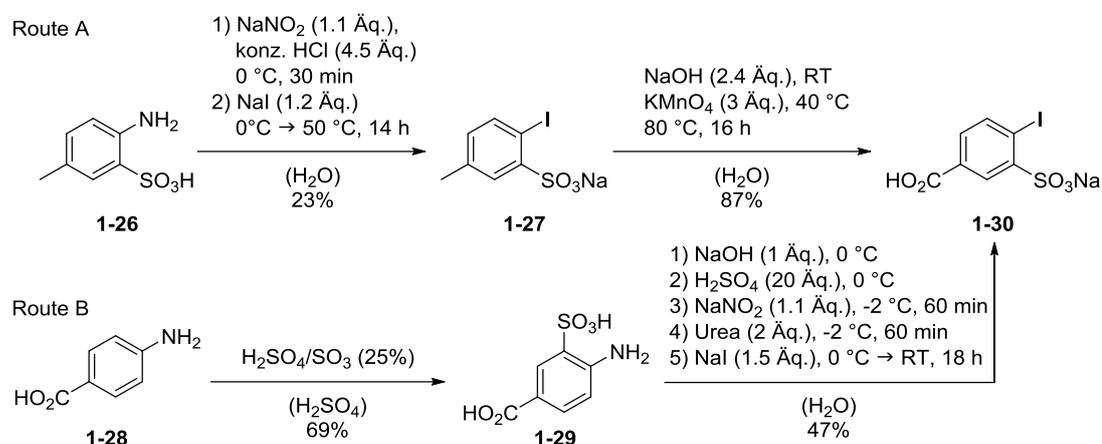
Die Umsetzung der drei Derivate für eine photochemische Umlagerung zeigte jedoch keine Produktbildung. Ein möglicher Grund für den Fehlschlag sowohl bei der thermischen als auch der photochemischen Umlagerung könnte im Substitutionsmuster des gewählten Systems gelegen haben. Ein Blick auf den Mechanismus macht deutlich, dass die Stabilisierung der Ladung im Übergangszustand am besten durch *ortho*- oder *para*-substituierte Reste erfolgen kann. Eine Substitution in *meta*-Position, wie sie im Testsystem zu finden ist, schien eine Produktbildung zu erschweren. Dieselbe Schlussfolgerung konnte ebenfalls für die photokatalysierte Reaktion gezogen werden.

Die Lösung des Problems sollte eine thermische Umlagerung an einem bereits bekannten System liefern.<sup>[140]</sup> Durch eine spätere Einführung des aromatischen Iods hätten eventuelle Substitutionen ausgeschlossen werden können (Schema 19).

Schema 19: Thermische *Newman-Kwart-Umlagerung* und Versuch zur späteren Einführung des Iods.

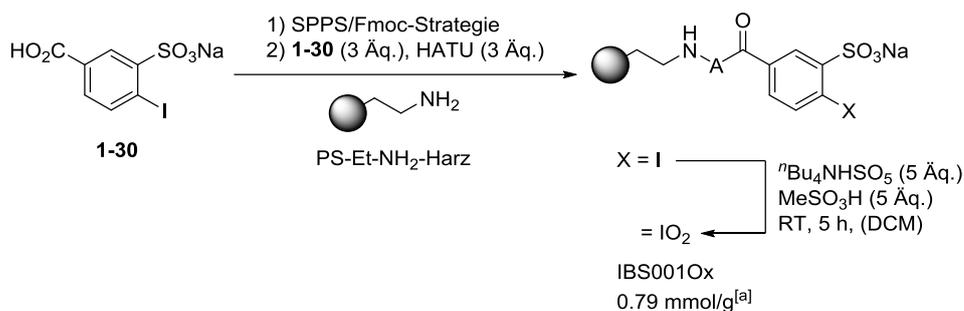
Die Schützung des Phenols **1-22** konnte unter bereits zuvor genutzten Bedingungen in 90% Ausbeute durchgeführt werden und lieferte das Thionourethan **1-23**. Die thermische Umlagerung war ebenfalls erfolgreich und lieferte das benötigte Thiolourethan **1-24** in einer Ausbeute von 73%. Allerdings konnte die Einführung des Iods an den aromatischen Kern nicht bewerkstelligt werden. Hierbei wurde kein Umsatz des eingesetzten Substrates **1-24** beobachtet.

Die Einführung der Sulfonsäure zu einem späten Zeitpunkt der Synthese schien also nicht zielführend. Daher wurde eine neue Strategie verfolgt, bei der die Sulfonsäure direkt zu Beginn oder sehr früh eingeführt wurde. Es wurden zwei verschiedene Routen untersucht (Schema 20).



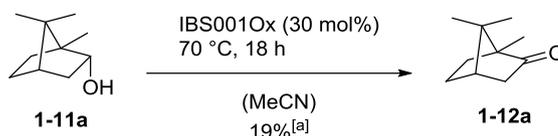
Schema 20: Synthese des IBS-Bausteins **1-30** zur Verwendung auf der festen Phase.

Route A wurde mit der Umsetzung der Aminosulfonsäure **1-26** begonnen. Dabei wurde im ersten Schritt eine *Sandmeyer*-ähnliche Reaktion zur Einführung des Iods durchgeführt.<sup>[97]</sup> Das Produkt **1-27** konnte nur in geringen Ausbeuten von 23% erhalten werden. Eine abschließende Oxidation der Methylgruppe lieferte den benötigten Baustein **1-30** für die Festphasensynthese. Alternativ wurde die Route B ausgehend von 4-Aminobenzoesäure (**1-28**) untersucht. Im ersten Schritt konnte die Sulfonsäure in *ortho*-Position zum Amin erfolgreich in 69% Ausbeute eingebaut werden. Eine abschließende *Sandmeyer*-ähnliche Reaktion lieferte ebenfalls die Iodbenzolsulfonsäure **1-30** für die Festphasensynthese in einer Ausbeute von 47%.<sup>[57]</sup> Route B wurde in späteren Hochskalierungen als Methode präferiert, da die Gesamtausbeute mit 32% etwas besser war wie die für Route A. Mit dem Baustein **1-30** konnte nachfolgend die Festphasensynthese durchgeführt werden. Grundlegender Unterschied zur bereits erwähnten Methode war die Position des späteren Katalysators **1-30**. Dieser sollte zunächst nicht im Peptidrückgrat eingebaut werden, sondern als letzte Funktionalität den *N*-Terminus des Peptides abschließen. Diese Vorgehensweise ersetzte somit auch die vorher notwendige Acetylierung. Somit konnte ein größerer Abstand zum Harz gewährleistet werden, welcher, aus bereits gezeigten Ergebnissen abgeleitet, den größten Effekt auf die Aktivität haben sollte. Diese Vermutung konnte in späteren Untersuchungen bestätigt werden. Eine Voroxidation des Iods auf der festen Phase unter etablierten Bedingungen nach *Rademann et al.*<sup>[99]</sup> lieferte schlussendlich die aktive Iod(V)-Spezies (Schema 21).



Schema 21: Einführung der Sulfonsäure **1-30** an die feste Phase; A = Alanin; [a] = theoretische Beladung.

Die Beladung von 0.79 mmol/g ist nur theoretischer Natur, welche durch die Formel (1) berechnet wurde. Die reale Beladung wurde an diesen Systemen direkt über die Menge an aktiver Spezies auf dem Harz ermittelt. Dazu wurde das Harz mit einem sekundären Alkohol zusammen gegeben und unter Ausschluss eines externen Oxidanz umgesetzt (Schema 22).



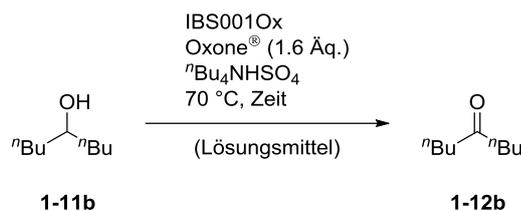
Schema 22: Bestimmung der Beladung des Harzes; [a] = bestimmter Umsatz mittels GC-FID (kalibriert).

Bei der gezeigten Reaktion konnte das Produkt **1-12a** mit einem Anteil von 19% gefunden werden. Bei einer realen Beladung von 100% bezogen auf die Theorie hätte ein Umsatz von 30% gefunden werden müssen. Für einen Umsatz von 19% ergab sich somit ein Wert von 65% realer Beladung zu theoretischer Beladung, wodurch diese von 0.79 mmol/g auf 0.51 mmol/g korrigiert werden musste. Diese Methode der Beladungsbestimmung hatte den signifikanten Vorteil, dass sie in direkter Korrelation zur Menge an Iodoxybenzolsulfonsäure (IBS001Ox) auf der festen Phase stand. Die Methode zur Bestimmung über UV/VIS kann diese Information nur liefern, wenn die unnatürliche Aminosäure mit dem Präkatalysator, welche die Fmoc-Gruppe enthält, am *N*-Terminus gebunden ist. Unter der Prämisse, dass die Oxidation des Iodids quantitativ durchgeführt werden konnte, bot die Oxidationsmethode somit die Möglichkeit einer positionsunabhängigen realen Beladungsbestimmung.

Bevor nun die Wiederverwendbarkeit des Harzes getestet wurde, sollte erneut eine Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Dies hatte den Grund, da zum einen die Lösungsmittelmischung mit Wasser und Acetonitril für viele Substrate nicht optimal war. Zum anderen ging aus Untersuchungen von *Ishihara et al.* hervor, dass die Verwendung eines Phasentransferkatalysators (PTC), in diesem Fall

Tetrabutylammoniumhydrogensulfat ( ${}^n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ ), einen positiven Effekt auf die Oxidation von Alkoholen durch IBS hat.<sup>[96]</sup> Dies ist vermutlich auf die Bildung von sehr gut löslichem  ${}^n\text{Bu}_4\text{NHSO}_5$ , welches aus der Umsalzung von im Oxone<sup>®</sup> enthaltenen  $\text{KHSO}_5$  entsteht, zurückzuführen.<sup>[123]</sup> Daher wurde zunächst eine Variation des Lösungsmittels und der Reaktionszeit, ebenso wie die Menge an zugesetztem PTC und Katalysatormenge durchgeführt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Oxidation mit festphasengebundenem IBS-Systemen.



Eintrag	IBS001Ox[mol%]	${}^n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ [mol%]	Zeit[h]	Lösungsmittel	Umsatz <sup>[a]</sup>
1	2.5	0	2	MeCN	6
2	2.5	0	2	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	9
3	2.5	10	2	MeCN	57
4	2.5	10	2	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	37
5	2.5	20	2	MeCN	97
6	2.5	30	2	MeCN	98
7	1	30	4	MeCN	91
8	1	40	4	MeCN	98
9	0.2	40	24	MeCN	91
10	0	40	4	MeCN	6

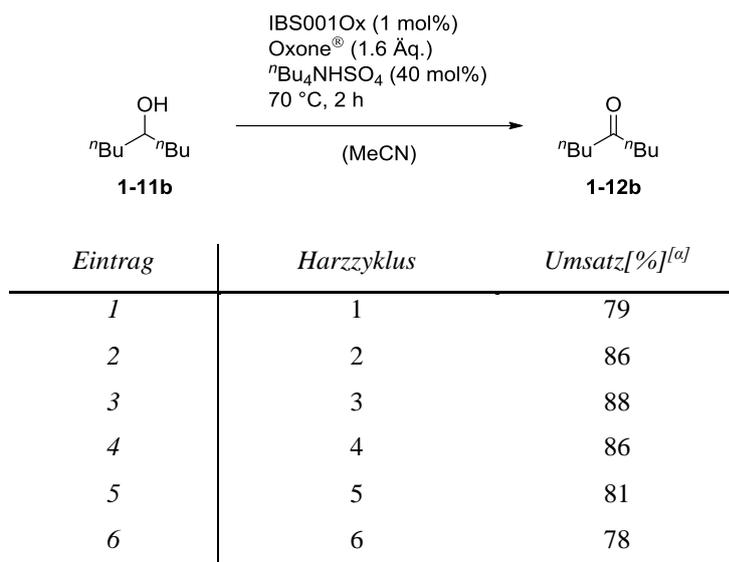
[a] = bestimmt über GC-FID (kalibriert).

Die Verwendung von 2.5 mol% Katalysator ohne Zusatz von PTC zeigte nur einen sehr niedrigen Umsatz von 6-9% in Acetonitril bzw. Nitromethan (Einträge 1 und 2). Schon bei einer Menge von 10 mol% PTC konnte eine deutliche Steigerung des Umsatzes auf 57% für Acetonitril beobachtet werden (Eintrag 3). Für weitere Untersuchungen wurde daher Acetonitril als Standardlösungsmittel gewählt. Eine Erhöhung der PTC-Beladung auf 30 mol% brachte fast vollständigen Umsatz nach zwei Stunden Reaktionszeit (Eintrag 6). Daher wurde im nächsten Schritt die Katalysatormenge auf 1 mol% herabgesetzt und die Reaktionszeit auf vier Stunden erhöht. Dabei konnte ein Umsatz von 91% beobachtet werden (Eintrag 7). Eine finale Erhöhung der PTC-Beladung auf 40 mol% (Eintrag 8) brachte einen identischen Umsatz zu Eintrag 6. Erwähnenswert ist das in Eintrag 9 dargestellte Ergebnis. Mit einer Katalysatormenge von nur 0.2 mol% konnte nach 24 Stunden ein Umsatz von 91% festgestellt werden. Anhand dieser Daten (Eintrag 9) wurde eine *turnover number* (TON) von  $4.55 \times 10^2$  erreicht. Die

entsprechende *turnover frequency* (TOF) belief sich somit auf einen Wert von  $5.3 \times 10^{-3}$  Hz. Für die meisten relevanten industriellen Anwendungen liegen diese beiden Werte bei  $\text{TON} = 10^6 - 10^7$  und  $\text{TOF} = 10^{-2} - 10^2$  Hz ( $10^3 - 10^7$  Hz für Enzyme).<sup>[141]</sup> Die Testreaktion ohne Zusatz von Katalysator und 40 mol% PTC generierte nur einen sehr niedrigen Umsatz von 6% nach vier Stunden (Eintrag 10).

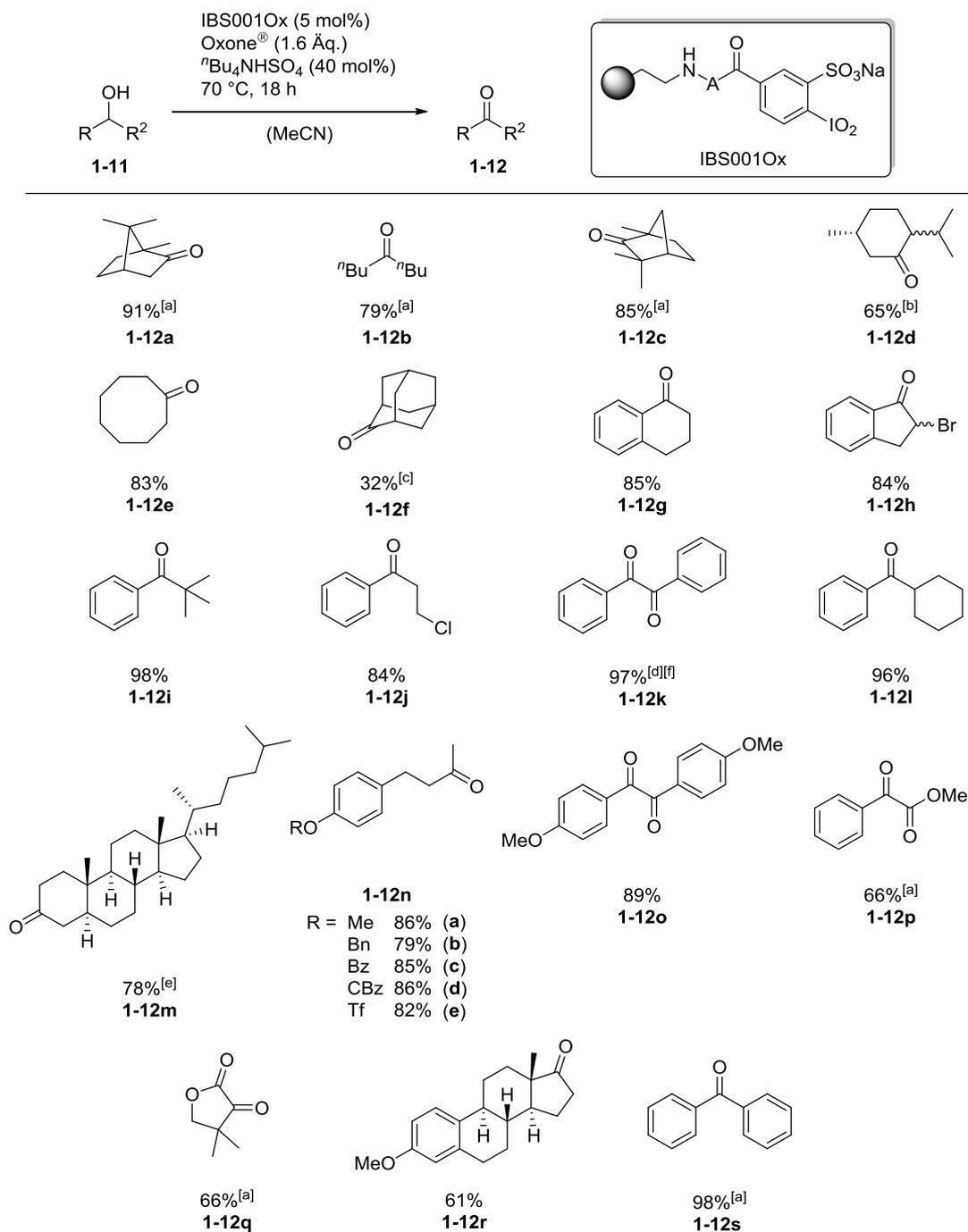
Ausgehend von diesen Ergebnissen konnten im weiteren Verlauf Tests für die Wiederverwendbarkeit des Harzes durchgeführt werden. Die Reaktion wurde für zwei Stunden und mit einer Katalysatormenge von 1 mol% durchgeführt. Diese Bedingungen lieferten zwar keinen vollständigen Umsatz zum Produkt, ermöglichten aber die einfache Visualisierung von Schwankungen, bzw. eines rapiden Abfalls der Aktivität. Bei einem durchgehenden Umsatz von 100% wäre dies nicht ohne weiteres möglich gewesen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Untersuchung zur Wiederverwendbarkeit des IBS-basierten Harzes.



[a] = bestimmt via GC-FID (kalibriert).

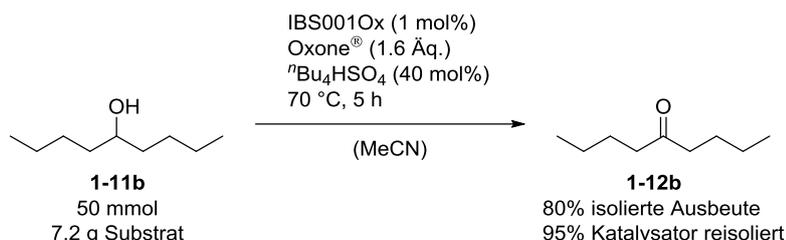
Das verwendete Harz zeigte innerhalb der sechs durchgeführten Zyklen keinen nennenswerten Verlust an Aktivität. So bewegen sich die gemessenen Umsätze von 78-88% durchaus im Rahmen des Fehlers der Reaktion selber (z.B. Wägefehler, Verlust beim Überführen und Waschen des Harzes). Diese Ergebnisse ließen eine deutlich höhere Aktivität des Katalysatorsystems im Vergleich zu den IBX-basierten Systemen bereits erahnen. Somit konnte nun ein Überblick über die Substrattoleranz gewonnen werden. Dazu wurde eine breite Auswahl an sekundären Alkoholen mit Hilfe des Katalysators oxidiert. Die Katalysatormenge wurde dabei auf 5 mol% angehoben und Reaktionszeiten zwischen drei und 72 Stunden gewählt (Schema 23).



Schema 23: Oxidation verschiedener sekundärer Alkohole mit festphasengebundenem IBS; [a] = 3 h; [b] = 24 h; [c] = 72 h in Aceton; [d] = 90% ausgehend von Benzoin; [e] = in Toluol; [f] = Oxone® (3.2 Äq.); A = Alanin.

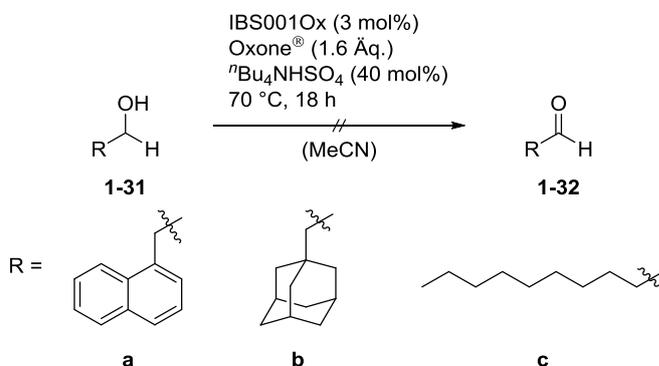
Die Ergebnisse aus Schema 23 zeigten eine deutliche Steigerung der Ausbeuten im Vergleich zum IBX-Katalysator (IN008). Neben erhöhten Ausbeuten für die Substrate **1-12a-c** konnten auch sterisch anspruchsvollere Substrate wie **1-12d** und **1-12f** erfolgreich hergestellt werden. Auch die Oxidation in Gegenwart von Halogenen (**1-12h** und **1-12j**) und verschiedener Schutzgruppen (**1-12na-ne**) konnten in hohen Ausbeuten durchgeführt werden. Ebenso erfolgreich war die Oxidation von zyklischen Systemen (**1-12e** und **1-12q**). Selbst die Oxidation von Steroiden konnte durch ein leichtes

Anpassen der Reaktionsbedingungen in 61% (**1-12r**) und 78% (**1-12m**) realisiert werden. In Hinblick auf den Aspekt der industriellen Anwendbarkeit und der zwölf Prinzipien der grünen Chemie wurde ebenfalls eine Oxidation von Nonan-5-ol (**1-11b**) im 50 mmol-Maßstab durchgeführt. Mit einer Katalysatormenge von 1 mol% konnte das Produkt **1-12b** bereits nach fünf Stunden in einer Ausbeute von 80% isoliert werden. Der eingesetzte Katalysator konnte in 95% Ausbeute reisoliert werden und stünde somit erneut für weitere Oxidationen zur Verfügung (Schema 24).



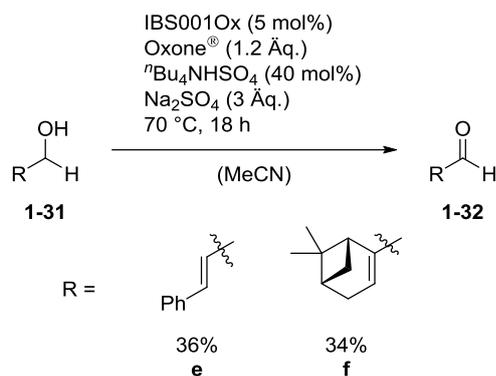
Schema 24: Oxidation von **1-11b** im 50 mmol-Maßstab.

Anschließend an die Oxidation von sekundären Alkoholen sollte auch die Oxidation von primären Alkoholen untersucht werden. Dazu wurden zunächst drei Alkohole zur Reaktion gebracht. Analog zu den Oxidationen mit IBX sollte dabei nur der Aldehyd entstehen und eine Überoxidation zur Säure nicht auftreten (Schema 25).



Schema 25: Versuche zur Oxidation von primären Alkoholen.

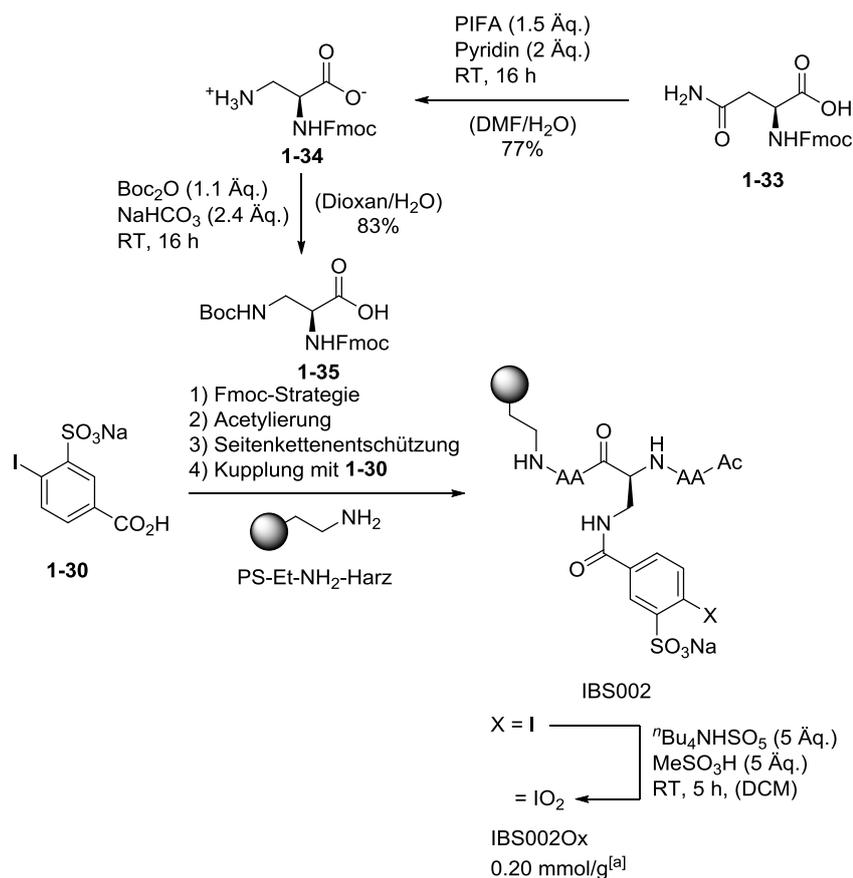
Erstaunlicherweise konnte bei keinem der drei Alkohole die Bildung des Produktes beobachtet werden. Es konnte bei jedem Versuch lediglich die Zersetzung der Edukte beobachtet werden, bzw. eine nicht identifizierbare Produktmischung, aus der das Produkt nicht isoliert werden konnte. Durch eine geringfügige Anpassung der Reaktionsbedingungen<sup>[97]</sup> konnten allerdings zwei allylische primäre Alkohole zu den entsprechenden Enalen oxidiert werden (Schema 26).



Schema 26: Oxidation von allylischen primären Alkoholen.

Die beiden Produkte konnten in Ausbeuten von 34% (**1-32f**) bzw. 36% (**1-32e**) isoliert werden. Diese Ergebnisse gaben Anlass für die folgende Hypothese. Da die Installation der Iodbenzolsulfonsäure an die feste Phase nicht vollständig ablief, befanden sich noch freie Aminofunktionen auf der festen Phase. Durch die deutlich höhere Reaktivität der Aldehyde im Vergleich zu den Ketonen, die hohen Temperaturen und die sauren Reaktionsbedingungen können diese Substrate schneller Imine bzw. Enamine bilden, wodurch eine Vielzahl von möglichen Nebenreaktionen auftreten könne. Eine einfache Lösung dieses Problems würde eine abschließende Acetylierung des Harzes nach erfolgter Kupplungssequenz liefern. Dadurch würden die freien Aminofunktionen in die Amide überführt werden und somit nicht mehr für etwaige Nebenreaktionen zur Verfügung stehen.

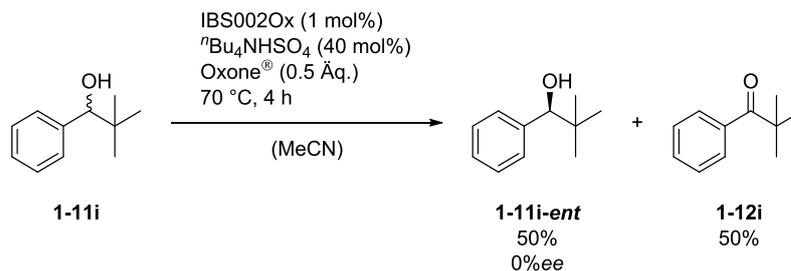
Zusätzlich zur Oxidation der sekundären und primären Alkohole wurde ein kleiner Exkurs zu Versuchen der kinetischen Racematspaltung unternommen. Dabei sollte theoretisch ein sekundärer Alkohol mit zwei verschiedenen Resten bis zu einem 50%igen Umsatz oxidiert werden. Durch das chirale Rückgrat des Peptids sollte eine chirale Induktion auf das Substrat stattfinden. Dazu musste zunächst ein Katalysator-Harz hergestellt werden, welches die aktive Spezies in der „Mitte“ des Peptids trägt, um einen möglichst großen Effekt durch die benachbarten Aminosäuren zu erzielen (Schema 27).



Schema 27: Synthese der unnatürlichen Aminosäure **1-35** und deren Einsatz in der SPPS; [a] reale Beladung; A = Alanin.

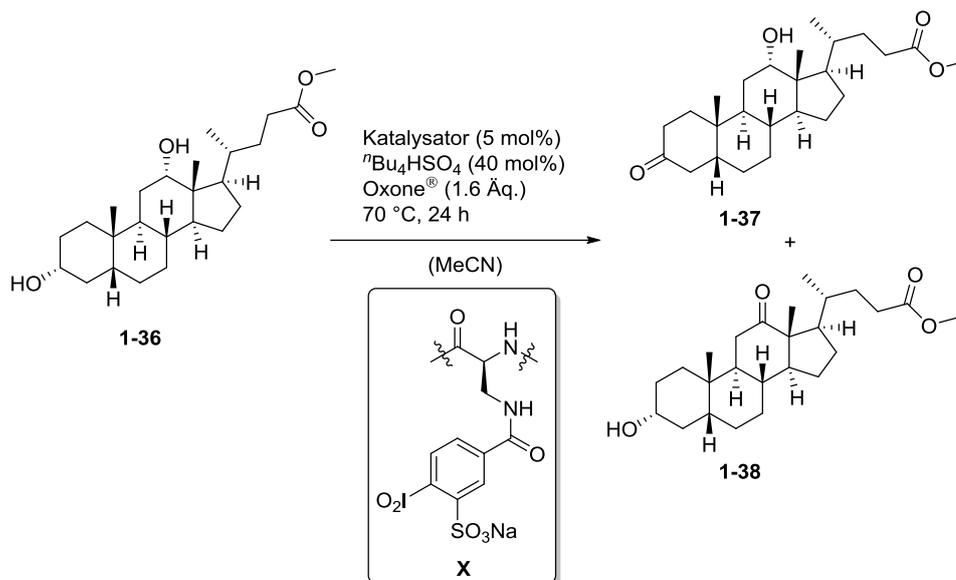
Die Synthese der unnatürlichen Aminosäure **1-35** konnte über zwei Stufen ausgehend von Fmoc-Asparagin-OH (**1-33**) in 64% Ausbeute hergestellt werden. Dabei wurde zuerst durch eine Variation der *Hofmann*-Umlagerung<sup>[142]</sup> das primäre Amin **1-34** aus dem Amid synthetisiert.<sup>[143]</sup> Im zweiten Schritt konnte eine Schützung mit Boc-Anhydrid erfolgen.<sup>[144]</sup> Diese hergestellte Aminosäure **1-35** eröffnete nun die Möglichkeit zum Einbau des IBS-Derivats innerhalb des Peptidrückgrats, da die Boc-Schutzgruppe sich bei der Entschützung orthogonal zur Fmoc-Schutzgruppe verhält. In der SPPS wurde diese Aminosäure dann als mittlerer Ankerpunkt eingesetzt. Durch abschließende Oxidation des Iods und Bestimmung der Beladung analog zu den zuvor erörterten Beispielen konnte eine finale Beladung von 0.20 mmol/g ermittelt werden. Diese Beladung ist verhältnismäßig niedrig, was vermutlich auf die verlängerte Sequenz zurückzuführen ist. Eventuell kam es auch zu Problemen beim Einbau der unnatürlichen Aminosäure, wodurch die oxidierende Spezies schlussendlich auch in geringerem Maße auf das Harz aufgebracht wurde. Ausgehend von diesem Harz sollten die Versuche zur kinetischen Racematspaltung durchgeführt werden. Die Reaktion sollte bei einem 50% Umsatz gestoppt werden und die restlichen 50% Startmaterial eine Anreicherung eines Enantiomers aufweisen (Schema 28). Das gezeigte Produkt **1-11i-ent** dient lediglich der

Veranschaulichung. Es gibt keinen Beweis für die bevorzugte Bildung dieses Enantiomers gegenüber dem anderen Enantiomer.



Schema 28: Versuche zur kinetischen Racematspaltung.

Die Umsetzung des gewählten Substrates **1-11i** konnte durch den Einsatz von nur 50% Oxone<sup>®</sup> sehr gut gesteuert werden. So wurden nach Abschluss der Reaktionszeit 50% des Ketons **1-12i** und 50% des Alkohols beobachtet. Eine Untersuchung des Reaktionsgemisches *via* chiraler GC-FID lieferte allerdings das Ergebnis einer racemischen Mischung des Alkohols. Bei dem Peptidrückgrat handelt es sich allerdings um sterisch sehr kleine Aminosäuren, wodurch es eventuell zu diesem Ergebnis kam. Vermutlich könnte eine Enantiomerenanreicherung bei Verwendung von größeren Resten an den Aminosäuren im Katalysatorharz induziert werden. Auch die Temperatur könnte eine entscheidende Rolle spielen, da diese mit 70 °C für enantioselektive Reaktionen sehr hoch ist. Ein weiterer interessanter Anwendungsbereich dieser Systeme ist die regioselektive Oxidation von Polyolen. Als Testsubstrat wurde das Methyldeoxycholat (**1-36**) gewählt. Dieses Steroid weist zwei sekundäre Alkohole in 3- und 12-Position, also im A- und C-Ring auf. Durch die chirale Natur des Peptidrückgrates sollte eine Differenzierung in der Reaktivität dieser beiden Positionen erzwungen werden. Dafür wurden mehrere Peptide mit unterschiedlichen Längen und Aminosäuresequenzen hergestellt und getestet (Tabelle 8).

Tabelle 8: Tests zur selektiven Oxidation am Beispiel von Methyldeoxycholol (**1-36**).

Eintrag	Katalysator	Beladung [mmol/g] <sup>[a]</sup>	<b>1-36</b> / <b>1-37</b> / <b>1-38</b> <sup>[b]</sup>	<b>1-37</b> / <b>1-38</b> <sup>[b]</sup>
1	<b>1-30</b>	---	30/40/30	57/43
2	PS-EtNH-AX <sup>[c]</sup>	0.51	10/55/35	61/39
3	PS-EtNH-AAXAA-Ac <sup>[c]</sup>	0.20	17/53/30	64/36
4	PS-EtNH-LIVXLFFV-Ac	0.26	22/48/30	62/38
5	PS-EtNH-IVAXFAL-Ac	0.24	25/47/28	63/37
6	PS-EtNH-FLLIXPLPF-Ac	0.37	12/63/25	72/28
7	PS-EtNH-FVVAXVPFI-Ac	0.29	20/55/25	69/31
8	PS-EtNH-IPPAXLPIA-Ac	0.38	16/58/26	69/31
9	PS-EtNH-PAPLXALAA-Ac	0.34	18/60/22	73/27
10	PS-EtNH-PVPFXXFIPF-Ac	0.29	11/67/22	75/25

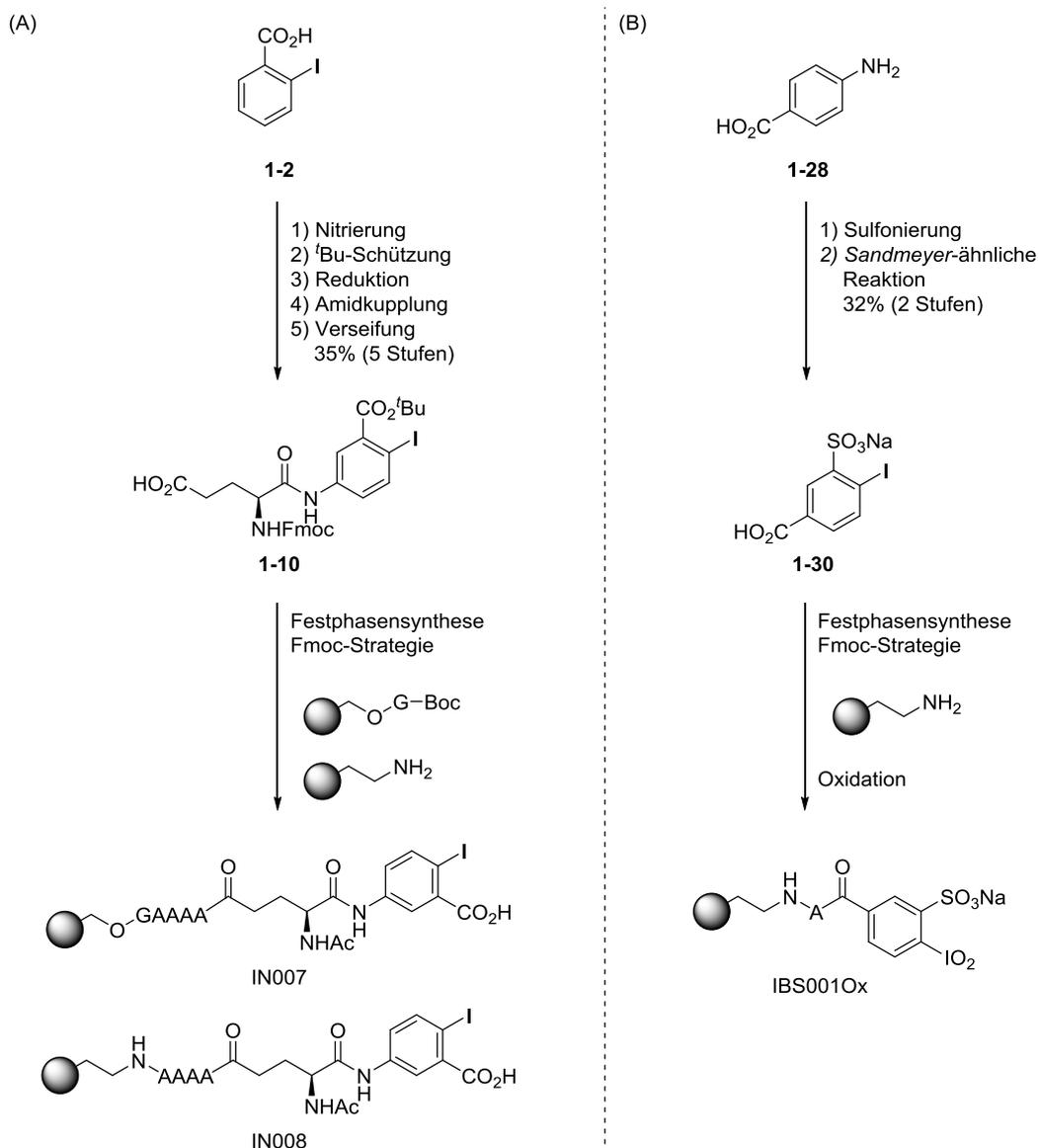
[a] = reale Beladung; [b] = bestimmt via <sup>1</sup>H-NMR; [c] = 10 mol%, 18 h; A = Alanin; V = Valin; I = Isoleucin; L = Leucin; F = Phenylalanin; P = Prolin.

Als Referenzreaktion wurde die Oxidation mit dem Präkatalysator **1-30** durchgeführt. Dieser war nicht an die feste Phase gebunden und sollte theoretisch keine erhöhte Selektivität außer der natürlichen Selektivität durch das Substrat selber erfahren. Diese Vermutung konnte auch teilweise durch die Ergebnisse aus Eintrag 1 bestätigt werden. Es konnte eine Selektivität von nahezu 1:1 mit leichter Tendenz zum 3-Oxo-Produkt beobachtet werden. Bemerkenswert ist der relativ niedrige Umsatz von nur 70%. Das könnte durch die Löslichkeit des Katalysators im gewählten Lösungsmittel bedingt sein. Bei der Verwendung des Standardkatalysators aus den vorherigen Experimenten konnte eine marginale Steigerung der Selektivität in Richtung 3-Oxo-Produkt beobachtet werden (Eintrag 2). Durch den Wechsel der Position des Katalysators vom *N*-Terminus in die „Mitte“ des Peptids war eine erneute leichte Steigerung der Selektivität zu beobachten, welche allerdings auch mit einer leichten Einbuße hinsichtlich des Umsatzes einherging.

Dieses Ergebnis korrelierte sehr gut mit den zuvor gemachten Beobachtungen. Eine weitere Verlängerung des Peptidrückgrates von fünf auf sieben Aminosäuren (Einträge 3 und 4) brachte leider keine Steigerung der Selektivität, allerdings eine Verringerung des Umsatzes auf 75-78%. Jedoch ist zu vermerken, dass auch die eingesetzte Katalysatormenge auf 5 mol% halbiert wurde, weswegen eine Verringerung des Umsatzes an dieser Stelle durchaus nachvollziehbar war. Ab Eintrag 6 wurde nunmehr Prolin als Aminosäure in das Peptid eingebaut. Diese subtile Änderung resultierte in einer Steigerung des Umsatzes auf 88% und einer Selektivität von 72/28 (3-Oxo/12-Oxo) (Eintrag 6). Dieses Ergebnis gab Grund zu der Annahme, dass Prolin eine entscheidende Rolle in der Selektivität und auch Reaktivität spielen könnte, weswegen die weiteren Peptide alle mindestens eine Prolin-Einheit enthielten. Das beste Resultat konnte mit dem Peptid aus Eintrag 10 erzielt werden. Mit einem Umsatz von 89% lieferte es annähernd den gleichen Umsatz wie der Standardkatalysator aus Eintrag 2 bei halbiertem Katalysatormenge. Zudem wurde die Selektivität von 61/39 auf 75/25 gesteigert. Die Synthese weiterer Peptide mit größerem Rückgrat und komplexeren Aminosäuren wurde zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht mehr durchgeführt.

#### I.4. Zusammenfassung

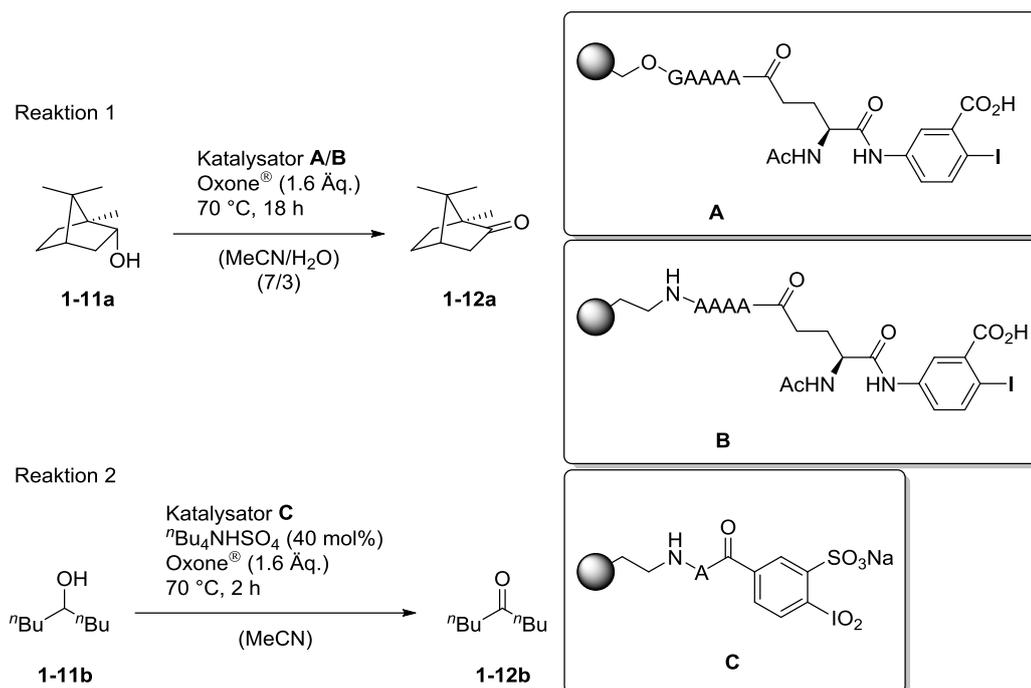
Die Synthese der immobilisierten Katalysatoren konnte sowohl für das IBX-basierte System als auch für das IBS-basierte System erfolgreich durchgeführt werden. Die Synthese der Katalysatoren IN007 und IN008 wurde von *ortho*-Iodbenzoesäure (**1-2**) begonnen. Nach einer fünfstufigen Sequenz konnte die Fmoc-geschützte Aminosäure **1-10** in 35% Ausbeute erhalten werden. Dieses Substrat wurde mittels Festphasenpeptidsynthese unter Nutzung der Fmoc-Strategie an die zwei gezeigten Trägerharze gebunden (Schema 29A). Der Katalysator IBS001Ox wurde aus 4-Aminobenzoesäure (**1-28**) hergestellt. Eine zweistufige Reaktionssequenz lieferte den Präkatalysator **1-30** in 32% Ausbeute. Die Festphasenpeptidsynthese unter Nutzung des Polystyrol-Ethylenamin-Trägerharzes mit abschließender Oxidation lieferte den Katalysator IBS001Ox (Schema 29B).



Schema 29: Herstellung der immobilisierten Katalysatoren an verschiedenen Trägerharzen; G = Glycin; A = Alanin.

Ausgehend von den hergestellten Katalysatoren konnten Oxidationstests am Beispiel des L(-)-Borneol (**1-11a**) und Nonanol (**1-11b**) durchgeführt werden. Diese Oxidationstests dienten zunächst der Evaluation der Wiederverwendbarkeit der Katalysatoren. Jeder Katalysator wurde mehreren Oxidationszyklen unterzogen und dabei auf reproduzierbare Umsätze untersucht (Tabelle 9).

Tabelle 9: Wiederverwendbarkeit des Festphasenkatalysators bei verschiedenen Beladungen.



Eintrag	Katalysator[mol%]	Harzzyklus	Umsatz[%] <sup>[a]</sup>
1 <sup>[b]</sup>	A (4)	1	100
2 <sup>[b]</sup>	A (4)	2	82
3 <sup>[b]</sup>	A (4)	3	32
4 <sup>[b]</sup>	A (4)	4	18
5 <sup>[b]</sup>	B (5)	1-4	100
6 <sup>[b]</sup>	B (5)	5	82
7 <sup>[b]</sup>	B (5)	6	71
8 <sup>[b]</sup>	B (20)	1-5	100
9 <sup>[b]</sup>	---	---	5 <sup>[d]</sup>
10 <sup>[c]</sup>	C (1)	1-6	78-88
11 <sup>[c]</sup>	C (0.2)	1	91 <sup>[d]</sup>
12 <sup>[c]</sup>	---	---	6 <sup>[d]</sup>

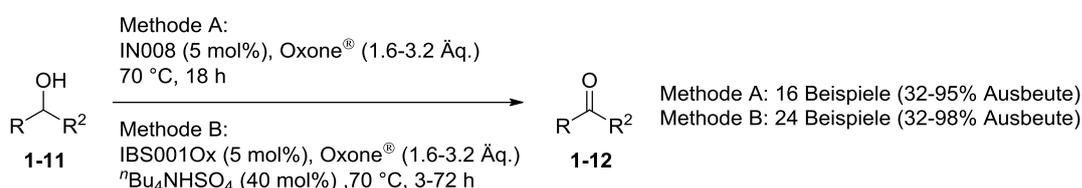
[a] = bestimmt via GC-FID (kalibriert); [b] = für Reaktion 1;

[c] = für Reaktion 2; [d] = 24 h; G = Glycin; A = Alanin.

Es konnte gezeigt werden, dass alle Katalysatoren unter den gewählten Bedingungen zur katalytischen Oxidation sekundärer Alkohole genutzt werden können. Jedoch zeigte Katalysator **A** bereits nach dem ersten Harzzyklus einen leichten Abfall in der Aktivität (Eintrag 2). Dieser Abwärtstrend setzte sich in den folgenden Zyklen fort (Einträge 3 und 4). Eine Variation am Trägerharz (Katalysator **B**) konnte letztendlich die benötigte Stabilität liefern. Katalysator **B** konnte mit 5 mol% als auch mit 20 mol% Katalysatormenge über mehrere Zyklen stabile Ergebnisse liefern (Einträge 5-8). Ein Test auf eine mögliche Hintergrundreaktion (Eintrag 9) zeigte keine Produktbildung unter den

genutzten Bedingungen. Dieselben Ergebnisse konnten auch beim IBS-basierten Trägerharz beobachtet werden (Einträge 10-11). Unter den angepassten Bedingungen zeigte die durchgeführte Testreaktion nur sehr geringen Umsatz (Eintrag 12). Mit den Resultaten aus Eintrag 11 wurde zudem eine *turnover number* von  $\text{TON} = 4.55 \times 10^2$  sowie eine *turnover frequency* von  $\text{TOF} = 5.3 \times 10^{-3} \text{ Hz}$  ermittelt, wobei vor allem die TOF nur eine Zehnerpotenz unterhalb der, in der Industrie gängigen, TOFs von heterogenen katalytischen Prozessen ( $\text{TOF} = 10^{-2} - 10^2 \text{ Hz}$ ) liegt.

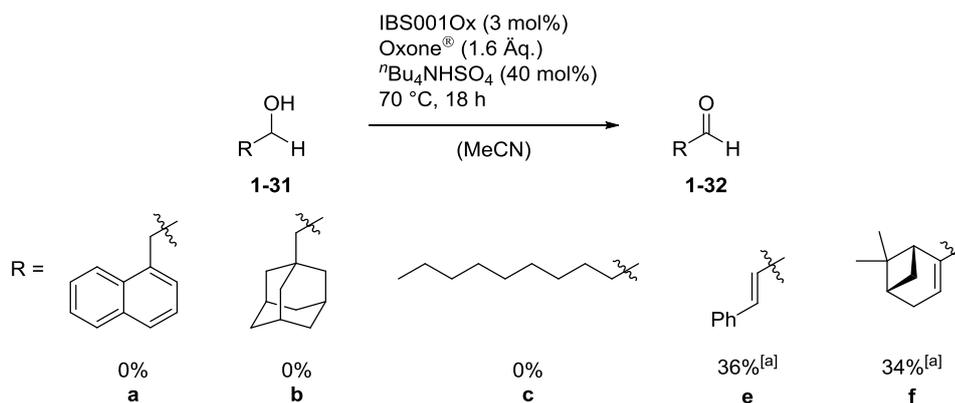
Mit den gewonnen Erkenntnissen aus dem Recycling-Test wurden dann für das jeweilige Katalysator-System verschiedene sekundäre Alkohole oxidiert. Für das IBS-System wurde zudem noch ein Phasentransferkatalysator genutzt (Schema 30).



Schema 30: Oxidation verschiedener sekundärer Alkohole mit festphasengebundenen Katalysatoren.

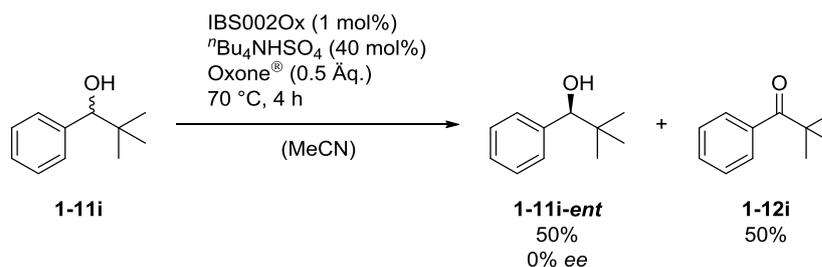
Es konnten verschiedene Substrate erfolgreich mit Hilfe der immobilisierten Katalysatoren oxidiert werden. Dabei konnte ein deutlicher Unterschied bei der Verwendung von IBX zu der von IBS sichtbar gemacht werden. Das IBS-System reagierte bei der Oxidation deutlich schneller, da die meisten Substrate bereits nach drei Stunden vollständig oxidiert waren. Im direkten Vergleich der jeweiligen Startmaterialien konnten mit dem IBS-System teilweise deutlich höhere Ausbeute bei kürzerer Reaktionszeit erhalten werden. Die Oxidation von einigen Substraten, welche mit dem IBX-Katalysator nicht durchgeführt werden konnte, gelang mit dem IBS-System problemlos.

Die Oxidation von primären Alkoholen wurde ebenfalls untersucht. Dabei wurden fünf verschiedene Alkohole zur Reaktion gebracht. Bei dreien dieser Alkohole konnte die Bildung der Aldehyde nicht beobachtet werden. Beim Einsatz von allylischen primären Alkoholen unter leicht modifizierten Reaktionsbedingungen konnten die korrespondierenden Aldehyde in Ausbeuten von 34% bzw. 36% isoliert werden (Schema 31).



Schema 31: Oxidation von primären Alkoholen; [a] = IBS001Ox (5 mol%), Oxone<sup>®</sup> (1.2 Äq.), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 Äq.), <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (40 mol%).

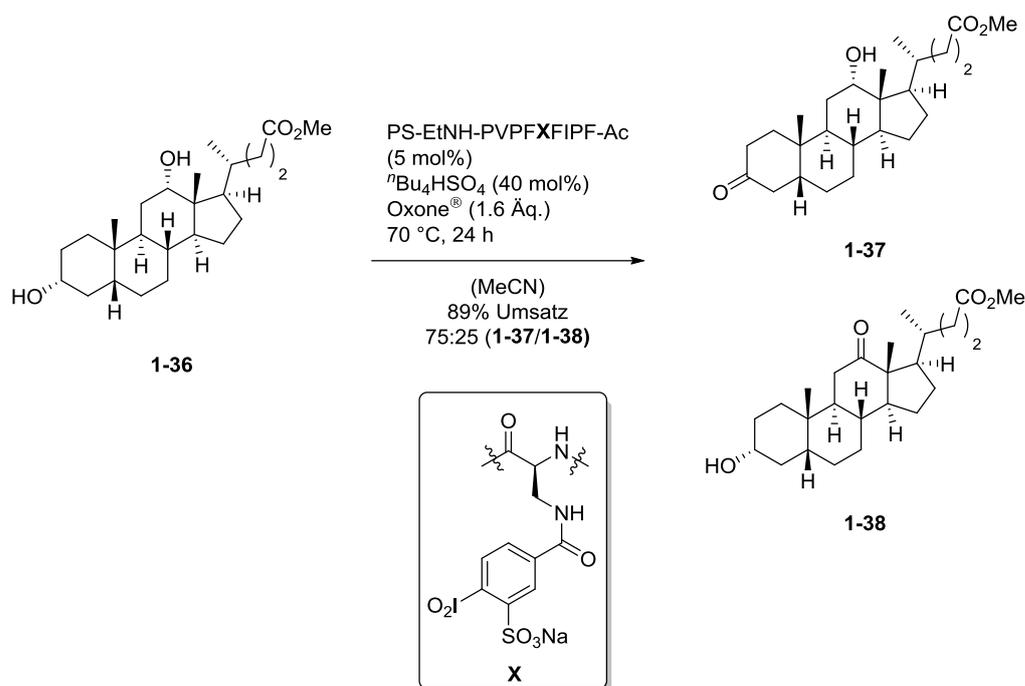
Außerdem wurde eine kurze Untersuchung zur kinetischen Racematspaltung eines sekundären Alkohols durchgeführt. Dabei konnte eine neue unnatürliche Aminosäure hergestellt und auch in einer Peptidsynthese auf ein Trägerharz mit der Oxidationsspezies aufgebracht werden. Mit diesem Katalysator IBS002Ox wurde eine mögliche Selektivität am Substrat **1-11i** näher untersucht (Schema 32).



Schema 32: Versuche zur kinetischen Racematspaltung an einem sekundären Alkohol.

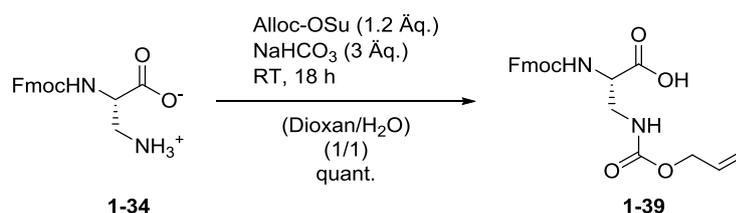
Leider konnte bei diesem Versuch keine Enantiomerenanreicherung induziert werden. So konnte lediglich ein racemisches Gemisch beobachtet werden. Allerdings bietet diese Reaktion noch Raum für Optimierungen, da nur ein Peptid getestet wurde und auch die Reaktionsbedingungen noch nicht weiter optimiert wurden.

Als Letztes wurde die regioselektive Oxidation von sekundären Diolen am Beispiel von Methyldeoxycholol (**1-36**) getestet. Dabei wurden neun verschiedene Peptide in der Reaktion eingesetzt. Die besten Ergebnisse lieferte das Peptid mit der Sequenz PS-EtNH-PVPF**X**FIPF-Ac, wobei ein Umsatz von 89% und eine Selektivität von 75/25 (3-Oxo/12-Oxo) erzielt werden konnte (Schema 33).

Schema 33: Selektive Oxidation von Methyldeoxycholat (**1-36**).

### I.5. Ausblick

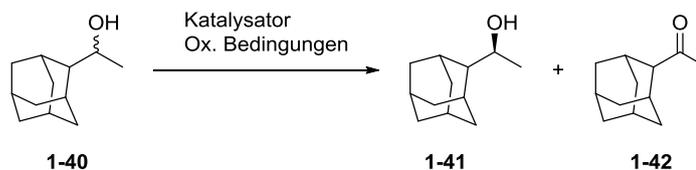
Um eine möglichst große Bandbreite an Aminosäuren für das Peptidrückgrat zu ermöglichen, müsste zunächst eine unnatürliche Aminosäure hergestellt werden, welche eine orthogonale Schutzgruppe zur Boc- und Fmoc-Schutzgruppe besitzt. Eine Möglichkeit das zu gewährleisten wäre die Wahl der Alloc-Schutzgruppe (Schema 34). Diese Schutzgruppe ist mittels Palladium(0) direkt auf der festen Phase abspaltbar. Erste Versuche zur Synthese wurden bereits durchgeführt, aber die unnatürliche Aminosäure wurde bisher noch nicht in der Festphasensynthese verwendet.



Schema 34: Synthese der Alloc-geschützten unnatürlichen Aminosäure.

Durch die Wahl dieser Schutzgruppe wären Aminosäuren mit funktionellen Seitenketten für die Synthese weiterer Festphasenkatalysatoren zugänglich, da die kommerziell erhältlichen Aminosäuren meistens mit Boc-Schutzgruppen in den funktionalisierten Seitenketten versehen werden.

Ebenfalls könnte die weitere Untersuchung der kinetischen Racematspaltung unternommen werden (Schema 35).



Schema 35: Kinetische Racematspaltung an einem Alkohol mit sterisch sehr unterschiedlichen Resten.

Zu dieser Reaktion wurde bereits ein Versuch gemacht, welcher allerdings nicht erfolgreich war. Die Wahl von verschiedenen Peptiden könnte erfolgversprechend sein. Dabei sollten vor allem große Reste an den Aminosäuren ausgesucht werden oder Reste, welche speziell auf die Substrate zugeschnitten sind, z.B. Phenylalanin bei aromatischen Substraten aufgrund der Interaktion durch  $\pi$ -stacking. Auch die Optimierung der Reaktionsbedingungen könnte einen Einfluss auf die Induktion von Chiralität haben. So wäre eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur durchaus denkbar. Ebenso könnte die Wahl eines alternativen Alkohols von Vorteil sein. Dabei müsste von vornherein auf den sterischen Anspruch der beiden Reste Wert gelegt werden.

Eine weitere Anwendung könnte ebenfalls die Einbettung des Katalysatorharzes in einen kontinuierlichen Prozess sein. Dabei würde das Harz in einem Reaktor mit Oxidanz vermischt werden. Das Substrat würde hinzugegeben und bei einer geringen Flussrate über die Verweilzeit im Reaktor oxidiert werden. Im optimalen Fall würde am Ende des Reaktors nur noch das oxidierte Substrat vorliegen. Alternativ könnte auch das Substrat mit Oxidanz und Additiven in einer wässrigen Acetonitril-Lösung vorgelegt werden und durch den Reaktor mit Katalysator geleitet werden (Abbildung 5). Beide Durchführungen sind vielversprechend und würden nicht bereits vor dem Einleiten in den Reaktor zur Produktbildung führen. Der zweite Ansatz bietet vor allem die Möglichkeit einer vorgepackten Reaktorkartusche, welche beliebig ausgetauscht werden könnte und mit verschiedenen Harzen beladen werden könnte. Die jeweiligen Additive könnten ganz individuell auf die Reaktion eingestellt und mit dem Substrat eingespritzt werden.

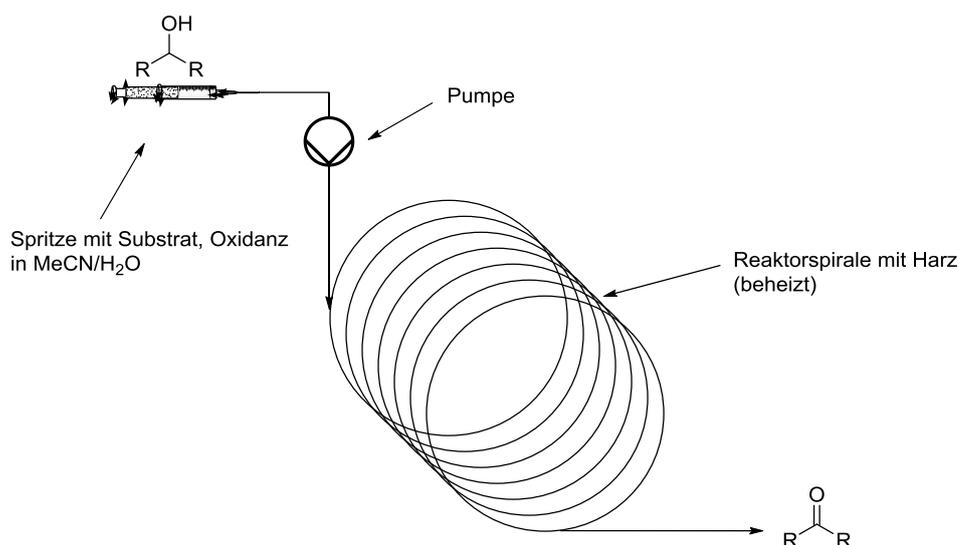
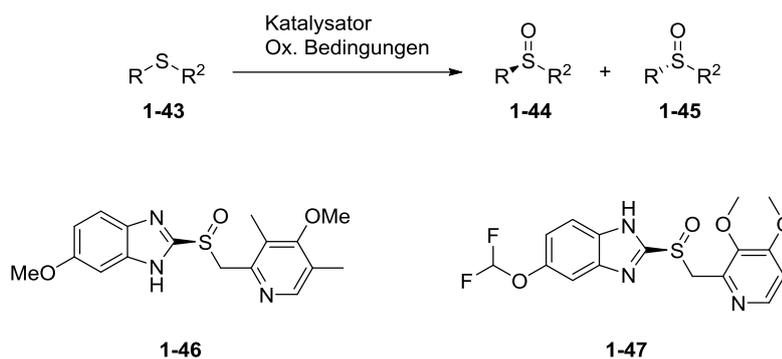
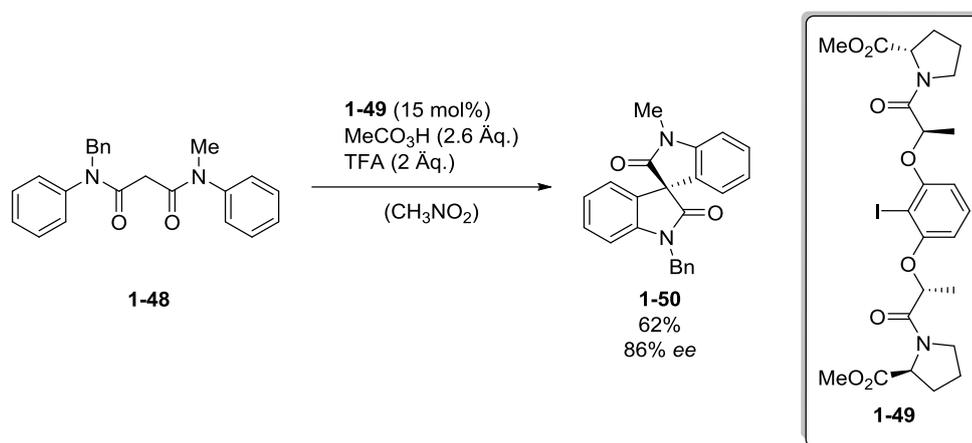


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines kontinuierlichen Prozesses.

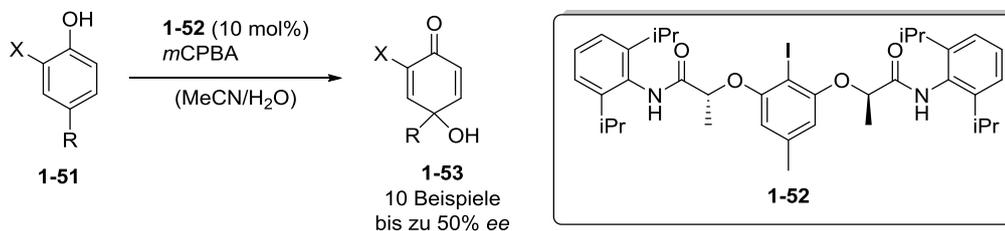
Neben den Oxidationen von Alkoholen könnten auch Thioether, eine weitere interessante funktionelle Gruppe, genauer untersucht werden. Diese haben die Besonderheit, dass bei der Oxidation zum Sulfoxid ein Stereozentrum aufgebaut werden würde. Diese Besonderheit könnte genutzt werden, um durch gezielte Variation des Peptidrückgrates eine chirale Induktion zu erhalten. Dabei sollte im Idealfall, wie bereits zuvor erwähnt, ein Katalysator das eine Enantiomer bevorzugen und ein zweiter Katalysator das andere. Dies könnte von besonderem Interesse sein, da chirale Sulfoxide Bestandteil einiger Pharmazeutika sind, so z.B. beim *Omeprazol* (**1-46**) oder beim *Pantoprazol* (**1-47**) (Schema 36).

Schema 36: Enantioselective Oxidation von Thioethern und Struktur von (*S*)-*Omeprazol* (**1-46**) und (*S*)-*Pantoprazol* (**1-47**).

Ebenfalls interessant wäre auch die Bildung von chiralen Spiro-Indolinonen durch hypervalente Iodverbindungen. Die Gruppe von Gong<sup>[145]</sup> konnte zeigen, dass die Umsetzung von *N,N*-Diphenylmalonamiden (**1-48**) unter oxidativen Bedingungen mit chiralen Iod-Spezies die Bildung von Spiro-Indolinonen (**1-50**) gewährleistet (Schema 37).


 Schema 37: Bildung enantiomerenangereicherter Spiro-Indolinone durch chirale Iod-Verbindungen.<sup>[145]</sup>

Bei der gezeigten Reaktion wäre es vor allem interessant, ob die Reaktion sich ebenfalls mit dem selbst hergestellten Katalysatorharz durchführen lässt, und ob es zu einer chiralen Induktion kommt. Eine alternative Reaktion, welche einen ähnlichen Katalysator nutzt, wurde von der Gruppe um *Muñiz*<sup>[146]</sup> untersucht. Dabei werden asymmetrisch substituierte Phenole (**1-51**) mit chiralen Iod(I)-Verbindungen (**1-52**) und *m*-CPBA an 4-Position hydroxyliert (Schema 38). Die von *Muñiz* gezeigte Reaktion liefert bislang nur moderate Enantiomerenüberschüsse von bis zu 50% und würde daher viel Raum für Optimierungen bieten.


 Schema 38: 4-Hydroxylierung von Phenolen mit chiralen Iod(I)-Verbindungen.<sup>[146]</sup>



---

## II. Studien zur Totalsynthese von Marinomycin A/B und Harzialacton A

## II.1. Einleitung

Der Begriff der „Polyketide“ umfasst eine große Bandbreite an Naturstoffen. Die strukturelle Vielfalt der Polyketide reicht von einfachen Molekülen, wie der 6-Methylsalicylsäure (**II-1**) oder dem Harzialacton A (**II-6**)<sup>[147]</sup>, bis zu hoch komplexen Strukturen wie dem Butyrolactol A (**II-2**)<sup>[148]</sup>, dem Discodermolid (**II-3**)<sup>[149]</sup> oder auch dem Tetrafabricin (**II-4**)<sup>[150]</sup> oder dem Marinomycin A (**II-5**)<sup>[151]</sup> (Abbildung 6). Diese Naturstoffklasse verfügt neben ihrer strukturellen und funktionellen Diversität ebenfalls über eine Fülle von medizinisch bedeutsamen Aktivitäten, darunter antibiotische, krebshemmende, pilzhemmende, antiparasitäre und immunsuppressive Eigenschaften. Daher ist es nicht verwunderlich, dass diese Klasse der Naturstoffe das Interesse vieler Forscher bereits zum Ende des 19. Jahrhunderts geweckt hat.<sup>[152]</sup>

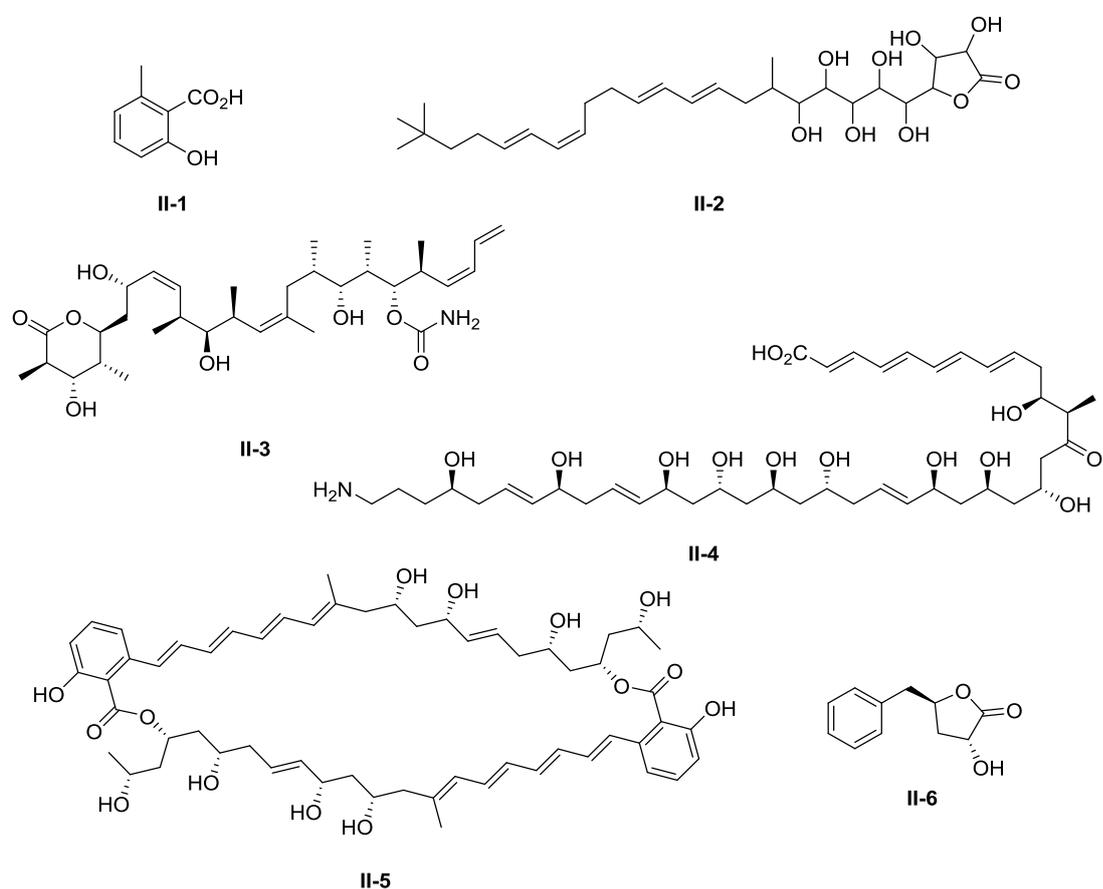
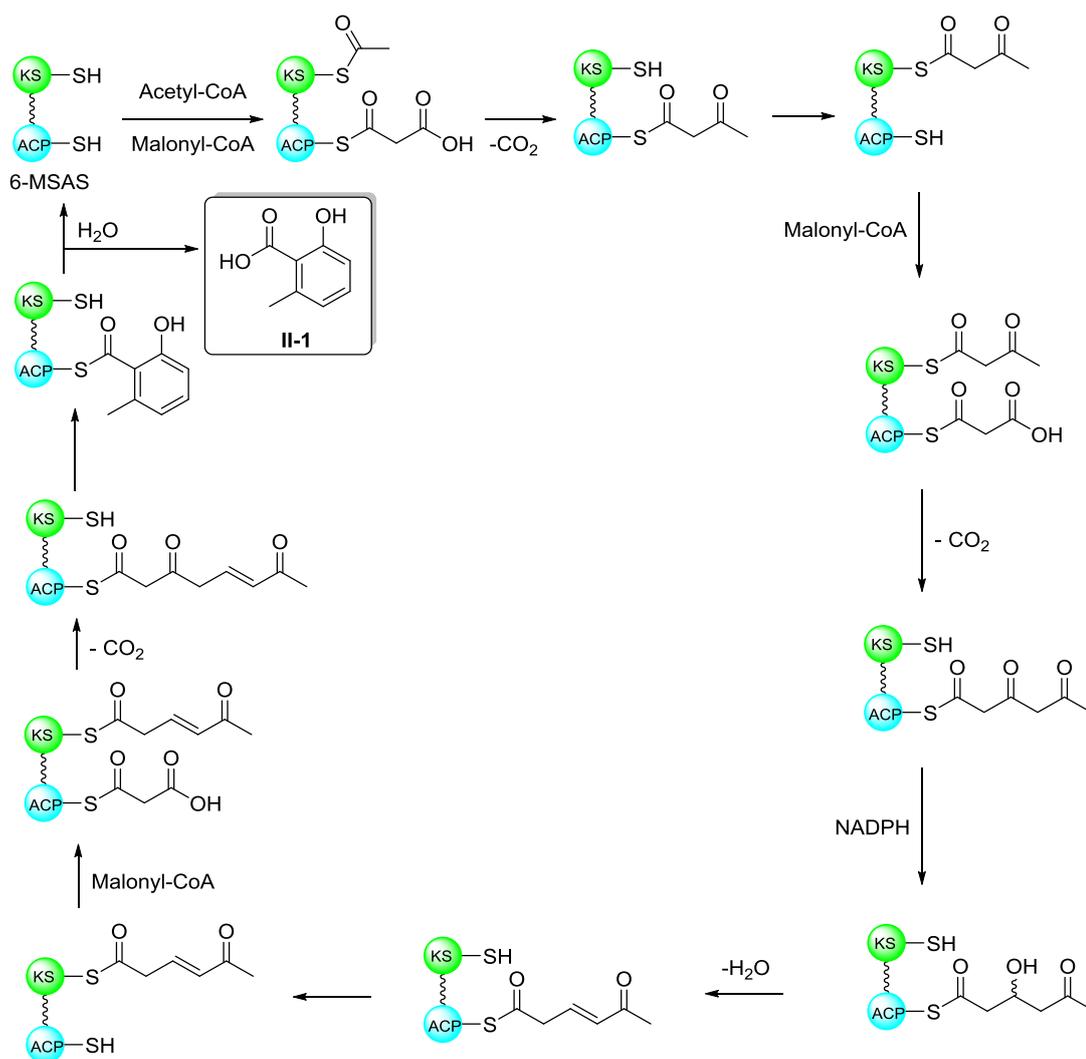


Abbildung 6: Struktur verschiedener Polyketide.

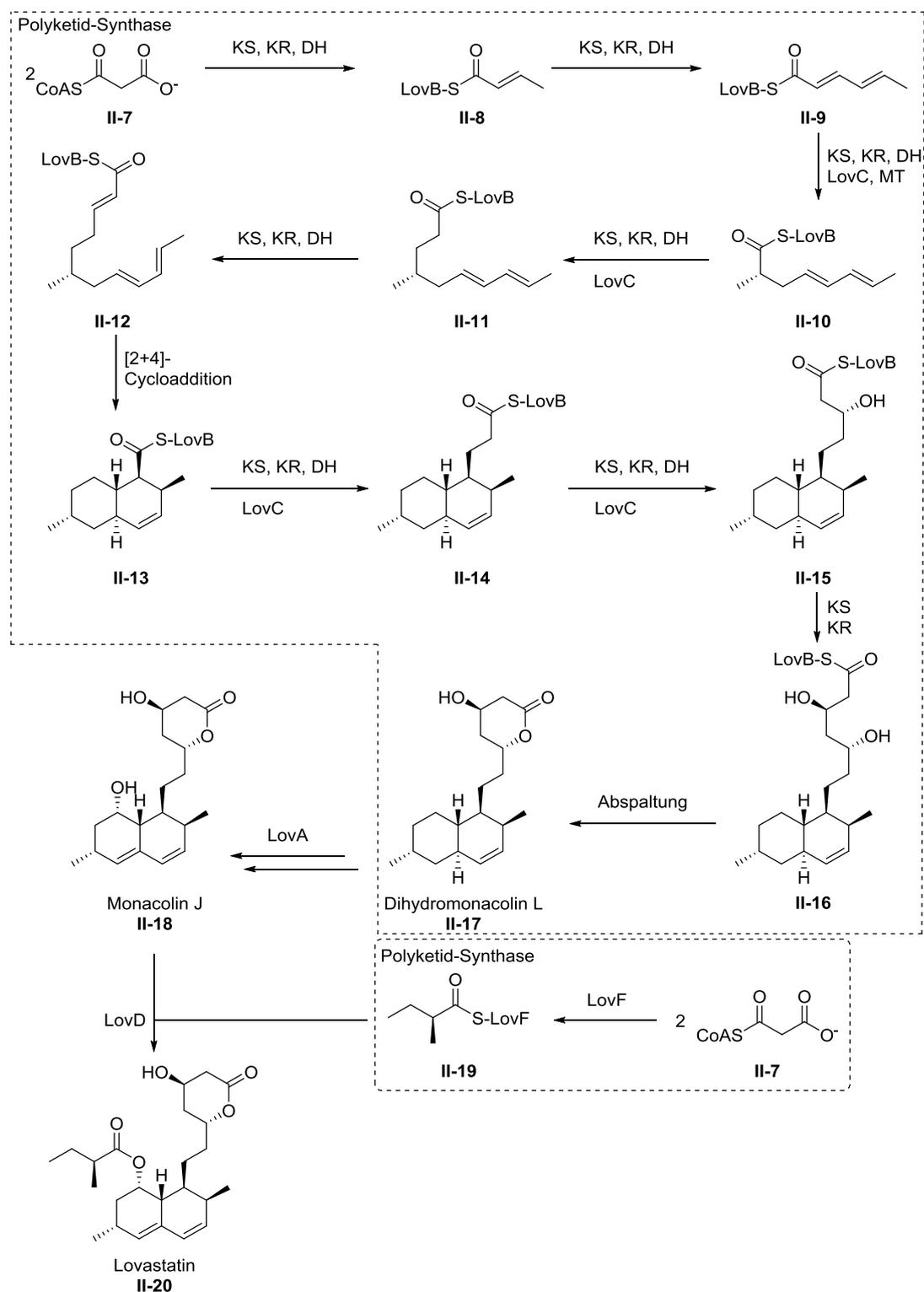
Die Polyketide als Verbindungsklasse sind strukturell stark unterschiedlich. So sind Strukturen bekannt, welche größtenteils aus Polyolen aufgebaut sind, wie das Tetrafabricin (**II-4**) oder das Marinomycin A (**II-5**). Allerdings zählen auch viele Strukturen zu dieser Naturstoffklasse, welche dieses Strukturmotiv nicht besitzen und ebenfalls zu den Polyketiden gezählt werden. Zwei Beispiele für solche Strukturen sind

die 6-Methylsalicylsäure (**II-1**) und das Lovastatin (**II-20**). Der Grund für die Klassifizierung dieser zwei Verbindungen lässt sich auf den biologischen Syntheseweg zurückführen. Diese Naturstoffe werden durch verschiedene Polyketid-Synthasen (PKS) aufgebaut. Die Biosynthese der Polyketide beginnt dabei bei simplen Acetat- oder Malonat-Molekülen, welche durch enzymatische Reaktionen miteinander verknüpft werden. Durch eine Aneinanderreihung dieser enzymatischen Verknüpfung können zunächst Polyketone aufgebaut werden. Ein anschauliches Beispiel für solch eine biosynthetische Synthese ist die Synthese von 6-Methylsalicylsäure (**II-1**). Dabei wird dieses strukturell doch recht einfache Molekül aus einer Acetat- und drei Malonateinheiten aufgebaut. Das erfolgt durch die Polyketidsynthase 6-MSAS, welche die enzymatischen Einheiten Ketosynthase (KS), Malonyl-Acetyl-Transferase, Dehydratase, Ketoreductase und das Acetyl-Transporter-Protein (ACP) enthält (Schema 39).<sup>[152]</sup>



Schema 39: Biosynthese von 6-Methylsalicylsäure (**II-1**).<sup>[152]</sup>

Auch die Synthese des Lovastatin (**II-20**) kann über diesen Weg nachvollzogen werden. Dabei wird durch die Aneinanderreihung von Malonyl- bzw. Acetyl-Coenzym A Einheiten in Verbindung mit verschiedenen Enzymen das komplexe Statingerüst aufgebaut (Schema 40).<sup>[153,154]</sup>

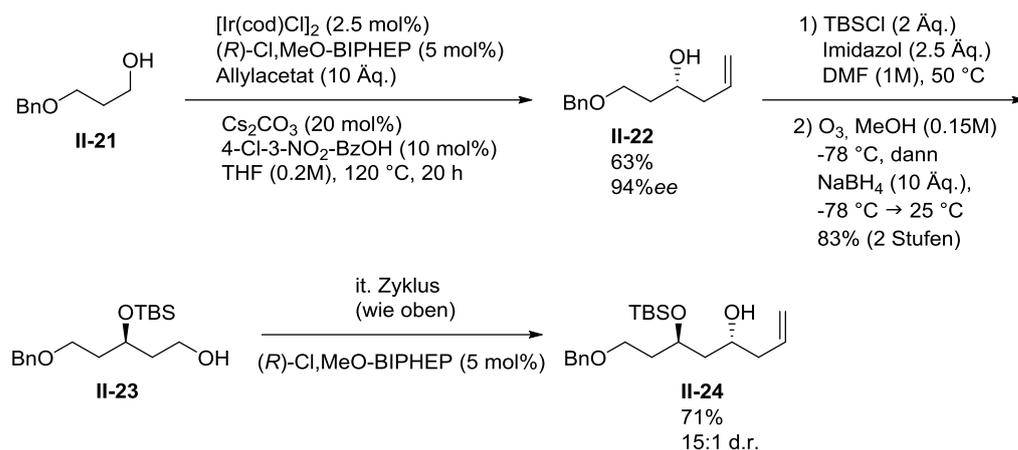


Schema 40: Biosynthese von Lovastatin (**II-20**); KS =  $\beta$ -Ketosynthase; KR = Ketoreductase, DH = Dehydratase; MT = Methyltransferase; LovA, B, C, D, F = verschiedene Enzyme; CoA = Coenzym A.<sup>[153,154]</sup>

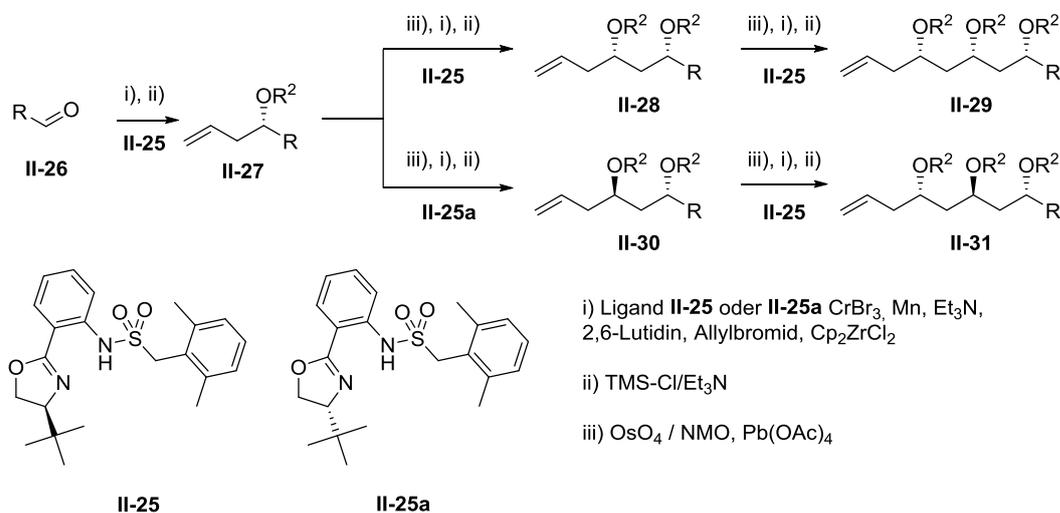
Die Synthese des Lovastatin beginnt, ähnlich dem vorherigen Beispiel, mit einer Malonyl-CoA-Einheit (**II-7**). Diese wird durch eine doppelte Sequenz von Ketosynthase (KS), Ketoreduktase (KR) und Dehydratase (DH) in das Triketid **II-9** überführt. Der selektive Einbau der Methylgruppe erfolgt durch die Methyltransferase (MT), gefolgt von weiterer Kettenverlängerung. Die Verbindung **II-12** kann daraufhin mittels Zyklisierung in den gezeigten Bicyklus **II-13** überführt werden. Weitere Kettenverlängerungsoperationen, sowie die selektive Einführung zwei sekundärer Hydroxyfunktionen und die Abspaltung vom LovB-Enzym führt schließlich zum Dihydromonacolin L (**II-17**), welches in der Lacton- oder Carbonsäureform (gezeigt: Lactonform) vorliegen kann. Die Überführung in das Monacolin J (**II-18**) erfolgt durch die Oxidation mit einer Cytochrom-P450-Oxygenase im LovA. Final wird das Monacolin J (**II-18**) mit dem gezeigten Thioester **II-19**, welcher aus zwei Malonyl-CoA-Einheiten durch das LovF-Enzym hergestellt wird, über das LovD-Enzym, einer Transesterase, verknüpft und somit Lovastatin (**II-20**) gewonnen.<sup>[153,154]</sup>

Dieser sehr effiziente Weg zum Aufbau von 1,3-Polyketonen bzw. 1,3-Polyolen weckte das Interesse vieler Forscher. In Anlehnung an die natürliche Biosynthese wurde dementsprechend eine analoge Route für die synthetische Darstellung dieser Strukturmodule untersucht. Dabei sind die Herangehensweisen im Grunde sehr ähnlich. Entweder bedienen sich die Forscher eines Ausgangsstoffes, welcher bereits ein chirales Zentrum enthält und bauen ausgehend von diesem Stereozentrum weitere darauffolgende Stereozentren selektiv auf. Alternativ wird das erste Stereozentrum durch eine selektive Reaktion mit Hilfe eines chiralen Katalysators aufgebaut. Schlüsselschritt dieser Strategien ist meist ein iterativer Zyklus, wodurch das erhaltene Produkt durch wenige Schritte wieder in ein verwendbares Edukt umgewandelt werden kann. Dadurch kann eine erneute Umsetzung und der Aufbau eines weiteren Stereozentrums effektiv durchgeführt werden. Dieser Prozess ist in der Theorie unendlich lang fortsetzbar.<sup>[155–162]</sup>

Die Gruppe von *Krische* nutzt zum Beispiel einen Iridium-Katalysator und einen chiralen Phosphorligand zum Aufbau der Polyole. Dabei wird zunächst ein Stereozentrum selektiv durch eine Allylierung erzeugt. Die erhaltene Doppelbindung kann daraufhin durch eine Ozonolyse<sup>[163]</sup> mit reduktiver Aufarbeitung in den Alkohol **II-23** überführt werden. Dieser kann dann als Substrat erneut den iterativen Zyklus durchlaufen, wodurch je nach Wahl der Konfiguration des chiralen Katalysators das *syn*- oder *anti*-Diol aufgebaut wird (Schema 41).<sup>[155]</sup>

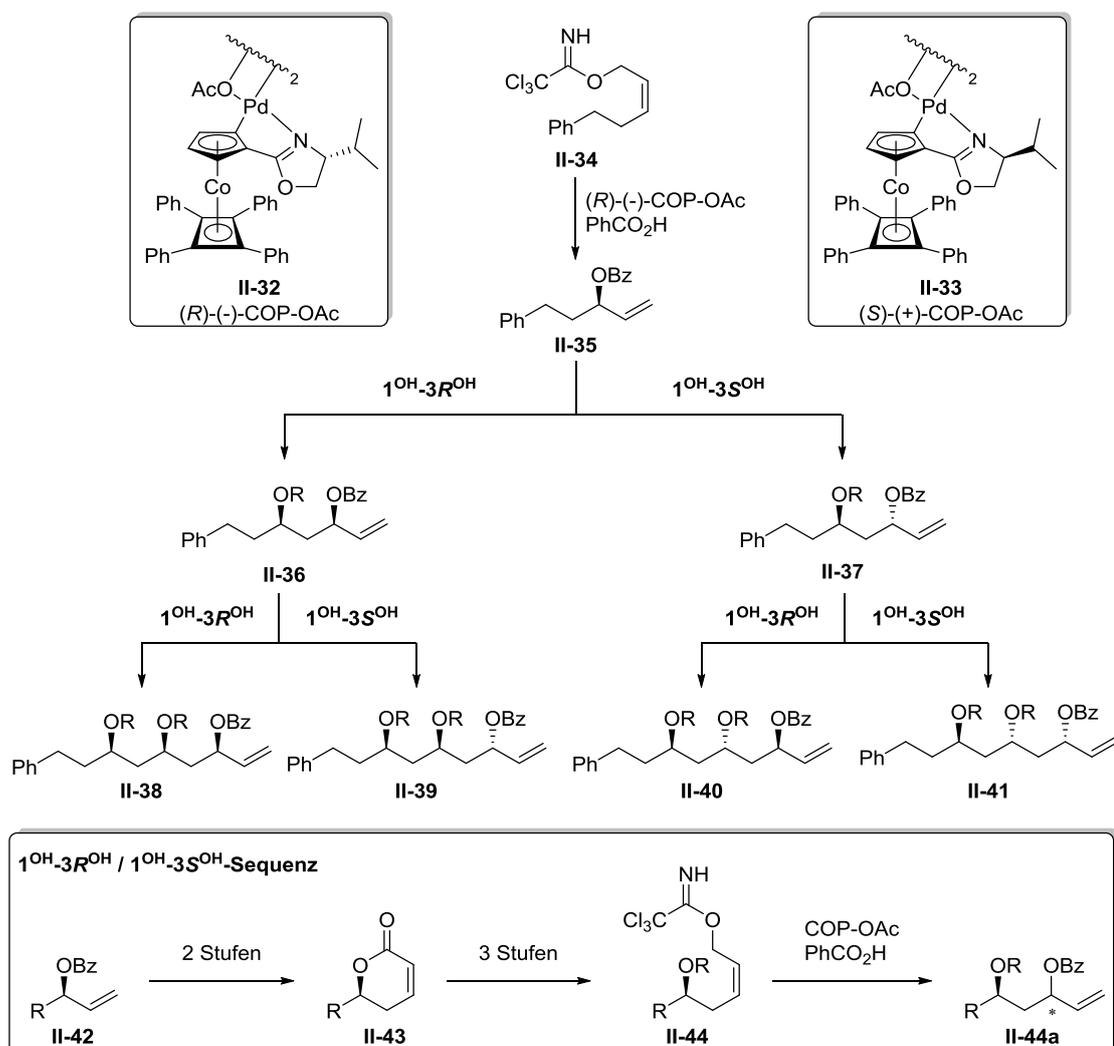
Schema 41: Aufbau von Polyolen nach *Krische et al.*<sup>[155]</sup>

Eine ähnliche Methode zum Aufbau von Polyolen macht sich die Gruppe von *Kishi* zu Nutzen. Dabei wird ein Aldehyd **II-26** zunächst asymmetrisch allyliert und TMS-geschützt. Das erhaltene Substrat **II-27** wird einer Variante der *Lemieux-Johnson-Oxidation*<sup>[164]</sup> unterzogen, wodurch erneut ein Aldehyd generiert wird, welcher dann den iterativen Zyklus erneut durchlaufen kann. So kann ebenfalls durch die differenzierte Wahl des Katalysators ein System aus *syn*- bzw. *anti*-Polyolen aufgebaut werden (Schema 42).<sup>[160]</sup>

Schema 42: Aufbau von Polyolen nach *Kishi et al.*<sup>[160]</sup>; R<sup>2</sup> = TMS.

