

**Studien zur Totalsynthese der Elansolide
mit der
Substrat-kontrollierten, asymmetrischen
YAMAMOTO-Aldolreaktion
als Schlüsselschritt**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktorin der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -
genehmigte Dissertation

von
Dipl.-Chem. Nadin Schläger
geboren am 02.09.1981 in Hildesheim

2011

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2008 bis Juli 2011 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Hierdurch erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel sowie eventuell zur Hilfsleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben wurden.

Die Dissertation wurde nicht schon als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 25.07.2011

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Tag der Promotion: 20.10.2011

Zusammenfassung

Nadin Schläger

Studien zur Totalsynthese der Elansolide mit der Substrat-kontrollierten, asymmetrischen YAMAMOTO-Aldolreaktion als Schlüsselschritt

Schlagworte: Strukturaufklärung- Antibiotika - Totalsynthese - YAMAMOTO-Aldolreaktion

Die Elansolide wurden 1993 am HZI in Braunschweig aus dem Stamm GBF13 des Bakteriums *Chitinophaga sancti* isoliert. Das Makrolacton Elansolid A liegt in Form zweier stabiler Atropisomere vor, von denen Elansolid A2 eine antibiotische Aktivität aufweist. Die Konstitution und die relative Stereochemie wurden am HZI und durch R. DEHN aufgeklärt. Die absolute Stereochemie war zu Beginn dieser Arbeit noch nicht bekannt.

Zunächst wurde die absolute Stereochemie der Elansolide ermittelt. Das Abbaufragment *seco*-Elansolid R wurde synthetisch hergestellt und die Daten der chemisch erhaltenen Probe mit den Daten des Naturstofffragments verglichen. Da die beiden Stereodomänen miteinander in Verbindung gebracht wurden, konnte darüber die absolute Stereochemie der Elansolide bestimmt werden.

Im Folgenden wurde ein Ansatz für die Synthese des Ostfragments entwickelt. Als Schlüsselschritt für die Totalsynthese wurde YAMAMOTO's Aldolreaktion gewählt, in der eine sterisch anspruchsvolle Aluminium-Lewis-Säure verwendet wird. Zu Beginn dieser Arbeit gab es noch keine Studien zur 1,2- und 1,3-asymmetrischen Induktion unter Verwendung von α,β -chiralen Aldehyden in dieser Reaktion. Erste Untersuchungen wurden daher im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt. Unterschiedliche Aldehyde wurden getestet und es konnten in den meisten Fällen bekannte Modelle zur Erklärung der Selektivitäten herangezogen werden. Aufgrund abweichender Diastereoselektivitäten musste für TBS-geblockte Alkine an der C-3-Seitenkette ein modifizierter Übergangszustand entwickelt werden.

Im Weiteren wurden diese Alkine für die folgende Synthese verwendet. Das Ostfragment wurde mit einem bifunktionellen Doppelbindungsbaustein gekuppelt, über den im Folgenden auch die Kupplung mit Derivaten des Westfragments möglich war. Außerdem konnten erste Studien zur Entschützung und zur (*Z*)-selektiven Hydrierung der Dreifachbindungen durchgeführt werden.

Abstract

Nadin Schläger

Studies towards the total synthesis of the Elansolids including a YAMAMOTO aldol reaction as key step

Keywords: structure elucidation – antibiotics - total synthesis – YAMAMOTO aldol reaction

The Elansolids were isolated from strain GBF13 of the bacterium *Chitinophaga sancti* in 1993 at the HZI in Braunschweig. The macrolactone Elansolid A exists as two stable atropisomers of which Elansolid A2 shows antibacterial activity. The constitution and the relative stereochemistry were elucidated at the HZI and by R. DEHN. At the beginning of this work, the absolute stereochemistry remained unknown.

At the outset of this work the absolute stereochemistry was elucidated. The fragment *seco*-Elansolid R was synthesized and the relevant data was compared with the sample obtained from the natural product. As the two stereodomains are related to each other, the absolute stereochemistry of the Elansolids could be assigned.

In the next step of this work a total synthesis for the eastern fragment was designed. The key step for the synthesis was YAMAMOTO's aldol reaction, where a sterically demanding aluminium lewis acid is used. As there have been no previous studies concerning the 1,2- and 1,3-asymmetric induction of α,β -chiral aldehydes in this reaction, studies concerning this issue were carried out. Different aldehydes were tested and most diastereoselectivities matched earlier proposed transition states. The only major exception was TBS-blocked alkynes at C-3. Therefore, a new possible transition state was postulated.

Furthermore, these alkynes were used in the later studies towards the synthesis of the eastern fragment. By coupling with an appropriate double bond equivalent the synthesis of the eastern fragment could be accomplished and afterwards coupling with derivatives of the western fragment was achieved. Finally, first studies regarding the final deprotection and the (*Z*)-selective hydrogenation of the triple bonds were carried out.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen und Vorbemerkungen	1
1.1	Abkürzungen	1
1.2	Vorbemerkungen	4
2	Einleitung	5
2.1	Wege zu neuen Wirkstoffen - Vergangenheit und Zukunft	5
2.2	Elansolide	9
2.2.1	Isolierung	10
2.2.2	Bestimmung der Konstitution und der relativen Stereochemie und weitere strukturelle Besonderheiten	11
2.2.3	Biosynthese	16
2.2.4	Biologische Daten	21
3	Problemstellung und Zielsetzung	24
3.1	Bestimmung der absoluten Stereochemie von Elansolid A	24
3.2	Totalsynthese von Elansolid A	24
4	Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse	26
4.1	Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Synthese von <i>seco</i> -Elansolid R... ..	26
4.1.1	Vorarbeiten	26
4.1.2	Synthese von <i>seco</i> -Elansolid R	26
4.1.3	Vergleich des synthetischen und des natürlichen <i>seco</i> -Elansolid R	31
4.2	Studien zur Totalsynthese von Elansolid A	34
4.2.1	Retrosynthetische Hauptschnitte für die Totalsynthese von Elansolid A	34
4.2.2	Retrosynthese des Ostfragments	35
4.3	Studien zur Yamamoto-Aldolreaktion	37
4.3.1	Einleitung	37
4.3.2	Vorarbeiten	41
4.3.3	Studien zur asymmetrischen 1,2- und 1,3-Induktion	42

4.4	Kupplung mit der <i>trans</i> -Ethyleneinheit.....	81
4.4.1	Kupplungsansätze mit <i>trans</i> -1,2-Dichlorethylen	83
4.4.2	Kupplungen mit Vinylboronat 218	85
4.4.3	MIDA-Boronat für die iterative Kreuzkupplung	88
4.5	Studien zur Kupplung des Ost- und Westfragments und zum „Endspiel“ der Totalsynthese von Elansolid.....	94
5	Zusammenfassung und Ausblick	101
5.1	Zusammenfassung	101
5.2	Ausblick	104
6	Experimenteller Teil.....	109
6.1	Allgemeine Hinweise	109
6.2	Darstellung der Verbindungen	111
6.2.1	Herstellung der bekannten Reagenzien	111
6.2.2	Synthese von <i>seco</i> -Elansolid R (Kapitel 4.1).....	113
6.2.3	Synthese der Bausteine für die YAMAMOTO-Aldolreaktion, Produkte der YAMAMOTO-Aldolreaktion und Strukturaufklärung (Kapitel 4.3).....	129
6.2.4	Studien zur Totalsynthese von Elansolid A	256
7	Anhang	277
7.1	NMR-Spektren	277

1 Abkürzungen und Vorbemerkungen

1.1 Abkürzungen

Ac	Acetyl
ACP	Acetylcarrierprotein
AL	AMP Ligase
Äq.	Äquivalent
AMP	Adenosinmonophosphat
AT	Acyltransferase
ATPH	Aluminium-tris-2,6-diphenylphenoxid
br	breit (NMR)
Bu	Butyl
°C	Grad Celsius
<i>c</i>	Konzentration
cat.	katalytisch
CSA	Campfersulfonsäure
cy	Cyclhexyl
d	Tag
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DH	Dehydratase
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMEDA	<i>N,N</i> -Dimethylethylendiamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>d.r</i>	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
EE	Essigsäureethylester
EI	electron impact
ESI	electrospray ionisation

Et	Ethyl
ER	Enoylreduktase
g	Gramm
h	Stunde
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry (Hochaufgelöste Massenspektroskopie)
HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierung
Hz	Hertz
HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
IC	mittlere inhibitorische Konzentration
IMDA	intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion
ⁱ Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Skalare Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
KR	Ketoreduktase
KS	Ketosynthase
LDA	Lithiumdiisopropylamin
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
LTMP	Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin
m	Multipllett (NMR)
M	Molare Masse
MAD	Methylaluminium-bis-2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenoxid
MAPH	Methylaluminium-bis(2,6-diphenylphenoxid)
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
min	Minute
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
mmol	Millimol
µmol	Mikromol

MOM	Methoxymethyl
MPLC	medium pressure liquid chromatography
MT	Methyltransferase
MTPA	2-Methoxy-2-Phenyl-2(trifluormethyl)essigsäure
nm	Nanometer
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid-monohydrat
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear OVERHAUSER effect spectroscopy
p	primär (NMR)
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
PG	protecting group (Schutzgruppe)
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett (NMR)
q	quartär (NMR)
R_f	Retentionsfaktor
ROESY	rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy
RP	reversed phase
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
s	sekundär (NMR)
SAM	<i>S</i> -Adenosylmethionin
SAR	structure activity relationship (Struktur-Aktivität-Beziehung)
t	Triplett (NMR)
t	tertiär (NMR)
TBA	Tetrabutylammonium
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TE	Thioesterase
TES	Triethylsilyl

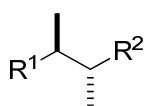
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
TPS	Triphenylsilyl
UPLC	ultrahigh performance liquid chromatography
UV	ultraviolett
VMAR	vinylloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion

1.2 Vorbemerkungen

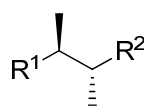
Die Nummerierung der Moleküle in der Synthese von Elansolid A und in den methodischen Arbeiten folgt nicht zwingend den IUPAC-Regeln, sondern erfolgt pragmatisch bzw. an die Nummerierung von Elansolid A angelehnt.

Die Darstellung der Stereochemie in der folgenden Arbeit erfolgt folgendermaßen:

Zur Darstellung der relativen Stereochemie werden Balken verwendet, während für die absolute Stereochemie Keile verwendet werden.



relativ



absolut

2 Einleitung

2.1 Wege zu neuen Wirkstoffen - Vergangenheit und Zukunft

Schon seit der Frühzeit dient die Natur als Quelle für Heilmittel. Während früher vor allem der ganzheitliche Organismus gesehen wurde (z.B. bei Pflanzen), ist die Forschung mittlerweile so weit, dass nach einzelnen aktiven Verbindungen gesucht werden kann. Heutzutage tun sich vor allem Bakterien und Pflanzen als Produzenten neuer potentieller Wirkstoffe hervor. Dabei sind Bakterien Freund und Feind zugleich. Es reicht einen Blick auf sich selber zu werfen, denn Bakterien leben in einer Symbiose mit den Menschen. Sie siedeln unter anderem auf unserer Haut, im Mund und in der Darmflora. So lange wie unser Organismus gesund ist, schaden sie uns nicht, sondern sind nützliche Begleiter (z.B. im Darm). Erst wenn unser Immunsystem aus dem Gleichgewicht gerät, können sich die Bakterien ungebremst vermehren und zu Krankheiten führen. So verursachen sie u.a. Pneumonien, Diarrhö oder wenn auch selten Wundbrand. Vor der Entdeckung des β -Lactams Penicillin G (**1**) (Abbildung 1) aus dem Pilz *Penicillium notatum* durch A. FLEMING im Jahr 1928 hatte der Mensch den Mikroorganismen nur wenig entgegenzusetzen und Infektionskrankheiten waren die Haupttodesursache.¹

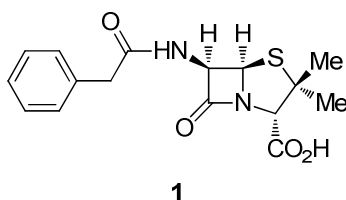


Abbildung 1: Das β -Lactam-Antibiotikum Penicillin G (**1**).

Heutzutage haben Medikamente in Verbindung mit einer besseren Hygiene zu einer Verdopplung der Lebenserwartung geführt. Aber Infektionen sind weltweit noch die zweithäufigste Todesursache und in den Industrienationen auf dem dritten Platz zu finden. Das bedeutet, dass jedes Jahr 17 Millionen Menschen weltweit daran sterben.^{2,3} Das goldene Zeitalter der Antibiotika begann in den 1940ern unter anderem mit der Einführung der Penicilline und ging bis in die 1970er Jahre. In dieser Zeit wurde die Suche nach neuen

¹ A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236.

² A.L. Demain, *Medicinal Research Reviews* **2009**, *29*, 821-842.

³ J. Spížek, J. Novotná, T. Řezanka, A.L. Demain, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2010**, *37*, 1241-1248.

Wirkstoffen stark voran getrieben und die meisten der heute noch verwendeten Antibiotika stammen von damals.² Danach schief die Suche nach neuen Verbindungen langsam ein. Vor allem die größeren Pharmafirmen zogen sich langsam aus der Forschung zurück, denn es wurde sich mit der Vielzahl an bekannten Verbindungen in Sicherheit gewöhnt. Die Forschung ist teuer und nur sehr wenige Wirkstoffe schaffen die Hürden der klinischen Tests. Außerdem ist es für die Industrie profitabler in Arzneien für chronische Krankheiten zu investieren, als in die meistens nur kurzzeitig verabreichten Antibiotika. So sind es heutzutage eher kleine Pharmafirmen und Biotechnologieunternehmen, die auf diesem Gebiet forschen.^{3,4,5}

Bakterien haben über die Jahrtausende Mechanismen entwickelt, um sich optimal an ihr Umfeld anzupassen. Dazu gehört die Synthese ihrer Sekundärmetabolite; eben der Verbindungen, die wir heute als Waffe gegen sie einsetzen. Die Mikroorganismen haben aber auch Mechanismen entwickelt, um sich gegen ihre eigenen Stoffe zu schützen. Dazu gehört die natürliche Selektion über Ausbildung von Resistenzen, mit denen sich unsere heutige Medizin und Forschung konfrontiert sieht. Viele Stämme sind mittlerweile gegen die am häufigsten eingesetzten Antibiotika resistent und Multiresistenzen auch gegen die nur in Ausnahmefällen gegebenen Antibiotika wie Vancomycin (**3**, *Abbildung 2*) nehmen zu. Die Resistenzbildung beginnt spätestens mit der Einführung eines Antibiotikums. Sie wird verstärkt durch leichtfertige Verwendungen, wie zum Beispiel unnötige prophylaktische Verschreibungen und den übermäßigen Einsatz in der Massentierhaltung. Neue Leitstrukturen und Wirkmechanismen werden dringend benötigt. Neben mangelnder Hygiene ist vor allem in Krankenhäusern die Ausbildung von Biofilmen problematisch, welche sich per Desinfektion nur schwer beseitigen lassen.^{2,3}

Die Liste der strukturell vielseitigen Antibiotikaklassen und ihrer Targets ist lang: Polyketide [z.B. Tetracyclin (**2**) → Proteinbiosynthese], Aminoglykoside (z.B. Tobramycin → Proteinbiosynthese), β -Lactame [z.B. Penicillin G (**1**) → Zellwand], Makrolide (z.B. Erythromycin A → Proteinbiosynthese), Glykopeptide [z.B. Vancomycin (**3**) → Zellwand], Lipopeptide [z.B. Daptomycin (**4**) → bakterielle Membran] und viele mehr (*Abbildung 2*). Daptomycin (**4**) ist ein Wirkstoff, der nach seiner Entdeckung erst einmal in Vergessenheit geriet, wiederentdeckt und bis in die Anwendung gebracht wurde. Er ist einer der wenigen Wirkstoffe, die in den letzten 20 Jahren neu auf den Markt kamen. Ein weiteres Beispiel ist

⁴ S. Donadio, S. Maffioli, P. Monciardini, M. Sosio, D. Jabes, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2010**, *88*, 1261-1267.