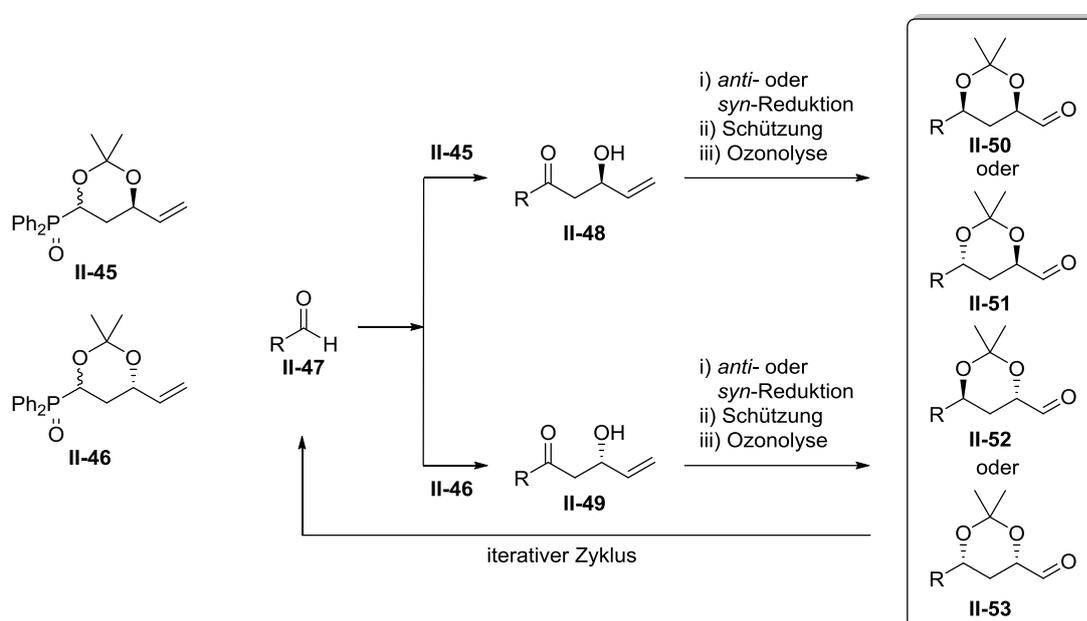
Die Gruppe von *Kirsch* hat sich ebenfalls mit der Synthese von 1,3-Polyolen beschäftigt. Sie entwickelte eine Methode, welche sich eine asymmetrische *Overman*-Veresterung zu Nutze macht. Ausgehend von (*Z*)-Allylacetimidaten, welche aus den korrespondierenden Aldehyden in drei Stufen aufgebaut werden können, werden nach einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung die primären Alkohole in chirale sekundäre Alkohole überführt. Durch die Nutzung von Benzoesäure als Nukleophil während der Reaktion kann der entsprechende

Alleylester aufgebaut werden. Dieser Ester kann daraufhin verseift und mit Vinyllessigsäure verestert werden. Durch eine *Grubbs*-Ringschluss-Metathese<sup>[165,166]</sup> wird die benötigte (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung aufgebaut. Die Folgesequenz aus Reduktion, Schützung des sekundären Alkohols und Überführung des primären Alkohols in das Acetimidat liefert erneut das Ausgangsmaterial für die Einbettung in den iterativen Zyklus. Diese sechsstufige Sequenz wurde von der Gruppe als  $1^{\text{OH}}\text{-}3^{\text{R}}\text{OH}$  bzw.  $1^{\text{OH}}\text{-}3^{\text{S}}\text{OH}$ -Sequenz bezeichnet. Durch die Variation des Katalysators kann selektiv das (*R*)- bzw. (*S*)-Enantiomer des sekundären Alkohols aufgebaut werden. Dieser iterative Zyklus zeichnet sich vor allem durch die hohen Enantioselektivitäten als auch die hohen Ausbeuten aus. Erwähnenswert ist ebenfalls die Möglichkeit des Einbaus orthogonaler Schutzgruppen an jeder Position, was in der Synthese von komplexen Polyketiden eine wertvolle Option ist (Schema 43).<sup>[158]</sup>



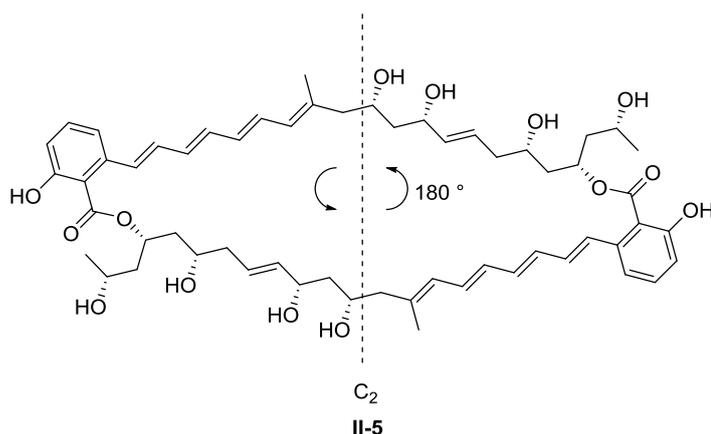
Schema 43: Aufbau von 1,3-Polyolen über eine *Overman*-Veresterung als Schlüsselschritt nach *Kirsch et al.*; R = TES.<sup>[158]</sup>

Alternativ zu den bisher diskutierten Synthesen von Polyolen konnte die Arbeitsgruppe um *Kirsch* eine weitere Methode entwickeln, welche metallfrei den Aufbau von Polyolen ermöglicht. Dabei wird ein chiraler Baustein **II-45** oder **II-46** mit einem Aldehyd **II-47** in einer *Wittig*-Reaktion<sup>[167]</sup> umgesetzt. Das erhaltene  $\beta$ -Hydroxyketon **II-48** bzw. **II-49** kann in einer dreistufigen Reaktionsfolge, bestehend aus *anti*- oder *syn*-Reduktion, Schützung des Diols und abschließender Ozonolyse erneut in einen Aldehyd **II-50-53** überführt werden. Die Besonderheit dieser Methode spiegelt sich in der Anzahl an aufgebauten Stereozentren pro iterativem Zyklus wieder. Pro Zyklus können zwei Stereozentren selektiv aufgebaut werden, wodurch diese Methode einen deutlichen Vorteil gegenüber den bisher gezeigten Methoden aufweist (Schema 44).<sup>[156,157]</sup>



Schema 44: Aufbau von Polyolen *via* *Wittig*-Reaktion nach *Kirsch et al.* <sup>[156,157]</sup>

Zum Aufbau von Polyketiden steht somit eine große Bandbreite an Reaktionen zur Verfügung.<sup>[168]</sup> Eines dieser Polyketide, welches bereits über solche oder ähnliche Methoden aufgebaut werden konnte, ist das Marinomycin A (**II-5**). Dieser Naturstoff hebt sich von anderen Naturstoffen aus der Klasse der Polyketide durch ein besonderes Strukturmerkmal ab. Das gezeigte Molekül besitzt eine  $C_2$ -Symmetrie, wodurch es formal als Dimer angesehen werden kann.

Abbildung 7: Struktur und Symmetrieelement von Marinomycin A (**II-5**).

Marinomycin A (**II-5**) wurde erstmals 2006 von *Fenical et al.* aus einer zuvor unbekanntenen Gruppe von Meeresbakterien isoliert. Es konnten die vier Derivate Marinomycin A-D aus einem marinen Aktinomyzeten (Stamm CNQ-140), welchem die Gruppe von *Fenical* den Namen *Marinispora* gab, isoliert werden. Diese Bakterien stammen aus einer Sedimentprobe aus einer Tiefe von 56 Metern vor der Küste von La Jolla, Kalifornien. Marinomycin A-D weisen eine starke antibiotische Wirkung gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* (VREF) mit einer MHK (Minimale-Hemm-Konzentration) = 0.1-0.6  $\mu\text{M}$  auf. Ebenfalls besitzen diese Naturstoffe einen inhibierenden Effekt gegenüber dem Zellwachstum von Krebszellen mit durchschnittlichen  $\text{LC}_{50}$ -Werten von 0.2-2.7  $\mu\text{M}$  bei der NCI-60 Krebszellen-Linie, einem Testsystem, welches aus 60 menschlichen Krebszelllinien von Brustkrebs über Darmkrebs bis hin zu Leukämie besteht. Weitere Untersuchungen zeigten eine selektive Aktivität der Marinomycine gegen sechs von acht Melanomkrebszell-Linien, was diese Naturstoffe zu sehr potenten und selektiven Zytotoxinen macht.<sup>[151]</sup>

Neben Marinomycin A (**II-5**) wurden ebenfalls drei weitere Naturstoffe dieser Klasse isoliert. Die Marinomycine B (**II-54**), C (**II-55**) und D (**II-56**), welche annähernd identische strukturelle Merkmale aufweisen wie das Marinomycin A. Bei alleiniger Betrachtung der Verbindungen A, B und C ist der strukturelle Unterschied lediglich an der Konfiguration der Doppelbindung zwischen C8 und C9 auszumachen. Marinomycin B enthält an dieser Position zwei *cis*-konfigurierte Doppelbindungen und Marinomycin C jeweils eine *cis*- und eine *trans*-konfigurierte Doppelbindung. Bei näherer Betrachtung von Marinomycin D fällt auf, dass dieses Molekül neben den zwei *cis*-konfigurierten Doppelbindungen ebenfalls einen zusätzlichen Kohlenstoff enthält. Dieser zunächst

marginal erscheinende Unterschied bedeutet jedoch, dass die zuvor vorhandene Symmetrie, mit Ausnahme von Marinomycin C, und somit die formale Formulierung einer dimeren Verbindung für dieses Molekül nicht mehr anwendbar ist (Abbildung 8).<sup>[151]</sup>

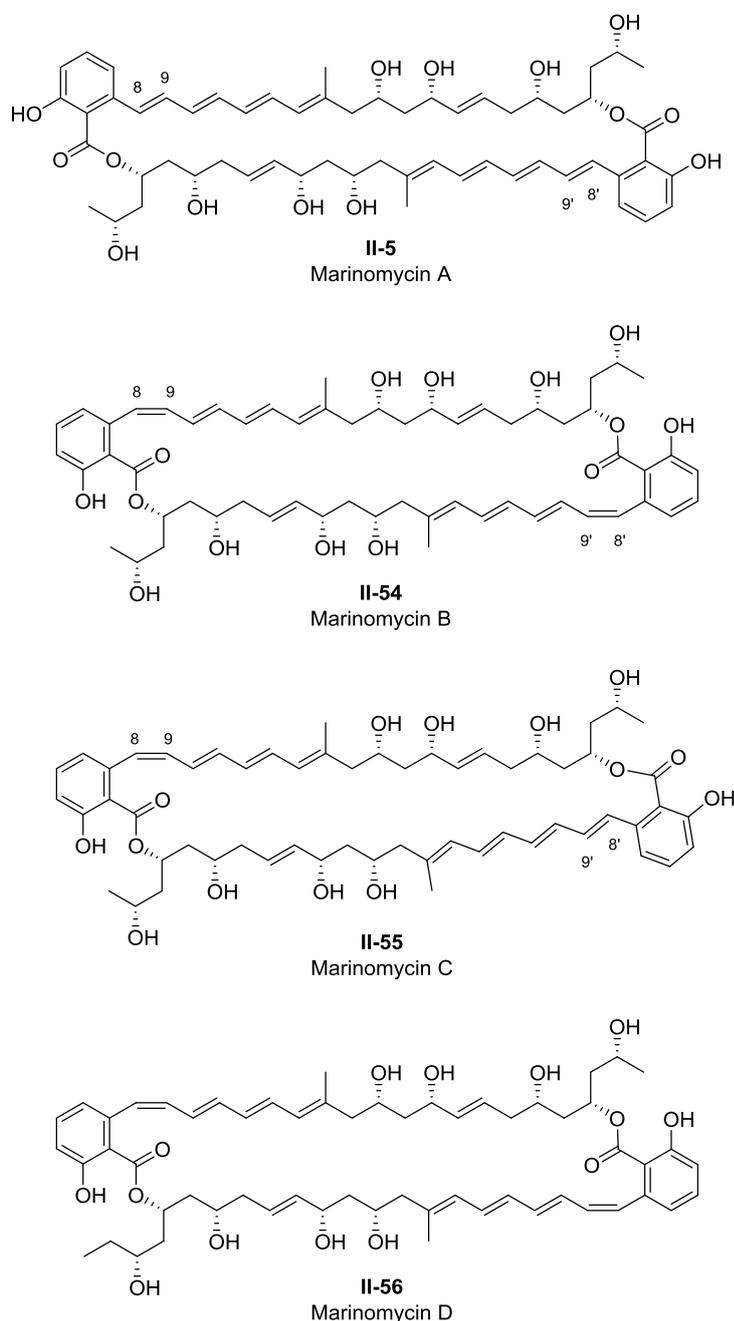
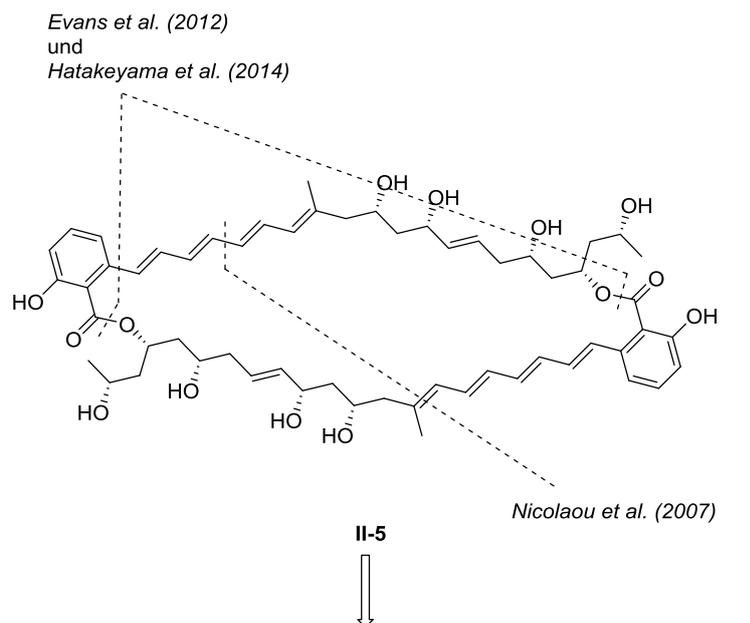


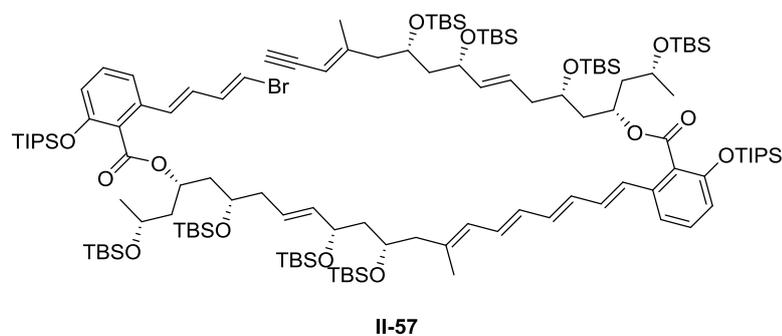
Abbildung 8: Struktureller Vergleich der Verbindungen Marinomycin A, B, C und D.

*Fenical et al.* stellten bei der Untersuchung der isolierten Naturstoffe fest, dass die Doppelbindung  $\Delta_{8,9}$  bei Lichteinstrahlung zur Isomerisierung neigt. Die Gruppe konnte zeigen, dass eine methanolische Lösung aus reinem Marinomycin A innerhalb einer Stunde bei Raumtemperatur und Tageslichteinstrahlung zu einer Mischung der drei

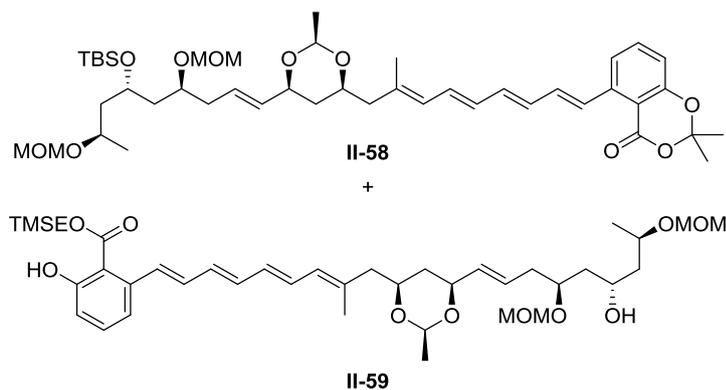
Verbindungen A, B und C isomerisierte.<sup>[151]</sup> Diese Beobachtung konnte später durch die Gruppen von *Nicolaou*<sup>[169]</sup>, *Evans*<sup>[170]</sup> und *Hatakeyama*<sup>[171]</sup> ebenfalls bestätigt werden. Im Jahr 2019 zeigten die Gruppen um *Evans*, *Mackenzie* und *Goss*, dass diese Isomerisierung unter Einstrahlung von UV-Licht bereits innerhalb von 60 Sekunden vollständig durchlaufen wird. Sie zeigten ebenfalls, dass das Einkapseln des Naturstoffes in natürliche Polymereinkapseln, sogenannte SpECs (*sporopollenin exine capsules*), aus der Pflanze *Lycopodium clavatum* die photochemische Isomerisierung um ein Vielfaches verlangsamen kann.<sup>[172]</sup> Diese photochemische Isomerisierung der  $\Delta_{8,9}$ -Doppelbindung macht die Isolation und vor allem die Synthese des Naturstoffes umso schwerer. Trotz dessen sind zum Marinomycin A bereits Totalsynthesen von verschiedenen Gruppen vorgestellt worden (Schema 45). Dabei muss zwischen Totalsynthesen des finalen Naturstoffes und Totalsynthesen des Monomers oder Teilen davon unterschieden werden. Die Gruppen von *Evans*, *Hatakeyama* und *Nicolaou* haben erfolgreich Totalsynthesen von Marinomycin A vorgestellt. Dabei gelang *Nicolaou* die Verknüpfung zum Makrozyklus durch eine *Suzuki*-Kupplung an der gezeigten Stelle bereits 2007<sup>[169]</sup> und somit 5 Jahre bevor *Evans* die Synthese erfolgreich durch eine Umesterung an der aromatischen Carbonsäure durchführen konnte.<sup>[170]</sup> Diese Syntheseansätze gelangen jedoch nur über eine sequenzielle Verknüpfung der einzelnen Bausteine. *Nicolaou* beschrieb die Problematik dieser direkten Dimerisierung durch die konkurrierende intramolekulare Makrozyklisierung des Monomers. Diese Substanz weist, im Gegensatz zum Marinomycin A, keine nennenswerte biologische Aktivität auf. *Evans et al.* setzte seine Synthese 2012 über eine sequenzielle Dimerisierung um. Dabei konnte die Gruppe zeigen, dass die beiden Carbonylfunktionen der hergestellten Monomere **II-58** und **II-59** unterschiedliche Valenzschwingungen im IR-Spektrum aufwiesen. Aufgrund dieser Beobachtung stellten sie die Hypothese auf, dass die selektive Veresterung aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität gelingen würde. Die Gruppe konnte die beiden Monomere in einer guten Ausbeute von 82% verknüpfen und brauchte somit lediglich vier weitere Stufen für den Abschluss der Totalsynthese. *Hatakeyama et al.* konnte 2014 als einzige Gruppe eindrucksvoll eine direkte Dimerisierung durchführen. In ihrer Totalsynthese konnte gezeigt werden, dass durch eine geringfügige Änderung der Reaktionsführung bei der Dimerisierung eine Ausbeute von 71% zum geschützten Naturstoff gelang. Diese Reaktionsführung ermöglichte ihnen die Synthese des Naturstoffes, ausgehend vom Monomer **II-60**, in nur zwei Stufen (Schema 45).<sup>[171]</sup>



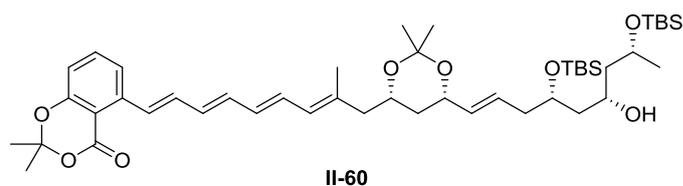
*Nicolaou et al.* - sequenzielle Dimerisierung aus mehreren Bausteinen



*Evans et al.* - sequenzielle Dimerisierung aus zwei Varianten des Monomers



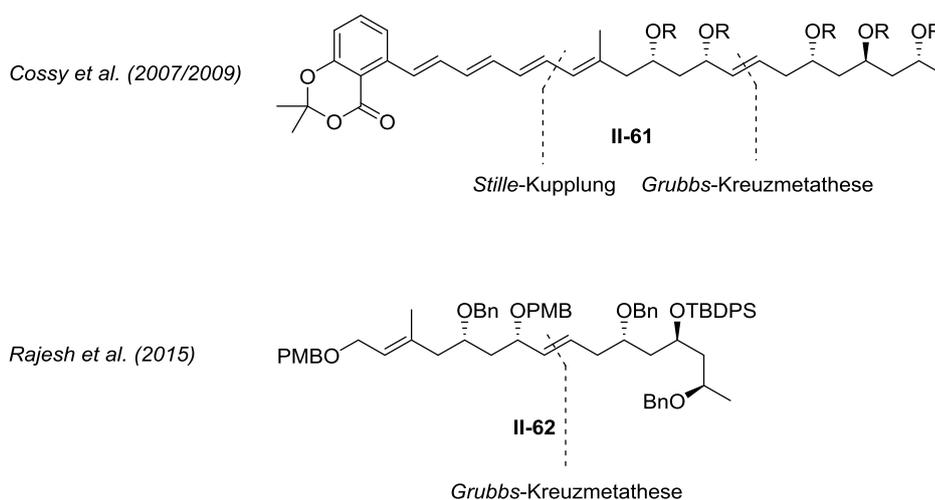
*Hatakeyama et al.* - direkte Dimerisierung des Monomers



Schema 45: Publierte Verknüpfungsmethoden zur Synthese von Marinomycin A.

Neben den abgeschlossenen Totalsynthesen sollen an dieser Stelle auch die Teilsynthesen eine kurze Erwähnung finden. Der Gruppe von *Cossy* gelang die Synthese des

Monomerbausteins des Marinomycin A **II-61** über eine *Grubbs*-Kreuzmetathese und eine *Stille*-Kreuzkupplung.<sup>[173]</sup> Zwei verschiedene Synthesewege konnten gezeigt werden, wobei beide Routen die gleichen Schlüsselschritte zur Verknüpfung der Fragmente nutzten.<sup>[174,175]</sup> Die Gruppe von *Rajesh* zeigte die Synthese des C13-C28 Fragments **II-62**, wobei sie sich ebenfalls eine Kreuzmetathese zur Verknüpfung der beiden Fragmente zu Nutze machten (Schema 46).<sup>[176]</sup>

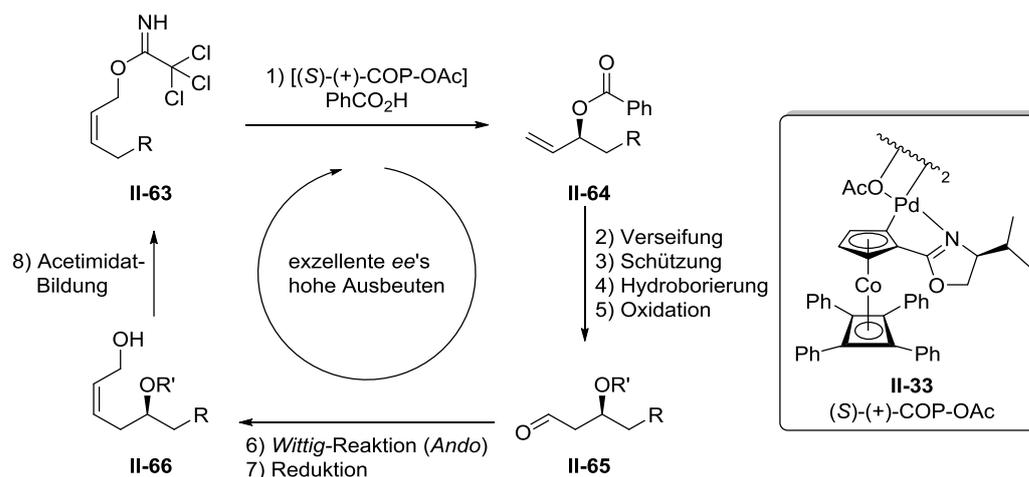


Schema 46: Teilsynthesen von Marinomycin A.

## II.2. Stand der Forschung

### II.2.1. Iterative Zyklen

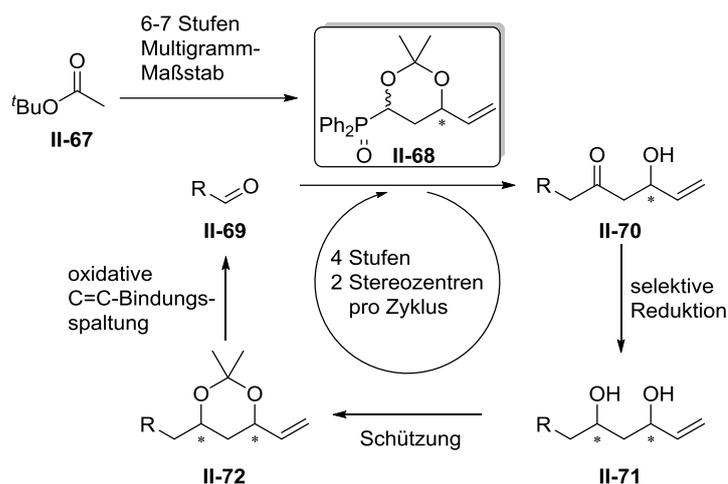
Der Aufbau von Polyketiden wurde in der Arbeitsgruppe *Kirsch* in der vergangenen Zeit intensiv untersucht. Dazu entwickelte die Gruppe *bis dato* zwei iterative Zyklen zum Aufbau von 1,3-Polyolen. Die Forschung baute auf den Arbeiten von *Kirsch* und *Overman* auf und nutzte eine palladiumkatalysierte *Overman*-Veresterung zum Aufbau enantiomerenangereicherter Allylalkohole.<sup>[158]</sup> Durch die Einbettung in einen iterativen Zyklus erlaubte diese Methode den selektiven Aufbau einzelner Stereozentren und somit die gezielte Synthese komplexer Polyol-Systeme mit orthogonaler Schutzgruppenstrategie. Die Nutzung des COP-Katalysators **II-33** spielte bei dieser Strategie eine entscheidende Rolle (Schema 47).



Schema 47: Asymmetrische *Overman*-Veresterung mittels COP-Katalysator im iterativen Zyklus.

Ausgehend vom trichloracetimidatgeschützten (*Z*)-Allylalkohol **II-63** kann in einer palladiumkatalysierten asymmetrischen *Overman*-Veresterung das enantiomerenangereicherte Benzoat **II-64** hergestellt werden. Dieses wird in einer vierstufigen Sequenz, bestehend aus Verseifung, Schützung des sekundären Alkohols, Hydroborierung der Doppelbindung und Oxidation in den Aldehyd **II-65** überführt, welcher mittels *Ando*-Modifikation der *Wittig*-Reaktion und anschließender Reduktion zum (*Z*)-Allylalkohol **II-66** umgesetzt wird. Eine Schützung zum Trichloracetimidat liefert das um ein Stereozentrum verlängerte Ausgangsmaterial für einen erneuten iterativen Zyklus. Im Vergleich zum zuvor besprochenen Beispiel (s. Schema 43) bedient sich diese Syntheseroute nicht mehr einer Ringschluss-Metathese, wodurch ein großer Kostenfaktor, bedingt durch den teuren Katalysator und den hohen Lösungsmittelverbrauch aufgrund der benötigten Verdünnung, wegfällt. Der Aufbau der Doppelbindung durch die gezeigte Sequenz (Schritt 2 bis 6) macht diesen Zyklus deutlich robuster und trotz erhöhter Stufenzahl ökonomischer. Die Nutzung dieses Verfahrens ermöglichte die Synthese der Naturstoffe Solistatin, (+)-Chloriolid, Rugulacton als auch Polyrhacitid A und B.<sup>[158,159,177–179]</sup>

Der zweite iterative Zyklus, welcher im Jahr 2016 entwickelt wurde, setzt auf die Nutzung eines chiralen Polyketid-Bausteins **II-68**. Die Umsetzung mit einem Aldehyd **II-69** liefert ein chirales  $\beta$ -Hydroxyketon **II-70**. Die Nutzung dieser vorinstallierten Chiralität ermöglicht eine selektive Reduktion des Ketons durch gezielte Wahl der Reagenzien. Das 1,3-Diol **II-71** wird daraufhin mit einer Acetonid-Schutzgruppe versehen und das primäre Alken **II-72** in einer oxidativen C=C-Bindungsspaltung in den Aldehyd überführt (Schema 48).



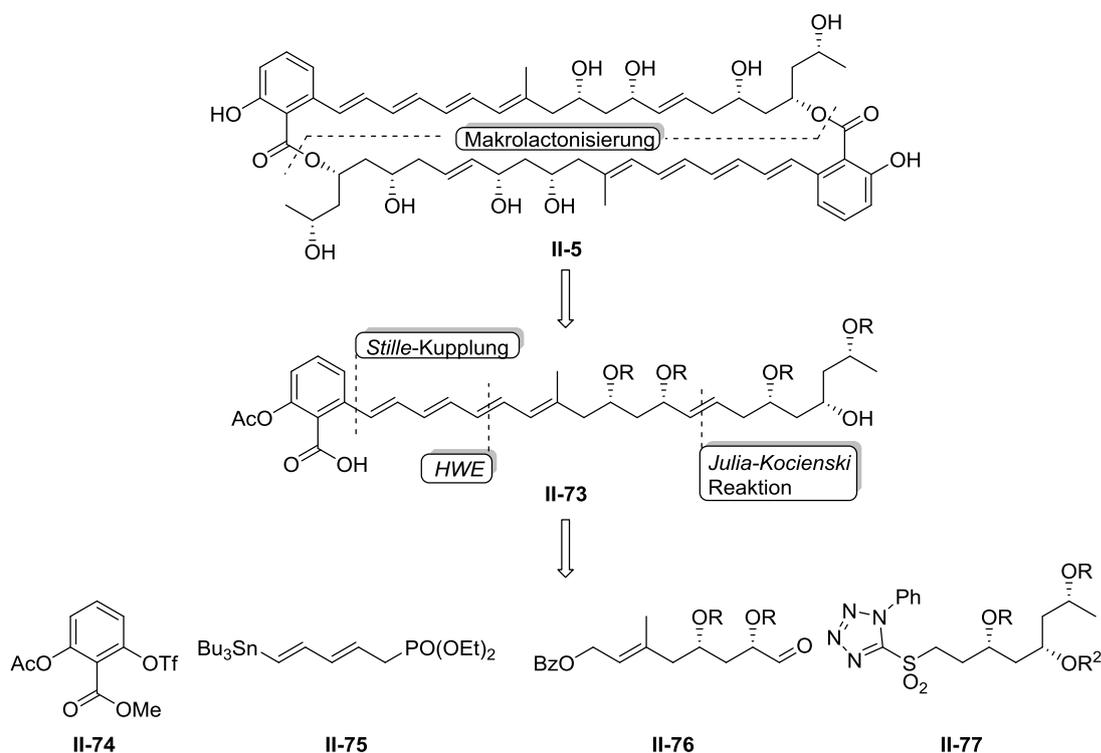
Schema 48: Aufbau von zwei Stereozentren in vier Stufen im iterativen Zyklus.

Dieser Zyklus ermöglicht einen effizienten Aufbau von zwei Stereozentren in einer vierstufigen Sequenz. Nach dem Baukastenprinzip kann durch gezielte Wahl des Polyketid-Bausteins, welcher durch eine sechs- bzw. siebenstufige Reaktionssequenz im Multigramm-Maßstab hergestellt werden kann, das erste Stereozentrum eingebaut werden. Die folgende Reduktion liefert entweder das *anti*- oder *syn*-Diol. Die Acetonidschützung ermöglicht die simultane Schützung beider Hydroxyfunktionen, ebenso wie die exakte Bestimmung der *syn*- bzw. *anti*-Konfiguration durch eine von *Evans et al.* entwickelte NMR-Methode.<sup>[180]</sup> Durch die C=C-Bindungsspaltung mittels Ozonolyse oder *Lemieux-Johnson*-Oxidation kann der Aldehyd für einen weiteren Durchlauf des iterativen Zyklus generiert werden. Diese Methode ermöglichte die Synthese der Naturstoffe (+)-Cryptocaryol A, (2*R*,4*R*)-1,2,4-Trihydroxynonadecan sowie (+)-Harzialacton A und seinen Stereoisomeren<sup>[156,157,181]</sup> und wird zu diesem Zeitpunkt ebenfalls für die Synthesen von Tetrafibricin, Marinomycin A und Mediomycin B eingesetzt.

## II.2.2. Totalsynthese von Marinomycin A

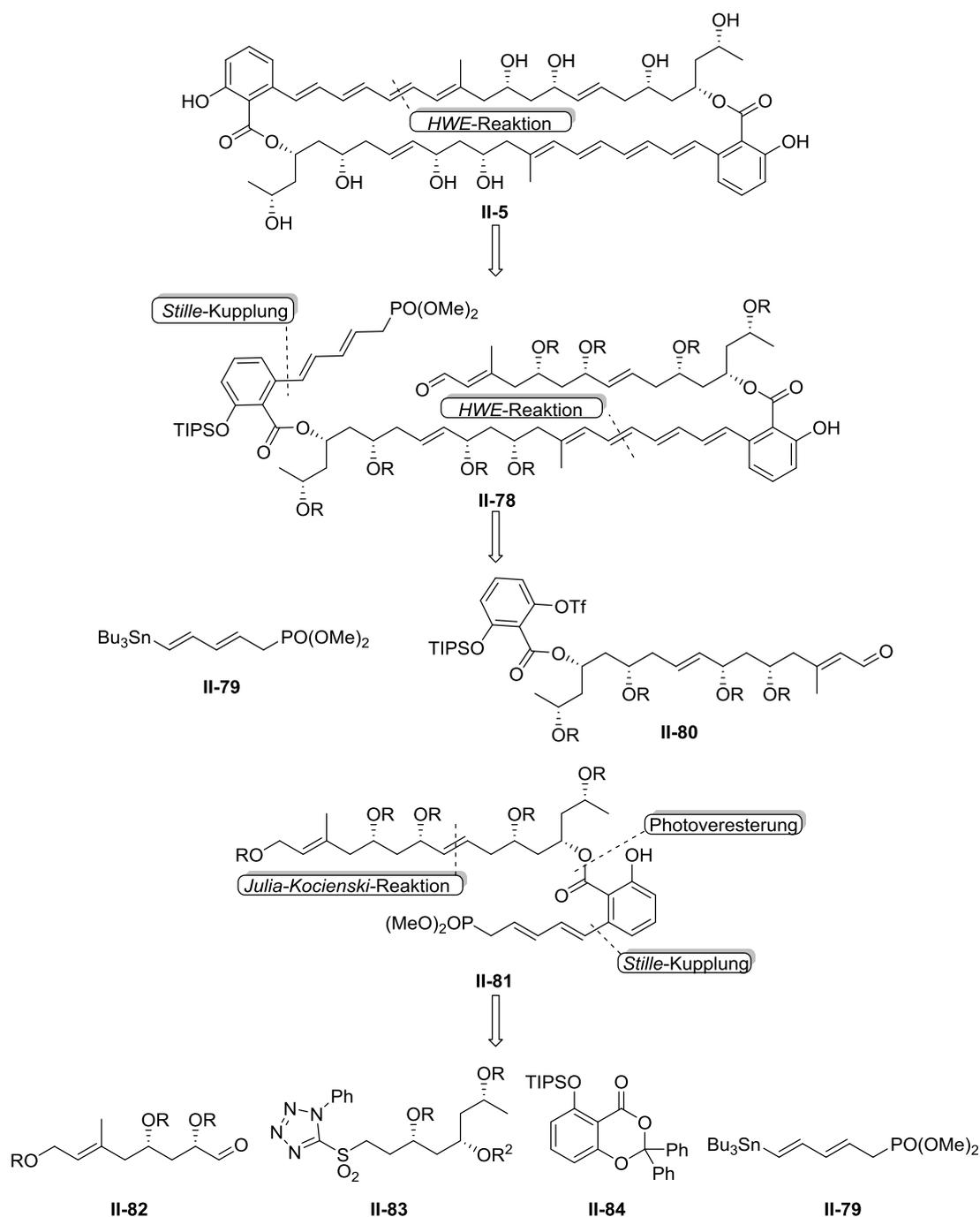
Neben den publizierten Arbeiten zur Totalsynthese von Marinomycin A der Gruppen von *Evans et al.*, *Nicolaou et al.* und *Hatakeyama et al.* wurden auch innerhalb der Arbeitsgruppe *Kirsch* bereits Syntheseansätze zum Aufbau von Marinomycin A unternommen. Diese wurden von *Benedikt Crone*<sup>[182]</sup> und *Helge Menz*<sup>[183]</sup> durchgeführt. Es wurden zwei Strategien zur Herstellung des Naturstoffes entwickelt. Die erste Strategie beruhte auf einer direkten Dimerisierung mittels Makrolactonisierung. Dazu wurde das Monomer **II-73** zunächst vollständig aufgebaut. Durch den Einbau eines Methylsters am aromatischen Kern und einer orthogonal abspaltbaren Schutzgruppe am

sekundären Alkohol sollte eine direkte basenvermittelte Zyklisierung zum geschützten Naturstoff ermöglicht werden (Schema 49).



Schema 49: Retrosynthetischer Ansatz von *Benedikt Crone*; R = TBS; R<sup>2</sup> = TES.<sup>[182]</sup>

Der Aufbau des Monomers sollte durch die Verknüpfung von vier Fragmenten erfolgen. Durch eine *Julia-Kocienski-Olefinierung*<sup>[184,185]</sup> sollte die isolierte Doppelbindung (*E*)-selektiv aufgebaut werden. Das Polyen-Gerüst sollte zunächst über eine *Stille-Kupplung* von **II-74** und **II-75** erfolgen. Die finale Verknüpfung zum Monomer wurde über eine *Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion*<sup>[186–188]</sup> (*HWE*) realisiert. Die Generierung des Tetraen-Gerüsts war allerdings mit einigen Schwierigkeiten verbunden, da dieses Strukturmotiv extrem lichtempfindlich ist und schon bei kurzer Lichteinwirkung zur Isomerisierung der Doppelbindung neigt. Die durchgeführte *HWE*-Reaktion lieferte dementsprechend ein Gemisch aus *E*- und *Z*-Isomeren in nur unbefriedigenden Ausbeuten. Außerdem zeigte sich bei der basenvermittelten Dimerisierung eine hohe Wanderungstendenz der Silylschutzgruppen in räumlicher Nähe zum sekundären Alkohol, wodurch lediglich ein Gemisch verschieden geschützter Substrate erhalten werden konnte. Um diese Probleme zu umgehen, wurde die zweite Strategie zur Synthese von Marinomycin A über einen sequenziellen Zusammenbau der einzelnen Fragmente angegangen, wodurch eine direkte Dimerisierung umgangen und eine intramolekulare Zyklisierung durch eine *HWE*-Reaktion stattfinden sollte (Schema 50).

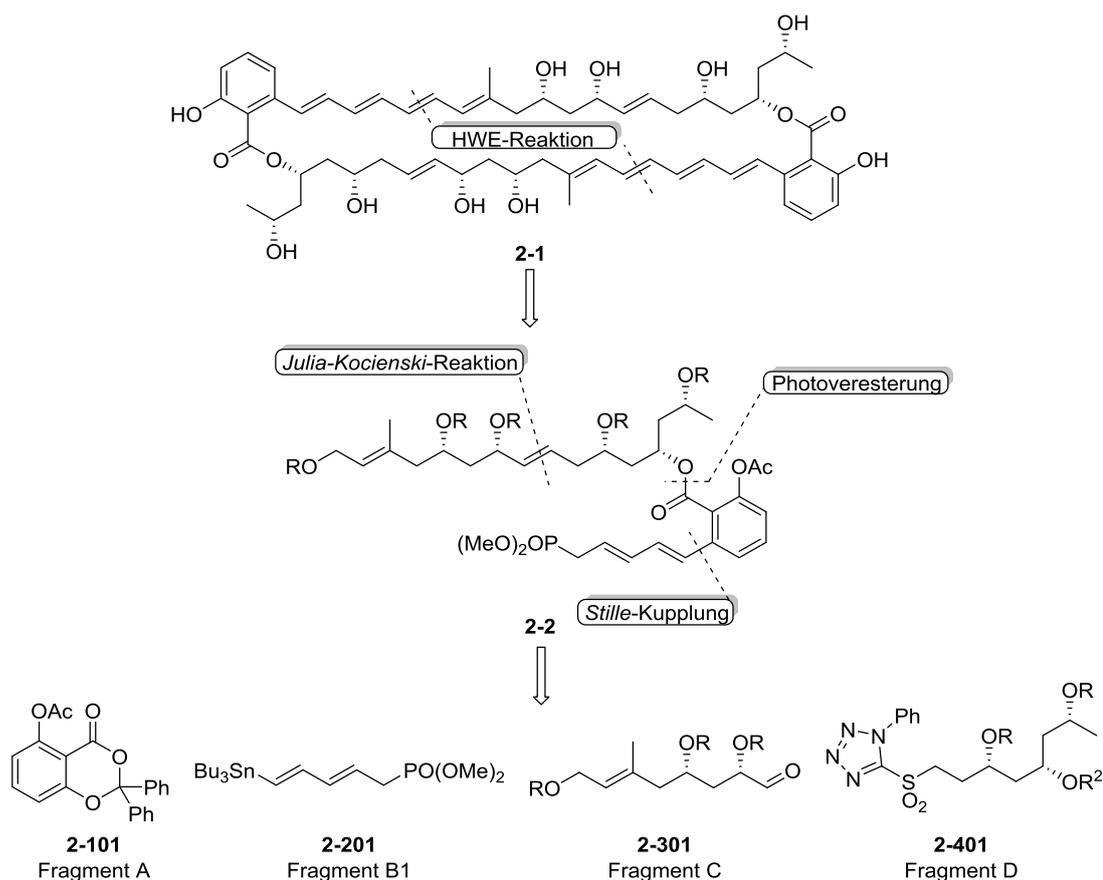

 Schema 50: Retrosynthetischer Ansatz von Helge Menz; R = TBS; R<sup>2</sup> = TES.<sup>[183]</sup>

Im zweiten retrosynthetischen Ansatz wurden die Fragmente zur sequenziellen Verknüpfung in ähnlicher Art und Weise aufgebaut wie im ersten Ansatz. Die vier Fragmente bestehen aus dem Aldehyd **II-82**, dem Stannan **II-79**, dem aromatischen Kern **II-84** und dem Sulfon **II-83**. Aus diesen Fragmenten konnte formal das Monomer **II-81** über eine *Julia-Kocienski-Reaktion*, eine Photoveresterung und abschließende *Stille-Kupplung*, aufgebaut werden. Dieses Fragment sollte dann mit dem Aldehyd **II-80**, welcher ebenfalls über eine *Julia-Kocienski-Olefinierung* mit anschließender Photoveresterung aufgebaut werden konnte, umgesetzt werden. Eine finale Verknüpfung

zwischen dem Stannan **II-79** und dem Aryltriflat **II-80** in einer *Stille*-Kupplung sollte die Vorstufe **II-78** zum Marinomycin A liefern, welche bereits alle Kohlenstoffe des Naturstoffes enthielt. Als letztes war eine selektive TBS-Entschützung, mit anschließender Oxidation zum Aldehyd, *HWE*-Reaktion und globaler Entschützung, geplant.

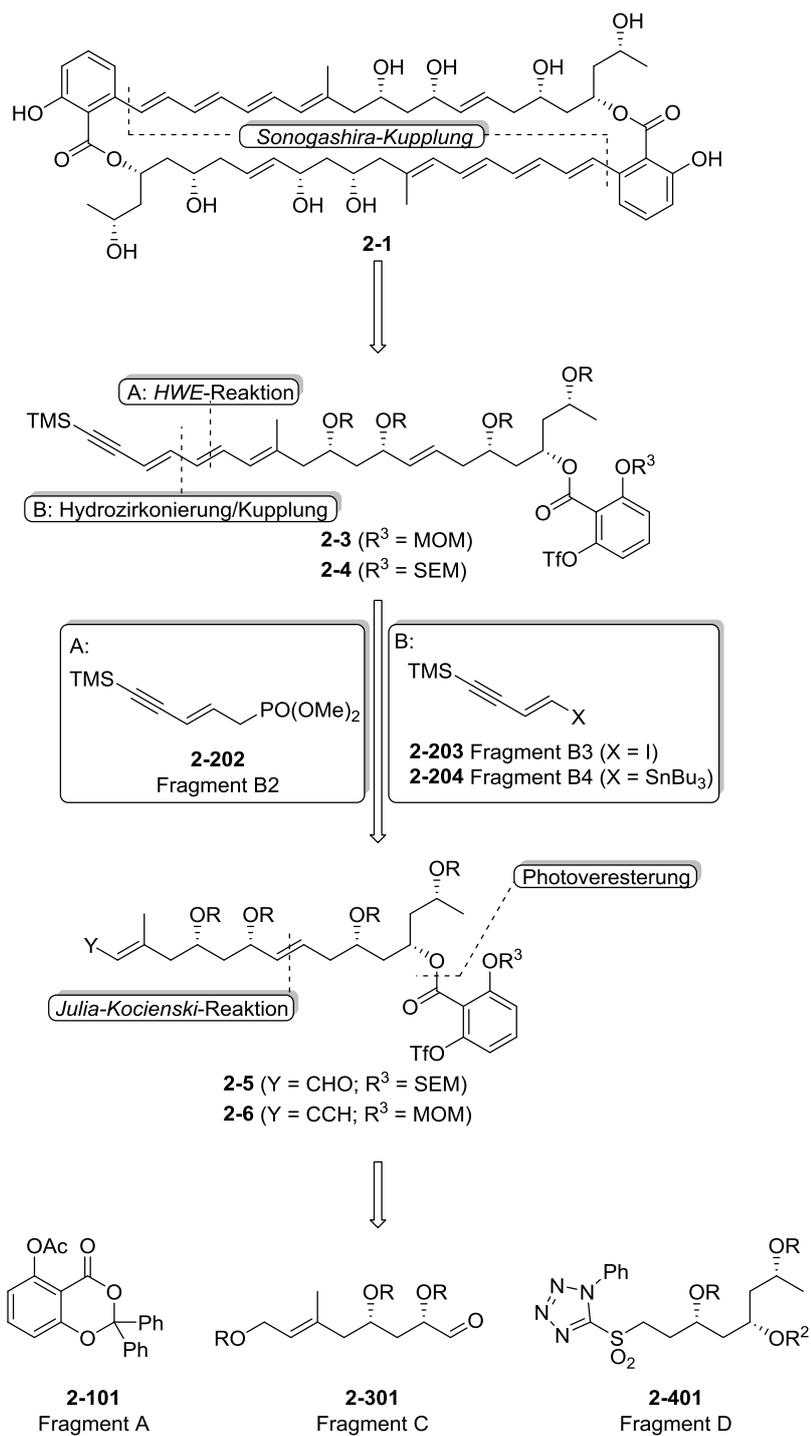
### II.3. Retrosynthetische Analyse

Für den Ansatz zur Synthese von Marinomycin A, welcher in dieser Arbeit erläutert werden soll, wurden ebenfalls zwei Routen für eine mögliche Totalsynthese geplant. Die erste retrosynthetische Analyse lehnt sich in vielen Teilen an die bereits durchgeführte Synthese von *Helge Menz* an. Das benötigte Monomer sollte ebenfalls aus vier Fragmenten aufgebaut werden. Zu diesen Fragmenten gehörte der Aldehyd **2-301**, das Sulfon **2-401**, das Dienylstannan **2-201** sowie der aromatische Kern **2-101**. Die Verknüpfung der Fragmente **2-401** und **2-301** und somit der Aufbau der isolierten Doppelbindung sollte über eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung stattfinden. Daraufhin sollte am orthogonal geschützten sekundären Alkohol die Photoveresterung durchgeführt werden, wodurch abschließend eine *Stille*-Kupplung das Monomer **2-2** liefern sollte. Die Dimerisierung sollte über eine selektive TBS-Entschützung mit anschließender Oxidation zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd und *HWE*-Reaktion realisiert werden. Die globale Entschützung sollte das Marinomycin A **2-1** liefern (Schema 51).



Schema 51: Erster retrosynthetischer Ansatz über eine Dimerisierung mittels *HWE*-Reaktion; R = TBS; R<sup>2</sup> = PMB.

Der zweite Ansatz zur Synthese des Naturstoffes setzte auf die Möglichkeit der Synthese von Marinomycin A, als auch Marinomycin B, welche sich lediglich in der Konfiguration der Doppelbindung am aromatischen Kern unterscheiden. Durch selektive Hydrierung der Dreifachbindung wären beide Naturstoffe in selektiver Manier zugänglich gewesen. Dazu wurde das terminale Alkin **2-3** bzw. **2-4** etabliert, welches in einer *Sonogashira*-Kupplung<sup>[189]</sup> das Dimer liefern sollte. Das terminale Alkin sollte über verschiedene Methoden generiert werden. Zu diesen Methoden gehörte eine Hydrozirkonierungsreaktion<sup>[190]</sup> mit anschließender *Stille*-Kupplung oder *Negishi*-Kupplung<sup>[191]</sup> am Substrat **2-6**. Alternativ war ein Aufbau der Doppelbindung mittels *HWE*-Reaktion über das gezeigte Phosphonat **2-202** und den Aldehyd **2-5** geplant. Das Ausgangsmaterial für diese Transformation konnte, in Analogie zum ersten Ansatz, durch eine *Julia-Kocienski*-Olefinierung mit anschließender Photoveresterung erhalten werden. Die Substanz **2-5** sollte über eine selektive TBS-Entschützung und Oxidation zum Aldehyd und die Substanz **2-6** durch anschließende *Colvin*-Umlagerung<sup>[192]</sup> generiert werden (Schema 52).



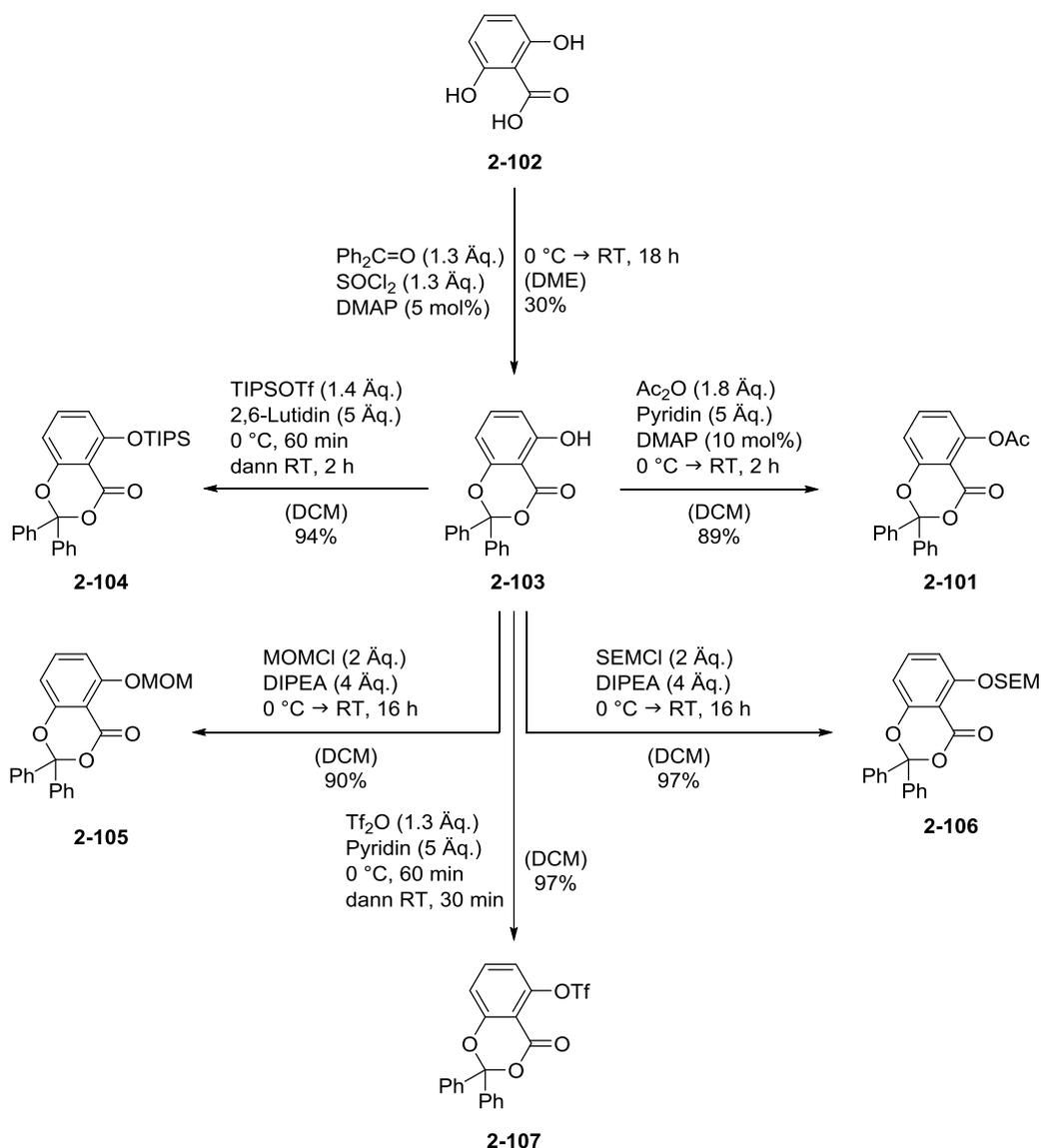
Schema 52: Zweiter retrosynthetischer Ansatz über eine Dimerisierung mittels *Sonogashira*-Kupplung; R = TBS;  $R^2 = \text{PMB}$ .

## II.4. Diskussion und Ergebnisse

### II.4.1. Synthese der Fragmente

#### II.4.1.1. Fragment A

Die Synthesen der verschiedenen Derivate des Fragments A wurden alle ausgehend von der 2,6-Dihydroxybenzoesäure (**2-102**) begonnen. Dabei wurde zunächst das Benzodioxinon-Gerüst **2-103** mit Benzophenon, Thionylchlorid und DMAP in einer Ausbeute von 30% aufgebaut.<sup>[193]</sup> Die freie phenolische Hydroxyfunktion wurde im Anschluss mit verschiedenen Schutzgruppen versehen (Schema 53).



Schema 53: Synthese der Fragment A Derivate.

Die Einführung der verschiedenen Schutzgruppen konnte in allen Fällen mit Ausbeuten von 89% oder höher durchgeführt werden. Bei den Derivaten mit den Silylschutzgruppen SEM **2-106** und TIPS **2-104**, ebenso wie bei der Triflat-Schutzgruppe **2-107**, konnten die

höchsten Ausbeuten erzielt werden. Die Synthese des Acetatesters **2-101**, sowie des MOM-Acetals **2-105** verlief mit leicht niedrigeren Ausbeuten von 89% bzw. 90%. Somit konnten die fünf verschiedenen Derivate des Fragments A erfolgreich in Gesamtausbeuten zwischen 27% und 29% über zwei Stufen hergestellt werden.

#### II.4.1.2. Fragment B

Für Fragment B wurden vier verschiedene Optionen in Betracht gezogen, welche jeweils unterschiedlichen Strategien zur Verknüpfung der Fragmente voraussetzten. Variante 1 zeichnet sich durch das Vinylstannan und das Phosphonat aus. Dieser Syntheseansatz würde das Tetraen des Naturstoffes erst während der Dimerisierung aufbauen und beschränkt die präparativen Arbeiten mit dem lichtempfindlichen Tetraen auf ein Minimum. Die zweite Variante bot einen ähnlichen Ansatz wie die erste Variante. Dabei sollte jedoch zunächst ein Trien-in mit einem terminalen Alkin *via HWE*-Reaktion aufgebaut werden. Das Tetraen wird bei diesem Syntheseansatz erst nach der Dimerisierung gebildet, wodurch sich die Möglichkeit bietet sowohl Marinomycin A als auch Marinomycin B synthetisch zu generieren. Variante 3 besteht aus einem Vinyljodid und einer TMS-geschützten Dreifachbedingung. Die Verknüpfung dieses Fragments sollte über eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung stattfinden, wodurch die Notwendigkeit einer *E*-selektiven *HWE*-Reaktion umgangen werden könnte. Die vierte Variante ist eine Zwischenstufe in der Synthese von **2-203** und bietet ebenfalls die Möglichkeit zur Verknüpfung über eine *Stille*-Kupplung (Abbildung 9).

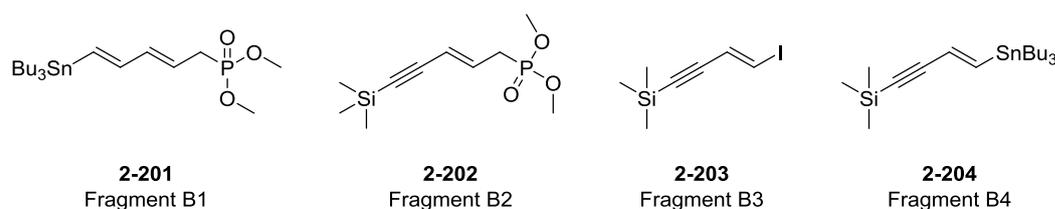
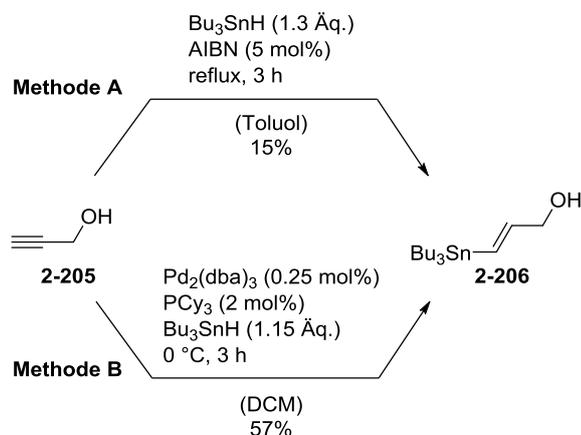


Abbildung 9: Variationen des Fragments B.

##### II.4.1.2.1. Variante 1

Zunächst sollte die Synthese des Phosphonates **2-201** genauer untersucht werden, da dieses bereits aus Vorarbeiten von *Helge Menz* und *Benedikt Crone* bekannt war und somit synthetisch schneller zugänglich sein sollte. Im ersten Schritt wurden zwei verschiedene Möglichkeiten zur Herstellung des stannylierten Substrates durchgeführt. Methode A beruhte auf einer radikalischen Hydrostannylierung von Propargylalkohol durch die Nutzung von Azobis(isobutyronitril) (AIBN) und Tributylzinnhydrid.<sup>[194]</sup>

Methode B zielt auf eine palladiumkatalysierte Hydrostannylierung der Dreifachbindung des Propargylalkohols ab (Schema 54).<sup>[195]</sup>



Schema 54: Verschiedene Routen zur Synthese der stannierten Substanz **2-206**.

Die radikalische Reaktion aus Methode A lieferte das Produkt **2-206**. Allerdings konnten nur sehr geringe Ausbeuten von 15% erzielt werden. Zu erwähnen ist auch, dass sich bei dieser Methode neben dem (*E*)-Produkt auch zwei Isomere (**2-206a** und **2-206b**) bilden können, wovon **2-206a** in der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung schwierig abzutrennen ist (Abbildung 10).

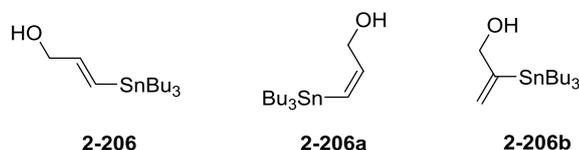
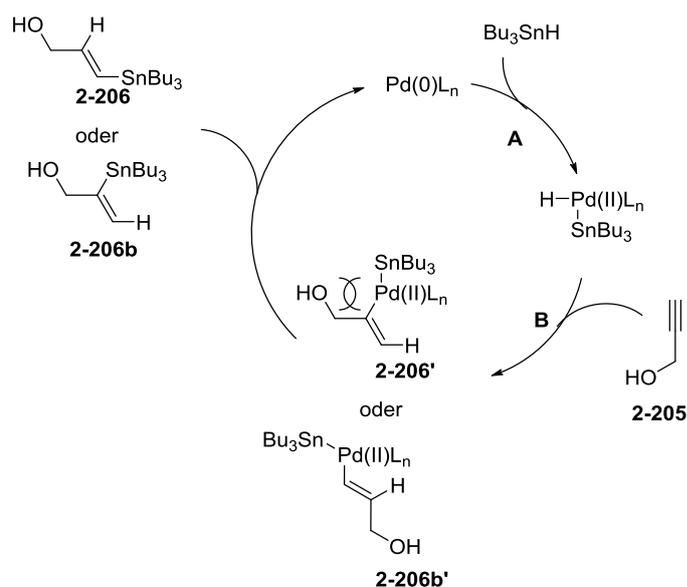
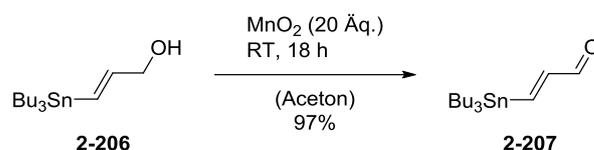


Abbildung 10: Mögliche Isomere des Stannans.

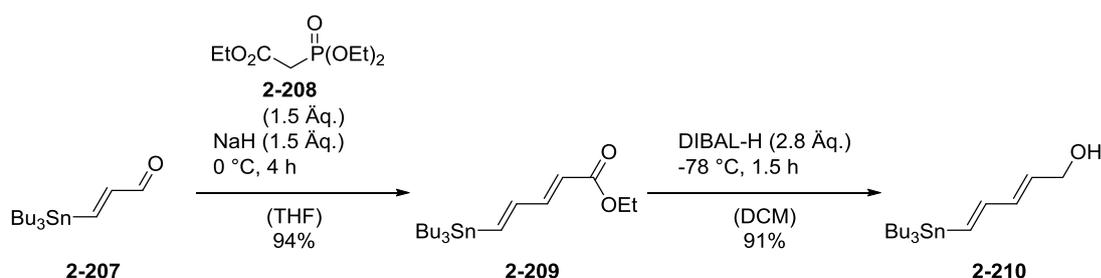
Aufgrund dessen wurde eine weitere Methode zur Synthese der Substanz **2-206** untersucht. Dabei konnte durch Verwendung eines Palladium(0)-Komplexes in Kombination mit einem Phosphinliganden eine moderate Ausbeute von 57% erzielt werden.<sup>[195]</sup> Außerdem konnte bei der anschließenden Reinigung des Rohgemisches eine geringere Anzahl an Nebenprodukten beobachtet werden. Bedingt durch den Mechanismus der palladiumkatalysierten Reaktion im Vergleich zur Radikalreaktion wurde die Bildung des Produktes **2-206a** nicht beobachtet, da es unter Verwendung von Palladium stets zur *syn*-Addition (**B**) an die Dreifachbindung kommt. Dies schließt die Bildung von **2-206a** aus. Das Verhältnis zwischen den Produkten **2-206** und **2-206b** konnte durch den zugegeben Phosphinliganden gesteuert werden (Schema 55).

Schema 55: Mechanismus der palladiumkatalysierten Hydrostannylierung.<sup>[196]</sup>

Ausgehend vom synthetisierten Allylalkohol **2-206** konnte im nächsten Schritt eine Oxidation mit Mangan(IV)oxid<sup>[197]</sup>, welche hervorragend zur Oxidation von allylischen Alkoholen geeignet ist, durchgeführt werden (Schema 56).

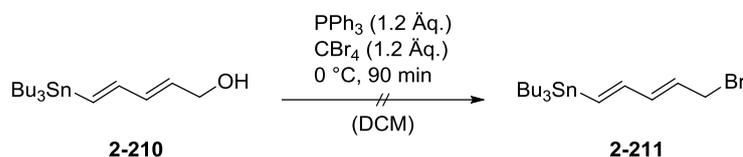
Schema 56: Oxidation des Allylalkohols **2-206** mit Mangan(IV)oxid.

Die Oxidation mit Mangan(IV)oxid konnte in einer sehr hohen Ausbeute von 97% durchgeführt werden. Der erhaltene Aldehyd **2-207** erwies sich allerdings als instabil, da bereits nach kurzer Lagerzeit eine Verfärbung beobachtet werden konnte. Somit musste die Verbindung unmittelbar in die deutlich stabilere nächste Stufe **2-209** überführt werden. Dies gelang durch eine *HWE*-Reaktion mit Ethyl-2-(diethoxyphosphoryl)acetat (**2-208**) und Natriumhydrid (Schema 57).

Schema 57: Aufbau von **2-210** mittels *HWE*-Reaktion und anschließender Reduktion des Esters.

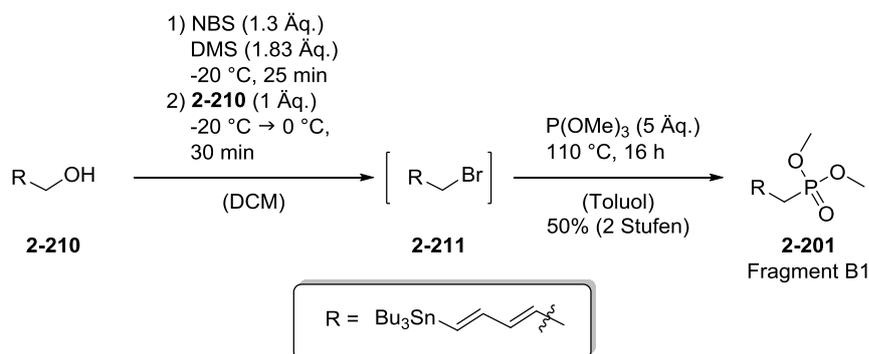
Dabei konnte mit einer hohen Ausbeute von 94% das erwartete (*E,E*)-Produkt **2-209** isoliert werden. Der Ester wurde im folgenden Schritt in den Alkohol **2-210** überführt.<sup>[198]</sup> Dazu wurde als Reduktionsmittel die Aluminiumhydridspezies DIBAL-H gewählt. Dies gelang ebenfalls in guten Ausbeuten von 91% (Schema 57).

Um das Fragment zu vervollständigen, musste der Allylalkohol **2-210** zunächst in das Bromid **2-211** und anschließend durch eine nukleophile Substitution in das Phosphonat überführt werden. Für die Bromierung wurden die Bedingungen einer klassischen *Appel*-Reaktion<sup>[199]</sup> getestet. Durch die Überführung des Alkohols in eine bessere Abgangsgruppe, im Falle der *Appel*-Reaktion Triphenylphosphinoxid, sollte die nukleophile Substitution des Bromids erleichtert werden (Schema 58).



Schema 58: Bromierung des Stannans mittels *Appel*-Reaktion.

Allerdings konnte unter den gezeigten Bedingungen die Bildung des Produktes nicht beobachtet werden. Es wurde zwar der vollständige Umsatz des Alkohols mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet, das Produkt war jedoch nach säulenchromatographischer Reinigung nicht mehr vorhanden. Eventuell handelte es sich bei der Substanz **2-211** um eine instabile Verbindung, die sich beim Chromatographieren über Kieselgel zersetzte. Die Lösung dieses Problems konnte durch die Nutzung einer Variante der *Corey-Kim*-Oxidation<sup>[200]</sup> realisiert werden (Schema 59).



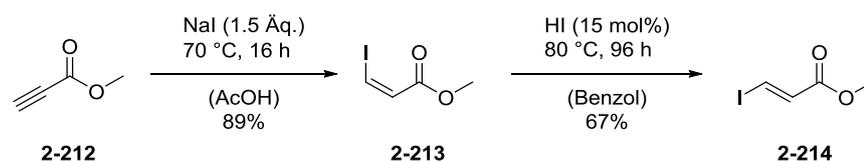
Schema 59: Synthese des Phosphonates **2-201**.

Die Variante der *Corey-Kim*-Oxidation lieferte schlussendlich das allylische Bromid. Bei dieser Reaktion wird, in Analogie zur *Swern*-<sup>[201]</sup> und *Corey-Kim*-Oxidation, eine reaktive intermediäre Schwefelspezies gebildet, welche durch ihren oxophilen Charakter an den allylischen Alkohol bindet. Durch die Abwesenheit einer Base, welche den Unterschied

zur Oxidation ausmacht, kann in einer  $S_N2$ -Reaktion der Alkohol durch das Bromid substituiert werden. Als Nebenprodukt dieser Reaktion entsteht Dimethylsulfoxid und Succinimid. Durch die geringe Tendenz zur Bildung von Nebenprodukten bei dieser Reaktion und der vereinfachten Abtrennung der Abfallprodukte durch wässrige Extraktion konnte das Rohmaterial direkt im nächsten Schritt verwendet und das entsprechende Phosphonat aus Trimethylphosphit in einer *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion<sup>[202]</sup> gebildet werden. Die dabei erzielte Ausbeute belief sich auf 50% über zwei Stufen, wodurch die Synthese der ersten Variante des Fragments B abgeschlossen wurde.

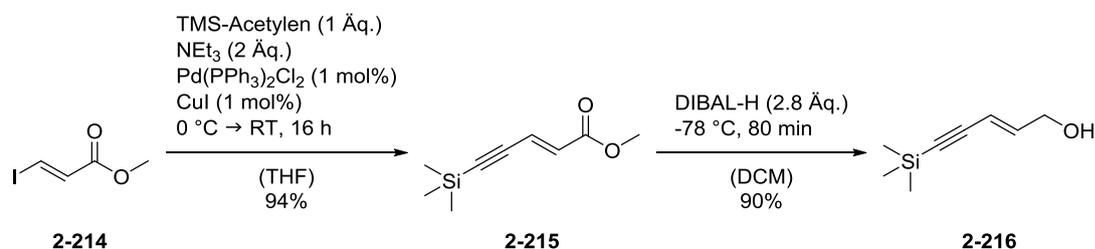
#### II.4.1.2.2. Variante 2

Die zweite Variation des Fragments B wurde, trotz der zunächst sehr ähnlich wirkenden Struktur zu Variante 1, über eine neue Syntheseroute aufgebaut. Dazu musste in erster Instanz die *trans*-Doppelbindung aufgebaut werden.<sup>[203]</sup> Die Verwendung von Methylpropiolat (**2-212**) als Ausgangsmaterial konnte nach der Behandlung mit Natriumiodid in Essigsäure und anschließender Isomerisierung mit Iodwasserstoffsäure den Aufbau der *trans*-Doppelbindung **2-214** ermöglichen (Schema 60).



Schema 60: Aufbau der *trans*-Doppelbindung.

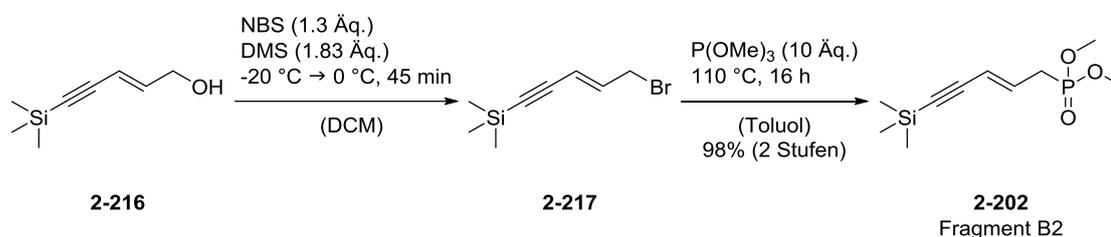
Der Aufbau des *Z*-Vinyljodids konnte in 89% Ausbeute durchgeführt werden. Die anschließende Isomerisierung mit Iodwasserstoffsäure in Benzol bei 80 °C lieferte nach vier Tagen das *E*-Vinyljodid **2-214** in 67% Ausbeute. Daraufhin wurde das Vinyljodid in einer *Sonogashira*-Kupplung mit TMS-Acetylen umgesetzt und der Ester zum Allylalkohol reduziert (Schema 61).<sup>[203]</sup>



Schema 61: Synthese des allylischen Alkohols.

Die *Sonogashira*-Kupplung ergab das Enin-System **2-215** in sehr guten Ausbeuten. Eine Reduktion des Esters konnte in Analogie zur bereits durchgeführten Syntheseroute realisiert werden. Dabei wurde eine Ausbeute von 90% erzielt. Die Überführung des

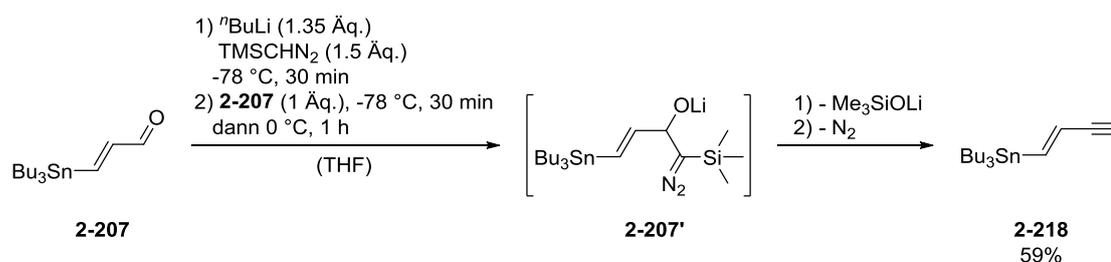
Alkohols **2-216** in das Phosphonat **2-202** sollte wie zuvor durchgeführt werden. Dabei konnte von den bereits erhaltenen Ergebnissen profitiert werden und die Synthese in hervorragenden Ausbeuten von 98% über zwei Stufen abgeschlossen werden (Schema 62).



Schema 62: Finale Syntheseschritte zur Fertigstellung der zweiten Variation des Fragment B.

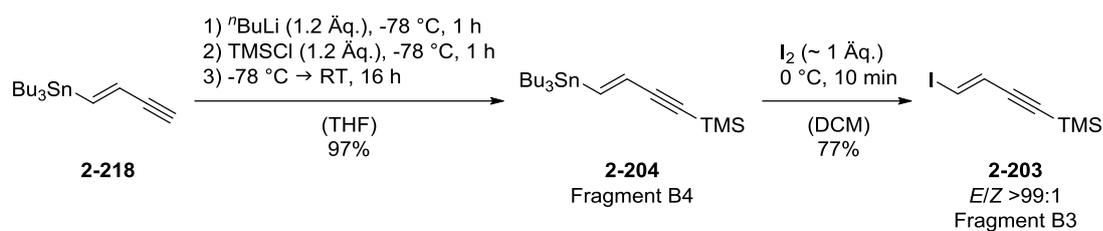
#### II.4.1.2.3. Variante 3 und 4

Die Synthese der dritten Variation des Fragments B konnte in Analogie zur ersten Variante begonnen werden. Die Grundlage bildete ebenfalls die palladiumkatalysierte Hydrostannylierung, gefolgt von einer Oxidation des allylischen Alkohols mittels Mangan(IV)oxid. Der erhaltene Aldehyd wurde daraufhin in einer *Colvin*-Umlagerung in das entsprechende Alkin überführt.<sup>[204]</sup> Diese Reaktion ist analog zur *Seyferth-Gilbert*-Homologisierung<sup>[205,206]</sup> bzw. *Corey-Fuchs*-Reaktion<sup>[207]</sup>, bietet aber den Vorteil eines kommerziell erhältlichen Reagenzes, dem Trimethylsilyldiazomethan und einer einstufigen Reaktionsführung (Schema 63).



Schema 63: Synthese des Vinylalkins **2-218** via *Colvin*-Umlagerung.

Die Synthese des Alkins **2-218** konnte unter den gezeigten Bedingungen erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings konnte dabei keine höhere Ausbeute als 59% erreicht werden. Das könnte am Zustand des Trimethylsilyldiazomethan durch falsche Lagerung liegen, oder lediglich durch das Substrat selber bedingt sein. Eine detailliertere Untersuchung dieser niedrigeren Ausbeute wurde nicht durchgeführt. Ausgehend vom terminalen Alkin **2-218** konnte die Synthese weiter fortgesetzt werden. Dazu musste zunächst eine Schützung der Alkinfunktion mittels TMS-Chlorid erfolgen, um im Anschluss einen Zinn-Iod-Austausch durchzuführen (Schema 64).

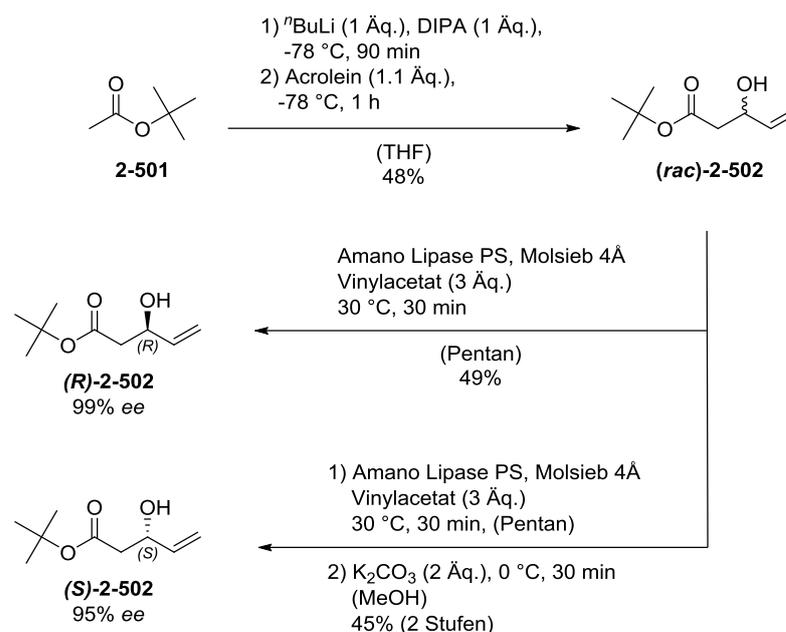


Schema 64: Abschließende Synthese der zweiten Variation des Fragments B.

Die Schützung des Alkins **2-218** konnte ohne Probleme in einer Ausbeute von 97% durchgeführt werden. Diese Schützung war notwendig, da der geplante Zinn-Iod-Austausch ohne diese Schutzgruppe nicht funktionierte. Dies konnte in Voruntersuchungen, welche hier nicht dargestellt wurden, herausgefunden werden. Der abschließende Austausch von Zinn zu Iod konnte in einer Art iodometrischer Titration durchgeführt werden. Dabei wurde das Substrat vorgelegt und mit einer 0.1M Lösung von Iod in Dichlormethan tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung entfärbte sich bei jeder Zugabe von Iod sofort. Nach abgeschlossener Zugabe blieb die Reaktionslösung leicht violett gefärbt, was ein Indikator für eine überschüssige Menge Iod war. Diese Reaktionsführung ermöglichte die Herstellung des Endproduktes in einer Ausbeute von 77% und einem  $E/Z$ -Verhältnis von  $>99:1$ . Bei der Durchführung dieser Reaktion ohne externe Kühlung, sprich Raumtemperatur, konnte ein  $E/Z$ -Verhältnis von 94:6 beobachtet werden. Somit konnten die beiden letzten Varianten des Fragment B, das Vinyljodid **2-203** und das Vinylstannan **2-204**, erfolgreich hergestellt werden.

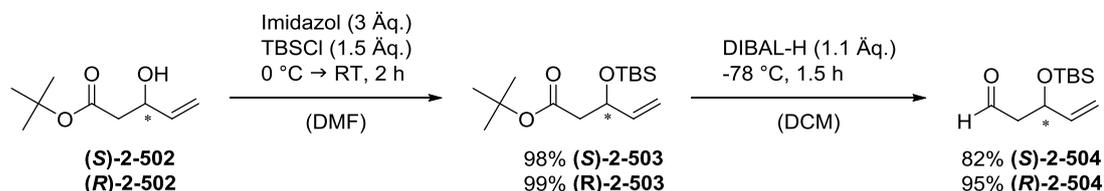
#### II.4.1.3. Polyketid-Baustein und Modifikationen

Bevor mit der Synthese der Fragmente fortgefahren werden konnte, sollte zunächst der (*S*)- und (*R*)-Polyketid-Baustein<sup>[157]</sup> synthetisiert werden. Diese spielten für die Synthese des Fragments C und des Fragments D eine entscheidende Rolle, weswegen an dieser Stelle die Synthese dieser Bausteine zuerst diskutiert werden soll. Die Synthese des Polyketid-Bausteins bestand aus einer sechs- bzw. siebenstufigen Synthese, welche ausgehend von *tert*-Butylacetat **2-501** und Acrolein gestartet wurde.<sup>[208]</sup> Das racemische Produkt **2-502** dieser Aldolreaktion wurde im Folgeschritt einer enzymatischen Racematspaltung unterzogen (Schema 65).



Schema 65: Synthese des (*R*)- und (*S*)-Enantiomers über zwei bzw. drei Stufen.

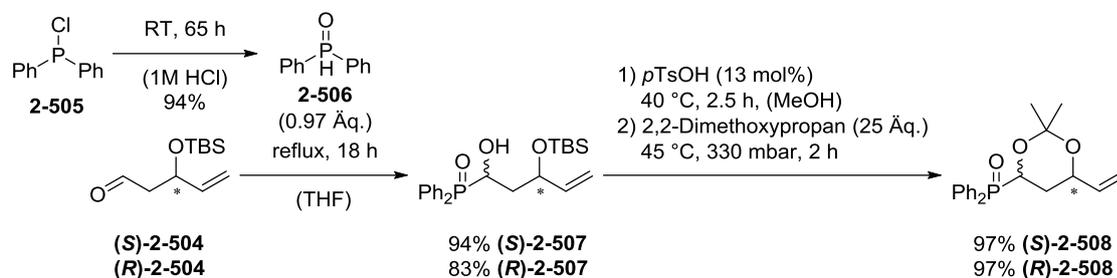
Die Aldolreaktion konnte in einer Ausbeute von 48% durchgeführt werden. Die darauffolgende Racematspaltung lieferte das (*R*)-Enantiomer (**(*R*)-2-502**) bereits mit freier Hydroxyfunktion in 49% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 99%. Das (*S*)-Enantiomer (**(*S*)-2-502**) wurde zunächst mit einer Acetatschutzgruppe an der Hydroxyfunktion erhalten, welche durch eine Verseifung mit Kaliumcarbonat ebenfalls in die freie Hydroxyfunktion überführt wurde.<sup>[209]</sup> Es konnte eine Ausbeute von 45% über zwei Stufen und ein Enantiomerenüberschuss von 95% erzielt werden. Das (*S*)-Enantiomer wurde im späteren Verlauf für die Synthese von Fragment C und das (*R*)-Enantiomer für die Synthese von Fragment D verwendet. Im Folgenden wurde eine *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe (TBS) etabliert, bevor die Reduktion der Esterfunktion zum Aldehyd **2-504** durchgeführt werden konnte (Schema 66).<sup>[210]</sup>



Schema 66: TBS-Schätzung und Reduktion der Esterfunktion am Substrat **2-502**.

Die TBS-Schätzung konnte nach zwei Stunden in einer Ausbeute von 98-99% durchgeführt werden. Die darauffolgende Reduktion der Esterfunktion wurde mit DIBAL-H durchgeführt. Hierbei konnte der Aldehyd **2-504** durch langsames Zugeben des DIBAL-H bei tiefen Temperaturen in einer Ausbeute von 82-95% erhalten werden.

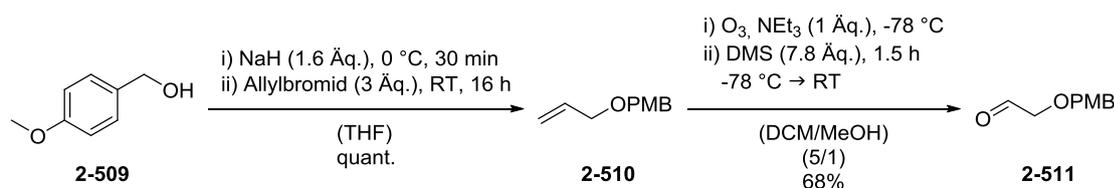
Um den finalen Baustein herzustellen, wurde das Substrat mit dem synthetisierten Diphenylphosphinoxid (**2-506**) umgesetzt. Dies lieferte den freien Alkohol **2-507**, welcher im Anschluss darauf in das finale Substrat **2-508** überführt wurde (Schema 67).<sup>[157]</sup>



Schema 67: Finale Stufen zur Synthese des (S)- bzw. (R)-Bausteins.

Das Produkt **2-507** konnte nach Umsetzung des Aldehyds **2-504** und Diphenylphosphinoxid (**2-506**) in einer Ausbeute von 83-94% erhalten werden. Die dabei entstandenen Diastereomere wurden nicht getrennt. Abschließend wurde eine säurekatalysierte Abspaltung der TBS-Gruppe durchgeführt. Dies lieferte das 1,3-Diol als Rohprodukt, welches in einer zweiten Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan unter Vakuum bei erhöhten Temperaturen in das Acetonid **2-508** überführt wurde. Dabei konnte eine Ausbeute von 97% über zwei Stufen erzielt werden. Somit konnten die Polyketid-Bausteine (R)-/(S)-**2-508** in einer Gesamtausbeute von 16% über 7 Stufen ((S)-**2-508**) bzw. 18% über 6 Stufen ((R)-**2-508**) erhalten werden.

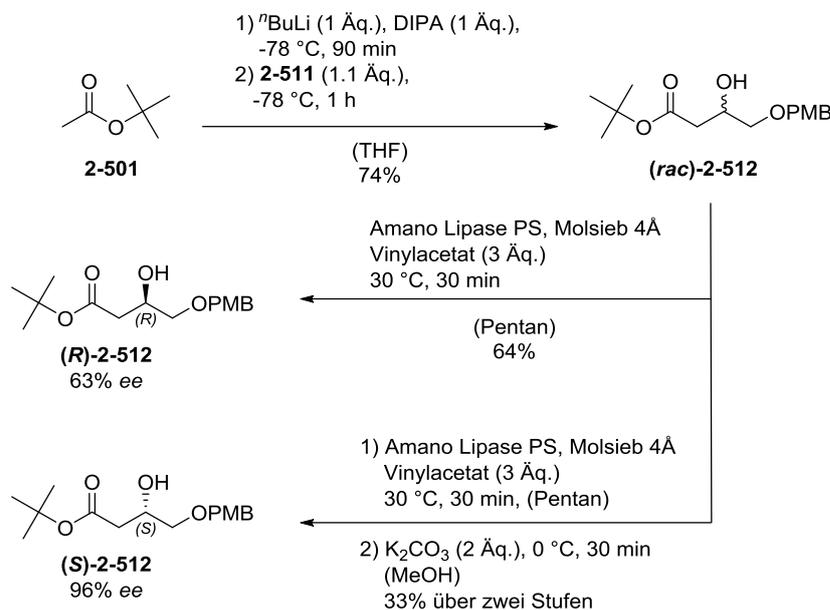
Neben den Standardbausteinen wurde ebenfalls eine modifizierte Version hergestellt, welche statt der Doppelbindung eine PMB-geschützte Hydroxyfunktion besaß. Die Synthese konnte in großen Teilen analog zur Standardroute durchgeführt werden. Daher soll im Folgenden der Fokus auf der Synthese des enantiomerenangereicherten Zwischenproduktes liegen. Dazu musste zunächst der benötigte Aldehyd für die Aldol-Reaktion hergestellt werden (Schema 68).



Schema 68: Aufbau des Ausgangsmaterials für einen modifizierten Polyketid-Baustein.

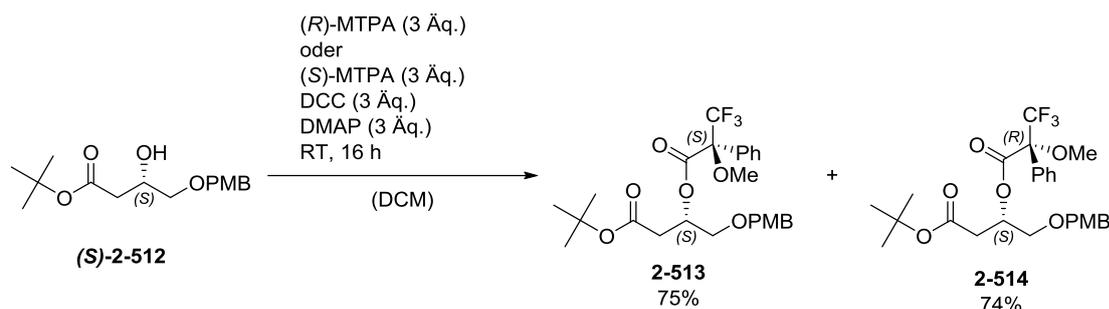
Die Synthese gelang über eine zweistufige Sequenz, bestehend aus einer Allylierung und einer nachfolgenden Ozonolyse. Der benötigte Aldehyd **2-511** konnte somit in 68%

Ausbeute über zwei Stufen hergestellt werden und stand nun für den Einsatz in der Aldol-Reaktion mit anschließender enzymatischer Racematspaltung bereit (Schema 69).



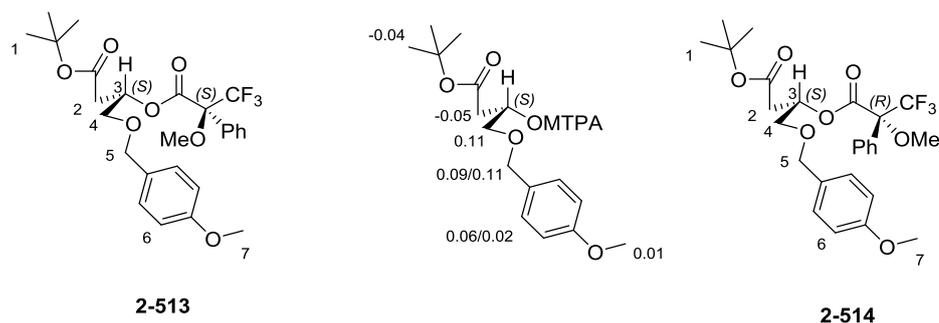
Schema 69: Aldol-Reaktion und enzymatische Racematspaltung am neuen System.

Die Aldolreaktion konnte das Produkt (**rac**)-**2-512** in guten Ausbeuten von 74% liefern. Die nachfolgende Racematspaltung erwies sich jedoch als nicht so zuverlässig wie bei der bereits vorgestellten Synthese. Trotz mehrerer Versuche konnte die Ausbeute des (*S*)-Bausteins (**S**)-**2-512** nicht über 33% angehoben werden sowie der Enantiomerenüberschuss des (*R*)-Alkohols (**R**)-**2-512** keinen besseren Wert als 63% *ee* erzielen. Vermutlich ist durch die PMB-Schutzgruppe das Molekül für die Lipase nicht mehr optimal geeignet. Erfreulicherweise wies der (*S*)-Alkohol dennoch einen hohen Enantiomerenüberschuss auf, wodurch die Synthese an dieser Stelle weitergeführt werden konnte. Aufgrund der Analogie der Systeme wurde angenommen, dass die Bildung der Produkte (**S**)-**2-512** und (**R**)-**2-512** bezüglich Stereokonfiguration ähnlich zu denen des normalen Bausteins waren, jedoch musste trotz dessen eine Bestimmung der Absolutkonfiguration nach der Mosher-Ester-Methode<sup>[211,212]</sup> durchgeführt werden, um etwaige Zweifel auszuräumen. Dazu wurde der vermutete (*S*)-konfigurierte Alkohol jeweils mit (*R*)- bzw. (*S*)-Mosher-Säure umgesetzt. Die gebildeten Produkte konnten in Ausbeuten von 74% und 75% isoliert werden (Schema 70).



Schema 70: Darstellung der Mosher-Ester ausgehend vom Substrat (S)-2-512.