⁵ F.v. Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194-5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072-5129.

das Oxazolidinon Linezolid (**5**), bei dem es sich aber um einen synthetischen Wirkstoff handelt, der in die Proteinbiosynthese eingreift.^{4,5}

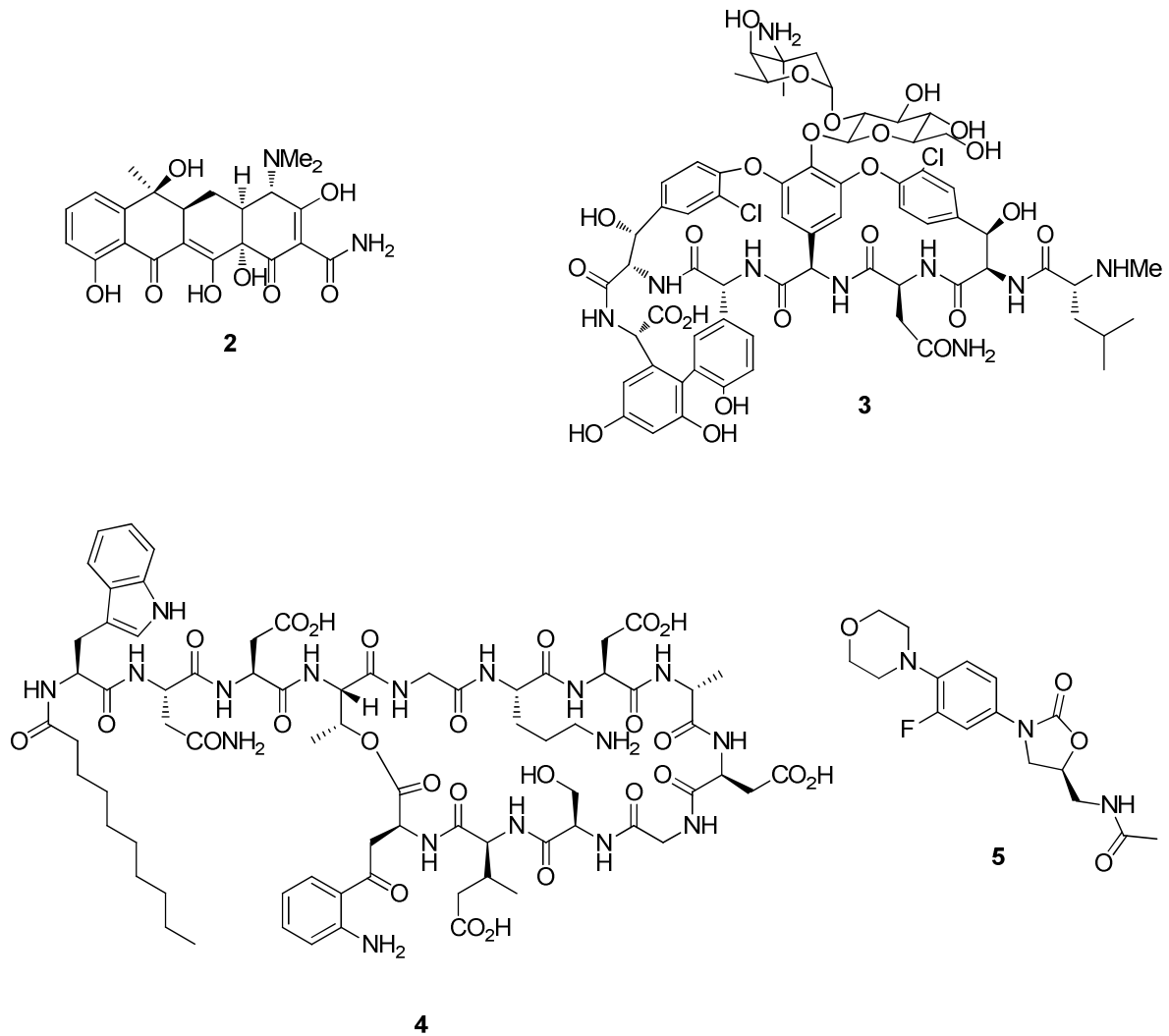


Abbildung 2: Die Antibiotika Tetracyclin (**2**), Vancomycin (**3**), Daptomycin (**4**) und Linezolid (**5**).

Auf der Suche nach neuen Wirkstoffen werden immer neue Wege eingeschlagen und vor allem die besser werdenden Methoden der Mikrobiologie tragen zum Erfolg bei.^{2,3,5}

Darunter fallen zum Beispiel:

- Die synthetische bzw. semi-synthetische Modifizierung von bereits bekannten und zugelassenen Wirkstoffen (z.B. Erythromycin A → Telithromycin).
- Reaktivierung bereits bekannter aber nicht weiter untersuchter Verbindungen [z.B. Daptomycin (**4**)].
- Screening der Gene von bekannten Bakterienstämmen auf bisher unentdeckte Sekundärmetabolite.

- d) Anlegen und Screening von synthetischen Substanzbibliotheken.
- e) Suche unbekannter Organismen an bisher wenig beachteten Orten wie z.B. heißen Quellen oder der Tiefsee.
- f) Kombinatorische Biosynthese.
- g) Kultivierung von bisher unkultivierbaren Mikroorganismen.

Eine interessante Gattung von Bakterien sind die *Flexibacter* und *Chitinophaga*, bei denen es sich um gleitende Bakterien handelt. Die bisher wichtigsten Sekundärmetaboliten aus *Flexibacter sp.* sind die Tetrahydropyrimidinone TAN-1057A-D (**6-9**) (Abbildung 3).⁶ Da **8** und **9** instabil sind, fokussierten sich die weiteren Untersuchungen auf **6/7**. Über Studien konnte herausgefunden werden, dass TAN-1057A/B die Proteinbiosynthese der Bakterien blockieren, indem sie die Peptidyl-Transferase hemmen. Trotz dieser Ergebnisse eigneten sich **6** und **7** nicht für die medizinische Anwendung, da sie eine zu hohe Zytotoxizität aufwiesen.⁷ Sie konnten aber aufgrund ihrer bemerkenswerten Aktivität und Löslichkeit als Leitstruktur dienen.⁸

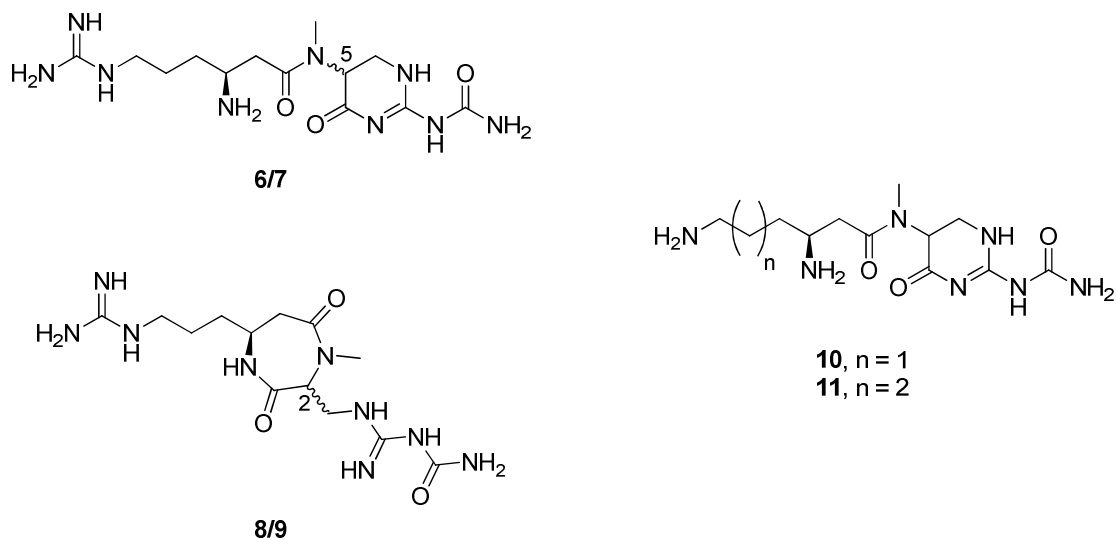


Abbildung 3: Die Tetrahydropyrimidinone TAN-1057A-D (**6-9**) und die Derivate **10** und **11**.

⁶ a) H. Ono, Y. Funabashi, S. Harada, EP 339596 **1989**; *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 38 896; b) Y. Funabashi, S. Tsubotani, K. Koyama, N. Katayama, S. Harada, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 13-28.

⁷ a) N. Katayama, S. Fukusumi, Y. Funabashi, T. Iwahi, H. Ono, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 606-613; b) N. Bøddeker, G. Bahador, C. Gibbs, E. Mabery, J. Wolf, L. Xu, J. Watson, *RNA* **2002**, *8*, 1120-1128.

⁸ a) M. Brands, R. Endermann, R. Gahlmann, J. Krüger, S. Raddatz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 241-245; b) M. Brands, M. Es-Sayed, D. Häbich, S. Raddatz, J. Krüger, R. Endermann, R. Gahlmann, H.P. Kroll, H.U. Geschke, A. de Meijere, V.N. Belov, V. Sokolov, S. Kozhushkov, M. Kordes, *WO 00/012484*, **2000**; *Chem. Abstr.* **2000**, *137*, 47 208.

Struktur-Aktivität-Beziehungs(SAR)-Studien führten zu den Derivaten **10** und **11**, welche eine ähnliche bzw. bessere Aktivität zeigten. Auch war die Zytotoxizität geringer und es kam zu weniger Nebenwirkungen. In diesem Fall führte die synthetische Anpassung einer aktiven Verbindung zu einem vielversprechenden Antibiotikum.

Die ersten bekannten Polyketide, welche als Sekundärmetabolite aus *Chitinophaga* erhalten werden konnten, sind die Elansolide. Sie wurden am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI, ehemals GBF) in Braunschweig aus dem Extrakt des Stammes GBF13 isoliert und zeigten antibiotische Aktivität gegen eine Vielzahl von Mikroorganismen.⁹

2.2 Elansolide

Das gleitende Bakterium *Chitinophaga sancti* (*comb. nov.*, ehemals *Flexibacter sancti*), Stamm GBF13, wurde 1993 in einer Bodenprobe entdeckt, welche in East Lansing, Michigan/USA, als Probe genommen wurde. Einige Zeit später stellten H. STEINMETZ, K. GERTH und G. HÖFLE bei Untersuchungen des Fermentationsextraktes von *Chitinophaga sancti* am HZI fest, dass der Extrakt biologische Aktivität aufweist. Die antibiotisch aktiven Sekundärmetaboliten konnten isoliert und ihre Strukturen aufgeklärt werden. Die Verbindungen wurden in Anlehnung an ihren Fundort als Elansolide bezeichnet und die Struktur der Hauptkomponente Elansolid A1 (**12**) ist in *Abbildung 4* dargestellt. Im Folgenden sollen die Isolierung, die Strukturaufklärung, die biologische Aktivität, die Biosynthese und weitere interessante Besonderheiten der Elansolide beschrieben werden.⁹

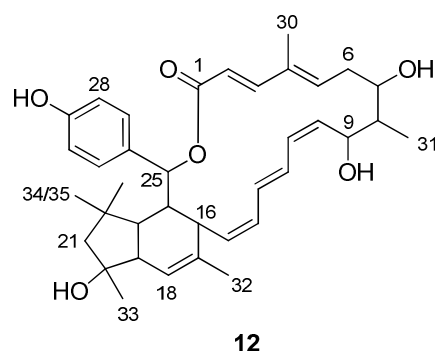
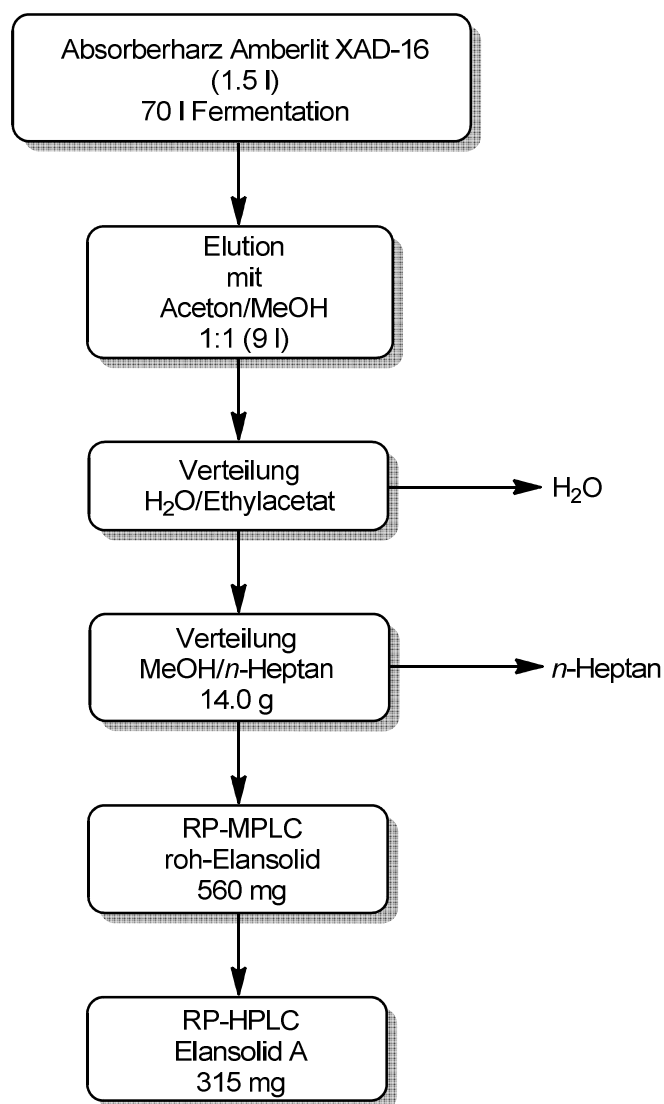


Abbildung 4: Struktur von Elansolid A1 (**12**).