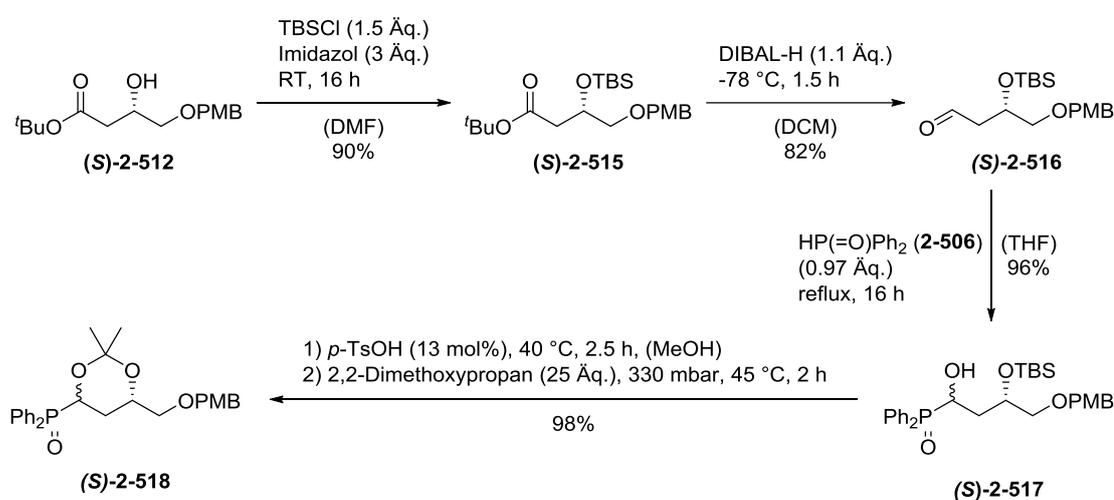
Die synthetisierten Substrate **2-513** und **2-514** wurden daraufhin mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie genauer untersucht. Dabei wurde aufgrund des Ringstromeffektes des Phenylringes des Mosher-Esters eine Hochfeldverschiebung für die Protonen 4, 5, 6 und 7 im Substrat **2-514** beobachtet. Dieser Effekt tritt ebenfalls im Substrat **2-513** auf, jedoch für die Protonen 1 und 2. Die genauen Werte dieser Verschiebungen sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Tabellarische Auflistung der chemischen Verschiebung bei den Substraten **2-513** und **2-514**.

Proton-Nr.:	$\delta_{\text{S-Ester (2-513)}}[\text{ppm}]$	$\delta_{\text{R-Ester (2-514)}}[\text{ppm}]$	$\Delta\delta^{\text{SR}} (= \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}})[\text{ppm}]$
1	1.38	1.42	-0.04
2	2.61	2.66	-0.05
3	5.67	5.67	0
4	3.64	3.53	0.11
5a	4.51	4.40	0.11
5b	4.44	4.35	0.09
6a	7.22	7.16	0.06
6b	6.86	6.84	0.02
7	3.54	3.53	0.01

Die Subtraktion der Verschiebung des (R)-Esters von denen des (S)-Esters ( $\Delta\delta^{\text{SR}} (= \delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}})$ ) lieferte einen Zahlenwert, der entweder einen positiven oder negativen Wert annehmen konnte. Wird die Verbindung wie in Tabelle 10 dargestellt abgebildet, gilt die

Regel, dass alle Atome, welche einen positiven Zahlenwert erhalten, **vor** der Zeichenebene liegen. Die Atome, welche einen negativen Zahlenwert erhalten, liegen somit **hinter** der Zeichenebene. Die Absolutkonfiguration des Alkohols konnte über die Methode als (*S*)-konfiguriert festgelegt werden, was den Erwartungen aus der enzymatischen Racematspaltung entsprach. In den folgenden Schritten wurde der modifizierte Baustein (*S*)-**2-518** analog zum bereits dargestellten Baustein (*S*)-**2-508** aufgebaut. Daher wurde an dieser Stelle auf eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse verzichtet und lediglich die Synthese mit den dazugehörigen Ausbeuten in Schema 71 abgebildet.



Schema 71: Synthese des modifizierten (*S*)-Wittigbausteins (*S*)-**2-518**.

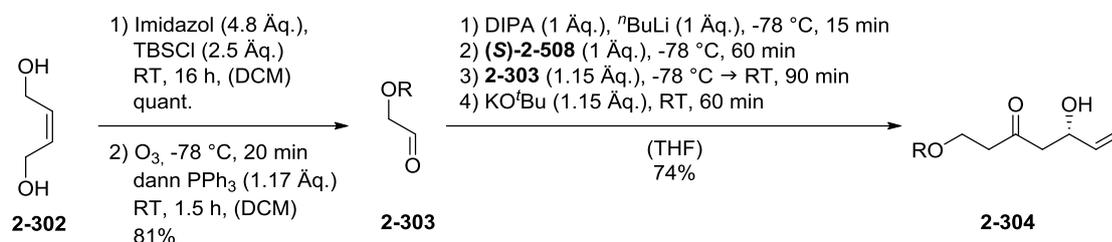
Die Synthese des Bausteins (*S*)-**2-518** konnte ausgehend von Benzylalkohol (**2-509**) in neun Stufen und einer Gesamtausbeute von 12% hergestellt werden.

#### II.4.1.4. Fragment C

Bei Fragment C handelt es sich um das erste zu synthetisierende Fragment, welches Stereoinformationen aufweist. Diese materialisieren sich in Form eines *syn*-1,3-Diols. Des Weiteren weist dieses Fragment, wie bereits zuvor erw\u00e4hnt eine dreifach substituierte Doppelbindung auf. F\u00fcr die Synthese dieses Fragments wurden zwei Ans\u00e4tze verfolgt, welche sich beide auf die Nutzung des chiralen Polyketid-Bausteins st\u00fctzten. Die erste Syntheseroute sollte in Anlehnung an die Arbeiten von *Helge Menz* durchgef\u00fchrt werden, wobei der von ihm genutzte Aufbau der Stereozentren mittels COP-Katalyse durch den Einsatz des Polyketid-Bausteins substituiert werden sollte. Die zweite Syntheseroute zielte auf einen deutlich k\u00fcrzeren Syntheseweg ab, welcher durch die Etablierung der *Horner-Wittig*-Reaktion an einem *bis dato* ungetesteten Ausgangsmaterial, einem  $\alpha,\beta$ -unges\u00e4ttigten Aldehyd, realisiert werden sollte.

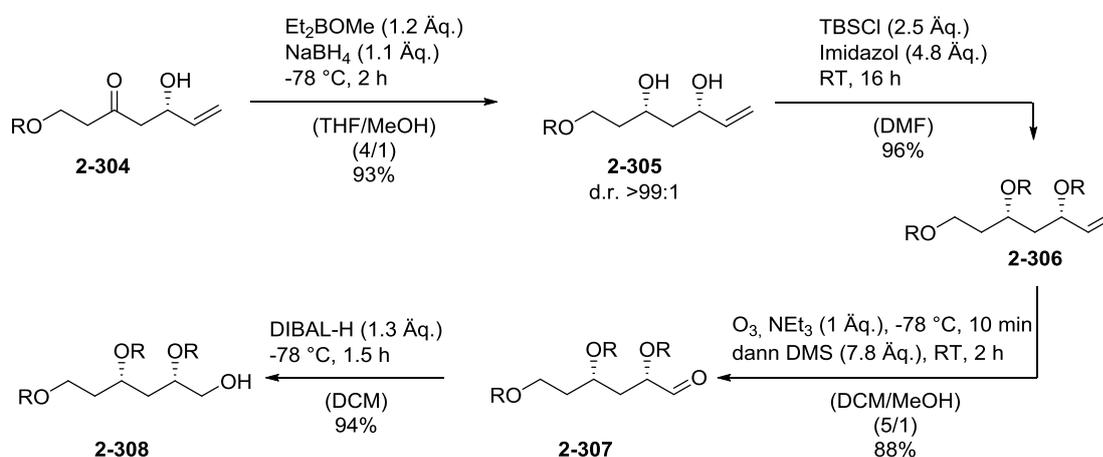
## II.4.1.4.1. Erste Syntheseroute

Wie bereits erwähnt sollte die erste Route an die Arbeiten von *Helge Menz* anknüpfen und durch den Einsatz des chiralen Bausteins realisiert werden. Dazu musste zunächst das Ausgangsmaterial in Form des Aldehyds **2-303** hergestellt werden, welcher daraufhin mit dem (*S*)-Polyketid-Baustein umgesetzt werden konnte (Schema 72).



Schema 72: Synthese des Ausgangsmaterials für die Synthese von Fragment C nach *Helge Menz*; R = TBS.

Im ersten Schritt wurde But-2-en-1,4-diol (**2-302**) mit zwei TBS-Schutzgruppen versehen<sup>[213]</sup> und danach in einer Ozonolyse in den korrespondierenden Aldehyd **2-303** überführt.<sup>[214]</sup> Der erhaltene Aldehyd konnte als Startmaterial erfolgreich in einer *Horner-Wittig*-Reaktion eingesetzt werden. Die Reaktion lieferte nach Hydrolyse des Acetonids das Produkt **2-304** in einer guten Ausbeute von 74%. Ausgehend von diesem Material wurden die weiteren Syntheseschritte durchgeführt (Schema 73).

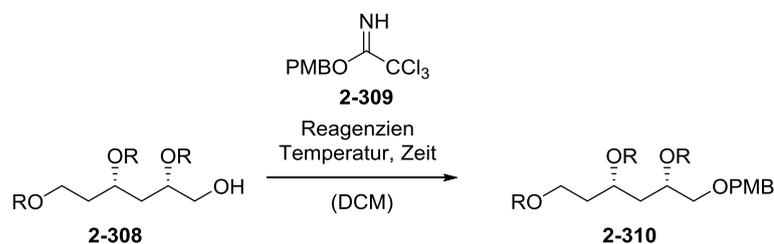


Schema 73: Syntheseansatz zum Aufbau von Fragment C; R = TBS.

Die Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons **2-304** durch eine *Narasaka-Prasad*-Reaktion<sup>[215–218]</sup> lieferte das *syn*-Diol **2-305** in einer sehr guten Ausbeute von 93% und exzellentem Diastereomerenverhältnis von >99:1. Die anschließende TBS-Schützung verlief ebenfalls in sehr guten Ausbeuten und lieferte das Material **2-306** für die Ozonolyse der Doppelbindung. Diese konnte erfolgreich in 88% Ausbeute umgesetzt werden. Der resultierende Aldehyd **2-307** wurde durch eine Reduktion mit DIBAL-H zum Alkohol

**2-308** in 94% Ausbeute umgesetzt. Ausgehend vom primären Alkohol wurde im weiteren Verlauf eine PMB-Schützung versucht. Dazu wurden verschiedene Ansätze durchgeführt (Tabelle 11).

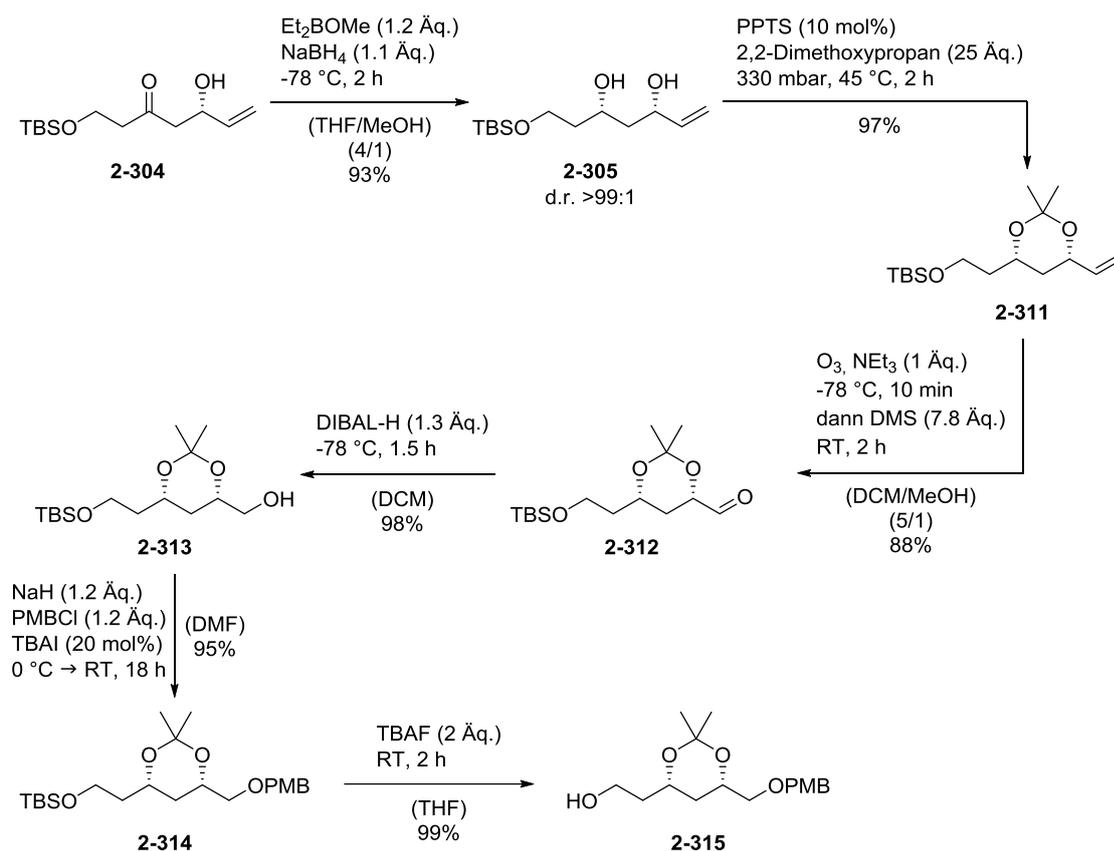
Tabelle 11: Verschiedene Reaktionsbedingungen zur PMB-Schützung des Substrates **2-308**.



Eintrag	Reagenzien	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	<b>2-309</b> (1.2 Äq.), DBU (1 Äq.)	0 °C	16 h	---[a]
2	<b>2-309</b> (1.2 Äq.), DBU (0.1 Äq.)	0 °C	16 h	---[a]
3	<b>2-309</b> (1.2 Äq.), CSA (0.1 Äq.)	0 °C	16 h	---[b]
4	<b>2-309</b> (1.2 Äq.), CSA (1 Äq.)	0 °C	16 h	---[b]
5	<b>2-309</b> (1.2 Äq.), BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.3 Äq.)	0 °C	5 min	---[b]

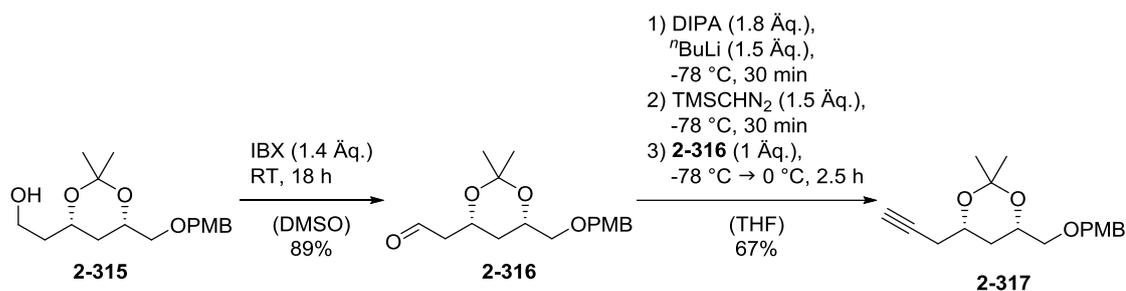
[a] = TBS-Migration beobachtet; [b] = Zersetzung; R = TBS.

Leider konnte die PMB-Schützung an diesem Substrat nicht durchgeführt werden. Trotz Einsatz des PMB-Acetimidates **2-309**, welches eine sehr milde Schützung primärer Alkohole ermöglicht, wurde bei keinem Versuch die Bildung des Produktes beobachtet. Die Versuche mit DBU als basischen Zusatz lieferten lediglich eine Mischung aus verschiedenen TBS-geschützten Substraten. Vermutlich kam es unter diesen Bedingungen zu einer Migration der TBS-Gruppe<sup>[219,220]</sup> vom sekundären zum primären Alkohol (Einträge 1 und 2). Saure Reaktionsbedingungen, z.B. durch den Einsatz von Camphersulfonsäure (CSA), lieferten auch nicht die gewünschten Ergebnisse. Es wurde nur die Zersetzung des Eduktes beobachtet, was auf eine Entschützung der TBS-Gruppen zurück zu führen sein könnte (Einträge 3 und 4). In einem abschließenden Versuch wurde das Substrat mit substöchiometrischen Mengen Bortrifluorid-Etherat umgesetzt. Allerdings wurde bereits nach 5 Minuten Reaktionszeit eine vollständige Zersetzung des Substrates beobachtet (Eintrag 5). Aus diesen Ergebnissen konnte der Schluss gezogen werden, dass eine Weiterführung der bisherigen Synthesestrategie an dieser Stelle nicht zielführend war und auf eine alternative Strategie zurückgegriffen werden musste. Die Reihenfolge der Transformation der funktionellen Gruppen sollte dabei jedoch beibehalten werden und lediglich eine alternative Schutzgruppe zum Einsatz kommen, welche keinerlei Tendenzen zur Migration unter basischen Bedingungen zeigen sollte (Schema 74).

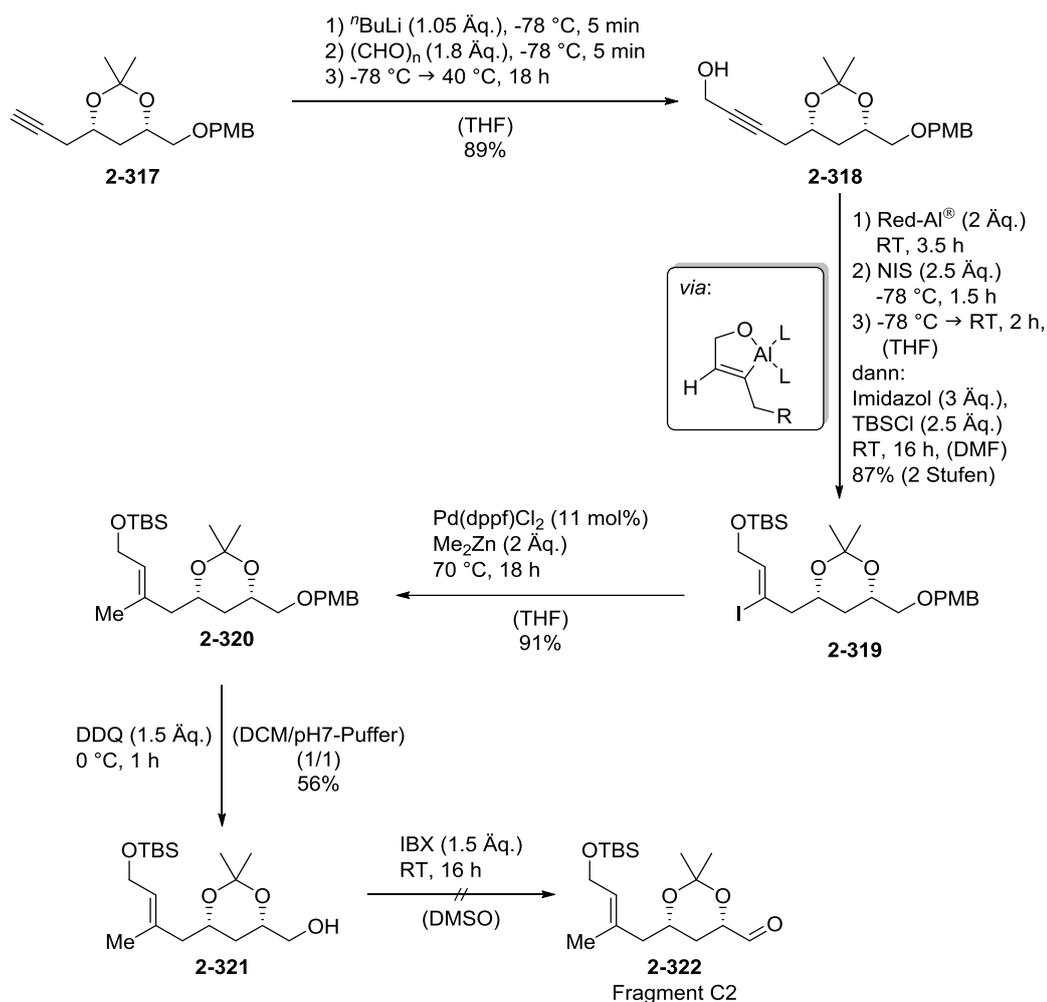


Schema 74: Zweiter Syntheseansatz zum Aufbau von Fragment C.

Der erste Schritt der alternativen Synthese bediente sich der gleichen Reaktion wie bereits zuvor dargestellt. Das erhaltene Diol **2-305** wurde dann durch 2,2-Dimethoxypropanol unter sauren Bedingungen mit einer Acetonid-Schutzgruppe in 97% Ausbeute versehen. Analog zur vorherigen Route sollte daraufhin eine Ozonolyse mit anschließender Reduktion des Aldehyds **2-312** erfolgen. Diese Schritte gelangen ebenfalls in sehr guten Ausbeuten von 88% und 98% und lieferten somit das Material für die PMB-Schützung. Da eine Migration der TBS-Schutzgruppe bei diesem System nahezu ausgeschlossen werden konnte, konnte eine deutlich härtere Methode zur Schützung des primären Alkohols **2-313** gewählt werden. Durch die Verwendung von Natriumhydrid als Base und die Kombination von PMB-Chlorid und Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) gelang es, den primären Alkohol mit der PMB-Schutzgruppe (**2-314**) in 95% Ausbeute zu versehen. Daraufhin musste eine TBS-Entschützung mit TBAF erfolgen, welche in 99% Ausbeute den primären Alkohol **2-315** lieferte. Ausgehend von diesem Substrat konnte im Folgenden eine analoge Reaktionsfolge, wie bereits aus Vorarbeiten bekannt, durchgeführt werden (Schema 75).


 Schema 75: Synthese des Alkins **2-317** mittels Oxidation und anschließender *Colvin*-Umlagerung.

Eine Oxidation des primären Alkohols **2-315** mit IBX lieferte den Aldehyd **2-316** in 89% Ausbeute. Dieser Aldehyd konnte in einer Ein-Topf-Reaktion direkt in das Alkin **2-317** in 67% Ausbeute überführt werden. Durch den Einsatz von Trimethylsilyldiazomethan und LDA in einer *Colvin*-Umlagerung war es möglich, das benötigte Alkin zu erhalten, welches in einer dreistufigen Sequenz zum geschützten Fragment **2-320** umgesetzt werden konnte (Schema 76).

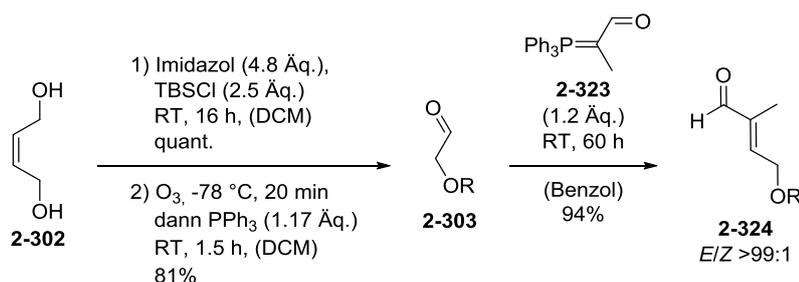


Schema 76: Abschließende Synthesesequenz zur Fertigstellung des Fragments C2.

Zunächst wurde durch die Deprotonierung des Alkins **2-317** und Zugabe von Formaldehyd der korrespondierende Propargylalkohol **2-318** in 89% Ausbeute gebildet. Dieses Strukturmotiv war essentiell für den Erfolg der nachfolgenden Reaktion. Dabei handelte es sich um eine aluminiumvermittelte Hydroiodierung des Alkins in Anlehnung an eine Methode von *Corey et al.*<sup>[221]</sup> Die Anwesenheit der freien Hydroxyfunktion ist bei dieser Reaktion von sehr großer Wichtigkeit, da sie an der Regioselektivität der Hydroiodierung maßgeblich beteiligt ist. Durch die Verwendung von Natrium-bis(2-methoxy-ethoxy)-aluminium-dihydrid (Red-Al<sup>®</sup>) kommt es in erster Instanz zur Bildung eines fünfgliedrigen Aluminium-Heterozyklus, wobei die Addition des Hydrids in der *trans*-Position an die Dreifachbindung erfolgt. Dieser dirigierende Effekt des propargylischen Alkohols erlaubt nach Austausch des Aluminiums durch das Iod (I<sub>2</sub> oder NIS) ausschließlich die Bildung des  $\gamma$ -*cis*-Iodids.<sup>[221]</sup> Im nächsten Schritt wurde die Methylgruppe in einer *Negishi*-Kupplung eingeführt. Dies konnte durch den Einsatz von Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> als Präkatalysator und Dimethylzink als Organometallreagenz in einer guten Ausbeute von 91% durchgeführt werden. Eine Entschützung der PMB-Schutzgruppe am Substrat **2-320** konnte durch den Einsatz von DDQ in einer Ausbeute von 56% realisiert werden. Die nachfolgende Oxidation des primären Alkohols **2-321** zum Aldehyd **2-322** konnte allerdings unter den gezeigten Bedingungen nicht durchgeführt werden. Es konnte keine Bildung des Oxidationsproduktes beobachtet werden. Eine genaue Erklärung dieses Phänomens konnte nicht gefunden werden. Zeitgleich wurde jedoch bereits an einer zweiten Syntheseroute gearbeitet, welche einen deutlich schnelleren Zugang zum benötigten Aldehyd liefern sollte. Diese Syntheseroute ist im folgenden Unterkapitel näher dargestellt.

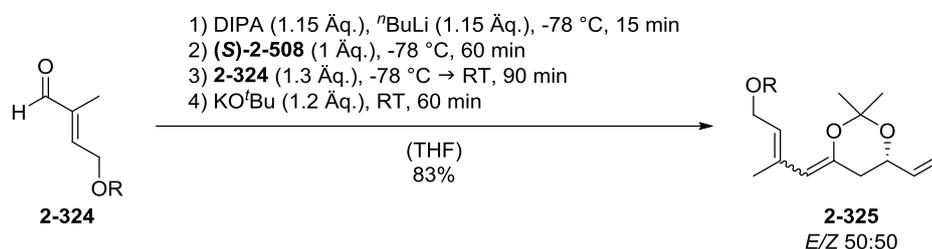
#### II.4.1.4.2. Zweite Syntheseroute

Die zweite Syntheseroute wurde ausgehend vom gleichen Startmaterial **2-302** durchgeführt. Der benötigte Aldehyd **2-324** wurde über eine zweistufige Synthese aufgebaut und dann mit dem gezeigten *Wittig*-Reagenz **2-323** umgesetzt (Schema 77).<sup>[214]</sup>



Schema 77: Synthese des Ausgangsmaterials für die *Horner-Wittig*-Reaktion; R = TBS.

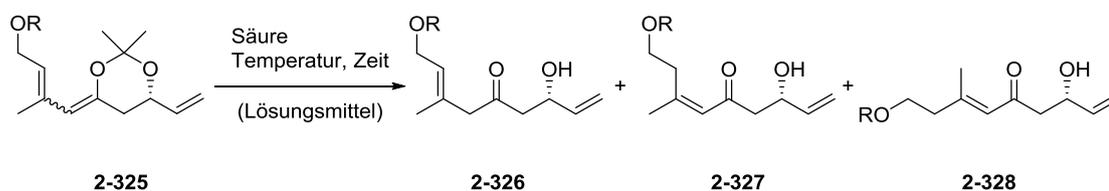
Das gezeigte Enal **2-324** konnte in einer *Wittig*-Reaktion in einer Ausbeute von 94% und einem *E/Z*-Verhältnis von >99:1 erhalten werden. Der Aldehyd wurde daraufhin in einer *Horner-Wittig*-Reaktion umgesetzt (Schema 78).



Schema 78: Erster Schlüsselschritt zur Synthese des Fragments C; R = TBS.

Das Acetonid **2-325** konnte in einer Ausbeute von 83% und einem *E/Z*-Verhältnis von 50:50 aus dem Substrat **2-324** über eine *Horner-Wittig*-Reaktion mit leicht modifizierten Bedingungen erhalten werden. Allerdings zeigte sich, dass sich dieses Produkt, wie zu erwarten, sehr instabil gegenüber Säuren verhält. Dabei kam es bereits während NMR-spektroskopischer Untersuchungen zur Entschützung und Isomerisierung der Doppelbindungen durch das NMR-Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>. Im nächsten Schritt mussten daher sehr milde und vor allem selektive Bedingungen für die Hydrolyse des Acetals gewählt werden, um eine Isomerisierung der Doppelbindung zu verhindern (Tabelle 12).

Tabelle 12: Versuche zur Hydrolyse des Acetonids.

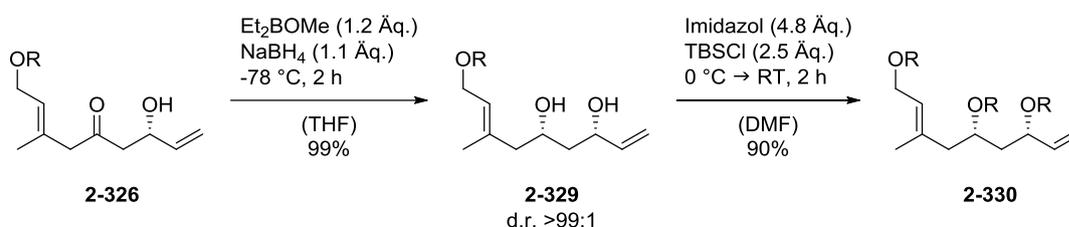


Eintrag	Säure	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Produkt
1	Amberlyst 15	MeOH/THF	70 °C	18 h	---[a]
2	BCl <sub>3</sub>	DCM	RT	20 min	---[a]
3	FeCl <sub>3</sub> /SiO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	RT	1 h	<b>2-326/2-327/2-328</b>
4	CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O/(COOH) <sub>2</sub>	MeCN	RT	2 min	<b>2-326</b> (48%)
5	CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O/(COOH) <sub>2</sub>	MeCN	0 °C	10 min	<b>2-326</b> (60%)
6	CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O/(COOH) <sub>2</sub>	MeCN	-15 °C	20 min	<b>2-326</b> (57%)
7	CeCl <sub>3</sub> /(COOH) <sub>2</sub>	THF <sup>[b]</sup>	-78 °C	16 h	<b>2-326</b> (63%)

[a] = Zersetzung; [b] = Zusatz von Wasser (2 Äq.); R = TBS.

Die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Säuren wie Amberlyst 15 (Eintrag 1) konnte keinen Erfolg bringen. Lediglich die Zersetzung des Eduktes wurde beobachtet. Auch die Verwendung von Lewisäure brachte zunächst keinen Erfolg. So wurde auch bei der Nutzung von Bortrichlorid (Eintrag 2) nur die Zersetzung des Eduktes beobachtet.

Ein Wechsel auf etwas mildere Bedingungen wie Eisen(III)chlorid auf Kieselgel zeigte zum ersten Mal die definierte Bildung neuer Produkte (Eintrag 3). Jedoch wurde nur ein Gemisch aus den drei möglichen Produkten beobachtet. Der Durchbruch gelang durch die Verwendung von Cer(III)chlorid Heptahydrat und katalytischen Mengen Oxalsäure nach einer Vorschrift von *Bai et al.*<sup>[222]</sup> Dabei konnte bereits nach zwei Minuten das Produkt in einer Ausbeute von 48% isoliert werden (Eintrag 4). Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur machte eine kontrollierte Entschützung möglich. Sowohl bei 0 °C (Eintrag 5) und -15 °C (Eintrag 6) konnte das Produkt in Ausbeuten von 57-60% isoliert werden. Eine Änderung des Lösungsmittels auf Tetrahydrofuran und dem Zusatz von zwei Äquivalenten Wasser zu vorher getrocknetem Cer(III)chlorid brachte die höchste Ausbeute mit 63% und wurde somit als Methode der Wahl für die Synthese des  $\beta$ -Hydroxyketons **2-326** gewählt (Eintrag 7). Das erhaltene Produkt erwies sich allerdings ebenfalls als säurelabil, weswegen eine sofortige Umsetzung notwendig wurde. Dazu wurde die Ketofunktion über eine *syn*-selektive *Narasaka-Prasad*-Reduktion in die Hydroxyfunktion überführt. Dies lieferte das zweite benötigte Stereozentrum in einer Ausbeute von 99% und einem Diastereomerenverhältnis von >99:1 und hatte den positiven Nebeneffekt, dass das erhaltene Produkt lagerstabil war und nicht mehr isomerisierte. Die anschließende Schützung der zwei sekundären Hydroxygruppen war in einer Ausbeute von 90% durchführbar (Schema 79).



Schema 79: *Syn*-Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons **2-326** und anschließende TBS-Schützung; R = TBS.

Die Synthese des Aldehyds **2-301**, welche die finale Stufe dieses Fragments repräsentierte, gestaltete sich als nicht trivial und verlangte eine detailliertere Untersuchung der nutzbaren Reaktionsbedingungen. Die Anwesenheit von zwei Doppelbindungen, von denen die dreifachsubstituierte Doppelbindung zudem deutlich elektronenreicher war, führte zu massiven Problemen bei der oxidativen C=C-Bindungsspaltung (Tabelle 13).

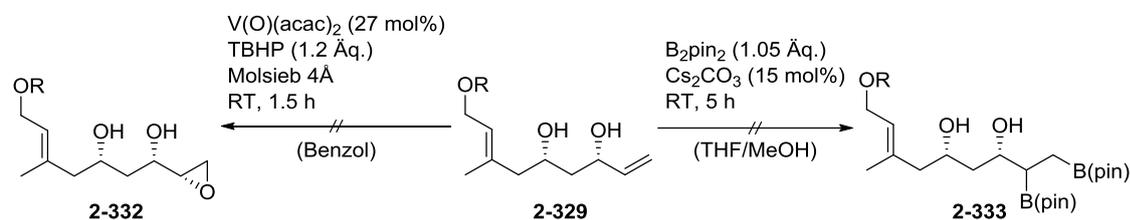
Tabelle 13: Ansätze zur Synthese des finalen Fragment C.

Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	O <sub>3</sub> (Überschuss)	DCM	-78 °C	20 min	--- <sup>[a]</sup>
2	OsO <sub>4</sub> (15 mol%), NaIO <sub>4</sub> (8 Äq.), 2,6-Lutidin (4 Äq.)	Dioxan/H <sub>2</sub> O	RT → 55 °C	16 h	--- <sup>[a]</sup>
3	OsO <sub>4</sub> (5 mol%), NMO (2 Äq.)	<sup>t</sup> BuOH/Aceton/H <sub>2</sub> O	0 °C → 40 °C	16 h	--- <sup>[b]</sup>
4	AD-mix α	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O	RT → 55 °C	16 h	--- <sup>[b]</sup>
5	<sup>t</sup> BuONO, O <sub>2</sub> , Bis(benzonitril)Pd(II)Cl <sub>2</sub>	AcOH	RT	16 h	--- <sup>[a]</sup>
6	<sup>t</sup> BuONO, O <sub>2</sub> , Bis(benzonitril)Pd(II)Cl <sub>2</sub>	AcOH/CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	RT	16 h	--- <sup>[a]</sup>

[a] = Zersetzung; [b] = kein Umsatz beobachtbar; R = TBS.

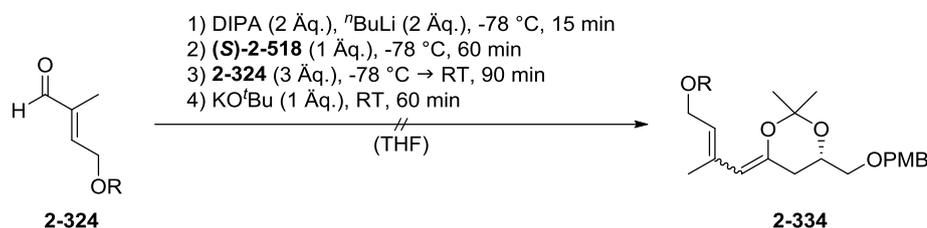
Eine einfache Umsetzung mit Ozon bei niedrigen Temperaturen lieferte lediglich Zersetzungsprodukte, wobei davon ausgegangen werden kann, dass beide Doppelbindungen zur Reaktion gebracht wurden (Eintrag 1). Eine direkte Überführung der Doppelbindung zum Aldehyd unter *Lemieux-Johnson*-Bedingungen war nicht erfolgreich (Eintrag 2). Alternativ wurde ein sequenzieller Abbau der Doppelbindung in Betracht gezogen. Dazu sollte zunächst das Diol aufgebaut werden, welches in einem weiteren Schritt gezielt abgebaut werden sollte. Dafür wurde das Substrat mit Osmiumtetroxid und *N*-Morpholin-*N*-Oxid (NMO) umgesetzt und über Nacht bei erhöhten Temperaturen zur Reaktion gebracht. Eine Untersuchung des Reaktionsgemisches nach 16 Stunden lieferte jedoch ernüchternde Ergebnisse, da kein Umsatz der Ausgangsverbindung zu erkennen war (Eintrag 3). Die *Sharpless*-Dihydroxylierung<sup>[223,224]</sup> konnte ebenfalls nicht die gewünschten Resultate erzielen (Eintrag 4). Als letzte Methode wurde eine palladiumkatalysierte Dihydroxylierung nach *Kang et al.*<sup>[225]</sup> untersucht. Dabei wurde Palladium mit *tert*-Butylnitrit und Sauerstoff umgesetzt. Diese Methode wirkte zunächst vielversprechend, da *Kang* und Mitarbeiter feststellen konnten, dass interne Doppelbindungen keine Produktbildung lieferten und somit die Reaktion lediglich auf terminale Alkene anwendbar zu sein schien. Allerdings wurde ersichtlich, dass diese Reaktionsbedingungen nicht zielführend waren, da es

hauptsächlich zur Zersetzung des Startmaterials kam (Einträge 5 und 6). Die Suche nach einer alternativen Strategie führte schlussendlich zu der Erkenntnis, dass die TBS-Schutzgruppe eine selektive Reaktivität verhinderte, wodurch mit dem Substrat **2-329** weitere Untersuchungen durchgeführt wurden (Schema 80).



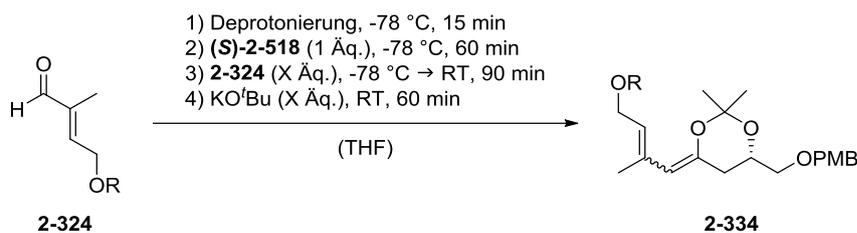
Schema 80: Versuche zur Umsetzung des Substrates **2-329**; R = TBS.

Die Versuche einer enantioselektiven Epoxidierung mit Vanadylacetylacetonat ( $V(O)(acac)_2$ ) und *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) nach *Stoltz et al.*<sup>[226]</sup>, ebenso wie eine Diborylierung nach *Morken et al.*<sup>[227]</sup> lieferten ernüchternde Ergebnisse und konnten nicht die erhoffte Reaktion der terminalen Doppelbindung liefern. In einem weiteren Versuch wurde der Einsatz des modifizierten chiralen Bausteins **2-518** untersucht. Dieser bot den Vorteil der bereits vorhandenen Hydroxyfunktion anstelle der Doppelbindung. Daher wurde an diesem Substrat erneut die *Horner-Wittig*-Reaktion durchgeführt (Schema 81).



Schema 81: *Horner-Wittig*-Reaktion am Beispiel des neu synthetisierten Bausteins; R = TBS.

Überraschenderweise lieferte die Reaktion nicht das benötigte Produkt. Nach der beendeten Sequenz wurde mittels Dünnschichtchromatographie keinerlei Produktbildung beobachtet. Während der Reaktion konnten ebenfalls deutliche Abweichungen zur normalen *Horner-Wittig*-Reaktion identifiziert werden. So wurde bei der Deprotonierung des Bausteins (*S*)-**2-518** nicht die typische dunkelrote Färbung beobachtet, sondern eine braun-schwarze Farbe der Reaktion. Nach der Zugabe des Aldehyds konnte keine Aufhellung, welche direkt mit dem Abbau des Ylens korreliert, beobachtet werden. Diese Beobachtungen während der Reaktion gaben erste Bedenken, dass der modifizierte Baustein nicht dieselbe Reaktivität aufweisen würde. Es wurden weitere Testreaktionen durchgeführt, in denen die Bedingungen der Deprotonierung als auch die Menge der Reagenzien variiert wurden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Verschiedene Reaktionsbedingungen zur Synthese des Substrates **2-334**.

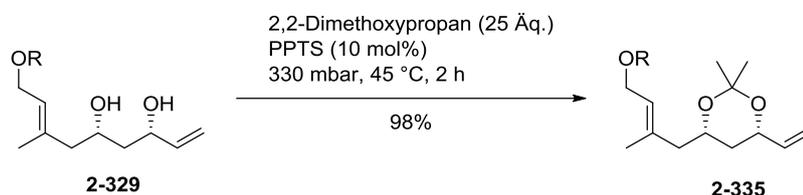
Eintrag	Deprotonierung	Aldehyd	KO <sup>t</sup> Bu	Ausbeute
1	DIPA (1 Äq.), <sup>n</sup> BuLi (1 Äq.)	1 Äq.	1.15 Äq.	---[a]
2	KHMDS (1 Äq.)	2 Äq.	1.15 Äq.	---[a]
3 <sup>[b]</sup>	DIPA (1 Äq.), <sup>n</sup> BuLi (1 Äq.)	1.3 Äq.	1.3 Äq.	---[a]

[a] = keine Produktbildung; [b] = Zugabe des gebildeten LDA in die Baustein-Lösung;

R = TBS.

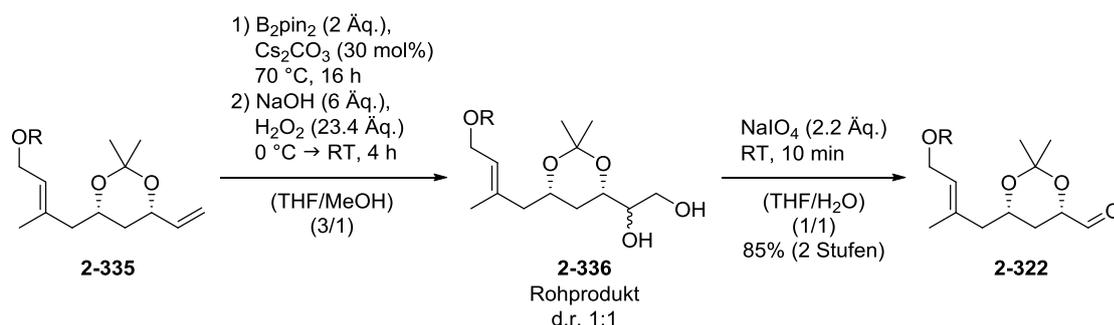
Die Ergebnisse aus Tabelle 14 zeigten leider einen einheitlichen Trend. Die Bildung des Produktes konnte in keinem der gezeigten Fälle beobachtet werden. Wie bereits zuvor wurde bei jedem der Deprotonierungsschritte des Bausteins **(S)-2-518** eine intensive braun-schwarze Färbung beobachtet. Eine detaillierte Erklärung für dieses Phänomen konnte nicht ermittelt werden. Es lag lediglich die Vermutung nahe, dass es neben der Deprotonierung an der benötigten Position ebenfalls zu einer Deprotonierung an der benzylicischen Position der PMB-Schutzgruppe kam, wodurch die Reaktion nicht zur Produktbildung führen konnte. Als Alternative könnte eine andere Schutzgruppe eingeführt werden, wobei die Auswahl jedoch sehr eingeschränkt ist, da diese Schutzgruppe etwaigen Reaktionsbedingungen standhalten müsste und somit theoretisch nur noch Silylschutzgruppen in Frage kommen würden. Dies würde jedoch eine selektive Entschützung in späteren Reaktionsschritten deutlich erschweren. In einem letzten Versuch wurde die Diborylierung aus Schema 80 nochmals genauer untersucht. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Reaktion mit TBS-Schutzgruppen aufgrund des sterischen Anspruchs besagter Schutzgruppe keine befriedigenden Ergebnisse lieferte und diese Reaktion ohne Schutzgruppe keine Differenzierung bzw. kein Produkt liefern würde. Eine alternative Schutzgruppe würde bei dieser Reaktion eventuell den benötigten Durchbruch bringen. Die Wahl fiel schlussendlich auf die Acetonidfunktion. Diese Schutzgruppe bot drei entscheidende Vorteile. i) Sie konnte relativ einfach eingeführt und in die bestehende Synthesestrategie etabliert werden. ii) Es handelt sich um eine säurelabile Schutzgruppe, was eine finale Entschützung zusammen mit den TBS-Gruppen ermöglicht. iii) Die Natur der Acetonid-Schutzgruppe und die Struktur des 1,3-Diols erlaubt die Bildung von relativ rigiden 1,3-Dioxanen, wodurch eventuell eine

Differenzierung der beiden Doppelbindungen durch sterische Effekte ermöglicht werden konnte. Die Einführung der Acetonidschutzgruppe konnte unter identischen Bedingungen zur bereits etablierten Methode am chiralen Baustein am Substrat **2-329** in 98% Ausbeute eingeführt werden (Schema 82).



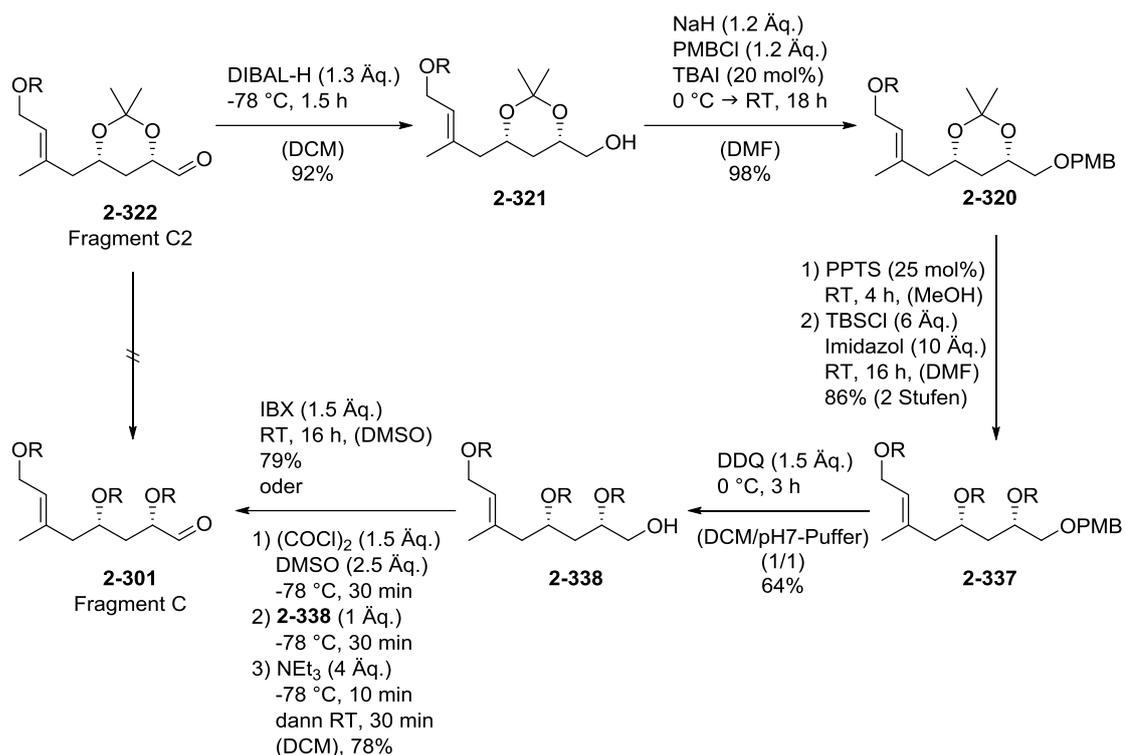
Schema 82: Einführung der Acetonidfunktion; R = TBS.

Mit diesem Testsystem wurde daraufhin die Diborylierung nach *Morken et al.*<sup>[227]</sup> erneut untersucht. Dabei sollte jedoch nicht die Diborverbindung erhalten werden, sondern diese direkt zum entsprechenden 1,2-Diol umgesetzt werden, welche als Rohprodukt in den entsprechenden Aldehyd durch eine Glykolspaltung überführt werden sollte (Schema 83).



Schema 83: Dihydroxylierung der terminalen Doppelbindung mit anschließender Glykolspaltung; R = TBS.

Mit dem Acetonid als Schutzgruppe konnte das Produkt **2-336** erhalten werden. Dabei wurden keinerlei Selektivitätsprobleme festgestellt. Das Diol wurde als Diastereomerengemisch im Verhältnis 1:1 und in ausreichender Reinheit für die nachfolgende Reaktion erhalten. Die Glykolspaltung, welche schnell und einfach mit Natriumperiodat durchgeführt werden konnte, lieferte den Aldehyd **2-322** in einer Ausbeute von 85% über zwei Stufen. Die Glykolspaltung musste jedoch genauestens beobachtet werden, da bei längeren Reaktionszeiten neben der gezeigten Reaktivität auch eine Entschützung der TBS-Funktion stattfindet. Dies konnte bereits von *Menche et al.* gezeigt werden.<sup>[228]</sup> Daher sollten lange Reaktionszeiten bei diesem System vermieden werden. Aus im späteren Verlauf näher erläuterten Gründen wurde der Aldehyd ebenfalls mit TBS-Schutzgruppen hergestellt. Dafür wurde die folgende Sequenz entwickelt (Schema 84):



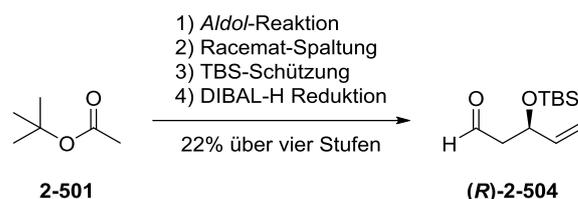
Schema 84: Überführung der Acetonidschutzgruppe in zwei TBS-Schutzgruppen; R = TBS.

Eine direkte Umschützung des Acetonids **2-322** in das finale Produkt war leider nicht möglich, da die Anwesenheit des Aldehyds in Gegenwart freier Hydroxygruppen immer zur Bildung von Nebenprodukten führte und das gewünschte Produkt nie isoliert werden konnte. Daher musste auf eine langwierigere Sequenz zurückgegriffen werden. Diese sah zunächst eine Reduktion des Aldehyds mit anschließender Schützung vor. Diese Transformationen konnten in 92% und 98% Ausbeute durchgeführt werden. Die Entschützung der Acetonidfunktion wurde durch die Nutzung von katalytischen Mengen PPTS realisiert und das Rohprodukt direkt mit TBSCl und Imidazol in das TBS-geschützte System **2-337** überführt. Eine Entschützung der PMB-Gruppe konnte mit DDQ in gepufferter dichlormethanischer Lösung durchgeführt werden. Allerdings konnte trotz exzessiver Variation der Bedingungen keine höhere Ausbeute als 64% erzielt werden. Eventuell könnte dieses Problem durch die Nutzung von Benzoat als Schutzgruppe schnell umgangen werden, da die Entschützung dieser Funktion meistens durch DIBAL-H realisiert werden kann und oftmals in guten bis sehr guten Ausbeuten durchführbar ist.<sup>[229]</sup> Die abschließende Oxidation mit IBX lieferte den benötigten Aldehyd **2-301**. Anstelle der Oxidation mit IBX wurde ebenfalls eine Oxidation unter *Swern*-Bedingungen untersucht. Diese Reaktion lieferte eine annähernd identische Ausbeute bei synthetisch höherem Aufwand, weswegen IBX als Standardmethode

etabliert wurde. Mit den zwei verschiedenen Aldehyden **2-301** und **2-322** zur Hand konnte nun die Synthese des Fragments D in Angriff genommen werden.

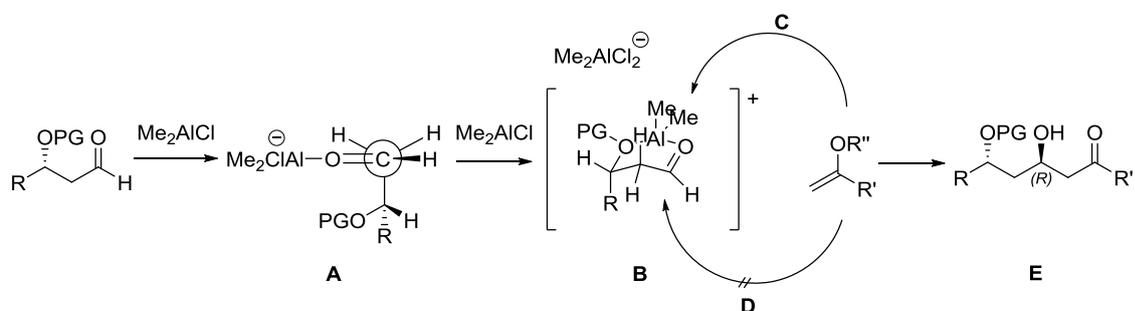
#### II.4.1.5. Fragment D

Fragment D enthält drei stereogene Zentren in der *all-anti*-Konfiguration, von denen einer der Alkohole orthogonal zu den zwei anderen chiralen Alkoholen geschützt werden musste. In einem ersten Ansatz sollte diese synthetische Herausforderung durch die Nutzung des chiralen Aldehyds (**R**)-**2-504**, welcher ebenfalls in der Synthese der Polyketid-Bausteine zu finden ist, angegangen werden (Schema 85).



Schema 85: Synthese des TBS-geschützten (*R*)-Aldehyds.

Der Aldehyd (**R**)-**2-504** konnte über vier Stufen mit einer Ausbeute von 22% erhalten werden. Mit diesem Substrat zur Hand wurde im Folgenden die *Mukaiyama-Aldol*-Reaktion<sup>[230]</sup> durchgeführt. Dabei wurden die Bedingungen nach einer Methode von *Evans et al.*<sup>[231]</sup> gewählt. *Evans* konnte zeigen, dass die Diastereoselektivität nicht nur durch die Wahl des Enolethers, sondern auch stark durch die hinzugefügte Lewisäure beeinflusst werden kann. In seinen Untersuchungen kristallisierte sich Dimethylaluminiumchlorid als eine hervorragende Lewisäure für solche Reaktionen heraus, da diese neben ihrem aktivierenden Effekt auch eine starke Chelatisierung der Sauerstofffunktionen aufweist. Dadurch wird eine erhebliche Seitendifferenzierung provoziert, wodurch die hohen Diastereoselektivitäten von bis zu 99:1 erklärt werden können (Schema 86).<sup>[231]</sup>

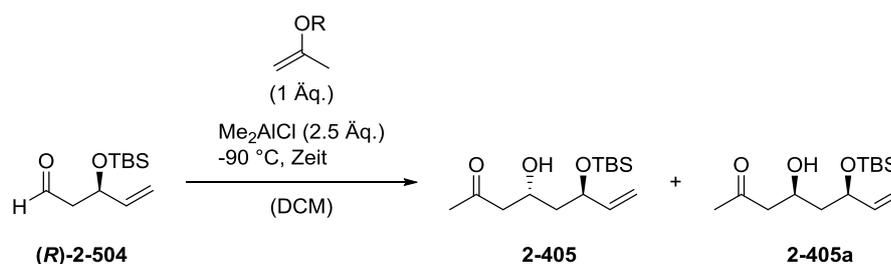


Schema 86: Mechanismus der *Mukaiyama-Aldol* nach *Evans et al.*<sup>[231]</sup>

Durch ein Äquivalent der Lewissäure wird ein Übergangszustand nach *Felkin-Anh* (**A**) priorisiert. Das weitere Hinzufügen von Lewissäure bewirkt nun die Bildung eines zyklischen Übergangszustands (**B**), wodurch nunmehr das *Cram*-Chelat-Modell greift. Das Dimethylaluminiumchlorid „zwingt“ das Molekül in einen wannenförmigen Übergangszustand. Durch die Natur der Wannenkonformation ergeben sich zwei Seiten für einen nukleophilen Angriff: Die konkave (**D**) und die konvexe (**C**) Seite. Ein Angriff von der konvexen Seite ist deutlich begünstigt, wodurch das Produkt (**E**) bevorzugt in der gezeigten *anti*-Konformation gebildet wird.

Die Umsetzung des Aldehyds (**R**)-**2-504** erfolgte mit verschiedenen Silylenolethern und Dimethylaluminiumchlorid als Lewissäure. Dabei wurden sowohl der Einfluss der Reste am Silizium, als auch die Zeit auf die Diastereoselektivität der Reaktion untersucht. Die Diastereoselektivitäten wurden mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt (Tabelle 15).

Tabelle 15: Variation der Reaktionsparameter bei der *Mukaiyama-Aldol*-Reaktion.



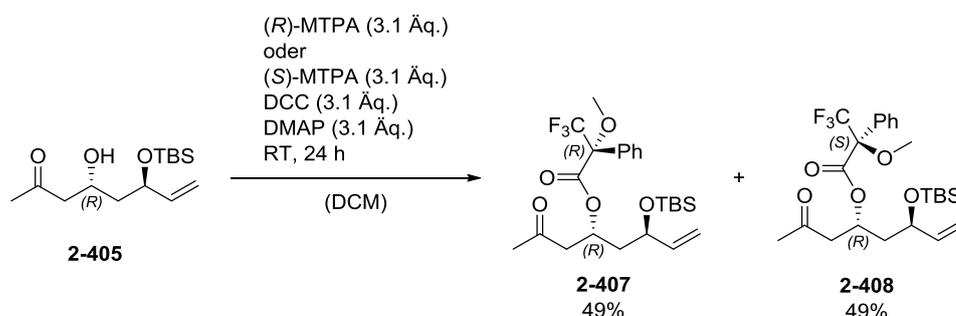
Eintrag	R	Zeit	Ausbeute	d.r.
1	TMS ( <b>2-402</b> )	15 min	68%	78:22
2	TMS ( <b>2-402</b> )	15 min	76%	76:24 <sup>[a]</sup>
3	TIPS ( <b>2-403</b> )	30 min	49%	82:18
4	TIPS ( <b>2-403</b> )	2 h	40%	85:15
5	TTMSS ( <b>2-404</b> )	16 h	58%	70:30
6	TBDPS ( <b>2-406</b> )	2 h	17%	92:8

[a] = langsame Zugabe des Silylenolethers.

Die besten Ausbeuten bei dieser Reaktion konnten durch Nutzung des Trimethylsilylenolethers (**2-402**) erhalten werden. Allerdings konnten nur Diastereoselektivitäten zwischen 76:24 und 78:22 (Einträge 1 und 2) erzielt werden. Durch einen Wechsel auf die Triisopropylschutzgruppe (**2-403**) konnte die Selektivität auf bis zu 85:15 angehoben werden, allerdings auf Kosten der Ausbeute, welche auf 40% abfiel (Eintrag 4). Zudem wurde noch die Tris(trimethylsilyl)-silylschutzgruppe (**2-404**) untersucht. Diese sollte theoretisch durch ihren sterischen Anspruch zu sehr guten Selektivitäten führen. Das konnte allerdings nicht beobachtet werden (Eintrag 5). Eine

Erklärung könnte die Labilität der Schutzgruppe sein, da bei erneuter NMR-Untersuchung einer länger gelösten Probe ein deutliches Signal des Ausgangsmaterials Aceton zu erkennen war. Vermutlich kam es zunächst nicht zur Aldolreaktion, sondern zu einer Abspaltung der TTMSS-Gruppe mit nachfolgender Aldolreaktion ohne sterische Hinderung. Dies könnte zu der niedrigen Selektivität geführt haben. Als letztes Edukt wurde der TBDPS-Enolether (**2-406**) näher untersucht. Hierbei fiel vor allem die hohe Diastereoselektivität mit 92:8 ins Auge (Eintrag 6). Allerdings verhielt es sich bei dieser Reaktion analog zu Eintrag 4, wobei eine hohe Diastereoselektivität mit einer niedrigen Ausbeute korrelierte. In diesem Fall konnte die Ausbeute ebenfalls nicht angehoben werden.

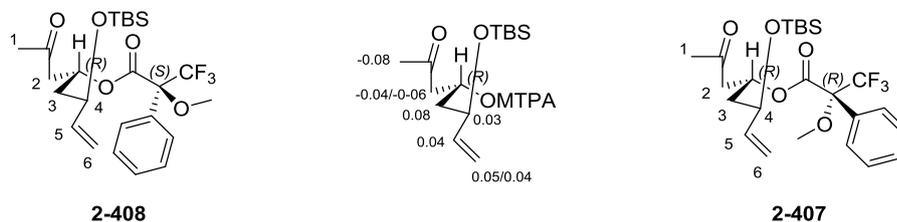
Das neu gebildete Stereozentrum musste zudem auf die entstandene Absolutkonfiguration überprüft werden. Aufgrund des Mechanismus wurde die Bildung des *anti*-Produktes vermutet, wodurch der entstandene Alkohol die (*R*)-Konfiguration aufweisen sollte. Dies musste allerdings durch ein Experiment bewiesen werden. Optimal geeignet für die Identifizierung der Absolutkonfiguration sekundärer Alkohole ist die *Mosher*-Ester-Methode. Dabei wurde der Alkohol **2-405** mit den zwei Enantiomeren der *Mosher*-Säure umgesetzt und die entstandenen Ester **2-407** und **2-408** im  $^1\text{H-NMR}$  auf die chemische Verbindung der jeweiligen Protonen untersucht (Schema 87). Diese Methode nutzt den anisotropen Effekt der Phenylgruppe auf die umliegende chemische Umgebung. So werden Substituenten in diesem Kegelbereich leicht in den Hochfeldbereich verschoben, wohingegen die anderen Substituenten keine Verschiebung erfahren. Die Krux dieser Methode offenbart sich jedoch sehr schnell. So kann eine definierte Aussage nur getroffen werden, wenn beide Diastereomere des Esters hergestellt werden, da eine Aussage aufgrund der Verschiebung der Signale des Produktes zum Edukt meist zu Fehlschlüssen führt.



Schema 87: Synthese der *Mosher*-Ester **2-407** und **2-408**.

Die beiden Verbindungen **2-407** und **2-408** konnten über die gezeigte Methode in einer Ausbeute von 49% hergestellt werden. Eine Untersuchung mittels  $^1\text{H-NMR}$  zeigte einen deutlichen Trend (Tabelle 16).

Tabelle 16: Tabellarische Auflistung der chemischen Verschiebung.

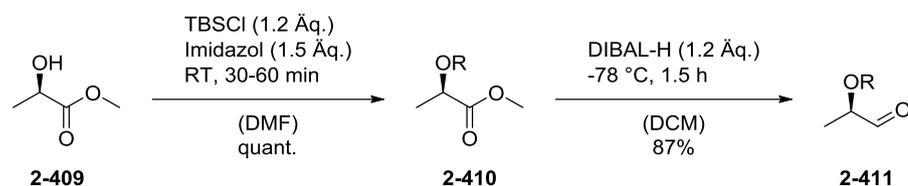


Proton-Nr.:	$\delta_{S\text{-Ester (2-408)}}[\text{ppm}]$	$\delta_{R\text{-Ester (2-407)}}[\text{ppm}]$	$\Delta\delta^{SR} (= \delta_S - \delta_R)[\text{ppm}]$
1	2.05	2.13	-0.08
2a	2.72	2.78	-0.06
2b	2.83	2.87	-0.04
3	1.83	1.75	0.08
4	4.17	4.14	0.03
5	5.76	5.72	0.04
6-trans	5.13	5.08	0.05
6-cis	5.05	5.01	0.04

Gezeigt sind die chemischen Verschiebungen der charakteristischen Signale. Dabei wurden zuerst die Verschiebungen des (*S*)-Esters **2-408** aufgelistet und danach die des (*R*)-Esters **2-407**. Die Subtraktion dieser beiden Werte ( $\delta_S - \delta_R$ ) lieferte positive und negative Zahlenwerte. Die positiven Werte beschreiben die Lage der Atome **vor** der „Papierenebene“ und die negativen Zahlenwerte die Lage der Atome **hinter** der „Papierenebene“. Hierbei handelt es sich lediglich um eine allgemeine Konvention. Die Werte variieren natürlich ihr Vorzeichen, sobald die Verschiebung des (*S*)-Esters von der des (*R*)-Esters abgezogen würde. Allgemein gültig ist allerdings die Tatsache, dass die Protonen 1 und 2 beim (*S*)-Ester eine Hochfeldverschiebung erfahren. Dieser Effekt kann für die Protonen 3, 4, 5 und 6 beim (*R*)-Ester beobachtet werden, wodurch zweifelsfrei die Absolutkonfiguration des neu gebildeten Stereozentrums als (*R*) deklariert werden kann.

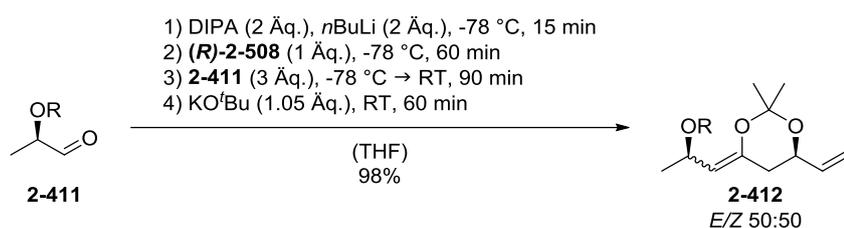
Trotz des eleganten Aufbaus der Stereozentren über eine *Mukaiyama-Aldol*-Reaktion musste die Route leider verworfen werden. Diese Entscheidung konnte durch die unbefriedigenden Diastereomerenverhältnisse von maximal 92:8 und die sehr niedrigen Ausbeuten begründet werden. Zudem war es nicht möglich, die Reaktion im großen

Maßstab durchzuführen ohne drastische Einbußen hinsichtlich der Selektivität und der Ausbeuten in Kauf zu nehmen. Daher wurde nach einer alternativen Route gesucht, welche sich ebenfalls auf die Nutzung des Polyketid-Bausteins stützte. Dazu musste zunächst ein Aldehyd synthetisiert werden, welcher in der *Horner-Wittig*-Reaktion verwendet werden konnte (Schema 88).



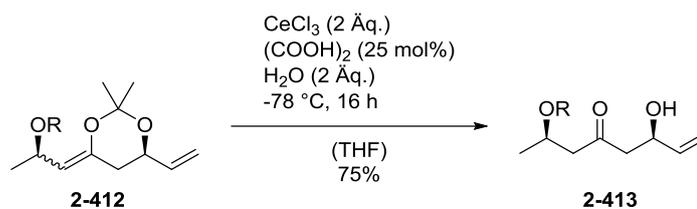
Schema 88: Synthese des Aldehyds **2-411**; R = TBS.

Die Synthese konnte ausgehend von (*R*)-(+)-Methylactat (**2-409**) begonnen werden. Nach einer TBS-Schützung des sekundären Alkohols in quantitativen Ausbeuten konnte mittels langsamer DIBAL-H Zugabe der Aldehyd **2-411** in 87% synthetisiert werden.<sup>[232]</sup> Dieser wurde im Folgenden unter den bereits genutzten Bedingungen mit dem (*R*)-Polyketid-Baustein (**R**)-**2-508** umgesetzt. Aus nicht publizierten Vorarbeiten der Arbeitsgruppe *Kirsch* war zwar bekannt, dass solche  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde nicht zur Reaktion unter diesen Bedingungen geeignet waren, jedoch wurde bei den Untersuchungen immer eine direkte Hydrolyse des Enolethers durchgeführt. Analog zu Fragment C sollte das aber nicht erfolgen, sondern das Acetonid in einer separaten Reaktion unter milden Bedingungen entschützt werden, um eine mögliche Eliminierung der Hydroxyfunktion zu unterbinden (Schema 89).



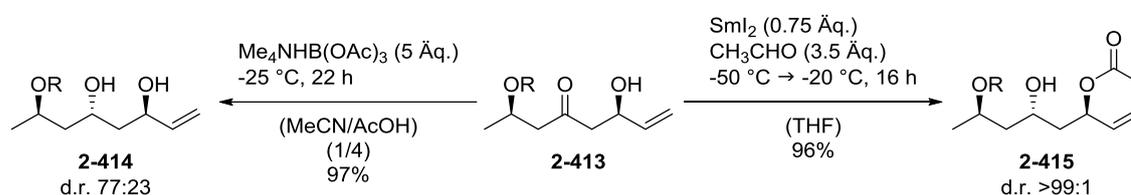
Schema 89: Synthese des Enolethers **2-412**; R = TBS.

Die dargestellte Reaktion konnte nach einiger Optimierung in einer hervorragenden Ausbeute von 98% und einem *E/Z*-Verhältnis von 50:50 durchgeführt werden. Durch die Nutzung von zwei Äquivalenten *in situ* generiertem LDA und einem großen Überschuss des Aldehyds **2-411** in Form von drei Äquivalenten war eine annähernd quantitative Bildung des Produktes zu beobachten. Anzumerken ist jedoch, dass der gebildete Enolether relativ instabil war und somit zeitnah der Entschützung unterzogen werden musste (Schema 90).



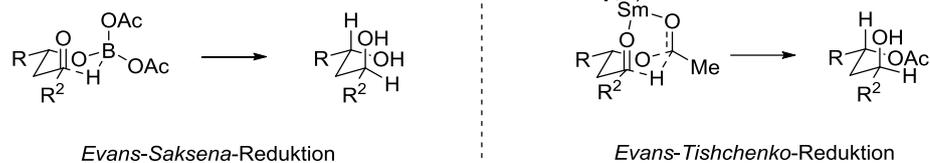
Schema 90: Synthese des  $\beta$ -Hydroxyketons **2-413**; R = TBS.

Die Entschützung des Acetonids konnte ebenfalls in guten Ausbeuten von 75% durchgeführt werden. Dabei wurden die Bedingungen von *Bai et al.* in leicht modifizierter Form, welche sich schon bei Fragment C als vielversprechend erwiesen, erneut genutzt. Durch die Verwendung von trockenem Cer(III)chlorid und einer definierten Menge Wasser als Zusatz bei niedrigen Temperaturen konnte die Entschützung schlussendlich in zufriedenstellenden Ausbeuten durchgeführt werden. Die Bildung von Eliminierungsprodukten konnte dabei auf ein Minimum reduziert werden. Die nächste Herausforderung war die stereoselektive Reduktion des gebildeten Ketons zum *all-anti*-Triol. Für diese Umsetzungen standen zwei verschiedene Methoden zur Verfügung: Die *Evans-Saksena-Reduktion*<sup>[233,234]</sup> und die *Evans-Tishchenko-Reaktion*.<sup>[235]</sup> Beide Reaktionen sollten in der Theorie das *anti*-Reduktionsprodukt in hohen Diastereoselektivitäten liefern (Schema 91).

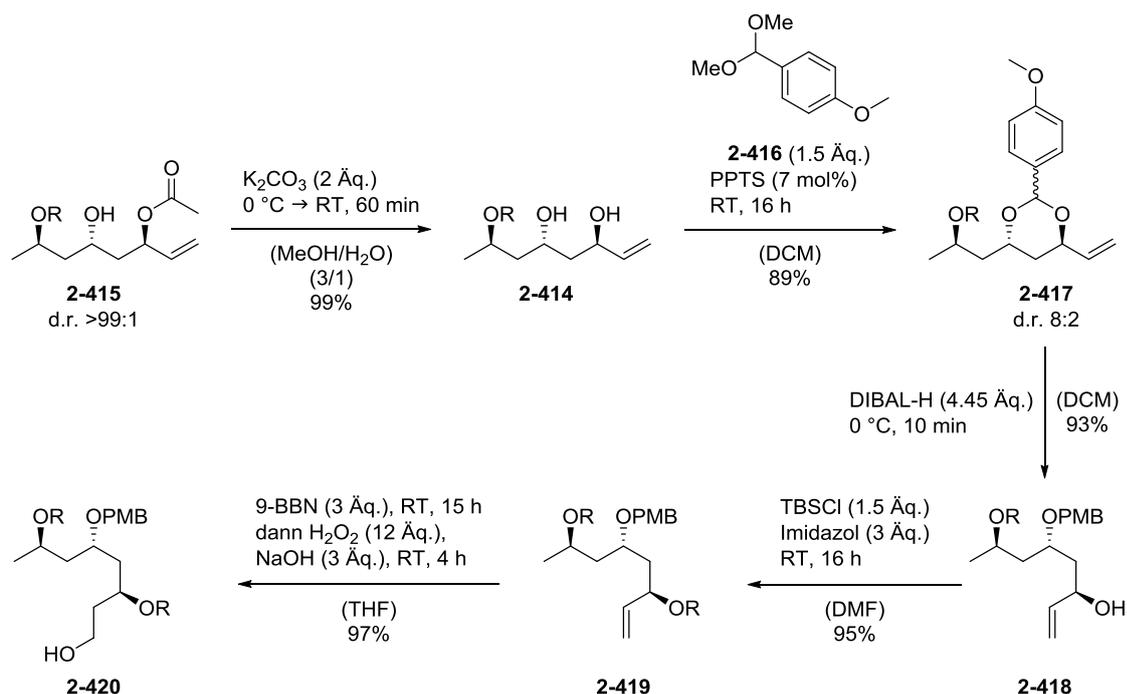


Schema 91: *Anti*-Reduktion am Substrat **2-413**; R = TBS.

Zunächst wurde die *Evans-Saksena-Reduktion* durchgeführt, welche durch die Verwendung von Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid ( $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ ) die bestehende Stereoinformation des ungeschützten sekundären Alkohols auf das Keton während der Reduktion übertragen sollte. Dies ist auf den gebildeten 6-gliedrigen Übergangszustand zurückzuführen. Bei der *Evans-Tishchenko-Reaktion* kann ein ähnlicher Mechanismus formuliert werden. Hierbei bildet sich ebenfalls ein 6-gliedriger Übergangszustand, wobei die zwei Sauerstoffe vom Samarium koordiniert werden. Die Übertragung des Hydrid-Anions auf den Carbonylkohlenstoff erfolgt durch den zugesetzten Aldehyd, in diesem Fall Acetaldehyd. Beide Reaktionen liefern somit die *anti*-Produkte (Schema 92).

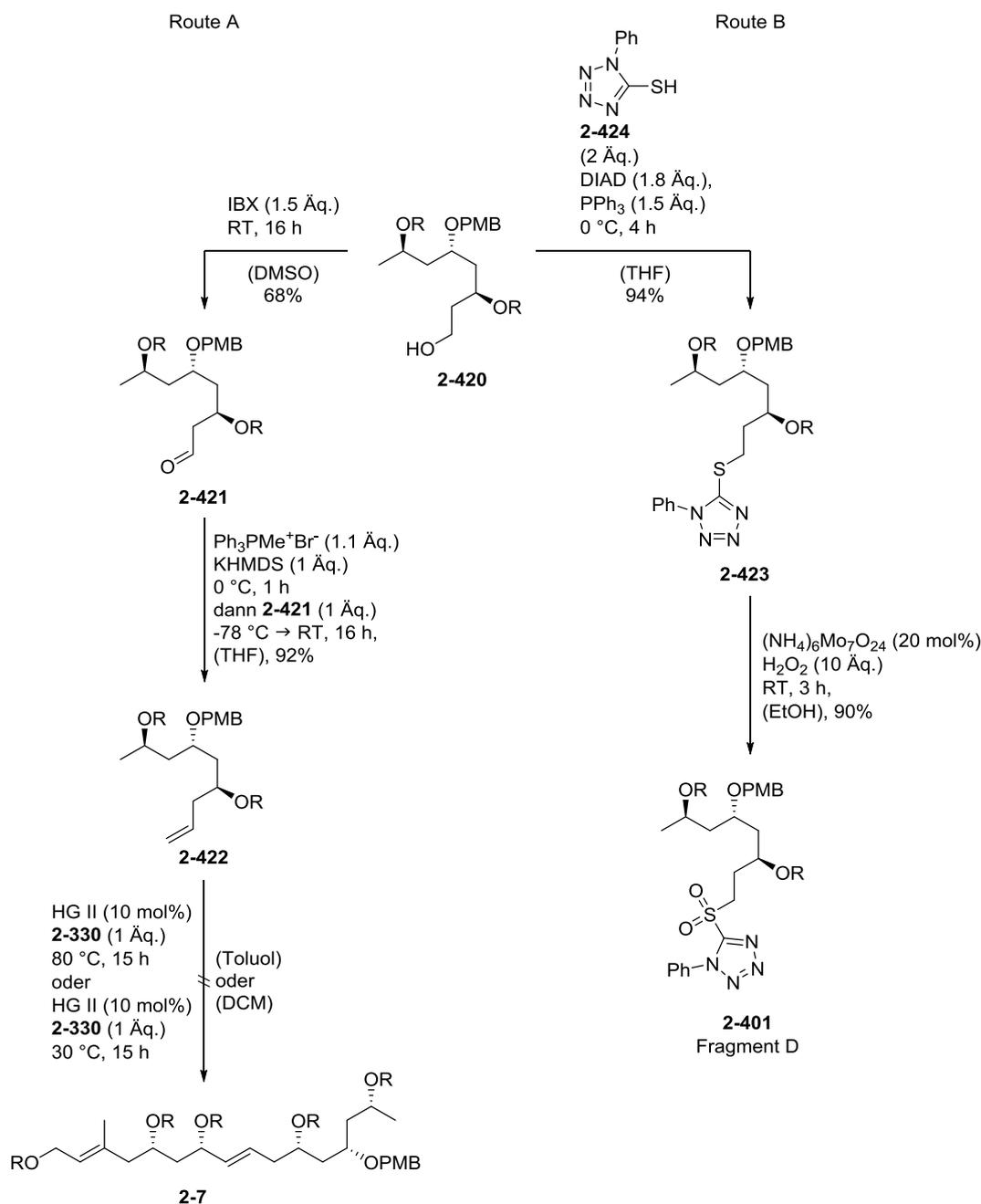
Schema 92: Mechanismen der *Evans-Saksena-Reduktion* und der *Evans-Tishchenko-Reaktion*.<sup>[233,235]</sup>

Erstaunlicherweise lieferte die Reaktion mit  $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$  nur sehr schlechte Selektivitäten. Die Ausbeuten waren zwar exzellent mit 97%, aber es konnte lediglich ein Diastereomerenverhältnis von 77:23 festgestellt werden. Eine detaillierte Erklärung dieses Umstandes kann an dieser Stelle leider nicht gegeben werden, da diese Reaktion normalerweise sehr zufriedenstellende Ergebnisse lieferte und bereits häufig an alternativen Systemen zum Einsatz kam. Aus diesem Grund wurde die Reaktion mit Samarium(II)iodid und Acetaldehyd im weiteren Verlauf genauer untersucht. Diese lieferte nach 16 Stunden Reaktionszeit das Produkt **2-415** in 96% Ausbeute und einem hervorragenden Diastereomerenverhältnis von >99:1. Der durch den Mechanismus bedingte Einbau der Acetatfunktion, welche die Synthese um eine Stufe verlängerte, wurde aufgrund dieser guten Ergebnisse ohne weitere Bedenken in Kauf genommen. Somit konnten bereits an dieser Stelle alle Stereozentren erfolgreich in der benötigten Konfiguration aufgebaut und die Synthese des Fragments D fortgesetzt werden (Schema 93).



Schema 93: Fortsetzung der Synthese des Fragments D; R = TBS.

Ausgehend vom Substrat **2-415** wurde zunächst eine Entschützung der Acetat-Gruppe vorgenommen. Diese Reaktion konnte in 99% Ausbeute durchgeführt werden. Die Umsetzung des freien Diols **2-414** zum PMP-Acetal **2-417** konnte unter den gezeigten Bedingungen in 89% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 8:2 erfolgen. Daraufhin musste eine selektive Öffnung des Acetals durchgeführt werden. Dazu wurde DIBAL-H im großen Überschuss von 4.45 Äquivalenten zugesetzt. Die Öffnung dieses speziellen Acetals erfolgt bei der Nutzung von DIBAL-H immer von der sterisch weniger gehinderten Seite,<sup>[236,237]</sup> wodurch eine selektive Schützung der „mittleren“ Hydroxyfunktion (**2-418**) in 93% nach bereits zehn Minuten Reaktionszeit möglich war. Die korrekte Konnektivität der Verbindung konnte zudem über 2D-NMR-Spektroskopie einwandfrei nachgewiesen werden. Die vakante Hydroxyfunktion wurde mit einer TBS-Schutzgruppe (**2-419**) in 95% Ausbeute versehen und die Doppelbindung im letzten Schritt durch eine Hydroborierung mit 9-BBN und anschließender oxidativer Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid und Natronlauge in den korrespondierenden primären Alkohol **2-420** in 97% Ausbeute überführt. Somit stand ausreichend Material für die finale Synthese des Fragments D bereit. Dabei wurden zwei verschiedene Routen verfolgt. Die erste Route sollte das Edukt für eine rutheniumvermittelte *Grubbs*-Kreuzmetathese der Fragmente C und D liefern, die zweite Route zielte auf eine Verknüpfung der Fragmente C und D mittels *Julia-Kocienski*-Olefinierung (Schema 94).



Schema 94: Abschließende Synthese zweier Varianten des Fragments D und ein erster Verknüpfungsversuch;  
R = TBS.

Als erster Ansatz wurde die Route A verfolgt. Dabei wurde zunächst der primäre Alkohol **2-420** mit IBX zum Aldehyd **2-421** in 68% Ausbeute oxidiert. Der erhaltene Aldehyd konnte in einer *Wittig*-Methylenierung zum terminalen Alken **2-422** umgesetzt werden. Dieses Alken sollte als finales Fragment D in einer Kreuzmetathese mit einer Variation des Fragments C **2-330** umgesetzt werden. Es wurden Fragment C und Fragment D in Dichlormethan zusammen gegeben und mit *Hoveyda-Grubbs* II (HG II) versetzt. Allerdings konnte nach 15 Stunden Reaktionszeit keinerlei Umsatz festgestellt werden. Um eine Reaktion zu erzwingen, wurde die Reaktion erneut in entgastem, trockenem

Toluol bei 80 °C durchgeführt. Leider konnte auch bei diesen Bedingungen keine Reaktion beobachtet werden, weswegen davon auszugehen war, dass das primäre Alken im Substrat **2-330** sterisch nicht zugänglich war. Des Weiteren bestand die Möglichkeit, dass bei weiterer Erhöhung der Temperatur die interne Doppelbindung ebenfalls zur Reaktion gebracht werden würde. Da diese Reaktion intramolekular stattfinden und zusätzlich einen 6-Ring als Reaktionsprodukt liefern würde, war davon auszugehen, dass die Metatheseroute nicht zielführend sein würde. Als Alternative wurde die Route B näher verfolgt. Dafür wurde im ersten Schritt eine *Mitsunobu*-Reaktion<sup>[238]</sup> mit 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**2-424**) durchgeführt. Die Reaktion lieferte die Vorstufe zum Fragment D **2-423** in einer Ausbeute von 94%. Abschließend sollte eine Oxidation des Sulfids zum Sulfon **2-401** durch Ammoniummolybdat und Wasserstoffperoxid erfolgen. Dieser Schritt konnte ebenfalls in guten Ausbeuten von 90% durchgeführt werden, womit nun das Fragment D zur Verknüpfung mittels *Julia-Kocienski*-Olefinierung zur Verfügung stand. Mit allen Fragmenten zur Hand konnte im weiteren Verlauf die Verknüpfung dieser Fragmente unternommen werden.

#### II.4.2. Verknüpfung der Fragmente

Für die finale Synthese des Naturstoffes sollte zunächst eine Verknüpfung der Fragmente C und D *via Julia-Kocienski*-Olefinierung erfolgen. Daraufhin war eine photochemische Veresterung des kombinierten Fragments CD und Fragment A vorgesehen, gefolgt von einer *Stille*-Kupplung mit Fragment B. Diese Route lehnt sich dabei an die bereits geleisteten Vorarbeiten von *Helge Menz* und *Benedikt Crone* an. Eine konvergentere Methode war durch die Verknüpfung der Fragmente A und B vorgesehen, welche dann in einer finalen photochemischen Veresterung mit Fragment CD das Monomer liefern sollte. Beide Ansätze würden dann zum finalen Naturstoff führen. Ein weiterer Ansatz sollte ebenfalls zunächst über die Synthese des kombinierten Fragments ACD erfolgen, welches dann über eine Kreuzkupplung bzw. *HWE*-Reaktion mit einer der verbleibenden Varianten des Fragments B (**2-202**, **2-203**, **2-204**) umgesetzt werden sollte. Dabei sollte das Tetraen erst im vorletzten Schritt der Naturstoffsynthese aufgebaut werden, um einen Zugang sowohl zum Marinomycin A als auch zum Marinomycin B zu erhalten, welche sich lediglich in der Konfiguration der Doppelbindung am Aromaten unterscheiden (Abbildung 11).

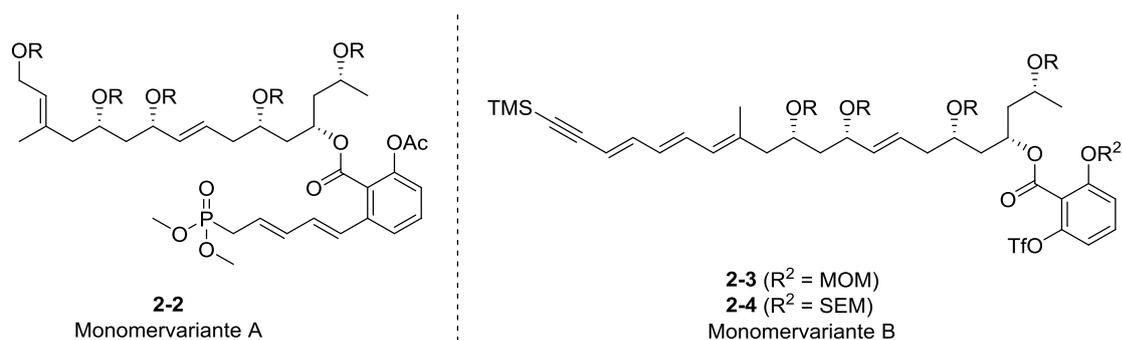
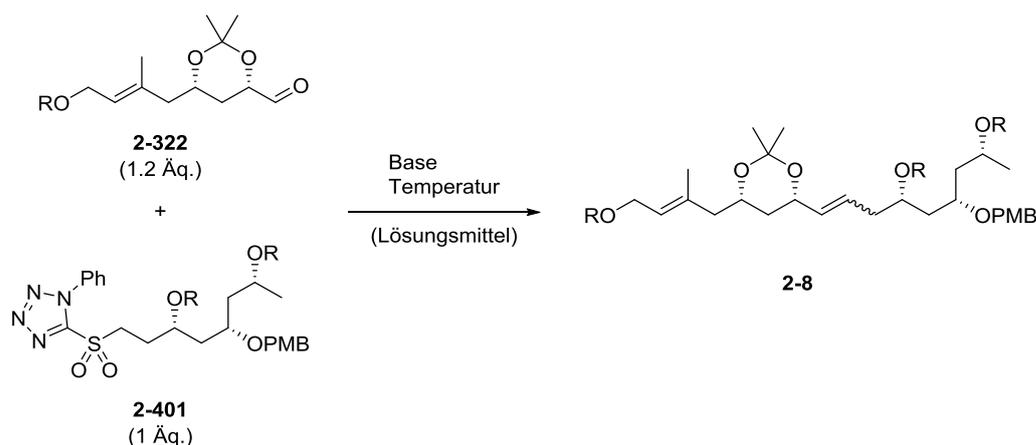


Abbildung 11: Monomervariationen A und B; R = TBS.

### II.4.2.1. Monomervariante A

Der erste Verknüpfungsschritt sah eine Olefinierungsreaktionen zwischen den Fragmenten C und D vor. Dazu sollte zunächst der acetonidgeschützte Aldehyd **2-322** mit dem synthetisierten Sulfon **2-401** umgesetzt werden. Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht (Tabelle 17).

Tabelle 17: Verknüpfung der Fragmente C und D.

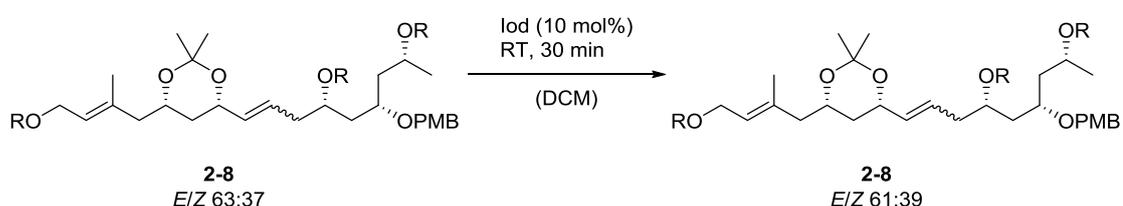


Eintrag	Base	Temperatur	Lösungsmittel	Ausbeute	$E/Z$ <sup>[a]</sup>
1	KHMDS (1.15 Äq.)	-78 °C	DME	74%	77:23
2	KHMDS (1.05 Äq.)	-78 °C	DME	69%	77:23
3	LHMDS (1.05 Äq.)	-60 °C	DME	80%	50:50
4	KHMDS (1.05 Äq.)	-78 °C	THF/HMPA	75%	63:37

[a] = bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR; R = TBS.

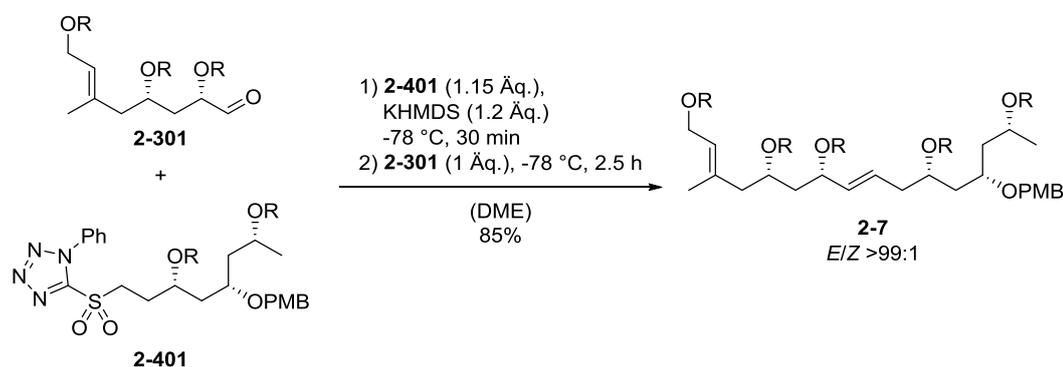
Bei der Umsetzung der beiden Fragmente zeigte sich ein ernüchternder Trend. Unter den gezeigten Bedingungen gelang es nicht, eine hohe Differenzierung zwischen *E*- und *Z*-Isomer zu gewährleisten. Die *Julia-Kocienski*-Olefinierung, welche eigentlich für ihre hervorragenden *E*-Selektivitäten bekannt und deswegen ein gern genutztes Mittel zum Aufbau solcher Systeme ist, konnte in diesem Beispiel keine befriedigenden Ergebnisse liefern. Eine Variation der Base von KHMDS (Einträge 1 und 2) zu LHMDS bei -60 °C

(Eintrag 3) steigerte zwar die Ausbeute ein wenig, führte aber zu einem dramatischen Abfall der Selektivität. Der Wechsel des Lösungsmittels zu einem Gemisch aus THF und HMPA (Eintrag 4) mit KHMDS lieferte lediglich eine Selektivität von 63:37. Diese ernüchternden Ergebnisse gaben Grund zu der Annahme, dass die Acetonidschutzgruppe durch ihre rigidere Sesselkonfiguration eine selektive Olefinierung unterbinden würde. Es wurde ein Versuch der nachträglichen Isomerisierung mit elementarem Iod unternommen. In der Theorie sollte dies zum thermodynamisch stabileren Produkt führen und ist ein gern genutztes Mittel zur Isomerisierung von ungewollten *Z*-Isomeren (Schema 95).<sup>[239,240]</sup>



Schema 95: Isomerisierungsversuch der gebildeten Doppelbindung mittels elementarem Iod; R = TBS.

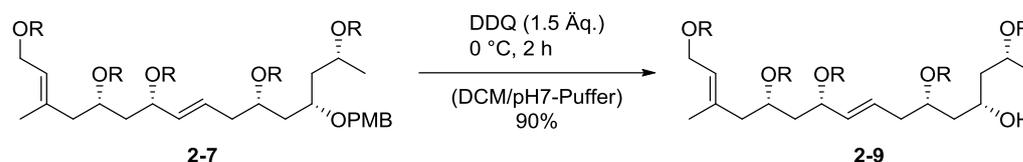
Die Isomerisierung mit elementarem Iod konnte bei Raumtemperatur in Dichlormethan durchgeführt werden. Eine Untersuchung des Produktes mittels NMR-Spektroskopie zeigte allerdings ein ungewünschtes Ergebnis. Die vermeintlich weniger begünstigte *Z*-Doppelbindung wurde verhältnismäßig mehr gebildet als die präferierte *E*-Doppelbindung. Dieses Resultat veranlasste den Verwurf der Acetonidfunktion als Schutzgruppe für das Diol-System, weswegen die Reaktion erneut mit dem TBS-geschützten Aldehyd **2-301** durchgeführt wurde (Schema 96).



Schema 96: Olefinierungsreaktion am TBS-geschützten Aldehyd **2-301**; R = TBS.

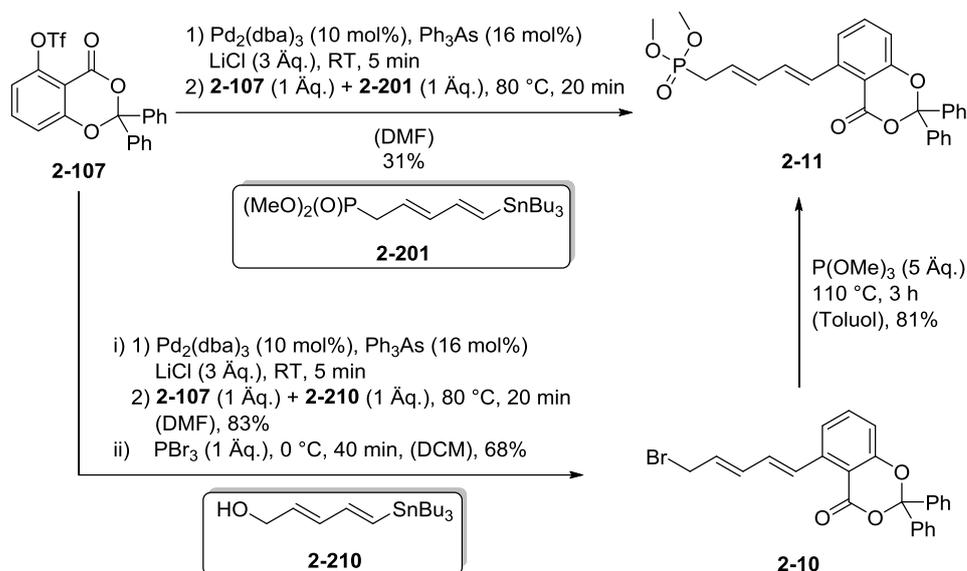
Die Substitution der Acetonidfunktion durch die beiden TBS-Schutzgruppen brachte den gewünschten Erfolg. Das Produkt der Olefinierung konnte in 85% Ausbeute mit einem *E/Z*-Verhältnis von >99:1 isoliert werden. Als nächstes sollte die PMB-Schutzgruppe

entfernt werden. Dazu wurden die Bedingungen aus der Synthesesequenz von Fragment C genutzt (Schema 97).



Schema 97: Entschützung des sekundären Alkohols mit DDQ; R = TBS.

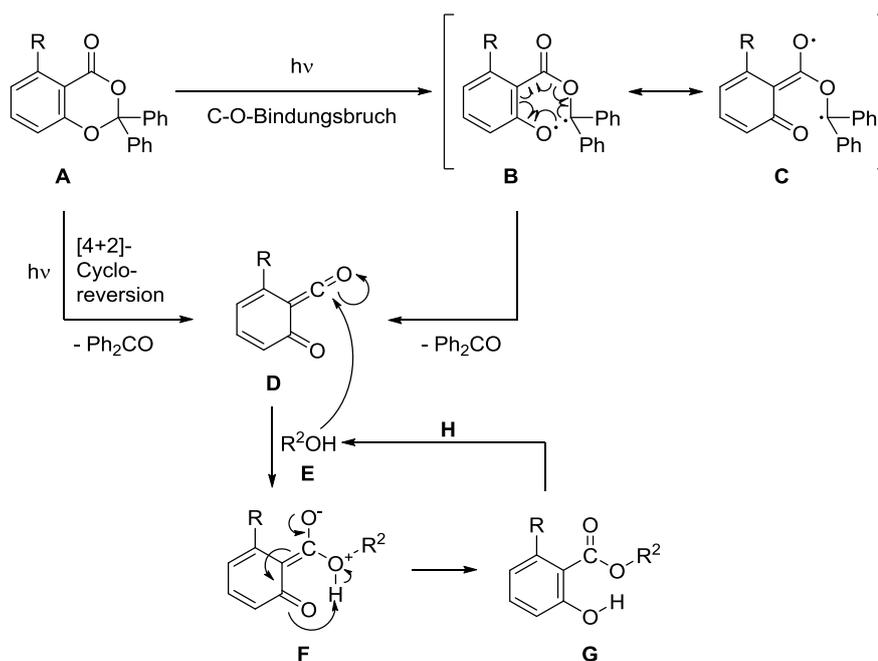
Der freie sekundäre Alkohol konnte problemlos in einer Ausbeute von 90% erhalten werden. Die photochemische Veresterung wurde als nächstes in Angriff genommen. Dazu wurden zwei Ansätze verfolgt. In einem ersten Versuch sollte die Verknüpfung direkt mit dem kombinierten Fragment AB **2-11** stattfinden. Dieses wurde auf zwei verschiedene Arten synthetisiert (Schema 98).



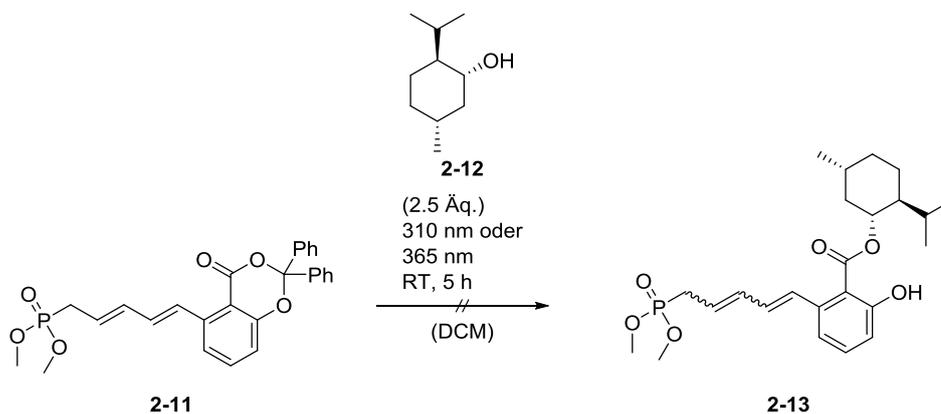
Schema 98: Syntheseansatz zur Verknüpfung von Fragment A und B.

Die Synthese des dargestellten Fragment AB **2-11** wurde über zwei Routen verwirklicht. Dabei bedienten sich die Ansätze an den in der Literatur genutzten Bedingungen<sup>[170]</sup> von *Evans et al*, welche er bereits in seiner Synthese von Marinomycin A verwendete. Das phenolische Triflat **2-107** wurde dabei zunächst mit dem Substrat **2-201** unter *Stille*-Kupplungsbedingungen umgesetzt. Das kombinierte Fragment **2-11** konnte mit 31% Ausbeute erhalten werden. In einem zweiten Ansatz wurde die *Stille*-Kupplung bereits mit dem allylischen Alkohol **2-210** in 83% Ausbeute durchgeführt. Eine Umsetzung mit Phosphortribromid lieferte das Allylbromid **2-10** in 68% Ausbeute, welches in Analogie zum Fragment B mittels *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion in das Phosphonat **2-11** überführt werden konnte. Trotz der längeren Synthese bot die zweite Route einen entscheidenden

Vorteil. Die Einführung des Bromids und schließlich des Phosphonates lieferte, im Gegensatz zu denen im Kapitel II.4.1.2. Fragment B vorgestellten Synthesen, lagerstabile Produkte mit vergleichbar guten Ausbeuten. Mit der Verbindung **2-11** wurde daraufhin die Photoreaktion nach *Brabander et al.* genauer betrachtet.<sup>[193]</sup> Die Produktbildung bei dieser Reaktion kann über zwei verschiedene Wege beschrieben werden. Durch die Einstrahlung von Licht im Wellenlängenbereich von ca. 300-310 nm findet ein Bindungsbruch der C-O-Bindung des Moleküls **A** statt. Das daraus resultierende Diradikal **B**, welches im Gleichgewicht mit **C** steht, bildet nach einer Fragmentierung das Quinoketen **D**. Als Nebenprodukt wird dabei Benzophenon ( $\text{Ph}_2\text{CO}$ ) gebildet. Die zweite Möglichkeit zur Bildung des Quinoketen **D** besteht in einer [4+2]-Cycloreversion. Dieser Reaktionspfad erzeugt ebenfalls Benzophenon als Nebenprodukt. Durch die Anwesenheit eines Alkohols **E** kann dieser nukleophil am Ketencohlenstoff angreifen und die Zwischenstufe **F** bilden. Die Tautomerisierung dieser Verbindung liefert schließlich das finale Produkt **G** (Schema 99). Diese elegante Methode ermöglicht die Synthese *ortho*-disubstituierter Benzoate, welche über alternative Synthesestrategien nur sehr schwer zugänglich sind. Allerdings besitzt diese Methode auch einen Nachteil, da das gebildete Produkt selbst ebenfalls eine freie Hydroxyfunktion besitzt. *Brabander* machte die Beobachtung, dass diese Phenole auch mit dem Keten **D** reagieren können (**H**) und somit das „doppelte“ Substitutionsprodukt bilden können. Die Lösung dieses Problems bot er durch die simple Behandlung des Reaktionsgemisches mit Kaliumcarbonat in Methanol nach abgeschlossener Photoreaktion. Dadurch gelang ihm die Rückgewinnung des Produktes **F** in sehr guten Ausbeuten.

Schema 99: Mechanismus der photoinduzierten Veresterung nach *Brabander et al.*<sup>[193]</sup>

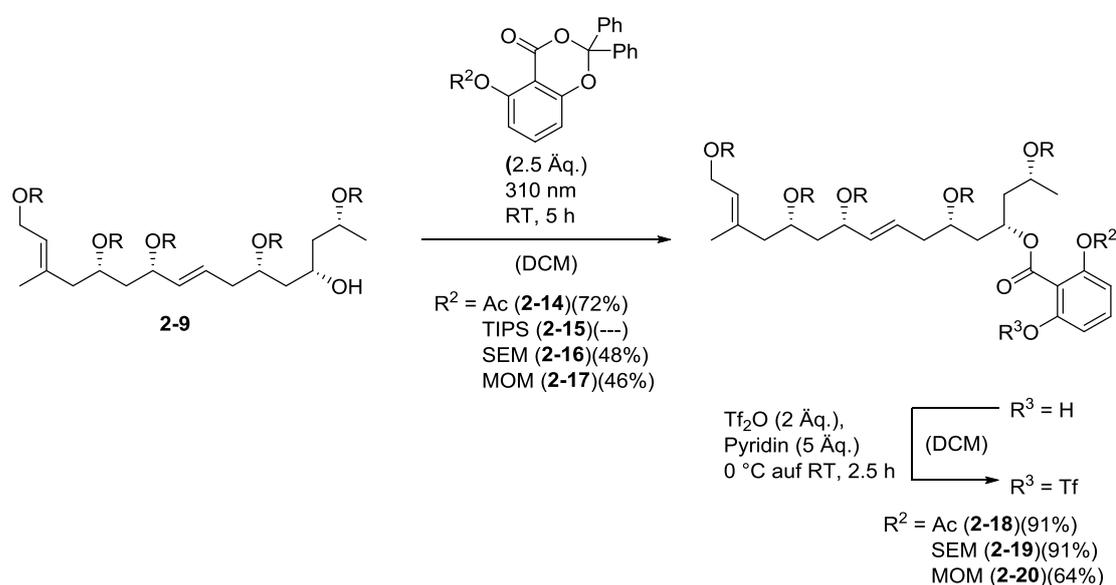
Die Photoreaktion sollte zu Beginn in Anwesenheit eines geeigneten Testsystems durchgeführt werden. Als sekundärer Alkohol wurde das Menthol (**2-12**) aufgrund seines sterisch anspruchsvolleren Grundkörpers gewählt. Dieses System sollte eine möglichst akkurate Reflexion des sterischen Charakters des später genutzten sekundären Alkohols liefern (Schema 100).



Schema 100: Versuch der photochemischen Umsetzung von Fragment AB.

Die Photoreaktion zwischen Menthol und dem Substrat **2-11** lieferten leider nicht die erwarteten Ergebnisse. Es konnte zwar nach der Reaktion ein vollständiger Umsatz des eingesetzten Fragments beobachtet werden, allerdings war eine Isolation des Produktes müßig. Zudem wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt, dass es sich bei dem Produkt **2-13** um eine komplexe Mischung aus mindestens vier Komponenten handelte. Die Vermutung lag nahe, dass es während der Bestrahlung zu einer Isomerisierung der

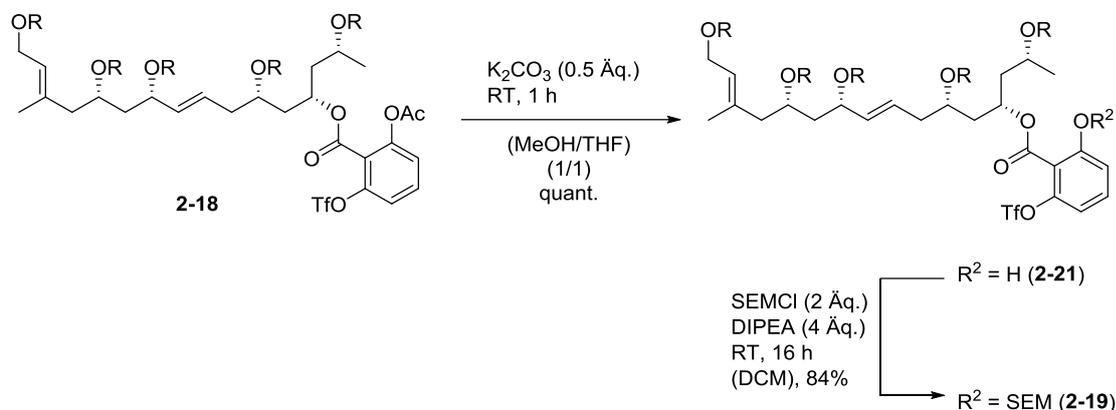
Doppelbindungen und zu etwaigen Nebenreaktionen, z.B. [2+2]-Cycloadditionen oder *Diels-Alder*-Reaktionen<sup>[241]</sup>, kam. Diese Route musste daher verworfen und eine sukzessive Verknüpfung der Fragmente angestrebt werden. Dies bedeutete zunächst eine photochemische Veresterung der Verbindung **2-9** mit dem Fragment A. Dazu wurden verschiedene Schutzgruppen, darunter TIPS (**2-104**), Acetat (**2-101**), MOM (**2-105**) und SEM (**2-106**), am aromatischen Phenol näher untersucht. Von einer Photoveresterung des triflatgeschützten Substrates **2-107** wurde abgesehen, da aus Vorarbeiten gewonnene Erkenntnisse zeigten, dass dieses Substrat in der Veresterung nicht umgesetzt werden konnte. An den erfolgreich hergestellten Substraten **2-14**, **2-16** und **2-17** wurde im Anschluss die Triflatschätzung durchgeführt (Schema 101).



Schema 101: Photochemische Veresterung des sekundären Alkohols mit verschiedenen Varianten des Fragment A; R = TBS.

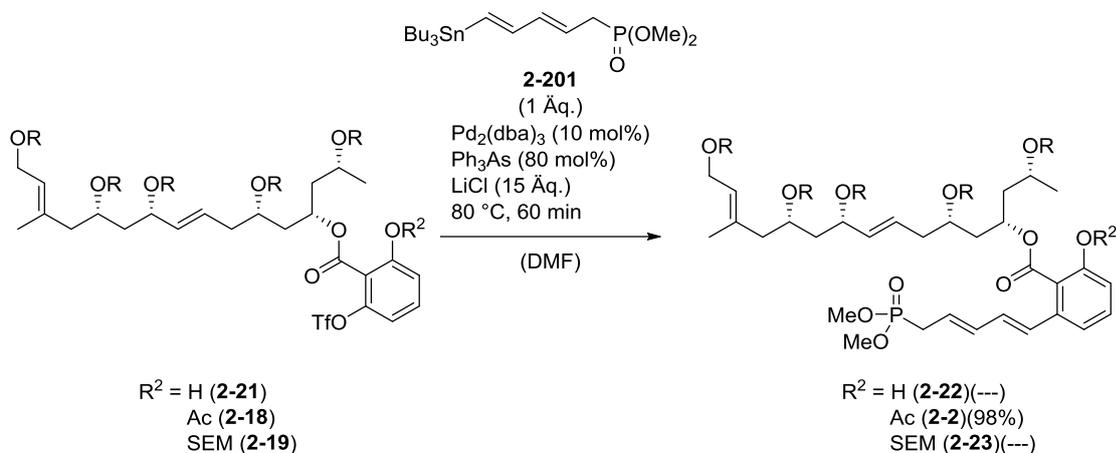
Die Photoreaktion gelang an drei Substraten. Dabei lieferte das acetatgeschützte Substrat **2-14** mit 72% die besten Ausbeuten. Die Bildung des möglichen „Doppelsubstitutionsproduktes“ konnte dabei nicht beobachtet werden. Die Schutzgruppen vom Acetaltyp, also SEM und MOM, lieferten auch die gezeigten Produkte, allerdings in niedrigeren Ausbeuten und mit, durch die Reinigung bedingt, höherem präparativem Aufwand. Die Umsetzung des TIPS-geschützten Substrates lieferte erstaunlicherweise kein sauber isolierbares Produkt. Dieses Ergebnis deckte sich nicht mit den Vorarbeiten, wurde aber nicht weiter untersucht. Die anschließende Triflatschätzung konnte an allen Substraten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden. Alternativ konnte ebenfalls eine nachfolgende Umschätzung des Acetats durch Kaliumcarbonat in methanolischer THF-Lösung gewährleistet werden. Das

freie Phenol **2-21** wurde daraufhin exemplarisch mit SEMCl und DIPEA umgesetzt und lieferte das Substrat **2-19** in guten Ausbeuten (Schema 102).



Schema 102: Ent-/Umschützung der phenolischen Hydroxyfunktion; R = TBS.

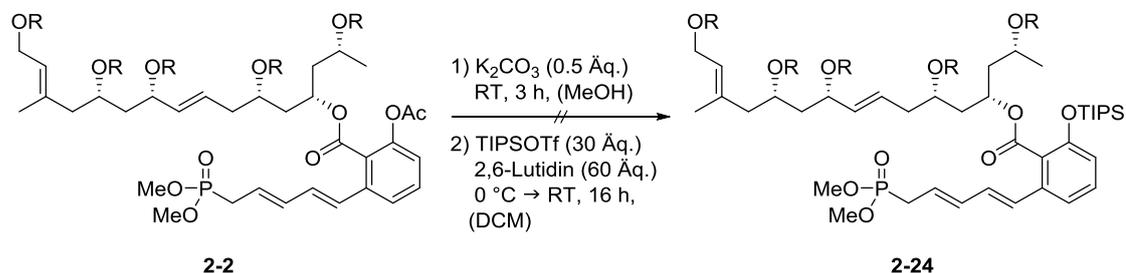
Mit den verschiedenen Aryltriflaten zur Hand wurde als Nächstes die *Stille*-Kupplung durchgeführt. Die Durchführung dieser Reaktion stützte sich dabei auf eine von *Evans et al.* durchgeführte Kupplung in seiner Synthese von Marinomycin A.<sup>[170]</sup> Die Bedingungen wurden dabei leicht modifiziert (Schema 103).



Schema 103: Synthese des Monomers *via Stille*-Kupplung; R = TBS.

Von den drei getesteten Substraten konnte lediglich das Acetat **2-18** das Produkt **2-2** liefern. Das SEM-geschützte Substrat **2-19**, als auch das Phenol **2-21**, lieferten nicht die gezeigten Monomere. Die Bildung des Produktes konnte NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, allerdings war es *bis dato* nicht möglich, eine hochaufgelöste Masse dieses Moleküls zu erhalten. Aus diesem Grund kann die Struktur der hergestellten Verbindung **2-2** nicht mit 100%iger Sicherheit bestätigt werden. Zudem erwies sich diese Substanz als vollständig unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Lediglich eine geringe Löslichkeit in Methanol und eine moderate Löslichkeit in Pyridin konnte beobachtet werden. Eine genaue Erklärung für dieses Phänomen kann nicht gegeben

werden. Die extrem hohe Polarität und Unlöslichkeit war theoretisch nur auf das eingeführte Phosphonat zurückzuführen. Aufgrund dieser Probleme wurde der Versuch einer Umschätzung von Acetat auf TIPS unternommen (Schema 104).

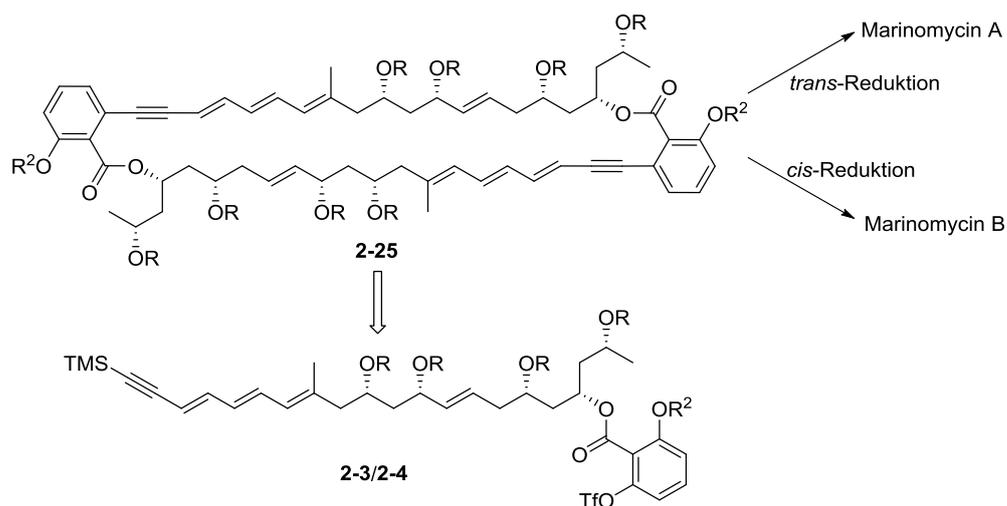


Schema 104: Versuchte Umschätzung des Acetats **2-2**; R = TBS.

Die Entschätzung des Acetats wurde mittels Kaliumcarbonat in Methanol durchgeführt. Es wurde keine Reinigung des Produktes durchgeführt und das Phenol direkt mit TIPS-Triflat und 2,6-Lutidin umgesetzt. Allerdings konnte das Produkt **2-24** nicht erhalten werden. Vermutlich waren die Bedingungen zur TIPS-Schätzung zu aggressiv für das Substrat. Nach diesen ernüchternden Ergebnissen musste diese Synthesestrategie leider verworfen werden und nach einem alternativen Ansatz zur Synthese des Naturstoffes gesucht werden.

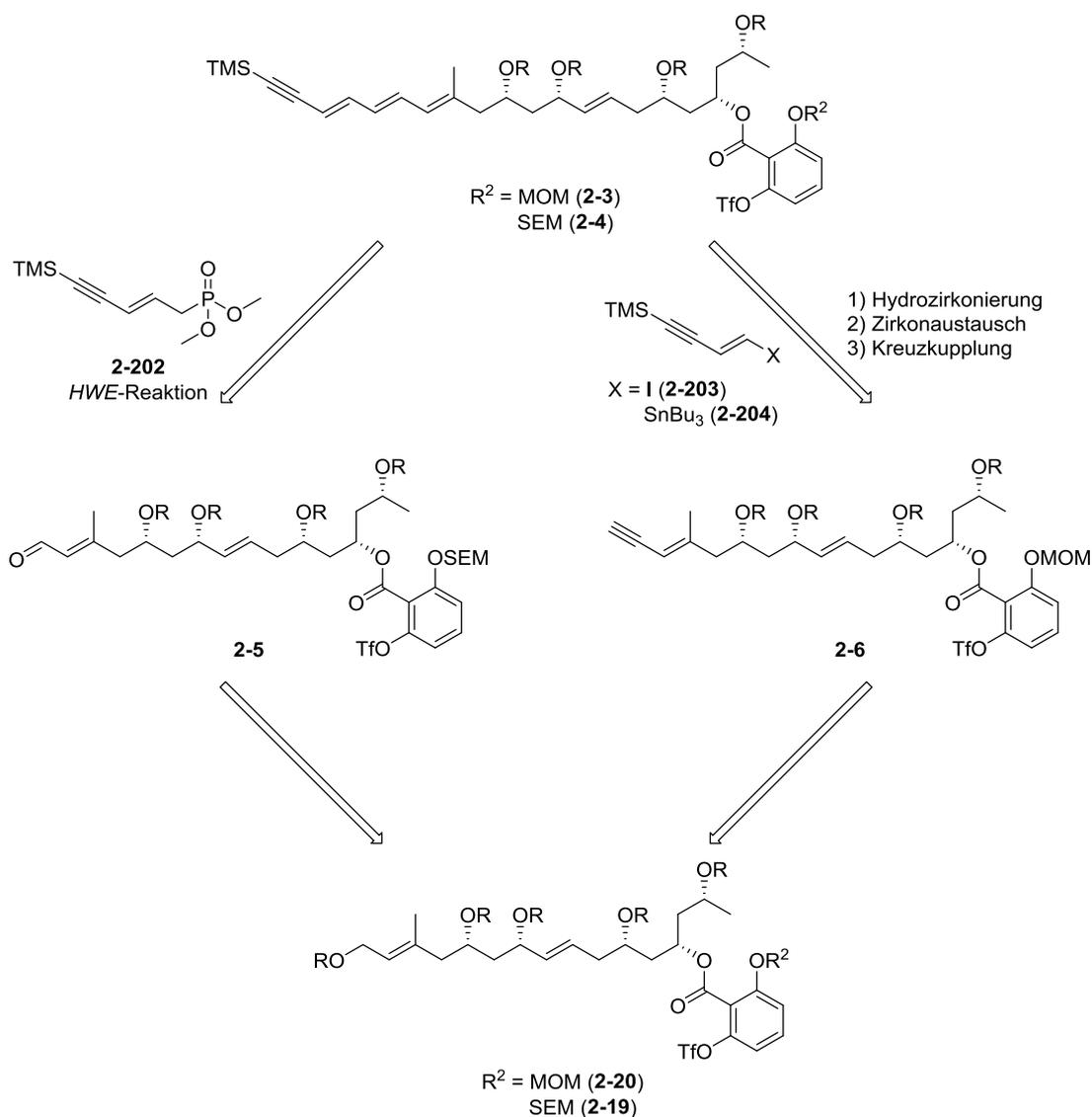
#### II.4.2.2. Monomervariante B

Ausgehend von den Erfahrungen aus der vorhergegangenen Synthese wurde ein weiterer Ansatz geplant. Dieser sollte g\u00e4nzlich auf die Anwesenheit eines Phosphonates verzichten, wodurch die Handhabbarkeit des Monomers deutlich erh\u00f6ht werden sollte. Geplant war eine Synthese, in welcher das Tetraen erst nach der Dimerisierung aufgebaut werden sollte. Dazu wurde zun\u00e4chst das Trien mit einem terminalen Alkin aufgebaut, welches dann mittels *Sonogashira*-Kupplung dimerisiert werden sollte. Diese Route bot ebenfalls die attraktive Option der selektiven Hydrierung der Dreifachbindung. Damit w\u00e4re theoretisch ein Zugang sowohl zu Marinomycin A, als auch Marinomycin B, gegeben. Als letzter Schritt war die globale Entsch\u00e4tzung der Silylschutzgruppen geplant (Schema 105).



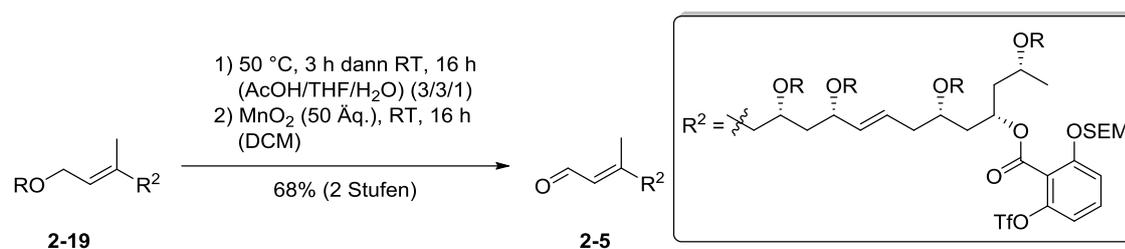
Schema 105: geplanter zweiter Ansatz zur Synthese des Naturstoffes; R = TBS; R<sup>2</sup> = MOM oder SEM.

Für die Synthese des Ausgangsmaterials **2-3** bzw. **2-4** wurden zwei Routen näher untersucht. Zunächst musste die primäre TBS-Schutzgruppe selektiv entfernt werden. Der daraus resultierende Allylalkohol sollte mit Mangan(IV)oxid in den Aldehyd überführt werden. Der Aldehyd sollte in einer *HWE*-Reaktion zum finalen Monomer umgesetzt werden. Alternativ war auch eine etwas komplexere Route über die Bildung des terminalen Alkins mit anschließender mehrstufiger Transformation in das Monomer geplant (Schema 106).



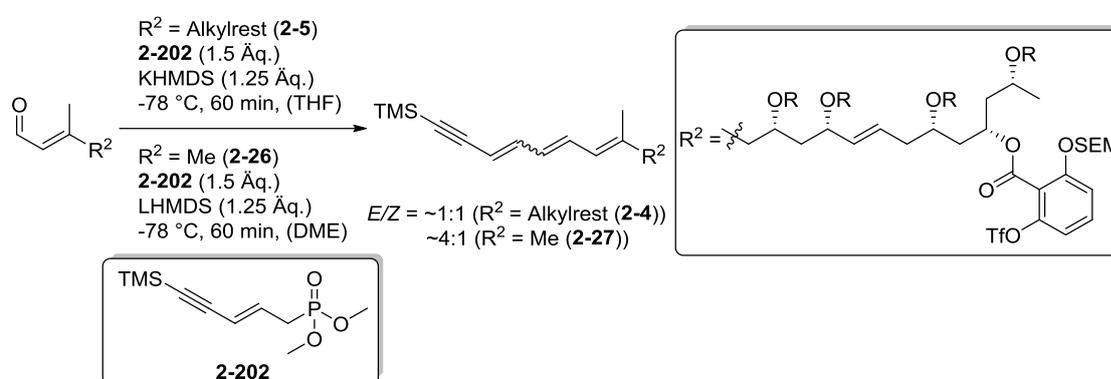
Schema 106: retrosynthetische Ansätze zur Synthese des neuen Monomers; R = TBS.

Der erste Schritt der finalen Syntheseroute beinhaltet in beiden Fällen die selektive Entschützung der primären TBS-Gruppe. Dazu wurden verschiedene Bedingungen untersucht. Die besten Bedingungen lieferte die Entschützung bei erhöhter Temperatur in einem Gemisch aus Essigsäure/THF/Wasser. Diese Reaktionsbedingungen lieferten den allylischen Alkohol in moderaten Ausbeuten, welcher im nächsten Schritt durch Mangan(IV)oxid in den Aldehyd überführt werden konnte. Es konnte eine Ausbeute von 68% über zwei Stufen am Beispiel des SEM-geschützten Substrates **2-19** erzielt werden (Schema 107).



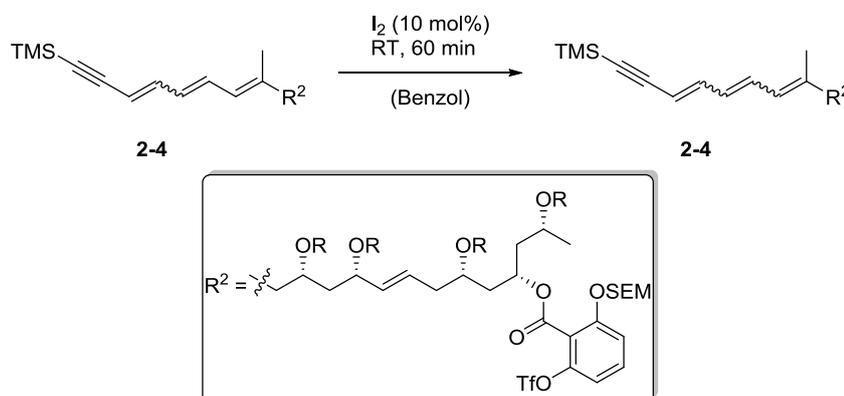
Schema 107: Entschützung des primären Alkohols und anschließende Oxidation des allylischen Systems; R = TBS.

Mit dem Aldehyd **2-5** sollte daraufhin die *HWE*-Reaktion durchgeführt werden. Dazu wurde das zuvor synthetisierte Phosphonat **2-202** mit KHMDS bei tiefen Temperaturen deprotoniert und dann mit dem Aldehyd umgesetzt (Schema 108).



Schema 108: Versuchte *HWE*-Reaktion zur Herstellung der Monomervariante B; R = TBS.

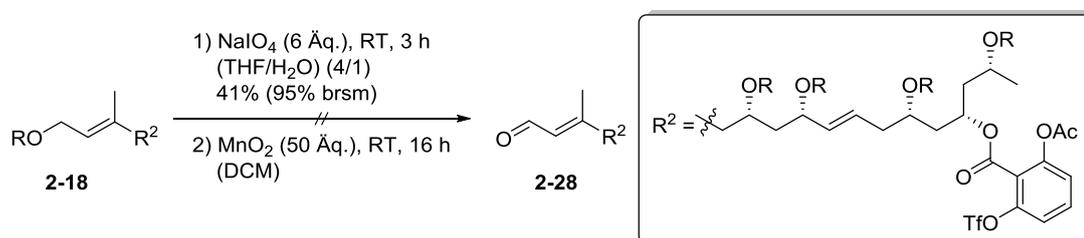
Die NMR-spektroskopische Untersuchung des gebildeten Produktes zeigte allerdings ein nicht trennbares Gemisch aus dem *E*- und dem *Z*-Produkt in einem Verhältnis von annähernd 1:1. Eine Reinigung des Gemisches sowie Bestimmung der Ausbeute wurde aufgrund dessen nicht durchgeführt. Eine Testreaktion mit 3,3-Dimethylacrolein (**2-26**) und dem gezeigten Phosphonat lieferte ebenfalls nur ein Gemisch der *E*- und *Z*-Verbindung. Es wurde daraufhin ein Versuch der Isomerisierung der Doppelbindung zum *E*-Produkt aus dem Gemisch **2-4** mit elementarem Iod unternommen (Schema 109).



Schema 109: Isomerisierungsversuch mit elementarem Iod; R = TBS.

Dieser Versuch der Isomerisierung war leider nicht erfolgreich. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung des Reaktionsgemisches zeigte ein Gemisch aus vermutlich vier Verbindungen. Dies gab Grund zu der Annahme, dass neben der neu gebildeten Doppelbindung auch die dreifach substituierte Doppelbindung isomerisierte. Diese Erkenntnisse bedingten schlussendlich den Verwurf dieser Route zur Synthese des Naturstoffes.

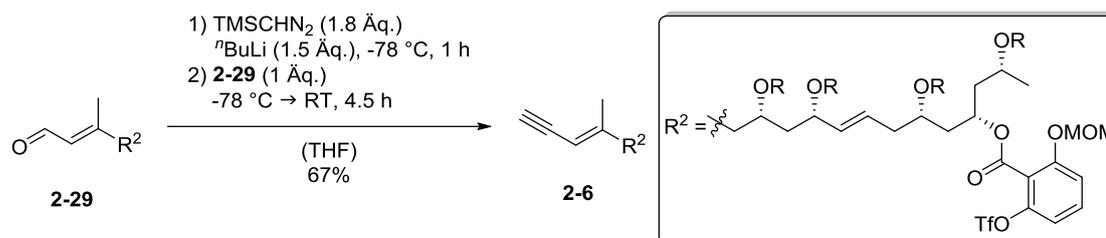
Die Synthese des terminalen Alkins für die zweite Syntheseroute begann ebenfalls mit der Entschützung des primären TBS-Alkohols. Aus Gründen der einfachen Zugänglichkeit wurde für diese Route zunächst das acetatgeschützte System **2-18** gewählt. Die Entschützung des primären Alkohols mit den bereits bewährten Bedingungen verblieb bei diesem System allerdings erfolglos. Daher musste eine alternative Entschützung nach einer Methode von *Menche et al.* durchgeführt werden, welche auf den Einsatz von Natriumperodat zurückgriff.<sup>[228]</sup> Wie zuvor bereits erwähnt (s. II.4.1.4. Fragment C) sollte diese Umsetzung die selektive Entschützung des primären TBS-Ethers gewährleisten. Die darauffolgende Oxidation sollte erneut mit Mangan(IV)oxid durchgeführt werden (Schema 110).



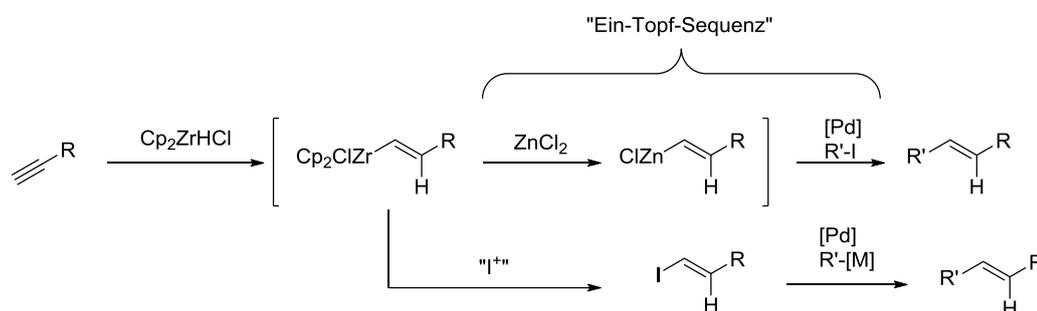
Schema 110: Entschützung des primären Alkohols mit folgender Oxidation am Arylacetatsystem; R = TBS.

Die Entschützung mit Natriumperodat in einer wässrigen THF-Lösung konnte erfolgreich durchgeführt werden. Die Ausbeute des isolierten Produktes belief sich zwar nur auf moderate 41%, allerdings konnte das nicht umgesetzte Startmaterial ebenfalls reisoliert werden, wodurch eine Ausbeute von 95% brsm (bezogen auf reisoliertes Startmaterial) erzielt werden konnte. Überraschenderweise lieferte die anschließende Oxidation mit Mangan(IV)oxid nicht nur das benötigte Oxidationsprodukt, sondern ebenfalls ein Oxidationsprodukt mit freiem Phenol. Aus unbekanntem Gründen kam es während der Reaktion trotz des Einsatzes eines extrem milden Oxidationsmittels zur Entschützung des phenolischen Acetats. Die logische Konsequenz war die Substitution des Acetats durch eine alternative Schutzgruppe. Die Wahl fiel dabei auf die MOM-Schutzgruppe. Diese Schutzgruppe konnte entweder direkt über die bereits diskutierte



Schema 113: Synthese des terminalen Alkins *via Colvin-Umlagerung*; R = TBS.

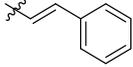
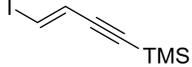
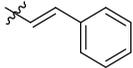
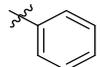
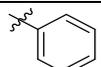
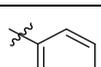
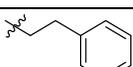
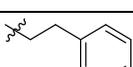
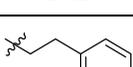
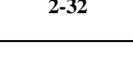
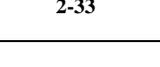
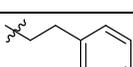
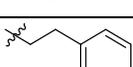
Das benötigte terminale Alkin **2-6** konnte mit diesen Reaktionsbedingungen in 67% Ausbeute erhalten werden. Somit stand das Alkin für die finale Reaktionsfolge zur Verfügung. Es wurden verschiedene Umsetzungen in Betracht gezogen. Einige dieser Beispiele sind im folgenden Schema 114 näher beschrieben.



Schema 114: Verschiedene Transformationsmöglichkeiten ausgehend vom Alkin.

Im ersten Schritt erfolgt immer eine Hydrozirkonierung, wobei das Hydrid am höher substituierten Kohlenstoff addiert und somit das *anti-Markownikow*-Produkt gebildet wird. Diese Selektivität führt zum gezeigten Alken. Die Organozirkonspezies kann daraufhin auf zwei verschiedene Arten weiter modifiziert werden. Eine direkte Umsetzung mit einem Elektrophil, wie zum Beispiel einem Iod<sup>+</sup>, generiert aus elementarem Iod oder NIS, liefert das entsprechende Vinyljodid, welches in Kreuzkupplungen eingesetzt werden kann. Alternativ kann durch die Zugabe von Zinkchlorid eine Transmetallierung von Zirkon auf Zink erfolgen. Das resultierende Zinkorganyl ist somit hervorragend für den Einsatz in *Negishi*-Kreuzkupplungen geeignet. Der große Vorteil dieser Sequenz, im Vergleich zum Aufbau eines Vinyljodids, ist die direkte weitere Umsetzung in einer Kreuzkupplung ohne vorherige Isolation bzw. Reinigung. Somit erlaubt diese Methode theoretisch eine dreistufige Synthesesequenz in einer Ein-Topf-Synthese durchzuführen. Ausgehend von diesen Überlegungen sollte die abschließende Hydrozirkonierungssequenz zunächst an einfachen Testsystemen untersucht werden (Tabelle 18).

Tabelle 18: Voruntersuchungen zur Hydrozirkonierungssequenz.

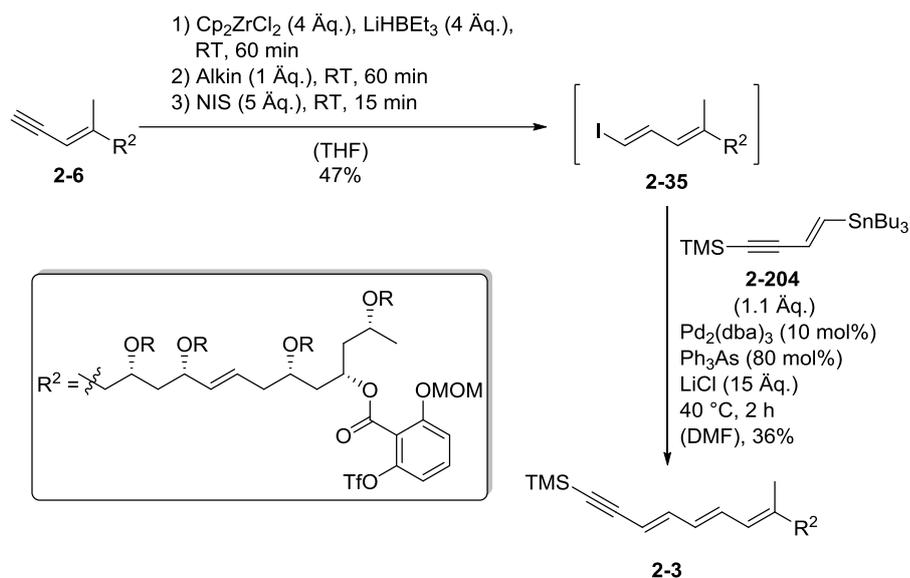
$\text{R} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} + \text{R}^2\text{---X} \xrightarrow{\text{Bedingungen}} \text{R}^2\text{---CH=CH---R}$				
Eintrag	R	R <sup>2</sup> -X	Bedingungen <sup>[a]</sup>	Umsatz <sup>[b]</sup>
1	 <b>2-30</b>	 <b>2-203</b>	1) Cp <sub>2</sub> ZrHCl (1.1 Äq.), Alkin (1 Äq.), 50 °C, 60 min 2) ZnCl <sub>2</sub> (1.5 Äq.), RT, 5 min 3) R <sup>2</sup> -X (2 Äq.), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%), RT, 0.5 h	---[c][d]
2	 <b>2-30</b>	 <b>2-33</b>	1) Cp <sub>2</sub> ZrHCl (2 Äq.), Alkin (1 Äq.), 0 °C, 45 min 2) ZnCl <sub>2</sub> (2 Äq.), 0 °C, 10 min 3) R <sup>2</sup> -X (2 Äq.), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%), RT, 0.5 h	---[c][d]
3	 <b>2-31</b>	 <b>2-33</b>	1) Cp <sub>2</sub> ZrHCl (2 Äq.), Alkin (1 Äq.), 0 °C, 45 min 2) ZnCl <sub>2</sub> (2 Äq.), 0 °C, 10 min 3) R <sup>2</sup> -X (2 Äq.), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%), RT, 0.5 h	---[c][d]
4	 <b>2-31</b>	 <b>2-33</b>	1) Cp <sub>2</sub> ZrHCl (2 Äq.), Alkin (1 Äq.), RT, 60 min 2) Me <sub>2</sub> Zn (1 Äq.), RT, 10 min 3) R <sup>2</sup> -X (2 Äq.) Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (4 mol%), 60 °C, 16 h	---[c]
5	 <b>2-31</b>	 <b>2-33</b>	1) Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> (2 Äq.), LiHBEt <sub>3</sub> (2 Äq.), RT, 60 min 2) Alkin (1 Äq.), RT, 60 min 3) ZnCl <sub>2</sub> (2 Äq.), RT, 10 min 4) R <sup>2</sup> -X (2 Äq.), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%), RT, 60 min	---[c][d]
6	 <b>2-32</b>	I <sub>2</sub>	1) Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> (2 Äq.), LiHBEt <sub>3</sub> (2 Äq.), RT, 60 min 2) Alkin (1 Äq.), RT, 10 min 3) I <sub>2</sub> (2 Äq.), RT, 5 min	100%
7	 <b>2-32</b>	NIS	1) Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> (2 Äq.), LiHBEt <sub>3</sub> (2 Äq.), RT, 60 min 2) Alkin (1 Äq.), RT, 10 min 3) NIS (2 Äq.), RT, 5 min	100% (58%) <sup>[e]</sup>
8	 <b>2-32</b>	 <b>2-33</b>	1) Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> (2 Äq.), LiHBEt <sub>3</sub> (2 Äq.), RT, 60 min 2) Alkin (1 Äq.), RT, 10 min 3) ZnCl <sub>2</sub> (2 Äq.), RT, 5 min 4) R <sup>2</sup> -X (2 Äq.), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%), RT, 60 min	---[d]
9	 <b>2-32</b>	 <b>2-34</b>	1) Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> (2 Äq.), LiHBEt <sub>3</sub> (2 Äq.), RT, 60 min 2) Alkin (1 Äq.), RT, 10 min 3) NIS (1 Äq.), RT, 5 min 4) R <sup>2</sup> -X (2 Äq.), Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5 mol%), Ph <sub>3</sub> As (20 mol%), RT, 60 min	---[d]
10	 <b>2-32</b>	I <sub>2</sub>	1) Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> (2 Äq.), LiHBEt <sub>3</sub> (2 Äq.), RT, 60 min 2) Alkin (1 Äq.), RT, 10 min 3) I <sub>2</sub> (2 Äq.), RT, 15 min	50% <sup>[f]</sup>
11	 <b>2-32</b>	I <sub>2</sub>	1) Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> (3 Äq.), LiHBEt <sub>3</sub> (3 Äq.), RT, 60 min 2) Alkin (1 Äq.), RT, 60 min 3) I <sub>2</sub> (2 Äq.), RT, 15 min	80% <sup>[f]</sup>

[a] = 280 µmol Ansatzgröße; [b] = bestimmt via GC-MS (nicht kalibriert); [c] = Keine Produktbildung beobachtet;

[d] = Kein Umsatz des Eduktes; [e] = isolierte Ausbeute; [f] = 38 µmol Ansatzgröße.

Der erste Versuch zur Hydrozirkonierungssequenz wurde am Beispiel von (*E*)-But-1-en-3-in-1-ylbenzol (**2-30**) durchgeführt. Dieses Substrat sollte mit dem *Schwartz*-Reagenz<sup>[242]</sup> ( $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$ ) bei erhöhten Temperaturen umgesetzt und anschließend mit Zinkchlorid transmetalliert werden. Abschließend sollte eine *Negishi*-Kreuzkupplung mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und dem gezeigten Vinyljodid **2-203** erfolgen. Allerdings konnte nach Ablauf der Reaktionszeit keinerlei Umsatz des Alkins beobachtet werden (Eintrag 1). Eine Vermutung bestand in der zu geringen Menge an *Schwartz*-Reagenz. Daher wurden für weitere Versuche immer zwei Äquivalente verwendet. Die Reaktionstemperatur wurde ebenfalls herabgesetzt, da bei erhöhter Menge an Reagenz die Befürchtung vor Nebenreaktionen mit der Doppelbindung bei erhöhter Temperatur bestand. Als Elektrophil wurde das deutlich billigere und kommerziell erwerbliche Iodbenzol (**2-33**) gewählt. Allerdings zeigte sich auch bei den angepassten Bedingungen keinerlei Umsatz des Eduktes (Eintrag 2). Ein Wechsel des Startmaterials auf Phenylacetylen (**2-31**) zeigte leider auch keinen Unterschied in Bezug auf den Umsatz des Eduktes (Eintrag 3). Es wurde die Annahme gemacht, dass das Zinkchlorid, welches extrem hygroskopisch ist und vorher exzessiv getrocknet werden musste, nicht vollständig trocken war und somit die Reaktion abbricht, bevor der Kreuzkupplungsschritt stattfinden konnte. Ein Wechsel auf Dimethylzink als „Zink-Quelle“ sollte den gewünschten Erfolg bringen, jedoch zeigte sich wieder nicht die Bildung des Produktes (Eintrag 4). Lediglich die Bildung des Kreuzkupplungsproduktes zwischen dem Alkin und dem Iodid, also formal das *Sonogashira*-Produkt, konnte beobachtet werden. Zu diesem Zeitpunkt kam die Vermutung auf, dass das kommerziell erworbene *Schwartz*-Reagenz sich bereits zersetzt haben könnte, da es sich bei diesem Reagenz um eine sehr empfindliche Verbindung handelt. Ein Lösungsansatz war die *in situ* Generierung des Reagenzes durch die Nutzung von Zirkonocendichlorid ( $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ ) und Superhydrid<sup>®</sup> nach einer Vorschrift von *Lipshutz et al.*<sup>[243]</sup> Entgegen den Erwartungen zeigte auch diese Methode keinerlei Umsatz des eingesetzten Phenylacetylens (Eintrag 5). Diese Beobachtung verleitete zum Wechsel des Startmaterials vom Phenylacetylen zum 4-Phenylbut-1-in (**2-32**). Außerdem sollte die Sequenz bereits nach der Iodierung abgebrochen und auf die Bildung des Produktes, in diesem Fall des Vinyljodids, untersucht werden. Die Wahl eines anderen Startmaterials war schlussendlich zielführend. So konnte bereits fünf Minuten nach der Zugabe des elementaren Iods voller Umsatz zum Vinyljodid ermittelt werden (Eintrag 6). Ebenso konnte das gleiche Ergebnis durch die Verwendung von NIS erzielt werden (Eintrag 7). Das gebildete Produkt wurde in diesem Fall isoliert und konnte mit einer

Ausbeute von 58% erhalten werden. Die niedrige Ausbeute im Vergleich zum vollständigen Umsatz ließ sich über die leichte Instabilität des Vinyliodids und die lange Verweilzeit zwischen Reaktionsabbruch und Produktisolierung (Gelbfärbung des Gemisches nach dem Abbruch) erklären. Diese Reaktion mit dem kommerziell erhältlichen *Schwartz*-Reagenz lieferte ebenfalls das gewünschte Produkt als Hauptprodukt, allerdings war auch die vermehrte Bildung von unerwünschten Nebenprodukten zu erkennen. Daher wurde für weitere Versuche auf die *in situ* Generierung der Zirkon-Hydrid-Spezies zurückgegriffen. In zwei weiteren Testversuchen sollte erneut die komplette Sequenz mit abschließender Kreuzkupplung untersucht werden. Dazu wurde zum einen eine Transmetallierung mit Zinkchlorid und zum anderen ein Zirkon-Iod-Austausch mit NIS untersucht. Die Zwischenprodukte wurden dann *in situ* mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und dem Iodid (Eintrag 8) bzw. Stannan **2-34** (Eintrag 9) umgesetzt und nach einer Stunde auf Produktbildung untersucht. Allerdings zeigte sich, dass die Umsetzung des Alkins zwar durchgeführt werden konnte, jedoch keinerlei Bildung des Produktes beobachtet werden konnte. Die Vermutung lag nahe, dass die gebildeten Nebenprodukte während der Generierung der Kreuzkupplungs-Edukte die abschließende Reaktion mit Palladium störten. Vermutlich wäre eine separate Reaktionsführung, welche eine Aufarbeitung und Entfernung der Nebenprodukte nach dem zweiten Schritt vorsehen würde, an dieser Stelle zielführend. Eine Durchführung dieser Reaktionsbedingungen in einer kleineren Ansatzgröße, welche auch bei der Reaktion mit dem Polyketid-Substrat zum Einsatz kommen würde, zeigte ein weiteres Problem auf. Die deutlich kleinere Ansatzgröße von 38 µmol wies nur 50% Umsatz des Eduktes mit den zuvor hervorragend funktionierenden Bedingungen auf (Eintrag 10). Daraufhin wurde die Menge an *in situ* generiertem *Schwartz*-Reagenz auf drei Äquivalente angehoben und die Reaktionszeit zur Bildung des Hydrozirkonierungsproduktes auf 60 Minuten erhöht. Mit diesen Bedingungen konnte ein Umsatz von 80% erzielt werden (Eintrag 11). Für die finale Umsetzung mit dem synthetisierten Alkin **2-6** wurden vier Äquivalente des Zirkonocendichlorids sowie des Super-Hydrids<sup>®</sup> eingesetzt. Die Überführung in das Vinyliodid wurde mit fünf Äquivalenten *N*-Iodsuccinimid durchgeführt. Eine kurze Reinigung diente der Entfernung der Nebenprodukte, wodurch die finale *Stille*-Kupplung durchgeführt werden konnte (Schema 115).

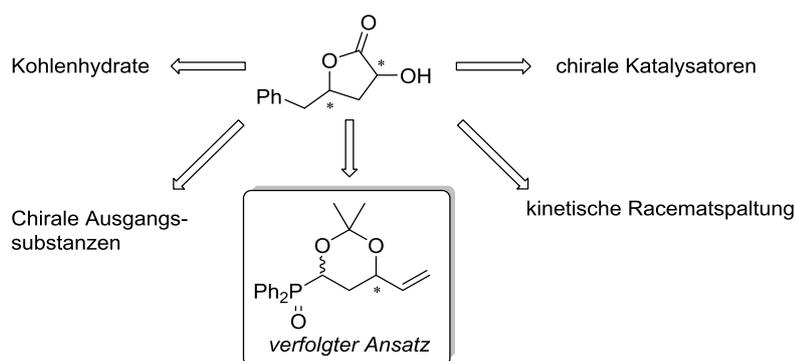


Schema 115: Synthese des Monomers **2-3** via Hydrozirkonierung/Iodierung/*Stille*-Kreuzkupplung; R = TBS.

Im ersten Schritt wurde das Alkin **2-6** mit dem *in situ* generierten *Schwartz*-Reagenz umgesetzt. Dazu waren vier Äquivalente des Reagenzes nötig. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde der Zirkonaustausch mit NIS durchgeführt. Diese Sequenz lieferte das benötigte Dienyliodid in 47% Ausbeute. Aufgrund der vermuteten Instabilität des Zwischenproduktes wurde es sofort weiter umgesetzt. Dazu wurde, in Analogie zur ersten Monomersynthese (s.II.4.2.1. Monomervariante A), eine Suspension aus  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Ph}_3\text{As}$  und Lithiumchlorid vorbereitet und eine Mischung des Stannans **2-204** und des Iodids **2-35** zugegeben. Nach zwei Stunden bei 40 °C konnte das Produkt in 36% Ausbeute erhalten werden. Die niedrige Ausbeute ist vermutlich mehreren Faktoren zu schulden. Zum einen war die Ansatzgröße sehr klein, wodurch eine genaue Einwaage der Edukte schwierig war. Zum anderen wies das Produkt **2-3**, als auch das Zwischenprodukt **2-35**, den exakt gleichen Retentionsfaktor *via* Dünnschichtchromatographie auf, wodurch das Nachvollziehen des Reaktionsfortschritts schwierig war. Nichtsdestotrotz konnten 8 mg des Monomers (17% über zwei Stufen), ausgehend vom Alkin **2-6**, für eine vollständige Analyse erhalten werden und die Synthese des zweiten Monomers somit erfolgreich abgeschlossen werden. Weitere Folgereaktion zur Synthese des Naturstoffes konnten leider aufgrund der geringen Menge an zur Verfügung stehendem Material nicht mehr durchgeführt werden.

### II.4.3. Totalsynthese von Harzialacton A und seinen Stereoisomeren<sup>[181]</sup>

Das Harzialacton A gehört zu den einfacheren Polyketide, wenn es in Relation zu solchen Verbindungen wie Marinomycin A oder Tetrafibricin gesetzt wird. Es besteht aus einem Lacton-5-Ring, an welchem in 5-Position ein Benzyl und an 3-Position eine Hydroxygruppe zu finden sind. Diese Substanz wurde zum ersten Mal 1998 von *Numata et al.* aus einem Stamm der *Trichoderma harzianum* OUPS-N1115 neben anderen Metaboliten und Lactonen isoliert.<sup>[147]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass diese Substanz potenzielle Antitumoraktivität sowie Zytotoxizität gegen kultivierte P388-Zellen<sup>[147]</sup> aufwies, sowie antileishmanische Aktivität gegen *Leishmania amazonensis*.<sup>[244]</sup> Aufgrund der recht simplen Struktur dieses Naturstoffes und seiner biologischen Aktivitäten stand das Harzialacton A eine Zeit lang im Fokus organischer Chemiker. Dabei wurden verschiedene Ansätze gewählt, um die gezeigte Verbindung mit seinen zwei Stereozentren selektiv aufzubauen (Schema 116).

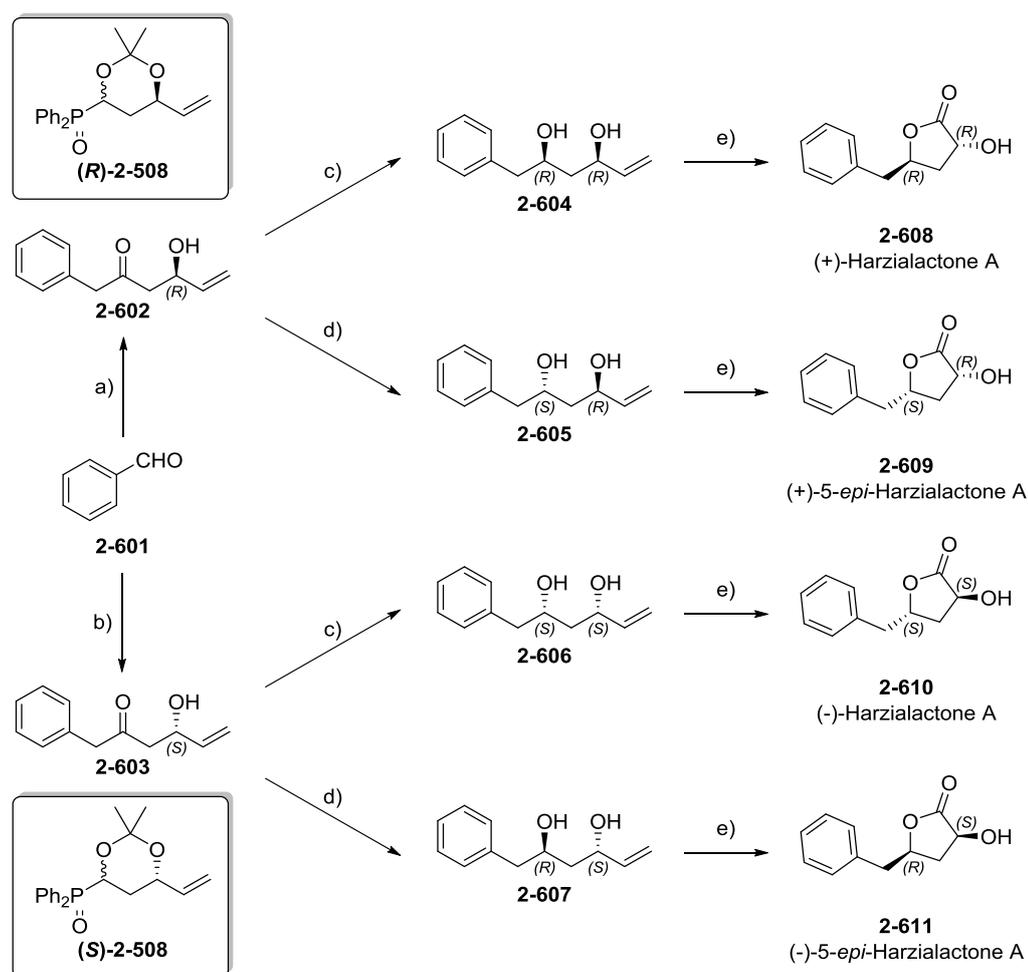


Schema 116: Verschiedene Ansätze zur Synthese von Harzialacton A und dessen Epimeren.

*Mereyala et al.*, *Pawar et al.* als auch *Yamaguchi et al.* konnten erfolgreich den Naturstoff aus Kohlenhydraten selektiv über mehrere Stufen aufbauen.<sup>[245–247]</sup> *Das et al.* entschieden sich für den Aufbau der Stereozentren durch die Nutzung chiraler Titan-BINOL-Katalysatoren als auch Cobalt-Salen-Komplexe, wodurch ein Aufbau des Naturstoffes über fünf Stufen ausgehend von Phenylacetaldehyd möglich war.<sup>[248]</sup> Auch *Sudalei et al.* nutzten chirale Katalysatoren zum Aufbau der Stereozentren. Ihnen gelang die Synthese ausgehend von Hydrozimaldehyd *via* einer organokatalytischen Einführung des Stereozentrums mittels L-Prolin.<sup>[249]</sup> *Yan et al.* und *Sabitha et al.* bauten die benötigten Stereozentren durch die Nutzung bereits chiraler Epoxide auf.<sup>[250,251]</sup> Neben den enantiomerenreinen Synthesen existieren ebenfalls Syntheseroute von *Sá et al.*<sup>[252]</sup> oder solche von *Xu et al.*<sup>[253]</sup>, die racemische Produktgemische einer kinetischen Racematspaltung unterziehen und somit die enantiomerenangereicherten Produkte

erhalten. In dieser Arbeit sollte die Synthese durch die Nutzung des (*S*)- bzw. (*R*)-Polyketid-Bausteins durchgeführt werden.

Die Synthese von Harzialacton A und seinen Epimeren konnte in einer kurzen Sequenz bestehend aus drei Stufen durchgeführt werden. Dazu wurde im ersten Schritt eine *Horner-Wittig*-Reaktion mit Benzaldehyd durchgeführt. Die beiden Enantiomere wurden daraufhin einer *syn*- bzw. *anti*-Reduktion unterzogen und in einem finalen Schritt unter oxidativen Bedingungen zum finalen Naturstoff umgesetzt (Schema 117).



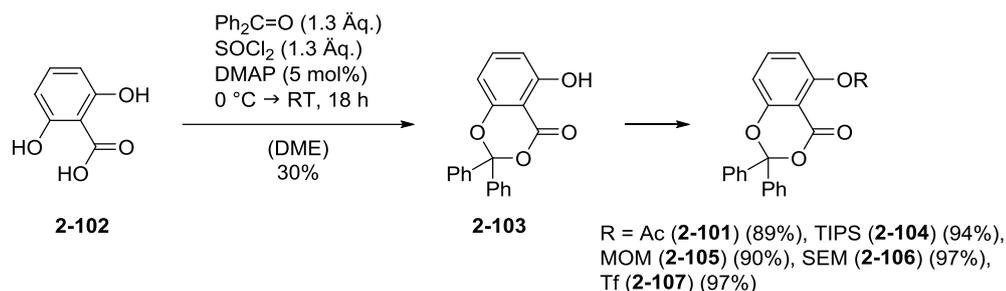
Schema 117: Synthese von Harzialacton A und allen Epimeren. a) 1) DIPA (2 Äq.), <sup>n</sup>BuLi (2 Äq.), -78 °C, 15 min; 2) (*R*)-**2-508** (1 Äq.), -78 °C, 60 min; 3) **2-601** (3 Äq.), -78 °C → RT, 90 min; 4) KO<sup>t</sup>Bu (1.3 Äq.), RT, 60 min, (THF), 71% b) 1) DIPA (1 Äq.), <sup>n</sup>BuLi (1 Äq.), -78 °C, 15 min; 2) (*S*)-**2-508** (1 Äq.), -78 °C, 60 min; 3) **2-601** (1.3 Äq.), -78 °C → RT, 90 min; 4) KO<sup>t</sup>Bu (1.3 Äq.), RT, 60 min, (THF), 83% c) 1) Et<sub>2</sub>BOMe (1.2 Äq.), -78 °C, 20 min; 2) NaBH<sub>4</sub> (1.1 Äq.), -78 °C, 2 h; 3) 2M NaOH (13 Äq.), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (40 Äq.), RT, 60 min, (THF/Methanol), 98%, d.r. >99:1 (**2-604**), 93%, d.r. >99:1 (**2-606**); d) Me<sub>4</sub>N<sup>+</sup>HB(OAc)<sub>3</sub><sup>-</sup> (5 Äq.), -20 °C, 16 h, (MeCN/AcOH), 92%, d.r. 95:5 (**2-605**), 92%, d.r. 95:5 (**2-607**) e) 1) O<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub> (1 Äq.), -78 °C, 10 min, dann DMS (7.8 Äq.), -78 °C → RT, 1.5 h, (DCM/MeOH); 2) Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Celite® (1.2 Äq. oder 5 Äq.), reflux, 1 h, (Benzol/DMF), 56% (**2-608**), 68% (**2-609**), 57% (**2-610**), 51% (**2-611**).

Im ersten Schritt der Reaktionsfolge der *Horner-Wittig*-Reaktion konnten beide Enantiomere in guten Ausbeuten von 73% und 81% hergestellt werden. Durch die Nutzung von Benzaldehyd als Startmaterial konnte zudem sofort die Entschützung des *in*

*situ* generierten Enolethers vorgenommen werden. Die erhaltenen  $\beta$ -Hydroxyketone **2-602** und **2-603** sollten dann dementsprechend der Stereokonfiguration ihres finalen Produktes über eine *Narasaka-Prasad*- oder *Evans-Saksena*-Reaktion umgesetzt werden. Für die *syn*-Reduktion zu den Produkten **2-604** und **2-606** gelang dies auch in exzellenten Ausbeuten und hervorragenden Diastereomerenverhältnissen. Die korrespondierende *anti*-Reduktion zu den Substraten **2-605** und **2-607** lieferte ebenfalls hohe Ausbeuten und sehr gute Diastereomerenverhältnisse. Diese Komponenten sollten in einer finalen Reaktion zu den Naturstoffen (**2-608** – **2-611**) umgesetzt werden. Durch die schutzgruppenfreie Reaktionssequenz musste im letzten Schritt eine speziellere Reaktionsfolge durchgeführt werden. Die Reaktionen zu den Verbindungen **2-609** bis **2-611** wurden in Zusammenarbeit mit *Yasemin Özkaya* durchgeführt und werden an dieser Stelle aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt. Im ersten Schritt wurde die terminale Doppelbindung *via* Ozonolyse in den korrespondierenden Aldehyd überführt. Der Aldehyd wurde jedoch nicht beobachtet, stattdessen konnte eine direkte Zyklisierung zwischen der Hydroxygruppe und dem Aldehyd festgestellt werden. Die Bildung dieses Lactols erleichterte die Oxidation zum Naturstoff immens, da die Nutzung des *Fétizon*-Reagenz<sup>[254]</sup> für die Oxidation von Lactolen zu Lactonen bereits in der Literatur gezeigt werden konnte. Diese Reaktion konnte am hergestellten System ebenfalls Anwendung finden, wodurch der finale Naturstoff und dessen Epimere in moderaten Ausbeuten von 51-68% zugänglich waren. Die gesamte Synthese wurde zusammenfassend in drei Stufen durchgeführt und konnte durch den Einsatz stereoselektiver Reaktionen die gezeigten Produkte als enantio- und diastereomerenreine Stoffe in einer Gesamtausbeute von 33-55% liefern.

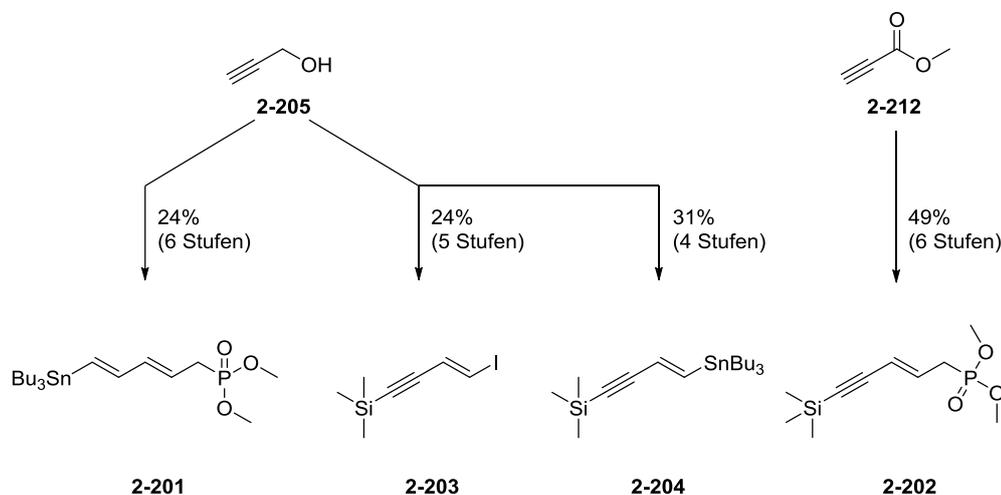
## II.5 Zusammenfassung

Im Laufe der Untersuchungen konnten die vier Fragmente für die Totalsynthese von Marinomycin A bzw. B erfolgreich hergestellt werden. Der Beginn wurde mit der Synthese des Fragments A gemacht, welches den aromatischen Kern des Naturstoffes darstellt. Dabei konnte das benötigte Dioxinon **2-103** in 30% Ausbeute ausgehend von 2,6-Dihydroxybenzoesäure (**2-102**) hergestellt werden. Die freie Hydroxyfunktion wurde mit fünf verschiedenen Schutzgruppen in 89-97% Ausbeute versehen (Schema 118).



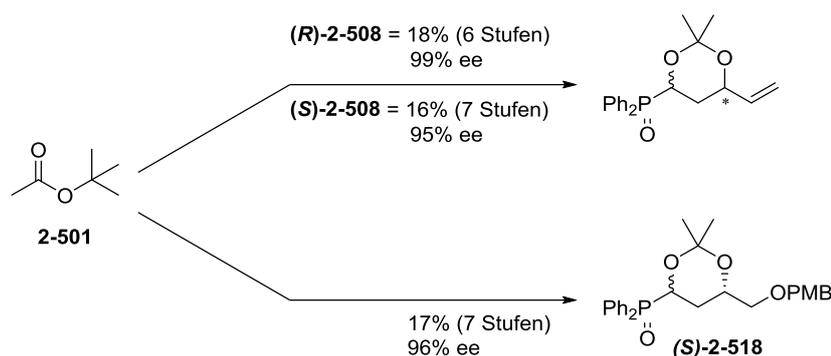
Schema 118: Darstellung der verschiedenen Variationen von Fragment A.

Für die Synthese von Fragment B wurden vier verschiedene Ansätze umgesetzt. Die Ansätze, welche sich während der Synthese auf die Nutzung eines Stannans stützten, konnten ausgehend von Propargylalkohol (**2-205**) begonnen werden. Das Phosphonat **2-201** konnte dabei in einer Gesamtausbeute von 24% über sechs Stufen erhalten werden. Die Synthese des Vinylstannans **2-204** gelang in 31% Ausbeute über vier Stufen und die Synthese des Vinyljodids **2-203** gelang in 24% Ausbeute über fünf Stufen. Das Phosphonat **2-202** wurde in einer sechsstufigen Sequenz ausgehend von Methylpropiolat (**2-212**) in 49% Ausbeute hergestellt. Die zuletzt genannte Route stellte somit auch die Route mit den höchsten Ausbeuten dar (Schema 119).



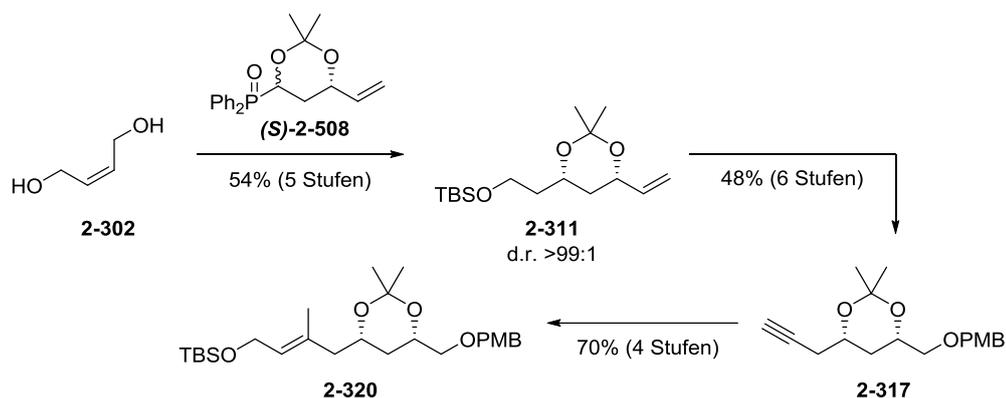
Schema 119: Synthese der drei Variationen des Fragment B.

Für die Synthese der Polyol-Fragmente wurden zunächst die Polyketid-Bausteine hergestellt. Es wurden beide Enantiomere des Polyketid-Bausteins hergestellt und ein Enantiomer einer Variation dieses Bausteins. Die Synthese konnte ausgehend von *tert*-Butylacetat begonnen werden. Nach einer sechs- bzw. siebenstufigen Sequenz konnten beide Enantiomere des Standardbausteins in 16-18% und 95-99% *ee* erhalten werden. Die Variante (*S*)-**2-518** war in ähnlichen Ausbeuten und Enantiomerenüberschuss zugänglich (Schema 120). Die Bestimmung der Absolutkonfiguration von (*S*)-**2-518** konnte zudem durch die *Mosher*-Ester-Methode ermittelt werden.

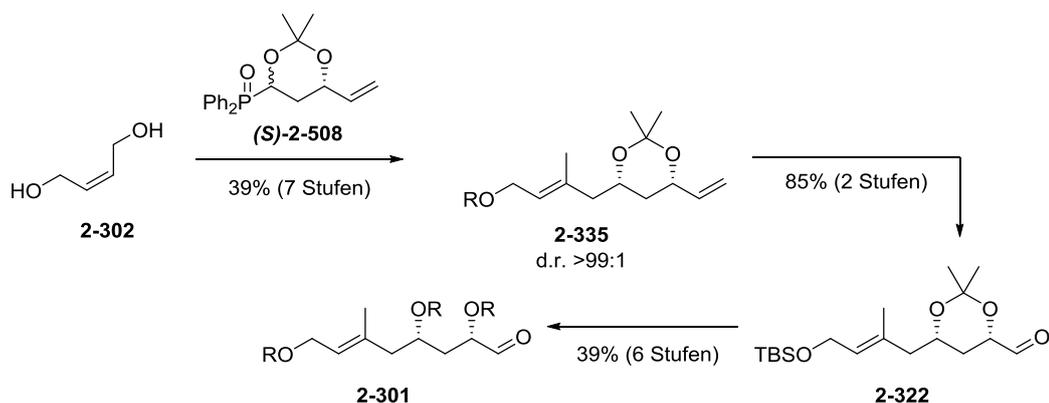


Schema 120: Synthese beider Enantiomere des Polyketid-Bausteins **2-508** und der Variante (*S*)-**2-518**.

Die Synthese des Fragments C, welches zwei stereogene Zentren und eine dreifachsubstituierte Doppelbindung enthält, wurde über zwei verschiedene Ansätze synthetisiert. Die erste Synthese orientierte sich bei Aufbau und Transformation der funktionellen Gruppen an der bereits bekannten Synthese von *Helge Menz*. Allerdings sollte im Gegensatz zur bereits durchgeführten Synthese bei dieser Substanz der hergestellte Polyketid-Baustein zum Einsatz kommen. Ausgehend vom Diol **2-302** konnte in einer fünfstufigen Sequenz das gezeigte Triol **2-311** in 54% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis >99:1 hergestellt werden. Sowohl die Überführung des primären Alkohols in das Alkin, als auch die Überführung der Doppelbindung in den PMB-geschützten primären Alkohol, gelang in 48% Ausbeute über sechs Stufen. Die finale Einführung der dreifachsubstituierten Doppelbindung und des primären Alkohols konnte in vier Stufen mit 70% Ausbeute durchgeführt werden. Diese Route ermöglichte die Synthese des acetonidgeschützten Fragment C **2-320** ausgehend von But-2-en-1,4-diol (**2-302**) in 18% über 15 Stufen (Schema 121).

Schema 121: Erster Syntheseansatz in Anlehnung an die Arbeiten von *Helge Menz*.

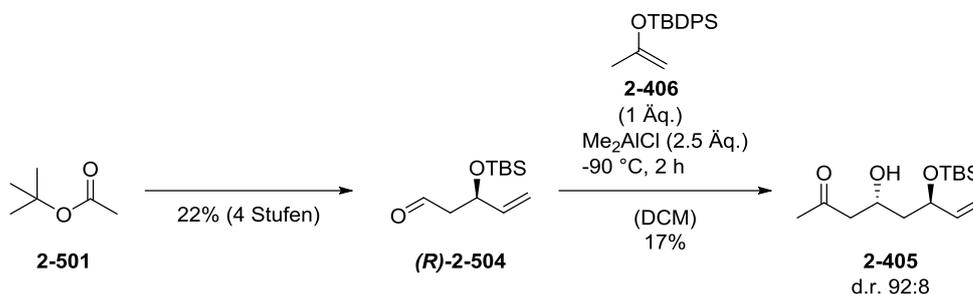
Die zweite Syntheseroute wurde ebenfalls vom Diol **2-302** begonnen. Nach einer siebenstufigen Sequenz konnte das gezeigte Triol **2-335**, welches bereits die dreifachsubstituierte Doppelbindung enthielt, in 39% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von >99:1 erhalten werden. Eine Überführung der terminalen Doppelbindung in den Aldehyd gelang mit 85% Ausbeute über zwei Stufen, wodurch das acetonidgeschützte Fragment C **2-322** in insgesamt neun Stufen und 33% Ausbeute erhalten werden konnte. Eine Überführung der Acetonidfunktion in das entsprechende TBS-geschützte Triol **2-301** konnte nach einer sechsstufigen Sequenz in 39% Ausbeute realisiert werden. Somit war auch das vollständig TBS-geschützte Fragment C **2-301** in 13% über 15 Stufen zugänglich (Schema 122).



Schema 122: Zweiter Ansatz zur Synthese des Fragment C mit Acetonid- und TBS-Funktion; R = TBS.

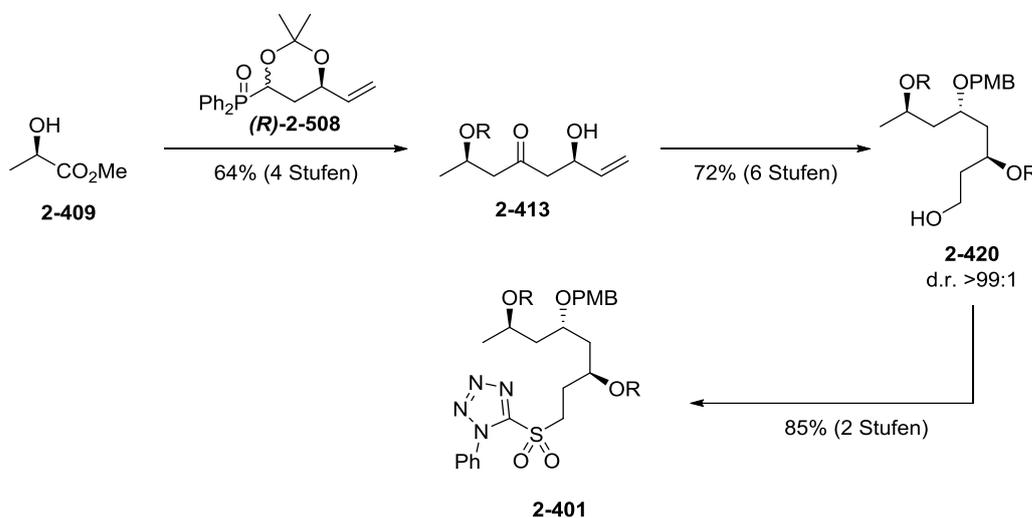
Die Synthese des Fragments D sollte zunächst über eine *Mukaiyama-Aldol*-Reaktion durchgeführt werden. Dazu wurde der gezeigte Aldehyd (*R*)-**2-504**, welcher als Zwischenstufe während der Synthese des Polyketid-Bausteins erhalten wurde, mit dem TBDPS-geschützten Enolether umgesetzt. Es zeigte sich, dass bei extrem tiefen Reaktionstemperaturen von  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  ein Diastereomerenverhältnis von 92:8 erzielt werden konnte. Dieses Ergebnis wurde jedoch von einer schlechten Ausbeute von 17% begleitet

und eine Hochskalierung der Ansatzgröße war ebenfalls nicht möglich (Schema 123). Deswegen musste auf eine alternative Route zurückgegriffen werden.



Schema 123: Aufbau des zweiten Stereozentrums via Mukaiyama-Aldol-Reaktion.

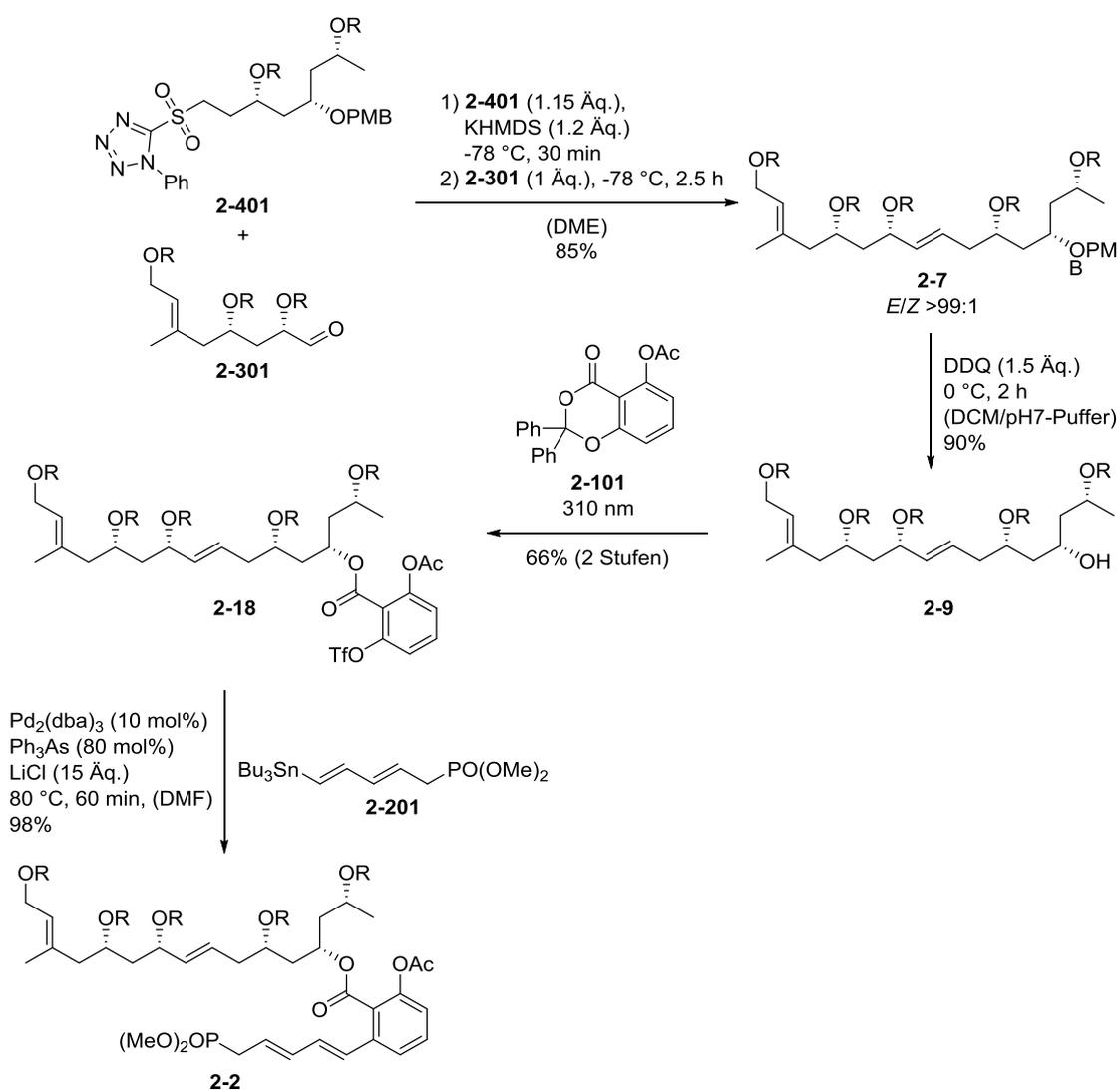
Die zweite Route nutzte den (*R*)-Polyketid-Baustein für die Generierung des Stereozentrums. Durch die Nutzung von (*R*)-Methylactat (**2-409**) konnte das  $\beta$ -Hydroxyketon **2-413** in 64% über vier Stufen erhalten werden. Nach einer sechsstufigen Sequenz war es möglich, den primären Alkohol **2-420** in 72% Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von >99:1 herzustellen. Eine abschließende zweistufige Sequenz ermöglichte die Herstellung des Sulfons **2-401** in 85% Ausbeute, wodurch die Synthese des Fragments D schlussendlich in 39% Ausbeute über 12 Stufen abgeschlossen werden konnte (Schema 124).



Schema 124: Synthese des Fragment D über die Polyketid-Baustein-Route; R = TBS.

Die Verknüpfung der Fragmente wurde zunächst durch eine Julia-Kocienski-Olefinierung zwischen dem Aldehyd **2-301** und dem Sulfon **2-401** begonnen. Das Produkt dieser Reaktion konnte in einer guten Ausbeute von 85% und einer hervorragenden Selektivität von *E/Z* >99:1 erhalten werden. Durch den Einbau der PMB-Schutzgruppe am sekundären Alkohol als orthogonale Schutzgruppe konnte durch DDQ

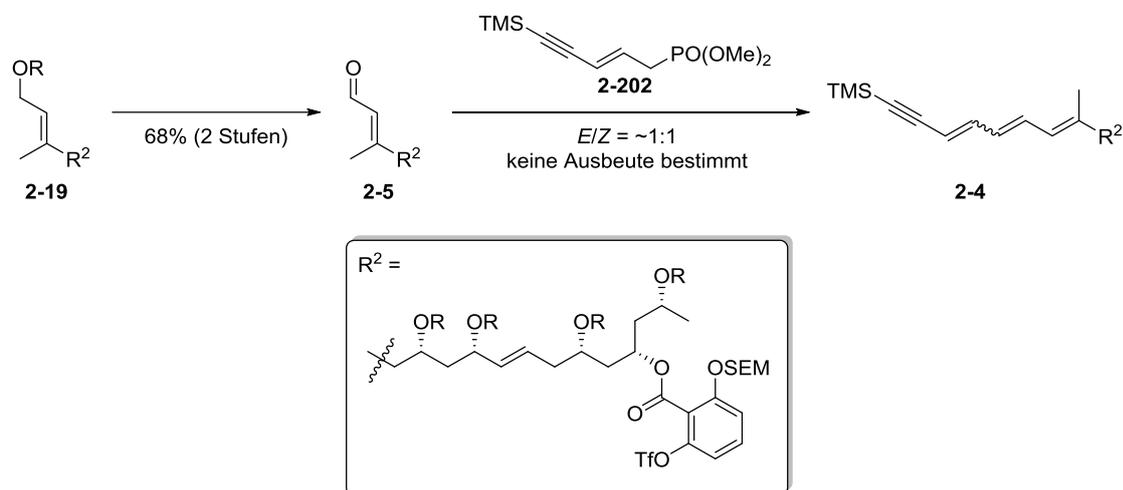
in einer gepufferten Dichlormethan-Lösung die Entschützung einfach durchgeführt werden. Die folgende Photoveresterung lieferte mit dem Acetat **2-101** die besten Ergebnisse und die sauberste Reaktion. Das dabei entstandene Phenol wurde in einer Folgereaktion mit einer Triflat-Funktion versehen. Das dadurch erhaltene Aryltriflat **2-18** konnte im letzten Schritt mit dem Stannan **2-201** in einer *Stille*-Kupplung umgesetzt werden. Diese Reaktion lieferte das formale Monomer **2-2** des Marinomycin A in einer Ausbeute von 98% bzw. 49% über fünf Stufen (Schema 125). Allerdings war eine weitere Umsetzung dieses Substrat aufgrund der extrem untypischen Unlöslichkeit nicht mehr möglich. Aus diesem Grund wurde eine zweite Route zur Synthese einer alternativen Monomerstruktur verfolgt.



Schema 125: Erster Ansatz zur Synthese des Monomers **2-2**; R = TBS.

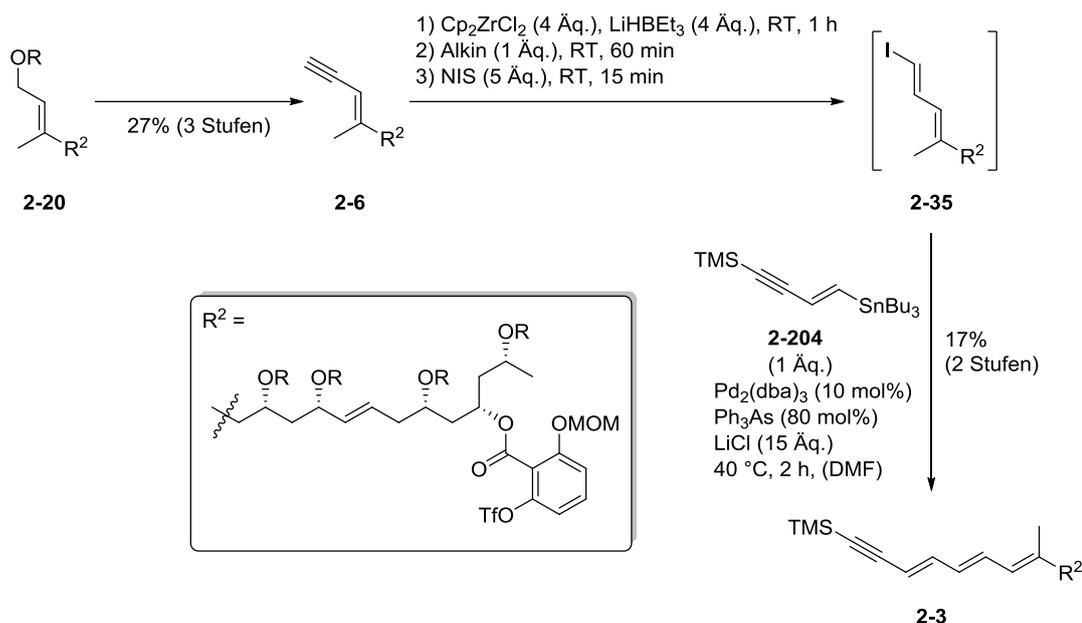
Die zweite Route zum Aufbau des Monomers wurde ausgehend vom bereits synthetisierten Kombinationsfragment **2-19** weiter verfolgt. Dazu wurde eine selektive

Entschützung der TBS-Einheit mit anschließender Oxidation in 68% über zwei Stufen durchgeführt. Die abschließende *HWE*-Reaktion mit dem Phosphonat **2-202** zeigte allerdings keine Selektivität hinsichtlich der neu gebildeten Doppelbindung. Eine Trennung der beiden Isomere war nicht möglich, weswegen keine Ausbeute bestimmt und diese Route verworfen wurde (Schema 126).

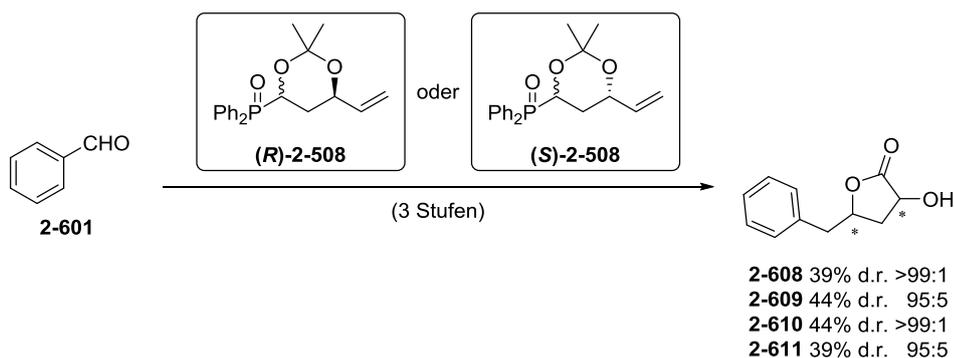


Schema 126: Gescheiterte Synthese des Monomers über eine *HWE*-Reaktion; R = TBS.