⁹ H. Steinmetz, K. Gerth, R. Jansen, N. Schläger, R. Dehn, S. Reinecke, A. Kirschning, R. Müller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 553-557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 532-536.

2.2.1 Isolierung

Für die Strukturaufklärung der Elansolide und für die biologischen Tests wurde der Sekundärmetabolit durch Großfermentation von *Chitinophaga sancti*, Stamm GBF13, gewonnen. Der isolierte Naturstoff konnte nach einer Reihe von Trenn- und Reinigungsschritten erhalten werden (*Schema 1*).



Schema 1: Isolierung und Reinigung von Elansolid A1 (**12**) aus einer Fermentation von *Chitinophaga sancti*, Stamm GBF13.

Um das Absorberharz Amberlit XAD-16 abzutrennen, wurde die Fermentationsmasse (70 l) filtriert. Das Harz wurde per Chromatographie mit Aceton/MeOH (1:1) eluiert und das Lösungsmittel entfernt. Das Öl/Wasser-Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, um wasserlösliche Bestandteile abzutrennen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde

der Rückstand zwischen Methanol und *n*-Heptan verteilt. Dabei wurden die unpolaren Bestandteile beseitigt. Die Methanolphase wurde konzentriert und der Rohextrakt per RP-MPLC gereinigt. Das dabei gewonnene Rohprodukt wurde per RP-HPLC weiter getrennt und Elansolid A1 (**12**) neben weiteren offenkettigen Derivaten gewonnen (s. auch nächste Kapitel).⁹

2.2.2 Bestimmung der Konstitution und der relativen Stereochemie und weitere strukturelle Besonderheiten

Nach der Isolierung folgte die Strukturaufklärung der Elansolide. Da eine Aufklärung der Konstitution und der Stereochemie aufgrund des Fehlens geeigneter Kristalle über Röntgenstrukturanalyse nicht möglich war, wurde auf eine Kombination aus Massenspektrometrie, 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie (¹H, ¹³C, COSY, HMBC, HMQC, ROESY, NOESY) sowie *Molecular Modeling* zurück gegriffen.

Das schon in *Abbildung 4* vorgestellte Elansolid A1 (**12**) war das Hauptprodukt aus der Fermentation (s. auch Kapitel **2.2.3**). Bei dem Polyketid handelt es sich um ein 19-gliedriges Makrolacton, dessen Carboxylfunktion in Konjugation mit einem *E,E*-konfigurierten Dien steht. An dieses schließt sich die C-7/C-9-Stereotriade (1,3-Diol) an. Weiterhin hervorgehoben werden sollen die *Z,E,Z*-konfigurierte Trien-Einheit im Makrolactonring und das Bicyclo[4.3.0]-nonangerüst (Tetrahydroindan). Das Tetrahydroindan ist hochsubstituiert und besitzt fünf Stereozentren, wobei eines davon ein tertiärer Alkohol ist. Es wurde postuliert, dass es im Verlauf der Biosynthese über eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion (IMDA) aufgebaut wird (s. auch Kapitel **2.2.3**). Außerdem besitzt das Molekül eine benzyliche Hydroxygruppe neben dem angrenzenden *para*-substituierten Phenol, über welche der Ringschluss zum Makrolacton erfolgt. Diese Struktureinheit ist für die besondere chemische Reaktivität von Elansolid A (**12**) verantwortlich (s.u.).⁹

Es wurden weitere offenkettige Derivate gefunden, bei denen es sich um Artefakte der Aufarbeitung nach der Fermentation handelte bzw. die durch gezielte Zugabe von Nucleophilen erhalten wurden (*Abbildung 5*). Diese interessanten Verbindungen konnten einen ersten Einblick in die Reaktivität und die Biosynthese der Elansolide geben (s. auch Kapitel **2.2.3**).^{9,10,11}

¹⁰ Elansolid C1 ist noch nicht publiziert und die Daten wurden von H. STEINMETZ und K. GERTH zur Verfügung gestellt.

¹¹ R. Dehn, Y. Katsuyama, A. Weber, K. Gerth, R. Jansen, H. Steinmetz, G. Höfle, R. Müller, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3968-3973; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3882-3887.

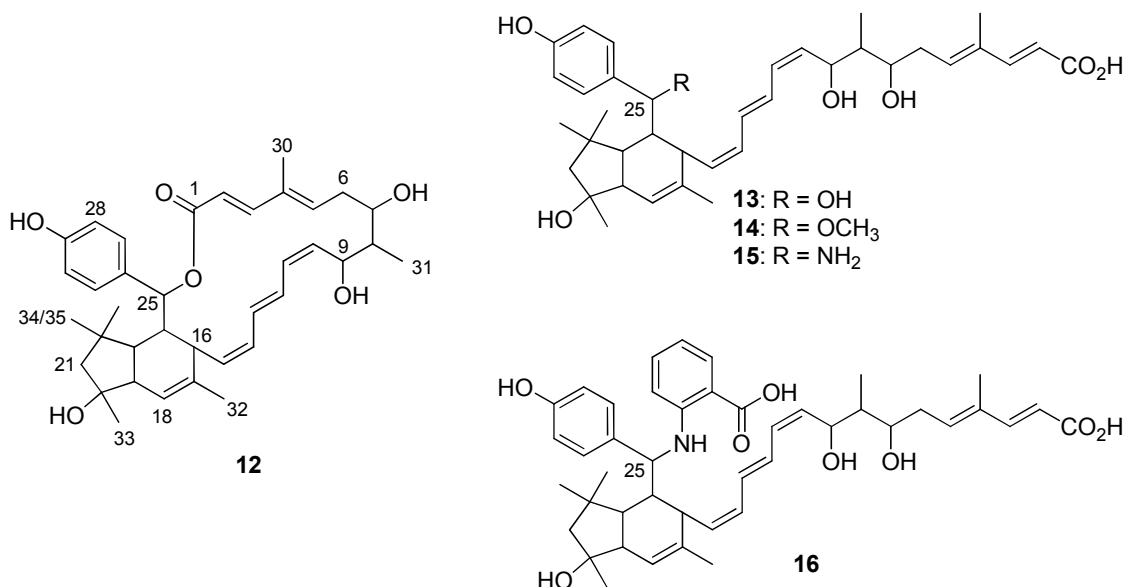
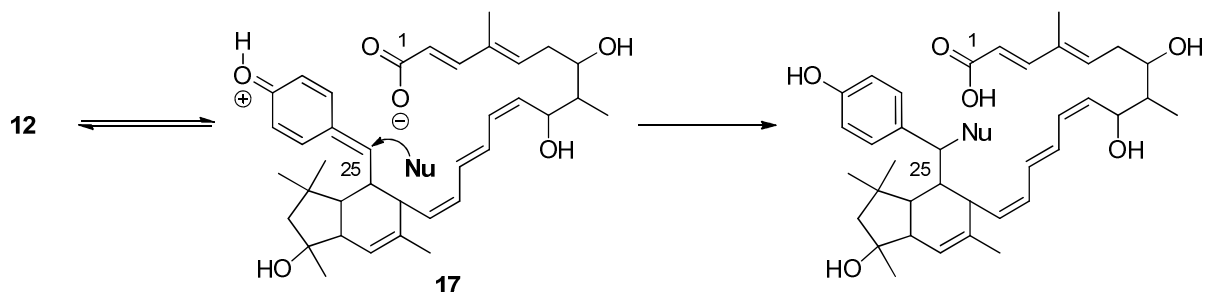


Abbildung 5: Elansolid A1 (**12**) und die Derivate Elansolid B1 (R = OH, **13**), Elansolid B2 (R = OCH₃, **14**), Elansolid B3 (R = NH₂, **15**) und Elansolid C1 (**16**).

Die korrespondierende *seco*-Säure Elansolid B1 (**13**) entstand durch die Öffnung des Makrolactons mit Wasser. Elansolid B2 (**14**) und Elansolid B3 (**15**) bildeten sich über eine nucleophile Ringöffnung von Elansolid A1 (**12**) in Gegenwart von Methanol bzw. Ammoniak. Das Amin Elansolid C1 (**16**) wurde durch Zugabe von Anthranilsäure erhalten.^{9,10} Der Mechanismus der Ringöffnung lässt sich über einen S_N1-Mechanismus erklären. Dabei wird zunächst durch den Elektronenschub der phenolischen Hydroxygruppe die Carboxylgruppe eliminiert. Diese kann anschließend entweder wieder den Ringschluss herbeiführen oder das Chinonmethid (**17**) wird durch ein weiteres Nucleophil abgefangen und es kommt zur Bildung der beschriebenen Derivate (*Schema 2*).



Schema 2: Ringöffnung von Elansolid A1 (**12**).

Diese Reaktivität hatte einerseits zur Folge, dass während der Isolierung von Elansolid A1 (**12**) auf die Bedingungen geachtet werden muss (Abwesenheit von Nucleophilen, pH-Wert).

Auf der anderen Seite bot sich hierdurch ein eleganter und schneller Zugang zu einer Bibliothek an C-25-Derivaten (z.B. Elansolid C1), die für die Aufklärung der Struktur-Aktivitätsbeziehung genutzt werden und/oder aus denen weitere potentielle Wirkstoffe hervorgehen könnten.

Die relative Stereochemie wurde von R. DEHN und am HZI parallel aufgeklärt. Dafür wurde das Molekül in zwei Stereodomänen aufgeteilt. Zum einen sollte die C-7/C-9-Stereotriade bestimmt werden und zum anderen die Stereozentren im Tetrahydroindan zusammen mit der angrenzenden Hydroxygruppe an C-25.

Da es sich bei dem Bicyclus um eine konformativ fixierte Struktur handelt, konnten ^1H , ^1H -Kopplungen und ROESY-Spektren zur Aufklärung herangezogen werden. Die dazugehörigen Messungen wurden an Elansolid B1 (**12**) und dem Methylester **18** durchgeführt. Das Stereozentrum an C-25 konnte über die Interpretation der Kopplungskonstante $^3J_{24,25}$ von Elansolid A1 (**12**) bestimmt werden. Alle Ergebnisse führten zu der in *Abbildung 6* dargestellten relativen Stereochemie von $16R^*$, $19R^*$, $20R^*$, $23R^*$, $24R^*$, $25R^*$.^{9,12}

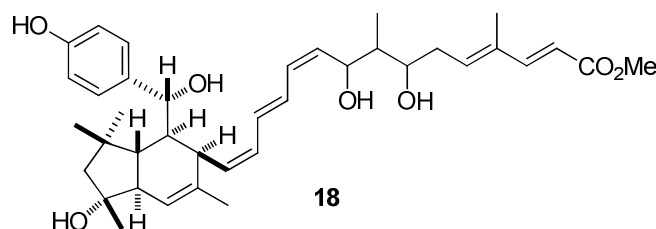


Abbildung 6: Relative Stereochemie des Tetrahydroindans am Beispiel des Methylesters **18**.

Um die relative Stereochemie des 1,3-Diols aufklären zu können, wurde auf die Acetonid-Methode von RYCHNOVSKY und EVANS zurückgegriffen (s. auch Kapitel **4.1.2**).¹³ Daher wurde von R. DEHN aus dem Methylester **18** das Acetonid **19** synthetisiert und dieses NMR-spektroskopisch analysiert. Die relevanten ^{13}C -NMR-Daten sind in *Abbildung 7* zusammengefasst und zeigten, dass das Diol eine 1,3-*anti*-Anordnung besitzen sollte. Um die Konfiguration der Methylgruppe herauszufinden, wurde auf ROESY-Korrelationen zurückgegriffen. Die starken Korrelationen zwischen H-8/H-9 und H-7/H-31 ermöglichten die Schlussfolgerung für die angegebene Stereochemie von $7R^*$, $8R^*$, $9R^*$. Durch die fehlende

¹² R^* : relative *R*-Stereochemie

¹³ a) S.D. Rychnovsky, D.J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948; b) S.D. Rychnovsky, B.N. Rogers, T.I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17; c) D.A. Evans, D.L. Rieger, J.R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *49*, 7099-7100.

Korrelation zwischen H-7/H-38 und den vorhandenen Korrelationen H-9/H-38, H-7/H-39 und H-31/H-39 wurde dieses Ergebnis unterstützt.^{9,12}

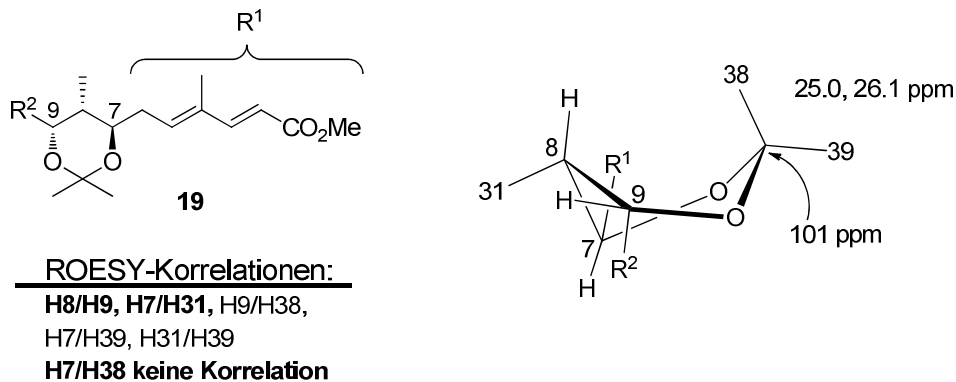


Abbildung 7: Bestimmung der relativen Stereochemie der C-7/C-9-Stereotriade über das Acetonid **19**.

Bisher konnte nur die relative Stereochemie der einzelnen Domänen aufgeklärt werden, aber noch nicht wie die beiden Domänen miteinander verknüpft sind. Dazu sollte auf Makrolacton **12** zurückgegriffen werden. Der Makrocyclus ist durch seine rigide Struktur so weit fixiert, dass über die $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten eine Verbindung der beiden Domänen möglich ist. Der Hydroxygruppe an C-9 bleibt aufgrund der fehlenden Flexibilität nur die Möglichkeit sich auf der Ringaußenseite zu positionieren. Über die Kopplung $^3J_{9,10}$ von ca. 9 Hz lässt sich eine *trans*-Anordnung von C-9/C-10 festlegen. Dieses wird über das planare *Z,E,Z*-Trien an C-15 weitergegeben. Da die Kopplung $^3J_{15,16}$ von ca. 10 Hz ebenfalls für eine *trans*-Anordnung spricht, ist darüber die Verbindung der beiden Domänen hergestellt. Die daraus abgeleitete relative Stereochemie ist in *Abbildung 8* gezeigt.⁹

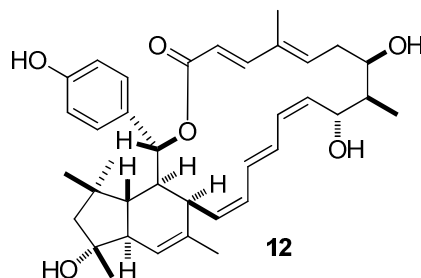


Abbildung 8: Relative Stereochemie der Elansolide.

Neben Elansolid A1 (**12**) wurde eine weitere Verbindung isoliert, welche die gleiche molekulare Masse aufwies und weitestgehend in den NMR-Daten übereinstimmte. Allerdings besaß sie eine abweichende Retentionszeit bei der RP-HPLC und vor allem von C-6 bis C-15 kam es zu Abweichungen in den chemischen Verschiebungen. Weiterhin wandelte sich diese

neue Verbindung Elansolid A2 (**12***) langsam in **12** um (DMSO- d_6 , RT, 55%, 6 d). Wurden beide Makrolactone geöffnet, so entstand als einzige Verbindung Elansolid B1 (**13**). Diese Beobachtung ließ darauf schließen, dass es sich bei Elansolid A1 (**12**) und Elansolid A2 (**12***) um Atropisomere handelt.⁹

Molecular Modelling führte zu den in *Abbildung 9* dargestellten Konformeren mit den kleinsten lokalen Energieminima.¹⁴ Die stärkste Abweichung zeigte dabei der Bereich zwischen C-6 und C-8 (markierter Bereich). Ein Vergleich der Modelle mit den NMR-spektroskopisch bestimmten Kopplungskonstanten ergab, dass es sich bei *Abbildung a)* um Elansolid A1 (**12**) und bei *b)* um Elansolid A2 (**12***) handeln sollte. In Elansolid A1 (**12**) zeigen die Methylenprotonen an C-6 aus dem Lactonring heraus und die Hydroxygruppe an C-7 hinein. Ein anderes Bild ergab sich für Elansolid A2 (**12***). In diesem Fall deutet die Methylengruppe an C-6 in den Lactonring hinein, während die Hydroxygruppe an C-7 aus dem Ring heraus gefaltet ist.

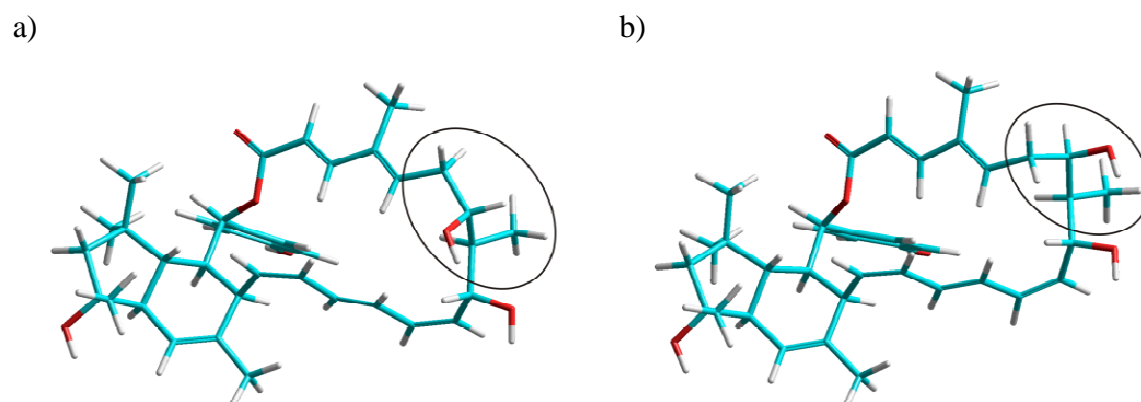


Abbildung 9: Modelle von a) Elansolid A1 (**12**) und b) Elansolid A2 (**12***).⁹

Auch die beobachteten physikalischen Unterschiede ließen sich damit erklären. Die beiden Verbindungen besaßen unterschiedliche Polaritäten, welche sich in den Retentionszeiten auf der RP-HPLC widerspiegeln (**12***: $t_R = 7.6$ min/ **12**: $t_R = 8.7$ min). Des Weiteren zeigten beide Atropisomere unterschiedliche biologische Aktivitäten. Diese sind oft an Wasserstoffbrückenbindungen gekoppelt und da bei Elansolid A1 (**12**) die Hydroxygruppe abgeschirmt im Lactonring liegt, erklärte dieses die geringe biologische Aktivität. So besaß Elansolid A2 (**12***) eine antibiotische Aktivität mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) von $0.2\text{-}64 \mu\text{g ml}^{-1}$ gegen Gram-positive Bakterien und eine Zytotoxizität (IC_{50}) von $12 \mu\text{g ml}^{-1}$ gegen L929 Mausfibroplastzellen. Elansolid A1 (**12**) war dagegen nur geringfügig

¹⁴ Variation der diedralen Winkel von C-5 bis C-10, dabei keine Einschränkungen und Lösungsmittelleffekte, „Conformational Search“, dann semiempirische PM3-Methode/HyperChem Version 8.5.⁹

antibiotisch aktiv und der IC_{50} -Wert lag bei bis zu $40 \mu\text{g ml}^{-1}$ (s. auch Kapitel 2.2.4). Die Atropisomere Elansolid A1 und A2 zeichneten sich vor allem dadurch aus, dass dieses Verhalten z.B. nicht lösungsmittelabhängig war, sondern die beiden isomeren Strukturen durch die Unbeweglichkeit des Makrolactons stabilisiert wurden.⁹

2.2.3 Biosynthese

Die Biosynthese der Elansolide wurde über Fütterungsstudien aufgeklärt. Dazu wurden isotopenmarkierte ^{13}C -Propionat- und ^{13}C -Acetat-Vorläufer eingesetzt. Die Experimente zeigten, dass es sich bei den Elansoliden um Polyketide handelt, die nur aus Acetat-Einheiten aufgebaut werden (Abbildung 10). Als Startbaustein dient *p*-Hydroxybenzoesäure, welche über den Chorismat-Biosyntheseweg gebildet wird. Die Methylgruppen werden nachträglich durch *S*-Adenosylmethionin (SAM) eingebaut.¹¹

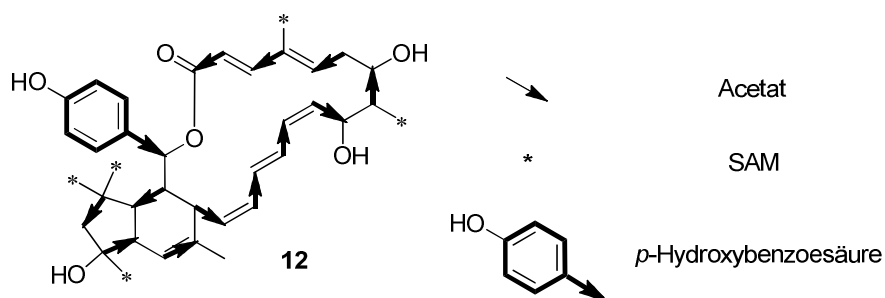


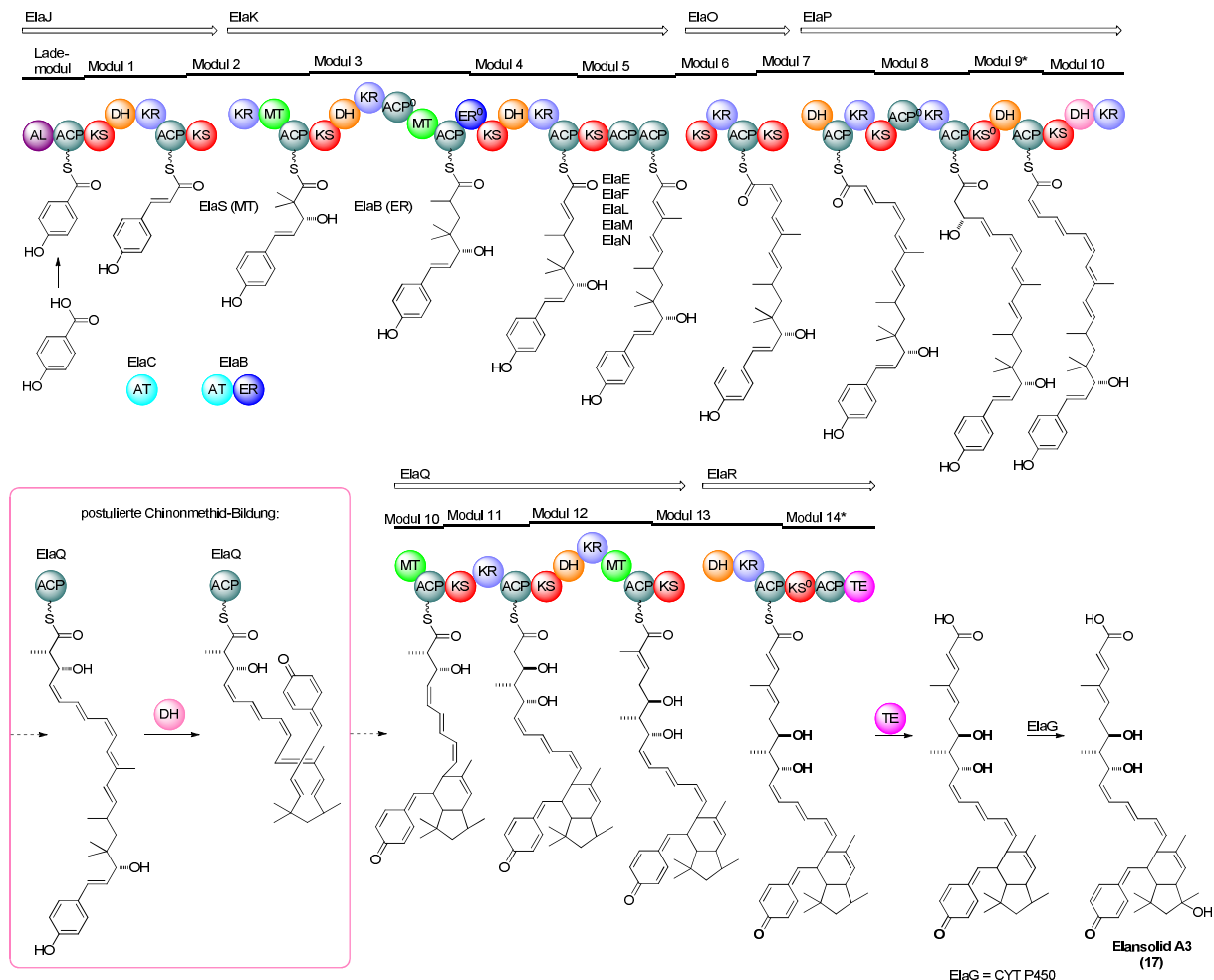
Abbildung 10: Aufbau von Elansolid A1/A2 aus Acetateinheiten.

In der Gruppe von R. MÜLLER wurde eine mögliche Biosynthese der Elansolide erarbeitet, indem der Gencluster identifiziert und sequenziert wurde. Bei der Polyketidsynthese (PKS) handelt es sich um eine *trans*-AT-PKS (AT: Acyltransferase) (Schema 3). Bei genauerer Analyse wurden einige der für *trans*-AT-PKS typischen Charakteristika gefunden. Es gibt Module, die aus zwei Untereinheiten bestehen. Zusätzlich sind alle Module der linearen PKS AT-frei (J,K,O,P,Q,R) und werden von den *trans*-ATs *elaB* und *elaC* bedient. Als Endprodukt der Biosynthese entsteht wahrscheinlich Elansolid A3 (17).^{11,15}

Zu Beginn der Biosynthese wird *p*-Hydroxybenzoesäure auf das Acetylcarrierprotein (ACP) geladen. Hierfür sprachen Fütterungsexperimente und außerdem wurde mit *ElaI* eine mögliche Chorismat-Lyase identifiziert. In den darauffolgenden 14 Modulen fehlt in zwei Domänen (9 und 14) eine aktive Ketosynthase (KS). Sie können keine neue Acetateinheit

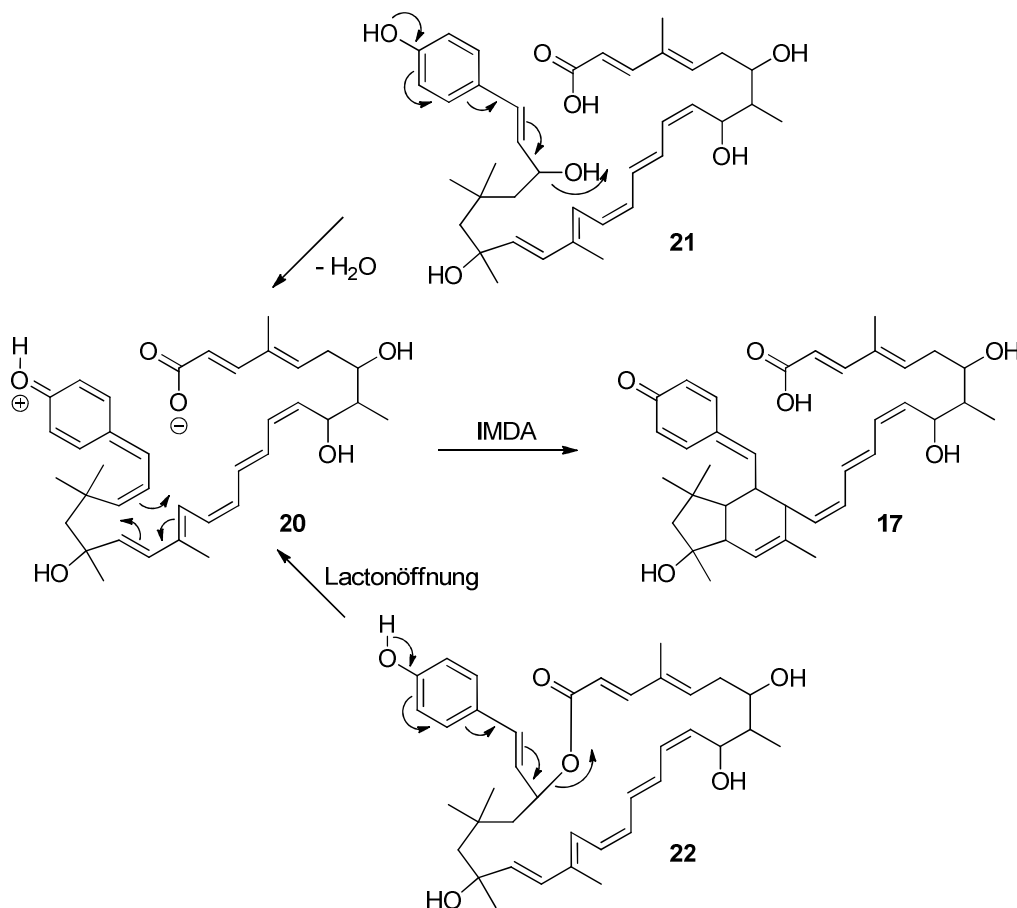
¹⁵ J. Piel, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 996-1047.