Im letzten Ansatz wurde der Aufbau des Monomers über eine Hydrozirkonierungs-/Iodierungs- und *Stille*-Reaktion durchgeführt. Das Alkin **2-6** für diese Sequenz konnte in 27% Ausbeute über drei Stufen aus dem primären TBS-geschützten Alkohol **2-20** generiert werden. Die Synthese des Iodids konnte mit Hilfe des *in situ* generierten *Schwartz*-Reagenz erfolgreich durchgeführt werden. Es wurde allerdings nur durch eine kurze Kieselgelfiltration zur Entfernung der hochpolaren Verunreinigungen gereinigt und daraufhin sofort in der Kupplung weiter umgesetzt. Die Kupplung lieferte die gezeigte Verbindung bei 40 °C nach zwei Stunden Reaktionszeit in einer Ausbeute von 17% über zwei Stufen, wodurch die zweite Variation des Monomers **2-3** erfolgreich hergestellt werden konnte (Schema 127).


 Schema 127: Finaler Ansatz zur Synthese des Monomers *via* Hydrozirkonierung; R = TBS.

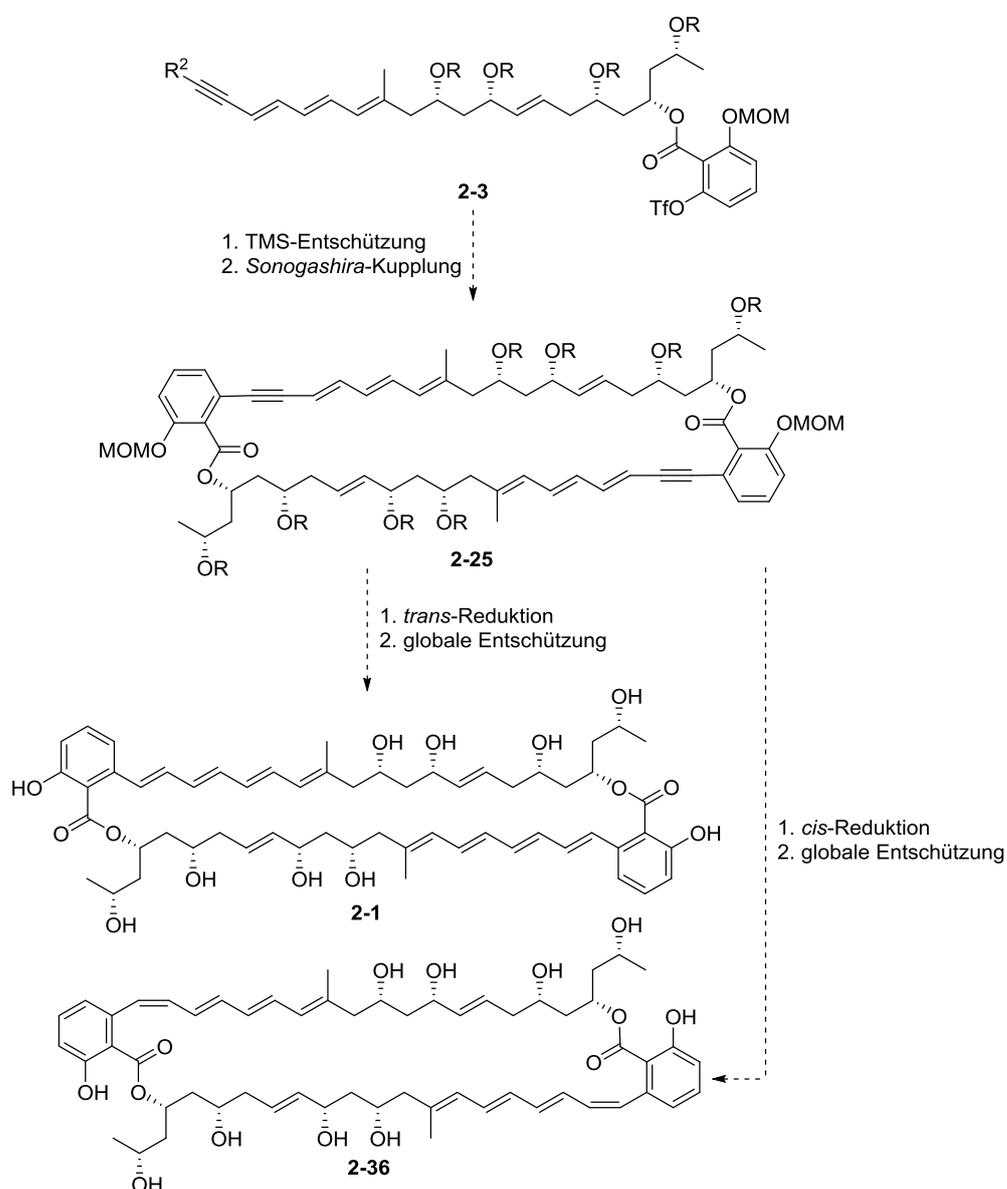
Neben dem Ansatz zur Synthese von Marinomycin A/B wurde in einem weiteren Projekt ebenfalls die Synthese von Harzialacton A und seinen Stereoisomeren untersucht. Durch die Nutzung der Polyketid-Bausteine konnte die Synthese aller vier Stereoisomere des Harzialacton A (**2-608** – **2-611**) erfolgreich durchgeführt werden. Dabei wurden Ausbeuten zwischen 39% und 44% über drei Stufen und Diastereomerenverhältnisse zwischen 95:5 und >99:1 erzielt (Schema 128). Diese Arbeiten wurden in Kooperation mit *Yasemin Özkaya* durchgeführt.



Schema 128: Synthese von Harzialacton A und seinen Stereoisomeren.

## II.6. Ausblick

Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet würden sich vor allem mit dem Abschluss der Synthese von Marinomycin A bzw. B beschäftigen. Dabei ist vor allem die Möglichkeit der selektiven Herstellung beider Naturstoffe über eine *cis*- bzw. *trans*-Reduktion des Alkins von Interesse. Dazu müsste zunächst die Dimerisierung des Monomers durchgeführt werden. Dies könnte über eine *Sonogashira*-Kupplung erfolgen. Nach der Reduktion des Alkins verbliebe als letzter Schritt die Entschützung der Schutzgruppen. Durch den Einbau der MOM-Schutzgruppe am Aromaten würde sich Perchlorsäure hervorragend eignen. Diese Entschützung fand bereits Anwendung in der Totalsynthese von Marinomycin A nach *Hatakeyama et al.*<sup>[171]</sup> und sollte somit ebenfalls bei diesem Molekül anwendbar sein (Schema 129).



Schema 129: Abschließende Schritte zur Synthese von Marinomycin A und B; R = TBS;  $R^2$  = TMS.

Der Aufbau des Monomers könnte neben der durchgeführten Route ebenfalls über eine alternative Synthesesequenz erfolgen. Dazu müssten die Fragmente leicht angepasst werden (Abbildung 12).

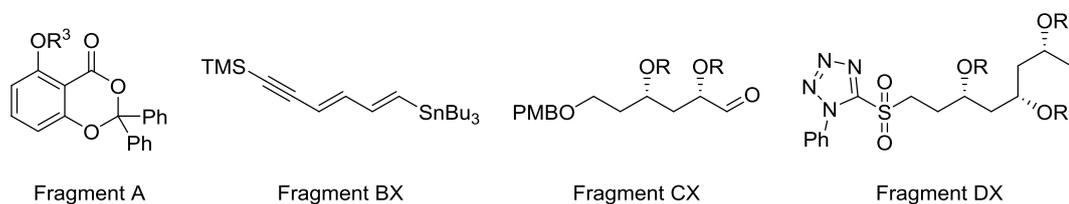
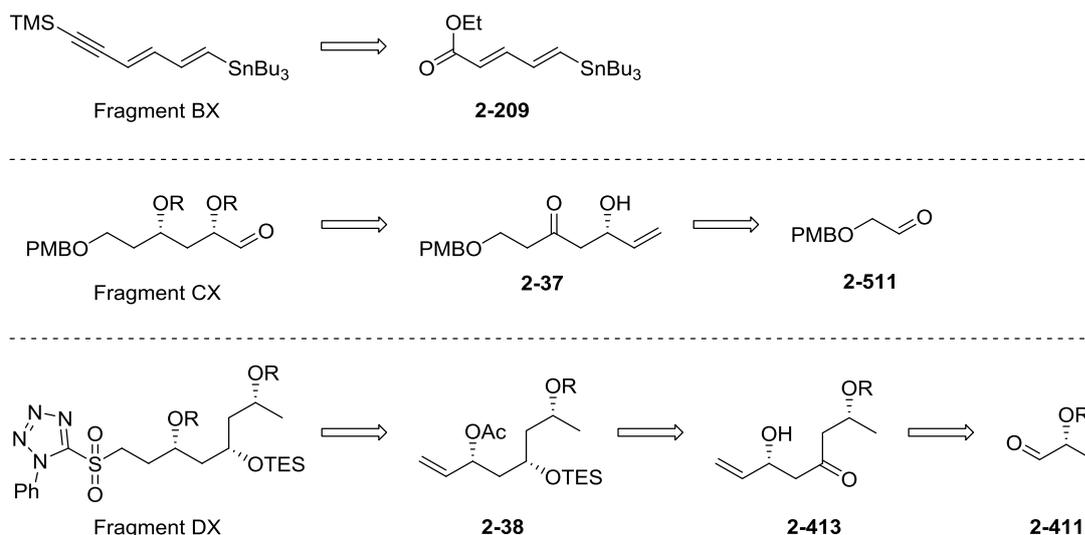


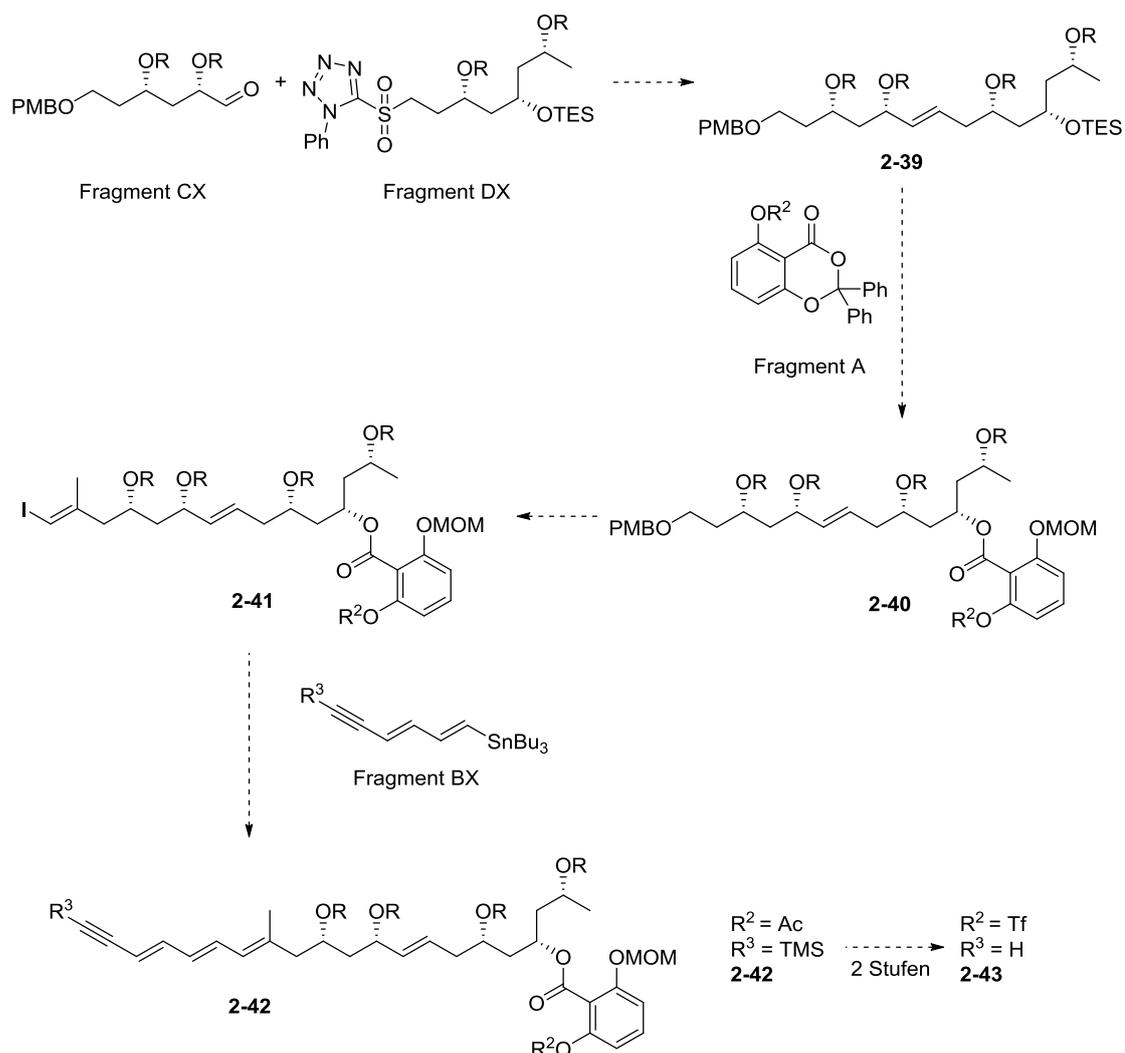
Abbildung 12: Alternative Fragmente zur Synthese von Marinomycin A und B; R = TBS; R<sup>2</sup> = TES; R<sup>3</sup> = Ac oder MOM.

Fragment A bräuchte keinerlei Änderungen erfahren, da die Schutzgruppe vorerst nur für die Photoreaktion von Relevanz wäre und beide vorgeschlagenen Schutzgruppen bereits unter den Reaktionsbedingungen der Photoreaktion eingesetzt werden konnten. Fragment BX würde um eine Doppelbindung erweitert werden. Dieses System wäre aus dem Ester **2-209** über Reduktion zum Aldehyd, *Colvin*-Umlagerung und TMS-Schützung zugänglich. Der gezeigte Ester **2-209** konnte bereits hergestellt werden. Fragment CX würde die größte Änderung erfahren. Die dreifachsubstituierte Doppelbindung müsste erst nach der Verknüpfung der Fragmente hergestellt werden. Diese Änderung erlaubt allerdings auch eine deutlich einfachere Synthese des Fragments, mit einer PMB-Schutzgruppe am primären Alkohol. Durch die Abwesenheit der zweiten Doppelbindung ist eine oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung mittels Ozonolyse, wie bereits gezeigt, einfach durchführbar, wodurch die Anzahl der Synthesestufen extrem herabgesetzt würde. Fragment DX würde statt einer PMB-Gruppe eine TES-Gruppe am mittleren sekundären Alkohol erhalten. Diese Schutzgruppe könnte nach der bereits durchgeführten *Evans-Tishchenko*-Reduktion eingeführt werden (Schema 130).



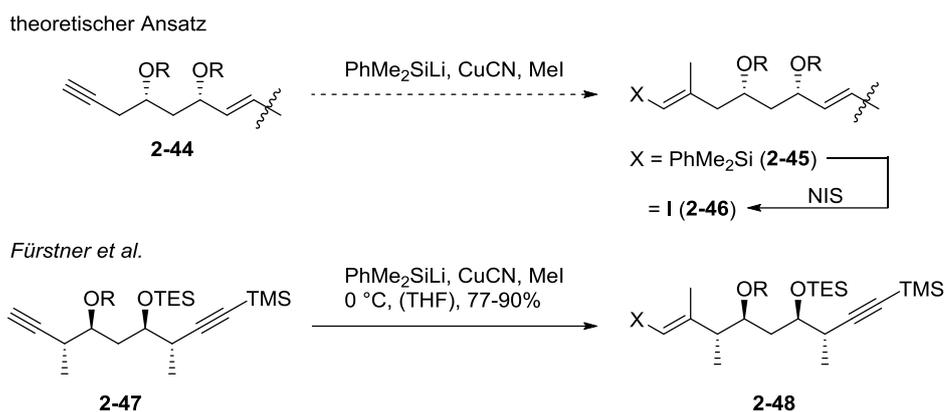
Schema 130: Retrosynthese der benötigten Fragmente B-D; R = TBS.

Die Verknüpfung der Fragmente würde in vielen Schritten der bereits durchgeführten Synthese ähneln. Durch eine *Julia-Kocienski-Olefinierung* würde die isolierte Doppelbindung aufgebaut werden. Eine Photoveresterung am orthogonal geschützten sekundären Alkohol implementiert den aromatischen Kern im System. Daraufhin müsste die PMB-Gruppe entfernt und der Alkohol zum Aldehyd oxidiert werden. Eine *Colvin-Umlagerung* liefert das Alkin für die Einführung der Methylgruppe und das Vinylidid, woran schlussendlich die *Stille-Kupplung* durchgeführt werden könnte und somit das Monomer liefern würde. Zuletzt könnte eine zeitgleiche TMS- und Acetat-Entschützung mit Kaliumcarbonat und Methanol erfolgen, woraufhin das freie Phenol in das Triflat überführt werden könnte, um somit die finale Verbindung für die Dimerisierung zu erhalten (Schema 131).



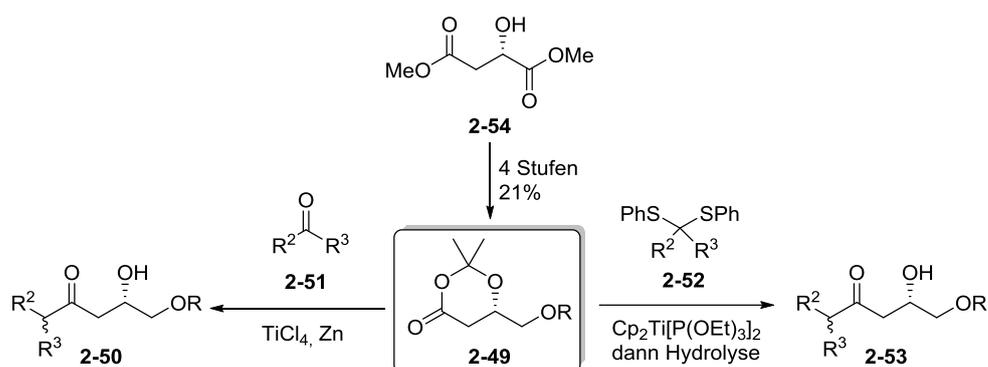
Schema 131: Mögliche Verknüpfung der Fragmente zum Monomer **2-43**; R = TBS.

Der Aufbau des Iodids als Schlüsselschritt würde ausgehend vom Alkin mittels  $\text{PhMe}_2\text{SiLi}$ , Kupfer(I)cyanid und Methyljodid erfolgen. Dabei würde die Dreifachbindung selektiv in das benötigte *trans*-Olefin, welches zunächst die Methylgruppe und das Siliziumorganyl enthält, überführt werden. Das Siliziumorganyl könnte daraufhin unter milden Bedingungen mit NIS in das Iodid überführt werden. Diese Art der Transformation eines Alkins in das Vinyljodid konnte bereits in der Totalsynthese der Amphidinolide C und F von *Fürstner et al.* gezeigt werden.<sup>[255]</sup> Das von *Fürstner* umgesetzte Alkin **2-47** weist große strukturelle Ähnlichkeiten zum vorgeschlagenen Substrat **2-44** auf und sollte deswegen theoretisch analog auf die Verbindung **2-44** übertragbar sein (Schema 132).



Schema 132: Theoretische Überführung des primären Alkohols in die dreifachsubstituierte Doppelbindung; R = TBS.

Alternativ zu dem in dieser Arbeit besprochenen iterativen Zyklus könnte ein weiterer iterativer Zyklus näher untersucht werden. Dieser stützt sich auf die Nutzung einer *Takeda*-<sup>[256,257]</sup> bzw. *McMurry*-Olefinierung<sup>[258]</sup> mittels Titan. Der Baustein **2-49** für diesen Zyklus konnte in Vorarbeiten in Form eines Praktikums von *Sarah Katharina Pilz* bereits in 21% Ausbeute über vier Stufen synthetisiert werden. Die Umsetzung dieses Bausteins mit dem Titan-Reagenz ( $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$ ) bzw. unter *McMurry*-Bedingungen konnte jedoch noch nicht erfolgreich durchgeführt werden. Diese Methode würde die Bandbreite an möglichen Edukten für die Olefinierung von Aldehyden auf Aldehyde, Ketone, Ester und Dithioacetale erweitern und somit eine Vielzahl an Polyketidstrukturen zugänglich machen (Schema 133).



Schema 133: Mögliche Umsetzungen des neuen Bausteins; R = TIPS; R<sup>2,3</sup> = H, Alkyl, Aryl etc.



### III. Experimenteller Teil

### III.1. Allgemeine Arbeitsmethoden

Alle Reaktionen mit sauerstoff-/feuchtigkeitsempfindlichen Stoffen wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Argon-Atmosphäre mit trockenen Lösungsmitteln durchgeführt. Reaktionen bei tiefen Temperaturen wurden in Dewar-Gefäßen durchgeführt, die mit Eiswasser (0 °C) oder Aceton/Trockeneis (ca. -78 °C) gefüllt waren. Reaktionen bei Temperaturen zwischen 0 °C und -90 °C wurden mittels Kryostaten eingestellt. Bei Heizoperationen wurden Ölbäder mit Paraffinöl genutzt, deren Temperatur mit Kontaktthermometer eingestellt wurde.

### III.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Alle Reagenzien und nicht getrocknete Lösungsmittel wurden kommerziell erworben. Ethylacetat und Cyclohexan für die Säulenchromatographie wurden zuvor frisch destilliert. Getrocknete Lösungsmittel (THF, DCM, MeCN, Et<sub>2</sub>O) wurden über das Lösungsmittelaufreinigungssystem MB-SPS 800 der Firma *MBraun GmbH* erhalten. Alle anderen trockenen Lösungsmittel sowie deuterierte Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie wurden kommerziell erworben.

### III.3. Chromatographische Methoden

Dünnschicht-Chromatographie (DC) wurde auf Aluminium DC Platten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma *Merck* durchgeführt. Die Substanzen wurden entweder über UV-Detektion ( $\lambda = 254$  nm), mit einer Kaliumpermanganat-Tauchlösung, Cerammoniummolybdat-Lösung, einer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Tauchlösung oder einer Ninhydrin-Lösung angefärbt und nach anschließendem Erwärmen mittels Heißluftgebläse sichtbar gemacht.

- Kaliumpermanganat-Lösung [KMnO<sub>4</sub>]:  
3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, 5 g Natriumhydroxid, 1 L Wasser.
- Cerammoniummolybdat-Lösung [CAM]:  
10 g Cer(IV)-sulfat, 25 g Ammoniumheptamolybdat, 100 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 1 L Wasser
- Ninhydrin-Lösung [Ninhydrin]:  
0.1 g Ninhydrin, 50 mL Ethanol
- 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung [DNPH]:  
6 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 30 mL konz. Schwefelsäure, 40 mL Wasser, 100 mL Ethanol

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40 – 63  $\mu\text{m}$  der Firma *VWR Chemicals* genutzt.

#### III.4. Weitere analytische Methoden

GC-FID wurde mit einer Standard-GC (7890A) mit Split/Splitless Injektor von *Agilent*, gekoppelt mit einem Flammenionisationsdetektor (FID) von *Agilent*, durchgeführt.

Niederaufgelöste Massen (LRMS) wurde mittels *Bruker* micrOTOF mit Flüssigkeitschromatograph (*Agilent* 1100 Series), HPLC-Säule (Perfect Sil Target ODS-3 HD5 $\mu\text{m}$ , 100x4.6mm) und Elektrospray-Ionisation (ESI) durchgeführt. GC-MS wurde mit einer Standard-GC (7890A) mit Split/Splitless Injektor und Autosampler von *Agilent*, gekoppelt mit einem Quadrupolgerät ebenfalls von *Agilent* und Elektronenionisation (EI), durchgeführt.

Die hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS) wurde mittels *Bruker* micrOTOF mit Flüssigkeitschromatograph (*Agilent* 1100 Series), MS mit Flowinjection und Elektrospray-Ionisation (ESI) oder per Felddesorption (FD) an einem *AccuTOF GCX* der Firma *JEOL* durchgeführt.

Die Infrarot-Spektren (IR) wurden mit einem ALPHA Spektrometer der Firma *Bruker* mittels abgeschwächter Totalreflexion (ATR) aufgenommen. Die Auswertung der IR-Spektren wurde mit der Software *OPUS 7* durchgeführt.

Die Kernresonanz-Spektren (NMR) wurden mit den Geräten *Bruker* Avance 400 (Basisfrequenz: 400.13 MHz) und *Bruker* Avance III 600 (Basisfrequenz: 600.13 MHz) aufgenommen. Die Auswertung der Kernresonanz-Spektren wurde mit der Software *MestReNova 10* durchgeführt.

Die Messungen der spezifischen Rotation ( $[\alpha]_D$ ) der unbekannt chiralen Substanzen wurden an einem *P8000-T* Polarimeter der Firma *Krüss Optronic GmbH* gemessen. Dabei wurden die Proben im angegebenen Lösungsmittel unter der beschriebenen Konzentration ( $c = \text{g}/100 \text{ mL}$ ) bei einer fixierten Temperatur gemessen. Die Angabe der Konzentration wurde auf eine Nachkommastelle gerundet.

Enantiomerenüberschüsse (% *ee*) wurden an einem HPLC-System der Firma *Agilent Technologies* (*1260 Infinity II*) mit einer chiralen Säule (*CHIRALPAK IA*) der Firma *Daicel Chemical Industries Ltd.* durchgeführt. Die Flussrate, das Eluentengemisch, sowie die verwendete Wellenlänge und der gefundene Enantiomerenüberschuss mit Retentionszeiten sind bei der jeweiligen Substanz aufgeführt.

Die Aufnahme von UV/VIS-Spektren sowie die Bestimmung von Absorptionen bei fixierten Wellenlängen wurde mit einem *Excellence Spectral Photometer* (Variante UV5) der Firma *Mettler Toledo* durchgeführt.

### III.5. Synthesen

#### III.5.1. Festphasengebundene hypervalente Iod(V)-Verbindungen

##### III.5.1.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften

**(A1) Oxidation von Alkoholen – Methode A:** Der sekundäre Alkohol (1 Äq.) wurde in Acetonitril/Wasser (0.5M, 7/3) gelöst, mit Oxone<sup>®</sup> (1.6 Äq.) und Katalysator-Harz (5 mol%) versetzt und für 18 Stunden bei 70 °C im Thermoschüttler umgesetzt (1000 rpm/4-mL-Vial). Das Lösungsmittelgemisch wurde über eine PTFE-Fritte filtriert und mit Dichlormethan und Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde mittels GC-FID analysiert. Daraufhin wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Dies lieferte das Oxidationsprodukt.

**(A2) Oxidation von Alkoholen – Methode B:** Der sekundäre Alkohol (1 Äq.) wurde in Acetonitril (0.5M) gelöst. Oxone<sup>®</sup> (1.6 Äq.), <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (40 mol%) und Katalysatorharz (5 mol%) wurde hinzugegeben und die Reaktion für 3-72 Stunden im Thermoschüttler (1000 rpm/4-mL-Vial) bei 70 °C umgesetzt. Die Suspension wurde durch eine PTFE-Fritte filtriert und mit Acetonitril nachgewaschen. Reinigung mittels Säulenchromatographie lieferte das Oxidationsprodukt.

**(B) Peptidsynthese über Fmoc-Strategie am Syntheseroboter:** Die Herstellung der Katalysatorharze wurde automatisiert an einem Syro I der Firma *Biotage* durchgeführt. Als Reaktoren wurden 10-mL-Gefäße aus Polypropylen mit einer PTFE-Fritte verwendet. Die Reaktionen wurden dabei alle bei Raumdruck/ -temperatur und nicht inerter Atmosphäre durchgeführt.

**(B1) Lösungen:** Aminosäure-Lösung: 0.51M in DMF (Phenylalanin in NMP)

HBTU-Lösung: 0.49M in DMF

DIPEA-Lösung: 2.04M in NMP

Piperidin-Lösung: 40% (Vol.%) in DMF

**(B2) Vorbereitung des Boc-Glycin-Merrifield-Harzes:** Boc-Glycin-Merrifield-Harz (2 mmol/g, 1 Äq.) wurde im 10-mL-Reaktor für 10 Minuten mit Dichlormethan (1 mL/100 µmol Harz) aufgequollen. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgesaugt.

Es wurde 25%ige TFA-Lösung in Dichlormethan (1.5 mL/100  $\mu$ mol Harz) zugegeben und für 10 Minuten geschüttelt (15s Vortexzeit, 2 Minuten Pause). Das Lösungsmittel wurde durch Filtration entfernt und das Harz mit Dichlormethan (5x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) und DMF (3x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) gewaschen.

**(B3) Vorbereitung des Polystyrol-Et-NH<sub>2</sub>-Harzes:** Das Polystyrol-Et-NH<sub>2</sub>-Harz (1.2 mmol/g, 1 Äq.) wurde für 10 Minuten in Dichlormethan (1 mL/100  $\mu$ mol Harz) aufgequollen. Danach wurde das Lösungsmittel abgesaugt und mit etwas Dichlormethan nachgewaschen.

**(B4) Peptid-Kupplung:** Für die Peptidkupplung wurde das Harz (1 Äq.) im 10-mL-Reaktor mit der entsprechenden Aminosäure-Lösung (0.51M, 4 Äq.) versetzt. Daraufhin wurde HBTU-Lösung (0.49M, 4 Äq.) in DMF und DIPEA-Lösung (2.04M, 8 Äq.) in NMP zugegeben und das Gemisch für 40 Minuten bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht (15s Vortexzeit, 2 Minuten Pause). Das Harz wurde unter vermindertem Druck filtriert und mit DMF (3x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) gewaschen.

**(B5) Fmoc-Entschützung:** Für die Entschützung der Fmoc-Schutzgruppe wurde Piperidin-Lösung (40 Vol.%, 48 Äq.) in DMF zum Harz hinzugegeben. Das Gemisch wurde für drei Minuten zur Reaktion gebracht (15s Vortexzeit, 1 Minute Pause) und anschließend unter vermindertem Druck filtriert. Danach wurde erneut Piperidin-Lösung (40 Vol.%, 24 Äq.) in DMF sowie DMF (0.6 mL/100  $\mu$ mol Harz) zum Harz hinzugegeben und das Gemisch für weitere zwölf Minuten zur Reaktion gebracht (15s Vortexzeit, 2 Minuten Pause). Abschließend wurde das Harz unter vermindertem Druck filtriert und mit DMF (6x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) nachgewaschen.

**(B6) IBX-Katalysator-Kupplung:** Für die Katalysatorkupplung wurde das Harz (1 Äq.) im 10-mL-Reaktor mit dem IBX-Baustein (**1-10**) (2 Äq.) versetzt und mit DMF (ca. 0.5 mL/100  $\mu$ mol Harz) versetzt. Daraufhin wurde HBTU-Lösung (0.49M, 4 Äq.) in DMF und DIPEA-Lösung (2.04M, 8 Äq.) in NMP zugegeben und das Gemisch für zwölf Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht (15s Vortexzeit, 2 Minuten Pause). Das Harz wurde unter vermindertem Druck filtriert und mit DMF (3x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) gewaschen.

**(B7) IBS-Katalysator-Kupplung:** Natrium-5-carboxy-2-iodbenzolsulfonat (**1-30**) (3 Äq.), HATU (3-4 Äq.) und DMSO (1.5 mL/100  $\mu$ mol Harz) wurden in den Reaktor gegeben. DIPEA-Lösung (2.04M, 6 Äq.) in NMP wurde hinzugefügt und die Mischung

für zwölf Stunden geschüttelt (15s Vortexzeit, 2 Minuten Pause). Das Lösungsmittel wurde abgesaugt und das Harz mit DMSO (3x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz), DMF (3x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) und Dichlormethan (6x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) gewaschen.

**(B8) Acetylierung:** Für die Acetylierung wurde das Harz (1 Äq.) in Dichlormethan (1 mL/100  $\mu$ mol Harz) für 10 Minuten gequell. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Harz mit Essigsäureanhydrid (108 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde für eine Stunde zur Reaktion gebracht (15s Vortexzeit, 2 Minuten Pause) und anschließend unter vermindertem Druck filtriert. Es wurde mit Dichlormethan (6x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) und DMF (3x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) gewaschen.

**(B9) Seitenkettenentschützung:** Für die Seitenkettenentschützung wurde das Harz (1 Äq.) mit 50%iger TFA-Lösung (65 Äq.) in Dichlormethan versetzt, das Reaktionsgefäß mit *Parafilm* verschlossen und für zwölf Stunden zur Reaktion gebracht (15s Vortexzeit, 2 Minuten Pause). Das Harz wurde unter vermindertem Druck filtriert und mit Dichlormethan (3x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz), DMF (3x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) und erneut mit Dichlormethan (5x 1 mL/100  $\mu$ mol Harz) gewaschen.

Die theoretische Beladung kann über die Formel (1) bestimmt werden.

$$(1) \quad L \left( \frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) = B \left( \frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) \cdot \frac{1000}{[1000 + (B \cdot (M - P))]}$$

L = theoretische Beladung des Harzes nach der Synthesesequenz; B = Beladung des unbehandelten Harzes in mmol/g; M = Molgewicht der Aminosäuresequenz (mit Schutzgruppen) in g/mol; P = Molgewicht des Abspaltungsproduktes in g/mol.

**(C) Bestimmung der realen Beladung via UV-VIS für die IBX-basierten Katalysator-Harze:** Eine Probe des Harzes, welche noch eine Fmoc-Schutzgruppe enthielt, wurde in einem 4-mL-Vial platziert. 1 mL einer Piperidin/DMF-Lösung (20 Vol.%) wurden hinzugegeben und die Mischung für 20 Minuten geschüttelt. Aus der überstehenden Lösung wurden 100  $\mu$ L entnommen und mit DMF auf 4 mL aufgefüllt. Diese Lösung wurde in eine Küvette gefüllt, ins UV/VIS-Spektrometer gegeben und die Absorption bei 289.8 nm solange gemessen, bis ein konstanter Wert beobachtet wurde. Diese Prozedur wurde dreimal durchgeführt. Die Beladung wurde über die Formel (3) bestimmt:

$$(3) \text{ reale Beladung } \left( \frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) = \frac{\text{Abs}_{289.8\text{nm}} \cdot 10^6 \cdot V \cdot D}{\epsilon_{289.8\text{nm}} \cdot m_{\text{Harz}} \cdot l}$$

$\text{Abs}_{289.8\text{nm}}$  = Absorption bei 289.8 nm;  $10^6$  = Umrechnungsfaktor (mol auf mmol; mg auf g);  $V$  = Probenvolumen [L],  $D$  = Verdünnungsfaktor;  $\epsilon_{289.8\text{nm}}$  = Absorptionskoeffizient = 6089 [L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>];  $m$  = Einwaage der Probe [mg] und  $l$  = Optische Weglänge [cm].

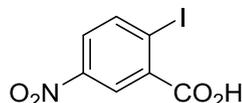
**(D) Bestimmung der realen Beladung für die IBS-basierten Katalysator-Harze:**

L-(-)-Borneol (**1-11a**) (4.70 mg, 30.0  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in Acetonitril (200  $\mu\text{L}$ , 0.15M) gelöst. Zu dieser Lösung wurde voroxidiertes Harz (30 mol%) gegeben und die Mischung für 18 Stunden bei 70 °C geschüttelt. Es wurde über eine PTFE Fritte filtriert und das Filtrat mittels GC-FID analysiert. Der beobachtete Umsatz wurde durch den theoretisch möglichen Umsatz (30%) dividiert. Die Multiplikation dieses Faktors mit der theoretischen Beladung ergab die reale Beladung des Harzes in mmol/g (Formel (4)).

$$(4) \text{ reale Beladung } \left( \frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right) = \frac{\text{Reaktionsumsatz (\%)}}{\text{theor. Umsatz (\%)}} \cdot \text{theor. Beladung} \left( \frac{\text{mmol}}{\text{g}} \right)$$

**III.5.1.2. IBX-Route**

**2-Iod-5-nitrobenzoesäure (1-3)**



293.02 g/mol

**Methode A**<sup>[130]</sup>: 2-Amino-5-nitrobenzoesäure (**1-1**) (3.00 g, 16.5 mmol, 1 Äq.) wurde in wässriger Natronlauge (33.0 mL, 16.5 mmol, 0.5M, 1 Äq.) suspendiert und auf 70 °C erhitzt. Die entstandene dunkelrote Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure (6.00 mL, 73.1 mmol, 4.4 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Danach erfolgte bei 0 °C die tropfenweise Zugabe von Natriumnitrit (1.14 g, 16.5 mmol, 1 Äq.), gelöst in 15 mL Wasser. Es wurde für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor die tropfenweise Zugabe von Kaliumiodid (5.47 g, 32.9 mmol, 2 Äq.), gelöst in 15 mL Wasser, bei 0 °C erfolgte. (Starke Schaumbildung!!) Es wurde eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Anschließende Filtration und Waschen mit viel Wasser lieferte das Rohprodukt als grünen Feststoff. Dieser wurde in ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> gelöst und mit konzentrierter Salzsäure auf pH

< 1 eingestellt. Der entstandene gelbe Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Somit konnte 2-Iod-5-nitrobenzoesäure (**1-3**) (3.01 g, 10.3 mmol, 62%) als gelber Feststoff erhalten werden.

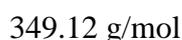
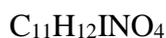
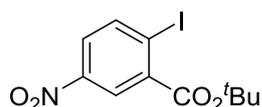
**Methode B**<sup>[131]</sup>: *ortho*-Iodbenzoesäure (**1-2**) (3.00 g, 12.1 mmol, 1 Äq.) wurde mittels Eisbad im Kolben auf 0 °C gekühlt. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe von Nitriersäure (18 mL, 3/1 Schwefelsäure (95%)/Salpetersäure (69%)) bei 0 °C. Es wurde für 15 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde. Abschließend wurden weitere 60 bis 90 Minuten bei 130-135 °C unter Rückfluss erhitzt (Nitrose Gase!!!). Die Reaktionslösung wurde auf unter 100 °C abgekühlt und daraufhin unter Rühren in eisgekühltes Wasser geschüttet. Der entstandene graue Feststoff wurde abgesaugt, in ca. 25 mL Wasser resuspendiert und mit Kaliumiodid (2.61 g, 15.7 mmol, 1.3 Äq.), gelöst in 15 mL Wasser, versetzt. Anschließend wurde auf 100 °C erhitzt und für 60-90 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zur Entfärbung mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> versetzt. Der pH-Wert wurde mittels konzentrierter Salzsäure auf < 1 eingestellt, woraufhin ein fluffiger gelb-weißer Feststoff ausfiel. Dieser wurde abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und aus ca. 250 mL Wasser umkristallisiert. Somit konnte 2-Iod-5-nitrobenzoesäure (**1-3**) (2.32 g, 7.92 mmol, 65%) als gelbe Nadeln isoliert werden.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 13.91 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 166.4, 147.3, 142.4, 138.1, 126.0, 124.0, 103.6.

Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[131]</sup>

#### ***tert*-Butyl-2-iod-5-nitrobenzoat (**1-4**)**



2-Iod-5-nitrobenzoesäure (**1-3**) (2.60 g, 8.87 mmol, 1 Äq.) wurden in *tert*-Butanol (60 mL, 0.15M) vorgelegt. Danach erfolgte die Zugabe von Boc<sub>2</sub>O (4.81 g, 22.2 mmol,

2.5 Äq.) und DMAP (325 mg, 2.66 mmol, 0.3 Äq.). Die Reaktion wurde für vier Stunden bei 70 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (CH:EE 100:0 → 90:10) gereinigt. Somit konnte *tert*-Butyl-2-iod-5-nitrobenzoat (**1-4**) (3.09 g, 8.84 mmol, 99%) als gelber Feststoff isoliert werden.

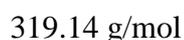
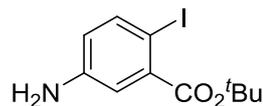
**DC:**  $R_f = 0.23$  (CH:EE 95:5) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.46 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 8.6, 2.7$  Hz, 1H), 1.65 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 164.4, 147.9, 142.4, 139.0, 125.8, 125.0, 101.9, 84.3, 28.2.

Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[259]</sup>

#### ***tert*-Butyl-5-amino-2-iodbenzoat (1-5)**



*tert*-Butyl-2-iod-5-nitrobenzoat (**1-4**) (54 mg, 0.15 mmol, 1 Äq.) wurde in Ethylacetat (HPLC-Standard) (500  $\mu$ L, 0.3M) gelöst und mit Palladium auf Kohle (32.9 mg, 15.0  $\mu$ mol, 5 Gew.%, 10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde unverschlossen in einem Autoklaven platziert. Der Autoklave wurde verschlossen und ca. 10 Minuten im Wasserstoffstrom geflutet. Danach wurde der Druck auf 100 PSI erhöht und die Reaktion über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde über Celite<sup>®</sup> filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und säulenchromatographisch (PE:EE 80:20 → 70:30) gereinigt. Somit konnte *tert*-Butyl-5-amino-2-iodbenzoat (**1-5**) (41 mg, 0.13 mmol, 82%) als orangenes Öl erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.49$  (PE:EE 50:50) [UV, Ninhydrin].

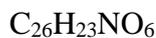
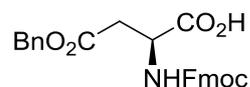
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.46 (dd,  $J = 8.4, 2.9$  Hz, 1H), 1.60 (s, 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 166.4, 146.5, 141.4, 138.1, 119.1, 117.2, 82.6, 78.3, 28.3.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3469, 3375, 3000, 2977, 2930, 1706, 1622, 1592, 1243, 1143, 1009, 818.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  320.0141 (berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : 320.0142  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**(S)-2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(benzyloxy)-4-oxobutansäure (1-6a)**



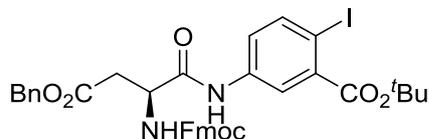
445.46 g/mol

(S)-2-Amino-4-(benzyloxy)-4-oxobutansäure (Asp(Bn)-OH) (2.00 g, 8.96 mmol, 1 Äq.) wurde in Dioxan/Wasser (68.0 mL, 0.26M, 1/1) gelöst, mit  $\text{NaHCO}_3$  (1.66 g, 19.7 mmol, 2.2 Äq.) und Fmoc-OSu (3.63 g, 10.8 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der pH-Wert mit  $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$  (1M) auf 11-12 eingestellt und mit Diethylether (3x) extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen und die wässrige Phase vorsichtig mit Salzsäure $_{(\text{aq})}$  (6M) auf pH 1-2 gestellt. Es wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung $_{(\text{aq})}$  gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Trocknen am Hochvakuum und Lyophyllisation lieferte **1-6a** (3.80 g, 8.53 mmol, 95%) als weißen Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.89 (s, 1H), 7.75 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 7H), 5.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 2H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H), 4.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 17.4, 4.3$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 17.7, 4.6$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 175.3, 170.9, 156.1, 143.6, 141.3, 135.1, 128.6, 128.5, 128.3, 127.7, 127.1, 125.1, 120.0, 67.5, 67.0, 50.2, 47.1, 36.4.

Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[260]</sup>

**(S)-tert-Butyl-5-(2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(benzyloxy)-4-oxobutanamido)-2-iodbenzoat (1-6)**

746.59 g/mol

*tert*-Butyl-5-amino-2-iodbenzoat (**1-5**) (1.38 g, 43% in Diethylether, 1.86 mmol, 1 Äq.) und die Aminosäure **1-6a** (1.08 g, 2.42 mmol, 1.3 Äq.) wurden in DMF (3.1 mL, 0.6M) vorgelegt. Bei 0 °C wurden HATU (1.06 g, 2.79 mmol, 1.5 Äq.) und DIPEA (654 µL, 3.72 mmol, 2 Äq.) zugegeben und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 90:10 → 70:30) gereinigt. Somit konnte das Produkt **1-6** (768 mg, 1.03 mmol, 55%) als weiß-rötlicher Feststoff erhalten werden.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.65 (PE:EE 50:50) [UV, CAM].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.48 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 10H), 6.00 (s, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.53 – 4.46 (m, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171.7, 168.5, 165.7, 143.5, 143.4, 141.3, 141.2, 138.1, 137.4, 135.0, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 127.1, 124.9, 123.3, 121.6, 120.1, 86.8, 83.0, 67.4, 67.2, 51.7, 47.1, 35.8, 28.1.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3312, 3065, 3037, 2976, 2930, 1704, 1689, 1682, 1525, 1463, 1449, 1391, 1367, 1304, 1159, 841, 756, 737, 695.

**HRMS** (ESI): [m/z] 769.1375 (berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>IN<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>: 769.1381 [M+Na]<sup>+</sup>).

**(S)-5-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-4-(benzyloxy)-4-oxobutanamido)-2-iodbenzoesäure (1-7)**

690.48 g/mol

Der *tert*-Butylester **1-6** (0.10 g, 0.13 mmol, 1 Äq.) wurde in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (500  $\mu\text{L}$ , 0.3M, 1/1) gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EE:AcOH 7:3:1  $\rightarrow$  6:4:1) gereinigt. Somit konnte das Produkt **1-7** (79 mg, 0.11 mmol, 86%) als gelber Feststoff isoliert werden.

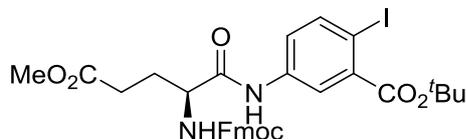
**DC:**  $R_f = 0.50$  (PE:EE:AcOH 50:50:1) [UV, CAM].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.05 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 7.71 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 9H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (q,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.22 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 16.3, 5.5$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 16.4, 8.6$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 169.8, 167.7, 155.8, 143.7, 140.7, 138.8, 138.7, 137.0, 135.9, 128.3, 127.9, 127.8, 127.6, 127.0, 125.2, 123.1, 123.0, 121.0, 120.9, 120.1, 86.2, 65.7, 52.0, 46.6, 36.0.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3276, 3059, 3032, 2952, 1730, 1709, 1893, 1522, 1254, 694.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  713.0754 (berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{NaO}_7$ : 713.0755  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(S)-tert-Butyl-5-(2-((((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-5-methoxy-5-oxopentanamido)-2-iodbenzoat (1-9)**

684.52 g/mol

*tert*-Butyl-5-amino-2-iodbenzoat (**1-5**) (1.70 g, 63% in Diethylether, 3.36 mmol, 1 Äq.) und Fmoc-Glu(Me)-OH (1.74 g, 4.53 mmol, 1.35 Äq.) wurden in DMF (5.60 mL, 0.6M) vorgelegt. Bei 0 °C wurden HATU (1.91 g, 5.03 mmol, 1.5 Äq.) und DIPEA (1.18 mL, 6.71 mmol, 2 Äq.) zugegeben und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EE 90:10 → 60:40) gereinigt und das Produkt **1-9** (2.09 g, 3.05 mmol, 90%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.47 (PE:EE 50:50) [UV].

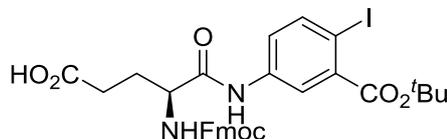
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.63 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.70 – 2.37 (m, 2H), 2.27 – 1.98 (m, 2H), 1.62 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 174.3, 169.8, 165.9, 143.7, 143.6, 141.4, 141.4, 138.2, 137.8, 127.9, 127.2, 127.2, 125.1, 123.4, 121.7, 120.2, 86.8, 83.1, 67.5, 52.2, 47.2, 30.5, 28.3, 28.0.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3302, 3064, 2970, 2932, 1682, 1581, 1368, 1254, 1159, 738.

**HRMS** (ESI): [m/z] 707.1231 (berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>IN<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>: 707.1225[M+Na]<sup>+</sup>).

**LRMS** (ESI): [m/z] 706.8 [M+Na<sup>+</sup>].

**(S)-4-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-5-((3-(tert-butoxycarbonyl)-4-iodophenyl)amino)-5-oxopentansäure (1-10)**

670.49 g/mol

Der Methylester **1-9** (3.51 g, 5.13 mmol, 1 Äq.) wurde in Tetrahydrofuran (17 mL, 0.3M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Lithiumhydroxid Monohydrat (258 mg, 6.15 mmol, 1.2 Äq.), gelöst in 17 mL Wasser, langsam zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nachfolgend wurde die Reaktion mit wenig NaOH (10M) auf einen basischen pH-Wert eingestellt. Es wurde mit Diethylether (3x) extrahiert und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure (6M) auf einen sauren pH zwischen 1 und 3 eingestellt und mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Verbindung **1-10** (2.50 g, 3.73 mmol, 73%) konnte als weißer schaumiger Feststoff isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 5.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.57 (q, *J* = 7.8, 7.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 2H), 4.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.63 – 2.41 (m, 2H), 2.25 – 1.98 (m, 2H), 1.57 (s, 9H).

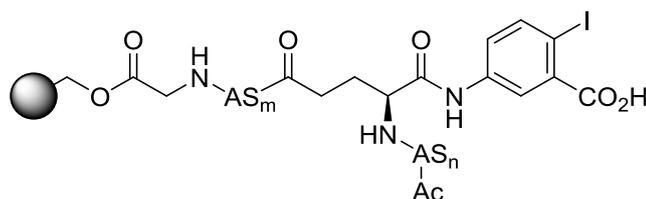
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 176.3, 170.2, 165.9, 157.2, 143.6, 143.5, 141.4, 138.0, 137.9, 128.0, 127.3, 125.1, 123.4, 121.9, 120.2, 87.0, 83.1, 67.9, 54.6, 47.1, 30.0, 28.2, 28.1.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3302, 3093, 3064, 3043, 2970, 2931, 1690, 1531, 1254, 1159, 739.

**HRMS** (ESI): [m/z] 693.1069 (berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>: 693.1068 [M+Na]<sup>+</sup>).

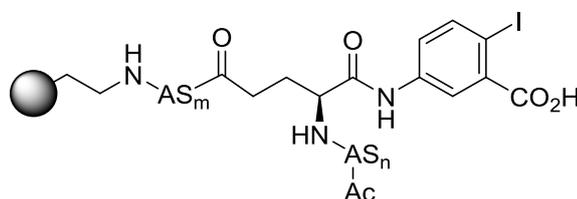
**LRMS** (ESI): [m/z] 692.8 [M+Na]<sup>+</sup>.

### Synthese der Katalysator-Harze ausgehend vom Boc-Glycin-Merrifield-Harz.



Boc-Glycin-Merrifield-Harz (100 mg, 200  $\mu\text{mol}$ , 2 mmol/g, 1 Äq.) und die geschützte Aminosäure **1-10** (268 mg, 400  $\mu\text{mol}$ , 2 Äq.) wurden nach folgender Sequenz in der SPPS umgesetzt: **(B2)**  $\rightarrow$  **((B4)+(B5))<sub>m</sub>**  $\rightarrow$  **(B6)+(B5)**  $\rightarrow$  **((B4)+(B5))<sub>n</sub>**  $\rightarrow$  **(B8)**  $\rightarrow$  **(B9)**.

### Synthese der Katalysator-Harze ausgehend vom Polystyrol-Et-NH<sub>2</sub>-Harz.



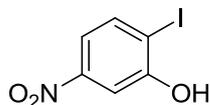
Polystyrol-Et-NH<sub>2</sub>-Harz (169 mg, 200  $\mu\text{mol}$ , 1.18 mmol/g, 1 Äq.) und die geschützte Aminosäure **1-10** (268 mg, 400  $\mu\text{mol}$ , 2 Äq.) wurden nach folgender Sequenz in der SPPS umgesetzt: **(B3)**  $\rightarrow$  **((B4)+(B5))<sub>m</sub>**  $\rightarrow$  **(B6)+(B5)**  $\rightarrow$  **((B4)+(B5))<sub>n</sub>**  $\rightarrow$  **(B8)**  $\rightarrow$  **(B9)**. Die verschiedenen IBX-basierten Katalysatoren sind in der folgenden Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Über Festphasensynthese aufgebaute Peptide und deren theoretische und reale Beladung.

<i>Peptid</i>	<i>Harz</i>	<i>Sequenz (Harz-C <math>\rightarrow</math> N)</i>	<i>theoretische Beladung</i> [mmol/g] <sup>[a]</sup>	<i>reale Beladung</i> [mmol/g] <sup>[b]</sup>
<i>IN001</i>	Boc-Gly-Merrifield	GAAAAX-Fmoc	0.73	0.37
<i>IN002</i>	Boc-Gly-Merrifield	GAAXAA-Ac	0.84	0.46
<i>IN003</i>	Boc-Gly-Merrifield	GXAAAA-Ac	0.84	0.46
<i>IN007</i>	Boc-Gly-Merrifield	GAAAAX-Ac	0.84	0.46
<i>IN008</i>	Polystyrol-Et-NH <sub>2</sub>	AAAAX-Ac	0.64	0.32

[a] = bestimmt via Formel (1); [b] = bestimmt via UV/VIS; A = Alanin; G = Glycin; X = IBX-Präkatalysator.

## III.5.1.3. IBS-Route

2-Iod-5-nitrophenol (**1-14**)

265.00 g/mol

2-Amino-5-nitrophenol (**1-13**) (1.00 g, 6.49 mmol, 1 Äq.) wurde in DMSO/30%iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (64 mL, 0.1M, 1/1) vorgelegt. Es wurde zwei Stunden bei 50 °C gerührt, bevor auf 0 °C gekühlt wurde und die Reaktion mit Natriumnitrit (671 mg, 9.73 mmol, 1.5 Äq.), gelöst in 3 mL Wasser, versetzt wurde. Nach einer Stunde bei 0 °C wurde Natriumiodid (2.92 g, 19.5 mmol, 3 Äq.), gelöst in 3 mL Wasser, langsam zugegeben. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor erneut Natriumiodid (2.92 g, 19.5 mmol, 3 Äq.), gelöst in 3 mL Wasser, zugegeben wurde. Nach einer weiteren Stunde bei Raumtemperatur wurde Ethylacetat zugegeben und mit 10%iger  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub>, Wasser und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **1-14** (1.50 g, 5.66 mmol, 87%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 85:15) als weißer Feststoff erhalten werden.

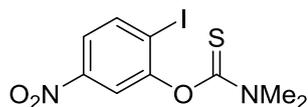
DC:  $R_f = 0.40$  (PE:EE 70:30) [UV].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 11.33 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 157.5, 148.4, 139.7, 115.1, 108.3, 94.5.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3480, 3101, 3081, 1567, 1503, 1409, 1331, 1262, 1182, 1111, 1022, 943, 870, 810, 733.

HRMS (FD):  $[m/z]$  264.92099 (berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_4\text{INO}_3$ : 264.92359 [ $\text{M}^+$ ]).

**O-(2-Iod-5-nitrophenyl)-dimethylcarbamothioat (1-15)**

352.15 g/mol

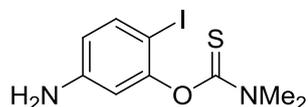
2-Iod-5-nitrophenol (**1-14**) (3.98 g, 15.0 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF (75 mL, 0.2M) vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde Natriumhydrid (1.20 g, 30.0 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl, 2 Äq.) zugegeben und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde Dimethylthiocarbonylchlorid (3.71 g, 30.0 mmol, 2 Äq.) hinzugeben und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde etwas ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> und Wasser hinzugegeben. Dabei fiel ein gelber Feststoff aus, welcher abgesaugt und mit etwas Wasser nachgewaschen wurde. Das Produkt **1-15** (5.23 g, 14.9 mmol, 99%) konnte als leicht gelber Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.01 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 185.1, 154.7, 148.7, 139.8, 121.7, 120.0, 101.1, 43.8, 39.4.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3098, 3076, 2953, 2922, 1550, 1513, 1340, 1208, 1106, 831.

HRMS (FD): [m/z] 351.9393 (berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3\text{SI}$ : 351.9379 [ $\text{M}^+$ ]).

**O-(5-Amino-2-iodophenyl)-dimethylcarbamothioat (1-18)**

322.17 g/mol

O-(2-Iod-5-nitrophenyl)-dimethylcarbamothioat (**1-15**) (704 mg, 2.00 mmol, 1 Äq.) und Essigsäure (916  $\mu\text{L}$ , 16.0 mmol, 8 Äq.) wurden in Ethanol (3.13 mL, 0.64M) gelöst. Es wurde Zinnpulver (712 mg, 6.00 mmol, 3 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion für drei

Stunden unter Rückfluss gekocht (85-90 °C). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension über Celite® filtriert und mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und in Salzsäure<sub>(aq)</sub> (100 mL, 2M) aufgenommen. Es wurde mit Dichlormethan (2x) extrahiert und die vereinte organische Phase erneut mit Salzsäure<sub>(aq)</sub> (2M, 2x) extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen und die vereinte wässrige Phase mit Natronlauge<sub>(aq)</sub> (10M) auf einen basischen pH-Wert eingestellt. Erneutes Extrahieren mit Dichlormethan (3x), trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte das Produkt **1-18** (629 mg, 1.95 mmol, 97%) ohne weitere Reinigung.

**DC:**  $R_f = 0.33$  (PE:EE 50:50) [Ninhydrin, UV].

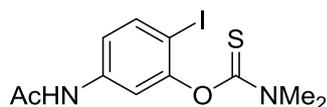
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 8.5, 2.6$  Hz, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 186.0, 154.5, 148.0, 138.9, 114.9, 111.2, 76.2, 43.4, 39.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3431, 3342, 3217, 3053, 3041, 2928, 2870, 1627, 1592, 1530, 1476, 1430, 1388, 1322, 1272, 1180, 1019, 839, 799.

**HRMS** (FD): [m/z] 321.9641 (berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 321.9637 [M<sup>+</sup>]).

#### ***O*-(5-Acetamido-2-iodphenyl)-dimethylcarbamothioat (1-19)**



*O*-(5-Amino-2-iodphenyl)-dimethylcarbamothioat (**1-18**) (350 mg, 1.09 mmol, 66% Reinheit, 1 Äq.) und DMAP (26.0 mg, 220  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) wurden in Pyridin (3.60 mL, 0.3M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Acetylchlorid (115  $\mu\text{L}$ , 1.63 mmol, 1.5 Äq.) wurden hinzugegeben und die Reaktion für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Salzsäure<sub>(aq)</sub> (1M) versetzt und mit Dichlormethan (2x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzsäure<sub>(aq)</sub> (1M) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 50:50 → 30:70) konnte das Produkt **1-19** (137 mg, 0.38 mmol, 52%) erhalten werden.

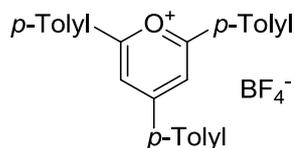
**DC:**  $R_f = 0.11$  (CH:EE 50:50) [UV].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.78 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 186.0, 168.9, 154.2, 139.8, 138.8, 119.2, 116.0, 84.1, 43.6, 39.4, 24.9.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3286, 3255, 3086, 3015, 2925, 1683, 1584, 1508, 1469, 1393, 1311, 1276, 1121, 1011, 870, 804, 784, 685.

### 2,4,6-Tri-*p*-tolylpyryliumtetrafluorborat (**1-20**)<sup>[261]</sup>



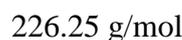
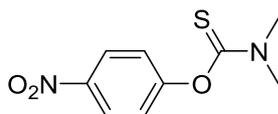
438.26 g/mol

4-Methylbenzaldehyd (600 mg, 5.00 mmol, 1 Äq.) und 1-(*p*-Tolyl)ethanon (1.34 mL, 10.0 mmol, 2 Äq.) wurden zusammen gegeben. Danach wurde unter Rühren langsam Bortrifluorid-Etherat (1.48 mL, 12.0 mmol, 2.4 Äq.) zugegeben und die Reaktion für zwei Stunden bei 100 °C gerührt. Der entstandene Diethylether wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Aceton gelöst. Nach der Zugabe von Diethylether zum gelösten Rückstand entstand ein gelber Feststoff, welcher abgesaugt und mit etwas Aceton nachgewaschen wurde. Umkristallisation aus Aceton lieferte das Produkt **1-20** (825 mg, 1.88 mmol, 38%) als gelben Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.38 (s, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4H), 8.16 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.12 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 169.5, 163.5, 147.2, 147.2, 131.3, 131.2, 130.2, 129.2, 128.6, 125.9, 112.9, 22.1, 21.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[261]</sup>

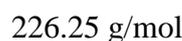
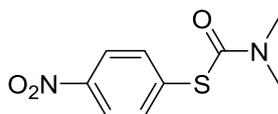
**O-(4-Nitrophenyl)-dimethylcarbamothioat (1-23)**

4-Nitrophenol (**1-22**) (1.39 g, 10.0 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF (50 mL, 0.2M) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde Natriumhydrid (800 mg, 20.0 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl, 2 Äq.) zugegeben und für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es erfolgte die Zugabe von Dimethylthiocarbamoylchlorid (2.47 g, 20.0 mmol, 2 Äq.) und es wurden weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von etwas ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> und Wasser entstand ein gelber Feststoff. Dieser wurde abgesaugt und mit etwas Wasser nachgewaschen. Das geschützte Phenol **1-23** (2.04 g, 9.02 mmol, 90%) konnte ohne weitere Reinigung erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.30 – 8.25 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 186.4, 158.6, 145.6, 125.1, 124.0, 43.5, 39.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[262]</sup>

**S-(4-Nitrophenyl)-dimethylcarbamothioat (1-24)<sup>[140]</sup>**

Das geschützte Phenol **1-23** (565 mg, 2.50 mmol, 1 Äq.) wurde in Wasser (12.5 mL, 0.2M) in einem druckstabilen Mikrowellengefäß vorgelegt. Die Suspension wurde in der Mikrowelle bei 180 °C für 60 Minuten erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Abschließende säulenchromatographische Reinigung (PE:EE 80:20) lieferte das Umlagerungsprodukt **1-24** (412 mg, 1.82 mmol, 73%).

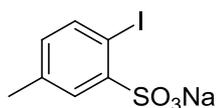
**DC:**  $R_f = 0.50$  (PE:EE 50:50) [UV].

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.24 – 8.18 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 3.10 (br s, 3H), 3.07 (br s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 164.8, 148.1, 137.8, 135.8, 123.7, 37.2, 29.9.

Die analytischen sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[262]</sup>

**Natrium-2-iod-5-methylbenzolsulfonat (1-27)**<sup>[97]</sup>



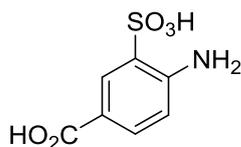
319.90 g/mol

Zu einer rührenden Suspension von 2-Amino-5-methylbenzolsulfonsäure (**1-26**) (5.00 g, 26.7 mmol, 1 Äq.) und zerkleinertem Eis (20 g) in konzentrierter Salzsäure (10 mL, 37%, 121 mmol, 4.6 Äq.) wurde Natriumnitrit (2.09 g, 30.3 mmol, 1.1 Äq.), gelöst in Wasser (10 mL), langsam bei 0 °C zugegeben und für 20-30 Minuten bei unter 5 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus Natriumiodid (4.76 g, 31.7 mmol, 1.2 Äq.) in Wasser (10 mL) langsam bei 0 °C zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktion für eine Stunde bei 0 °C, eine Stunde bei Raumtemperatur und zwölf Stunden bei 50 °C gerührt. Die Mischung wurde über Nacht im Kühlschrank gekühlt. Der unlösliche Rückstand wurde abgesaugt und mit kochendem Ethanol (ca. 80 mL) und Methanol/Diethylether (10 mL, 1/1) behandelt. Die Mischung wurde erneut gekühlt und der unlösliche Feststoff abgesaugt und mit wenig kaltem Ethanol und Diethylether nachgewaschen. Somit konnte Natrium-5-carboxy-2-iodbenzolsulfonat (**1-27**) (2.04 g, 6.03 mmol, 23%) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 7.80 – 7.69 (m, 2H), 6.88 – 6.76 (m, 1H), 2.25 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 149.7, 140.5, 136.9, 130.7, 128.8, 89.1, 20.5.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[263]</sup>

**4-Amino-3-sulfobenzoesäure (1-29)**

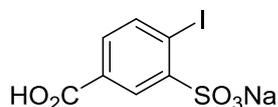
217.20 g/mol

Rauchende Schwefelsäure (8 mL, 25%  $\text{SO}_3$ ) wurde auf 0 °C gekühlt. 4-Aminobenzoessäure (**1-28**) (4.00 g, 29.2 mmol, 1 Äq.) wurde portionsweise zugegeben. Die Reaktion wurde für zwei Stunden auf 180 °C erhitzt. Danach wurde auf unter 100 °C gekühlt und die Mischung auf 26 g Eis mit externem Eisbad gegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Der entstandene Feststoff wurde über einen Büchnertrichter filtriert und mit geringen Mengen Eiswasser gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum konnte das Produkt **1-29** (4.40 g, 20.3 mmol, 69%) als grauer Feststoff erhalten werden, welcher ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt genutzt werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 8.14 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 167.1, 144.2, 132.3, 131.6, 129.6, 120.4, 117.8.

**HRMS** (ESI): [m/z] 215.9983 (berechnet für  $\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_5\text{S}$ : 215.9972 [M-H] $^-$ ).

**Natrium-5-carboxy-2-iodbenzolsulfonat (1-30)**

350.06 g/mol

**Methode A:** Zu einer Lösung von Natriumhydroxid (710 mg, 17.8 mmol, 2.4 Äq.) in 61 mL Wasser (0.12M) wurde Natrium-2-iod-5-methylbenzolsulfonat (**1-27**) (2.50 g, 7.40 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und die Mischung auf 40 °C erhitzt. Anschließend wurde Kaliumpermanganat (3.50 g, 22.0 mmol, 3 Äq.) in kleinen Portion alle 10 Minuten zugegeben. Daraufhin wurde die Reaktion auf 75-80 °C erhitzt und für 16 Stunden bei

dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde ein Methanol/Wasser-Gemisch (0.6 mL, 1/1) bei 60 °C zugegeben. Es wurde auf 35-40 °C abgekühlt und die entstandene Suspension filtriert. Das Filtrat wurde mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 1 eingestellt. Es wurde annähernd ein Drittel des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt und die Lösung abgekühlt. Die entstandene Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und der entstandene Feststoff abgesaugt. Es wurde mit wenig Acetonitril und Diethylether nachgewaschen und der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Somit konnte das Produkt **1-30** (2.12 g, 6.46 mmol, 87%) als weißer Feststoff isoliert werden.

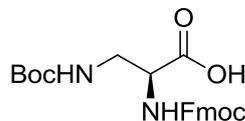
**Methode B:** 4-Amino-3-sulfobenzoessäure (**1-29**) (4.10 g, 18.9 mmol, 1 Äq.) wurde in Wasser (42 mL, 0.45M) suspensiert und mit einer Natriumhydroxid-Lösung<sub>(aq)</sub> (1.89 mL, 18.9 mmol, 10M, 1 Äq.) versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und Schwefelsäure (21.1 mL, 378 mmol, 96%, 20 Äq.) wurde tropfenweise hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung auf -10 °C gekühlt, bevor eine Natriumnitrit-Lösung (1.43 g, 20.8 mmol, 1.1 Äq.), gelöst in 17 mL Wasser, tropfenweise hineingegeben wurde. Die Innentemperatur wurde während der gesamten Zugabe immer unter 5 °C gehalten. Die Reaktion wurde 60 Minuten bei -2 °C gerührt. Harnstoff (2.27 g, 37.8 mmol, 2 Äq.) wurde in kleinen Portionen hinzugegeben und das Rühren bei -2 °C für eine weitere Stunde fortgesetzt. Eine Lösung aus Natriumiodid (4.24 g, 28.3 mmol, 1.5 Äq.) in 13 mL Wasser wurde bei 0 °C langsam zugetropft und die Reaktion für zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> bis zur vollständigen Entfärbung gequenchet. Die resultierende Suspension wurde für 30 Minuten bei 0 °C gerührt und der entstandene Feststoff abgesaugt. Waschen mit Wasser und Aceton lieferte ein braunes Pulver, welches im Folgenden mit heißem Aceton (1 mL/ 100 mg Substrat) behandelt wurde. Abfiltrieren lieferte das Produkt **1-30** (3.12 g, 8.91 mmol, 47%) als beiges Pulver.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.02 (br s, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 8.0, 2.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 166.8, 150.6, 141.3, 130.1, 129.9, 128.5, 99.6.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3473, 3343, 3086, 3073, 1691, 1584, 1179, 1045, 608.

**HRMS** (ESI): [m/z] 326.8857 (berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>IO<sub>5</sub>S: 326.8830 [M-Na]<sup>-</sup>).

**(S)-2-((((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-propansäure (1-35)**<sup>[143,144]</sup>

PIFA (6.45 g, 15 mmol, 1.5 Äq.) wurde in DMF/Wasser (70 mL, 0.14M, 2/1) vorgelegt. Zu dieser Mischung wurde Fmoc-Asn-OH (**1-33**) (3.54 g, 10.0 mmol, 1 Äq.) gegeben und für 15 Minuten gerührt, bevor Pyridin (1.62 mL, 20.0 mmol, 2 Äq.) zugegeben wurde und die Reaktion für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit konz. Salzsäure (1 mL) auf einen sauren pH-Wert gestellt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4x) extrahiert. Der pH-Wert wurde mit Natronlauge<sub>(aq)</sub> (2M) auf 6 eingestellt und der entstandene weiße Feststoff filtriert. Es wurde mit Wasser (5x 30 mL), kaltem Ethanol (10 mL) und Diethylether (10x 10 mL) gewaschen und der Feststoff im Vakuum über Nacht getrocknet. Das Zwischenprodukt **1-34** (2.50 g, 7.66 mmol, 77%) (LRMS (ESI): 327.0 [M+H]<sup>+</sup>) konnte als beiger Feststoff erhalten werden.

Das gebildete Zwischenprodukt **1-34** (2.50 g, 7.66 mmol, 1 Äq.) wurde in Dioxan/Wasser (40 mL, 1/1, 0.4M) vorgelegt. Festes NaHCO<sub>3</sub> (1.54 g, 18.4 mmol, 2.4 Äq.) und Boc<sub>2</sub>O (1.90 g, 8.43 mmol, 1.1 Äq.) wurden hinzugegeben und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Dioxan weitestgehend unter vermindertem Druck entfernt und der wässrige Rückstand mit Salzsäure<sub>(aq)</sub> (1M) auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Es wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert, die vereinte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Somit konnte die Aminosäure **1-35** (2.70 g, 6.33 mmol, 83%) ohne weitere Reinigung als gelber Feststoff isoliert werden.

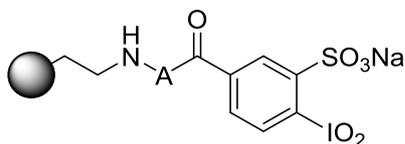
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.29 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 2H), 4.56 – 4.05 (m, 4H), 3.70 – 3.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 173.1, 156.9, 156.8, 143.8, 141.5, 127.9, 127.2, 125.3, 120.1, 80.8, 67.2, 55.6, 47.2, 42.3, 28.4.

**LRMS (ESI):** [m/z] 449.9 [M+Na]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[264]</sup>

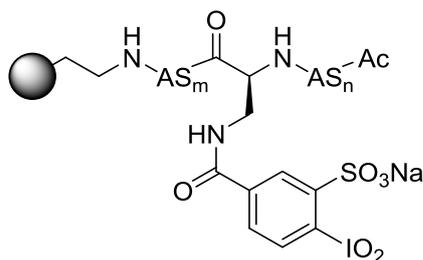
### Synthese des Katalysator-Harzes IBS001Ox ausgehend vom Polystyrol-Et-NH<sub>2</sub>-Harz.



Polystyrol-Et-NH<sub>2</sub>-Harz (169 mg, 200 μmol, 1.18 mmol/g, 1 Äq.), Natrium-5-carboxy-2-iodbenzolsulfonat (**1-30**) (210 mg, 600 μmol, 3 Äq.) und HATU (228 mg, 600 μmol, 3 Äq.) wurden nach folgender Sequenz in der SPPS umgesetzt: (**B3**) → ((**B4**)+(**B5**)) → (**B7**).

Das modifizierte Harz (**IBS001**) (0.2 mmol, 1 Äq.) wurde in Dichlormethan (3 mL) für 10 Minuten aufgequollen. <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>5</sub> (0.83 g, 1.0 mol, 43%, 5 Äq.) und Methansulfonsäure (65 μL, 1.0 mmol, 5 Äq.) wurde hinzugegeben und die Mischung für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließendes Absaugen des Lösungsmittels und exzessives Waschen des Harzes mit Dichlormethan lieferte das oxidierte Harz **IBS001Ox**, welche für die Beladungsbestimmung nach der Methode **D** genutzt werden konnte.

### Synthese des Katalysator-Harzes IBS002Ox ausgehend vom Polystyrol-Et-NH<sub>2</sub>-Harz.



Polystyrol-Et-NH<sub>2</sub>-Harz (85 mg, 0.10 mmol, 1.18 mmol/g, 1 Äq.), Natrium-5-carboxy-2-iodbenzolsulfonat (**1-30**) (105 mg, 300 μmol, 3 Äq.) und HATU (152 mg, 400 μmol, 4 Äq.) wurden nach folgender Sequenz in der SPPS umgesetzt: (**B3**) → ((**B4**)+(**B5**))<sub>m</sub> → ((**B4'**)+(**B5**)) → ((**B4**)+(**B5**))<sub>n</sub> → (**B8**) → (**B9**) → (**B7**). Für die unnatürliche Aminosäure (Fmoc-DAP(Boc)-OH (**1-35**)) wurde ebenfalls eine 0.5M Lösung in DMF hergestellt. Der Einbau dieser Aminosäure ist durch den Schritt **B4'** dargestellt.

Das modifizierte Harz (**IBS002**) (0.1 mmol, 1 Äq.) wurde in Dichlormethan (3 mL) für 10 Minuten aufgequollen.  ${}^n\text{Bu}_4\text{NHSO}_5$  (0.41 g, 0.50 mmol, 43% Gehalt, 5 Äq.) und Methansulfonsäure (33  $\mu\text{L}$ , 0.50 mmol, 5 Äq.) wurde hinzugegeben und die Mischung für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließendes Absaugen des Lösungsmittels und exzessives Waschen des Harzes mit Dichlormethan lieferte das oxidierte Harz **IBS002Ox**, welche für die Beladungsbestimmung nach der Methode **D** genutzt werden konnte.

Die weiteren Harze (**IBS003–IBS009**, ausgehend von 100  $\mu\text{mol}$  Polystyrol-Et-NH<sub>2</sub>-Harz) wurden nach der gleichen Vorschrift im Syntheseroboter hergestellt. Die Oxidation der jeweiligen Harze (**IBS003Ox–IBS009Ox**) konnte in Analogie zum gezeigten Beispiel durchgeführt werden (Tabelle 20).

Tabelle 20: Vom Polystyrol-Et-NH<sub>2</sub>-Harz ausgehend synthetisierte Peptide und deren theoretische und reale Beladung.

<i>Peptid</i>	<i>Harz</i>	<i>Sequenz</i> ( <i>Harz-C</i> $\rightarrow$ <i>N</i> )	<i>theoretische Beladung</i> ( <i>mmol/g</i> ) <sup>[a]</sup>	<i>reale Beladung</i> ( <i>mmol/g</i> ) <sup>[b]</sup>
<i>IBS001Ox</i>	Polystyrol-Et-NH <sub>2</sub>	AX	0.79	0.51
<i>IBS002Ox</i>	Polystyrol-Et-NH <sub>2</sub>	AAXAA-Ac	0.62	0.20
<i>IBS003Ox</i>	Polystyrol-Et-NH <sub>2</sub>	LIVXLFV-Ac	0.50	0.26
<i>IBS004Ox</i>	Polystyrol-Et-NH <sub>2</sub>	IVAXFAL-Ac	0.51	0.24
<i>IBS005Ox</i>	Polystyrol-Et-NH <sub>2</sub>	FLLIXPLPF-Ac	0.44	0.37
<i>IBS006Ox</i>	Polystyrol-Et-NH <sub>2</sub>	FVVAXVPFI-Ac	0.45	0.29
<i>IBS007Ox</i>	Polystyrol-Et-NH <sub>2</sub>	IPPAXLPIA-Ac	0.48	0.38
<i>IBS008Ox</i>	Polystyrol-Et-NH <sub>2</sub>	PAPLXALAA-Ac	0.49	0.34
<i>IBS009Ox</i>	Polystyrol-Et-NH <sub>2</sub>	PVPFXFIPF-Ac	0.44	0.29

[a] = bestimmt via Formel (1); [b] = bestimmt via Methode **D**; A = Alanin; V = Valin; I = Isoleucin; L = Leucin; F = Phenylalanin; P = Prolin; X = IBS-Präkatalysator.

#### III.5.1.4. Kalibriergeraden zur Reaktionsoptimierung und Beladungsbestimmung mit L-(-)-Borneol (1-11a) und Nonan-5-ol (1-11b)

Die folgenden Abbildungen zeigen die gemessenen Kalibriergeraden der zwei Edukte und ihrer Oxidationsprodukte. Dazu wurden jeweils acht Proben bekannter Konzentration auf der GC-FID vermessen. Das Integral der Fläche unter der Kurve des Signales wurde daraufhin gegen die Konzentration aufgetragen. Aus den Steigungen der Geraden wurden dann Korrekturfaktoren ermittelt. Für **1-11a/1-12a** ergab sich ein Korrekturfaktor von 1.03/1 und für **1-11b/1-12b** ein Korrekturfaktor von 1.08/1. Die Korrekturfaktoren wurden bei jeder Umsatz- bzw. Beladungsbestimmung mit den jeweiligen Integralen der

Fläche unter der Kurve verrechnet, um somit einen korrigierten Wert des Umsatzes zwischen Edukt und Produkt zu erhalten.

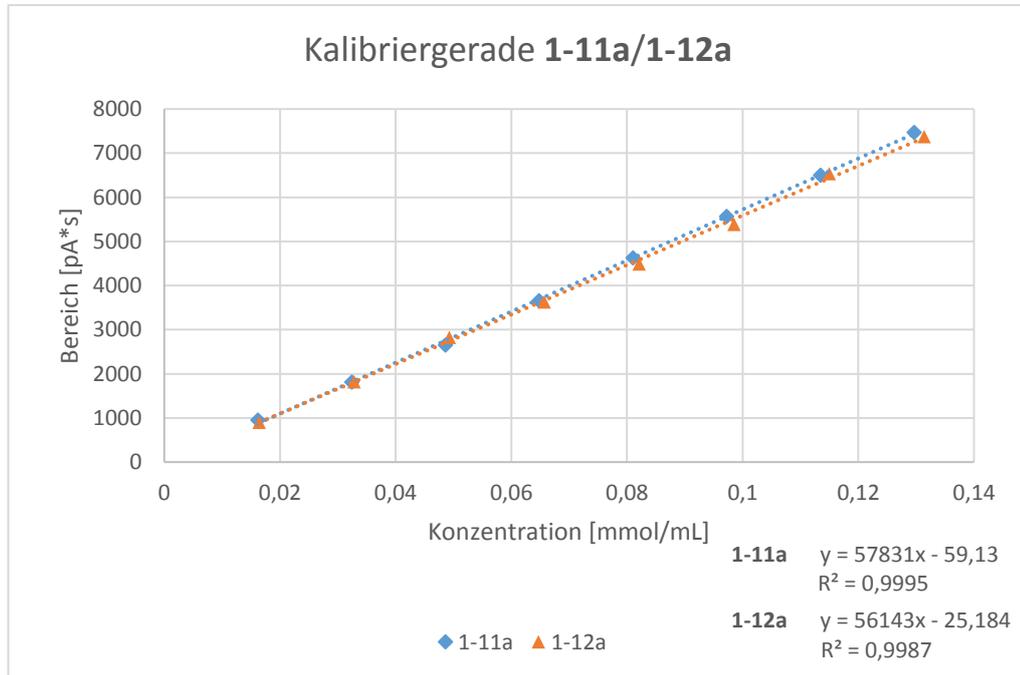


Abbildung 13: Kalibriergerade von L-(-)-Borneol (**1-11a**) und (1S,4S)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on (**1-12a**).

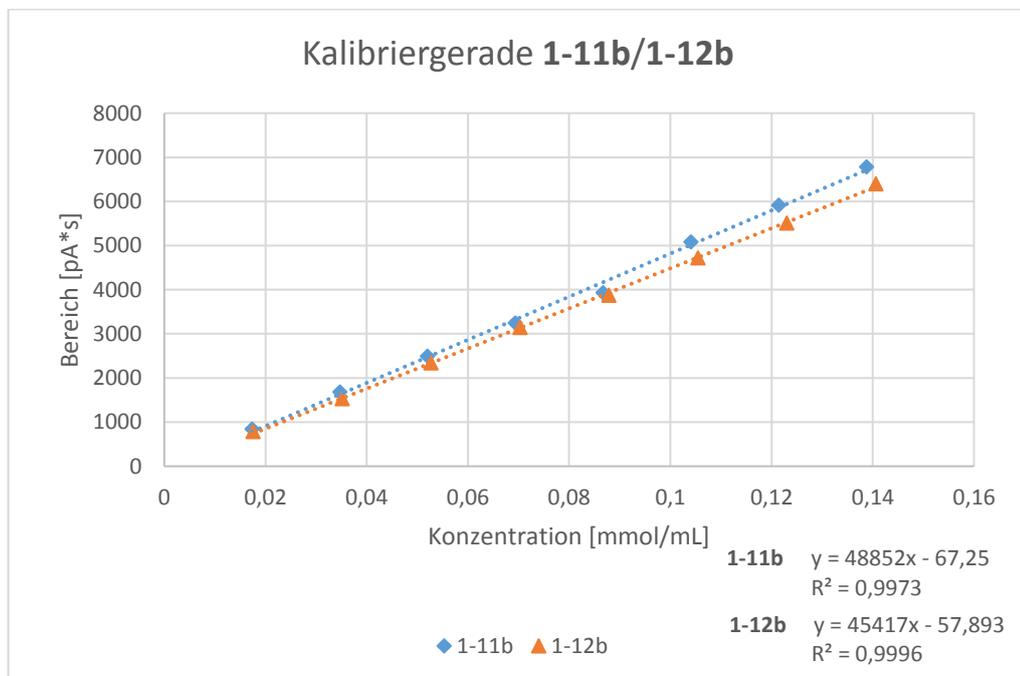
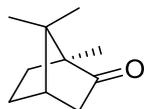


Abbildung 14: Kalibriergerade von Nonan-5-ol (**1-11b**) und Nonan-5-on (**1-12b**).

**III.5.1.5. Oxidation von sekundären und primären Alkoholen****(1*S*,4*S*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on (1-12a)**

152.23 g/mol

Die Umsetzung von L-(-)-Borneol (**1-11a**) (39 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 90:10) (1*S*,4*S*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]-heptan-2-on (**1-12a**) (30 mg, 0.20 mmol, 79%) nach Methode **A1** und (35 mg, 0.23 mmol, 91%) nach Methode **A2** (drei Stunden Reaktionszeit) als weißen Feststoff.

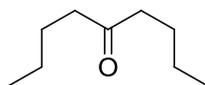
**DC:**  $R_f = 0.43$  (PE:EE 90:10) [CAM, DNPH].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.34 (dt,  $J = 18.2, 3.9$  Hz, 1H), 2.08 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.83 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.40 (ddd,  $J = 13.2, 9.4, 4.5$  Hz, 1H), 1.33 (ddd,  $J = 13.2, 9.4, 3.9$  Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 219.7, 57.8, 46.9, 43.5, 43.2, 30.1, 27.2, 19.9, 19.3, 9.4.

**LRMS** (EI): [m/z] 152.1 [M<sup>+</sup>].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein. <sup>[265]</sup>

**Nonan-5-on (1-12b)**

144.25 g/mol

Die Umsetzung von Nonan-5-ol (**1-11b**) (36 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 95:5) Nonan-5-on (**1-12b**) (25 mg, 0.18 mmol, 70%) nach Methode **A1** und (28 mg, 0.20 mmol, 79%) nach Methode **A2** (drei Stunden Reaktionszeit) als farbloses Öl.

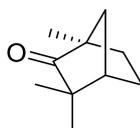
**DC:**  $R_f = 0.50$  (PE:EE 90:10) [DNPH].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 1.54 (dt,  $J = 15.0$ , 7.6 Hz, 4H), 1.30 (dq,  $J = 14.7$ , 7.4 Hz, 4H), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 211.8, 42.7, 26.2, 22.5, 14.0.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[266]</sup>

**(+)-Fenchon (1-12c)**



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$

152.23 g/mol

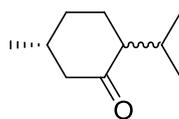
Die Umsetzung von (+)-Fenchol (39 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 90:10) (+)-Fenchon (**1-12c**) (31 mg, 0.20 mmol, 80%) nach Methode **A1** und (32 mg, 0.21 mmol, 85%) nach Methode **A2** (drei Stunden Reaktionszeit) als weißen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.37$  (PE:EE 90:10) [CAM, DNPH].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.15 – 2.11 (m, 1H), 1.78 (tdd,  $J = 8.7$ , 7.4, 6.3, 3.6 Hz, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 1.56 (dd,  $J = 12.7$ , 3.6 Hz, 1H), 1.52 (dd,  $J = 10.3$ , 1.8 Hz, 1H), 1.38 (tdd,  $J = 8.4$ , 7.2, 4.2 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.03 (s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 223.5, 54.3, 47.5, 45.5, 41.8, 32.0, 25.1, 23.5, 21.9, 14.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[267]</sup>

**Menthon (1-12d)**

154.25 g/mol

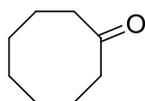
Die Umsetzung von (1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexanol (39 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 95:5) Menthon (**1-12d**) (12 mg, 80 μmol, 32%) nach Methode **A1** und (25 mg, 0.16 mmol, 65%) nach Methode **A2** (24 Stunden Reaktionszeit) als farbloses Öl und als Diastereomergemisch.

**DC:**  $R_f = 0.49$  (PE:EE 90:10) [DNPH].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 1.65 (m, 6H), 1.51 – 1.22 (m, 2H), 1.03 – 0.97 (m, 3H), 0.94 – 0.89 (m, 3H), 0.86 – 0.81 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 214.6, 212.5, 57.3, 56.1, 51.0, 48.2, 35.6, 34.5, 34.1, 29.6, 28.0, 27.1, 27.0, 26.1, 22.4, 21.6, 21.3, 21.0, 20.0, 18.9.

Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[268]</sup>

**Cyclooctanon (1-12e)**

126.20 g/mol

Die Umsetzung von Cyclooctanol (32 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 80:20) Cyclooctanon (**1-12e**) (23 mg, 0.18 mmol, 71%) nach Methode **A1** und (26 mg, 0.21 mmol, 83%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als farbloses Öl.

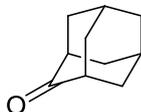
**DC:**  $R_f = 0.51$  (PE:EE 70:30) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.42 – 2.37 (m, 4H), 1.90 – 1.83 (m, 4H), 1.57 – 1.50 (m, 4H), 1.40 – 1.34 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 218.3, 42.1, 27.3, 25.8, 24.9.

Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[269]</sup>

### Adamantan-2-on (1-12f)



150.22 g/mol

Die Umsetzung von Adamantan-2-ol (38 mg, 0.25 mmol) in Aceton (0.5 mL, 0.5M) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 90:10) Adamantan-2-on (**1-12f**) (12 mg, 0.08 mmol, 32%) nach Methode **A2** (72 Stunden Reaktionszeit) als weißen Feststoff.

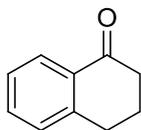
**DC:**  $R_f = 0.29$  (CH:EE 90:10) [DNPH].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.55 (br s, 2H), 2.11 – 1.90 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 218.3, 47.0, 39.3, 36.3, 27.5.

Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[268]</sup>

### 3,4-Dihydronaphthalen-1(2H)-on (1-12g)



146.19 g/mol

Die Umsetzung von 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-ol (37 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 80:20) 3,4-Dihydronaphthalen-1(2H)-on (**1-12g**) (30 mg, 0.21 mmol, 82%) nach Methode **A1** und (31 mg, 0.21 mmol, 85%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als gelbes Öl.

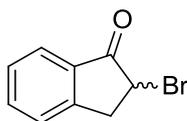
**DC:**  $R_f = 0.48$  (PE:EE 70:30) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.03 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 198.4, 144.6, 133.5, 132.8, 128.9, 127.3, 126.8, 39.3, 29.9, 23.4.

Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[270]</sup>

### 2-Brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (1-12h)



211.05 g/mol

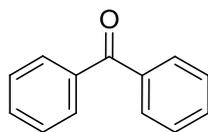
Die Umsetzung von *trans*-2-Brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ol (53 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 80:20) 2-Brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on (**1-12h**) (44 mg, 0.21 mmol, 84%) nach Methode **A1** und (44 mg, 0.21 mmol, 84%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als gelbes Öl.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.38 (PE:EE 70:30) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 4.65 (dd, *J* = 7.5, 3.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 18.1, 7.5 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 18.1, 3.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 199.6, 151.2, 136.1, 133.7, 128.4, 126.6, 125.2, 44.2, 38.1.

Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[271]</sup>

**Benzophenon (1-12s)**

182.28 g/mol

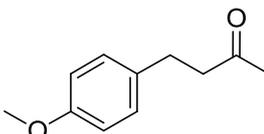
Die Umsetzung von Diphenylmethanol (46 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) Benzophenon (**1-12s**) (44.6 mg, 244  $\mu\text{mol}$ , 98%) nach Methode **A2** (drei Stunden Reaktionszeit) als weißen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.45$  (CH:EE 90:10) [UV].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.83 – 7.76 (m, 4H), 7.59 (tt,  $J = 7.1, 1.3$  Hz, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 4H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 196.8, 137.7, 132.5, 130.1, 128.4.

Die analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit den Literaturdaten.<sup>[272]</sup>

**4-(4-Methoxyphenyl)butan-2-on (1-12na)**

178.10 g/mol

Die Umsetzung von 4-(4-Methoxyphenyl)butan-2-ol (45 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 80:20) 4-(4-Methoxyphenyl)butan-2-on (**1-12na**) (33 mg, 0.19 mmol, 75%) nach Methode **A1** und (38 mg, 0.22 mmol, 86%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als farbloses Öl.

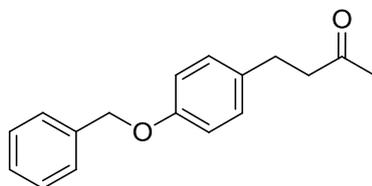
**DC:**  $R_f = 0.38$  (PE:EE 75:25) [UV].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.11 – 7.08 (m, 2H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.84 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.72 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.13 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 208.2, 158.1, 133.1, 129.3, 114.0, 55.4, 45.6, 30.2, 29.0.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[273]</sup>

#### 4-(4-(Benzyloxy)phenyl)butan-2-on (**1-12nb**)



254.32 g/mol

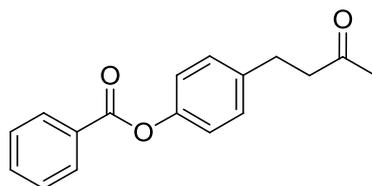
Die Umsetzung von 4-(4-(Benzyloxy)phenyl)-butan-2-ol (64 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 80:20) 4-(4-(Benzyloxy)phenyl)butan-2-on (**1-12nb**) (37 mg, 0.19 mmol, 58%) nach Methode **A1** und (50 mg, 0.20 mmol, 79%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als gelblichen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.38$  (PE:EE 70:30) [UV].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.45 – 7.29 (m, 5H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 2.76 – 2.69 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 208.2, 157.4, 137.3, 133.5, 129.4, 128.7, 128.0, 127.6, 115.1, 70.2, 45.6, 30.2, 29.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[274]</sup>

**4-(3-Oxobutyl)phenylbenzoat (1-12nc)**

268.31 g/mol

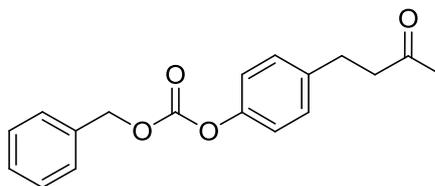
Die Umsetzung von 4-(3-Hydroxybutyl)phenylbenzoat (68 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 80:20) 4-(3-Oxobutyl)phenylbenzoat (**1-12nc**) (46 mg, 0.16 mmol, 69%) nach Methode **A1** und (57 mg, 0.21 mmol, 85%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als weißen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.49$  (PE:EE 70:30) [UV].