einzuführen. Alle anderen Module verlängern das wachsende Molekül. Die Zuordnung der Selektivitäten der Ketoreduktasen (KR) erfolgte über einen phylogenetischen Vergleich der Aminosäuresequenzen mit DEBS1 aus *Saccharopolyspora erythraea* (Q03131). Die abgeleitete Stereochemie der Hydroxygruppen und die *E/Z*-Konfiguration der Doppelbindungen stimmten mit den gefundenen Ergebnissen überein. *trans*-AT-PKS können weitere Enzyme enthalten, die nicht in die Module eingereiht sind, sondern an mehreren Wirkungsorten aktiv sein können. Daher lässt sich nicht immer genau bestimmen, wann die jeweiligen Modifizierungen stattfinden. Ein Beispiel in der Elansolid-PKS ist *elaS*, bei der es sich um eine Methyltransferase (MT) handelt. Sie ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass es zu der β -Verzweigung an C-22 kommt. Ob diese stattfindet, während sich das Molekül an Modul 2 befindet oder später, ließ sich nicht mit Sicherheit sagen.^{11,15}



Schema 3: Postulierte Biosynthese für Elansolid A3 (17). AL: AMP Ligase, ACP: Acetylcarrierprotein, KS: Ketosynthase, DH: Dehydratase, KR: Ketoreduktase, MT: Methyltransferase, AT: Acyltransferase, ER: Enoylreduktase, TE: Thioesterase; nicht aktive Domänen sind mit ⁰ gekennzeichnet. Module, die nicht zur Kettenverlängerung beitragen, sind mit * gekennzeichnet.¹¹

Von Interesse war auch, wann es zu der intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion (IMDA) kommt. Die nach der postulierten Biosynthese wahrscheinlichste Variante ist in *Schema 3* gezeigt. Dabei wird das acyclische Molekül bis zum Modul *elaQ* aufgebaut. Die Dehydratase (DH) in *elaP* katalysiert die Eliminierung der Hydroxygruppe an C-23 und das Chinonmethid wird gebildet. Dieses senkt das $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$ ab und ermöglicht so die IMDA. Das Zyklisierungsprodukt wird über die weiteren Module umgesetzt und am Ende spaltet die Thioesterase (TE) das Molekül von der PKS ab. Die freie Säure wird mit *elaG* (Cytochrom P450) an C-20 oxidiert und es entsteht als Endprodukt der Biosynthese Elansolid A3 (**17**), welches unter kontrollierten Aufarbeitungs- und Reinigungsbedingungen aus der Fermentation von *Chitinophaga sancti* isoliert werden kann.¹⁶

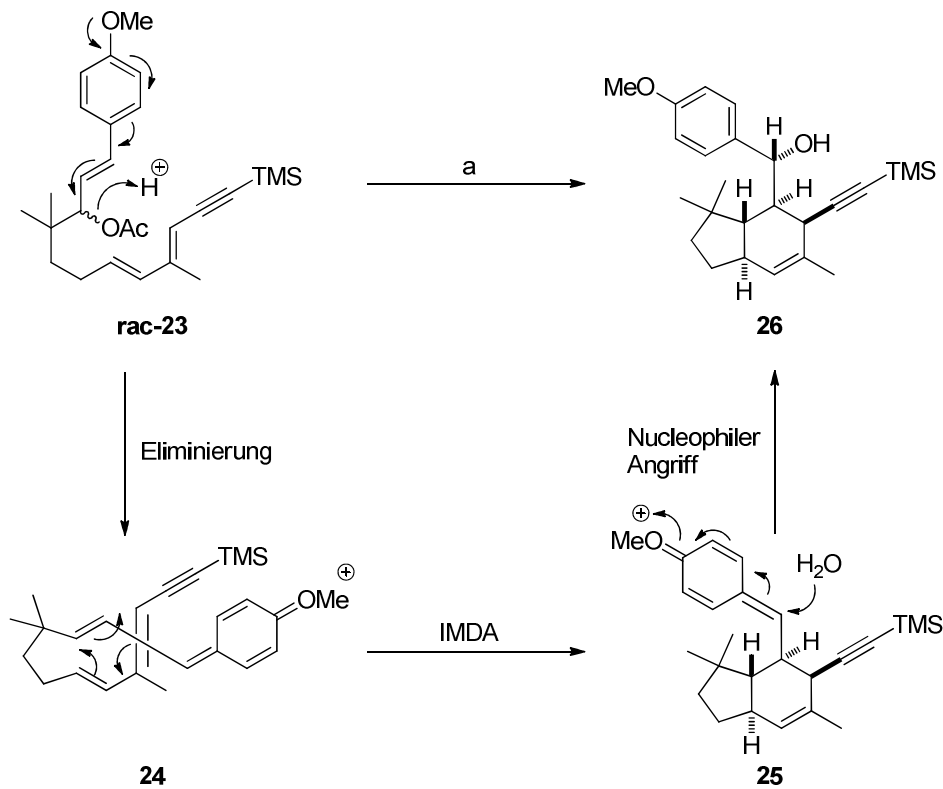


Schema 4: Alternative biosynthetische Überlegungen zur Synthese von Elansolid A3 (**17**).¹¹

Allerdings kann auch angezweifelt werden, ob das Chinonmethid schon so früh gebildet wird. Immerhin handelt sich dabei um eine hochreaktive Zwischenstufe, die sehr leicht von Nucleophilen abgefangen werden kann. Prinzipiell kann das Chinonmethid später im Verlauf

¹⁶ R. Jansen, K. Gerth, H. Steinmetz, S. Reinecke, W. Kessler, A. Kirschning, R. Müller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7739-7744.

der Biosynthese durch eine andere DH oder anderweitig gebildet werden. Würde das Molekül ohne Eliminierung an C-22 weiter aufgebaut, dann gibt es unter Berücksichtigung der Biosynthese zwei mögliche Endprodukte **21** und **22**, die dann zu Elansolid A3 (**17**) reagieren (*Schema 4*). Der Allylkohol **21** wird gebildet, wenn das lineare Molekül durch die Thioesterase ohne Zyklisierung abgespalten wird. Durch den Elektronendruck des Phenols wird das vinyloge Chinonmethid **20** gebildet, welches dann über eine DIELS-ALDER-Reaktion zyklisiert und Elansolid A3 (**17**) bildet. Elansolid A3 (**17**) entsteht ebenfalls, wenn der offenkettige Vorläufer unter Makrolactonisierung von der PKS abgespalten wird, sich das 24-gliedrige Makrolacton **22** bildet und durch den Elektronenschub wiederum **20** entsteht. Elansolid A3 (**17**) kann dann über den in *Schema 2* dargestellten Mechanismus zyklisieren oder in Anwesenheit anderer Nukleophile die bereits beschriebenen Derivate bilden.¹¹

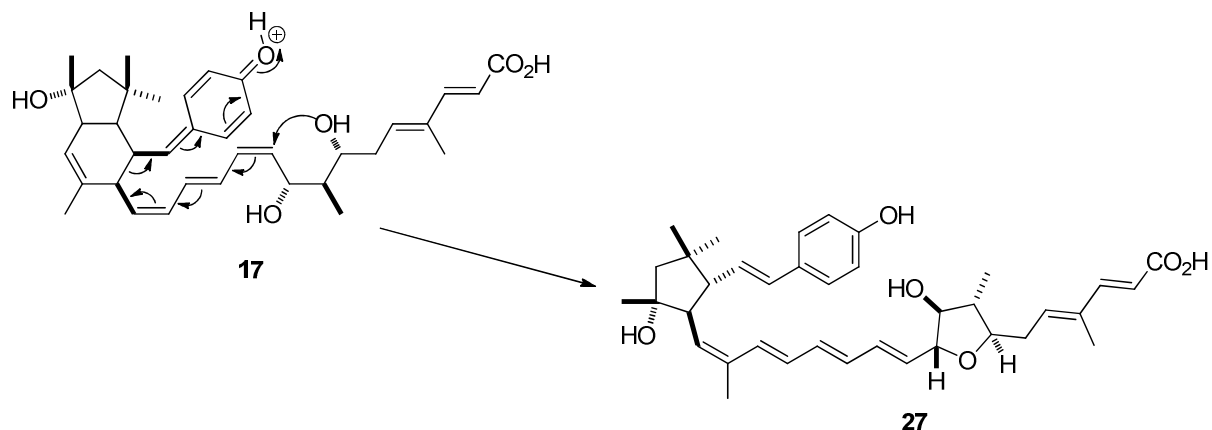


Schema 5: Studien von R. DEHN zur intramolekularen DIELS-ALDER-Zyklisierung über intermediäre Chinonmethide. Bedingungen: a) TFA, wässriges Dioxan, RT, 15 h, 55%.¹¹

R. DEHN konnte zeigen, dass die Zyklisierung über das Chinonmethid ausgehend von einem Allylkohol ablaufen kann. Dafür wurde das Trien **23**, welches in Allylposition eine Fluchtgruppe (-OAc) besitzt, unter Säurekatalyse in das Chinonmethid **24** überführt (*Schema 5*). Dieses geht die beschriebene IMDA über den *endo*-Übergangszustand ein und

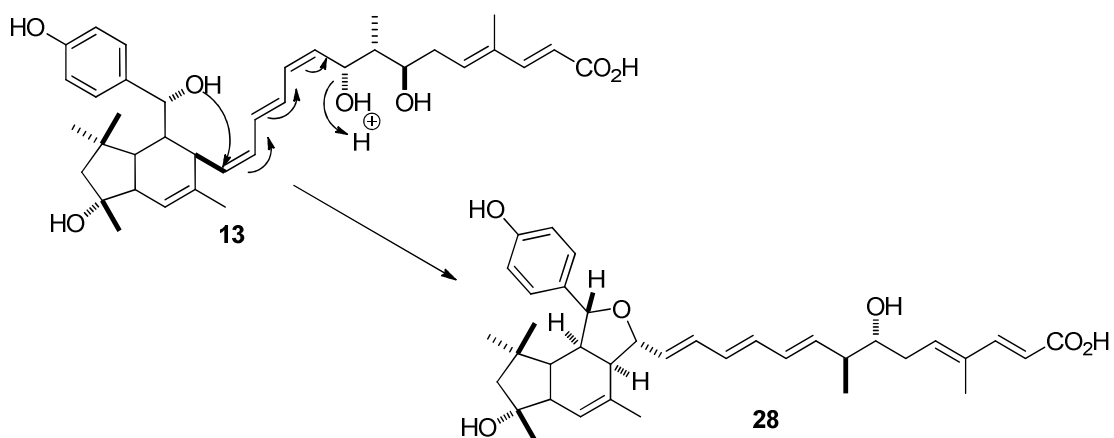
bildet als nächstes Intermediat das Chinonmethid **25**, welches mit Wasser zu Alkohol **26** abgefangen wird.¹¹

Als weitere Artefakte der Aufarbeitung könnten Elansolid D1 (**27**) und Elansolid D2 (**28**) erhalten werden. Elansolid D1 (**27**) wurde unter sauren Bedingungen bei der Aufarbeitung gebildet und entstand durch eine GROB-Fragmentierung von Elansolid A3 (Schema 6).¹⁶



Schema 6: Bildung von Elansolid D1 (**27**) über eine GROB-Fragmentierung.¹⁶

Elansolid D2 (**28**) wurde von PIEL *et al.* aus *Chitinophaga pinensis* isoliert. Dieser Stamm produziert ebenfalls die beschriebenen Elansolide, aber in geringerer Menge. Elansolid D2 (**28**) bildete sich unter Säurekatalyse aus Elansolid A3 bzw. B1 (Schema 7).^{16,17}



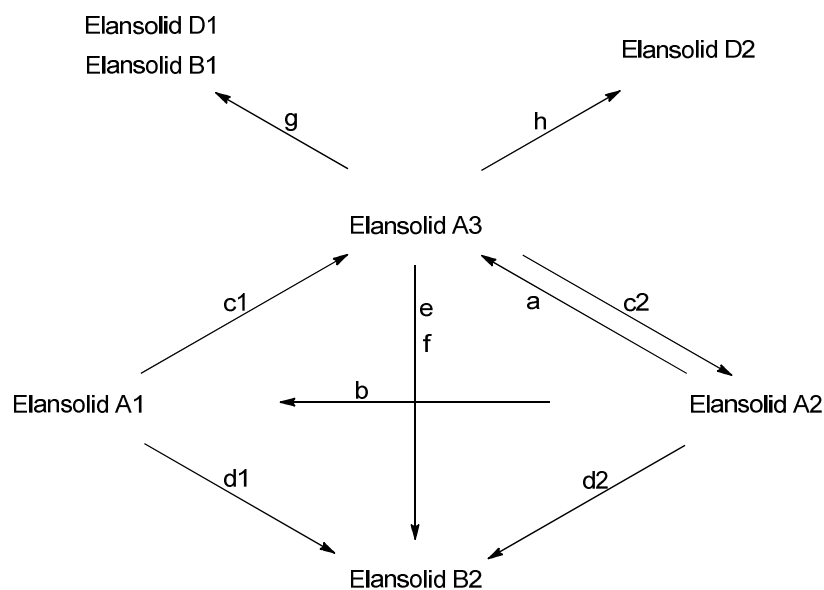
Schema 7: Säurekatalytische Bildung von Elansolid D2 (**28**) über die Eliminierung der Hydroxygruppe an C9.¹⁶

In *Tabelle 1* wird noch einmal deutlich, dass Elansolid A3 (**17**) eine zentrale Rolle für die Elansolide besitzt. Es ist aufgrund aller bisherigen Indizien das Endprodukt der Biosynthese von *Chitinophaga sancti* und alle C-25-Derivate und Umlagerungsprodukte werden

¹⁷ R. Teta, M. Gurgui, E. J.N. Helfrich, S. Künne, A. Schneider, G. v. Echten-Deckert, A. Mangoni, J. Piel, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 2506-2512.

ausgehend von **17** gebildet. Außerdem wird Elansolid A2 (**12***) zwar als erstes Produkt gebildet, wandelt sich aber langsam in Elansolid A1 (**12**) um, bei dem es sich demzufolge um das stabile Produkt handeln sollte. Dafür spricht auch die kürzere Umwandlungszeit von Elansolid A2 (**12***) in Elansolid B2 (**14**).¹⁶

Tabelle 1: Umwandlung der Elansolide [Elansolid (0.1 μg , $1.7 \cdot 10^{-7}$ mol), Lösungsmittel 100 μl , 0.1 M Reagenz (1 μl , $1 \cdot 10^{-7}$ mol), RT].¹⁶



	Start-material	Lösungsmittel	Reagenz	Zeit	Elansolid Derivate %
a	A3	EtOH		20 h	A2 (60), A3 (35)
		DMSO		3 h	A2 (40), A3 (55)
b	A2	DMSO		1 d	A1 (40), A2 (60)
				14 d	A1 (60), A2 (40)
c1	A1	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M NaOH, 1 μl	1.5 h	A3 (11), B2 (2)
c2	A2	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M NaOH, 1 μl	1.5 h	A3 (60), B2 (20)
d1	A1	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M NaOH, 1 μl	5 d	B2 (65), A1 (35)
				20 d	B2 (100)
d2	A2	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M NaOH, 1 μl	4 d	B2 (100)
e	A3	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M NaOH, 1 μl	1 d	B2 (95)
f	A3	MeOH/H ₂ O 8:2	0.1 M HCl, 1 μl	1 h	B2 (100)
g	A3	AcCN/H ₂ O 8:2	HCOOH, 0.1 μl	1 d	B1 (30), D1 (40)
h	A3	AcCN/H ₂ O 8:2	0.1 % TFA	1 d	D2 (70), D1 (30)

2.2.4 Biologische Daten

Ausgehend von den Untersuchungen des Fermentationsextraktes auf seine biologische Aktivität wurden am HZI weitere Messungen durchgeführt. Als erstes wurden dabei die

Atropisomere verglichen (*Tabelle 2*). Wie schon in Kapitel **2.2.2** beschrieben, besitzen Elansolid A1 (**12**) und Elansolid A2 (**12***) sehr unterschiedliche antibiotische Aktivitäten gegen Gram-positive Bakterien. Hervorgehoben werden soll dabei die geringe minimale Hemmkonzentration (MHK) von Elansolid A2 (**12***) gegen *Staphylococcus aureus* MRS3. Dabei handelt es sich um einen der Bakterienstämme, gegen die immer mehr Antibiotika Resistenzen ausbilden und deren Infektionen daher schwerer zu behandeln sind.

Elansolid A3 (**17**) wurde ebenfalls getestet und zeigte eine ähnliche antibiotische Aktivität wie Elansolid A2 (**12***). Im Gegensatz zu **12*** liegt die Zytotoxizität von **17** nur bei einem IC₅₀-Wert von 33 µg/ml (L929 Mausfibroplastzellen). Für Elansolid B1 (**13**) konnte keine Zytotoxizität nachgewiesen werden, was darauf schließen lässt, dass sich unter den Testbedingungen nicht **13** aus **17** gebildet hat. Elansolid A2 (**12***) ist biologisch viel aktiver als die anderen Derivate. Allerdings muss für eine medizinische Anwendung nachgewiesen werden, dass die Verbindung vor allem *in vivo* ausreichend stabil ist. Es darf nicht zu Zersetzungen kommen, die unerwünschte Nebenwirkungen verursachen und/oder das Medikament unwirksam und damit unbrauchbar machen.^{9,16}

Tabelle 2: Die antibiotischen Aktivitäten von Elansolid A1 (**12**) und Elansolid A2 (**12***).

Testorganismus	Elansolid A1 MHK [µg ml ⁻¹]	Elansolid A2 MHK [µg ml ⁻¹]
<i>Chromobacterium violaceum</i>	>33	0.13
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	>33	1.04
<i>Rhodococcus fascians</i>	16.6	0.13
<i>Micrococcus luteus</i>	8.3	0.13
<i>Mycobacterium phlei</i>	16.6	1.04
<i>Nocardia corallina</i>	>33	2.08
<i>Staphylococcus aureus</i> MRS3	>33	2.08

Da es sich bei den offenkettigen Varianten um deutlich stabilere Verbindungen handelt, wurden auch diese auf ihre Aktivität getestet. Dabei fiel Elansolid C1 (**16**) bisher als aktivstes Derivat auf, allerdings war die bacterizide Wirkung stark vom pH-Wert abhängig. Die Daten sind in *Tabelle 3* zusammengefasst. Die MHK-Werte liegen bei 0.4 µg/ml gegen *Micrococcus luteus* und 1.7 µg/ml gegen multiresistenten *Staphylococcus aureus* (MRS3). Als Target käme die RNA-Synthese in Frage.¹⁰

Tabelle 3: Die antibiotischen Aktivitäten von Elansolid C1 (16).

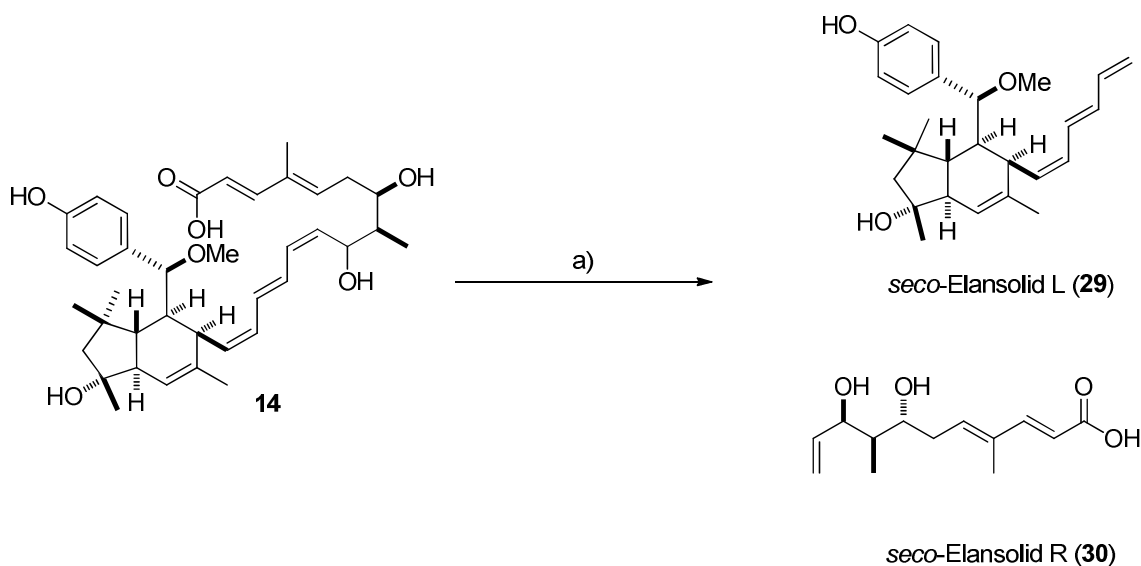
Organismus	Inhibitionsbereich, mm
<i>Arthrobacter simplex</i>	25
<i>Bacillus polymyxa</i>	20
<i>Bacillus subtilis</i>	-
<i>Bacillus thuringiensis</i>	17
<i>Brevibact. Ammoniagenes</i>	17
<i>Corynebact. Fascians</i>	26
<i>E. coli</i> CG	-
<i>E. coli</i> ECA-res.	-
H 747	-
<i>Klebsiella spec.</i>	-
<i>Micrococcus luteus</i>	27
<i>Mycobact. Chitae</i>	15
<i>Mycobact. Diernhoferi</i>	-
<i>Mycobact. Smegmatis</i>	-
<i>Nocardia flava</i>	14
<i>Salmonella thyphymurium</i>	-
<i>Staphilococcus aureus</i>	11
<i>Streptococcus faecalis</i>	14

Die Elansolide haben sich bisher *in vitro* als potentielle neue Antibiotika gezeigt. Allerdings wurden noch keine genaueren Untersuchungen zum Wirkmechanismus durchgeführt. Es sollte für alle Verbindungen getestet werden, ob es bei der *in vivo* Anwendung zu toxischen Nebenwirkungen kommt, denn an dieser Hürde sind schon viele vielversprechende neue Wirkstoffe gescheitert.

3 Problemstellung und Zielsetzung

3.1 Bestimmung der absoluten Stereochemie von Elansolid A

Zu Beginn dieser Arbeit sollte die absolute Stereochemie von Elansolid A (**12**) aufgeklärt werden. Die Konstitution der Elansolide war durch die Arbeiten von H. STEINMETZ und R. JANSEN bekannt. Die relative Stereochemie von Elansolid A (**12**) wurde von R. DEHN und R. JANSEN bestimmt und bildete den Ausgangspunkt der hier beschriebenen Arbeiten (s. Kapitel 2.2.2). Durch Kreuzmetathese wurde das Derivat Elansolid B2 (**14**) in die beiden Abbauprodukte *seco*-Elansolid L (**29**) und *seco*-Elansolid R (**30**) gespalten (Schema 8).⁹



Schema 8: Spaltung von Elansolid B2 (**14**) durch Kreuzmetathese in die beiden Fragmente *seco*-Elansolid L (**29**) und *seco*-Elansolid R (**30**): a) 1 atm. Ethylen, HOVEYDA-GRUBBS-Katalysator (2. Generation), EtOAc, RT.

Aufbauend auf den Vorarbeiten sollte das Abbauprodukt *seco*-Elansolid R (**30**) totalsynthetisch hergestellt werden. Der Vergleich der spektroskopischen Daten und vor allem des Drehwerts sollte die endgültige Aufklärung der absoluten Stereochemie ermöglichen.

3.2 Totalsynthese von Elansolid A

Im Anschluss daran sollte eine Route für die Totalsynthese der Elansolide entwickelt werden. Diese sollte möglichst flexibel und konvergent gehalten werden, um später einen leichten Zugang zu Derivaten der Elansolide zu ermöglichen. Dieses ist von oberster Bedeutung, da

der Naturstoff zwar durch Fermentation von *Chitinophaga sancti* GBF13 erhalten werden kann, aber eine spätere Derivatisierung nur eingeschränkt möglich ist. Die Synthese weiterer Derivate ist in der Regel nötig, um einen besseren Einblick in die Biogenese und in die Struktur-Wirkungsbeziehung des Naturstoffes zu erhalten.

Der erste Schwerpunkt dieses Teils der Arbeit lag auf einem kurzen und konvergenten Zugang zum C-1- bis C-11-Fragment. Dafür kam als Schlüsselschritt zum Beispiel eine vinyloge Aldolreaktion in Frage, welche unter anderem von MUKAIYAMA oder YAMAMOTO entwickelt wurde. Im zweiten Teil wird die Verbindung der beiden Fragmente über iterative Kreuzkupplungen beschrieben. Die Synthese des Tetrahydroindans ist Bestandteil der Dissertationen von R. DEHN und A. WEBER. Abschließend sollte die Totalsynthese von Elansolid A zu Ende geführt werden. Die Retrosynthese des Ostfragmentes und die synthetischen Arbeiten werden in den folgenden Kapiteln dargestellt.

4 Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

4.1 Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Synthese von *seco*-Elansolid R

4.1.1 Vorarbeiten

Die Konstitution und die relative Stereochemie von Elansolid A (**12**) wurde bereits durch Arbeiten am HZI und von R. DEHN aufgeklärt (s. Kapitel 2.2.2). Um die absolute Stereochemie zu bestimmen, sollte *seco*-Elansolid R (**30**) synthetisch hergestellt werden. Über einen Vergleich der analytischen Daten und der optischen Rotation zwischen dem natürlichen und dem synthetischen Fragment sollte die Zuordnung erfolgen. Dazu wurde in der Diplomarbeit von N. SCHLÄGER ein Synthesansatz entwickelt, welcher im nächsten Kapitel vorgestellt wird.¹⁸

4.1.2 Synthese von *seco*-Elansolid R

In *Schema 9* ist ein erster Synthesansatz zu *seco*-Elansolid R (**30**) zusammengefasst, wobei die *all-R*-Konfiguration gewählt wurde.¹⁸ Erst der Vergleich der optischen Rotationen $[\alpha]$ würde zeigen, ob es sich dabei um das richtige Enantiomer des Naturstoffs handelt.

Es wurde von dem bekannten Aldehyd **31** ausgegangen, welcher sich in drei Stufen aus Anisaldehyd herstellen ließ.¹⁹ Aldehyd **31** wurde dann in einer 2,3-*anti*-selektiven MASAMUNE-Aldolreaktion mit dem Ester **32** umgesetzt. Das Auxiliar **32** wurde in drei Stufen aus (-)-Norephedrin hergestellt. Die *anti*-Selektivität wurde dabei durch die Kombination der sterisch anspruchsvollen Borverbindung $(cy)_2BOTf$ und der kleinen Aminbase Et_3N gesteuert, welche die Bildung des (*E*)-Borenolates begünstigen.²⁰

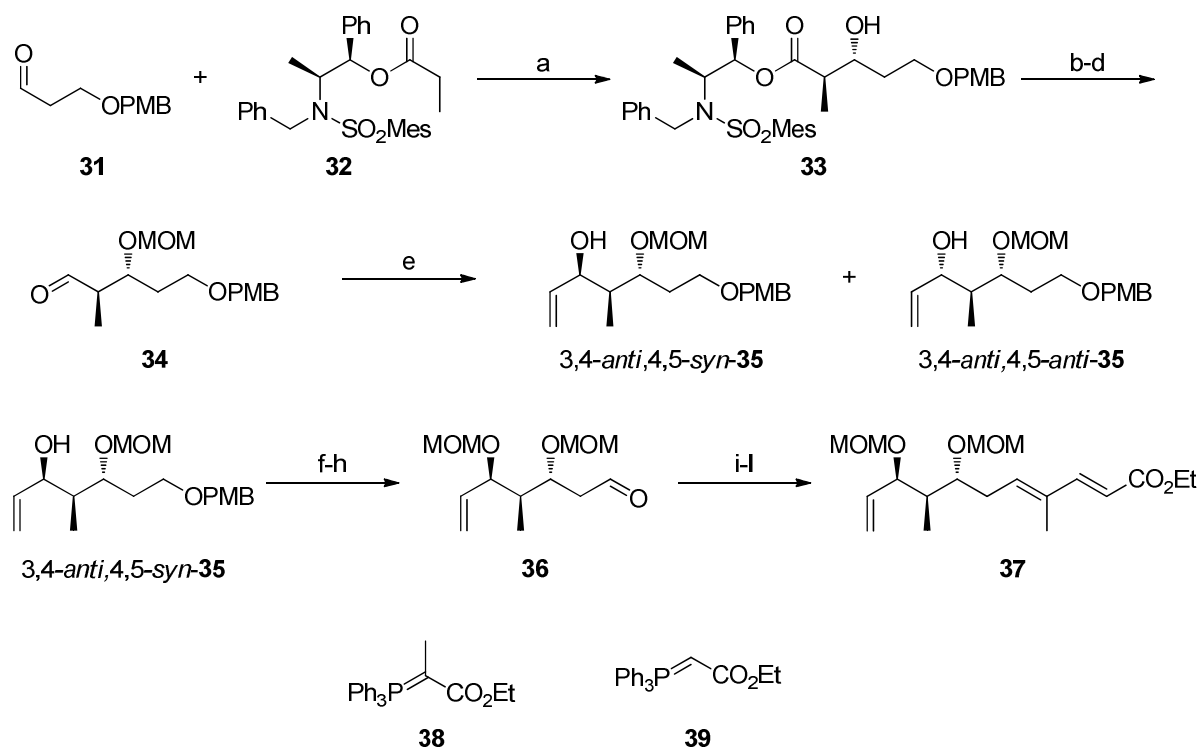
Das Aldolprodukt **33** wurde MOM-geschützt, das Auxiliar mit DIBAL-H abgespalten und der resultierende Alkohol mit DESS-MARTIN-Periodinan (DMP)²¹ zum Aldehyd **34** oxidiert.