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.23 – 8.17 (m, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 2.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.15 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 207.7, 165.4, 149.4, 138.8, 133.7, 130.3, 129.7, 129.5, 128.7, 121.8, 45.2, 30.2, 29.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[275]</sup>

**Benzyl-(4-(3-oxobutyl)phenyl)carbonat (1-12nd)**

298.33 g/mol

Die Umsetzung von Benzyl-(4-(3-hydroxybutyl)phenyl)carbonat (75 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 85:15) Benzyl-(4-(3-oxobutyl)phenyl)carbonat (**1-12nd**) (61 mg, 0.21 mmol, 82%) nach Methode **A1** und (64 mg, 0.22 mmol, 86%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als weißen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.50$  (PE:EE 70:30) [UV].

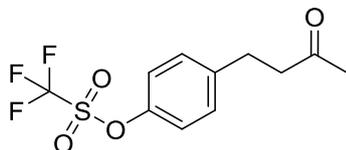
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.46 – 7.36 (m, 5H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.14 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 207.7, 153.9, 149.6, 139.0, 135.0, 129.5, 128.9, 128.8, 128.7, 121.1, 70.5, 45.2, 30.2, 29.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3040, 2993, 2950, 2931, 2894, 1746, 1704, 1509, 1253, 1016, 921, 700.

**HRMS** (FD): [m/z] 298.1193 (berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 298.1205 [ $\text{M}^+$ ]).

#### 4-(3-Oxobutyl)phenyltrifluormethanesulfonat (**1-12ne**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$

296.26g/mol

Die Umsetzung von 4-(3-Hydroxybutyl)phenyltrifluormethanesulfonat (75 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 80:20) 4-(3-Oxobutyl)phenyltrifluormethanesulfonat (**1-12ne**) (48 mg, 0.16 mmol, 63%) nach Methode **A1** und (61 mg, 0.21 mmol, 82%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.21$  (PE:EE 90:10) [UV].

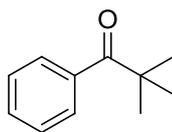
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 2.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.14 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 207.1, 148.1, 141.9, 130.3, 121.4, 118.9 (q,  $J = 320.9$  Hz), 44.8, 30.2, 29.0.

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -72.9$ .

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3007, 2930, 1716, 1501, 1417, 1204, 1132, 882, 605.

**HRMS** (FD): [m/z] 296.0330 (berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{F}_2\text{S}$ : 296.0330 [ $\text{M}^+$ ]).

**2,2-Dimethyl-1-phenylpropan-1-on (1-12i)**

162.23 g/mol

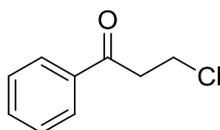
Die Umsetzung von 2,2-Dimethyl-1-phenylpropan-1-ol (**1-11i**) (41 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 90:10) 2,2-Dimethyl-1-phenylpropan-1-on (**1-12i**) (31 mg, 0.19 mmol, 76%) nach Methode **A1** und (40 mg, 0.24 mmol, 98%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.50$  (PE:EE 90:10) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 1.35 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 209.4, 138.8, 130.9, 128.2, 128.0, 44.4, 28.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[268]</sup>

**3-Chlor-1-phenylpropan-1-on (1-12j)**

168.62 g/mol

Die Umsetzung von 3-Chlor-1-phenylpropan-1-ol (43 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 80:20) Chlor-1-phenylpropan-1-on (**1-12j**) (35 mg, 0.21 mmol, 82%) nach Methode **A1** und (36 mg, 0.21 mmol, 84%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als gelben Feststoff.

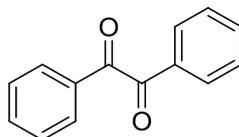
**DC:**  $R_f = 0.35$  (PE:EE 70:30) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 3.92 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.46 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 196.8, 136.5, 133.7, 128.9, 128.2, 41.4, 38.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[276]</sup>

### Benzil (1-12k)



212.24 g/mol

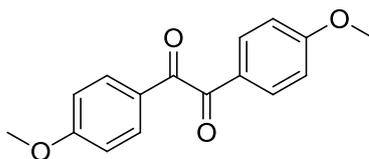
Die Umsetzung von Benzoin (53 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 90:10) Benzil (**1-12k**) (38 mg, 0.18 mmol, 72%) nach Methode **A1** und (47 mg, 0.22 mmol, 90%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als gelben Feststoff. Unter Nutzung von 1,2-Diphenylethan-1,2-diol (54 mg, 0.25 mmol) und Oxone<sup>®</sup> (0.25 g, 0.80 mmol, 3.2 Äq.) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 90:10) Benzil (**1-12k**) (39 mg, 0.19 mmol, 75%) nach Methode **A1** und (51 mg, 0.24 mmol, 97%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als gelber Feststoff erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.30$  (PE:EE 90:10) [UV].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.01 – 7.95 (m, 4H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 194.7, 135.0, 133.2, 130.0, 129.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[277]</sup>

**1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethan-1,2-dion (1-12o)**

270.28 g/mol

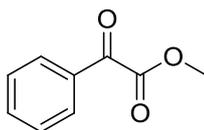
Die Umsetzung von 4,4'-Dimethoxybenzoin (68 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 80:20) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethan-1,2-dion (**1-12o**) (60 mg, 0.22 mmol, 89%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als gelben Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.16$  (CH:EE 90:10) [UV].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.97 – 7.89 (m, 4H), 6.97 – 6.93 (m, 4H), 3.86 (s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 193.6, 165.0, 132.4, 126.4, 114.4, 55.7.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[278]</sup>

**Methyl-2-oxo-2-phenylacetat (1-12p)**

164.16 g/mol

Die Umsetzung von Methyl-2-hydroxy-2-phenylacetat (41 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 90:10) Methyl-2-oxo-2-phenylacetat (**1-12p**) (27 mg, 0.16 mmol, 66%) nach Methode **A2** (drei Stunden Reaktionszeit) als leicht gelbes Öl.

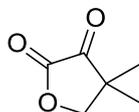
**DC:**  $R_f = 0.50$  (CH:EE 70:30) [UV].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 3.97 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 186.2, 164.2, 135.1, 132.6, 130.2, 129.0, 52.9.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[279]</sup>

#### 4,4-Dimethyldihydrofuran-2,3-dion (**1-12q**)



128.13 g/mol

Die Umsetzung von 3-Hydroxy-4,4-dimethyldihydrofuran-2(3*H*)-on (33 mg, 0.25 mmol) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 50:50) 4,4-Dimethyldihydrofuran-2,3-dion (**1-12q**) (21 mg, 0.16 mmol, 66%) nach Methode **A2** (drei Stunden Reaktionszeit) als weißen Feststoff.

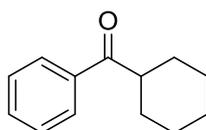
**DC:**  $R_f = 0.25$  (CH:EE 50:50) [UV].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.44 (s, 2H), 1.31 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 198.1, 160.5, 77.2, 42.0, 22.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[280]</sup>

#### Cyclohexyl(phenyl)methanon (**1-12l**)



188.27 g/mol

Die Umsetzung von Cyclohexyl(phenyl)methanol (47.1 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 90:10) Cyclohexyl(phenyl)methanon (**1-12l**) (44.5 mg, 236  $\mu\text{mol}$ , 95%) nach Methode **A1** und (45.2 mg, 240  $\mu\text{mol}$ , 96%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als farbloses Öl.

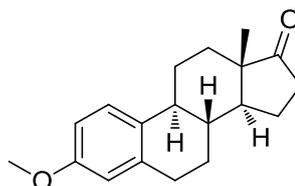
**DC:**  $R_f = 0.60$  (PE:EE 75:25) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 3.26 (tt, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 4H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.60 – 1.23 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 204.0, 132.8, 128.7, 128.5, 128.4, 45.8, 29.6, 26.1, 26.0.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[281]</sup>

### Estronmethylether (1-12r)



284.39 g/mol

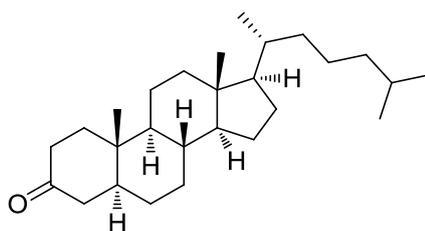
Die Umsetzung von 3-Methoxyestradiol (72 mg, 0.25 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 60:40) lieferte Estronmethylether (**1-12r**) (43 mg, 0.15 mmol, 61%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als weißen Feststoff.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.40 (CH:EE 70:30) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.54 – 2.47 (m, 1H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.98 – 1.93 (m, 1H), 1.67 – 1.40 (m, 6H), 0.91 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 220.9, 157.7, 137.8, 132.2, 126.4, 114.0, 111.7, 55.3, 50.6, 48.1, 44.1, 38.5, 36.0, 31.7, 29.8, 26.7, 26.1, 21.7, 14.0.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[282]</sup>

**5 $\beta$ -Cholestan-3-on (1-12m)**

386.65 g/mol

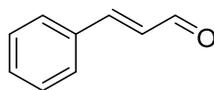
Die Umsetzung von 5 $\beta$ -Cholestan-3 $\alpha$ -ol (97 mg, 0.25 mmol) in Toluol (0.5 mL, 0.5M) lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) 5 $\beta$ -Cholestan-3-on (**1-12m**) (75 mg, 0.19 mmol, 78%) nach Methode **A2** (18 Stunden Reaktionszeit) als weißen Feststoff.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.20 (CH:EE 95:5) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.43 – 2.20 (m, 3H), 2.11 – 1.94 (m, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 1H), 1.61 – 0.92 (m, 28H), 0.86 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 0.76 – 0.68 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 212.2, 56.4, 54.0, 46.9, 44.9, 42.7, 40.1, 39.7, 38.7, 38.3, 36.3, 35.9, 35.8, 35.6, 31.9, 29.1, 28.4, 28.1, 24.4, 24.0, 22.9, 22.7, 21.6, 18.8, 12.2, 11.6.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[283]</sup>

**Zimtaldehyd (1-32e)**

132.16 g/mol

Zimtalkohol (**1-31e**) (33.5 mg, 250  $\mu$ mol, 1 Äq.) wurde in Acetonitril (500  $\mu$ L, 0.5M) gelöst und mit Katalysatorharz **IBS001Ox** (22.3 mg, 12.5  $\mu$ mol, 5 mol%), Oxone<sup>®</sup> (92.2 mg, 300  $\mu$ mol, 1.2 Äq.), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (34.0 mg, 100  $\mu$ mol, 40 mol%) und Natriumsulfat (107 mg, 750  $\mu$ mol, 3 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 18 Stunden bei 70 °C geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und der

Filterkuchen mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (CH:EE 90:10) gereinigt, um das Produkt **1-32e** (12.0 mg, 90.8  $\mu\text{mol}$ , 36%) zu erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.32$  (CH:EE 90:10) [UV].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.72 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 5.1, 2.0$  Hz, 3H), 6.73 (dd,  $J = 15.9, 7.7$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 193.8, 152.8, 134.2, 131.4, 129.3, 128.8, 128.6.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[284]</sup>

**(1*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-carbaldehyd (1-32f)**



150.22 g/mol

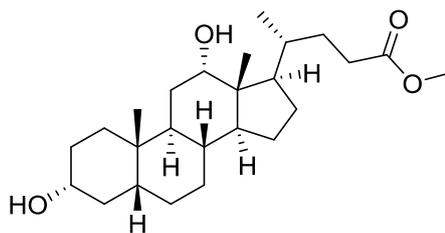
Myrtenol (**1-31f**) (38.1 mg, 250  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in Acetonitril (500  $\mu\text{L}$ , 0.5M) gelöst und mit Katalysatorharz **IBS001Ox** (22.3 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%), Oxone<sup>®</sup> (92.2 mg, 300  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äq.), Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (34.0 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 40 mol%) und Natriumsulfat (107 mg, 750  $\mu\text{mol}$ , 3 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 18 Stunden bei 70 °C geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und der Filterkuchen mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (CH:EE 90:10) gereinigt, um das Produkt **1-32f** (12.6 mg, 83.9  $\mu\text{mol}$ , 34%) zu erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (CH:EE 90:10) [UV].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.44 (s, 1H), 6.72 – 6.67 (m, 1H), 2.87 (td,  $J = 5.7, 1.5$  Hz, 1H), 2.63 – 2.47 (m, 3H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.05 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 0.74 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 191.4, 151.7, 147.8, 40.9, 38.3, 37.7, 33.2, 31.3, 25.8, 21.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[285]</sup>

**Methyldeoxycholat (1-36)**

406.61 g/mol

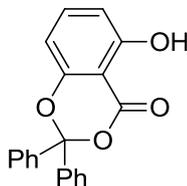
Deoxycholsäure (2.50 g, 6.37 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Methanol (10.6 mL, 0.6M) gelöst. Unter starkem Rühren wurde Acetylchlorid (226  $\mu\text{L}$ , 3.18 mmol, 0.5 Äq.) über einen Zeitraum von 5-10 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie durch die Zugabe von Wasser abgebrochen wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE:Aceton 2:1) gereinigt. Das Produkt **1-36** (1.83 g, 4.50 mmol, 71%) konnte als weißer Feststoff erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.30$  (PE:Aceton 2:1) [ $\text{KMnO}_4$ ].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.97 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (tt,  $J = 10.8, 4.5$  Hz, 1H), 2.36 (ddd,  $J = 15.1, 10.0, 5.0$  Hz, 1H), 2.22 (ddd,  $J = 15.7, 9.2, 6.7$  Hz, 1H), 1.87 – 1.49 (m, 16H), 1.44 – 1.32 (m, 6H), 1.28 – 1.22 (m, 2H), 1.16 – 1.02 (m, 2H), 0.96 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 174.8, 73.3, 71.9, 51.6, 48.4, 47.5, 46.7, 42.2, 36.6, 36.2, 35.4, 35.3, 34.3, 33.8, 31.2, 31.1, 30.7, 28.8, 27.6, 27.3, 26.3, 23.8, 23.3, 17.5, 12.9.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[286]</sup>

**III.5.2. Marinomycin A/B****III.5.2.1. Fragment A****5-Hydroxy-2,2-diphenyl-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-on (2-103)<sup>[183,193]</sup>**

318.32 g/mol

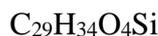
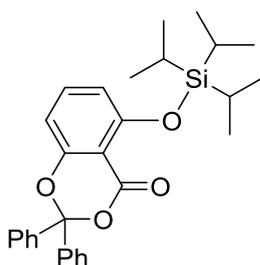
2,6-Dihydroxybenzoesäure (**2-102**) (3.00 g, 18.9 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dimethoxyethan (15.7 mL, 1.2M) vorgelegt. Benzophenon (4.47 g, 24.6 mmol, 1.3 Äq.) und DMAP (115 mg, 945  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) wurden hinzugegeben und die Reaktion wurde auf 0 °C gekühlt. Thionylchlorid (1.79 mL, 24.6 mmol, 1.3 Äq.) wurde tropfenweise hinzugegeben und die Reaktion für weitere 60 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt und noch 18 Stunden gerührt wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> und Diethylether abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EE 95:5) gereinigt. Umkristallisation der vereinten Fraktionen nach Entfernen des Lösungsmittels aus Pentan/Diethylether (170 mL, 9/1) lieferte das Produkt **2-103** (1.83 g, 5.75 mmol, 30%) als weißen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.19$  (CH:EE 95:5) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.16 (s, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 7H), 6.68 (dd,  $J = 8.2, 0.9$  Hz, 1H), 6.59 (dd,  $J = 8.5, 0.9$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 165.7, 161.6, 156.2, 139.3, 138.2, 129.6, 128.8, 126.6, 111.3, 107.7, 107.6, 101.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[193]</sup>

**2,2-Diphenyl-5-((triisopropylsilyloxy)-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxin-4-on (2-104)<sup>[183]</sup>**

474.66 g/mol

Das freie Phenol **2-103** (1.80 g, 5.65 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (28 mL, 0.2M) vorgelegt und mit 2,6-Lutidin (3.29 mL, 28.3 mmol, 5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise TIPS-Triflat (2.13 mL, 7.92 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben. Es wurde eine Stunde bei 0 °C und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> und Dichlormethan abgebrochen. Nach Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Abschließende Säulenchromatographie (CH:EE 95:5) lieferte das Produkt **2-104** (2.52 g, 5.31 mmol, 94%) als weißen Feststoff.

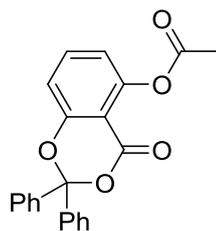
**DC:**  $R_f = 0.37$  (CH:EE 95:5) [UV].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.63 – 7.52 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 7H), 6.74 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 6.47 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H), 1.28 – 1.14 (m, 3H), 1.00 (d,  $J = 7.4$  Hz, 18H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 158.9, 158.1, 158.0, 140.2, 135.9, 129.0, 128.6, 126.6, 115.2, 109.7, 107.9, 105.8, 17.9, 13.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3092, 3065, 3033, 2945, 2888, 2866, 1748, 1607, 1578, 1492, 1472, 1455, 1385, 1368, 1318, 1249, 1204, 1184, 1081, 1062, 1034, 1012, 988, 959, 921, 909, 882, 846, 829, 805, 760, 743, 690, 670, 647, 634, 599, 567, 547.

**HRMS** (ESI): [m/z] 497.2129 (berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>4</sub>Si: 497.2119 [M+Na]<sup>+</sup>).

**4-Oxo-2,2-diphenyl-4H-benzo[*d*][1,3]dioxin-5-ylacetat (2-101)**<sup>[183]</sup>

360.37 g/mol

Das freie Phenol **2-103** (5.07 g, 15.9 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (159 mL, 0.1M) gelöst. Es wurde Pyridin (6.44 mL, 79.6 mmol, 5 Äq.) und DMAP (195 mg, 1.59 mmol, 10 mol%) hinzugegeben und die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Essigsäureanhydrid (2.71 mL, 28.7 mmol, 1.8 Äq.) wurde zugetropft und die Reaktion für 30 Minuten bei 0 °C und weitere 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und die zwei Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 80:20) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-101** (5.10 g, 14.2 mmol, 89%) als weißer Feststoff erhalten werden.

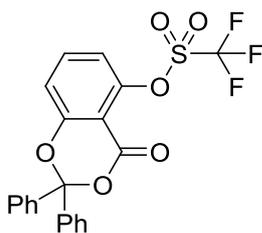
**DC:** R<sub>f</sub> = 0.29 (CH:EE 80:20) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.58 – 7.53 (m, 4H), 7.50 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 6H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 169.1, 158.1, 157.6, 151.8, 139.4, 136.4, 129.5, 128.7, 126.8, 118.0, 115.5, 109.0, 107.1, 21.1.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3112, 3094, 3066, 2972, 1737, 1617, 1472, 1449, 1336, 1318, 1269, 1193, 1099, 1059, 960, 907, 877, 820, 758.

**HRMS** (ESI): [m/z] 383.0889 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>5</sub>: 383.0890 [M+Na]<sup>+</sup>).

**4-Oxo-2,2-diphenyl-4H-benzo[*d*][1,3]dioxin-5-yltrifluormethanesulfonat (2-107)<sup>[183]</sup>**

450.38 g/mol

Das freie Phenol **2-103** (2.00 g, 6.28 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (31 mL, 0.2M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde Pyridin (2.54 mL, 31.4 mmol, 5 Äq.) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.37 mL, 8.17 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktion 60 Minuten bei 0 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde durch die Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 80:20) gereinigt, um das Produkt **2-107** (2.74 g, 6.07 mmol, 97%) als weißen Feststoff zu erhalten.

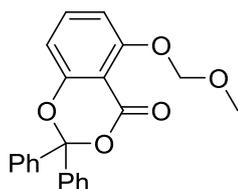
**DC:** R<sub>f</sub> = 0.26 (CH:EE 80:20) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.61 – 7.53 (m, 5H), 7.40 – 7.31 (m, 6H), 7.23 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 158.0, 157.0, 148.9, 138.8, 136.5, 129.7, 128.8, 126.8, 120.4, 118.2, 117.2, 109.6, 107.7.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -73.2.

Die analytischen Daten mit denen in der Literatur überein.<sup>[193]</sup>

**5-(Methoxymethoxy)-2,2-diphenyl-4H-benzo[*d*][1,3]dioxin-4-on (2-105)**

362.38 g/mol

Das freie Phenol **2-103** (1.30 g, 3.59 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (31 mL, 0.2M) vorgelegt und mit DIPEA (2.53 mL, 14.4 mmol, 4 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde auf 0 °C gekühlt, MOM-Chlorid (545 µL, 7.18 mmol, 2 Äq.) zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 80:20) gereinigt, um das Produkt **2-105** (1.18 g, 3.24 mmol, 90%) als weißen Feststoff zu erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.20$  (CH:EE 80:20) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

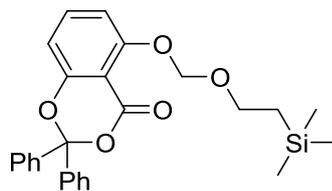
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.67 – 7.59 (m, 4H), 7.02 – 6.96 (m, 4H), 6.94 – 6.89 (m, 2H), 6.86 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 8.2, 0.9$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 8.5, 0.9$  Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.07 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 159.8, 158.4, 157.1, 140.7, 136.1, 129.2, 128.7, 127.0, 110.4, 109.9, 106.6, 106.4, 94.9, 56.1.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3063, 3031, 2961, 2934, 2906, 2850, 2828, 1741, 1607, 1583, 1476, 1449, 1406, 1372, 1320, 1285, 1249, 1203, 1180, 1153, 1096, 1066, 1052, 1030, 962, 920, 844, 804, 752, 695, 674, 649, 634, 565, 535, 499, 471, 440.

**HRMS** (ESI): [m/z] 385.1052 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>5</sub>: 385.1046 [M+Na]<sup>+</sup>).

**2,2-Diphenyl-5-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-on  
(2-106)**



448.59 g/mol

Das freie Phenol **2-103** (2.00 g, 6.28 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (31.0 mL, 0.2M) vorgelegt und mit DIPEA (4.42 mL, 25.1 mmol, 4 Äq.) versetzt. Es wurde auf 0 °C gekühlt und SEM-Chlorid (2.22 mL, 12.6 mmol, 2 Äq.) zugegeben und für 15 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktion 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Es wurde durch die Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 90:10) gereinigt, um das Produkt **2-106** (2.82 g, 6.09 mmol, 97%) als farbloses viskoses Öl zu erhalten.

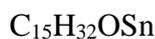
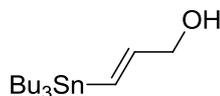
**DC:**  $R_f = 0.09$  (CH:EE 95:5) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.60 – 7.55 (m, 4H), 7.40 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 6H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 0.92 – 0.86 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 159.6, 158.1, 158.0, 139.9, 136.5, 129.2, 128.6, 126.7, 110.5, 109.9, 106.2, 105.8, 93.5, 67.1, 18.1, -1.3.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3090, 3064, 3032, 2953, 2897, 1745, 1607, 1583, 1476, 1450, 1411, 1373, 1321, 1283, 1246, 1204, 1181, 1152, 1097, 1056, 1030, 963, 937, 912, 857, 833, 804, 754, 693, 674, 649, 634, 615, 565, 537, 502, 472.

**HRMS** (ESI): [m/z] 471.1608 (berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>5</sub>Si: 471.1598 [M+Na]<sup>+</sup>).

**III.5.2.2. Fragment B****(E)-3-(Tributylstannyl)prop-2-en-1-ol (2-206)**

347.12 g/mol

**Methode A**<sup>[194]</sup>: In einem ausgeheizten Kolben wurde Tributylzinnhydrid (13 mL, 46 mmol, 1.3 Äq.) in trockenem Toluol (36 mL, 1M) vorgelegt. Zu dieser Mischung wurden Propargylalkohol (**2-205**) (2.0 g, 36 mmol, 1 Äq.) und AIBN (0.30 g, 1.8 mmol, 5 mol%) gegeben und die Reaktion für drei Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (CH:EE:NEt<sub>3</sub> 88:10:2) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-206** (1.9 g, 5.4 mmol, 15%) als farbloses Öl erhalten werden.

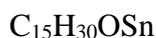
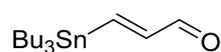
**Methode B**<sup>[195]</sup>: In einem ausgeheizten Kolben wurde Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (41 mg, 43 μmol, 0.25 mol%) in trockenem Dichlormethan (40 mL, 0.43M) vorgelegt. Es wurde Tricyclohexylphosphin (0.49 mL, 0.35 mmol, 20 Gew.% in Toluol, 2 mol%) zugegeben und die Reaktion wurde für 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden Propargylalkohol (**2-205**) (1.0 mL, 17 mmol, 1 Äq.) und Tributylzinnhydrid (5.3 mL, 20 mmol, 1.15 Äq.) hinzugefügt und die Mischung für weitere drei Stunden bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der verbliebene Rückstand mittels Säulenchromatographie (CH:EE 95:5) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-206** (3.4 g, 9.9 mmol, 57%) als farbloses Öl erhalten werden.

**DC**: R<sub>f</sub> = 0.10 (CH:EE 95:5) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.24 – 6.12 (m, 2H), 4.17 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 1.54 – 1.46 (m, 6H), 1.42 – 1.39 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 6H), 0.92 – 0.87 (m, 15H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 147.2, 128.5, 66.6, 29.2, 27.4, 13.8, 9.6.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[195]</sup>

**(E)-3-(Tributylstannyl)acrylaldehyd (2-207)**<sup>[197]</sup>

345.11 g/mol

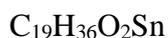
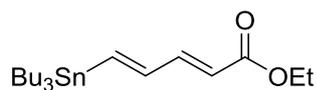
Der Allylkohol **2-206** (3.40 g, 9.79 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Aceton (122 mL, 0.08M) vorgelegt und mit Mangan(IV)oxid (18.9 g, 195 mmol, 20 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor über Celite<sup>®</sup> filtriert wurde. Es wurde mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rückstandes mittels Säulenchromatographie (CH:EE 97:3) lieferte den Aldehyd **2-207** (3.27 g, 9.48 mmol, 97%) als schwach gelbes Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.50 (CH:EE 95:5) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 19.2, 7.5 Hz, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 6H), 1.36 – 1.27 (m, 6H), 1.06 – 0.96 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 193.8, 163.3, 147.8, 29.1, 27.4, 13.8, 10.0.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[287]</sup>

**(2E,4E)-Ethyl-5-(tributylstannyl)penta-2,4-dienoat (2-209)**

415.20 g/mol

Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (568 mg, 14.2 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl, 1.5 Äq.) in trockenem THF (21 mL) wurde Ethyl-2-(diethoxyphosphoryl)acetat (**2-208**) (3.19 g, 14.2 mmol, 1 Äq.), gelöst in trockenem THF (10 mL), bei 0 °C langsam zugetropft. Zu dieser Suspension wurde bei 0 °C der Aldehyd **2-207** (3.27 g, 9.48 mmol, 1 Äq.), gelöst in trockenem THF (10 mL), zugegeben und die Reaktion für weitere vier Stunden bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (CH:EE 100:4) lieferte das Produkt (3.69 g, 8.89 mmol, 94%) als gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.51$  (CH:EE 95:5) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

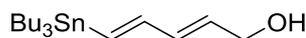
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.18 (ddd,  $J = 15.4, 10.2, 0.6$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 6.65 (ddd,  $J = 18.7, 10.2, 0.6$  Hz, 1H), 5.80 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 6H), 1.35 – 1.26 (m, 9H), 0.99 – 0.85 (m, 15H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 167.5, 147.3, 146.5, 144.4, 120.1, 60.4, 29.2, 27.4, 14.5, 13.8, 9.8.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2955, 2924, 2871, 2851, 1714, 1625, 1463, 1271, 1208, 1148, 1098, 1005, 869, 786.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  417.1807 (berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Sn}$ : 417.1810  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**(2E,4E)-5-(Tributylstannyl)penta-2,4-dien-1-ol (2-210)**<sup>[198]</sup>



373.16 g/mol

Der Ester **2-209** (2.80 g, 6.74 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (14 mL, 0.48M) vorgelegt und auf  $-78$  °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde DIBAL-H (15.7 mL, 18.9 mmol, 1.2M in Toluol, 2.8 Äq.) mit einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 40 Minuten zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde für weitere 30 Minuten bei  $-78$  °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> (85 mL, 4.5 mL/mmol DIBAL-H) beendet und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Glycerin (4 mL, 0.2 mL/mmol DIBAL-H) wurde hinzugegeben und die Mischung für 16 Stunden stark gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 85:15) gereinigt. Dies lieferte den Alkohol **2-210** (2.30 g, 6.16 mmol, 91%) als gelbes Öl.

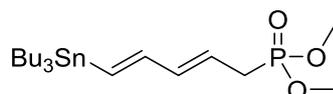
**DC:**  $R_f = 0.27$  (CH:EE 80:20) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.54 (dd, *J* = 18.7, 10.0 Hz, 1H), 6.28 – 6.21 (m, 2H), 5.79 (dt, *J* = 15.2, 5.9 Hz, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 2H), 1.53 – 1.48 (m, 6H), 1.34 – 1.28 (m, 7H), 0.92 – 0.87 (m, 15H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 146.1, 135.3, 134.8, 130.9, 63.5, 29.2, 27.4, 13.8, 9.7.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[198]</sup>

**Dimethyl-((2*E*,4*E*)-5-(tributylstannyl)penta-2,4-dien-1-yl)phosphonat (2-201)**



C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>PSn

465.20 g/mol

Zu einer Suspension von NBS (124 mg, 697 μmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (2.7 mL) wurde bei -20 °C Dimethylsulfid (42.6 μL, 981 μmol, 1.83 Äq.), gelöst in Dichlormethan (670 μL), über fünf Minuten zugetropft. Die Lösung wurde für weitere 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor eine Lösung des Alkohols **2-210** (200 mg, 536 μmol, 1 Äq.) in Dichlormethan (383 μL) langsam zugetropft wurde. Die Reaktion wurde 30 Minuten gerührt, dabei wurde dem Kältebad kein zusätzliches Kältemittel zugefügt, wodurch sich die Temperatur während der Reaktion langsam erhöhen konnte. Nach vollem Umsatz des Startmaterials wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die organische Phase wurden mit Wasser (3x) und ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Toluol (1.80 mL, 0.3M) gelöst und mit Trimethylphosphit (319 μL, 2.70 mmol, 5 Äq.) versetzt und im abgeschlossenen Rundkolben bei 110 °C für 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Reinigung des erhaltenen Rückstands mittels Säulenchromatographie (DCM:MeOH 98:2) lieferte das Phosphonat **2-201** (125 mg, 269 μmol, 50% über zwei Stufen) als gelb-oranges Öl.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.24 (DCM:MeOH 98:2) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.64 – 6.38 (m, 1H), 6.24 – 6.11 (m, 2H), 5.58 (dt, *J* = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.68 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 1.52 – 1.45 (m, 5H), 1.35 – 1.26 (m, 7H), 0.95 – 0.87 (m, 15H).

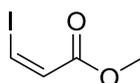
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 145.98 (d, *J* = 4.6 Hz), 138.63 (d, *J* = 14.8 Hz), 134.50 (d, *J* = 4.4 Hz), 120.57 (d, *J* = 12.4 Hz), 52.9, 52.9, 29.58 (d, *J* = 139.9 Hz), 29.1, 27.3, 13.8, 9.7.

**<sup>31</sup>P-NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 29.6.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2954, 2923, 2871, 2850, 1639, 1563, 1462, 1417, 1400, 1376, 1340, 1253, 1183, 1026, 999, 960, 874, 847, 809, 752, 690, 657, 595, 532, 511, 452.

**HRMS** (ESI): [m/z] 489.1561 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>NaO<sub>3</sub>PSn: 489.1554 [M+Na]<sup>+</sup>).

#### Methyl-(Z)-3-iodacrylat (**2-213**)<sup>[203]</sup>



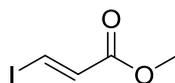
211.99 g/mol

Natriumiodid (13.3 g, 88.5 mmol, 1.5 Äq.) wurde in Essigsäure (35 mL, 1.69M) vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde Methylpropiolat (**2-212**) (5.25 mL, 59.0 mmol, 1 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 16 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (60 mL) und Diethylether (60 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit KOH-Lösung<sub>(aq)</sub> (200 mL, 3M) neutralisiert und anschließend mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Produkt **2-213** (11.3 g, 52.3 mmol, 89%) konnte ohne weitere Reinigung verwendet werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 165.1, 129.7, 95.1, 51.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[203]</sup>

**Methyl-(*E*)-3-iodacrylat (2-214)**<sup>[203]</sup>

211.99 g/mol

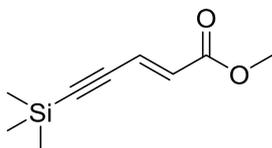
Methyl-(*Z*)-3-iodacrylat (**2-213**) (11.2 g, 52.8 mmol, 1 Äq.) wurde in Benzol (29.5 mL, 1.79M) gelöst und bei Raumtemperatur mit Iodwasserstoffsäure (1.05 mL, 57% in Wasser, 7.93 mmol, 15 mol%) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung bei 80 °C für vier Tage gerührt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Diethylether verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Es wurde bis zur Entfärbung der organischen Phase mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Pentan:Et<sub>2</sub>O 20:1 → 10:1) lieferte das isomerisierte Produkt **2-214** (7.48 g, 35.3 mmol, 67%) als farbloses Öl.

DC: R<sub>f</sub> = 0.36 (PE:Et<sub>2</sub>O 10:1) [UV].

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.89 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 164.8, 136.3, 99.7, 52.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[203]</sup>

**Methyl-(*E*)-5-(trimethylsilyl)pent-2-en-4-inoat (2-215)**<sup>[203]</sup>

182.29 g/mol

Methyl-(*E*)-3-iodacrylat (**2-214**) (7.38 g, 34.8 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem, entgastem THF (87 mL, 0.4M) gelöst. Bei 0 °C wurden zu dieser Lösung PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

(244 mg, 348  $\mu\text{mol}$ , 1 mol%), Kupfer(I)iodid (66.3 mg, 348  $\mu\text{mol}$ , 1 mol%), Triethylamin (9.65 mL, 69.6 mmol, 2 Äq.) und Trimethylsilylacetylen (4.82 mL, 34.8 mmol, 1 Äq.) in dieser Reihenfolge zugegeben. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und für 16 Stunden gerührt. Die Mischung wurde über Kieselgel filtriert und solange mit PE:Et<sub>2</sub>O (20:1) nachgewaschen (200-300 mL), bis das Filtrat farblos war. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE:Et<sub>2</sub>O 20:1  $\rightarrow$  10:1) gereinigt. Das Produkt **2-215** (5.95 g, 32.6 mmol, 94%) konnte als gelbes Öl erhalten werden.

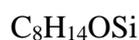
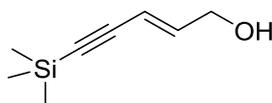
**DC:**  $R_f = 0.4$  (PE:Et<sub>2</sub>O 20:1) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 6.74 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 0.21 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 166.4, 130.9, 125.3, 105.2, 101.4, 52.0, -0.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[203]</sup>

**(E)-5-(Trimethylsilyl)pent-2-en-4-in-1-ol (2-216)**<sup>[203]</sup>



154.28 g/mol

Der Methylester **2-215** (3.00 g, 16.5 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (34 mL, 0.48M) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde DIBAL-H (38.4 mL, 46.1 mmol, 1.2M in Toluol, 2.8 Äq.) über 40 Minuten *via* Spritzenpumpe zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion noch weitere 40 Minuten bei -78 °C gerührt, bevor durch die Zugabe von ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> (200 mL, 4.5 mL/mmol DIBAL-H) abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Es wurde Glycerin (10 mL, 0.2 mL/mmol DIBAL-H) zugegeben und die Emulsion für 16 Stunden stark gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des erhaltenen Rückstandes mittels Säulenchromatographie (CH:EE 80:20) lieferte den Alkohol **2-216** (2.28 g, 14.8 mmol, 90%) als farbloses Öl.

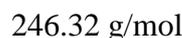
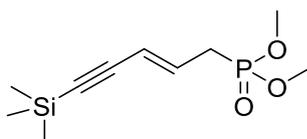
DC:  $R_f = 0.09$  (CH:EE 90:10) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.31 (dt,  $J = 16.0, 5.1$  Hz, 1H), 5.77 (dt,  $J = 16.0, 1.9$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 5.1, 1.9$  Hz, 2H), 1.44 (s, 1H), 0.19 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 143.0, 110.6, 103.1, 95.5, 63.0, 0.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[203]</sup>

**Dimethyl-(*E*)-(5-(trimethylsilyl)pent-2-en-4-in-1-yl)phosphonat (2-202)**



Zu einer Suspension von NBS (1.50 g, 8.43 mmol, 1.3 Äq.) in Dichlormethan (32 mL) wurde bei  $-20$  °C Dimethylsulfid (515  $\mu\text{L}$ , 11.9 mmol, 1.83 Äq.), gelöst in Dichlormethan (8 mL), über fünf Minuten zugetropft. Die Lösung wurde für weitere 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor eine Lösung des Alkohols **2-216** (1.00 g, 6.48 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan (4.63 mL) langsam zugetropft wurde. Die Reaktion wurde 30 Minuten gerührt, dabei wurde dem Kältebad kein zusätzliches Kältemittel zugefügt, wodurch sich die Temperatur während der Reaktion langsam erhöhen konnte. Nach vollem Umsatz des Startmaterials wurde die Reaktion durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die organische Phase wurden mit Wasser (3x) und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Toluol (22 mL, 0.3M) gelöst und mit Trimethylphosphit (7.68 mL, 65 mmol, 10 Äq.) versetzt und im abgeschlossenen Rundkolben bei  $110$  °C für 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Reinigung des erhaltenen Rückstands mittels Säulenchromatographie (EE) lieferte das Phosphonat **2-202** (1.56 g, 6.34 mmol, 98% über zwei Stufen) als gelbes Öl.

DC:  $R_f = 0.43$  (DCM:MeOH 95:5) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.16 – 6.05 (m, 1H), 5.65 (ddt, *J* = 15.8, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.68 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 0.17 (s, 9H).

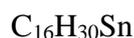
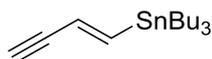
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 133.31 (d, *J* = 12.3 Hz), 114.98 (d, *J* = 15.8 Hz), 102.83 (d, *J* = 5.3 Hz), 95.23 (d, *J* = 2.9 Hz), 53.0, 52.9, 30.32 (d, *J* = 140.4 Hz), 0.0.

**<sup>31</sup>P-NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 27.8.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2956, 2901, 2853, 2173, 2136, 1461, 1403, 1249, 1184, 1081, 1023, 956, 914, 838, 810, 759, 700, 652, 604, 539, 451, 415.

**HRMS** (ESI): [m/z] 269.0737 (berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NaO<sub>3</sub>PSi: 269.0733 [M+Na]<sup>+</sup>).

**(*E*)-But-1-en-3-in-1-yltributylstannan (2-218)**<sup>[204]</sup>



341.13 g/mol

In trockenem THF (9.10 mL) wurde Trimethylsilyldiazomethan (2.67 mL, 5.35 mmol, 2M in Diethylether, 1.5 Äq.) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Es wurde *n*-Butyllithium (1.93 mL, 4.81 mmol, 2.5M in Hexan, 1.35 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Der Aldehyd **2-207** (1.23 g, 3.56 mmol, 1 Äq.), gelöst in THF (4.6 mL), wurde langsam zugetropft und danach die Reaktion für 60 Minuten bei -78 °C gerührt, bevor auf 0 °C aufgewärmt und für weitere 30 Minuten gerührt wurde. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und in einen Scheidetrichter überführt. Es wurde mit Diethylether (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des erhaltenen Rückstandes mittels Säulenchromatographie (PE) lieferte das terminale Alkin **2-218** (715 mg, 2.10 mmol, 59%) als farbloses Öl.

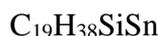
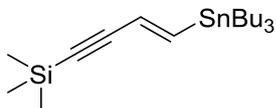
**DC:** R<sub>f</sub> = 0.58 (CH) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6.99 (d, *J* = 19.9 Hz, 1H), 5.99 – 5.89 (m, 1H), 2.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.59 – 1.42 (m, 6H), 1.31 (h, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.99 – 0.83 (m, 15H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 149.6, 124.7, 84.1, 75.6, 29.1, 27.4, 13.8, 9.8.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[204]</sup>

**(E)-Trimethyl(4-(tributylstannyl)but-3-en-1-in-1-yl)silan (2-204)**



413.31 g/mol

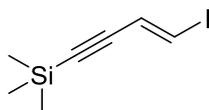
Das terminale Alkin **2-218** (200 mg, 586  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem THF (5.9 mL, 0.1M) vorgelegt und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Zu dieser Mischung wurde *n*-Butyllithium (281  $\mu\text{L}$ , 703  $\mu\text{mol}$ , 2.5M in Hexan, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktion für eine Stunde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde TMS-Chlorid (89.9  $\mu\text{L}$ , 703  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äq.) zugegeben und für eine weitere Stunde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, bevor die Reaktion auf Raumtemperatur aufgewärmt und weitere 16 Stunden gerührt wurde. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des erhaltenen Rückstandes mittels Säulenchromatographie (CH) lieferte das Produkt **2-204** (236 mg, 571  $\mu\text{mol}$ , 97%) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.60$  (CH) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.94 (d,  $J = 19.9$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 19.9$  Hz, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 6H), 1.35 – 1.25 (m, 6H), 0.96 – 0.85 (m, 15H), 0.19 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 148.7, 125.9, 105.5, 92.5, 29.2, 27.4, 13.8, 9.8, 0.1.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[288]</sup>

**(E)-(4-Iodbut-3-en-1-in-1-yl)trimethylsilan (2-203)**

250.15 g/mol

Eine Lösung des Vinylstannan **2-204** (200 mg, 483  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) in trockenem Dichlormethan (4.8 mL, 0.1M) wurde auf 0 °C gekühlt. Elementares Iod (0.1M in Dichlormethan) wurde solange zugetropft, bis sich die Reaktionsmischung bei der Zugabe nicht mehr entfärbte und eine beständige pinke Färbung von mindestens 60 Sekunden vorhanden war. Die Reaktion wurde danach sofort durch die Zugabe von ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (PE) das Vinyljodid **2-203** als schwach-gelbes Öl. Das Produkt (93 mg, 0.37 mmol, 77%) wurde unter Argon-Atmosphäre und Lichtausschluss bei -20 °C gelagert.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (CH) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

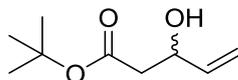
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.89 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 0.19 (s, 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 125.3, 103.5, 96.9, 91.6, -0.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3059, 2958, 2924, 2899, 2162, 2102, 1691, 1558, 1408, 1249, 1178, 1060, 1015, 926, 836, 758, 721, 700, 635, 514, 429.

**HRMS** (APCI):  $[m/z]$  249.9670 (berechnet für  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ISi}$ : 249.9669 [ $\text{M}^+$ ]).

## III.5.2.3. Polyketid-Baustein

**(rac)-tert-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat ((rac)-2-502)**<sup>[208]</sup>

172.22 g/mol

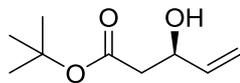
In einem ausgeheizten Kolben wurde Diisopropylamin (23.0 mL, 164 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem THF (213 mL, 0.7M) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde *n*-Butyllithium (91.1 mL, 164 mmol, 1.8M in Hexan, 1.1 Äq.) zugegeben und für eine halbe Stunde bei -78 °C gerührt. Es wurde *tert*-Butylacetat (**2-501**) (20.0 mL, 149 mmol, 1 Äq.) zugegeben und für eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt. Abschließend wurde Acrolein (11.5 mL, 164 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und erneut eine Stunde bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum fraktionierend destilliert. Dabei konnte das Produkt **(rac)-2-502** (12.2 g, 70.8 mmol, 48%) als farbloses Öl erhalten werden.

**Siedepunkt:** 72 °C – 74 °C (3 mbar).**DC:** R<sub>f</sub> = 0.28 (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

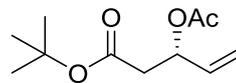
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.31 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dt, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.49 (dddd, *J* = 9.9, 5.3, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.51 (dd, *J* = 16.2, 3.8 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 16.2, 8.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171.8, 139.1, 115.3, 81.6, 69.2, 42.3, 28.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[210]</sup>

**(R)-tert-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat ((R)-2-502)<sup>[210]</sup> // (S)-tert-Butyl-3-acetoxypent-4-enoat ((S)-2-502a)<sup>[210]</sup>**

172.22 g/mol



214.26 g/mol

In einem ausgeheizten Kolben wurde (*rac*)-*tert*-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat ((*rac*)-**2-502**) (12.2 g, 70.8 mmol, 1 Äq) in Pentan (242 ml, 0.3M) gelöst. Es wurde nacheinander pulverförmiges 4Å Molekularsieb (12.1 g, 170 mg/mmol Substrat), PS Amano Lipase (7.8 g, 110 mg/mmol Substrat) und Vinylacetat (19.7 ml, 212 mmol, 3 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 30°C für drei Stunden gerührt und anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der niedrigste Druck betrug dabei 40 mbar bei einer Temperatur von 45 °C. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch (CH:EE 95:5 → 70:30) gereinigt. Es konnte (*R*)-*tert*-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat ((*R*)-**2-502**) (5.98 g, 34.7 mmol, 49%, 99% *ee*) und (*S*)-*tert*-Butyl-3-acetoxypent-4-enoat ((*S*)-**2-502a**) (7.47 g, 34.9 mmol, 49%) als farblose Öle isoliert werden.

**DC ((R)-2-502):** R<sub>f</sub> = 0.28 (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR ((R)-2-502)** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.31 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dt, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.49 (dddd, *J* = 9.8, 5.3, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.51 (dd, *J* = 16.2, 3.8 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 16.2, 8.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR ((R)-2-502)** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171.8, 139.1, 115.3, 81.6, 69.2, 42.3, 28.3.

**HPLC ((R)-2-502)** (CHIRALPAK IA; Flussrate: 0.8 mL/min; Heptan:Ethanol = 95:5; 220 nm; *S*-Enantiomer ((*S*)-**2-502**): t<sub>r</sub> = 8.93 min, *R*-Enantiomer((*R*)-**2-502**): t<sub>r</sub> = 10.19 min) = 99% *ee*.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[210]</sup>

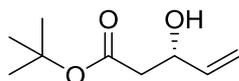
**DC ((S)-2-502a):** R<sub>f</sub> = 0.50 (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR ((S)-2-502a)** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.89 – 5.82 (m, 1H), 5.66 – 5.61 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 10.5, 1.1 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR ((S)-2-502a)** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 169.9, 169.1, 135.4, 117.4, 81.2, 71.2, 40.9, 28.2, 21.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[210]</sup>

**(S)-tert-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat ((S)-2-502)**<sup>[209]</sup>



172.22 g/mol

(S)-tert-Butyl-3-acetoxypent-4-enoat ((S)-2-502a) (7.40 g, 34.5 mmol, 1 Äq.) wurde in Methanol (60 mL, 0.48M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde Kaliumcarbonat (9.53 g, 69.0 mmol, 2 Äq.) dazugegeben und die Suspension für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung mittels Säulenchromatographie (CH:EE 80:20) lieferte das Produkt (S)-2-502 (5.49 g, 31.9 mmol, 92%, 95% *ee*) als farbloses Öl.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.28 (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.31 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.14 (dt, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.49 (dddd, *J* = 9.8, 5.3, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.51 (dd, *J* = 16.2, 3.8 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 16.2, 8.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171.8, 139.1, 115.3, 81.6, 69.2, 42.3, 28.3.

**HPLC** (CHIRALPAK IA; Flussrate: 0.8 mL/min; Heptan:Ethanol = 95:5; 220 nm; S-Enantiomer((S)-2-502): *t<sub>r</sub>* = 8.93 min, R-Enantiomer((R)-2-502): *t<sub>r</sub>* = 10.19 min) = 95% *ee*.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[210]</sup>

**(S)-tert-Butyl-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)pent-4-enoat ((S)-2-503)<sup>[210]</sup> // (R)-tert-Butyl-3-((tert-butyldimethylsilyloxy)pent-4-enoat ((R)-2-503)<sup>[210]</sup>**



286.48 g/mol

(S)-tert-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat ((S)-2-502) (5.47 g, 31.8 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem DMF (32 mL, 1M) vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurden Imidazol (6.49 g, 95.3 mmol, 3 Äq.) und TBS-Chlorid (7.18 g, 47.6 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser und Dichlormethan abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EE 95:5) gereinigt. Es konnte das Produkt (S)-2-503 (8.89 g, 31.1 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Ausgehend von (R)-tert-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat ((R)-2-502) (6.07 g, 34.5 mmol, 1 Äq.) konnte nach der gleichen Vorschrift das Produkt (R)-2-503 (9.78 g, 34.2 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten werden. Die analytischen Daten sind für beide Verbindungen identisch.

**DC:**  $R_f = 0.58$  (CH:EE 90:10) [ $\text{KMnO}_4$ ].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.84 (ddd,  $J = 16.8, 10.4, 6.2$  Hz, 1H), 5.21 (dt,  $J = 17.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.05 (dt,  $J = 10.4, 1.3$  Hz, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 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), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.5, 140.7, 114.5, 80.6, 71.0, 45.0, 28.3, 26.0, 18.3, -4.2, -4.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[210]</sup>

**(S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal** ((S)-2-504)<sup>[210]</sup> // **(R)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal** ((R)-2-504)<sup>[210]</sup>



$C_{11}H_{22}O_2Si$

214.38 g/mol

**(S)-tert-Butyl-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enoat** ((S)-2-503) (5.50 g, 19.2 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (192 mL, 0.1M) gelöst und auf -78°C gekühlt. Nachfolgend wurde DIBAL-H (17.6 mL, 21.1mmol, 1.2M in Toluol, 1.2 Äq.) mit einer Spritzenpumpe über 30 Minuten zugetropft und anschließend die Reaktionsmischung für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Ethylacetat (20 mL) und ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> (80 mL, 4.5 mL/mmol DIBAL-H) abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Glycerin (3.5 mL, 0.2 mL/mmol DIBAL-H) wurde hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 16 Stunden heftig gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan (3x) wurde die vereinte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) konnte das Produkt **(S)-2-504** (3.49 g, 15.8 mmol, 82%) als gelbliche Flüssigkeit erhalten werden.

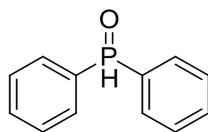
Ausgehend von **(R)-tert-Butyl-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enoat** ((R)-2-503) (2.00 g, 6.35 mmol, 1 Äq.) konnte nach der gleichen Vorschrift das Produkt **(R)-2-504** (1.29 g, 6.02 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten werden. Die analytischen Daten sind für beide Verbindungen identisch.

**DC:**  $R_f = 0.62$  (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.78 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.88 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 5.8$  Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J = 17.1, 1.4$  Hz, 1H), 5.12 (dt,  $J = 10.4, 1.4$  Hz, 1H), 4.70 – 4.62 (m, 1H), 2.61 (ddd,  $J = 15.7, 6.8, 2.7$  Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J = 15.7, 5.0, 2.2$  Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (2x s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 201.5, 140.0, 114.9, 69.4, 51.3, 25.7, 18.1, -4.4, -5.0.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[210]</sup>

**Diphenylphosphinoxid (2-506)**

202.19 g/mol

Chlordiphenylphosphin (**2-505**) (15 mL, 79.6 mmol, 1 Äq.) wurde in 1M Salzsäure (100 mL) gegeben und für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> und ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. So konnte das Produkt **2-506** (15.1 g, 74.5 mmol, 94%) als weißer Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten werden.

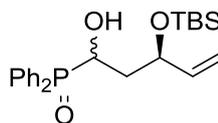
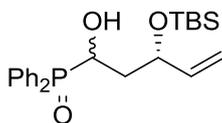
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.47 (s, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 4H), 7.56 (tq, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 132.71 (d, *J* = 2.8 Hz), 131.51 (d, *J* = 101.6 Hz), 130.85 (d, *J* = 11.5 Hz), 129.03 (d, *J* = 12.9 Hz).

<sup>31</sup>P-NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.5.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[289]</sup>

**((3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypent-4-en-1-yl)diphenylphosphinoxid ((*S*)-2-507)<sup>[157]</sup> // **((3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypent-4-en-1-yl)diphenylphosphinoxid ((*R*)-2-507)<sup>[157]</sup>****



416.57 g/mol

Der Aldehyd (*S*)-**2-504** (5.99 g, 23.5 mmol, 1.03 Äq.) wurde in trockenem THF (57 mL, 0.4M) gelöst und Diphenylphosphinoxid (**2-506**) (4.61 g, 22.8 mmol, 1 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktion wurde 18 Stunden unter Rückfluss (80 °C) erhitzt. Anschließend wurde das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (DCM/EE 4:6) gereinigt. Somit konnte das Additionsprodukt **(S)-2-507** (8.97 g, 21.5 mmol, 94%, d.r. 56:44) als weißer Feststoff erhalten werden.

Ausgehend vom Aldehyd **(R)-2-504** (9.90 g, 46.2 mmol, 1 Äq.) und Diphenylphosphinoxid **(2-506)** (9.10 g, 45.0 mmol, 0.97 Äq.) konnte nach der gleichen Vorschrift das Additionsprodukt **(R)-2-507** (16.0 g, 38.4 mmol, 83%, d.r. 55:45) als weißer Feststoff erhalten werden. Die analytischen Daten sind für beide Verbindungen identisch.

**DC:**  $R_f = 0.28$  (DCM:EE 4:6) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.01 – 7.76 (m, 4H), 7.58 – 7.40 (m, 6H), 5.90 – 5.68 (m, 1H), 5.32 – 5.01 (m, 2H), 4.86 – 4.65 (m, 1H), 4.63 – 4.42 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.17 – 1.68 (m, 2H), 0.88 – 0.82 (m, 9H), 0.09 – -0.00 (m, 6H).

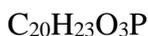
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 140.7, 139.2, 132.4, 132.3, 132.0, 131.7, 131.7, 131.7, 131.6, 128.7, 128.6, 128.4, 128.4, 115.4, 115.4, 75.3, 75.2, 72.4, 72.3, 70.3, 69.7, 68.4, 67.8, 37.9, 36.5, 26.0, 25.9, 18.2, -3.9, -4.5, -4.6, -5.2.

**$^{31}\text{P-NMR}$**  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 31.0, 30.6$ .

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[157]</sup>

**((6S)-2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphinoxid ((S)-2-508)<sup>[157]</sup> //**

**((6R)-2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphinoxid ((R)-2-508)<sup>[157]</sup>**



342.37 g/mol

Das Additionsprodukt **(S)-2-507** (8.97 g, 21.5 mmol, 1 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (532 mg, 2.80 mmol, 13 mol%) wurden in Methanol (215 mL, 0.1M) gemischt und für 2.5 Stunden bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 2,2-Dimethoxypropan (67.5 mL, 538 mmol, 25 Äq.) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden bei einem Druck von 330 mbar und 45 °C rotiert. Anschließend wurde mit Dichlormethan verdünnt

und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM:MeOH 95:5) konnte der (*S*)-Polyketid-Baustein (**S**)-**2-508** (7.14 g, 20.8 mmol, 97%, d.r. 56:44) als weißer Feststoff erhalten werden.

Ausgehend vom Additionsprodukt (**R**)-**2-507** (9.90 g, 46.2 mmol, 1 Äq.) konnte nach der gleichen Vorschrift der (*R*)-Polyketid-Baustein (**R**)-**2-508** (12.6 g, 36.8 mmol, 97%, d.r. 55:45) als weißer Feststoff erhalten werden. Die analytischen Daten sind für beide Verbindungen identisch.

**DC:**  $R_f = 0.64$  (DCM:MeOH 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

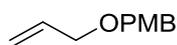
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.97 – 7.78 (m, 4H), 7.58 – 7.40 (m, 6H), 5.86 – 5.69 (m, 1H), 5.26 – 5.03 (m, 2H), 5.00 – 4.70 (m, 1H), 4.58 – 4.19 (m, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 1.57 – 1.33 (m, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 140.3, 137.9, 137.6, 132.7, 132.6, 132.5, 132.4, 132.4, 132.2, 132.1, 131.8, 131.8, 131.5, 131.5, 131.4, 128.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 116.1, 115.8, 114.6, 101.8, 101.8, 99.7, 99.7, 70.2, 70.2, 68.9, 68.3, 67.7, 67.7, 65.5, 64.9, 31.0, 30.6, 29.9, 29.4, 25.1, 24.7, 19.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[157]</sup>

### III.5.2.4. Modifizierter Polyketid-Baustein

#### 1-((Allyloxy)methyl)-4-methoxybenzen (**2-510**)



178.23 g/mol

Natriumhydrid (1.28 g, 32.0 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl, 1.6 Äq.) wurde in trockenem THF (60 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Suspension wurde (4-Methoxyphenyl)methanol (**2-509**) (2.82 g, 20.0 mmol, 1 Äq.), gelöst in THF (8 mL), zugegeben und das Kältebad für 30 Minuten entfernt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und Allylbromid (5.19 mL, 60.0 mmol, 3 Äq.) und TBAI (376 mg, 1.00 mmol, 5 mol%) sukzessiv zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf

Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Es wurden 100 mL Dichlormethan und 50 mL Wasser (vorsichtig) dazugegeben. Nach exzessivem Durchmischen wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (CH:EE 90:10 → 80:20) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-510** (3.56 g, 20.0 mmol, quant.) als leicht gelbes Öl erhalten werden.

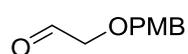
**DC:**  $R_f = 0.33$  (CH:EE 90:10) [CAM].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 5.95 (ddt,  $J = 17.2, 10.4, 5.6$  Hz, 1H), 5.30 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.20 (ddt,  $J = 10.4, 1.8, 1.3$  Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.81 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 159.4, 135.0, 130.6, 129.5, 117.1, 114.0, 71.9, 71.0, 55.4.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[290]</sup>

### 2-((4-Methoxybenzyl)oxy)acetaldehyd (**2-511**)



180.20 g/mol

1-((Allyloxy)methyl)-4-methoxybenzen (**2-510**) (3.56 g, 20.0 mmol, 1 Äq.) wurde in einer Mischung aus trockenem Dichlormethan/Methanol (300 mL, 0.07M, 5/1) vorgelegt. Triethylamin (2.77 mL, 20.0 mmol, 1 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt. Es wurde Ozon durch die Reaktionsmischung geleitet, bis eine Blaufärbung erkennbar war (45 min). Anschließend wurde so lange Sauerstoff durch die Reaktionslösung geleitet, bis die entstandene Blaufärbung verblasste. Es wurde Dimethylsulfid (11.5 mL, 156 mmol, 7.8 Äq.) hinzugefügt und 30 Minuten bei -78 °C gerührt, daraufhin wurde die Kühlung entfernt und eine Stunde gerührt. Die Reaktion wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> (50 mL, 1 Gew.%) versetzt und die entstandenen Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 90:10 → 70:30 →

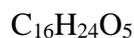
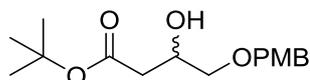
50:50) konnte der Aldehyd **2-511** (2.45 g, 13.6 mmol, 68%) als hellgelbe Flüssigkeit erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.42$  (CH:EE 60:40) [ $\text{KMnO}_4$ ].

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.71 (t,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 6.93 – 6.88 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.06 (d,  $J = 0.9$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[291]</sup>

**(rac)-tert-Butyl-3-hydroxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanoat ((rac)-2-512)**



296.36 g/mol

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (1.25 mL, 8.95 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem THF (10.6 mL, 0.7M) wurde bei  $-78$  °C *n*-Butyllithium (3.58 mL, 8.95 mmol, 2.5M in Hexan, 1.2 Äq.) zugegeben und die Mischung für 30 Minuten ohne Kühlung gerührt. Danach wurde erneut auf  $-78$  °C gekühlt und *tert*-Butylacetat (**2-501**) (1.00 mL, 7.46 mmol, 1 Äq.) zugetropft. Nach der Zugabe wurde die Reaktion für eine Stunde bei  $-78$  °C gerührt, bevor der Aldehyd **2-511** (1.48 g, 8.20 mmol, 1.1 Äq.) langsam hinzugegeben wurde. Die Reaktion wurde weitere 90 Minuten bei  $-78$  °C gerührt, bevor bei dieser Temperatur ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> zugegeben und auf Raumtemperatur aufgewärmt wurde. Die Mischung wurde mit Diethylether (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des verbliebenen Rückstandes mittels Säulenchromatographie (CH:EE 70:30) lieferte das Produkt **(rac)-2-512** (1.64 g, 5.53 mmol, 74%) als leicht gelbliches Öl.

**DC:**  $R_f = 0.50$  (CH:EE 50:50) [CAM].

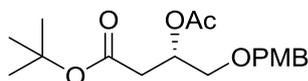
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.00 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.44 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 171.7, 159.5, 130.2, 129.5, 114.0, 81.3, 73.2, 73.1, 67.5, 55.4, 39.5, 28.3.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3467, 3003, 2977, 2930, 2859, 1723, 1612, 1513, 1367, 1245, 1151, 1033, 819, 754.

**HRMS** (ESI): [m/z] 319.1507 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>5</sub>: 319.1516 [M+Na]<sup>+</sup>).

***tert*-Butyl-(*S*)-3-acetoxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanoat ((*S*)-2-512a)**



338.40 g/mol

Das Racemat (*rac*)-2-512 (4.10 g, 13.8 mmol, 1 Äq.) wurde in Pentan (47 mL, 0.3M) vorgelegt. Anschließend wurde nacheinander 4Å Molekularsieb (2.29 g, 165 mg/mmol Substrat), PS Amano Lipase (1.53 g, 110 mg/mmol Substrat) und Vinylacetat (3.84 mL, 41.5 mmol, 3 Äq.) zugegeben und der Reaktionskolben in ein auf 30 °C vorgeheiztes Wasserbad gestellt. Die Reaktion wurde fünf Stunden bei 30 °C gerührt, bevor über Celite<sup>®</sup> filtriert wurde. Es wurde mit Pentan nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der verbliebene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 90:10) gereinigt. Somit konnte das Produkt (*S*)-2-512a (1.57 g, 4.64 mmol, 34%) als farbloses Öl erhalten werden.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.50 (CH:EE 50:50) [CAM].

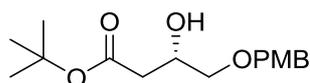
**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -6.3 (c = 1.0, DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 5.36 (dq, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56 (dd, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 170.3, 169.6, 159.5, 130.1, 129.5, 114.0, 81.1, 73.0, 70.2, 69.6, 55.4, 37.6, 28.2, 21.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2977, 2934, 2910, 2865, 1730, 1612, 1512, 1367, 1233, 1154, 1033, 819, 757.

**HRMS** (ESI): [m/z] 361.1620 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>6</sub>: 361.1622 [M+Na]<sup>+</sup>).

**(S)-tert-Butyl-3-hydroxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanoat ((S)-2-512)**

296.36 g/mol

Das Acetat **(S)-2-512a** (1.57 g, 4.64 mmol, 1 Äq.) wurde in Methanol (10 mL, 0.48M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde Kaliumcarbonat (1.28 g, 9.27 mmol, 2 Äq.) zugegeben und die Suspension für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Wasser und Ethylacetat wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung des Rückstand mittels Säulenchromatographie (CH:EE 70:30) konnte der Alkohol **(S)-2-512** (1.35 g, 4.56 mmol, 98%) als gelbliches Öl erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (CH:EE 70:30) [CAM].

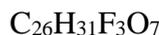
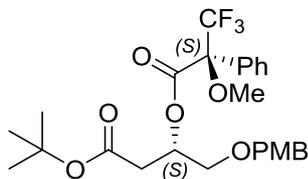
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.00 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.44 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 171.7, 159.5, 130.2, 129.5, 114.0, 81.3, 73.2, 73.1, 67.5, 55.4, 39.5, 28.3.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3467, 3003, 2977, 2930, 2859, 1723, 1612, 1513, 1367, 1245, 1151, 1033, 819, 754.

**HRMS** (ESI): [m/z] 319.1507 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>5</sub>: 319.1516 [M+Na]<sup>+</sup>).

**HPLC** (CHIRALPAK IA; Flussrate: 1 mL/min; Heptan:Ethanol = 90:10; 220 nm; *R*-Enantiomer (**(R)-2-512**):  $t_r = 9.994$  min, *S*-Enantiomer(**(S)-2-512**):  $t_r = 11.120$  min) = 96% *ee*.

***tert*-Butyl-(*S*)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-(((*S*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoyl)oxy)butanoat (**2-513**)**

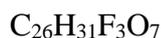
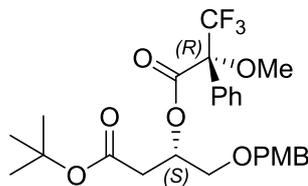
512.52 g/mol

Der Alkohol (**S**)-**2-512** (40.0 mg, 134  $\mu$ mol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (2 mL, 0.06M) vorgelegt. Es wurden DCC (86.3 mmol, 418  $\mu$ mol, 3.1 Äq.), DMAP (51.1 mg, 418  $\mu$ mol, 3.1 Äq.) und (*S*)-MTPA (98.0 mg, 418  $\mu$ mol, 3.1 Äq.) zugesetzt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 90:10  $\rightarrow$  80:20) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-513** (52.0 mg, 101  $\mu$ mol, 75%) als semikristalliner Feststoff erhalten werden.

DC:  $R_f = 0.47$  (CH:EE 70:30) [CAM].

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.71 – 5.63 (m, 1H), 4.51 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.63 (dd,  $J = 16.6, 7.8$  Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J = 16.6, 5.2$  Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

***tert*-Butyl-(*S*)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-(((*R*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoyl)oxy)butanoat (2-514)**

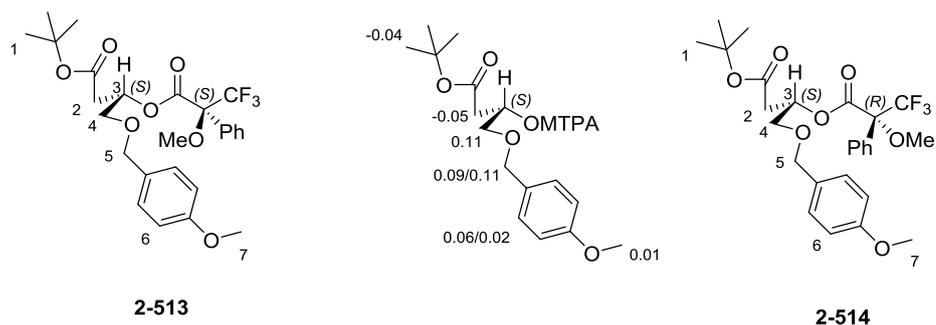


512.52 g/mol

Der Alkohol (*S*)-**2-512** (40.0 mg, 134  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (2 mL, 0.06M) vorgelegt. Es wurden DCC (86.3 mmol, 418  $\mu\text{mol}$ , 3.1 Äq.), DMAP (51.1 mg, 418  $\mu\text{mol}$ , 3.1 Äq.) und (*R*)-MTPA (98.0 mg, 418  $\mu\text{mol}$ , 3.1 Äq.) zugesetzt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 90:10  $\rightarrow$  80:20) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-514** (51.5 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , 74%) als semikristalliner Feststoff erhalten werden.

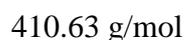
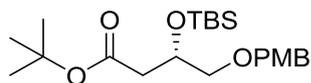
**DC:**  $R_f = 0.47$  (CH:EE 70:30) [CAM].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.55 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.71 – 5.64 (m, 1H), 4.40 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (dd,  $J = 10.7, 5.7$  Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (dd,  $J = 10.7, 4.4$  Hz, 1H), 2.68 – 2.64 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Tabelle 21: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Verbindungen **2-513** und **2-514**.

Proton-Nr.:	$\delta$ S-Ester ( <b>2-513</b> )[ppm]	$\delta$ R-Ester ( <b>2-514</b> )[ppm]	$\Delta\delta^{SR} (= \delta_S - \delta_R)$ [ppm]
1	1.38	1.42	-0.04
2	2.61	2.66	-0.05
3	5.67	5.67	0
4	3.64	3.53	0.11
5a	4.51	4.40	0.11
5b	4.44	4.35	0.09
6a	7.22	7.16	0.06
6b	6.86	6.84	0.02
7	3.54	3.53	0.01

**tert-Butyl-(S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanoat ((S)-2-515)**



Der Alkohol (**S**)-**2-512** (1.35 g, 4.56 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem DMF (4.6 mL, 1M) vorgelegt. Nacheinander wurden Imidazol (930 mg, 13.7 mmol, 3 Äq.) und TBS-Chlorid (1.03 g, 6.83 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Destilliertes Wasser wurde hinzugegeben und mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) konnte das Produkt (**S**)-**2-515** (1.69 g, 4.10 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC:  $R_f = 0.42$  (CH:EE 90:10) [CAM].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -11.7$  ( $c = 1.0$ , DCM).

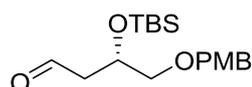
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.33 – 4.19 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (dd,  $J = 9.6, 5.4$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 9.6, 5.9$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 15.3, 5.1$  Hz, 1H), 2.37 (dd,  $J = 15.3, 7.0$  Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 170.9, 159.3, 130.6, 129.4, 113.9, 80.4, 74.0, 73.1, 68.7, 55.4, 41.7, 28.3, 26.0, 18.2, -4.3, -4.7.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2954, 2929, 2902, 1730, 1513, 1463, 1366, 1247, 1156, 1082, 1037, 829, 775.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  433.2393 (berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NaO}_5\text{Si}$ : 433.2381  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(S)-3-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butanal ((S)-2-516)**



$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$

338.52 g/mol

Der Ester **(S)-2-515** (1.61 g, 3.92 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (39 mL, 0.1M) vorgelegt. Bei  $-78$  °C wurde DIBAL-H (3.59 mL, 4.31 mmol, 1.2M in Toluol, 1.1 Äq.) über 30 Minuten zugetropft und anschließend für eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> (20 mL, 4.5 mL/mmol DIBAL-H) abgebrochen und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Daraufhin wurde Glycerin (1 mL, 0.2 mL/mmol DIBAL-H) zugegeben und die Reaktion über Nacht exzessiv gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 90:10 → 85:5) konnte der Aldehyd **(S)-2-516** (1.09 g, 3.22 mmol, 82%) als gelbliche Flüssigkeit erhalten werden.

**DC**:  $R_f = 0.20$  (CH:EE 90:10)  $[\text{KMnO}_4]$ .

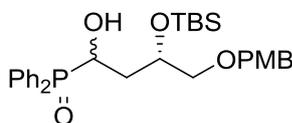
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -12.5$  ( $c = 1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.79 (dd, *J* = 2.6, 2.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (tt, *J* = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 15.9, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 15.9, 6.6, 2.7 Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 201.6, 159.4, 130.2, 129.4, 114.0, 73.9, 73.2, 67.5, 55.4, 49.2, 25.9, 18.2, -4.3, -4.8.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[292]</sup>

**((3*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxy-4-((4-methoxybenzyl)oxy)butyl)diphenyl-phosphinoxid ((*S*)-2-517)**



C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>O<sub>5</sub>PSi

540.71 g/mol

Der Aldehyd (*S*)-2-516 (1.08 g, 3.20 mmol, 1.03 Äq.) wurde in trockenem THF (8 mL, 0.4M) vorgelegt. Es wurde Diphenylphosphinoxid (**2-506**) (628 mg, 3.11 mmol, 1 Äq.) zugegeben und die Reaktion unter Rückfluss (80 °C) über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (DCM:EE 6:4) gereinigt. Das Additionsprodukt (*S*)-2-517 (1.61 g, 2.98 mmol, 96%, d.r. 50:50) konnte als farbloses viskoses Öl erhalten werden.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.15 (DCM:EE 6:4) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

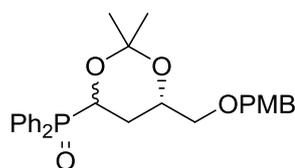
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.95 – 7.80 (m, 4H), 7.57 – 7.41 (m, 6H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 3.80 (2x s, 3H), 3.50 – 3.37 (m, 2H), 2.29 – 2.04 (m, 1H), 1.89 – 1.50 (m, 2H), 0.84 (2x s, 9H), 0.04 – 0.00 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] = 159.5, 159.4, 132.4, 132.3, 132.0, 131.7, 131.7, 130.1, 129.9, 129.5, 129.5, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 114.0, 74.1, 73.2, 73.2, 71.2, 71.1, 70.5, 70.4, 60.5, 55.4, 35.4, 34.4, 26.0, 25.9, 21.2, 18.2, 18.1, 14.4, -4.4, -4.4, -4.7, -5.0.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3197, 3059, 2952, 2927, 2854, 1587, 1512, 1437, 1245, 1172, 1095, 832, 748, 721., 693, 536.

**HRMS** (ESI): [m/z] 541.2548 (berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>P: 541.2534 [M+H]<sup>+</sup>).

**((6S)-6-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphinoxid ((S)-2-518)**



C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub>P

466.51 g/mol

Das Additionsprodukt **(S)-2-517** (1.61 g, 2.98 mmol, 1 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (73.6 mg, 387  $\mu$ mol, 13 mol%) wurden in Methanol gelöst und bei 40 °C für 2.5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 2,2-Dimethoxypropan (9.34 mL, 74.4 mmol, 25 Äq.) gelöst. Die Reaktion wurde bei 45 °C und 330 mbar unter vermindertem Druck für zwei Stunden rotiert. Anschließend wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Es wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM:EE 50:50  $\rightarrow$  0:100) den modifizierten (*S*)-Polyketid-Baustein **(S)-2-518** (1.42 g, 2.91 mmol, 98%, d.r. 50:50) als farbloses viskoses Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.14 (DCM:EE 6:4) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.58 – 7.42 (m, 6H), 7.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 4.84 – 4.64 (m, 1H), 4.53 – 4.38 (m, 2H), 4.19 – 3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45 – 3.27 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.45 (2x s, 3H), 1.36 (2x s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [ppm] = 159.4, 132.7, 132.6, 132.5, 132.4, 132.2, 132.1, 132.1, 132.1, 132.0, 131.5, 131.5, 131.5, 131.4, 130.3, 129.5, 128.6, 128.5, 128.5,

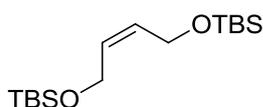
128.4, 128.4, 128.3, 113.9, 101.9, 101.8, 99.7, 99.6, 73.2, 73.1, 73.1, 72.0, 68.9, 68.8, 68.3, 66.4, 66.3, 65.7, 65.1, 55.4, 29.9, 27.9, 26.6, 24.8, 24.6, 19.3.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3057, 2988, 2936, 2910, 2861, 2837, 1512, 1437, 1373, 1244, 1171, 1100, 1030, 835, 746, 721, 694, 511.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  489.1802 (berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NaO}_5\text{P}$ : 489.1802  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

### III.5.2.5. Fragment C

**(Z)-2,2,3,3,10,10,11,11-Octamethyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodec-6-en (2-302a)**<sup>[213]</sup>



316.63 g/mol

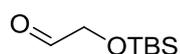
(Z)-But-2-en-1,4-diol (**2-302**) (4.28 mL, 50 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem DMF (100 mL, 0.5M) vorgelegt. Imidazol (16.3 g, 240 mmol, 4.8 Äq.) wurde hinzugegeben und die Mischung auf 0 °C gekühlt, bevor TBS-Chlorid (18.8 g, 125 mmol, 2.5 Äq.) dazu gegeben wurde und die Reaktion für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> und Ethylacetat wurden hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rückstandes mittels Säulenchromatographie (CH:EE 99:1) lieferte das Produkt **2-302a** (15.8 g, 49.9 mmol, quant.) als farbloses Öl.

**DC**:  $R_f = 0.24$  (CH:EE 98:2)  $[\text{KMnO}_4]$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.55 (t,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 4.23 (d,  $J = 3.7$  Hz, 4H), 0.90 (s, 18H), 0.07 (s, 12H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 130.4, 59.8, 26.1, 18.5, -5.0.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[213]</sup>

**2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)acetaldehyd (2-303)<sup>[214]</sup>**

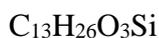
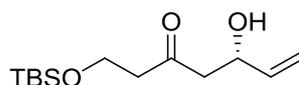
174.31 g/mol

Durch eine Lösung des internen Alkens **2-302a** (3.95 g, 12.5 mmol, 1 Äq.) in Dichlormethan (74 mL, 0.17M) wurde bei -78 °C Ozon geleitet. Nach etwa 20 Minuten trat eine Blaufärbung der Lösung ein, woraufhin solange Sauerstoff durch die Reaktionsmischung geleitet wurde, bis die Blaufärbung verblasste. Triphenylphosphin (3.83 g, 14.6 mmol, 1.17 Äq.) wurde zugegeben und die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Es wurden noch 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck größtenteils entfernt wurde. Der verbliebene Rückstand wurde im Vakuum destillativ gereinigt. Somit konnte der Aldehyd **2-303** (3.52 g, 20.2 mmol, 81%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

**Siedepunkt:** 79 °C (40 mbar).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.70 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[214]</sup>

**(*S*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxyhept-6-en-3-on (2-304)**

258.43 g/mol

In trockenem THF (45 mL) wurde Diisopropylamin (1.80 mL, 12.9 mmol, 1.1 Äq.) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Es wurde *n*-Butyllithium (5.14 mL, 12.9 mmol, 2.5M in Hexan, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 30 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wurde erneut auf -78 °C gekühlt und (*S*)-Polyketid-Baustein (**(*S*)-2-508** (4.00 g, 11.7 mmol, 1 Äq.), gelöst in THF (27 mL), zugegeben. Die tiefrote Lösung wurde für eine Stunde bei -78 °C gerührt, bevor der Aldehyd **2-303** (2.65 g, 15.2 mmol, 1.3 Äq.), gelöst in THF (18 mL), zugetropft wurde. Die resultierende gelb-orangene

Lösung wurde für 1.5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Zu der entstandenen Suspension wurde Kalium-*tert*-butanolat (1.79 g, 15.2 mmol, 1.3 Äq.) in einer Portion zugegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung verfärbte sich während dieser Zeit dunkelorange. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Salzsäure<sub>(aq)</sub> (2M, 3x) bis zur vollständigen Hydrolyse des Enolethers gewaschen. Die vereinte salzsaure wässrige Phase wurde erneut mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 75:25) gereinigt, wodurch das Produkt **2-304** (2.22 g, 8.59 mmol, 74%) als gelbes Öl isoliert werden konnte.

**DC:**  $R_f = 0.41$  (CH:EE 50:50) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -16.2$  ( $c = 1.0$ , DCM).

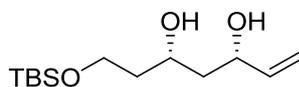
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.86 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.29 (dt,  $J = 17.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.58 (dddt,  $J = 9.9, 5.2, 3.5, 1.4$  Hz, 1H), 3.90 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.81 – 2.55 (m, 5H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (2x s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 210.5, 139.2, 115.1, 68.7, 58.9, 50.1, 46.6, 26.0, 18.4, -5.3.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3454, 2954, 2929, 2885, 2857, 1708. 1253, 1088, 923, 832, 774.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  281.1545 (berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NaO}_3\text{Si}$ : 281.1543 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>).

**(3*S*,5*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hept-1-en-3,5-diol (2-305)**



260.45 g/mol

Das  $\beta$ -Hydroxyketon **2-304** (2.03 g, 7.86 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Methanol/THF (79 mL, 0.1M, 1/4) gelöst und auf  $-78$  °C gekühlt. Es wurde Diethylmethoxyboran (2.36 mL, 9.43 mmol, 4M in THF, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde

Natriumborhydrid (327 mg, 8.64 mmol, 1.1 Äq.) in einer Portion bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugegeben und die Reaktion für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von NaOH-Lösung<sub>(aq)</sub> (2M, 40 mL) abgebrochen und das Kältebad entfernt. Während des Erwärmens wurde Wasserstoffperoxid-Lösung<sub>(aq)</sub> (20 mL, 35%) zugegeben und die Reaktion für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 100 mL Wasser wurde das Gemisch mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 60:40) das Produkt **2-305** (1.90 g, 7.29 mmol, 93%, d.r. >99.1) als farbloses Öl liefern.

**DC:**  $R_f = 0.30$  (CH:EE 50:50) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +16.2$  ( $c = 1.0$ , DCM).

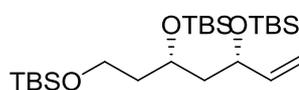
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.88 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 5.8$  Hz, 1H), 5.27 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.08 (dt,  $J = 10.4, 1.5$  Hz, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.96 – 3.78 (m, 2H), 1.81 – 1.55 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 141.0, 114.2, 73.3, 73.0, 62.7, 43.6, 38.9, 26.0, 18.3, -5.4, -5.4.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3348, 2951, 2929, 2884, 2857, 1463, 1423, 1253, 1085, 832, 774.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  283.1731 (berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{Si}$ : 283.1700  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(5*S*,7*S*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,11,11,12,12-octamethyl-5-vinyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan (2-306)**



$\text{C}_{25}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{Si}_3$

488.98 g/mol

Das *syn*-Diol **2-305** wurde in trockenem DMF (16 mL, 0.5M) gelöst. Es wurde Imidazol (2.53 g, 37.2 mmol, 4.8 Äq.) und TBS-Chlorid (2.92 g, 19.4 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Ethylacetat (3x) extrahiert.

Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 98:2) das Produkt **2-306** (3.64 g, 7.45 mmol, 96%) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.67$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]_D^{20} = -2.5$  ( $c = 1.0$ , DCM).

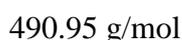
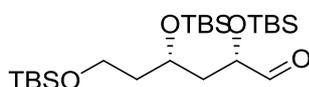
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.80 (ddd,  $J = 16.9, 10.4, 6.4$  Hz, 1H), 5.15 (dt,  $J = 17.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.02 (dt,  $J = 10.4, 1.2$  Hz, 1H), 4.21 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.90 (p,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 1.79 – 1.56 (m, 4H), 0.90 – 0.87 (m, 27H), 0.07 – 0.02 (m, 18H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 141.8, 114.0, 71.4, 66.8, 60.0, 46.4, 40.5, 27.1, 26.2, 26.1, 18.5, 18.3, 18.2, -4.1, -4.2, -4.2, -4.6, -5.1, -5.1.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2953, 2928, 2886, 2856, 1471, 1462, 1252, 1085, 832, 771.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  511.3400 (berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{56}\text{NaO}_3\text{Si}_3$ : 511.3429  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(2*S*,4*S*)-2,4,6-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexanal (2-307)**



Das terminale Alken **2-306** (400 mg, 820  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan/Methanol (14 mL, 0.06M, 5/1) vorgelegt. Es wurde Triethylamin (113  $\mu\text{L}$ , 820  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) zugegeben und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Es wurde solange Ozon durch die Reaktion geleitet, bis eine beständige Blaufärbung zu erkennen war. Anschließend wurde solange Sauerstoff eingeleitet, bis besagte Blaufärbung verblasste. Dimethylsulfid (469  $\mu\text{L}$ , 6.38 mmol, 7.8 Äq.) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  hinzugegeben und die Reaktion für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Es wurde  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> (100 mL, 1 Gew.%) zugesetzt und die entstandenen Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet,

filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 97:3) des Rückstandes lieferte den Aldehyd **2-307** (355 mg, 723  $\mu\text{mol}$ , 88%) als leicht gelbliches Öl.

**DC:**  $R_f = 0.31$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -0.6$  ( $c = 1.0$ , DCM).

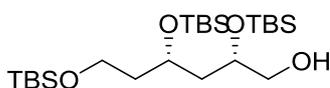
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.60 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 2H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (2x s, 18H), 0.11 – 0.02 (m, 18H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 203.7, 75.2, 65.8, 59.7, 40.9, 40.3, 26.1, 26.0, 25.9, 18.4, 18.3, 18.2, -4.2, -4.3, -4.4, -4.7, -5.2, -5.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2953, 2929, 2886, 2857, 1737, 1471, 1253, 1090, 832, 772.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  513.3249 (berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{54}\text{NaO}_4\text{Si}_3$ : 513.3222  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(2*S*,4*S*)-2,4,6-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexan-1-ol (2-308)**



492.96 g/mol

Der Aldehyd **2-307** (350 mg, 714  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (7 mL, 0.1M) vorgelegt und auf  $-78$  °C gekühlt, Es wurde DIBAL-H (772  $\mu\text{L}$ , 928  $\mu\text{mol}$ , 1.2M in Toluol, 1.3 Äq.) über 5 Minuten langsam hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion noch weitere 90 Minuten bei  $-78$  °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> (2.7 mL, 4.5 mL/mmol DIBAL-H) abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Sobald die Lösung Raumtemperatur erreicht hatte, wurde Glycerin (120  $\mu\text{L}$ , 0.2 mL/mmol DIBAL-H) zugegeben und die Reaktion für 16 Stunden heftig gerührt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 90:10  $\rightarrow$  85:15) konnte das Produkt **2-308** (331 mg, 672  $\mu\text{mol}$ , 94%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC:  $R_f = 0.28$  (CH:EE 90:10) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]_D^{20} = +4.9$  ( $c = 1.0$ , DCM).

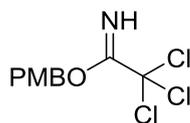
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.66 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.58 (dd,  $J = 11.2, 4.6$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 11.2, 4.7$  Hz, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 4H), 0.89 (2 s, 27H), 0.11 – 0.03 (m, 18H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 70.2, 67.0, 66.7, 59.8, 42.3, 40.3, 26.1, 26.0 (2C), 18.4, 18.2, 18.2, -4.3, -4.3, -4.4, -4.4, -5.2, -5.2.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3459, 2953, 2928, 2885, 2856, 1471, 1252, 1089, 831, 771, 664.

HRMS (ESI):  $[m/z]$  515.3380 (berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{56}\text{NaO}_4\text{Si}_3$ : 515.3379  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

#### 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**2-309**)<sup>[293]</sup>



$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_2$

282.55 g/mol

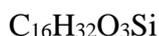
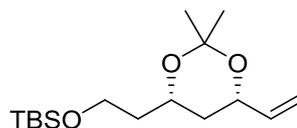
Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (75.2 mg, 1.88 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl, 10 mol%) in Diethylether (20 mL) wurde (4-Methoxyphenyl)methanol (2.65 g, 18.8 mmol, 1 Äq.), gelöst in Diethylether (17.5 mL), zuge tropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor bei 0 °C Trichloracetonitril (1.93 mL, 18.8 mmol, 1 Äq.) zugegeben wurde. Es wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Zum Rückstand wurde Petrolether (25 mL) und Methanol (80  $\mu\text{L}$ ) gegeben und die entstandene Suspension für 30 Minuten gerührt. Nach einer Filtration über Celite<sup>®</sup> wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt und das Rohprodukt **2-309** (4.13 g, 14.6 mmol, 78%) konnte ohne weitere Reinigung verwendet werden.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.38 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 162.7, 159.8, 129.8, 127.6, 114.0, 91.6, 70.8, 55.4.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[293]</sup>

***tert*-Butyl(2-((4*S*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)dimethylsilan  
(2-311)**



300.51 g/mol

Das *syn*-Diol **2-305** (1.90 g, 7.29 mmol, 1 Äq.) wurde in 2,2-Dimethoxypropan (22.9 mL, 182 mmol, 25 Äq.) vorgelegt und mit PPTS (186 mg, 729  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) versetzt. Die Reaktion wurde bei 45 °C und 330 mbar für zwei Stunden rotiert. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit Dichlormethan und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **2-311** (2.14 g, 7.10 mmol, 97%) konnte ohne weitere Reinigung als farbloses Öl erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.23$  (CH:EE 10:1) [ $\text{KMnO}_4$ ].

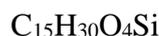
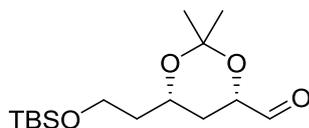
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -20.9$  ( $c = 1.0$ , DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.82 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.8$  Hz, 1H), 5.25 (dt,  $J = 17.3, 1.4$  Hz, 1H), 5.12 (dt,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.08 (dddd,  $J = 11.9, 7.4, 4.7, 2.4$  Hz, 1H), 3.74 (ddd,  $J = 10.1, 8.2, 5.2$  Hz, 1H), 3.66 (dt,  $J = 10.3, 5.4$  Hz, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.56 (dt,  $J = 12.9, 2.5$  Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.34 – 1.26 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (2x s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 139.1, 115.4, 98.8, 70.5, 65.5, 59.0, 39.6, 37.1, 30.4, 26.1, 20.0, 18.5, -5.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2992, 2950, 2929, 2857, 1471, 1378, 1255, 1198, 1171, 1091, 954, 918, 833, 773, 662.

**HRMS** (ESI): [ $m/z$ ] 323.2006 (berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$ : 323.2013 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>).

**(4*S*,6*S*)-6-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-carbaldehyd (2-312)**

302.49 g/mol

Das terminale Alken **2-311** (2.10 g, 6.99 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan/Methanol (117 mL, 0.06M, 5/1) vorgelegt. Es wurde Triethylamin (969 µL, 6.99 mol, 1 Äq.) zugegeben und auf -78 °C gekühlt. Es wurde solange Ozon durch die Reaktion geleitet, bis eine beständige Blaufärbung zu erkennen war. Anschließend wurde solange Sauerstoff eingeleitet, bis besagte Blaufärbung verblasste. Dimethylsulfid (4.00 mL, 54.5 mmol, 7.8 Äq.) wurde bei -78 °C hinzugegeben und die Reaktion für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Es wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> (300 mL, 1 Gew.%) zugesetzt und die entstandenen Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 80:20) des Rückstandes lieferte den Aldehyd **2-312** (1.85 g, 6.12 mmol, 88%) als leicht gelbliches Öl.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

$[\alpha]_D^{20} = -59.9$  (c = 1.0, DCM).

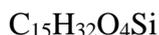
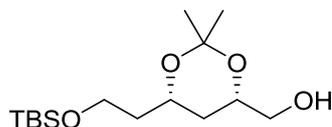
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.59 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 12.2, 3.0$  Hz, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 1H), 3.73 (ddd,  $J = 10.2, 7.9, 5.3$  Hz, 1H), 3.65 (dt,  $J = 10.4, 5.3$  Hz, 1H), 1.74 (dt,  $J = 13.0, 2.8$  Hz, 1H), 1.67 (dq,  $J = 7.9, 5.3$  Hz, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.38 – 1.29 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 201.4, 99.2, 74.3, 65.2, 58.7, 39.4, 31.4, 30.0, 26.1, 19.7, 18.4, -5.2, -5.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2993, 2953, 2928, 2884, 2857, 1739, 1381, 1253, 1200, 1167, 1084, 939, 833, 773, 661.

**HRMS** (ESI): [m/z] 325.1813 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>4</sub>Si: 325.1806 [M+Na]<sup>+</sup>).

**((4*S*,6*S*)-6-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (2-313)**



304.50 g/mol

Der Aldehyd **2-312** (1.84 g, 6.07 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (61 mL, 0.1M) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt, Es wurde DIBAL-H (6.58 mL, 7.90 mmol, 1.2M in Toluol, 1.3 Äq.) über 10 Minuten langsam hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion noch weitere 90 Minuten bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> (36 mL, 4.5 mL/mmol DIBAL-H) abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Sobald die Lösung Raumtemperatur erreicht hatte, wurde Glycerin (1.6 mL, 0.2 mL/mmol DIBAL-H) zugegeben und die Reaktion für 16 Stunden heftig gerührt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 75:25) konnte das Produkt **2-313** (1.82 g, 5.98 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten werden.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.25 (CH:EE 75:25) [KMnO<sub>4</sub>].

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -14.5 (c = 1.0, DCM).

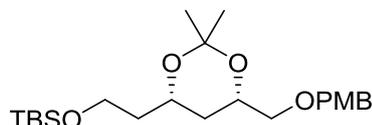
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 4.12 – 3.96 (m, 2H), 3.77 – 3.46 (m, 4H), 1.90 (br s, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.44 – 1.39 (m, 4H), 1.37 – 1.25 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 98.9, 69.8, 66.3, 65.3, 58.9, 39.6, 32.7, 30.3, 26.1, 20.1, 18.5, -5.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3453, 2992, 2951, 2928, 2857, 1471, 1379, 1253, 1198, 1166, 1085, 959, 833, 773.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  327.1967 (berechnet für  $C_{15}H_{32}NaO_4Si$ : 327.1962  $[M+Na]^+$ ).