¹⁸ N. Schläger, *Studien zur Synthese der C1-C11-Fragmentes von Elansolid A*, Diplomarbeit 2008, Hannover.

¹⁹ F.M. Cordero, F. Pisaneschi, M. Gensini, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 12, 1941-1951.

²⁰ a) T. Inoue, J. Liu, D.C. Buske, A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5250-5256; b) A. Abiko, J. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586-2587.

²¹ D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156.



Schema 9: Zusammenfassung der Synthese mit MOM-Schutzgruppen. Bedingungen: a) (cy)₂BOTf (2.2 Äq.), Et₃N (3.6 Äq.), CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 18 h, 79%; b) MOMCl, ⁱPr₂NEt, RT, CH₂Cl₂, 18 h, 82%; c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 30 min, 94%; d) DMP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 18 h; e) Vinylmagnesiumbromid, THF, -78 °C, d.r.: 1:1 (*anti*:*syn*), 82% über 2 Stufen; f) MOMCl, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 3 d, 92%; g) DDQ, CH₂Cl₂/pH7-Puffer (10:1), RT, 1 h, 82%; h) DMP, CH₂Cl₂, RT, 1 d; i) **38**, CHCl₃, RT, 3 d, 51% über 2 Stufen, *E*:*Z* = 16:1; j) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 93%; k) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 18 h; l) **39**, CHCl₃, RT, 4 d, 83% über 2 Stufen.

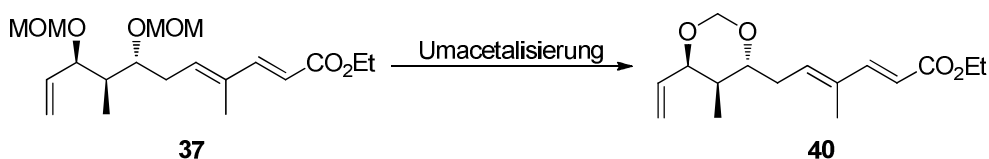
Im Anschluss erfolgte die GRIGNARD-Alkylierung des Aldehyds mit frisch hergestelltem Vinylmagnesiumbromid.²² Es wurde keine Diastereokontrolle beobachtet. Die beiden Alkohole 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**35** und 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**35** konnten chromatographisch getrennt und zugeordnet werden.²³ Die zweite Hydroxygruppe des Alkohols 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**35** wurde MOM-geschützt, die PMB-Schutzgruppe entfernt und der primäre Alkohol zum Aldehyd **36** oxidiert. Dieser wurde in zwei aufeinanderfolgenden WITTIG-Reaktionen zum Ester **37** umgesetzt.

Von Ester **37** konnten nur eine geringe Menge erhalten werden, so dass zu diesem Zeitpunkt die Entschützung und Verseifung zu *seco*-Elansolid R (**30**) nicht mehr durchgeführt werden konnten.

²² A.J. MacLeod, J.T. Rossiter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 717-721.

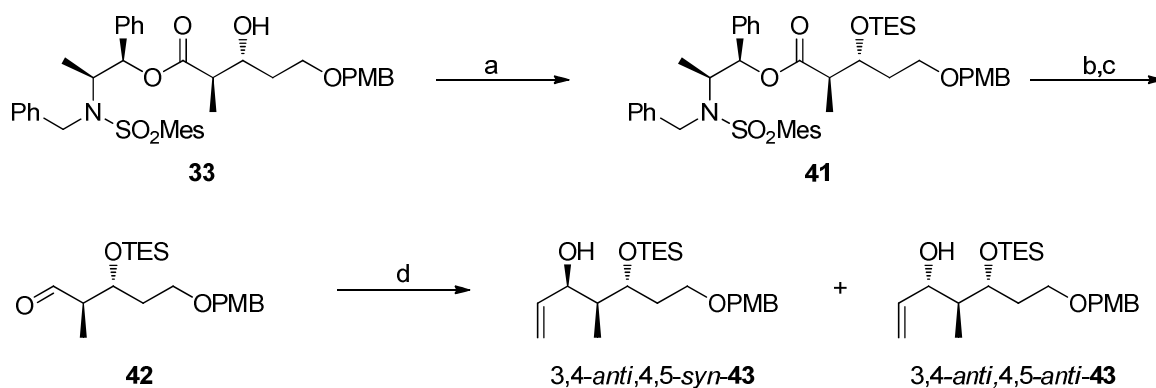
²³ Die Zuordnung erfolgte über Bildung der MOSHER-Ester ausgehend von Alkohol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**35**. a) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096; b) J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.

Der Syntheseweg wurde noch einmal überdacht und eine andere Schutzgruppenstrategie gewählt. Die MOM-Schutzgruppe lässt sich oft nur unter sehr harschen Reaktionsbedingungen (z.B. konz. HCl in EtOH) entfernen und es kann zur Umacetalisierung und damit zur Bildung des Oxolans **40** kommen (*Schema 10*). Anstelle der MOM-Gruppe sollte im Folgenden die TES-Gruppe verwendet werden. Sie ist stabil genug um die geplanten Reaktionsbedingungen zu tolerieren, lässt sich aber unter milden Bedingungen abspalten. Außerdem ist sie sterisch anspruchsvoller und sollte in der GRIGNARD-Alkylierung selektiver sein.²⁴



Schema 10: Mögliche Bildung des Oxolans **40** durch Umacetalisierung.

Das Aldolprodukt **33** wurde in den Silylether **41** überführt, das Auxiliar mit DIBAL-H abgespalten und der Alkohol zum Aldehyd **42** oxidiert (*Schema 11*). Dieser wurde mit Vinylmagnesiumbromid in der GRIGNARD-Reaktion alkyliert.

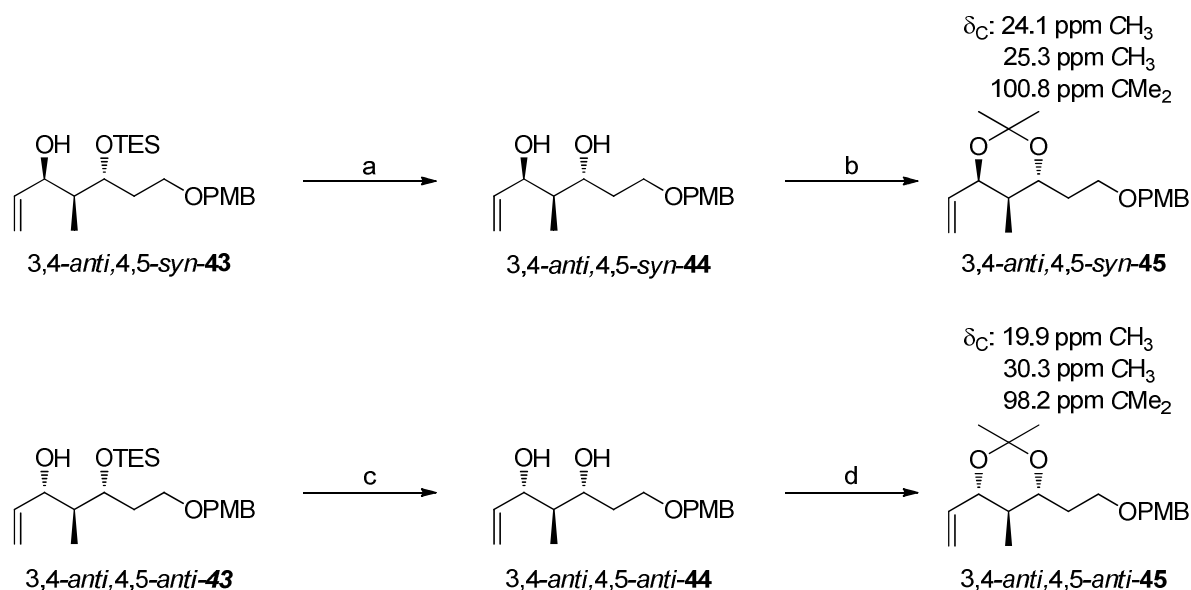


Schema 11: Synthese der Allylalkohole 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43** und 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**43**. Bedingungen: a) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C, 70 min, 78%; b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C → -50 °C, 6 h, 81%; c) DMP, CH₂Cl₂, NaHCO₃, RT, 1.5 h; d) Vinylmagnesiumbromid, THF, -78 °C, 78% (über 2 Stufen), *d.r.*: 2:1 (3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43**:3,4-*anti*,4,5-*anti*-**43**).

Die Diastereoselektivität ließ sich auf 2:1 (3,4-*anti*,4,5-*syn*:3,4-*anti*,4,5-*anti*) steigern. Die Alkohole 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**43** und 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43** wurden getrennt und die Zuordnung der

²⁴ D.A. Evans, M.J. Dart, J.L. Duffy, M.G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343 und darin zitierte Literatur.

Alkohole erfolgte über die Bildung der beiden Acetonide 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**45** und 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**45** (Schema 12).



Schema 12: Synthese der Acetonide 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**45** und 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**45** und die charakteristischen ^{13}C -Signale. Bedingungen: a) TBAF·3H₂O, THF, 0 °C, 1 h, 86%; b) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 83%; c) TBAF·3H₂O, THF, 0 °C, 1 h, 84%; d) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 84%.

RYCHNOVSKY entwickelte eine Methode, über die die relative Stereochemie eines disubstituierten 1,3-Diols bestimmt werden kann. Dafür wird das Diol in das korrespondierende Acetonid überführt. Der gebildete Sechsring kann entweder eine Sessel- oder Twistkonformation annehmen, was eine unterschiedliche räumliche Anordnung der geminalen Methylgruppen im Acetonid zur Folge hat (Abbildung 11). Im Sessel liegt eine Methylgruppe axial und die andere äquatorial und dementsprechend zeigen diese unterschiedliche ^{13}C -Verschiebungen (ca. 19 ppm und 30 ppm). In der Twistboot-Konformation besitzen beide nahezu identische ^{13}C -Verschiebungen (ca. 25 ppm). Das quartäre Kohlenstoffatom besitzt ebenfalls charakteristische Verschiebungen. Die Grenze liegt bei 100 ppm (*anti* > 100 ppm, *syn* < 100 ppm).¹³

Die Analyse der beiden Acetonide 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**45** und 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**45** ergab, dass es sich bei dem Hauptprodukt um den gewünschten Alkohol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**45** handelt. Dieser wird über den bevorzugten FELKIN-1,3-*anti*-Übergangszustand gebildet (Abbildung 12). Dabei wird die Wechselwirkung zwischen der α -Methylgruppe und dem im DUNITZ-BÜCHI-Winkel angreifenden Nucleophil minimiert (FELKIN). Außerdem sind die sterischen und elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen der Carbonylgruppe und der β -Hydroxygruppe am geringsten (1,3-*anti*).²⁴

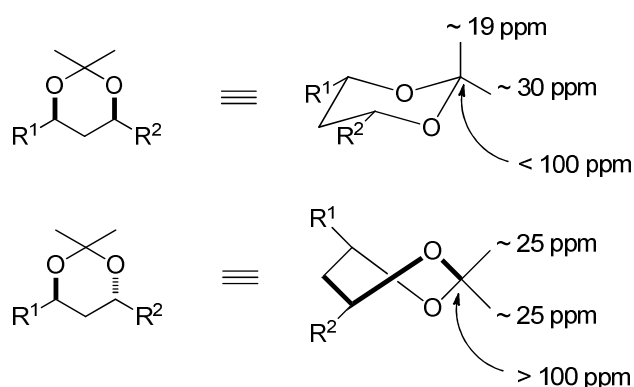


Abbildung 11: Charakteristische Verschiebungen der Acetonid-Signale für 1,3-*anti*- und 1,3-*syn*-Diole.

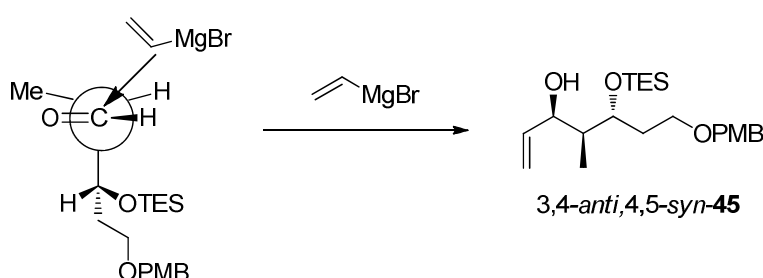
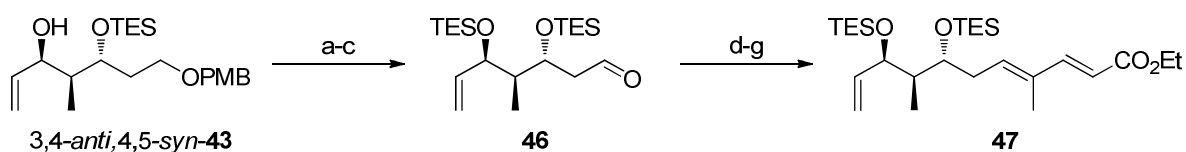


Abbildung 12: Begünstigter FELKIN-1,3-*anti*-Übergangszustand für die Bildung von 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**45**.

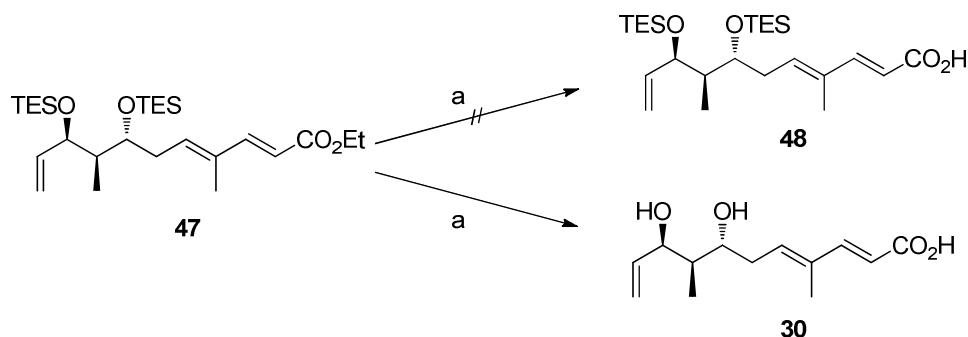
Der Alkohol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43** wurde TES-geschützt, die PMB-Gruppe mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) oxidativ entfernt und der Alkohol mit DMP zum Aldehyd **46** oxidiert. Dieser wurde in zwei aufeinanderfolgenden WITTIG-Reaktionen zu dem $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester **47** umgesetzt. Beide WITTIG-Reaktionen lieferten selektiv die (*E*)-Doppelbindung (*Schema 13*).