***tert*-Butyl(2-((4*S*,6*S*)-6-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)dimethylsilan (2-314)**



424.65 g/mol

Natriumhydrid (283 mg, 7.09 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl, 1.2 Äq.) wurde in trockenem DMF (15 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde der Alkohol **2-313** (1.80 g, 5.91 mmol, 1 Äq.), gelöst in DMF (5 mL), zugegeben und die Reaktion für 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Daraufhin wurde PMB-Chlorid (992 µL, 7.09 mmol, 1.2 Äq.) und Tetrabutylammoniumiodid (437 mg, 1.18 mmol, 20 mol%) sukzessiv zugegeben und die Reaktion für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die vorsichtige Zugabe von ges.  $NH_4Cl$ -Lösung<sub>(aq)</sub> (Gasentwicklung!!) abgebrochen und mit Ethylacetat versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges.  $NaCl$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 90:10) das Produkt **2-314** (2.39 g, 5.63 mmol, 95%) als gelbliches Öl.

**DC:**  $R_f = 0.47$  (CH:EE 80:20)  $[KMnO_4]$ .

$[\alpha]^{20}_D = -13.0$  ( $c = 1.0$ , DCM).

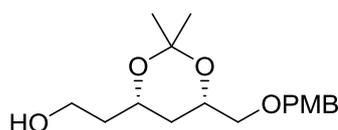
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.53 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 – 3.61 (m, 2H), 3.48 (dd,  $J = 9.9, 5.7$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 9.9, 5.0$  Hz, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.54 (dt,  $J = 12.8, 2.5$  Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 – 1.15 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.4, 130.6, 129.5, 113.9, 98.7, 73.6, 73.2, 68.8, 65.5, 59.0, 55.4, 39.7, 34.3, 30.3, 26.1, 20.0, 18.4, -5.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2992, 2951, 2928, 2856, 1612, 1512, 1463, 1379, 1245, 1170, 1088, 1035, 833, 774, 517.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  447.2536 (berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NaO}_5\text{Si}$ : 447.2537  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**2-((4*S*,6*S*)-6-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethan-1-ol (2-315)**



310.39 g/mol

Die Verbindung **2-314** (2.39 g, 5.63 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (19 mL, 0.3M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde TBAF (11.3 mL, 11.3 mmol, 1M in THF, 3 Äq.) zugegeben und die Reaktion für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde halbgesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> zugesetzt und mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 50:50) des Rückstandes ergab das Produkt **2-315** (1.72 g, 5.55 mmol, 99%) als farbloses Öl.

**DC**:  $R_f = 0.17$  (CH:EE 50:50) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -12.9$  ( $c = 1.0$ , DCM).

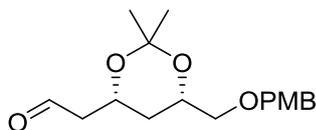
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.52 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.11 (dddd,  $J = 22.7, 11.6, 5.0, 2.2$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (ddt,  $J = 13.6, 6.6, 3.8$  Hz, 2H), 3.48 (dd,  $J = 9.9, 5.7$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 9.9, 5.0$  Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.73 (qdt,  $J = 10.0, 5.9, 3.5$  Hz, 2H), 1.53 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37 – 1.29 (m, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.4, 130.4, 129.5, 113.9, 98.9, 73.3, 73.3, 69.2, 68.6, 61.0, 55.4, 38.3, 33.8, 30.3, 20.0.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3448, 2992, 2939, 2910, 2867, 1612, 1512, 1379, 1244, 1198, 1168, 1097, 1032, 816, 518.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  333.1672 (berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_5$ : 333.1672  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**2-((4*R*,6*S*)-6-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetaldehyd (2-316)**



308.37 g/mol

Der primäre Alkohol **2-315** (1.72 g, 5.54 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem DMSO (11 mL, 0.5M) gelöst und mit IBX (2.17 g, 7.76 mmol, 1.4 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und gründlich mit Dichlormethan gewaschen. Es wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 70:30) den Aldehyd **2-316** (1.56 g, 4.91 mmol, 89%) als gelbliches Öl.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (CH:EE 1:1) [ $\text{KMnO}_4$ ].

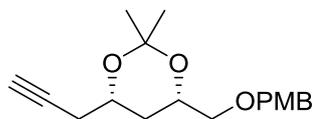
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -3.5$  ( $c = 1.0$ , DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.77 (dd,  $J = 2.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.52 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.42 (dddd,  $J = 11.9, 7.4, 5.0, 2.5$  Hz, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (dd,  $J = 10.0, 5.6$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 10.0, 5.0$  Hz, 1H), 2.61 (ddd,  $J = 16.6, 7.3, 2.3$  Hz, 1H), 2.47 (ddd,  $J = 16.6, 5.0, 1.7$  Hz, 1H), 1.61 (dt,  $J = 12.8, 2.5$  Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.32 – 1.26 (m, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 200.9, 159.4, 129.5, 114.0, 112.4, 99.1, 73.3, 73.2, 68.5, 64.6, 55.4, 50.0, 33.7, 30.1, 19.8.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2992, 2939, 2909, 2863, 2837, 2729, 1722, 1612, 1585, 1512, 1380, 1244, 1198, 1168, 1101, 1031, 817.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  331.1500 (berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_5$ : 331.1516 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ).

**(4*S*,6*S*)-4-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-6-(prop-2-in-1-yl)-1,3-dioxan (2-317)**

304.39 g/mol

In trockenem THF (36 mL) wurden Diisopropylamin (1.22 mL, 8.74 mmol, 1.8 Äq.) und *n*-Butyllithium (3.24 mL, 7.28 mmol, 2.25M in Hexan, 1.5 Äq.) bei -78 °C zusammengegeben. Die Mischung wurde für 30 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend wieder auf -78 °C gekühlt. Es wurde Trimethylsilyldiazomethan (3.64 mL, 7.28 mmol, 2M in Diethylether, 1.5 Äq.) zugegeben und erneut für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Zur Reaktion wurde der Aldehyd **2-316** (1.54 g, 4.85 mmol, 1 Äq.), gelöst in THF (12 mL), gegeben und die Reaktion auf 0 °C aufgewärmt und für 2.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> zugegeben und mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 80:20) das terminale Alkin **2-317** (996 mg, 3.27 mmol, 67%) als gelbes Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.28 (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +11.5 (c = 1.0, DCM).

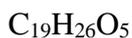
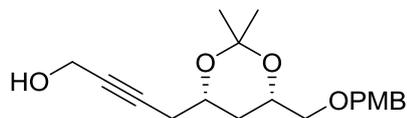
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 1H), 4.00 (dddd, *J* = 11.5, 7.8, 5.1, 2.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 10.0, 5.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 16.6, 5.1, 2.7 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 16.6, 7.9, 2.7 Hz, 1H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.79 (dt, *J* = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.25 – 1.20 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 159.4, 130.4, 129.6, 113.9, 99.1, 80.3, 73.4, 73.3, 70.5, 68.7, 67.7, 55.4, 33.2, 30.1, 26.4, 19.9.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3289, 2993, 2939, 2910, 2868, 2837, 2121, 1737, 1612, 1586, 1512, 1380, 1245, 1199, 1168, 1090, 1033, 818, 636, 517.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  327.1570 (berechnet für  $C_{18}H_{24}NaO_3$ : 327.1567  $[M+Na]^+$ ).

**4-((4*S*,6*S*)-6-(((4-Methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)but-2-in-1-ol (2-318)**



334.41 g/mol

Das terminale Alkin **2-317** (473 mg, 1.55 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (5.2 mL, 0.3M) vorgelegt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Es wurde *n*-Butyllithium (796  $\mu\text{L}$ , 1.63 mmol, 2.05M in Hexan, 1.05 Äq.) zugegeben und die Reaktion für fünf Minuten bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor erneut auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und *para*-Formaldehyd (84.0 mg, 2.80 mmol, 1.8 Äq.) zugegeben wurde. Das Kältebad wurde entfernt und die Reaktion über Nacht bei  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Es wurde ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> und Dichlormethan zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 60:40) gereinigt. Das Produkt **2-318** (464 mg, 1.39 mmol, 89%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.30$  (CH:EE 1:1)  $[\text{KMnO}_4]$ .

$[\alpha]_D^{20} = +14.1$  ( $c = 1.0$ , DCM).

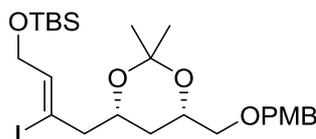
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.53 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.24 (t,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 4.10 – 4.04 (m, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (dd,  $J = 10.0, 5.7$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 10.0, 4.8$  Hz, 1H), 2.49 (ddt,  $J = 16.5, 4.7, 2.2$  Hz, 1H), 2.31 (ddt,  $J = 16.5, 7.9, 2.1$  Hz, 1H), 1.77 (dt,  $J = 12.9, 2.5$  Hz, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27 – 1.17 (m, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.4, 130.4, 129.6, 113.9, 99.1, 82.2, 80.6, 73.3, 73.3, 68.7, 67.7, 55.4, 51.5, 33.2, 30.1, 26.7, 19.9.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3454, 3032, 2992, 2938, 2910, 2868, 2839, 2225, 1736, 1612, 1512, 1379, 1242, 1199, 1168, 1132, 1100, 1030, 937, 846, 818, 580, 521, 462.

**HRMS** (ESI): [m/z] 357.1683 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>5</sub>: 357.1672 [M+Na]<sup>+</sup>).

**tert-Butyl(((Z)-3-iod-4-((4*R*,6*S*)-6-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)but-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilan (2-319)**



576.59 g/mol

Der Propargylalkohol **2-318** (64.0 mg, 191  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem THF (490  $\mu\text{L}$ ) gelöst und bei Raumtemperatur vorsichtig mit Red-Al<sup>®</sup> (109  $\mu\text{L}$ , 382  $\mu\text{mol}$ , 3.5M in Toluol, 2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung auf -78 °C gekühlt wurde. *N*-Iodsuccinimid (108 mg, 478  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Äq.), gelöst in THF (456  $\mu\text{L}$ ), wurde langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion 1.5 Stunden bei -78 °C gerührt und anschließend innerhalb von zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> (3 mL) und Glycerin (80  $\mu\text{L}$ ) zugegeben und solange kräftig gerührt, bis die Bildung von zwei Phasen sichtbar war. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub>, ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> und ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in trockenem DMF (638  $\mu\text{L}$ , 0.3M) gelöst und bei 0 °C mit Imidazol (39.1 mg, 574  $\mu\text{mol}$ , 3 Äq.) und TBS-Chlorid (72.1 mg, 478  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Äq.) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser und Dichlormethan zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 90:10) das Vinyljodid **2-319** (96.0 mg, 167  $\mu\text{mol}$ , 87%) als farbloses Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.13 (CH:EE 95:5) [KMnO<sub>4</sub>].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +0.5$  ( $c = 1.0$ , DCM).

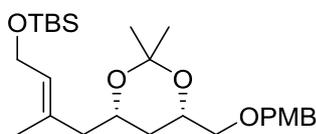
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 5.85 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 4.19 – 4.14 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (dd,  $J = 10.0$ , 5.7 Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 10.0$ , 4.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.66 (m, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 1.55 – 1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.22 – 1.14 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.4, 137.9, 130.4, 129.6, 113.9, 100.7, 99.0, 73.4, 73.3, 68.7, 68.6, 67.6, 55.4, 51.3, 33.0, 30.2, 26.1, 19.9, 18.4, -4.9, -4.9.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2993, 2953, 2928, 2856, 1613, 1513, 1463, 1379, 1362, 1301, 1248, 1200, 1169, 1104, 1052, 1037, 1004, 939, 905, 833, 776, 698, 667, 588, 540, 520.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  599.1662 (berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{INaO}_5\text{Si}$ : 599.1660  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

***tert*-Butyl(((*E*)-4-((4*S*,6*S*)-6-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilan (2-320)**



$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$

464.72 g/mol

Das Vinylidid **2-319** (580 mg, 1.01 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem, entgastem THF (10 mL, 0.1M) gelöst. Zu dieser Lösung wurde zuerst  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (81.0 mg, 111  $\mu\text{mol}$ , 11 mol%), gefolgt von Dimethylzink (1.68 mL, 2.01 mmol, 1.2M in Toluol, 2 Äq.), zugegeben und das Reaktionsgefäß mit einem Glasstopfen verschlossen. Es wurde auf 70 °C geheizt und die Reaktion 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde die Mischung auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> versetzt. Ethylacetat wurde zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des erhaltenen Rückstandes mittels Säulenchromatographie (CH:EE 90:10) lieferte das Produkt **2-320** (425 mg, 915  $\mu\text{mol}$ , 91%) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.08$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -6.0$  ( $c = 1.0$ , DCM).

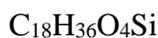
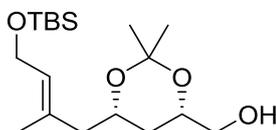
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 7.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.30 – 5.22 (m, 1H), 4.39 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H), 4.13 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.35 (dd,  $J = 10.1, 5.8$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 10.1, 4.5$  Hz, 1H), 2.12 (dd,  $J = 13.7, 6.8$  Hz, 1H), 2.01 (dd,  $J = 14.1, 6.2$  Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.44 (dt,  $J = 12.8, 2.4$  Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.02 (q,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 158.7, 133.0, 130.2, 129.2, 126.5, 113.6, 97.9, 72.8, 71.9, 67.9, 66.5, 59.4, 55.0, 45.7, 33.1, 29.9, 25.8, 19.6, 17.9, 16.5, -5.1, -5.1.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3032, 2992, 2930, 2856, 1613, 1587, 1513, 1463, 1442, 1378, 1362, 1301, 1246, 1199, 1169, 1103, 1036, 1005, 940, 907, 832, 774, 664, 637, 584, 519.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  487.2858 (berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NaO}_5\text{Si}$ : 487.2850  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**((4*S*,6*S*)-6-((*E*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (2-321)**



344.57 g/mol

Der PMB-geschützte Alkohol **2-320** (47.0 mg, 101  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in einer Mischung aus Dichlormethan/pH7-Phosphatpuffer-Gemisch (2 mL, 0.05M, 1/1) gelöst und bei 0 °C mit DDQ (34.4 mg, 152  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei 0 °C stark gerührt und anschließend durch die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser (2x) gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Abschließende Säulenchromatographie (CH:EE 75:25) lieferte das Produkt **2-321** (19.5 mg, 56.6  $\mu\text{mol}$ , 56%) als gelbliches Öl.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (CH:EE 80:20) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]_D^{20} = +1.5$  ( $c = 1.0$ , DCM).

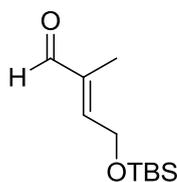
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 5.30 – 5.26 (m, 1H), 4.58 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.14 (dt,  $J = 8.9, 4.8$  Hz, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.84 (dtd,  $J = 11.5, 5.3, 2.5$  Hz, 1H), 3.34 (dt,  $J = 11.1, 5.6$  Hz, 1H), 3.24 (dt,  $J = 11.0, 5.4$  Hz, 1H), 2.12 (dd,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1H), 2.02 (dd,  $J = 13.7, 5.7$  Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.46 (dt,  $J = 12.8, 2.5$  Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 133.1, 126.4, 97.8, 69.8, 66.7, 64.8, 59.4, 45.8, 33.1, 30.0, 25.8, 19.7, 17.9, 16.5, -5.1, -5.1.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3410, 2990, 2952, 2929, 2884, 2857, 1463, 1436, 1379, 1253, 1200, 1164, 1076, 1052, 1006, 971, 940, 833, 814, 774, 733, 664, 570, 525.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  367.2261 (berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}$ : 367.2275 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ).

**(E)-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-enal (2-324)**<sup>[214]</sup>



$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$

214.38 g/mol

Der Aldehyd **2-303** (1.74 g, 10 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Benzol (50 mL, 0.2M) gelöst und anschließend mit 2-(Triphenylphosphoranyliden)propanal (**2-323**) (3.90 g, 12.0 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor Wasser hinzugegeben wurde. Die Mischung wurde mit Diethylether (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 95:5) gereinigt, wodurch das Produkt **2-324** (2.01 g, 9.38 mmol, 94%) als schwach gelbes Öl erhalten werden konnte.

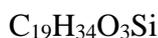
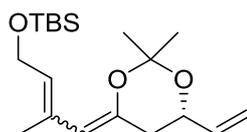
**DC:**  $R_f = 0.41$  (CH:EE 90:10) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.42 (s, 1H), 6.52 (td, *J* = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.48 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 194.7, 153.2, 137.9, 60.6, 26.0, 18.4, 9.5, -5.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[214]</sup>

**(*S*)-*tert*-Butyl((4-(2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yliden)-3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilan (2-325)**



338.56 g/mol

Diisopropylamin (2.22 mL, 15.9 mmol, 1.15 Äq.) wurde in trockenem THF (53 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. *n*-Butyllithium (6.34 mL, 15.9 mmol, 2.5M in Hexan, 1.15 Äq.) wurde hinzugegeben und die Kühlung für 15 Minuten entfernt. Es wurde wieder auf -78 °C gekühlt und der (*S*)-Polyketid-Baustein (**S**)-**2-508** (4.72 g, 13.8 mmol, 1 Äq.), gelöst in trockenem THF (21 mL), zugetropft. Dabei färbte sich die Lösung tiefrot. Nach einer Stunde wurde der Aldehyd **2-324** (3.84 mg, 17.9 mmol, 1.3 Äq.), gelöst in trockenem THF (32 mL), zugegeben und innerhalb von 90 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Lösung wurde dabei trüb und orange. Abschließend wurde Kalium-*tert*-butanolat (1.95 g, 16.5 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung färbte sich dunkel-orange bis braun. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (CH:EE 95:5) lieferte das Produkt **2-325** (3.88 g, 11.5 mmol, 83%, *E/Z* 50:50) als gelbes Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.54 (CH:EE 90:10) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

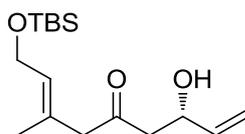
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.93 – 5.76 (m, 1H), 5.59 – 5.09 (m, 4H), 4.48 – 4.33 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.85 – 2.07 (m, 2H), 1.91 – 1.73 (m, 3H), 1.55 – 1.47 (m, 6H), 0.92 (2x s, 9H), 0.09 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 147.6, 146.3, 138.2, 138.2, 132.6, 131.3, 128.6, 128.4, 116.3, 115.9, 114.0, 101.4, 101.2, 70.7, 69.9, 60.4, 60.3, 35.8, 32.0, 29.2, 29.1, 26.2, 26.1, 22.6, 22.1, 18.5, 17.7, 16.3, -4.9, -4.9.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2991, 2929, 2894, 2856, 1656, 1381, 1255, 1104, 832, 773.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  361.2169 (berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NaO}_3\text{Si}$ : 361.2171  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(*S,E*)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-7-methylnona-1,7-dien-5-on**  
**(2-326)**



$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$

298.49 g/mol

Cer(III)chlorid Heptahydrat wurde vor Beginn der Reaktion für zwei Stunden bei 140 °C im Vakuum getrocknet um trockenes Cer(III)chlorid zu erhalten. Das Acetonid **2-325** (674 mg, 1.99 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (10 mL, 0.2M) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Cer(III)chlorid (981 mg, 3.98 mmol, 2 Äq.), Oxalsäure (45 mg, 0.50 mmol, 25 mol%) und Wasser (71.7  $\mu\text{L}$ , 3.98 mmol, 2 Äq.) wurden hinzugegeben und die Reaktion für 16 Stunden bei -78 °C gerührt. Es wurde ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> zugegeben und die Mischung auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wurde Ethylacetat zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EE 80:20) gereinigt. Somit konnte das  $\beta$ -Hydroxyketon **2-326** (375 mg, 1.26 mmol, 63%) als gelbes Öl erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (CH:EE 70:30) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]_D^{20} = -12.0$  ( $c = 1.0$ , DCM).

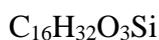
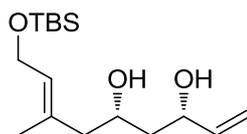
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.85 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.48 – 5.42 (m, 1H), 5.29 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 1H), 4.22 (ddd,  $J = 6.4, 1.6, 0.8$  Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.69 – 2.65 (m, 2H), 1.65 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 209.4, 139.1, 130.4, 130.0, 115.2, 68.8, 60.2, 54.7, 48.0, 26.1, 18.5, 16.9, -5.0.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3450, 3009, 2954, 2928, 2886, 1710, 1252, 1060, 922, 832, 774.

**HRMS** (ESI): [m/z] 321.1858 (berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NaO}_3\text{Si}$ : 321.1856 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ).

**(3*S*,5*S*,*E*)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-7-methylnona-1,7-dien-3,5-diol (2-329)**



300.51 g/mol

Das  $\beta$ -Hydroxyketon **2-326** (281 mg, 913  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem Methanol/THF (9 mL, 0.1M, 1/4) gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde Diethylmethoxyboran (273  $\mu\text{L}$ , 1.10 mmol, 4M in THF, 1.2 Äq.) zugetropft und danach die Lösung für 20 Minuten bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Natriumborhydrid (38.0 mg, 1.00 mmol, 1.1 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktion für weitere zwei Stunden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Natronlauge-Lösung<sub>(aq)</sub> (6 mL, 2M) und Wasserstoffperoxid-Lösung<sub>(aq)</sub> (3 mL, 35%) abgebrochen und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser und Ethylacetat wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2x) extrahiert und die vereinte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 60:40) das *syn*-Diol **2-329** (272 mg, 905  $\mu\text{mol}$ , 99%, d.r. >99:1) als schwach gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (CH:EE 50:50) [CAM].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +5.1$  ( $c = 1.0$ , DCM).

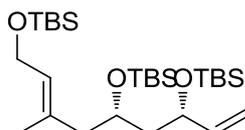
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.87 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 5.9$  Hz, 1H), 5.44 – 5.38 (m, 1H), 5.26 (dt,  $J = 17.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.10 (dt,  $J = 10.4, 1.4$  Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 2.92 (br s, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 5H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 140.8, 133.3, 128.7, 114.5, 73.5, 69.7, 60.1, 48.4, 43.1, 26.1, 18.5, 16.7, -5.0.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3365, 3009, 2952, 2929, 2885, 1252, 1065, 832, 773.

**HRMS** (ESI): [m/z] 323.2024 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>3</sub>Si: 323.2013 [M+Na]<sup>+</sup>).

**(9S,11S,E)-9-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,7,13,13,14,14-nonamethyl-11-vinyl-4,12-dioxa-3,13-disilapentadec-6-en (2-330)**



529.03 g/mol

Das *syn*-Diol **2-329** (263 mg, 831 μmol, 1 Äq.) wurde in trockenem DMF (1.67 mL, 0.5M) vorgelegt. Imidazol (271 mg, 3.99 mmol, 4.8 Äq.) wurde hinzugegeben und die Mischung auf 0 °C gekühlt, bevor TBS-Chlorid (313 mg, 2.08 mmol, 2.5 Äq.) dazu gegeben und die Reaktion für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> und Ethylacetat wurden hinzugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rückstandes mittels Säulenchromatographie (CH:EE 100:0 → 98:2) lieferte das Produkt **2-330** (395 mg, 747 μmol, 90%) als farbloses bis leicht gelbes Öl.

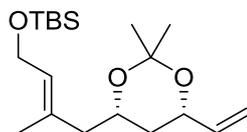
**DC:** R<sub>f</sub> = 0.73 (CH:EE 90:10) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.78 (ddd, *J* = 17.0, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.32 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.14 (dt, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 5H), 0.90 – 0.87 (m, 27H), 0.07 – 0.02 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 141.7, 133.9, 127.8, 114.2, 71.5, 68.2, 60.3, 48.0, 45.9, 26.2, 26.1 (2C), 18.6, 18.4, 18.2, 17.2, -4.0, -4.1, -4.3, -4.6, -4.9 (2C).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2954, 2922, 2893, 2856, 1471, 1251, 831, 771.

**HRMS** (ESI): [m/z] 551.3747 (berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>60</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>3</sub>: 551.3742 [M+Na]<sup>+</sup>).

**tert-Butyl(((E)-4-((4S,6S)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilan (2-335)**

340.58 g/mol

Das *syn*-Diol **2-329** (2.35 g, 7.82 mmol, 1 Äq.) wurde in 2,2-Dimethoxypropan (24.5 mL, 195 mmol, 25 Äq.) gelöst und mit PPTS (200 mg, 782  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei 330 mbar und 45 °C für zwei Stunden rotiert. Die Lösung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **2-335** (2.62 g, 7.68 mmol, 98%) konnte nach der wässrigen Aufarbeitung mit ausreichender Reinheit als farbloses Öl erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.64$  (CH:EE 50:50) [ $\text{KMnO}_4$ ].

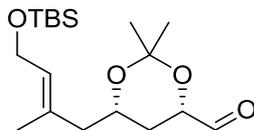
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -12.6$  ( $c = 1.0$ , DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.82 (ddd,  $J = 17.3, 10.5, 5.8$  Hz, 1H), 5.36 (tq,  $J = 6.3, 1.2$  Hz, 1H), 5.24 (dt,  $J = 17.3, 1.4$  Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 2.27 (dd,  $J = 13.4, 6.6$  Hz, 1H), 2.07 (dd,  $J = 13.9, 6.5$  Hz, 1H), 1.65 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 1.56 – 1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 – 1.41 (m, 3H), 1.29 – 1.20 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 139.0, 133.1, 127.4, 115.4, 98.8, 70.5, 67.6, 60.3, 46.4, 36.7, 30.4, 26.2, 19.9, 18.6, 17.2, -4.9, -4.9.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3081, 2991, 2930, 2857, 1472, 1463, 1442, 1408, 1378, 1253, 1200, 1169, 1142, 1101, 1074, 1004, 987, 970, 919, 832, 813, 773, 664, 633, 587, 520, 453.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  363.2334 (berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NaO}_3\text{Si}$ : 363.2326  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(4*S*,6*S*)-6-((*E*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-carbaldehyd (2-322)**

342.55 g/mol

Das Alken **2-335** (2.60 g, 7.63 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (15.3 mL, 0.5M) vorgelegt und nacheinander mit Bispinakolatodibor (3.88 g, 15.3 mmol, 2 Äq.), Cäsiumcarbonat (746 mg, 2.29 mmol, 30 mol%) und Methanol (5.26 mL, 130 mmol, 17 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und bei 70 °C für 16 Stunden gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C gekühlt und die Reaktion tropfenweise mit NaOH-Lösung<sub>(aq)</sub> (15.3 mL, 45.8 mmol, 3M, 6 Äq) und Wasserstoffperoxid-Lösung<sub>(aq)</sub> (15.3 mL, 178 mmol, 35%, 23.4 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und vier Stunden gerührt, bevor erneut auf 0 °C gekühlt und sehr vorsichtig mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen wurde. Es wurde mit Wasser und Ethylacetat verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen solange mit 40 °C warmem Wasser extrahiert, bis *via* DC-Kontrolle kein bzw. sehr wenig Pinakol mehr nachgewiesen werden konnte. Danach wurde die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in einem THF/Wasser-Gemisch (54 mL, 0.14M, 1/1) gelöst und mit Natriumperodat (3.53 g, 16.3 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor durch die Zugabe von Wasser und Ethylacetat abgebrochen wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 80:20) den Aldehyd **2-322** (2.23 g, 6.50 mmol, 85% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.21$  (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

$[\alpha]_D^{20} = -33.5$  ( $c = 1.0$ , DCM).

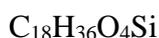
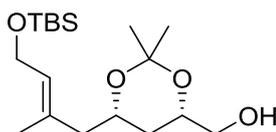
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.49 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 12.1, 2.9 Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 3H), 2.15 (dd, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 13.7, 6.0 Hz, 1H), 1.66 (dt, *J* = 12.9, 2.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.20 – 1.06 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 201.3, 132.7, 126.7, 98.5, 73.4, 66.3, 59.4, 45.4, 30.3, 29.6, 25.8, 19.5, 17.9, 16.5, -5.1, -5.1.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2993, 2954, 2929, 2885, 2856, 1738, 1472, 1463, 1442, 1381, 1252, 1201, 1164, 1110, 1076, 1053, 1006, 976, 949, 832, 814, 774, 664, 572, 521, 458.

**HRMS** (ESI): [*m/z*] 365.2123 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>4</sub>Si: 365.2119 [M+Na]<sup>+</sup>).

**((4*S*,6*S*)-6-((*E*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)methanol (2-321)**



344.57 g/mol

Der Aldehyd **2-322** (2.23g, 6.50 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (65 mL, 0.1M) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde DIBAL-H (7.05 mL, 8.46 mmol, 1.2M in Toluol, 1.3 Äq.) über zehn Minuten zugetropft und die Reaktionslösung anschließend für weitere 60 Minuten bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> (40 mL, 4.5 mL/mmol DIBAL-H) abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde Glycerin (2 mL, 0.2 mL/mmol DIBAL-H) zugesetzt und die Emulsion für vier Stunden heftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 70:30) das Produkt **2-321** (2.06 g, 5.98 mmol, 92%) als farbloses Öl.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.25 (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = +1.5 (*c* = 1.0, DCM).

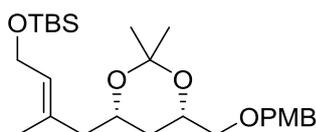
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 5.30 – 5.26 (m, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.14 (dt, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.84 (dtd, *J* = 11.5, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 3.34 (dt, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1H), 3.24 (dt, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 13.7, 5.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.46 (dt, *J* = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.02 – 0.93 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] = 133.1, 126.4, 97.8, 69.8, 66.7, 64.8, 59.4, 45.8, 33.1, 30.0, 25.8, 19.7, 17.9, 16.5, -5.1, -5.1.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3410, 2990, 2952, 2929, 2884, 2857, 1463, 1436, 1379, 1253, 1200, 1164, 1076, 1052, 1006, 971, 940, 833, 814, 774, 733, 664, 570, 525.

**HRMS** (ESI): [m/z] 367.2261 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>NaO<sub>4</sub>Si: 367.2275 [M+Na]<sup>+</sup>).

***tert*-Butyl(((*E*)-4-((4*S*,6*S*)-6-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilan (2-320)**



464.72 g/mol

Natriumhydrid (287 mg, 7.17 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl, 1.2 Äq.) wurde in trockenem DMF (12 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Danach wurde der primäre Alkohol **2-321** (2.06 g, 5.98 mmol, 1 Äq.), gelöst in DMF (8.0 mL), zugegeben und die Lösung für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde PMB-Chlorid (1.00 mL, 7.17 mmol, 1.2 Äq.) und TBAI (441 mg, 1.20 mmol, 20 mol%) zugegeben, für eine Stunde bei 0 °C gerührt, danach die Lösung auf Raumtemperatur aufgewärmt und für 18 Stunden gerührt. Es wurde ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> zugegeben und mit Ethylacetat verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EE 90:10) gereinigt und das Produkt **2-320** (2.75 g, 5.86 mmol, 98%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.08 (CH:EE 95:5) [KMnO<sub>4</sub>].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -6.0$  ( $c = 1.0$ , DCM).

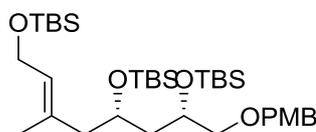
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 7.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.30 – 5.22 (m, 1H), 4.39 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H), 4.13 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.35 (dd,  $J = 10.1, 5.8$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 10.1, 4.5$  Hz, 1H), 2.12 (dd,  $J = 13.7, 6.8$  Hz, 1H), 2.01 (dd,  $J = 14.1, 6.2$  Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.44 (dt,  $J = 12.8, 2.4$  Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.02 (q,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 158.7, 133.0, 130.2, 129.2, 126.5, 113.6, 97.9, 72.8, 71.9, 67.9, 66.5, 59.4, 55.0, 45.7, 33.1, 29.9, 25.8, 19.6, 17.9, 16.5, -5.1, -5.1.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3032, 2992, 2930, 2856, 1613, 1587, 1513, 1463, 1442, 1378, 1362, 1301, 1246, 1199, 1169, 1103, 1036, 1005, 940, 907, 832, 774, 664, 637, 584, 519.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  487.2858 (berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NaO}_5\text{Si}$ : 487.2850  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(9*S*,11*S*,*E*)-9-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-11-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2,3,3,7,13,13,14,14-nonamethyl-4,12-dioxa-3,13-disilapentadec-6-en (2-337)**



$\text{C}_{35}\text{H}_{68}\text{O}_5\text{Si}_3$

653.18 g/mol

Das Acetonid **2-320** (2.75 g, 5.92 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Methanol (118 mL, 0.05M) vorgelegt und bei Raumtemperatur mit PPTS (379 mg, 1.48 mmol, 25 mol%) versetzt. Die Reaktion wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand in DMF (59.2 mL, 0.1M) aufgenommen. Bei 0 °C wurde die Reaktion mit Imidazol (4.03 g, 59.2 mmol, 10 Äq.) und TBS-Chlorid (5.35 g, 35.5 mmol, 6 Äq.) versetzt und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie durch die Zugabe von Wasser und Ethylacetat abgebrochen wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach

säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 98:2) das dreifach TBS-geschützte Produkt **2-337** (3.42 g, 5.08 mmol, 86% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.45$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +0.6$  ( $c = 1.0$ , DCM).

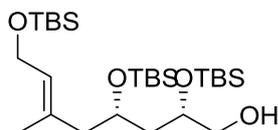
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.32 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.48 – 4.39 (m, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.14 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.59 – 1.55 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 – 0.04 (m, 12H), 0.00 (2x s, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.2, 133.9, 130.8, 129.3, 127.8, 113.8, 74.9, 73.1, 69.4, 68.2, 60.3, 55.4, 48.0, 42.7, 26.2, 26.1, 26.1, 18.6, 18.3, 18.2, 17.3, -4.0, -4.2, -4.3, -4.5, -4.9 (2C).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2953, 2928, 2887, 2855, 1613, 1513, 1471, 1463, 1442, 1407, 1386, 1361, 1302, 1248, 1173, 1083, 1039, 1005, 938, 831, 808, 772, 664, 574, 513.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  675.4255 (berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{68}\text{NaO}_5\text{Si}_3$ : 675.4267  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(2*S*,4*S*,*E*)-2,4,8-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-6-en-1-ol (2-338)**<sup>[183]</sup>



533.03 g/mol

Der PMB-geschützte Alkohol **2-337** (400 mg, 612  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in einem Dichlormethan/pH7-Phosphatpuffer-Gemisch (12 mL, 0.05M, 1/1) vorgelegt und bei 0 °C mit DDQ (208 mg, 919  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 90 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor sie durch die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> und Dichlormethan abgebrochen wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels

Säulenchromatographie (CH:EE 95:5 → 90:10) gereinigt, um den primären Alkohol **2-338** (210 mg, 394  $\mu\text{mol}$ , 64%) als farbloses Öl zu erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (CH:EE 90:10) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +13.4$  ( $c = 1.0$ , DCM).

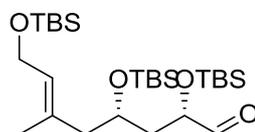
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.34 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.94 (dq,  $J = 9.3, 4.7$  Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J = 11.2, 4.6$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 11.2, 4.8$  Hz, 1H), 2.25 (dd,  $J = 13.3, 5.7$  Hz, 1H), 2.15 (dd,  $J = 13.3, 7.4$  Hz, 1H), 1.71 (ddd,  $J = 13.8, 8.6, 4.0$  Hz, 1H), 1.65 – 1.60 (m, 4H), 0.90 – 0.88 (m, 27H), 0.09 – 0.05 (m, 18H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 133.4, 128.1, 70.1, 68.4, 66.3, 60.2, 48.0, 41.5, 26.2, 26.0 (2C), 18.6, 18.2, 18.2, 17.0, -4.1, -4.3, -4.4 (2C), -5.0 (2C).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3459, 2953, 2929, 2886, 2857, 1472, 1463, 1387, 1361, 1252, 1076, 1004, 938, 898, 831, 808, 772, 664, 569, 498.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  555.3694 (berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{60}\text{NaO}_4\text{Si}_3$ : 555.3692  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(2*S*,4*S*,*E*)-2,4,8-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyloct-6-enal (2-301)**<sup>[183]</sup>



**Methode A:** Der primäre Alkohol **2-338** (593 mg, 1.11 mmol, 1 Äq.) wurde in DMSO (7.42 mL, 0.15M) gelöst und bei Raumtemperatur mit IBX (519 mg, 1.67 mmol, 90% Reinheit, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit viel Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 95:5) gereinigt, um den Aldehyd **2-301** (467 mg, 879  $\mu\text{mol}$ , 79%) als farbloses Öl zu erhalten.

**Methode B:** Oxalylchlorid (37  $\mu\text{L}$ , 0.43 mmol, 1.5 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (1.43 mL) gelöst. Bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde DMSO (51  $\mu\text{L}$ , 0.71 mmol, 2.5 Äq.), gelöst in trockenem Dichlormethan (0.57 mL), zugetropft. Die Lösung wurde 30 Minuten bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Eine Lösung des primären Alkohols **2-338** (0.15 g, 0.29 mmol, 1 Äq.) in trockenem Dichlormethan (0.87 mL) wurde zugetropft und das Reaktionsgemisch weitere 30 Minuten bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (158  $\mu\text{L}$ , 1.14 mmol, 4 Äq.) wurde zehn Minuten bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  und anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von halbges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 95:5) gereinigt. Das Produkt **2-301** (117 mg, 220  $\mu\text{mol}$ , 78%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.65$  (CH:EE 90:10) [ $\text{KMnO}_4$ ].

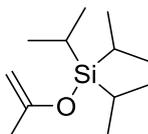
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +9.7$  ( $c = 1.0$ , DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.60 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.37 – 5.31 (m, 1H), 4.17 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.13 – 4.02 (m, 2H), 2.28 (dd,  $J = 13.2, 5.2$  Hz, 1H), 2.11 (dd,  $J = 13.2, 8.1$  Hz, 1H), 1.88 (ddd,  $J = 14.1, 7.1, 4.1$  Hz, 1H), 1.74 (ddd,  $J = 14.1, 8.0, 4.7$  Hz, 1H), 1.64 – 1.60 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.09 – 0.05 (m, 18H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 203.9, 133.5, 128.1, 75.0, 66.6, 60.2, 48.1, 40.6, 26.2, 26.1, 25.9, 18.6, 18.5, 18.1, 16.9, -4.1, -4.2, -4.5, -4.7, -4.9, -5.0.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2953, 2929, 2887, 2857, 1737, 1472, 1463, 1385, 1362, 1253, 1188, 1079, 1005, 937, 832, 807, 773, 666, 572, 509.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  553.3538 (berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{58}\text{NaO}_4\text{Si}_3$ : 553.3535  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

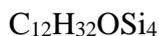
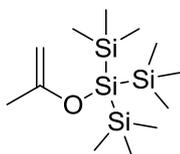
**III.5.2.6. Fragment D****Triisopropyl(prop-1-en-2-yloxy)silan (2-403)**

214.42 g/mol

In einem ausgeheizten Kolben wurde Trifluormethansulfonsäure (4.38 mL, 50.0 mmol, 1 Äq.) in trockenem Dichlormethan (45 mL) vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde Triisopropylsilan (10 mL, 50 mmol, 1 Äq.) zugetropft. (VORSICHT: Starke Gasentwicklung!!!) Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eine zweite Lösung, bestehend aus Aceton (3.7 mL, 50 mmol, 1 Äq.) und Triethylamin (10 mL, 75 mmol, 1.5 Äq.) in Dichlormethan (45 mL), wurde über zehn Minuten zur Silan-Lösung zugegeben. Die Reaktion wurde 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde durch ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> (4x) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **2-403** (10.0 g, 45.7 mmol, 91%) konnte ohne weitere Reinigung erhalten werden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 4.05 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.22 – 1.15 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[294]</sup>

**1,1,1,3,3,3-Hexamethyl-2-(prop-1-en-2-yloxy)-2-(trimethylsilyl)trisilan (2-404)<sup>[295]</sup>**

304.72 g/mol

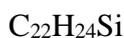
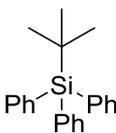
In einem ausgeheizten Kolben wurde Trifluormethansulfonsäure (289 µL, 3.30 mmol, 1 Äq.) in trockenem Dichlormethan (5 mL) vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde Tris(trimethylsilyl)silan (1.02 mL, 3.30 mmol, 1 Äq.) zugetropft. (VORSICHT: Starke

Gasentwicklung!!!) Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eine zweite Lösung, bestehend aus Aceton (242  $\mu\text{L}$ , 3.30 mmol, 1 Äq.) und Triethylamin (686  $\mu\text{L}$ , 4.95 mmol, 1.5 Äq.) in Dichlormethan (3 mL), wurde über zehn Minuten zur Silan-Lösung zugegeben. Die Reaktion wurde 30 Minuten gerührt, anschließend durch ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> (4x) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **2-404** (836 mg, 2.61 mmol, 79%) konnte ohne weitere Reinigung erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.99 – 3.95 (m, 2H), 1.73 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H), 0.21 (s, 27H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[295]</sup>

***tert*-Butyltriphenylsilan (2-406a)**<sup>[296]</sup>



316.52 g/mol

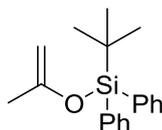
Phenyllithium (34.9 mL, 60.0 mmol, 1.7M in Diethylether, 1.2 Äq.) wurde unter Argon-Atmosphäre in einen ausgeheizten Rundkolben gegeben. Zu dieser Lösung wurde TBDPS-Chlorid (13.0 mL, 50.0 mmol, 1 Äq.) über 20 Minuten zugegeben und die Reaktion für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde auf 0 °C gekühlt und mit Diethylether (16 mL) verdünnt. Dazu wurde Wasser (32 mL) über zehn Minuten langsam zugetropft. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser (60 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Chloroform (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit zuvor abfiltrierten Feststoff zusammengeführt und aus Ethylacetat umkristallisiert. Nach 18 Stunden bei -28 °C wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit wenig Ethylacetat gewaschen. Somit konnte das Produkt **2-406a** (9.25 g, 29.2 mmol, 58%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.62 – 7.58 (m, 6H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.39 – 7.35 (m, 6H), 1.21 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 136.7, 135.0, 129.3, 127.8, 29.0, 18.9.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[296]</sup>

***tert*-Butyldiphenyl(prop-1-en-2-yloxy)silan (2-406)**



C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>OSi

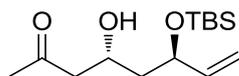
296.5 g/mol

In einem ausgeheizten Kolben wurde *tert*-Butyltriphenylsilan (**2-406a**) (3.17 g, 10.0 mmol, 1 Äq.) in trockenem Dichlormethan (15 mL) vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde Trifluormethansulfonsäure (878 µL, 10.0 mmol, 1 Äq.) langsam zugetropft. (VORSICHT: Starke Gasentwicklung!!!) Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eine zweite Lösung, bestehend aus Aceton (734 µL, 10.0 mmol, 1 Äq.) und Triethylamin (2.08 mL, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) in Dichlormethan (9 mL), wurde über zehn Minuten zur Silan-Lösung zugegeben. Die Reaktion wurde 60 Minuten gerührt, anschließend durch ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> (4x) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **2-406** (1.95 g, 6.58 mmol, 66%) konnte ohne weitere Reinigung erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.77 – 7.71 (m, 4H), 7.46 – 7.36 (m, 6H), 3.97 – 3.94 (m, 1H), 3.85 – 3.84 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 155.8, 135.6, 133.4, 129.9, 127.7, 92.5, 26.7, 22.8, 19.4.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[297]</sup>

**(4*R*,6*R*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-hydroxyoct-7-en-2-on (2-405)**

272.46 g/mol

(*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal (**(*R*)-2-504**) (214 mg, 1.00 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (10 ml, 0.1M) vorgelegt und auf -88 °C gekühlt. Es wurde eine Dimethylaluminiumchlorid-Lösung (2.78 mL, 2.50 mmol, 0.9M in Heptan, 2.5 Äq.) zugetropft und für zwei Minuten gerührt. Anschließend wurde Triisopropyl(prop-1-en-2-yloxy)silan (**2-403**) (257 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) zugetropft und für weitere zwei Stunden bei -88 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> und Wasser abgebrochen und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rohproduktes *via* Säulenchromatographie (CH:EE 80:20) lieferte das β-Hydroxyketon **2-405** (0.11 g, 0.40 mmol, 40%, d.r. 85:15) als schwach gelbes Öl.

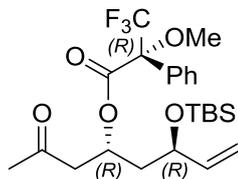
**DC:**  $R_f = 0.18$  (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 5.89 (ddd,  $J = 17.1, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 10.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.53 – 4.48 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 2.63 (dd,  $J = 16.8, 8.4$  Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J = 16.8, 4.0$  Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.71 (ddd,  $J = 13.8, 10.0, 3.6$  Hz, 1H), 1.57 (ddd,  $J = 14.1, 6.6, 2.4$  Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 209.0, 140.7, 114.5, 71.7, 64.8, 50.9, 43.5, 30.9, 26.0, 18.3, -4.4, -4.9.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3503, 3005, 2955, 2894, 2856, 1710, 1251, 834, 775.

**HRMS** (ESI): [m/z] 295.1696 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>3</sub>Si: 295.1700 [M+Na]<sup>+</sup>).

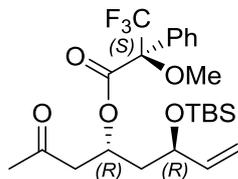
**(R)-(4R,6R)-6-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-oxooct-7-en-4-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propanoat (2-407)**

488.61 g/mol

Das  $\beta$ -Hydroxyketon **2-405** (17.4 mg, 64.0  $\mu$ mol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (1.00 mL, 0.06M) vorgelegt. (R)-MTPA (46.4 mg, 198  $\mu$ mol, 3.1 Äq.), Dicyclohexylcarbodiimid (40.9 mg, 198  $\mu$ mol, 3.1 Äq.) und DMAP (24.2 mg, 198  $\mu$ mol, 3.1 Äq.) wurden sukzessiv hinzugegeben und die Reaktion für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 85:15) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-407** (15.0 mg, 30.7  $\mu$ mol, 49%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC:  $R_f = 0.41$  (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 5.72 (ddd,  $J = 17.2, 10.3, 6.9$  Hz, 1H), 5.56 (tt,  $J = 7.0, 5.3$  Hz, 1H), 5.08 (dt,  $J = 17.2, 1.3$  Hz, 1H), 5.01 (dt,  $J = 10.3, 1.2$  Hz, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 3H), 2.87 (dd,  $J = 16.6, 7.2$  Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J = 16.6, 5.4$  Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

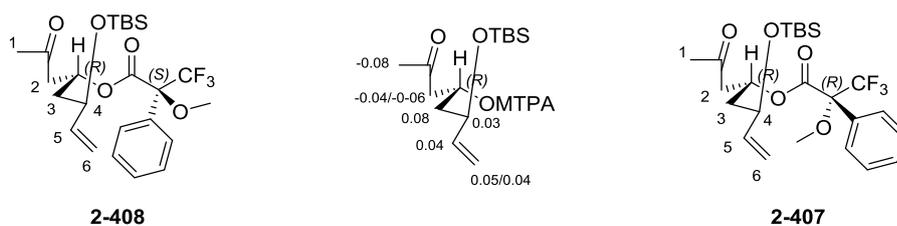
**(S)-(4R,6R)-6-((tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-oxooct-7-en-4-yl)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propanoat (2-408)**

488.61 g/mol

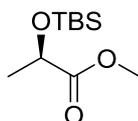
Das  $\beta$ -Hydroxyketon **2-405** (17.4 mg, 64.0  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (1.00 mL, 0.06M) vorgelegt. (S)-MTPA (46.4 mg, 198  $\mu\text{mol}$ , 3.1 Äq.), Dicyclohexylcarbodiimid (40.9 mg, 198  $\mu\text{mol}$ , 3.1 Äq.) und DMAP (24 mg, 198  $\mu\text{mol}$ , 3.1 Äq.) wurden sukzessiv hinzugegeben und die Reaktion für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 85:15) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-408** (15.0 mg, 30.7  $\mu\text{mol}$ , 49%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC:  $R_f = 0.41$  (CH:EE 80:20) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 5.76 (ddd,  $J = 17.2, 10.3, 6.9$  Hz, 1H), 5.59 (tt,  $J = 7.0, 5.3$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J = 17.2, 1.3$  Hz, 1H), 5.05 (dt,  $J = 10.3, 1.2$  Hz, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 3.55 – 3.52 (m, 3H), 2.83 (dd,  $J = 16.6, 7.2$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 16.6, 5.3$  Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

Tabelle 22: Vergleich der chemischen Verschiebungen der Verbindungen **2-407** und **2-408**.

Proton-Nr.:	$\delta_{S\text{-Ester (2-408)}}[\text{ppm}]$	$\delta_{R\text{-Ester (2-407)}}[\text{ppm}]$	$\Delta\delta^{SR} (= \delta_S - \delta_R)[\text{ppm}]$
1	2.05	2.13	-0.08
2a	2.72	2.78	-0.06
2b	2.83	2.87	-0.04
3	1.83	1.75	0.08
4	4.17	4.14	0.03
5	5.76	5.72	0.04
6-trans	5.13	5.08	0.05
6-cis	5.05	5.01	0.04

**Methyl-(R)-2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)propanoat (2-410)**<sup>[232]</sup>

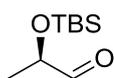
218.37 g/mol

(R)-(+)-Methylactat (**2-409**) (2.20 g, 21.1 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF (16 mL, 1.3M) gelöst und mit Imidazol (2.26 g, 31.7 mmol, 1.5 Äq.) und TBS-Chlorid (3.82 g, 25.4 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 30-60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser versetzt. Die Mischung wurde mit Diethylether (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **2-410** (4.80 g, 21.1 mmol, quant.) konnte ohne weitere Reinigung erhalten werden.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.33 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.39 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

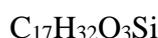
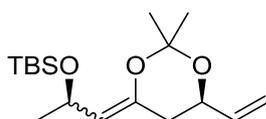
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 174.7, 68.6, 52.0, 25.9, 21.5, 18.5, -4.8, -5.1.

Die spektroskopischen Daten stimmen denen der Literatur überein.<sup>[232]</sup>

**(R)-2-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal (2-411)**<sup>[232]</sup>

188.34 g/mol

Der Methylester **2-410** (4.80 g, 21.1 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (211 mL, 0.1M) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Nachfolgend wurde DIBAL-H (25.3 mL, 25.3 mmol, 1M in Dichlormethan, 1.2 Äq.) langsam über 30 Minuten *via* Spritzenpumpe zugetropft und anschließend für eine Stunde bei -78 °C gerührt. Es wurde mit Ethylacetat (30 mL) und ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> (113 mL, 4.5 mL/mmol DIBAL-H) abgebrochen und auf Raumtemperatur erwärmt. Folgend wurde Glycerin (5 mL, 0.2 mL/mmol DIBAL-H) hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 16 Stunden heftig gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan (3x) wurden die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Destillation konnte das Produkt **2-411** (3.44 g, 18.3 mmol, 87%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +9.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).**Siedepunkt:** 81-84°C (27 Torr).<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.61 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.09 (qd, *J* = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 204.3, 74.0, 25.9, 18.7, 18.3, -4.6, -4.6.Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[232]</sup>**(R)-tert-Butyl((1-(2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yliden)propan-2-yl)oxy)dimethyl-silan (2-412)**

312.53 g/mol

Diisopropylamin (3.28 mL, 23.4 mmol, 2 Äq.) wurde in trockenem THF (29 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. *n*-Butyllithium (9.35 mL, 23.4 mmol, 2.5M in Hexan,

2 Äq.) wurde hinzugegeben und die Kühlung für 15 Minuten entfernt. Es wurde wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und der (*R*)-Polyketid-Baustein **(R)-2-508** (4.00 g, 11.7 mmol, 1 Äq.), gelöst in trockenem THF (11.7 mL), zugetropft. Dabei färbte sich die Lösung tiefrot. Nach einer Stunde wurde der Aldehyd **2-411** (6.60 g, 35.1 mmol, 3 Äq.), gelöst in trockenem THF (17.5 mL), zugegeben und innerhalb von 90 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Lösung wurde dabei trüb und orange. Abschließend wurde Kalium-*tert*-butanolat (1.45 g, 12.3 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben und weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung färbte sich dunkel-orange bis braun. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (CH:EE 95:5) lieferte das instabile Produkt **2-412** (3.76 g, 11.4 mmol, 98%, *E/Z* 50:50) als gelbes Öl.

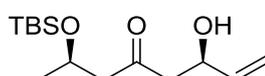
**DC:**  $R_f = 0.60$  (CH:EE 80:20) [ $\text{KMnO}_4$ ].

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 5.89 – 5.75 (m, 1H), 5.30 – 5.22 (m, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.89 – 4.49 (m, 2H), 4.42 – 4.29 (m, 1H), 2.15 (dd,  $J = 13.7, 3.1$  Hz, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 1H), 1.43 – 1.35 (m, 6H), 1.12 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.86 – 0.83 (m, 9H), 0.07 – 0.05 (m, 3H), 0.02 – -0.02 (m, 3H).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2957, 2928, 2897, 1681, 1371, 1255, 1204, 1129, 1071, 1001, 935, 830, 773, 678.

**HRMS** (ESI): [ $m/z$ ] 335.2015 (berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$ : 335.2013 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>).

**(2*R*,6*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxyoct-7-en-4-on (2-413)**



272.46 g/mol

Cer(III)chlorid Heptahydrat wurde vor Beginn der Reaktion für zwei Stunden bei  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  im Vakuum getrocknet um trockenes Cer(III)chlorid zu erhalten. Das Acetonid **2-412** (2.00 g, 6.40 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (32 mL, 0.2M) vorgelegt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Es wurde Cer(III)chlorid (3.16 g, 12.8 mmol, 2 Äq.), Oxalsäure (144 mg, 1.60 mmol, 25 mol%) und Wasser (230  $\mu\text{L}$ , 12.8 mmol, 2 Äq.) sukzessiv

zugegeben und die Reaktion für 16 Stunden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgebrochen und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Es wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 80:20) das  $\beta$ -Hydroxyketon **2-413** (1.31 g, 4.81 mmol, 75%) als gelbes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.60$  (CH:EE 80:20) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -1.4$  ( $c = 1.0$ , DCM).

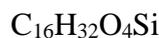
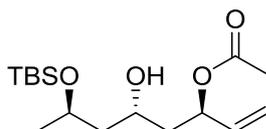
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.84 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.27 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 2.73 – 2.58 (m, 3H), 2.46 (dd,  $J = 15.1, 5.1$  Hz, 1H), 1.17 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 210.2, 139.2, 115.1, 68.7, 65.5, 53.3, 50.5, 25.9, 24.1, 18.1, -4.4, -4.8.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3420, 2954, 2928, 2856, 1707, 1374, 1253, 1129, 985, 831, 774.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  295.1696 (berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{Si}$ : 295.1700 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]).

**(3*R*,5*R*,7*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxyoct-1-en-3-ylacetat (2-415)**



316.51 g/mol

Die Reaktion wurde aufgrund der Instabilität von Samarium(II)iodid unter Ausschluss von Licht durchgeführt. Das  $\beta$ -Hydroxyketon **2-413** (2.20 g, 7.59 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (15 mL, 0.5M) vorgelegt und auf  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Es wurde Acetaldehyd (1.50 mL, 26.6 mmol, 3.5 Äq.) und Samarium(II)iodid (56.9 mL, 5.69 mmol, 0.1M in THF, 75 mol%) zugegeben. Die tiefblaue Lösung wurde für zehn Minuten bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, wobei sich die Reaktion entfärbte. Danach wurde für weitere 16 Stunden bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen

wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 90:10) das Reduktionsprodukt **2-415** (2.31 g, 7.31 mmol, 96%, d.r. >99:1).

**DC:**  $R_f = 0.45$  (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

$[\alpha]^{25}_D = -0.6$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

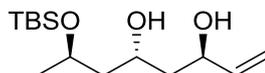
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.84 (ddd,  $J = 17.1, 10.6, 6.0$  Hz, 1H), 5.56 – 5.43 (m, 1H), 5.26 (dt,  $J = 17.3, 1.2$  Hz, 1H), 5.15 (dt,  $J = 10.6, 1.1$  Hz, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.31 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.72 – 1.57 (m, 3H), 1.47 – 1.42 (m, 1H), 1.18 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 171.3, 136.8, 116.3, 72.1, 66.4, 64.0, 45.6, 43.2, 26.0, 23.8, 21.3, 18.1, -4.2, -4.9.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3516, 2955, 2929, 2856, 1721, 1372, 1257, 1147, 1080, 1058, 1019, 929, 834, 805, 773.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  339.1963 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>4</sub>Si: 339.1962 [M+Na]<sup>+</sup>).

**(3*R*,5*R*,7*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)oct-1-en-3,5-diol (2-414)**



274.48 g/mol

**Methode A:** Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (1.07 g, 3.85 mmol, 5 Äq.) wurde in Acetonitril/Essigsäure (8 mL, 5/3) vorgelegt und auf -25 °C gekühlt. Anschließend wurde das  $\beta$ -Hydroxyketon **2-413** (210 mg, 770  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.), gelöst in Acetonitril (0.8 mL), zugegeben und die Reaktion für 22 Stunden bei -25 °C gerührt. Es wurde ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> zugegeben und die Reaktion für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen und die wässrige Phase erneut mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand ergab nach

säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 70:30) das Produkt (212 mg, 0.75 mmol, 97%, d.r. 77:23) als farbloses Öl.

**Methode B:** Das Acetat **2-415** (2.31 g, 1.42 mmol, 1 Äq.) wurde in Methanol/Wasser (22 mL, 0.33M, 3/1) gelöst und bei 0 °C mit Kaliumcarbonat (2.02 g, 14.6 mmol, 2 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde für 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand ergab nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 70:30) das Produkt **2-414** (1.98 g, 7.22 mmol, 99%) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.44$  (CH:EE 50:50) [KMnO<sub>4</sub>].

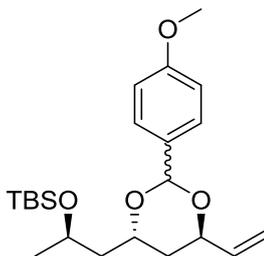
$[\alpha]^{20}_D = -16.1$  (c = 1.0, DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.93 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.4$  Hz, 1H), 5.30 (dt,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.12 (dt,  $J = 10.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 1.81 (ddd,  $J = 14.2, 10.2, 3.9$  Hz, 1H), 1.73 (ddd,  $J = 14.3, 8.5, 3.4$  Hz, 1H), 1.60 (ddd,  $J = 14.3, 7.8, 3.2$  Hz, 1H), 1.46 (ddd,  $J = 14.3, 4.7, 2.1$  Hz, 1H), 1.25 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 141.1, 114.2, 70.5, 68.0, 66.1, 43.8, 43.0, 25.9, 22.7, 18.1, -4.4, -4.9.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3374, 2954, 2929, 2856, 1409, 1375, 1253, 1088, 1066, 986, 920, 832, 806, 773.

**HRMS** (ESI): [m/z] 297.1847 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>3</sub>Si: 297.1856 [M+Na]<sup>+</sup>).

***tert*-Butyl(((*R*)-1-((4*R*,6*R*)-2-(4-methoxyphenyl)-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)propan-2-yl)-oxy)dimethylsilan (**2-417**)**

392.61 g/mol

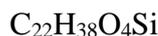
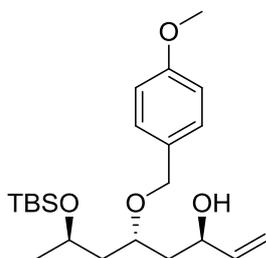
Zu einer Lösung des *anti*-Diols **2-414** (362 mg, 1.32 mmol, 1 Äq.) in trockenem Dichlormethan (6.6 mL, 0.2M) wurden 1-(Dimethoxymethyl)-4-methoxybenzen (**2-416**) (343  $\mu\text{L}$ , 1.98 mmol, 1.5 Äq.) und PPTS (24 mg, 92  $\mu\text{mol}$ , 7 mol%) gegeben und die Reaktion für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 93:7  $\rightarrow$  90:10) ergab das geschützte Produkt **2-417** (571 mg, 1.18 mmol, 81% Reinheit, 89%, d.r. 8:2) als gelbliches Öl.

**DC:**  $R_f = 0.49$  (CH:EE 80:20) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.47 – 7.38 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 6.16 – 5.84 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.39 (ddd,  $J = 11.0, 2.2, 1.2$  Hz, 1H), 5.37 – 5.27 (m, 1H), 4.79 (dt,  $J = 4.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.24 – 3.95 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 1.48 (ddd,  $J = 14.2, 9.9, 2.3$  Hz, 1H), 1.17 (dd,  $J = 32.0, 6.1$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3076, 2953, 2928, 2855, 1615, 1516, 1373, 1246, 1170, 1115, 1034, 922, 823, 773.

**HRMS** (ESI): [m/z] 415.2271 (berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}$ : 415.2275 [M+Na]<sup>+</sup>).

**(3*R*,5*R*,7*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)oct-1-en-3-ol (2-418)**

394.63 g/mol

Das Acetal **2-417** (2.51 g, 6.39 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (71 mL, 0.09M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde DIBAL-H (28.5 mL, 28.5 mmol, 1M in DCM, 4.45 Äq.) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktion wurde für zehn Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend vorsichtig mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen. Es wurde ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> (143 mL, 5 mL/mmol DIBAL-H) zugegeben und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand ergab nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 85:15 → 80:20) das Produkt **2-418** (2.35 g, 5.96 mmol, 93%) als farbloses Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.44 (CH:EE 50:50) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7.9 (c = 1.0, DCM).

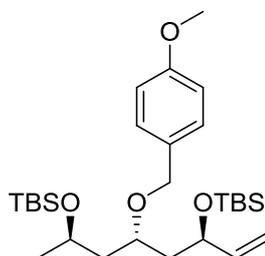
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.27 (dt, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.10 (dt, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.42 – 4.39 (m, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.00 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 159.5, 141.1, 130.5, 129.6, 114.2, 114.1, 74.8, 71.0, 70.2, 66.1, 55.5, 44.8, 40.4, 26.1, 24.6, 18.2, -3.8, -4.4.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3463, 3076, 3033, 2997, 2953, 2929, 2855, 1612, 1513, 1463, 1246, 1173, 1035, 918, 822, 772.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  417.2431 (berechnet für  $C_{22}H_{38}NaO_4Si$ : 417.2432  $[M+Na]^+$ ).

**(5*R*,7*S*,9*R*)-7-((4-Methoxybenzyl)oxy)-2,2,3,3,5,11,11,12,12-nonamethyl-9-vinyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan (2-419)**



$C_{28}H_{52}O_4Si_2$

508.89 g/mol

Der sekundäre Alkohol **2-418** (997 mg, 2.48 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem DMF (5 mL, 0.5M) gelöst und mit Imidazol (505 mg, 7.43 mmol, 3 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde auf 0 °C gekühlt und es wurde TBS-Chlorid (560 mg, 3.71 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Die Mischung wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch die Zugabe von ges.  $NaHCO_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen. Es wurde mit Ethylacetat (4x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges.  $NaCl$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) das Produkt **2-419** (1.20 g, 2.36 mmol, 95%) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.69$  (CH:EE 80:20) [UV,  $KMnO_4$ ].

$[\alpha]^{20}_D = -8.9$  ( $c = 1.0$ , DCM).

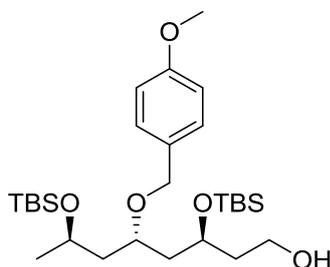
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 5.82 (ddd,  $J = 17.1, 10.3, 6.7$  Hz, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 5.07 – 5.00 (m, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 2H), 4.27 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (p,  $J = 6.8, 6.1$  Hz, 1H), 1.83 – 1.57 (m, 4H), 1.15 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.10 – 0.00 (m, 12H).

**$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.2, 142.0, 131.4, 129.2, 114.2, 114.0, 73.3, 71.5, 70.3, 65.9, 55.5, 45.6, 44.0, 26.1 (2C), 24.5, 18.3, 18.2, -3.8, -3.9, -4.4, -4.5.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $cm^{-1}$ ] = 3075, 2997, 2954, 2928, 2894, 2856, 1513, 1462, 1247, 1064, 1038, 922, 832, 806, 772.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  531.3298 (berechnet für  $C_{28}H_{52}NaO_4Si_2$ : 531.3296  $[M+Na]^+$ ).

**(3*S*,5*S*,7*R*)-3,7-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)octan-1-ol (2-420)**



526.91 g/mol

Das terminale Alken **2-419** (1.11 g, 2.18 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF vorgelegt (22 mL, 0.1M) und auf 0 °C gekühlt. Es wurde 9-BBN (13.1 mL, 6.54 mmol, 0.5M in THF, 3 Äq.) zugetropft und die Lösung für 15 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor für weitere 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Zum Abbrechen der Reaktion wurde die Lösung erneut auf 0 °C gekühlt und mit NaOH-Lösung<sub>(aq)</sub> (2.18 mL, 6.54 mmol, 3M, 3 Äq.) und Wasserstoffperoxid-Lösung<sub>(aq)</sub> (2.19 mL, 25.5 mmol, 35%, 12 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde für 15 Minuten bei 0 °C und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Wasser zugesetzt und das Gemisch mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 85:15) den primären Alkohol **2-420** (1.12 g, 2.10 mmol, 97%) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.21$  (CH:EE 80:20) [UV,  $KMnO_4$ ].

$[\alpha]^{20}_D = -22.8$  ( $c = 1.0$ , DCM).

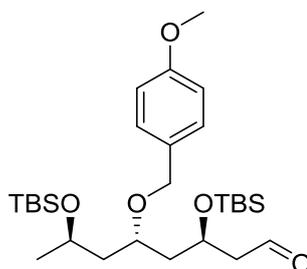
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.46 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.66 – 3.54 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 4H), 1.15 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.3, 131.0, 129.3, 114.0, 73.6, 70.2, 69.5, 65.7, 60.2, 55.5, 45.4, 41.9, 38.3, 26.1, 26.0, 24.6, 18.2, 18.1, -3.8, -4.2, -4.4, -4.5.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3442, 2952, 2928, 2855, 1613, 1513, 1462, 1247, 1108, 1036, 1004, 832, 806, 772.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  549.3402 (berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{NaO}_5\text{Si}_2$ : 549.3402  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(3*R*,5*S*,7*R*)-3,7-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)octanal (2-421)**



$\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}_2$

524.89 g/mol

Der primäre Alkohol **2-420** (420 mg, 770  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in DMSO (1.55 mL, 0.5M) vorgelegt. Zu dieser Mischung wurde IBX (324 mg, 1.16 mmol, 1.5 Äq.) und die Reaktion vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde Dichlormethan zugegeben und die Reaktion für weitere zehn Minuten gerührt, bevor der Feststoff abfiltriert und mit Dichlormethan nachgewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) das Produkt **2-421** (284 mg, 520  $\mu\text{mol}$ , 68%) als farbloses bis leicht gelbliches Öl.

**DC**:  $R_f = 0.29$  (CH:EE 95:5) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -5.8$  ( $c = 1.0$ , DCM).

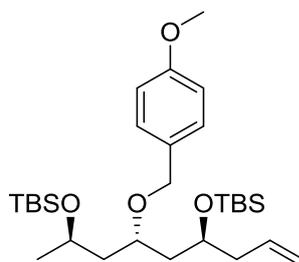
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.82 (dd,  $J = 2.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 4.47 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.35 (p,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 15.7, 5.2, 2.0$  Hz, 1H), 2.52 (ddd,  $J = 15.7, 5.9, 3.0$  Hz, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.18 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.08 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 202.0, 159.3, 131.0, 129.2, 114.0, 73.3, 70.1, 66.1, 65.8, 55.5, 51.4, 45.4, 43.3, 26.1, 26.0, 24.5, 18.2, 18.1, -3.9, -4.2, -4.3, -4.4.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2953, 2928, 2895, 2856, 1725, 1613, 1513, 1463, 1247, 1106, 1062, 1036, 1004, 832, 772.

**HRMS** (ESI): [m/z] 547.3231 (berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>: 547.3245 [M+Na]<sup>+</sup>).

**(5*S*,7*S*,9*R*)-5-Allyl-7-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,2,3,3,9,11,11,12,12-nonamethyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan (2-422)**



522.92 g/mol

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (204 mg, 560  $\mu\text{mol}$ , 1.1  $\ddot{\text{A}}\text{q.}$ ) in THF (255  $\mu\text{L}$ ) wurde bei 0 °C KHMDS (1.02 mL, 510  $\mu\text{mol}$ , 0.5M in Toluol, 1  $\ddot{\text{A}}\text{q.}$ ) tropfenweise zugegeben. Die Reaktion wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt, bevor auf -78 °C gekühlt und der Aldehyd **2-421** (205 mg, 560  $\mu\text{mol}$ , 1  $\ddot{\text{A}}\text{q.}$ ), gelöst in THF (1 mL), zugegeben wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion auf Raumtemperatur aufgewärmt und bei dieser Temperatur für 16 Stunden gerührt. Es wurde ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung<sub>(aq)</sub> und Ethylacetat zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 97:3) das Produkt **2-422** (245 mg, 470  $\mu\text{mol}$ , 92%) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.39 (CH:EE 95:5) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  = -4.1 (c = 1.0, DCM).

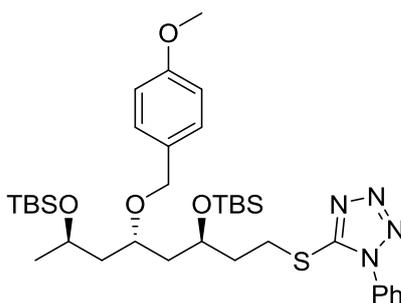
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 5.09 – 5.03 (m, 2H), 4.43 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.40 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.90 (dt,  $J$  = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (dt,  $J$  = 12.5, 6.9 Hz, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.24 – 2.19 (m, 1H), 1.82 (ddd,  $J$  = 13.9, 6.8, 5.4 Hz, 1H), 1.68 (ddd,  $J$  = 13.9, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 1.59 (ddd,  $J$  = 13.9, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 1.53 (dd,  $J$  = 14.0, 1.0 Hz, 1H), 1.15 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 0.90 – 0.88 (m, 18H), 0.08 – 0.05 (m, 12H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.2, 135.0, 131.4, 129.2, 117.1, 113.9, 73.5, 70.1, 69.2, 65.8, 55.5, 45.5, 42.3, 42.2, 26.1, 26.1, 24.5, 18.2, 18.2, -3.9, -4.0, -4.2, -4.4.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2953, 2928, 2895, 1613, 1513, 1462, 1247, 1108, 1065, 1037, 1003, 910, 832, 771.

**HRMS** (ESI): [m/z] 545.3456 (berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{NaO}_4\text{Si}_2$ : 545.3453 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ).

**5-(((3*R*,5*S*,7*R*)-3,7-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)octyl)thio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (2-423)**



$\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSi}_2$

687.10 g/mol

Der primäre Alkohol **2-420** (1.10 g, 2.07 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem THF (21 mL, 0.1M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Mischung wurde 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**2-424**) (737 mg, 4.13 mmol, 2 Äq.), Triphenylphosphin (813 mg, 3.10 mmol, 1.5 Äq.) und Diisopropylazodicarboxylat (779  $\mu\text{L}$ , 3.72 mmol, 1.8 Äq.) zugegeben und die Reaktion für vier Stunden bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5  $\rightarrow$  90:10) das Produkt **2-423** (1.33 g, 1.94 mmol, 94%) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f$  = 0.42 (CH:EE 80:20) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -9.8$  ( $c = 1.0$ , DCM).

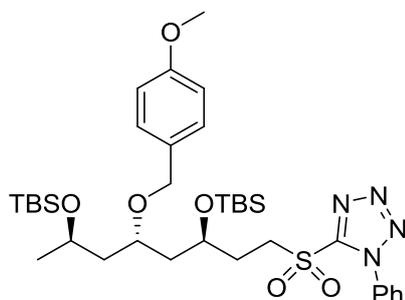
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.60 – 7.50 (m, 5H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.06 – 3.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 2.09 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.74 – 1.54 (m, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.08 – 0.04 (m, 12H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.2, 154.5, 134.0, 131.1, 130.2, 129.9, 129.2, 124.0, 114.0, 73.4, 70.2, 68.6, 65.8, 55.4, 45.5, 42.5, 36.8, 29.2, 26.1, 26.1, 24.5, 18.2, 18.2, -3.9, -4.1 (2C), -4.4.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2999, 2952, 2928, 2855, 1610, 1513, 1500, 1385, 1247, 1108, 1071, 1037, 1005, 833, 755, 693.

**HRMS** (ESI): [m/z] 709.3612 (berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>58</sub>NaO<sub>4</sub>SSi<sub>2</sub>: 709.3610 [M+Na]<sup>+</sup>).

**5-(((3*R*,5*S*,7*R*)-3,7-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)oxy)-5-((4-methoxybenzyl)oxy)octyl)-sulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol (2-401)**



719.10 g/mol

Das Sulfid **2-423** (1.30 g, 1.89 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Ethanol (9.5 mL, 0.2M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Mischung wurde (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O (468 mg, 378 μmol, 20 mol%), gelöst in Wasserstoffperoxid-Lösung<sub>(aq)</sub> (1.62 mL, 18.9 mmol, 35%, 10 Äq.), zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit Wasser und Dichlormethan versetzt und die entstandenen Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (CH:EE 90:10) des Rückstandes lieferte das Sulfon **2-401** (1.23 g, 1.71 mmol, 90%) als farbloses Öl.

**DC**: R<sub>f</sub> = 0.42 (CH:EE 80:20) [UV, KMnO<sub>4</sub>].

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -2.0 (c = 1.0, DCM).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.61 (td, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.79 (s, 5H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (m, 12H).

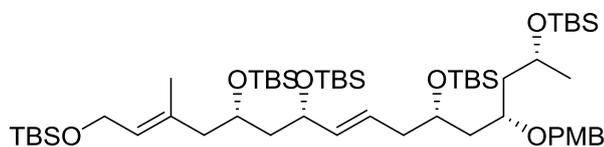
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.3, 153.7, 133.3, 131.5, 130.9, 129.8, 129.2, 125.2, 114.0, 73.3, 70.2, 67.5, 65.9, 55.4, 52.3, 45.3, 42.6, 29.6, 26.1, 26.0, 24.4, 18.2, 18.1, -3.9, -4.2, -4.3, -4.4.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3069, 2953, 2928, 2896, 1611, 1513, 1462, 1342, 1258, 1072, 1036, 833, 807, 773, 757, 687, 530.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  741.3509 (berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{NaO}_6\text{SSi}_2$ : 741.3508  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

### III.5.2.7. Fragmentverknüpfungen

**(6E,9S,11S,12E,15S,17S,19R)-9,11,15-Tris((tert-butyltrimethylsilyloxy)-17-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,2,3,3,7,19,21,21,22,22-decamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricosa-6,12-dien (2-7)**



1023.90 g/mol

Das Sulfon **2-401** (955 mg, 1.12 mmol, 93% Reinheit, 1.15 Äq.) wurde vor Reaktionsbeginn im Reaktionsgefäß vorgelegt und mit Benzol azeotrop unter vermindertem Druck getrocknet. Es wurde trockenes DME (24 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Zu dieser Lösung wurde KHMDS (2.58 mL, 1.29 mmol, 0.5M in Toluol, 1.2 Äq.) zugegeben und die resultierende gelbe Lösung für 30 Minuten bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **2-301** (570 mg, 1.07 mmol, 1 Äq.), gelöst in DME (10.7 mL), über eine halbe Stunde *via* Spritzenpumpe bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 2.5 Stunden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, bevor die Reaktion auf Raumtemperatur aufgewärmt und durch die Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen wurde. Es wurde Ethylacetat zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 97:3) das Produkt **2-7** (961 mg, 910  $\mu\text{mol}$ , 85%,  $E/Z >99:1$ ) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.45$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -4.6$  ( $c = 1.0$ , DCM).

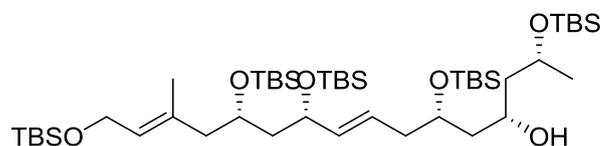
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.58 (dt, *J* = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 5.36 – 5.30 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 3H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 1H), 3.85 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 2.30 – 2.09 (m, 4H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 18H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.07 – 0.05 (m, 18H), 0.04 (s, 3H), 0.03 – -0.00 (m, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 159.0, 136.2, 133.8, 131.3, 128.9, 127.6, 126.2, 113.7, 73.3, 71.0, 69.9, 69.0, 68.1, 65.7, 60.2, 55.3, 47.7, 46.3, 45.3, 42.2, 40.5, 26.0, 26.0 (2C), 26.0, 25.9, 24.3, 18.4, 18.2, 18.1 (2C), 18.0, 17.1, -3.9, -4.0 (2C), -4.2, -4.3, -4.5, -4.5, -4.6, -5.1 (2C).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2953, 2928, 2886, 2856, 1614, 1514, 1472, 1463, 1361, 1301, 1249, 1172, 1068, 1005, 974, 938, 832, 807, 771, 664, 570, 509.

**HRMS** (ESI): [m/z] 1045.6988 (berechnet für C<sub>55</sub>H<sub>110</sub>NaO<sub>7</sub>Si<sub>5</sub>: 1045.6990 [M+Na]<sup>+</sup>).

**(5*R*,7*S*,9*S*,11*E*,13*S*,15*S*,17*E*)-9,13,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,5,17,21,21,22,22-decamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricosa-11,17-dien-7-ol (2-9)**



C<sub>47</sub>H<sub>102</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>5</sub>

903.75 g/mol

Der PMB-geschützte sekundäre Alkohol **2-7** (50 mg, 47 μmol, 1 Äq.) wurde in einem Dichlormethan/pH7-Phosphatpuffer-Gemisch (1.0 mL, 0.05M, 1/1) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde DDQ (16 mg, 71 μmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Reaktion bei 0 °C für zwei Stunden gerührt. Daraufhin wurde ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> und Dichlormethan zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 95:5) gereinigt, um das Produkt **2-9** (39 mg, 43 μmol, 90%) als schwach gelbliches Öl zu erhalten.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.30 (CH:EE 95:5) [KMnO<sub>4</sub>].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -1.2$  ( $c = 1.0$ , DCM).

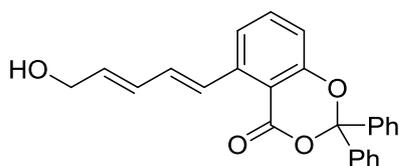
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.52 (dt,  $J = 15.5, 7.0$  Hz, 1H), 5.41 (dd,  $J = 15.5, 7.0$  Hz, 1H), 5.32 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.21 – 4.11 (m, 5H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 3.84 (p,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.32 – 2.11 (m, 4H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 6H), 1.46 – 1.36 (m, 2H), 1.18 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.92 – 0.86 (m, 45H), 0.12 – 0.01 (m, 30H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 136.4, 133.9, 127.8, 126.4, 71.1, 69.8, 68.2, 66.9, 64.4, 60.3, 47.9, 46.4, 46.0, 43.4, 40.4, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 26.0, 23.5, 18.6, 18.3, 18.2 (2C), 18.1, 17.2, -3.8, -4.0, -4.2, -4.3, -4.3, -4.5, -4.7, -4.8, -4.9 (2C).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3522, 2954, 2929, 2887, 2856, 1472, 1463, 1408, 1379, 1361, 1252, 1068, 1004, 972, 938, 832, 808, 772, 730, 664, 570.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  925.6414 (berechnet für  $\text{C}_{47}\text{H}_{102}\text{NaO}_6\text{Si}_5$ : 925.6415  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**5-((1E,3E)-5-Hydroxypenta-1,3-dien-1-yl)-2,2-diphenyl-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-on (2-10a)**



$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_4$

384.43 g/mol

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (8.38 mg, 8.88  $\mu\text{mol}$ , 2 mol%),  $\text{Ph}_3\text{As}$  (21.8 mg, 71.1  $\mu\text{mol}$ , 16 mol%) und Lithiumchlorid (56.5 mg, 1.33 mmol, 3 Äq.) wurden in trockenem DMF (2.22 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt. Das Aryltriflat **2-107** (200 mg, 444  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) und (2E,4E)-5-(Tributylstannyloxy)penta-2,4-dien-1-ol (**2-210**) (166 mg, 444  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.), gelöst in DMF (0.56 mL), wurden zur Reaktionsmischung hinzugegeben und die Suspension auf 80 °C erhitzt. Es wurde 20 Minuten bei 80 °C gerührt, bevor die Reaktion auf 45 °C abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck größtenteils entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 80:20 → 60:40) gereinigt um das Produkt **2-10a** (142 mg, 369  $\mu\text{mol}$ , 83%) als gelben voluminösen Feststoff zu erhalten.

**DC**:  $R_f = 0.25$  (CH:EE 60:40)  $[\text{KMnO}_4]$ .

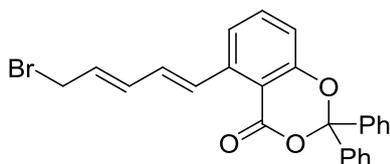
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.63 – 7.53 (m, 5H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 6H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 15.5, 10.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 14.9, 10.8 Hz, 1H), 5.98 (dt, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.50 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 160.3, 157.3, 141.8, 139.6, 135.2, 134.3, 132.3, 131.6, 130.4, 129.1, 128.5, 126.6, 121.1, 116.4, 112.0, 106.0, 63.4.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3363, 3063, 3029, 3009, 2922, 2857, 1723, 1609, 1595, 1570, 1493, 1471, 1451, 1313, 1259, 1203, 1181, 1098, 1080, 1064, 1045, 1026, 985, 957, 918, 867, 846, 803, 778, 756, 730, 693, 677, 649, 635, 617, 577, 540, 511.

**HRMS** (ESI): [m/z] 407.1250 (berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub>: 407.1254 [M+Na]<sup>+</sup>).

**5-((*1E,3E*)-5-Brompenta-1,3-dien-1-yl)-2,2-diphenyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxin-4-on (2-10)**



C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>3</sub>

447.33 g/mol

Der Allylalkohol **2-10a** (140 mg, 364 μmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (1.76 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde PBr<sub>3</sub> (34.2 μL, 364 μmol, 1 Äq.), gelöst in trockenem Dichlormethan (253 μL), langsam zugetropft. Die Reaktion wurde nach beendeter Zugabe noch weitere 40 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor sie durch die Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 85:15) das Allylbromid **2-10** (111 mg, 248 μmol, 68%) als gelben Feststoff.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.35 (CH:EE 80:20) [KMnO<sub>4</sub>].

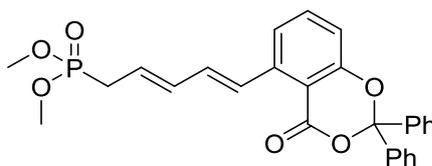
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.66 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 4H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 6H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.2,

0.9 Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J = 15.5, 10.6$  Hz, 1H), 6.60 – 6.50 (m, 1H), 6.08 – 5.98 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 160.4, 157.5, 141.4, 139.7, 135.4, 135.2, 132.2, 131.6, 130.7, 129.3, 128.7, 126.7, 121.4, 116.9, 112.3, 106.2, 33.1.

**HRMS** (ESI): [m/z] 469.0410 (berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrNaO}_3$ : 469.0410 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ).

**Dimethyl-((2*E*,4*E*)-5-(4-oxo-2,2-diphenyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxin-5-yl)penta-2,4-dien-1-yl)phosphonat (2-11)**



$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{P}$

476.46 g/mol

**Methode A:** Das Allylbromid **2-10** (104 mg, 232  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem Toluol (775  $\mu\text{L}$ , 0.3M) gelöst und mit Trimethylphosphit (137  $\mu\text{L}$ , 1.16 mmol, 5 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und die Reaktion wurde drei Stunden bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (EE) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-11** (95 mg, 0.19 mmol, 94% Reinheit, 81%) als gelber Feststoff erhalten werden.

**Methode B:**  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (4.22 mg, 4.47  $\mu\text{mol}$ , 2 mol%),  $\text{Ph}_3\text{As}$  (11.0 mg, 35.8  $\mu\text{mol}$ , 16 mol%) und Lithiumchlorid (28.4 mg, 671 mmol, 3 Äq.) wurden in trockenem DMF (0.28 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt. Das Aryltriflat **2-107** (101 mg, 224  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) und Dimethyl-((2*E*,4*E*)-5-(tributylstannyl)penta-2,4-dien-1-yl)phosphonat (**2-201**) (104 mg, 224  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.), gelöst in DMF (1.12 mL), wurden zur Reaktionsmischung hinzugegeben und die Suspension auf 85 °C erhitzt. Es wurde für 30 Minuten bei 85 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend direkt mittels Säulenchromatographie (EE) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-11** (33.0 mg, 69.3  $\mu\text{mol}$ , 31%) als gelber Feststoff erhalten werden.

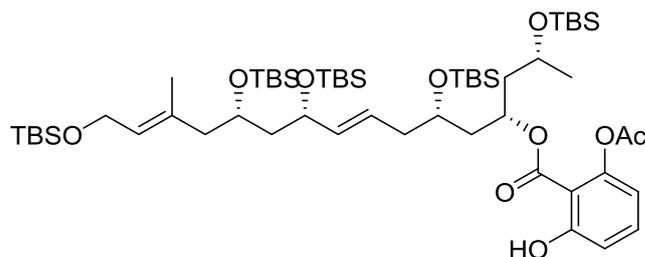
**DC:**  $R_f = 0.18$  (EE) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.61 – 7.52 (m, 5H), 7.42 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 6H), 7.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J =$

15.7, 10.2 Hz, 1H), 6.42 (ddd,  $J = 15.3, 10.9, 5.0$  Hz, 1H), 5.79 (dq,  $J = 15.2, 7.7$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.77 – 2.72 (m, 1H), 2.71 – 2.67 (m, 1H).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 28.9.

**(5*R*,7*S*,9*S*,11*E*,13*S*,15*S*,17*E*)-9,13,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2,3,3,5,17,21,21,22,22-decamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricosa-11,17-dien-7-yl-2-acetoxy-6-hydroxybenzoat (2-14)<sup>[183]</sup>**



$\text{C}_{56}\text{H}_{108}\text{O}_{10}\text{Si}_5$

1081.90 g/mol

Der sekundäre Alkohol **2-9** (285 mg, 306  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) und das Arylacetat **2-101** (276 mg, 765  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Äq.) wurden in trockenem und entgastem Dichlormethan (1.53 mL, 0.2M) gelöst und unter Argon-Atmosphäre auf fünf NMR-Röhrchen verteilt (~0.3 mL Lösung pro Röhrchen). Die Reaktionsgefäße wurden in einem UV-Reaktor platziert und mit Licht ( $\lambda_{\text{max}} = 310$  nm) für fünf Stunden bestrahlt. Die Bestrahlung wurde dabei alle 60 Minuten kurz unterbrochen und die NMR-Röhrchen für 20 Sekunden geschüttelt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit Dichlormethan verdünnt und alle Reaktionslösungen zusammen aufgearbeitet. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 97:3) gereinigt. Das entstandene Nebenprodukt in Form von Benzophenon konnte dabei nicht ohne weiteres abgetrennt werden und wurde erst im nächsten Reaktionsschritt erfolgreich entfernt. Das Produkt **2-14** (337 mg, 219  $\mu\text{mol}$ , 72%, 70% Reinheit (Benzophenon als Verunreinigung)) konnte somit als farbloses Öl erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.30$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.1$  ( $c = 1.0$ , DCM).

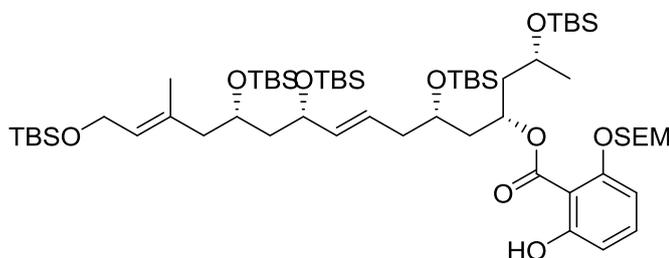
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 11.48 (s, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.57 (dt, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 5.43 (td, *J* = 15.4, 14.6, 7.0 Hz, 2H), 5.32 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 3H), 3.92 – 3.82 (m, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 4H), 2.20 – 2.08 (m, 3H), 1.84 – 1.65 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.55 – 1.51 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.90 – 0.85 (m, 45H), 0.07 – -0.00 (m, 27H), -0.02 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 169.2, 169.0, 163.6, 150.8, 136.9, 134.9, 133.9, 127.8, 125.6, 116.2, 114.4, 107.6, 72.5, 71.1, 68.7, 68.2, 65.2, 60.3, 47.8, 46.5, 45.8, 42.6, 40.8, 26.2, 26.1, 26.1 (2C), 26.1, 24.6, 21.4, 18.6, 18.3, 18.2, 18.2, 18.1, 17.2, -3.8, -3.9, -4.0, -4.1, -4.2, -4.5, -4.6, -4.7, -4.9 (2C).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3466, 2954, 2929, 2887, 2856, 1773, 1665, 1617, 1472, 1461, 1362, 1319, 1300, 1250, 1199, 1063, 1032, 1005, 974, 938, 906, 832, 809, 772, 733, 705, 664, 605, 574, 484, 445.

**HRMS** (ESI): [m/z] 1098.7128 (berechnet für C<sub>56</sub>H<sub>112</sub>NO<sub>10</sub>Si<sub>5</sub>: 1098.7127 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>).

**(5*R*,7*S*,9*S*,11*E*,13*S*,15*S*,17*E*)-9,13,15-Tris((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2,3,3,5,17,21,21,22,22-decamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricos-11,17-dien-7-yl-2-hydroxy-6-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)benzoat (2-16)**



C<sub>60</sub>H<sub>120</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>6</sub>

1170.12 g/mol

Der sekundäre Alkohol **2-9** (256 mg, 275 μmol, 1 Äq.) und die SEM-geschützte Verbindung **2-106** (331 mg, 687 μmol, 2.5 Äq.) wurden in trockenem und entgastem Dichlormethan (1.37 mL, 0.2M) gelöst und unter Argon-Atmosphäre in ein Quarz-Reagenzglas mit Rührfisch überführt. Das Reaktionsgefäß wurde in einem UV-Reaktor platziert und mit Licht ( $\lambda_{\text{max}} = 310$  nm) für fünf Stunden bestrahlt und gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene

Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:Pr<sub>2</sub>O 95:5) gereinigt. Das Produkt **2-16** (153 mg, 131 μmol, 48%) konnte somit als farbloses Öl erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.23$  (CH:Pr<sub>2</sub>O 95:5) [KMnO<sub>4</sub>].

$[\alpha]^{20}_D = -2.8$  ( $c = 1.0$ , DCM).

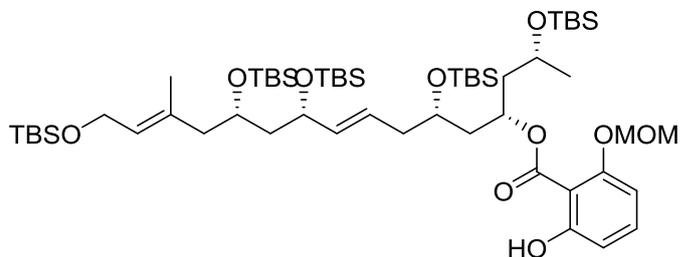
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.34 (s, 1H), 7.28 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.67 – 6.60 (m, 2H), 5.59 (dt,  $J = 14.6, 7.0$  Hz, 1H), 5.43 (dd,  $J = 15.4, 7.0$  Hz, 1H), 5.32 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.29 – 5.24 (m, 1H), 5.21 – 5.17 (m, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 3H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.85 (p,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 3H), 1.85 – 1.65 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.56 – 1.52 (m, 1H), 1.17 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.98 – 0.95 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.89 – 0.86 (m, 36H), 0.06 (s, 6H), 0.05 – 0.02 (m, 12H), 0.01 (s, 18H), -0.01 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  [ppm] = 171.0, 162.9, 159.0, 137.4, 135.4, 134.8, 128.6, 126.8, 111.0, 106.9, 106.6, 94.0, 72.7, 71.8, 69.6, 69.0, 67.5, 66.2, 60.8, 48.5, 47.2, 46.2, 42.9, 41.2, 26.5, 26.4, 26.4, 26.4 (2C), 24.9, 18.9, 18.8, 18.7, 18.6, 18.6, 17.5, -1.2, -3.5, -3.8, -3.8, -3.8, -3.9, -4.2, -4.3, -4.4, -4.8, -4.9.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2954, 2929, 2895, 2856, 1743, 1655, 1610, 1582, 1472, 1459, 1407, 1374, 1361, 1300, 1250, 1224, 1045, 1005, 974, 939, 832, 809, 772, 704, 664, 586, 527, 455.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  1191.7398 (berechnet für C<sub>60</sub>H<sub>120</sub>NaO<sub>10</sub>Si<sub>6</sub>: 1191.7389 [M+Na]<sup>+</sup>).

**(5*R*,7*S*,9*S*,11*E*,13*S*,15*S*,17*E*)-9,13,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,2,3,3,5,17,21,21,22,22-decamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricosa-11,17-dien-7-yl-2-hydroxy-6-(methoxymethoxy)benzoat (2-17)**



C<sub>56</sub>H<sub>110</sub>O<sub>10</sub>Si<sub>5</sub>

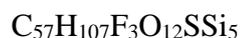
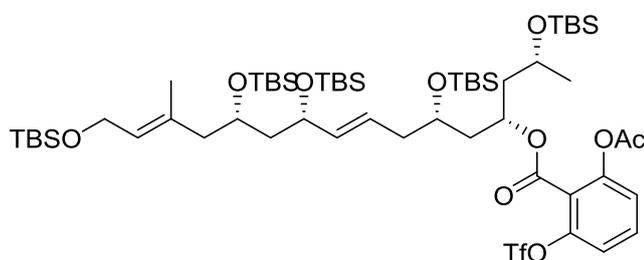
1083.91 g/mol

Der sekundäre Alkohol **2-9** (84.0 mg, 90.2 μmol, 1 Äq.) und das MOM-geschützte System **2-105** (81.7 mg, 225 μmol, 2.5 Äq.) wurden in trockenem und entgastem Dichlormethan (1.00 mL, 0.09M) gelöst und unter Argon-Atmosphäre in ein Quarz-

Reagenzglas mit Rührfisch überführt. Das Reaktionsgefäß wurde in einem UV-Reaktor platziert und mit Licht ( $\lambda_{\max} = 310 \text{ nm}$ ) für fünf Stunden bestrahlt und gerührt. Nach beendeter Reaktionszeit wurde mit Dichlormethan verdünnt und die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 97:3) gereinigt. Das entstandene Nebenprodukt in Form von Benzophenon, sowie das verbliebene Edukt konnten dabei nicht abgetrennt werden und wurden erst im nächsten Reaktionsschritt erfolgreich entfernt. Das Produkt **2-17** (66.0 mg, 41.4  $\mu\text{mol}$ , 46%, 68% Reinheit (Benzophenon und Edukt als Verunreinigung)) konnte somit als farbloses Öl erhalten werden. Aufgrund der komplexen Mischung wurde keine weiterführende Analytik durchgeführt, sondern diese Mischung direkt in der Triflat-Schätzung umgesetzt. (s. Substanz **2-20**)

DC:  $R_f = 0.06$  (CH:EE 97:3) [ $\text{KMnO}_4$ ].

**(5*R*,7*S*,9*S*,11*E*,13*S*,15*S*,17*E*)-9,13,15-Tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,5,17,21,21,22,22-decamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricosä-11,17-dien-7-yl-2-acetoxy-6-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)benzoat (**2-18**)<sup>[183]</sup>**



Das Produkt der Photoreaktion **2-14** (335 mg, 217  $\mu\text{mol}$ , 70% Reinheit, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (2.2 mL, 0.1M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde Pyridin (87.7  $\mu\text{L}$ , 1.08 mmol, 5 Äq.) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (72.8  $\mu\text{L}$ , 434  $\mu\text{mol}$ , 2 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Dichlormethan (4x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene

Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) das Produkt **2-18** (239 mg, 197  $\mu$ mol, 91%) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.12$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]_D^{20} = -3.4$  ( $c = 1.0$ , DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.54 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.3, 0.9$  Hz, 1H), 5.55 (dt,  $J = 15.4, 7.0$  Hz, 1H), 5.42 (dd,  $J = 15.4, 7.0$  Hz, 1H), 5.32 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 3H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 – 2.14 (m, 3H), 2.10 (dd,  $J = 13.3, 7.0$  Hz, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.57 – 1.48 (m, 1H), 1.16 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.91 – 0.88 (m, 27H), 0.86 (s, 18H), 0.07 – 0.06 (m, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 – 0.01 (m, 6H), -0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).

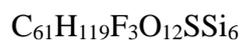
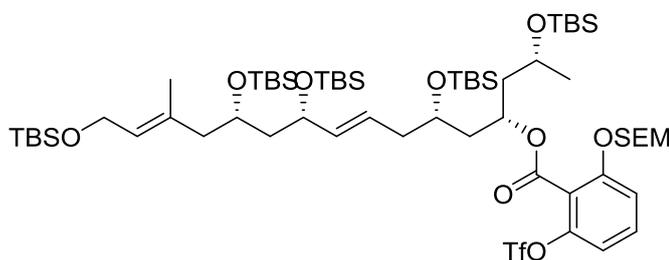
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 168.7, 161.1, 150.8, 147.8, 136.6, 134.0, 132.1, 127.7, 125.8, 124.2, 121.1, 119.78 (q,  $J = 320.6$  Hz), 119.5, 74.1, 71.1, 68.8, 68.2, 65.7, 60.3, 47.7, 46.6, 44.9, 41.9, 40.8, 26.2, 26.1, 26.1, 26.1, 26.1, 24.3, 21.0, 18.6, 18.3, 18.2, 18.1, 18.1, 17.2, -3.8, -4.1, -4.2 (2C), -4.2, -4.4, -4.5, -4.6, -4.9 (2C).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = -73.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2954, 2929, 2887, 2857, 1783, 1731, 1613, 1472, 1461, 1430, 1362, 1252, 1216, 1186, 1141, 1065, 1015, 988, 938, 888, 832, 807, 772, 742, 705, 664, 603, 575, 532, 507.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  1235.6141 (berechnet für  $\text{C}_{57}\text{H}_{107}\text{F}_3\text{NaO}_{12}\text{SSi}_5$ : 1235.6174  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(5*R*,7*S*,9*S*,11*E*,13*S*,15*S*,17*E*)-9,13,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,5,17,21,21,22,22-decamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricos-11,17-dien-7-yl-2-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)-6-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)benzoat (2-19)**



1302.18 g/mol

**Methode A:** Das Produkt der Photoreaktion **2-16** (170 mg, 145  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (1.45 mL, 0.1M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde Pyridin (58.8  $\mu\text{L}$ , 726  $\mu\text{mol}$ , 5 Äq.) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (49.3  $\mu\text{L}$ , 291  $\mu\text{mol}$ , 2 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Dichlormethan (4x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) das Produkt **2-19** (172 mg, 132  $\mu\text{mol}$ , 91%) als farbloses Öl.

**Methode B:** Das Arylacetat **2-18** (33 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem THF/Methanol (550  $\mu\text{L}$ , 0.05M, 1/1) gelöst und mit wasserfreiem Kaliumcarbonat (1.9 mg, 14  $\mu\text{mol}$ , 0.5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (32 mg, 27  $\mu\text{mol}$ , quant.) konnte in ausreichender Reinheit erhalten werden und wurde in Dichlormethan (550  $\mu\text{L}$ , 0.05M) gelöst. Das Gemisch wurde mit DIPEA (19  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol, 4 Äq.) und SEM-Chlorid (10  $\mu\text{L}$ , 55  $\mu\text{mol}$ , 2 Äq.) bei 0 °C versetzt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion bei Raumtemperatur weitere 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Methanol (1 mL) abgebrochen und mit Ethylacetat verdünnt. Es wurde mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> (2x) gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet,

filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) das Produkt **2-19** (30 mg, 23  $\mu$ mol, 84% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]_D^{20} = -0.2$  ( $c = 1.0$ , DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.94 (dd,  $J = 7.0, 2.4$  Hz, 1H), 6.79 – 6.70 (m, 2H), 5.82 (dt,  $J = 15.4, 7.0$  Hz, 1H), 5.68 – 5.52 (m, 3H), 4.98 – 4.90 (m, 2H), 4.36 – 4.31 (m, 1H), 4.24 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.19 – 4.01 (m, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 2.51 – 2.33 (m, 2H), 2.32 – 2.05 (m, 4H), 2.04 – 1.89 (m, 3H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.06 – 1.03 (m, 18H), 1.02 – 0.99 (m, 27H), 0.91 – 0.86 (m, 2H), 0.29 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.16 – 0.12 (m, 12H), 0.11 (s, 9H), -0.04 (s, 9H).

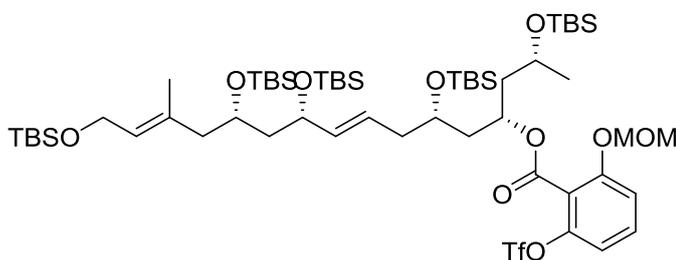
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 162.6, 156.4, 147.3, 137.2, 133.9, 131.3, 128.4, 126.2, 119.7, 119.2 (q,  $J = 320.7$  Hz), 114.9, 113.9, 93.5, 73.3, 71.5, 69.3, 68.7, 67.2, 66.1, 60.4, 48.0, 47.1, 45.8, 42.7, 41.3, 26.4 (2C), 26.3 (2C), 26.3, 24.7, 18.6, 18.4, 18.4, 18.4, 18.3, 18.2, 17.4, -1.3, -3.5, -3.9, -3.9, -4.0, -4.0, -4.1, -4.1, -4.4, -4.9 (2C).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = -73.6.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2954, 2929, 2896, 2857, 1739, 1612, 1582, 1472, 1462, 1429, 1374, 1361, 1251, 1216, 1142, 1068, 1014, 975, 938, 832, 772, 725, 664, 604, 509, 450.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  1323.6880 (berechnet für  $\text{C}_{61}\text{H}_{119}\text{F}_3\text{NaO}_{12}\text{SSi}_6$ : 1323.6882  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(5*R*,7*S*,9*S*,11*E*,13*S*,15*S*,17*E*)-9,13,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,5,17,21,21,22,22-decamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricos-11,17-dien-7-yl-2-(methoxymethoxy)-6-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)benzoat (2-20)**



**Methode A:** Das Produkt der Photoreaktion **2-17** (66.0 mg, 41.4  $\mu\text{mol}$ , 68% Reinheit, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (207  $\mu\text{L}$ , 0.2M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurde Pyridin (16.7  $\mu\text{L}$ , 207  $\mu\text{mol}$ , 5 Äq.) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (13.9  $\mu\text{L}$ , 82.8  $\mu\text{mol}$ , 2 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Dichlormethan (4x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) das Produkt **2-20** (32.0 mg, 26.3  $\mu\text{mol}$ , 64%) als farbloses Öl.

**Methode B:** Das Arylacetat **2-18** (215 mg, 172  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in einer Mischung aus trockenem Methanol/THF (3.4 mL, 0.05M, 1/1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Kaliumcarbonat (11.9 mg, 85.9  $\mu\text{mol}$ , 0.5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser und Dichlormethan versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in trockenem Dichlormethan (3.4 mL, 0.05M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde DIPEA (151  $\mu\text{L}$ , 859  $\mu\text{mol}$ , 5 Äq.) und MOMCl (27.5  $\mu\text{L}$ , 344  $\mu\text{mol}$ , 2 Äq.) gegeben. Die Reaktion wurde 60 Minuten bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie durch die Zugabe von Wasser abgebrochen wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über

Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 95:5) gereinigt. Das Produkt **2-20** (208 mg, 163  $\mu$ mol, 95% über zwei Stufen) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.14$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +4.3$  ( $c = 1.0$ , DCM).

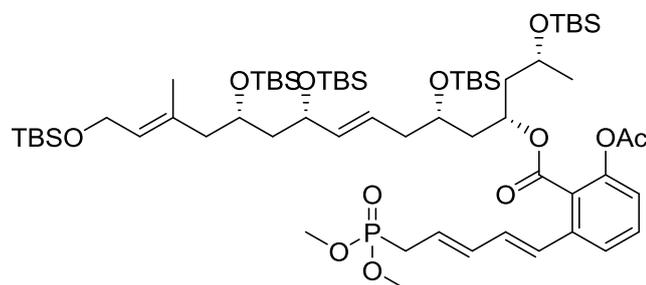
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.84 – 6.79 (m, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.85 (dt,  $J = 14.6, 7.0$  Hz, 1H), 5.69 – 5.56 (m, 3H), 4.78 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.38 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (p,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.42 (h,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.30 (dd,  $J = 13.3, 5.3$  Hz, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 2.12 (ddd,  $J = 14.0, 7.3, 4.2$  Hz, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 3H), 1.81 (dt,  $J = 13.4, 6.2$  Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 5.6$  Hz, 18H), 1.04 – 1.00 (m, 27H), 0.30 (s, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.18 – 0.14 (m, 12H), 0.14 – 0.10 (m, 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.0, 162.5, 156.2, 147.3, 137.2, 133.9, 131.4, 126.2, 120.25 (q,  $J = 320.7$  Hz), 119.7, 114.8, 114.1, 94.9, 73.4, 71.5, 69.3, 68.7, 66.1, 60.4, 56.2, 48.0, 47.1, 45.7, 42.6, 41.3, 26.3 (2C), 26.3 (2C), 26.2, 24.7, 18.6, 18.4, 18.4 (2C), 18.3, 17.4, -3.5, -3.9 (2C), -4.0, -4.0, -4.1, -4.2, -4.4, -4.9 (2C).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2955, 2928, 2856, 1730, 1612, 1581, 1462, 1428, 1254, 1216, 1141, 1121, 1070, 1018, 833, 774.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  1237.6322 (berechnet für  $\text{C}_{57}\text{H}_{109}\text{F}_3\text{NaO}_{12}\text{SSi}_5$ : 1237.6330  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(5*R*,7*S*,9*S*,11*E*,13*S*,15*S*,17*E*)-9,13,15-Tris(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,5,17,21,21,22,22-decamethyl-4,20-dioxa-3,21-disilatricos-11,17-dien-7-yl-2-acetoxy-6-((1*E*,3*E*)-5-(dimethoxyphosphoryl)penta-1,3-dien-1-yl)benzoat (2-2)**



1240.03 g/mol

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3.88 mg, 4.12  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%),  $\text{Ph}_3\text{As}$  (10.1 mg, 33.0  $\mu\text{mol}$ , 80 mol%) und Lithiumchlorid (26.2 mg, 618 mmol, 15 Äq.) wurden in trockenem DMF (412  $\mu\text{L}$ ) bei Raumtemperatur vorgelegt. Das Aryltriflat **2-18** (50.0 mg, 41.2  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) und Dimethyl-((2*E*,4*E*)-5-(tributylstannyl)penta-2,4-dien-1-yl)phosphonat (**2-201**) (21.1 mg, 45.3  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äq.), gelöst in DMF (412  $\mu\text{L}$ ), wurden zur Reaktionsmischung hinzugegeben und die Suspension auf 80 °C erhitzt. Es wurde für 60 Minuten bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend direkt mittels Säulenchromatographie (DCM:MeOH 90:10) gereinigt. Somit konnte das Produkt **2-2** (50.3 mg, 40.6  $\mu\text{mol}$ , 98%) als gelber Feststoff erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.05$  (DCM:MeOH 90:10) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -1.4$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

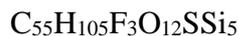
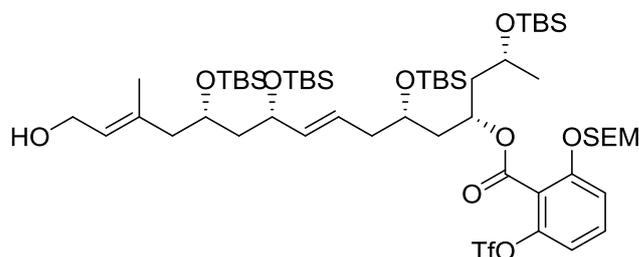
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 7.55 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 15.5, 10.4$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 6.30 – 6.19 (m, 1H), 6.07 – 5.94 (m, 1H), 5.62 (dt,  $J = 14.5, 7.0$  Hz, 1H), 5.47 (dd,  $J = 15.4, 6.8$  Hz, 1H), 5.35 – 5.27 (m, 1H), 5.25 – 5.15 (m, 1H), 4.30 – 4.13 (m, 3H), 4.01 – 3.82 (m, 3H), 3.59 (d,  $J = 10.5$  Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.56 (dd,  $J = 21.7, 7.5$  Hz, 2H), 2.29 – 2.24 (m, 5H), 2.15 (dd,  $J = 10.8, 5.9$  Hz, 1H), 1.95 – 1.53 (m, 10H), 1.21 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.93 (2x s, 18H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (2x s, 18H), 0.14 (s, 3H), 0.13 – 0.11 (m, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.04 – 0.01 (m, 9H), -0.02 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz, MeOD):  $\delta$  [ppm] = 170.3, 167.2, 149.9, 138.8, 137.9, 135.2, 133.86 (d,  $J = 3.4$  Hz), 133.62 (d,  $J = 14.4$  Hz), 131.8, 131.25 (d,  $J = 10.6$  Hz), 128.7, 127.57 (d,  $J = 2.5$  Hz), 127.0, 126.7, 123.9, 123.3, 122.9, 120.1, 73.2, 72.1, 70.2, 69.4, 66.9, 61.1,

52.3, 52.3, 48.7, 47.4, 46.3, 43.0, 41.6, 33.14 (d,  $J = 132.7$  Hz), 26.6 (2C), 26.6, 26.6, 26.5, 24.7, 21.3, 19.2, 19.0, 18.9, 18.9 (2C), 17.6, -3.4, -3.6, -3.8, -3.8, -3.8, -3.8, -3.9, -4.2, -4.8, -4.8.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2954, 2929, 2888, 2856, 1773, 1719, 1653, 1633, 1471, 1362, 1253, 1192, 1051, 985, 939, 833, 807, 772, 720, 645.

**(5*R*,7*S*,9*S*,13*S*,15*S*,*E*)-9,13-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-15-((*E*)-4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2,3,3,5,17,17,18,18-nonamethyl-4,16-dioxa-3,17-disilanonadec-11-en-7-yl-2-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)-6-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)benzoat (2-19a)**



1187.91 g/mol

Der TBS-geschützte primäre Alkohol **2-19** (40.0 mg, 30.7  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in AcOH/THF/Wasser (858  $\mu\text{L}$ , 0.05M, 3/3/1) gelöst und auf 50 °C erhitzt. Die Reaktion wurde drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Anschließend wurde ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> und Dichlormethan hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (5x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 80:20) den primären Alkohol **2-19a** (25.0 mg, 21.1  $\mu\text{mol}$ , 69%) als farbloses Öl.

DC:  $R_f = 0.1$  (CH:EE 90:10) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -2.3$  (c = 1.0, DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.99 – 6.92 (m, 1H), 6.76 – 6.70 (m, 2H), 5.88 (dt,  $J = 14.6, 7.0$  Hz, 1H), 5.72 – 5.60 (m, 2H), 5.48 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.00 – 4.92 (m, 2H), 4.40 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 2H), 4.09 (p,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.01 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.77 – 3.71 (m, 2H), 2.50 – 2.39 (m,  $J = 6.1, 5.6$  Hz, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 3H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 3H), 1.82 (dt,  $J = 12.6, 6.1$  Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.30 – 1.26 (m, 3H), 1.09 – 1.05 (m, 18H), 1.04 – 1.01 (m,

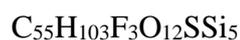
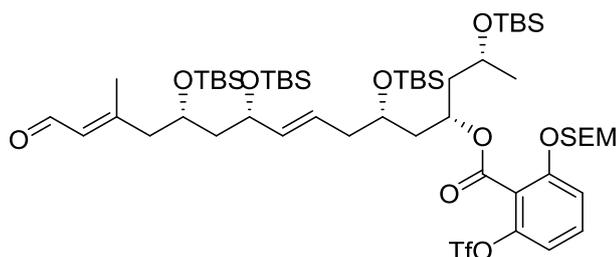
18H), 0.92 – 0.89 (m, 2H), 0.32 (s, 3H), 0.29 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.19 – 0.15 (m, 12H), 0.12 (s, 3H), -0.02 – -0.05 (m, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 162.6, 156.4, 147.3, 137.2, 135.4, 131.3, 126.3, 119.7, 119.1 (q,  $J = 321.1$  Hz), 114.9, 113.9, 93.5, 73.4, 71.6, 69.4, 68.6, 67.2, 66.1, 59.4, 48.0, 47.0, 45.7, 42.7, 41.2, 27.3, 26.3 (2C), 26.3, 26.2, 24.7, 18.5, 18.4, 18.3, 18.3, 18.2, 17.2, -1.3, -3.5, -3.9, -3.9, -4.0, -4.0, -4.1, -4.1, -4.4.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3440, 2955, 2929, 2896, 2857, 1737, 1612, 1582, 1472, 1462, 1429, 1381, 1361, 1253, 1217, 1143, 1101, 1068, 1016, 939, 835, 775, 725, 665, 605, 509.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  1209.6022 (berechnet für  $\text{C}_{55}\text{H}_{105}\text{F}_3\text{NaO}_{12}\text{SSi}_5$ : 1209.6017  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(5*R*,7*S*,9*S*,13*S*,15*S*,*E*)-9,13-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,5,17,17,18,18-nonamethyl-15-(*E*)-2-methyl-4-oxobut-2-en-1-yl)-4,16-dioxa-3,17-disilanonadec-11-en-7-yl 2-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)-6-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)benzoat (2-5)**



1185.90 g/mol

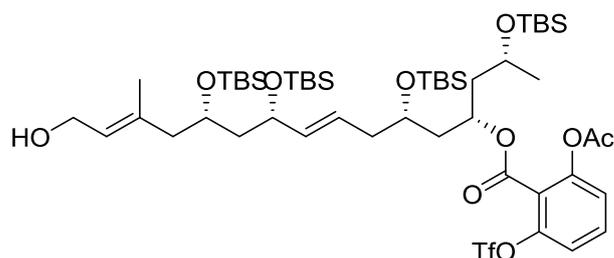
Der primäre Alkohol **2-19a** (19.5 mg, 16.4  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan (328  $\mu\text{L}$ , 0.05M) vorgelegt und mit Mangan(IV)oxid (84.0 mg, 821  $\mu\text{mol}$ , 85%ig, 50 Äq.) versetzt. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt und anschließend über Celite<sup>®</sup> filtriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt und der erhaltene instabile Aldehyd **2-5** (19.5 mg, 16.4  $\mu\text{mol}$ , quant.) ohne weitere Reinigung für weitere Reaktionen verwendet.

**DC:**  $R_f = 0.45$  (CH:EE 80:20) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.94 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 2H), 6.01 – 5.97 (m, 1H), 5.87 (dt,  $J = 15.4, 7.1$  Hz, 1H), 5.65 – 5.59 (m, 2H), 4.98 – 4.93 (m, 2H), 4.27 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 4.09 (tt,  $J = 7.7,$

4.6 Hz, 1H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.96 – 1.91 (m, 1H), 1.84 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 1.27 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.09 – 1.06 (m, 18H), 1.01 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.94 – 0.88 (m, 2H), 0.31 (s, 3H), 0.29 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 – 0.12 (m, 6H), 0.04 (s, 3H), -0.03 (s, 9H).

**(5*R*,7*S*,9*S*,13*S*,15*S*,*E*)-9,13-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-15-((*E*)-4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2,3,3,5,17,17,18,18-nonamethyl-4,16-dioxa-3,17-disilanonadec-11-en-7-yl-2-acetoxy-6-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)benzoat (2-18a)**



1099.69 g/mol

Der TBS-geschützte primäre Alkohol **2-18** (30.0 mg, 23.5  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in THF/Wasser (0.1M, 4/1) vorgelegt und bei Raumtemperatur mit Natriumperodat (30.4 mg, 141  $\mu\text{mol}$ , 6 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann durch die Zugabe von Wasser und Dichlormethan abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 80:20) gereinigt. Somit konnten das Produkt **2-18a** (10.5 mg, 9.55  $\mu\text{mol}$ , 41% (95% brsm)) als auch das verbleibende Edukt **2-18** (15.4mg, 12.7  $\mu\text{mol}$ , 54%) als farblose Öle reisoliert werden.

**DC (2-18a):**  $R_f = 0.15$  (CH:EE 80:20) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$  (**2-18a**) = -5.9 ( $c = 1.0$ , DCM).

**$^1\text{H-NMR}$  (2-18a)** (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.75 – 6.69 (m, 2H), 6.63 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.84 (dt,  $J = 15.4, 7.0$  Hz, 1H), 5.66 (dd,  $J = 15.4, 7.0$  Hz, 1H), 5.56 – 5.47 (m, 2H), 4.39 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 3H), 4.02 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.39 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.31 (dd,  $J = 13.3, 5.3$  Hz, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 2.09 –

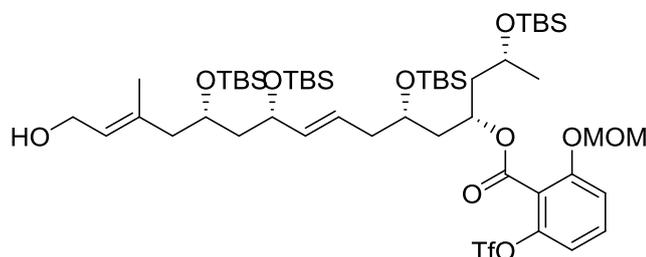
1.94 (m, 6H), 1.85 – 1.79 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.07 – 1.01 (m, 36H), 0.24 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (**2-18a**) (151 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 168.1, 161.5, 151.4, 148.0, 137.2, 135.4, 132.1, 126.1, 124.3, 121.3, 119.34, 119.33, 119.1 (q,  $J = 321.1$  Hz), 74.4, 71.6, 69.4, 68.6, 66.0, 59.4, 47.9, 47.0, 45.4, 42.4, 41.1, 26.3 (2C), 26.3, 26.2, 24.6, 20.6, 18.5, 18.3 (2C), 18.3, 17.2, -3.5, -4.0, -4.0, -4.0 (2C), -4.2, -4.3, -4.4.

**IR** (**2-18a**) (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3425, 2954, 2929, 2894, 2857, 1782, 1730, 1613, 1472, 1461, 1430, 1363, 1253, 1217, 1187, 1141, 1084, 1065, 1016, 988, 938, 889, 834, 808, 774, 742, 665, 604, 576, 532, 506.

**HRMS** (**2-18a**) (ESI):  $[m/z]$  1121.5318 (berechnet für  $\text{C}_{51}\text{H}_{93}\text{F}_3\text{NaO}_{12}\text{SSi}_4$ : 1121.5309  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(5*R*,7*S*,9*S*,13*S*,15*S*,*E*)-9,13-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-15-((*E*)-4-hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)-2,2,3,3,5,17,17,18,18-nonamethyl-4,16-dioxa-3,17-disilanonadec-11-en-7-yl-2-(methoxymethoxy)-6-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)benzoat (**2-20a**)**



1101.70 g/mol

Der TBS-geschützte primäre Alkohol **2-20** (30.0 mg, 23.4  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) wurde in einer Mischung aus THF/Wasser (234  $\mu\text{L}$ , 0.1M, 4/1) gelöst und bei Raumtemperatur mit Natriumperiodat (30.4 mg, 140  $\mu\text{mol}$ , 6 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie durch die Zugabe von Wasser und Dichlormethan abgebrochen wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 80:20) das Produkt **2-20a** (10.5 mg, 9.53  $\mu\text{mol}$ , 41% (87% brsm)) sowie das nicht umgesetzte Edukt **2-20** (13.0 mg, 10.7  $\mu\text{mol}$ , 46%) als farblose Öle.

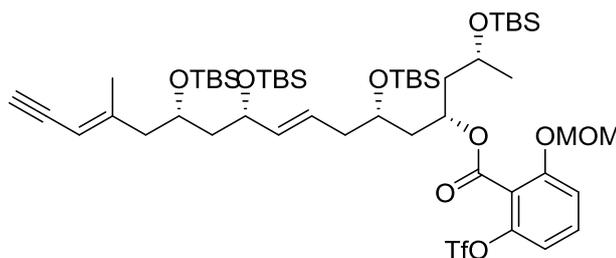


instabile Aldehyd **2-29** (67.9 mg, 61.7  $\mu\text{mol}$ , quant.) wurde ohne weitere Reinigung als Rohmaterial für die nächste Reaktion verwendet.

**DC:**  $R_f = 0.43$  (CH:EE 80:20) [UV,  $\text{KMnO}_4$ ].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.93 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H), 6.73 – 6.65 (m, 2H), 6.01 – 5.97 (m, 1H), 5.86 (dt,  $J = 15.4, 7.0$  Hz, 1H), 5.62 (dd,  $J = 15.3, 7.1$  Hz, 2H), 4.81 – 4.75 (m, 2H), 4.27 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.43 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.83 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.24 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.09 – 1.05 (m, 18H), 1.00 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.29 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.16 – 0.14 (m, 6H), 0.13 – 0.11 (m, 6H), 0.03 (s, 3H).

**(5*R*,7*S*,9*S*,13*S*,15*S*,*E*)-9,13-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,5,17,17,18,18-nonamethyl-15-((*E*)-2-methylpent-2-en-4-in-1-yl)-4,16-dioxa-3,17-disilanonadec-11-en-7-yl-2-(methoxymethoxy)-6-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)benzoat (2-6)**



1095.70 g/mol

Trimethylsilyldiazomethan (66.3  $\mu\text{L}$ , 133  $\mu\text{mol}$ , 2M in Diethylether, 1.8 Äq.) wurde in trockenem THF (736  $\mu\text{L}$ ) vorgelegt und auf  $-78$  °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde *n*-Butyllithium (44.2  $\mu\text{L}$ , 110  $\mu\text{mol}$ , 2.5M in Hexan, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktion bei  $-78$  °C für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **2-29** (81.0 mg, 73.7  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.), gelöst in trockenem THF (736  $\mu\text{L}$ ), zu dieser Lösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion bei  $-78$  °C für 30 Minuten, dann bei 0 °C für zwei Stunden und abschließend bei Raumtemperatur für 60 Minuten gerührt, bevor die Reaktion durch die Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung(aq) abgebrochen wurde. Es wurde mit Dichlormethan (5x) extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 95:5  $\rightarrow$  90:10) gereinigt. Das terminale Alkin **2-6** (54.2 mg, 49.5  $\mu\text{mol}$ , 67%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

DC:  $R_f = 0.22$  (CH:EE 80:20) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]_D^{20} = -4.0$  ( $c = 1.0$ , DCM).

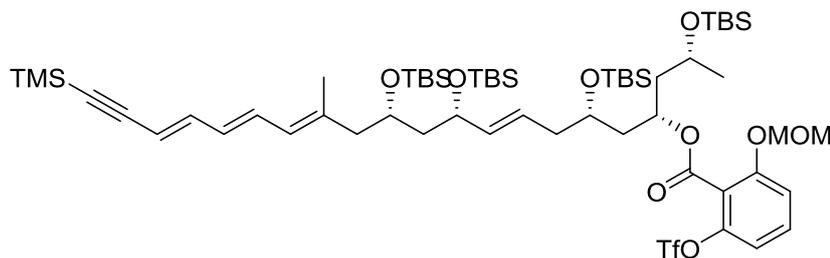
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.81 (dd,  $J = 8.4, 0.7$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.84 (dt,  $J = 15.4, 7.1$  Hz, 1H), 5.65 – 5.57 (m, 2H), 5.46 – 5.43 (m, 1H), 4.80 – 4.75 (m, 2H), 4.30 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.83 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 2.46 – 2.37 (m,  $J = 6.2, 5.1$  Hz, 2H), 2.27 (dd,  $J = 13.3, 4.6$  Hz, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 6H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.25 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.08 – 1.06 (m, 18H), 1.01 – 0.99 (m, 18H), 0.30 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.16 – 0.12 (m, 15H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 162.5, 156.2, 150.8, 147.3, 137.1, 131.4, 126.3, 119.7, 119.2 (q,  $J = 320.5$  Hz), 114.8, 114.1, 107.8, 94.9, 81.9, 80.7, 73.4, 71.4, 69.3, 68.3, 66.0, 56.2, 47.2, 46.7, 45.7, 42.6, 41.1, 26.3, 26.3, 26.2, 26.2, 24.7, 20.3, 18.4, 18.4, 18.3, 18.3, -3.5, -3.9, -4.0, -4.1, -4.1, -4.2, -4.2, -4.4.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3314, 2954, 2929, 2896, 2857, 2099, 1736, 1612, 1582, 1472, 1462, 1428, 1387, 1361, 1253, 1217, 1157, 1142, 1087, 1070, 1019, 976, 938, 889, 834, 774, 725, 664, 604, 509.

HRMS (ESI):  $[m/z]$  1117.5350 (berechnet für  $\text{C}_{52}\text{H}_{93}\text{F}_3\text{NaO}_{11}\text{SSi}_4$ : 1117.5360  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(5*R*,7*S*,9*S*,13*S*,15*S*,*E*)-9,13-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,3,3,5,17,17,18,18-nonamethyl-15-((2*E*,4*E*,6*E*)-2-methyl-9-(trimethylsilyl)nona-2,4,6-trien-8-in-1-yl)-4,16-dioxa-3,17-disilanonadec-11-en-7-yl-2-(methoxymethoxy)-6-(((trifluormethyl)sulfonyl)oxy)benzoat (2-3)**



$\text{C}_{59}\text{H}_{105}\text{F}_3\text{O}_{11}\text{SSi}_5$

1219.96 g/mol

Unter Argon-Atmosphäre und Lichtausschluss wurde Zirkonocendichlorid (44.8 mg, 153  $\mu\text{mol}$ , 4 Äq.) in trockenem THF (383  $\mu\text{L}$ ) gelöst. Es wurde Super-Hydrid®-Lösung (153  $\mu\text{L}$ , 153  $\mu\text{mol}$ , 1M in THF, 4 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktion wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor eine Lösung des Alkins **2-6** (42 mg, 38  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.), gelöst in trockenem THF (164  $\mu\text{L}$ ), zugegeben wurde. Die Mischung wurde eine

weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin *N*-Iodsuccinimid (43.1 mg, 192  $\mu\text{mol}$ , 5 Äq.) in einer Portion zugegeben. Nach 15 Minuten Reaktionszeit wurde ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> bis zur vollständigen Entfärbung zugegeben. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit Dichlormethan (5x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 95:5) gereinigt. Das instabile Dienyliodid **2-35** (22 mg, 18  $\mu\text{mol}$ , 47%) konnte als Zwischenstufe erhalten werden.

**DC:**  $R_f = 0.17$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.27 (dd,  $J = 14.2, 11.2$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 8.3, 0.8$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.68 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 5.89 – 5.81 (m, 1H), 5.71 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 5.66 – 5.59 (m, 2H), 4.81 – 4.74 (m, 2H), 4.35 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 4.02 (p,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 3H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.55 – 1.52 (m, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.08 – 1.05 (m, 18H), 1.01 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.30 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 0.20 – 0.13 (m, 15H), 0.06 (s, 3H).

Die Zwischenstufe **2-35** wurde sofort weiter umgesetzt. In einem ausgeheizten 4-mL-Vial wurde Lithiumchlorid (11.4 mg, 270  $\mu\text{mol}$ , 15 Äq.),  $\text{Ph}_3\text{As}$  (4.4 mg, 14  $\mu\text{mol}$ , 80 mol%) und  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1.7 mg, 1.8  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) vorgelegt und mit trockenem DMF (180  $\mu\text{L}$ ) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor eine Lösung aus dem Zwischenprodukt **2-35** (22 mg, 18  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.) und Stannan **2-204** (8.2 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 1.1 Äq.) in trockenem DMF (540  $\mu\text{L}$ ) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach bei 40 °C zwei Stunden weitergerührt. Die Reaktionsmischung lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 95:5) das geschützte Monomer **2-3** (8.0 mg, 6.6  $\mu\text{mol}$ , 36% (17% über zwei Stufen)) als orangenes Öl.

**DC:**  $R_f = 0.17$  (CH:EE 95:5) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -7.3$  ( $c = 0.7$ , DCM).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 6.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.78 – 6.70 (m, 2H), 6.67 (dd,  $J = 9.8, 7.0$  Hz, 1H), 6.38 (dd,  $J = 14.6, 11.4$  Hz, 1H), 6.01 (dd,  $J = 14.6, 11.2$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.91 – 5.80 (m, 1H), 5.70 – 5.61 (m, 2H), 5.60 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.78 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.38 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.20 – 4.13 (m,

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.25 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.09 (p,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 2.35 (dd,  $J = 13.2$ , 5.1 Hz, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 3H), 1.83 – 1.69 (m, 4H), 1.25 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.08 – 1.06 (m, 18H), 1.03 – 1.01 (m, 18H), 0.30 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 0.23 (s, 9H), 0.19 – 0.16 (m, 12H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

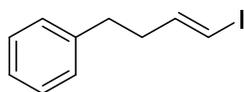
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 162.5, 156.2, 147.3, 143.9, 139.1, 137.1, 134.2, 132.3, 131.4, 130.5, 126.3, 119.7, 119.2 (q,  $J = 320.7$  Hz), 114.9, 114.1, 110.4, 106.2, 97.6, 95.0, 73.4, 71.5, 69.4, 68.7, 66.0, 56.2, 48.7, 47.3, 45.7, 42.6, 41.2, 26.3 (2C), 26.2, 26.2, 24.7, 18.4, 18.4, 18.3, 18.3, 17.9, 0.2, -3.5, -3.9, -4.0, -4.0, -4.1, -4.1, -4.2, -4.4.

$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = -73.5.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3025, 2955, 2929, 2897, 2856, 2164, 2117, 1737, 1611, 1582, 1472, 1462, 1429, 1375, 1361, 1252, 1217, 1156, 1142, 1070, 1020, 981, 938, 835, 775, 726, 664, 605, 509.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  1241.6089 (berechnet für  $\text{C}_{59}\text{H}_{105}\text{F}_3\text{NaO}_{11}\text{SSi}_5$ : 1241.6068  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(E)-(4-Iodbut-3-en-1-yl)benzol (2-32p)**



258.10 g/mol

In einem ausgeheizten 10-mL-Rundkolben wurde unter Lichtausschluss Zirkonocendichlorid (164 mg, 560  $\mu\text{mol}$ , 2 Äq.) vorgelegt und mehrere Male mit Argon gespült. Dazu wurde trockenes THF (3.2 mL) gegeben und der Reaktionskolben mit Alufolie gegen Lichteinstrahlung geschützt. Es wurde Super-Hydrid<sup>®</sup> (560  $\mu\text{L}$ , 560  $\mu\text{mol}$ , 1M in THF, 2 Äq.) über zwei Minuten bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktion nach beendeter Zugabe noch weitere 60 Minuten gerührt. Anschließend wurde 4-Phenylbut-1-in (**2-32**) (36.5 mg, 280  $\mu\text{mol}$ , 1 Äq.), gelöst in trockenem THF (800  $\mu\text{L}$ ), zugegeben und die Reaktion weitere zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor *N*-Iodsuccinimid (126 mg, 560  $\mu\text{mol}$ , 2 Äq.) in einer Portion im Argon-Gegenstrom hinzugegeben wurde. Die Reaktion wurde erneut fünf Minuten gerührt und dann durch die Zugabe von ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen. Es wurde Ethylacetat hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x)

extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH) gereinigt, um das Vinylidodid **2-32p** (42.0 mg, 163  $\mu\text{mol}$ , 58%) als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

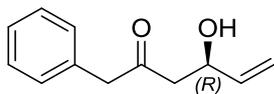
**DC:**  $R_f = 0.32$  (CH) [ $\text{KMnO}_4$ ].

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 2H), 6.55 (dt,  $J = 14.3, 7.1$  Hz, 1H), 6.03 (dt,  $J = 14.4, 1.2$  Hz, 1H), 2.73 – 2.70 (m, 2H), 2.40 – 2.35 (m, 2H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 145.7, 141.0, 128.6, 128.5, 126.3, 75.5, 37.9, 34.9.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[298]</sup>

## III.5.3. Harzialacton A

**(R)-4-Hydroxy-1-phenylhex-5-en-2-on (2-602)**

190.24 g/mol

Diisopropylamin (818  $\mu\text{L}$ , 5.84 mmol, 2 Äq.) und *n*-Butyllithium (2.54 mL, 5.84 mmol, 2.5M in Hexan, 2 Äq.) wurden in trockenem THF (11 mL) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zusammengegeben und die Lösung für 15 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt. Anschließend wurde erneut auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und der (*R*)-Polyketid-Baustein **(R)-2-508** (1.00 g, 2.92 mmol, 1 Äq.), gelöst in trockenem THF (4.5 mL), tropfenweise zugegeben. Dabei färbte sich die Lösung tiefrot. Nach einer Stunde wurde Benzaldehyd **(2-601)** (890  $\mu\text{L}$ , 8.76 mmol, 3 Äq.), gelöst in trockenem THF (6.7 mL), zugegeben und innerhalb von 90 Minuten auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Lösung wurde dabei trüb und orange. Abschließend wurde Kalium-*tert*-butanolat (448 mg, 3.80 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung verfärbte sich während dieser Zeit dunkelorange. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung(aq) abgebrochen und mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde mit 2M Salzsäure (3x) bis zur vollständigen Hydrolyse des Enolethers gewaschen. Die vereinte salzsaure wässrige Phase wurde erneut mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 75:25) gereinigt, wodurch das Produkt **2-602** (397 mg, 2.09 mmol, 71%) als gelbes Öl isoliert werden konnte.

**DC:**  $R_f = 0.11$  (CH:EE 80:20) [ $\text{KMnO}_4$ ].

$[\alpha]_D^{20} = +24.8$  ( $c = 1.0$ , DCM).

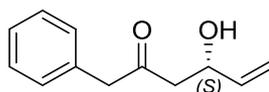
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 5.81 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.5$  Hz, 1H), 5.26 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.11 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.89 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 2.69 – 2.66 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 208.6, 139.0, 133.6, 129.6, 129.0, 127.4, 115.2, 68.8, 51.0, 48.2.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3410, 3063, 2982, 2923, 1706, 1496, 1029, 923, 741, 698.

**HRMS** (ESI): [m/z] 213.0891 (berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_2$ : 213.0886 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ).

**(S)-4-Hydroxy-1-phenylhex-5-en-2-on (2-603)**



190.24 g/mol

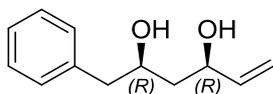
Diisopropylamin (450  $\mu\text{L}$ , 3.21 mmol, 1.1 Äq.) und *n*-Butyllithium (1.40 mL, 3.21 mmol, 2.5M in Hexan, 1.1 Äq.) wurden in trockenem THF (11 mL) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zusammengegeben und die Lösung für 15 Minuten auf Raumtemperatur aufgewärmt. Anschließend wurde erneut auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und der (*S*)-Polyketid-Baustein (**(S)-2-508**) (1.00 g, 2.92 mmol, 1 Äq.), gelöst in trockenem THF (4.5 mL), tropfenweise zugegeben. Dabei färbte sich die Lösung tiefrot. Nach einer Stunde wurde Benzaldehyd (**2-601**) (890  $\mu\text{L}$ , 8.76 mmol, 3 Äq.), gelöst in trockenem THF (6.7 mL), zugegeben und innerhalb von 90 Minuten auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Lösung wurde dabei trüb und orange. Abschließend wurde Kalium-*tert*-butanolat (448 mg, 3.80 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung verfärbte sich während dieser Zeit dunkelorange. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung<sub>(aq)</sub> abgebrochen und mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde mit 2M Salzsäure (3x) bis zur vollständigen Hydrolyse des Enolethers gewaschen. Die vereinte salzsaure wässrige Phase wurde erneut mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (CH:EE 75:25) gereinigt, wodurch das Produkt **2-603** (462 mg, 2.43 mmol, 83%) als gelbes Öl isoliert werden konnte.

Die spektroskopischen Daten waren identisch mit denen des Enantiomers **2-602**.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -24.2$  ( $c = 1.0$ , DCM).

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  213.0884 (berechnet für  $C_{12}H_{14}NaO_2$ : 213.0886  $[M+Na]^+$ ).

**(2*R*,4*R*)-1-Phenylhex-5-en-2,4-diol (2-604)**



192.26 g/mol

(*R*)-4-Hydroxy-1-phenylhex-5-en-2-on (**2-602**) (198 mg, 1.04 mmol, 1 Äq.) wurde in einer Mischung aus trockenem Methanol/THF (10 mL, 0.1M, 1/4) vorgelegt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu dieser Lösung wurde Diethylmethoxyboran (312  $\mu\text{L}$ , 1.25 mmol, 4M in THF, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktion für 20 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde in einer Portion Natriumborhydrid (43.4 mg, 1.15 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktion für weitere zwei Stunden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor durch die Zugabe von Natronlauge<sub>(aq)</sub> (6.78 mL, 13.6 mmol, 2M, 13 Äq.) und Wasserstoffperoxid-Lösung<sub>(aq)</sub> (3.59 mL, 41.7 mmol, 35%, 40 Äq.) abgebrochen wurde. Die Reaktion wurde für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser versetzt und in einen Scheidetrichter überführt. Es wurde mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 55:45) das *syn*-Diol **2-604** (195 mg, 1.01 mmol, 98%, d.r. >99:1) als farbloses Öl.

**DC**:  $R_f = 0.30$  (CH:EE 50:50) [CAM].

$[\alpha]^{20}_D = +0.4$  ( $c = 1.0$ , DCM).

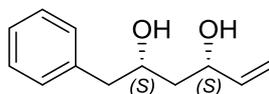
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 5.86 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 5.9$  Hz, 1H), 5.25 (dt,  $J = 17.2, 1.4$  Hz, 1H), 5.10 (dt,  $J = 10.4, 1.3$  Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 2.79 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.74 (ddd,  $J = 14.5, 3.3, 2.6$  Hz, 1H), 1.65 (dt,  $J = 14.5, 9.6$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 140.7, 138.0, 129.6, 128.8, 126.8, 114.7, 73.6, 73.4, 44.7, 42.6.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3301, 3085, 3063, 3027, 2982, 2917, 1494, 1454, 1124, 925, 746, 699.

**HRMS** (ESI): [m/z] 215.1031 (berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub>: 215.1043[M+Na<sup>+</sup>]).

**(2*S*,4*S*)-1-Phenylhex-5-en-2,4-diol (2-606)**



192.26 g/mol

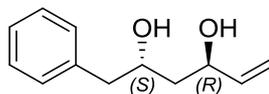
Ausgehend von der bereits beschriebenen Vorschrift von (2*R*,4*R*)-1-Phenylhex-5-en-2,4-diol (**2-604**) konnte (*S*)-4-Hydroxy-1-phenylhex-5-en-2-on (**2-603**) (450 mg, 2.37 mmol, 1 Äq.) in (2*S*,4*S*)-1-Phenylhex-5-en-2,4-diol (**2-606**) (420 mg, 2.18 mmol, 93%, d.r. >99:1) überführt werden.

Die spektroskopischen Daten waren identisch mit denen des Enantiomers **2-604**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.4$  ( $c = 1.0$ , DCM).

**HRMS** (ESI): [m/z] 215.1045 (berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub>: 215.1043 [M+Na<sup>+</sup>]).

**(2*S*,4*R*)-1-Phenylhex-5-en-2,4-diol (2-605)**



192.26 g/mol

Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (1.38 g, 5.25 mmol, 5 Äq.) wurde in Acetonitril/Essigsäure (11 mL, 5/3) vorgelegt und auf -25 °C gekühlt. Anschließend wurde (*R*)-4-Hydroxy-1-phenylhex-5-en-2-on (**2-602**) (200 mg, 1.05 mmol, 1 Äq.), gelöst in Acetonitril (1.0 mL), zugetropft und die Reaktion für 22 Stunden bei -25 °C gerührt. Es wurde ges. K/Na-Tartrat-Lösung<sub>(aq)</sub> zugegeben und die Reaktion für weitere 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> gewaschen und die wässrige Phase erneut mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene

Rückstand ergab nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EE 70:30) das *anti*-Diol **2-605** (198 mg, 0.97 mmol, 92%, d.r. 95:5) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (CH:EE 50:50) [CAM].

$[\alpha]^{20}_D = -22.4$  ( $c = 1.0$ , DCM).

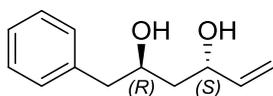
**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 5.91 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 5.3$  Hz, 1H), 5.29 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.14 (dt,  $J = 10.5, 1.4$  Hz, 1H), 4.49 (dddd,  $J = 6.8, 5.1, 3.3, 1.4$  Hz, 1H), 4.17 (tdd,  $J = 8.2, 5.1, 3.0$  Hz, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.80 (ddd,  $J = 14.5, 8.9, 3.7$  Hz, 1H), 1.74 (ddd,  $J = 14.5, 7.4, 3.0$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 140.8, 138.2, 129.5, 128.8, 126.8, 114.6, 70.7, 70.2, 44.3, 42.0.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3343, 3085, 3063, 3027, 2939, 1454, 1422, 1042, 921, 746, 698.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  215.1049 (berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ : 215.1043  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(2*R*,4*S*)-1-Phenylhex-5-en-2,4-diol (2-607)**



192.26 g/mol

Ausgehend von der bereits beschriebenen Vorschrift von (2*S*,4*R*)-1-Phenylhex-5-en-2,4-diol (**2-605**) konnte (*S*)-4-Hydroxy-1-phenylhex-5-en-2-on (**2-603**) (409 mg, 2.15 mmol, 1 Äq.) in (2*R*,4*S*)-1-Phenylhex-5-en-2,4-diol (**2-607**) (382 mg, 1.99 mmol, 92%, d.r. 95:5) überführt werden.

Die spektroskopischen Daten waren identisch mit denen des Enantiomers **2-605**.

$[\alpha]^{20}_D = +22.1$  ( $c = 1.0$ , DCM).

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  215.1043 (berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ : 215.1043  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

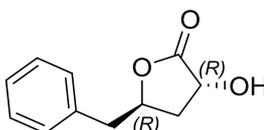
**Fétizon-Reagenz ( $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}^{\text{®}}$ )<sup>[254]</sup>**

Vor der Nutzung wurde Celite<sup>®</sup> durch das Waschen mit 10%iger HCl in Methanol und der anschließenden Neutralisation durch das Waschen mit destilliertem Wasser gereinigt.

Nach anschließender Trocknung bei 120 °C bis zur Gewichtskonstanz konnte das Celite<sup>®</sup> genutzt werden.

Silber(D)nitrat (5 g, 29 mmol, 1 Äq.) wurde in destilliertem Wasser (33 mL) vorgelegt und mit Celite<sup>®</sup> (5 g) versetzt. Natriumcarbonat (1.87 g, 17.6 mmol, 0.6 Äq.), gelöst in Wasser (49 mL), wurde langsam zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde fünf Minuten gerührt und der gelb-grüne Feststoff wurde filtriert und mit Wasser zur Neutralität gewaschen. Der Feststoff wurde in einen, in Aluminiumfolie gewickelten Rundkolben überführt und unter Vakuum bei 40 °C für vier Stunden getrocknet. Das gelb-grüne Pulver wurde in ein Braunglasgefäß zur Lagerung überführt. Nach dieser Vorschrift beläuft sich die Beladung des hergestellten Reagenzes auf ca. 1.67 mmol/g.

**(+)-Harzialacton A (2-608)**



192.21 g/mol

(2*R*,4*R*)-1-Phenylhex-5-en-2,4-diol (**2-604**) (100 mg, 0.52 mmol, 1 Äq.) wurde in trockenem Dichlormethan/Methanol (9 mL, 0.06M, 5/1) vorgelegt und mit Triethylamin (72.1 µL, 0.52 mmol, 1 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde auf -78 °C gekühlt und es wurde Ozon durch die Reaktion geleitet, bis eine konstante blaue Färbung zu erkennen war. Anschließend wurde solange Sauerstoff durch die Reaktion geleitet, bis die Blaufärbung verblasste. Es wurde mit Dimethylsulfid (298 µL, 4.06 mmol, 7.8 Äq.) gequench und die Reaktion für 30 Minuten bei -78 °C und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde NaHCO<sub>3</sub>-Lösung<sub>(aq)</sub> (1 Gew.%) und Dichlormethan hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Benzol/DMF (5.2 mL, 0.1M, 8/1) gelöst und unter Lichtausschluss mit Silbercarbonat auf Celite<sup>®</sup> (374 mg, 0.62 mmol, 1.67 mmol/g, 1.2 Äq.) versetzt und für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Feststoff wurde filtriert und gründlich mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der erhaltene Rückstand lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung

(CH:EE 50:50 → 40:60) und Trituation mit heißem *n*-Hexan das (+)-Harzialacton A **2-608** (56.1 mg, 0.29 mmol, 56%) als weiß-beigen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.44$  (CH:EE 30:70) [UV, CAM].

$[\alpha]^{20}_D = +44.7$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit.  $[\alpha]^{32}_D = +33.3$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>[147]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 4.91 (dtd,  $J = 8.1, 5.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.01 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.98 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.36 (ddd,  $J = 13.4, 8.3, 3.6$  Hz, 1H), 2.28 (dt,  $J = 13.4, 7.9$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 177.2, 135.4, 129.7, 129.0, 127.4, 78.3, 67.2, 41.3, 34.6.

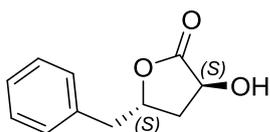
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3410, 3062, 3027, 3000, 2978, 2951, 2931, 1753, 1489, 1454, 1426, 1359.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  215.0679 (berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NaO}_3$ : 215.0679  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[147]</sup>

Die Verbindungen **2-609**, **2-610** und **2-611** wurden in Zusammenarbeit mit *Yasemin Özkaya* hergestellt. Die analytischen Daten sind an dieser Stelle der Vollständigkeit halber ohne Durchführung aufgeführt.

**(-)-Harzialacton A (2-610)** – hergestellt von *Yasemin Özkaya*.



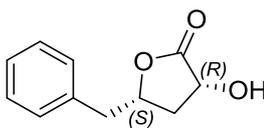
192.21 g/mol

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen des Enantiomers **2-608**.

$[\alpha]^{20}_D = -42.7$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  215.0682 (berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NaO}_3$ : 215.0679  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**(3*R*,5*S*)-*epi*-Harzialacton A (2-609)** – hergestellt von *Yasemin Özkaya*.



192.21 g/mol

**DC:**  $R_f = 0.44$  (CH:EE 3:7) [UV, CAM].

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +12.7$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 4.50 (dd,  $J = 11.0, 8.3$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 14.1, 6.6$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 14.1, 6.2$  Hz, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 12.6, 8.3, 5.0$  Hz, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 1H).

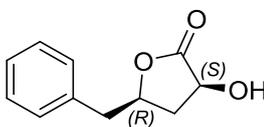
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 177.2, 135.6, 129.5, 128.9, 127.3, 77.4, 68.7, 41.4, 36.7.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3391, 2989, 2924, 2858, 1764, 1454, 1377, 1328, 1195, 983, 915, 724.

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  215.0686 (berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NaO}_3$ : 215.0679  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[250]</sup>

**(3*S*,5*R*)-*epi*-Harzialacton A (2-611)** – hergestellt von *Yasemin Özkaya*.



192.21 g/mol

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen des Enantiomers **2-609**.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -12.4$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS** (ESI):  $[m/z]$  215.0686 (berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NaO}_3$ : 215.0679  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).



---

#### IV. Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

---

%	Prozent
2D	zweidimensional
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
$[\alpha]_D$	spezifischer Drehwert
Å	Ångström
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
AD	<i>asymmetric dihydroxylation</i> (dt.: asymmetrische Dihydroxylierung)
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Alloc	Allyloxycarbonyl
ATR	<i>attenuated total reflection</i> (dt.: abgeschwächte Totalreflexion)
aq	wässrig
Äq.	Äquivalente
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit
Bz	Benzoyl
c	centi
c	Konzentration
°C	Grad Celsius
CAM	Cerammoniummolybdat
CBz	Benzyloxycarbonyl
CH	Cyclohexan
cod	Cyclooctadienyl

---

Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
$\Delta$	Delta
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen

---

d.r.	<i>diastereomeric ratio</i> (dt.: Diastereomerenverhältnis)
dt.	deutsch
% ee	<i>enantiomeric excess</i> (dt.: Enantiomerenüberschuss)
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (dt.: und andere)
FD	Felddesorption
FID	Flammenionisationsdetektor
Fmoc	Fluorenylmethyloxycarbonyl
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
Gew.%	Gewichtsprozent
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HG	<i>Hoveyda-Grubbs</i>
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> (dt.: Hochleistungsflüssigchromatographie)
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> (dt.: Hochaufgelöste Massenspektrometrie)

---

Hz	Hertz
IBA	Iodoxolbenzoesäure
IBS	Iodoxybenzoesulfonsäure
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
<sup>i</sup> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot
it.	iterativ
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	Katalysator/katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert(e)
$\lambda$	Wellenlänge
$\lambda_{\max}$	Wellenlänge mit maximaler Intensität
L	Liter
LC <sub>50</sub>	mittlere letale Konzentration
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LRMS	<i>low resolution mass spectrometry</i> (dt.: Niederaufgelöste Massenspektrometrie)
<i>m</i>	<i>meta</i>
m	Meter
$\mu$	mikro
m	milli
m	Multipllett
M	Molarität

---

Me	Methyl
MHz	Megahertz
m/z	Masse zu Ladungsverhältnis
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
min	Minute(n)
mol	Stoffmenge
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MTPA	$\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluormethylphenyllessigsäure
mw	Mikrowelle
n	nano
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<sup>n</sup> Bu	<i>n</i> -Butyl
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (dt.: kernmagnetische Resonanz)
<i>o</i>	<i>ortho</i>
ox.	oxidative
Oxone <sup>®</sup>	$\text{KHSO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{KHSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{K}_2\text{SO}_4$
<i>p</i>	<i>para</i>
p	Pentett
Pd/C	Palladium auf Kohle
PE	Petrolether
Ph	Phenyl

---

PIFA	Phenyliod(III)bis(trifluoracetat)
pin	Pinakol
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	<i>parts per million</i> (dt.: millionstel)
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
PS	Polystyrol
PSI	<i>pound-force per square inch</i> (dt.: Pfund pro Quadratzoll)
PTC	<i>phase transfer catalyst</i> (dt.: Phasen-Transferkatalysator)
PTFE	Polytetrafluorethylen
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
quant.	quantitativ
®	geschützter Markenname
Red-Al <sup>®</sup>	Natrium-bis(2-methoxy-ethoxy)-aluminium-dihydrid
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
rpm	<i>revolutions per minute</i> (dt.: Umdrehungen pro Minute)
RT	Raumtemperatur
s	Sekunden
s	Singulett
s	siehe
SEM	Trimethylsilylethylmethoxy
SPPS	<i>Solid-Phase-Peptide-Synthesis</i> (dt.: Festphasenpeptidsynthese)
Su	Succinimid
t	Triplett

---

T	Temperatur
TBA	Tetrabutylammonium
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TES	Triethylsilyl
Temp.	Temperatur
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
theor.	theoretisch(e)
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TOF	<i>turnover frequency</i>
TOF	<i>time-of-flight analyzator</i> (dt.: Flugzeit-Analysator)
TON	<i>turnover number</i>
TPPP	Tetraphenylphosphoniumhydrogenperoxosulfat
TTMSS	Tris(trimethylsilyl)silyl
UV	Ultraviolett
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
VIS	<i>visible</i> (dt. sichtbar)
Vol.%	Volumenprozent

---

## V. Aminosäurenverzeichnis

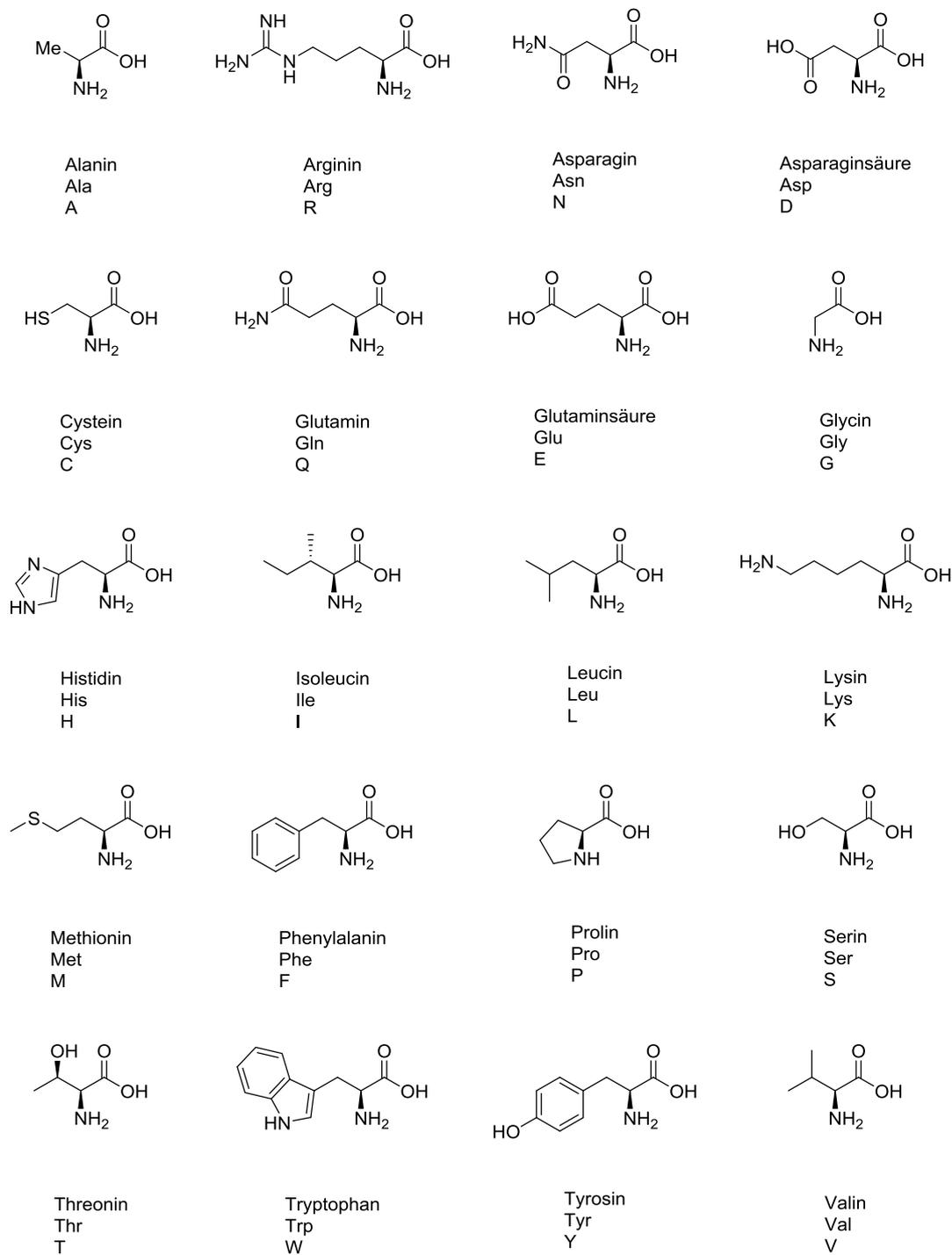


Abbildung 15: Struktur aller 20 kanonischen Aminosäuren und deren Name, Abkürzung und Symbol.

---

## VI. Literaturverzeichnis

- [1] A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.
- [2] C. Hartmann, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1727–1732.
- [3] F. R. Greenbaum, *Am. J. Pharm.* **1936**, *108*, 17–22.
- [4] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.
- [5] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [6] R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [7] J. B. Plumb, D. J. Harper, *Chem. Eng. News* **1990**, *68*, 3.
- [8] S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549–7552.
- [9] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.
- [10] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272–7276.
- [11] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- [12] Q. An, J. Shen, D. Liu, Y. Liu, W. Zhang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2925–2928.
- [13] S. L. Bartlett, C. M. Beaudry, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9852–9855.
- [14] P. A. Chacón-Morales, J. M. Amaro-Luis, L. Beltrán Rojas Fermín, P. A. Peixoto, D. Deffieux, L. Pouységu, S. Quideau, *Phytochem. Lett.* **2019**, *29*, 47–52.
- [15] S. P. Chavan, P. B. Lasonkar, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2012**, *23*, 1496–1500.
- [16] X. Chen, Y. Zhang, H. Wan, W. Wang, S. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3532–3535.
- [17] H. Cheng, Y. Pei, F. Leng, J. Li, A. Liang, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4483–4486.
- [18] A. L. Concia, L. Gómez, J. Bujons, T. Parella, C. Vilaplana, P. J. Cardona, J. Joglar, P. Clapés, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2005–2021.
- [19] H. Cong, Q. Chen, Q. Geng, Z. Tao, T. Yamato, *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 545–549.
- [20] A. Desphande, G. Xia, L. J. Boerma, K. K. Vines, V. R. Atigadda, S. Lobo-Ruppert, C. J. Grubbs, F. L. Moeinpour, C. D. Smith, K. Christov et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 178–185.
- [21] N. R. Gade, V. Devendram, M. Pal, J. Iqbal, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7926–7928.
- [22] P. Gao, H.-J. Chen, Z.-J. Bai, M.-N. Zhao, D. Yang, J. Wang, N. Wang, L. Du, Z.-H. Guan, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7939–7951.
- [23] S. J. Hayes, D. W. Knight, A. W. T. Smith, M. J. O'Halloran, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 720–723.
- [24] X.-W. Kan, X.-X. Deng, F.-S. Du, Z.-C. Li, *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 2221–2228.
- [25] A. A. Kolender, S. C. Parajón Puenzo, O. Varela, *Arkivoc* **2010**, *2011*, 237.
- [26] S. S. Kotha, G. Sekar, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6323–6326.
- [27] K. Kumar, P. Kumar, P. Joshi, D. S. Rawat, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151749.
- [28] S. Kumar, N. Ahmed, *Green Chem.* **2016**, *18*, 648–656.
- [29] A. Kumari, S. P. Gholap, R. A. Fernandes, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 2278–2290.
- [30] Y.-Y. Liang, H. Huang, Y. Li, R.-K. Du, J. Li, Y.-H. Liu, S. Li, L. Zhang, *Steroids* **2020**, *157*, 108594.
- [31] C.-K. Lin, T.-J. Lu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9688–9693.
- [32] G. Maertens, S. Desjardins, S. Canesi, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6744–6750.
- [33] S. Mokenapelli, M. Gutam, R. Govu, V. K. Pasala, J. R. Yerrabelly, P. R. Chitneni, *Synthetic Commun.* **2019**, *49*, 1241–1251.
- [34] L. Moni, L. Banfi, A. Basso, E. Martino, R. Riva, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1638–1641.

- [35] J. N. Moorthy, I. Neogi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3868–3871.
- [36] T. Morimitsu, R. Mizutani, K. Nakashima, Y. Saito, M. Tori, *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 883–887.
- [37] S. K. Mulani, K.-C. Cheng, K.-K. T. Mong, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5536–5539.
- [38] M. Nakajima, S. Nagasawa, K. Matsumoto, T. Kuribara, A. Muranaka, M. Uchiyama, T. Nemoto, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 6914–6919.
- [39] J. Neumann, J. Thiem, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 900–908.
- [40] K. Parasuraman, A. Chennaiah, S. Dubbu, A. K. Ibrahim Sheriff, Y. D. Vankar, *Carbohydr. Res.* **2019**, *477*, 26–31.
- [41] H.-J. Shen, Y.-N. Duan, K. Zheng, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14381–14393.
- [42] V. Singh, V. Singh, *Synthetic Commun.* **2010**, *40*, 1280–1291.
- [43] N. Verma, S. Kumar, N. Ahmed, *Synthetic Commun.* **2017**, *47*, 1110–1120.
- [44] N. J. Victor, K. M. Muraleedharan, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3600–3614.
- [45] H. Wang, Y.-F. Zeng, W.-X. Lv, D.-H. Tan, *Synlett* **2018**, *29*, 1415–1420.
- [46] M. S. Yusubov, P. S. Postnikov, R. Y. Yusubova, A. Yoshimura, G. Jürjens, A. Kirschning, V. V. Zhdankin, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3207–3216.
- [47] B. M. Bizzarri, C. Pieri, G. Botta, L. Arabuli, P. Mosesso, S. Cinelli, A. Schinoppi, R. Saladino, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 60354–60364.
- [48] D. Caprioglio, D. Mattoteia, F. Pollastro, R. Negri, A. Lopatriello, G. Chianese, A. Minassi, J. A. Collado, E. Munoz, O. Taglialatela-Scafati et al., *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 1711–1715.
- [49] A. Chandra, K. Jana, J. N. Moorthy, *ACS omega* **2020**, *5*, 207–218.
- [50] A. K. Mishra, J. N. Moorthy, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6472–6480.
- [51] A. K. Mishra, A. Mukhopadhyay, J. N. Moorthy, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2210–2216.
- [52] L. Pouységu, T. Sylla, T. Garnier, L. B. Rojas, J. Charris, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5908–5917.
- [53] D. E. Stack, B. Mahmud, *Synthetic Commun.* **2018**, *48*, 161–167.
- [54] G. Viault, J.-J. Helesbeux, P. Richomme, D. Séraphin, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2627–2630.
- [55] A. Wu, Y. Duan, D. Xu, T. M. Penning, R. G. Harvey, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2111–2118.
- [56] Y. Yoshida, A. Magara, T. Mino, M. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5103–5107.
- [57] A. Bredenkamp, F. Mohr, S. Kirsch, *Synthesis* **2015**, *47*, 1937–1943.
- [58] A. Chandra, N. R. Yadav, J. N. Moorthy, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2169–2174.
- [59] Y. Wang, X. Cheng, Z. Zhan, X. Ma, R. Nie, L. Hai, Y. Wu, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 2870–2874.
- [60] B. Crone, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2006**, 764–766.
- [61] A. Duschek, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10713–10717.
- [62] S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10210–10212.
- [63] B. Bradshaw, G. Etxebarria-Jardí, J. Bonjoch, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5966–5967.
- [64] S. Choudhary, A. P. Pawar, J. Yadav, D. K. Sharma, R. Kant, I. Kumar, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9231–9239.
- [65] X. Deng, L.-M. Kong, Y. Zhao, J. He, L.-Y. Peng, Y. Li, Q.-S. Zhao, *Nat. Prod. Bioprospect.* **2012**, *2*, 210–216.
- [66] T. Iida, K. Omura, R. Sakiyama, M. Kodomari, *Chem. Phys. Lipids* **2014**, *178*, 45–51.

- [67] S. Jiang, T.-S. Yan, Y.-C. Han, L.-Q. Cui, X.-S. Xue, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11691–11702.
- [68] P. Klahn, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3149–3155.
- [69] Q. Li, G. P. Tochtrop, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4137–4139.
- [70] Z. Li, Y. Wang, C. Tang, J. Xu, X. Wu, H. Yao, *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1301–1305.
- [71] Y.-j. Liu, G.-l. Huang, H.-l. Li, Y.-g. Chen, *Chem. Nat. Compd.* **2019**, *55*, 370–372.
- [72] M. Malinowski, R. Hensienne, N. Kern, D. Tardieu, A. Bodlenner, D. Hazelard, P. Compain, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4688–4700.
- [73] S. Ogawa, B. Zhou, Y. Kimoto, K. Omura, A. Kobayashi, T. Higashi, K. Mitamura, S. Ikegawa, L. R. Hagey, A. F. Hofmann et al., *Steroids* **2013**, *78*, 927–937.
- [74] P. Ramaraju, N. A. Mir, D. Singh, V. K. Gupta, R. Kant, I. Kumar, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5582–5585.
- [75] P. Ramaraju, A. P. Pawar, E. Iype, N. A. Mir, S. Choudhary, D. K. Sharma, R. Kant, I. Kumar, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12408–12419.
- [76] S. Zhang, H. Xie, A. Song, D. Wu, J. Zhu, S. Zhao, J. Li, X. Yu, W. Wang, *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 1932–1936.
- [77] L. Zhu, L. Zhang, S. Luo, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1672–1675.
- [78] E. V. Bellale, S. N. Huddar, U. S. Mahajan, K. G. Akamanchi, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 607–612.
- [79] S. S. Deshmukh, S. N. Huddar, R. R. Jadhav, K. G. Akamanchi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4533–4536.
- [80] F. Chen, C. Shen, D. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2128–2131.
- [81] J.-M. Chen, X.-M. Zeng, *Synthetic Commun.* **2009**, *39*, 3521–3526.
- [82] S. Choudhary, A. Singh, J. Yadav, N. A. Mir, S. Anthal, R. Kant, I. Kumar, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 953–962.
- [83] S. Hati, S. Sen, *Synthesis* **2016**, *48*, 1389–1398.
- [84] S. Hati, S. Sen, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1277–1280.
- [85] P. R. Khan, M. Durgaprasad, S. G. Reddy, G. R. Reddy, I. A. Hussein, B. S. Reddy, *Lett. Org. Chem.* **2017**, *15*, 64–69.
- [86] Z. Makra, L. G. Puskás, I. Kanizsai, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9001–9007.
- [87] S. Narayana Murthy, Y.V.D. Nageswar, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4481–4484.
- [88] J. D. Panarese, S. P. Waters, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4086–4089.
- [89] A. Singh, N. A. Mir, S. Choudhary, D. Singh, P. Sharma, R. Kant, I. Kumar, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 15448–15458.
- [90] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry. Theory and practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [91] I. M. Kumanyaev, M. A. Lapitskaya, L. L. Vasiljeva, K. K. Pivnitsky, *Mendeleev Commun.* **2012**, *22*, 129–131.
- [92] A. Ozanne, L. Pouységu, D. Depernet, B. François, S. Quideau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903–2906.
- [93] L.-Q. Cui, Z.-L. Dong, K. Liu, C. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6488–6491.

- [94] R. D. Richardson, J. M. Zayed, S. Altermann, D. Smith, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6529–6532.
- [95] M. S. Yusubov, N. S. Soldatova, P. S. Postnikov, R. R. Valiev, A. Yoshimura, T. Wirth, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7760–7763.
- [96] M. Uyanik, R. Fukatsu, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3470–3473.
- [97] M. Uyanik, M. Akakura, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251–262.
- [98] M. Mülbaier, A. Giannis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4393.
- [99] G. Sorg, A. Mengel, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4395.
- [100] W.-J. Chung, D.-K. Kim, Y.-S. Lee, *Synlett* **2005**, 2175–2178.
- [101] H.-S. Jang, Y.-H. Kim, Y.-O. Kim, S.-M. Lee, J. W. Kim, W.-J. Chung, Y.-S. Lee, *J. Ind. Eng. Chem.* **2014**, *20*, 29–36.
- [102] Z. Lei, C. Denecker, S. Jegasothy, D. C. Sherrington, N.K.H. Slater, A. J. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1635–1637.
- [103] H.-J. Yoon, J.-W. Choi, H.-S. Jang, J. Cho, J.-W. Byun, W.-J. Chung, S.-M. Lee, Y.-S. Lee, *Synlett* **2011**, *2011*, 165–168.
- [104] A. Yoshimura, C. T. Banek, M. S. Yusubov, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3812–3819.
- [105] M. S. Yusubov, R. Y. Yusubova, V. N. Nemykin, A. V. Maskaev, M. R. Geraskina, A. Kirschning, V. V. Zhdankin, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 5935–5942.
- [106] P. Samunual, D. E. Bergbreiter, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3272–3276.
- [107] A. P. Thottumkara, M. S. Bowsher, T. K. Vinod, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933–2936.
- [108] S. Takale, S. Parab, K. Phatangare, R. Pisal, A. Chaskar, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1128.
- [109] Z. Zhang, X. Li, M. Song, Y. Wan, D. Zheng, G. Zhang, G. Chen, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12792–12799.
- [110] S. Seth, S. Jhulki, J. N. Moorthy, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2445–2452.
- [111] A. Schulze, A. Giannis, *Synthesis* **2006**, 257–260.
- [112] R. D. Richardson, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4402–4404.
- [113] J. Ren, L. Lu, J. Xu, T. Yu, B.-B. Zeng, *Synthesis* **2015**, *47*, 2270–2280.
- [114] P. Page, L. Appleby, B. Buckley, S. Allin, M. McKenzie, *Synlett* **2007**, *2007*, 1565–1568.
- [115] J. N. Moorthy, K. Senapati, K. N. Parida, S. Jhulki, K. Sooraj, N. N. Nair, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9593–9601.
- [116] J. N. Moorthy, K. N. Parida, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11431–11439.
- [117] A. K. Mishra, J. N. Moorthy, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 343–349.
- [118] I. Colomer, R. C. Barcelos, K. E. Christensen, T. J. Donohoe, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5880–5883.
- [119] V. H. Bindu, S. P. Parvathaneni, V. J. Rao, *Catal. Lett.* **2017**, *147*, 1434–1440.
- [120] R. Bikshapathi, P. S. Prathima, V. J. Rao, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 10300–10304.
- [121] M. Uyanik, T. Mutsuga, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 4014–4018.
- [122] M. Uyanik, T. Mutsuga, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3956–3960.
- [123] M. Uyanik, T. Mutsuga, K. Ishihara, *Molecules* **2012**, *17*, 8604–8616.
- [124] M. Uyanik, K. Ishihara, *Org. Synth.* **2012**, *89*, 105.
- [125] Y. Liu, B. Wang, *J. Chem. Res.* **2014**, *38*, 427–431.

- [126] L.-Q. Cui, K. Liu, C. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2258–2265.
- [127] I. Colomer, R. Coura Barcelos, T. J. Donohoe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4748–4752.
- [128] F. Ballaschk, S. F. Kirsch, *Green Chem.* **2019**, *21*, 5896–5903.
- [129] T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633–1635.
- [130] J. P. Costello, E. M. Ferreira, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9934–9939.
- [131] N. Santschi, R. C. Sarott, E. Otth, R. Kissner, A. Togni, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1–6.
- [132] K. Nakamura, Y. Ohnishi, E. Horikawa, T. Konakahara, M. Kodaka, H. Okuno, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5445–5448.
- [133] T. Bantan-Polak, K. B. Grant, *Chem. Commun.* **2002**, 1444–1445.
- [134] S. Eissler, M. Kley, D. Bächle, G. Loidl, T. Meier, D. Samson, *J. Pept. Sci.* **2017**, *23*, 757–762.
- [135] M. S. Newman, H. A. Karnes, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980–3984.
- [136] H. Kwart, E. R. Evans, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 410–413.
- [137] Zhu, Staeger, Boyd, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3345–3348.
- [138] A. J. Perkowski, C. L. Cruz, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15684–15687.
- [139] J. D. Moseley, R. F. Sankey, O. N. Tang, J. P. Gilday, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4685–4689.
- [140] I. Hoffmann, J. Schatz, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 80692–80699.
- [141] J. Hagen, *Industrial catalysis. A practical approach*, Wiley - VCH, **2015**.
- [142] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2725–2736.
- [143] Y. Lau, D. Spring, *Synlett* **2011**, *2011*, 1917–1919.
- [144] U. Schmidt, K. Mundinger, B. Riedl, G. Haas, R. Lau, *Synthesis* **1992**, *1992*, 1201–1202.
- [145] H. Wu, Y.-P. He, L. Xu, D.-Y. Zhang, L.-Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3466–3469.
- [146] K. Muñoz, L. Fra, *Synthesis* **2017**, *49*, 2901–2906.
- [147] T. Amagata, Y. Usami, K. Minoura, Ito, Tadayoshi, Numata, Atsushi, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 33–40.
- [148] E. Harunari, H. Komaki, Y. Igarashi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 441–450.
- [149] S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, R. E. Longley, G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4912–4915.
- [150] T. Satoh, Y. Yamashita, T. Kamiyama, M. Arisawa, *Thromb. Res.* **1993**, *72*, 401–412.
- [151] H. C. Kwon, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1622–1632.
- [152] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.
- [153] J. Kennedy, K. Auclair, S. G. Kendrew, C. Park, J. C. Vederas, C. R. Hutchinson, *Science* **1999**, *284*, 1368–1372.
- [154] C. D. Campbell, J. C. Vederas, *Biopolymers* **2010**, *93*, 755–763.
- [155] A. Hassan, Y. Lu, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3112–3115.
- [156] A. Bredenkamp, M. Wegener, S. Hummel, A. P. Häring, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1875–1878.
- [157] A. Bredenkamp, Z.-B. Zhu, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 252–254.
- [158] J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2007**, 4164–4166.
- [159] S. Kirsch, P. Klahn, H. Menz, *Synthesis* **2011**, *2011*, 3592–3603.
- [160] Z. Zhang, S. Aubry, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3077–3080.

- [161] M. Iwata, R. Yazaki, Y. Suzuki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18244–18245.
- [162] N. B. Kondekar, P. Kumar, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2611–2614.
- [163] C. Harries, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 311–344.
- [164] R. Pappo, Allen, Jr., D. S., R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.
- [165] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426–5427.
- [166] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324–7325.
- [167] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [168] Für einen detaillierten Review zum Aufbau von 1,3-Polyolen, siehe: P. Kumar, D. Tripathi, B. M. Sharma, N. Dwivedi, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 733–761.
- [169] K. C. Nicolaou, A. L. Nold, R. R. Milburn, C. S. Schindler, K. P. Cole, J. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1760–1768.
- [170] P. A. Evans, M.-H. Huang, M. J. Lawler, S. Maroto, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 680–684.
- [171] T. Nishimaru, M. Kondo, K. Takeshita, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8459–8462.
- [172] C. S. Bailey, J. S. Zarins-Tutt, M. Agbo, H. Gao, A. Diego-Taboada, M. Gan, R. B. Hamed, E. R. Abraham, G. Mackenzie, P. A. Evans et al., *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7549–7553.
- [173] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- [174] D. Amans, L. Bareille, V. Bellosta, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7665–7674.
- [175] D. Amans, V. Bellosta, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1453–1456.
- [176] A. Rajesh, G. Sharma, K. Damera, *Synthesis* **2015**, *47*, 845–853.
- [177] H. Menz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5634–5637.
- [178] T. T. Haug, S. F. Kirsch, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 991–993.
- [179] M. B. Nodwell, H. Menz, S. F. Kirsch, S. A. Sieber, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1439–1446.
- [180] D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099–7100.
- [181] F. Ballaschk, Y. Özkaya, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 6078–6080.
- [182] B. Crone, *Dissertation* **2010**, Technische Universität München.
- [183] H. Menz, *Dissertation* **2010**, Technische Universität München.
- [184] J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175–1178.
- [185] P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocieński, A. Morley, *Synlett* **1998**, *1998*, 26–28.
- [186] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [187] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 64–67.
- [188] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505.
- [189] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [190] D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115–8116.
- [191] A. O. King, N. Okukado, E.-i. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683.
- [192] E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151.
- [193] O. Soltani, J. K. De Brabander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1696–1699.
- [194] K. C. Nicolaou, G. Bellavance, M. Buchman, K. K. Pulukuri, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15636–15639.
- [195] L. Ferrié, J. Fenneteau, B. Figadère, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3192–3196.

- [196] A. Darwish, A. Lang, T. Kim, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 861–864.
- [197] C. T. Brain, A. Chen, A. Nelson, N. Tanikkul, E. J. Thomas, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6613–6625.
- [198] L. C. Dias, E. C. de Lucca, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3019–3045.
- [199] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.
- [200] E. J. Corey, C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586–7587.
- [201] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [202] A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055.
- [203] B. Schmidt, S. Audörsch, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1162–1165.
- [204] L. Gao, C. Su, X. Du, R. Wang, S. Chen, Y. Zhou, C. Liu, X. Liu, R. Tian, L. Zhang et al., *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 620–628.
- [205] J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837–1845.
- [206] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, *1996*, 521–522.
- [207] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.
- [208] R. Zibuck, J. M. Streiber, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717–4719.
- [209] S. Vrielynck, M. Vandewalle, A. M. García, J. L. Mascareñas, A. Mouriño, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9023–9026.
- [210] C.-H. Tan, A. B. Holmes, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1845–1854.
- [211] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.
- [212] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.
- [213] V. T. Tran, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6609–6621.
- [214] J. A. Lafontaine, D. P. Provencal, C. Gardelli, J. W. Leahy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215–4234.
- [215] K. Narasaka, H. C. Pai, *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1415–1418.
- [216] K. Narasaka, F.-C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233–2238.
- [217] K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repič, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155–158.
- [218] K.-M. Chen, K. G. Gunderson, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1923–1926.
- [219] J. Mulzer, B. Schöllhorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 431–432.
- [220] A. B. Smith, S. M. Pitram, M. J. Fuertes, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2751–2754.
- [221] E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4245–4247.
- [222] X. Xiao, D. Bai, *Synlett* **2001**, *2001*, 535–537.
- [223] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- [224] F. Soucy, L. Grenier, M. L. Behnke, A. T. Destree, T. A. McCormack, J. Adams, L. Plamondon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9967–9976.
- [225] X.-M. Chen, X.-S. Ning, Y.-B. Kang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5368–5371.
- [226] J. L. Roizen, A. C. Jones, R. C. Smith, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13051–13067.
- [227] T. P. Blaisdell, T. C. Caya, L. Zhang, A. Sanz-Marco, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9264–9267.
- [228] J. Li, D. Menche, *Synthesis* **2009**, *2009*, 1904–1908.

- [229] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, **2014**.
- [230] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 2, 1011–1014.
- [231] D. A. Evans, B. D. Allison, M. G. Yang, C. E. Masse, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10840–10852.
- [232] S. M. Gibson, R. M. Lanigan, L. Benhamou, A. E. Aliev, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 9050–9054.
- [233] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560–3578.
- [234] A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 273–276.
- [235] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447–6449.
- [236] H. Kumar, A. S. Reddy, B. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1519–1522.
- [237] J. Janssens, M. D. P. Risseeuw, J. van der Eycken, S. van Calenbergh, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 6405–6431.
- [238] O. Mitsunobu, M. Yamada, *B. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380–2382.
- [239] S. S. Hepperle, Q. Li, A. L. L. East, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 10975–10981.
- [240] A. E. Settle, L. Berstis, S. Zhang, N. A. Rorrer, H. Hu, R. M. Richards, G. T. Beckham, M. F. Crowley, D. R. Vardon, *ChemSusChem* **2018**, 11, 1768–1780.
- [241] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.
- [242] P. C. Wailes, H. Weigold, *J. Organomet. Chem.* **1970**, 24, 405–411.
- [243] B. H. Lipshutz, R. Keil, E. L. Elisworth, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7257–7260.
- [244] G. H. Braun, H. P. Ramos, Candido, Ana C. C. B., R. C. N. Pedroso, K. A. Siqueira, M. A. Soares, G. M. Dias, L. G. Magalhães, S. R. Ambrósio, A. H. Januário et al., *Nat. Prod. Res.* **2019**, 1–4.
- [245] H. B. Mereyala, M. Joe, R. R. Gadikota, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2000**, 11, 4071–4081.
- [246] V. U. Pawar, S. Ghosh, B. A. Chopade, V. S. Shinde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7243–7245.
- [247] S. Yamaguchi, T. Matsuo, K. Motokura, A. Miyaji, T. Baba, *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 1731–1737.
- [248] D. Kumar, C. Reddy, B. Das, *Synthesis* **2011**, 2011, 3190–3194.
- [249] S. P. Kotkar, G. S. Suryavanshi, A. Sudalai, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2007**, 18, 1795–1798.
- [250] G. Sabitha, R. Srinivas, S. K. Das, J. S. Yadav, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 8.
- [251] L. He, S. Zhang, Y. Wu, Y. Li, *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 2664–2668.
- [252] M. Sá, M. Peterle, M. Marques, *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**.
- [253] B. Chen, H.-F. Yin, Z.-S. Wang, J.-H. Xu, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2010**, 21, 237–240.
- [254] M. Fetizon, V. Balogh, M. Golfier, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1339–1341.
- [255] G. Valot, D. Mailhol, C. S. Regens, D. P. O'Malley, E. Godineau, H. Takikawa, P. Philipps, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 2398–2408.
- [256] Y. Horikawa, M. Watanabe, T. Fujiwara, T. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1127–1128.
- [257] T. Takeda, *B. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 195–217.
- [258] J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4708–4709.
- [259] C. Monnereau, E. Blart, V. Montembault, L. Fontaine, F. Odobel, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10113–10121.
- [260] V. Mik, Z. Mičková, K. Doležal, I. Frébort, T. Pospíšil, *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 2136–2140.

- [261] C. T. Fathimath Salfeena, Basavaraja, K. T. Ashitha, V. P. Kumar, S. Varughese, C. H. Suresh, B. S. Sasidhar, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12463–12466.
- [262] J. P. Gilday, P. Lenden, J. D. Moseley, B. G. Cox, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3130–3134.
- [263] Y. Dong, G. Liu, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 8066–8068.
- [264] Z. Zhang, A. van Aerschot, C. Hendrix, R. Busson, F. David, P. Sandra, P. Herdewijn, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2513–2522.
- [265] E. M. Elgendy, S. A. Khayyat, *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 814–822.
- [266] K. Lam, I. E. Markó, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 406–409.
- [267] A. Guerrini, G. Sacchetti, M. Muzzoli, G. Moreno Rueda, A. Medici, E. Besco, R. Bruni, *J. Agric. Food. Chem.* **2006**, *54*, 7778–7788.
- [268] M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Sasano, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4619–4622.
- [269] Z. Chai, T.-T. Zeng, Q. Li, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, D. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10128–10131.
- [270] D. Shen, C. Miao, D. Xu, C. Xia, W. Sun, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 54–57.
- [271] J. Wang, X. Wang, Z.-Q. Niu, J. Wang, M. Zhang, J.-H. Li, *Synthetic Commun.* **2015**, *46*, 165–168.
- [272] Y. Yuan, X. Shi, W. Liu, *Synlett* **2011**, *2011*, 559–564.
- [273] J. A. Murphy, Commeureuc, Aurélien G J, T. N. Snaddon, T. M. McGuire, T. A. Khan, K. Hisler, M. L. Dewis, R. Carling, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1427–1429.
- [274] Y. Hori, C. Suruga, Y. Akabayashi, T. Ishikawa, M. Saito, T. Myoda, K. Toeda, Y. Maeda, Y. Yoshida, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 7295–7299.
- [275] A. Baranovsky, B. Schmitt, D. J. Fowler, B. Schneider, *Synthetic Commun.* **2003**, *33*, 1019–1045.
- [276] L. Kumar, A. Sarswat, N. Lal, A. Jain, S. Kumar, Kiran Kumar, S T V S, J. P. Maikhuri, A. K. Pandey, P. K. Shukla, G. Gupta et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 176–181.
- [277] T. Ohwada, T. Yamazaki, T. Suzuki, S. Saito, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6220–6224.
- [278] Y. Liu, X. Xu, Y. Zhang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4867–4873.
- [279] Y. Su, L. Zhang, N. Jiao, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2168–2171.
- [280] X. Jiang, Y. Cao, Y. Wang, L. Liu, F. Shen, R. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15328–15333.
- [281] A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14800–14801.
- [282] M. Weimar, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2718–2721.
- [283] J. Römer, D. Scheller, G. Grossmann, *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 135–140.
- [284] N. Jiang, A. J. Ragauskas, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3689–3692.
- [285] T. Kuga, Y. Sasano, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 798–801.
- [286] M. G. Simpson, M. Pittelkow, S. P. Watson, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1173–1180.
- [287] P. A. Wender, S. M. Sieburth, J. J. Petraitis, S. K. Singh, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3967–3975.
- [288] S. D. Burke, A. D. Piscopio, M. E. Kort, M. A. Matulenko, M. H. Parker, D. M. Armistead, K. Shankaran, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 332–347.
- [289] Y. G. Trishin, A. I. Kudryavtseva, M. V. Shafeeva, E. A. Avdeeva, E. A. Karpova, *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 2345–2346.
- [290] A. Kasprzycka, A. Ptaszek-Budniok, W. Szeja, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2276–2284.

- [291] S. Nicolai, S. Erard, D. F. González, J. Waser, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 384–387.
- [292] C. N. Kuzniewski, S. Glauser, F. Z. Gaugaz, R. Schiess, J. Rodríguez-Salarichs, S. Vetterli, O. P. Horlacher, J. Gertsch, M. Redondo-Horcajo, A. Canales et al., *Helv. Chim. Acta* **2019**, *102*, e1900078.
- [293] R. A. Green, K. E. Jolley, Al-Hadedi, Azzam A M, D. Pletcher, D. C. Harrowven, O. de Frutos, C. Mateos, D. J. Klauber, J. A. Rincón, Brown, Richard C D, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2050–2053.
- [294] K. Mikami, Y. Kawakami, K. Akiyama, K. Aikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12950–12951.
- [295] M. B. Boxer, M. Akakura, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1580–1582.
- [296] P. Dimopoulos, J. George, D. A. Tocher, S. Manaviazar, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5377–5380.
- [297] P. Cuadrado, A. M. González-Nogal, M. A. Sarmentero, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4491–4497.
- [298] R. J. Armstrong, C. García-Ruiz, E. L. Myers, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 786–790.