Schema 13: Synthese des Esters **47**. Bedingungen: a) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C, 40 min, 81%; b) DDQ, CH₂Cl₂/pH7-Puffer, 0 °C, 2.5 h, 74%; c) DMP, CH₂Cl₂, NaHCO₃, RT, 18 h; d) **38**, CHCl₃, RT, 18 h, 74% über zwei Stufen; e) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, 83%; f) DMP, CH₂Cl₂, NaHCO₃, RT, 18 h; g) **39**, Toluol, 60 °C, 5 d, 57% über 2 Stufen.

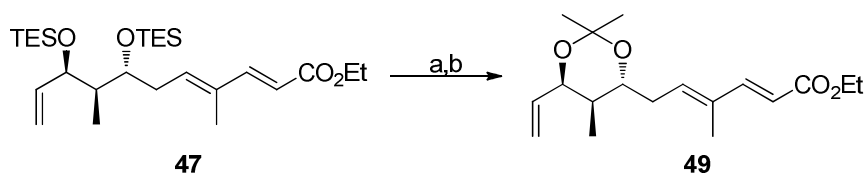
Der Ester **47** besaß das C-1-C-11-Kohlenstoffgerüst von *seco*-Elansolid R (**30**). Die TES-Gruppen sollten entschützt und der Ester verseift werden. Die Verseifung wurde als erstes durchgeführt, um Nebenreaktionen der freien Hydroxygruppen wie z.B. eine Lactonisierung zu vermeiden. Dafür wurde der Ester **47** mit LiOH ($c = 1 \text{ mol/l}$) in THF/MeOH bei RT

umgesetzt. Bei dem isolierten Produkt handelte es sich aber nicht um die Säure **48**, sondern es kam parallel zur Abspaltung der TES-Schutzgruppen. So konnte in einer Stufe *seco*-Elansolid R (**30**) mit einer Ausbeute von 54% erhalten werden (*Schema 14*).



Schema 14: Entschützung und Verseifung des Esters **47** zu *seco*-Elansolid R (**30**). Bedingungen: a) LiOH-Lösung ($c = 1 \text{ mol/l}$), THF, MeOH, RT, 22 h, 54%.

Da die Konfiguration der Methylgruppe an C-8 nicht ganz gesichert erschien, wurde der Ester **47** entschützt und in das Acetonid **49** überführt (*Schema 15*). Über einen Vergleich der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten mit denen des Acetonids **19** (s. Kapitel **2.2.2**) sollte die Zuordnung überprüft werden. Allerdings führte der Vergleich zu keinem aussagekräftigen Ergebnis, da die dafür benötigten Kopplungskonstanten teilweise nicht auswertbar waren.



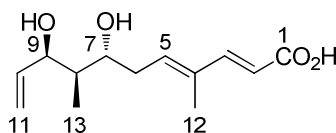
Schema 15: Synthese des Acetonid **49**. Bedingungen: a) PPTS, MeOH, RT, 75 min, 72%; b) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 62%.

4.1.3 Vergleich des synthetischen und des natürlichen *seco*-Elansolid R

Nachdem das synthetische *seco*-Elansolid R (**30**) erhalten werden konnte, folgte nun der Vergleich der synthetischen Daten mit den Daten des Naturstofffragmentes. Das synthetische Fragment wurde per RP-HPLC gereinigt. Beim Vergleich der NMR-Daten fiel auf, dass einige Werte stark abwichen (*Tabelle 4*: Naturstoff und Bedingungen **A**). Bei genauerer Betrachtung zeigte sich, dass die Daten in der C-7-C-9-Stereotriade sehr gut übereinstimmten und dass die Abweichungen im Bereich der konjugierten Säure lagen (rote Markierung).

Diese übt einen Elektronenzug auf das Dien aus. Ein Vergleich der Reinigungsschritte zeigte, dass das Fragment am HZI zwar auch per RP-HPLC gereinigt wurde, dort aber anstelle von Essigsäure NH_4OAc als Zusatz verwendet wurde. Dabei wurde nicht die Säure erhalten, sondern das korrespondierende Ammoniumcarboxylat. Die RP-HPLC wurde unter diesen Bedingungen wiederholt und die NMR-Daten sind in *Tabelle 4* (Bedingungen **B**) angegeben. Die Daten zeigten nun eine sehr gute Übereinstimmung, so dass davon ausgegangen werden konnte, dass die richtige Verbindung synthetisiert wurde. Damit wurden auch die von R. Dehn und am HZI durchgeführten Untersuchungen zur relativen Stereochemie von Elansolid A bestätigt (s. Kapitel 1.2.2).

Tabelle 4: *seco*-Elansolid R (**30**): Nummerierung und Gegenüberstellung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten des Naturstofffragments und des synthetischen Fragments (Bedingungen **A** (Säure) und **B** (Carboxylat) in DMSO-d_6).



30

H/C	Naturstofffragment		A: Synthese [HPLC/Essigsäure]		B: Synthese [HPLC/ NH_4OAc]	
	$^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]	$^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]	$^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
1	/	168.0	/	169.2	/	168.7
2	5.72	116.5	5.76	129.6	5.72	117.7
3	7.18	148.6	7.05	145.6	7.14	147.9
4	/	133.0	/	133.3	/	133.1
5	6.07	139.2	5.96	136.3	6.03	138.5
6	2.23/2.41	33.7	2.25/2.42	33.6	2.22/2.40	33.7
7	3.56	71.3	3.58	71.4	3.55	71.3
8	1.49	43.2	1.51	43.2	1.48	43.3
9	4.32	70.7	4.38	70.6	4.33	70.7
10	5.81	141.6	5.85	141.8	5.82	141.7
11	5.06/5.17	113.3	5.08/5.21	113.3	5.05/5.17	113.3
12	1.75	12.2	1.75	12.4	1.73	12.3
13	0.74	9.8	0.77	9.8	0.73	9.8

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Bestimmung der absoluten Stereochemie war der Vergleich der optischen Rotationen. Das am HZI aus der Metathese erhaltene Fragment hatte einen Drehwert von $+32.5$ ($c = 0.12$, MeOH). Das synthetische Fragment wurde nach der

RP-HPLC (Bedingungen **A**) vermessen und besaß einen Drehwert von **-10.7** ($c = 0.14$, MeOH). Da davon ausgegangen werden konnte, dass die relative Stereochemie richtig zugeordnet wurde, könnte es sich dann nur um die *all-S*-Verbindung handeln und es wäre das falsche Enantiomer synthetisiert worden. Das Fragment wurde nach der zweiten RP-HPLC (Bedingungen **B**) noch einmal vermessen. Für die optische Rotation ergab sich dieses Mal ein Wert von **+24.8** ($c = 0.40$, MeOH). Da die NMR-Daten zwischen dem Naturstofffragment und der synthetischen Probe (Bedingungen **B**) besser übereinstimmten, wurde dieser Wert als zuverlässig erachtet. Der beobachtete Unterschied der Drehwerte der Säure gegenüber dem des Ammoniumcarboxylats wurde auch für einige Verbindungen in der Literatur beschrieben. Im Fall der Mandelsäure ändert sich zwar das Vorzeichen beim Tetrabutylammoniumsalz (TBA) nicht, aber die Werte weichen deutlich voneinander ab [(*S*)-Mandelsäure: +156.5 ($c = 3.0$, H₂O), TBA-(*S*)-Mandelsäure: +40.6 ($c = 5.0$, H₂O)].²⁵ Es wird daher davon ausgegangen, dass das richtige Enantiomer synthetisiert wurde. Aufgrund der in Kapitel **2.2.2** beschriebenen Verknüpfung der beiden Stereodomänen handelt es sich bei dem Naturstoff Elansolid A (**12**) um das *all-R*-Isomer (Abbildung 13).

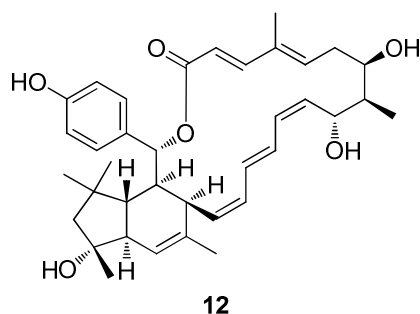


Abbildung 13: Absolute *all-R*-Stereochemie von Elansolid A (**12**).

Als Fazit kann noch festgestellt werden, dass die Veresterung der Säure des Naturstofffragments **30** vor der Analytik die Aufklärung der absoluten Stereochemie erheblich erleichtert hätte. Damit wäre die Bildung des Carboxylats vermieden worden und die beschriebenen Probleme wären nicht aufgetreten.

²⁵ a) I. Schiffers, T. Rantanen, F. Schmidt, W. Bergmans, L. Zani, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2320-2331; b) C.R. Allen, P.L. Richard, A.J. Ward, L.G.A. van de Water, A.F. Masters, T. Maschmeyer, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7367-7370.

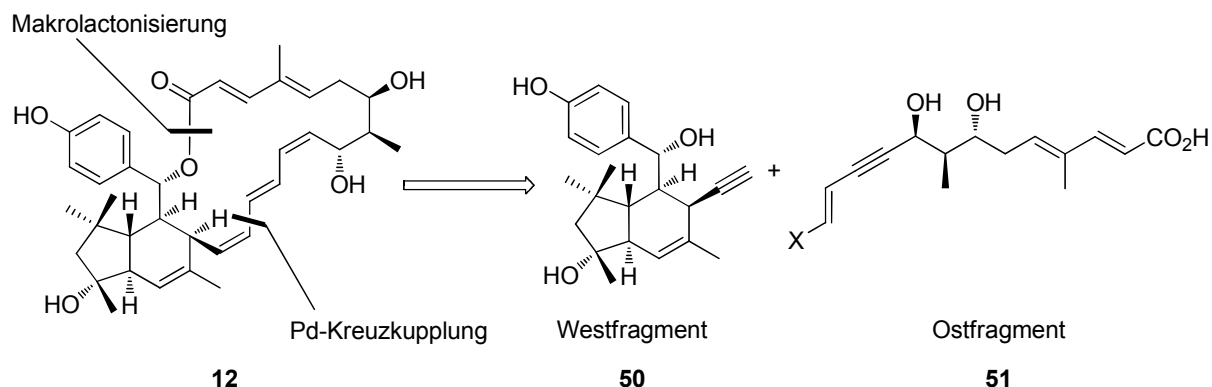
4.2 Studien zur Totalsynthese von Elansolid A

4.2.1 Retrosynthetische Hauptschnitte für die Totalsynthese von Elansolid A

Zu Beginn der Totalsynthese sollte das Molekül in sinnvolle Bausteine zerlegt werden. Ein wichtiger Aspekt war, dass die Synthese möglichst kurz und konvergent sein sollte. Weiterhin sollten empfindliche Strukturelemente, wie das *Z,E,Z*-Trien zu einem späten Zeitpunkt eingeführt werden. Zusätzlich wurde überlegt, in wie weit die beschriebenen Überlegungen zur Biosynthese einfließen könnten (s. Kapitel 2.2.3). Dieses könnte vor allem beim Aufbau des Tetrahydroindans und der Makrolactonisierung berücksichtigt werden und würde eine bisher noch nicht beschriebene Dominoreaktion beinhalten. Prinzipiell sind solche neuen, ambitionierten Kombinationen immer von hohem synthetischem Interesse, aber für den ersten Syntheseansatz sollte ein konservativerer Weg eingeschlagen werden.

Elansolid A (**12**) wurde über zwei Hauptschnitte in ein Westfragment (**50**) und ein Ostfragment (**51**) zerlegt (*Schema 16*). Um die beiden *Z*-konfigurierten Doppelbindungen zum Ende einzuführen, könnten Alkine als Vorläufer dienen. Diese könnten über iterative, Pd-katalysierte Kreuzkupplungen mit einem geeigneten *E*-konfigurierten Doppelbindungsbaustein verbunden werden. Dafür kämen z.B. SONOGASHIRA-Kupplungen in Frage. Die Alkine könnten dann am Ende der Synthese über parallele *cis*-selektive Reduktionen, wie z.B. LINDLAR-Bedingungen, zu den gewünschten *Z*-Doppelbindungen umgesetzt werden. Alternativ könnten die beiden Alkine in *Z*-konfigurierte Vinylhalogene oder metallorganische Verbindungen überführt und dann ebenfalls über C-C-Kreuzkupplungen (SUZUKI, STILLE, etc.) mit einem passenden Linker verbunden werden. Der Makrozyklus würde am Ende der Synthese durch geeignete Makrolactonisierungsbedingungen geschlossen werden.

Das Westfragment **50** wurde von R. DEHN und A. WEBER bearbeitet und deren Synthese wird in Kapitel 4.5 zusammengefasst. Im Folgenden wird die Synthese des Ostfragments **51** vorgestellt.



Schema 16: Retrosynthetische Hauptschnitte.

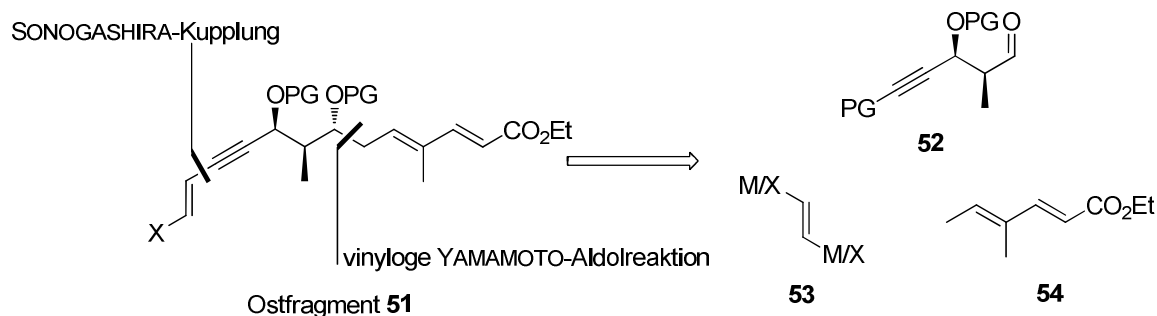
4.2.2 Retrosynthese des Ostfragments

Für die Synthese des Ostfragments **51** sollte anstelle des terminalen Alkens in *seco*-Elansolid R (**30**) ein Alkin treten, welches am Ende der Synthese selektiv zur Z-konfigurierten Doppelbindung reduziert werden könnte. Es wäre möglich gewesen, die bisherige Synthese auch auf das Ostfragment **51** zu übertragen. Die Synthese von *seco*-Elansolid R (**30**) ist allerdings aufgrund ihrer Linearität zu lang, die Alkylierung verläuft nur mit schlechter Selektivität und aus synthetischer Sichtweise ist sie mit den verwendeten Reaktionen uninteressant. Für die Bestimmung der absoluten Stereochemie bot sie einen schnellen Zugang, aber für die Totalsynthese sollte ein neuer Ansatz entwickelt werden.

Das Ostfragment **51** wurde in drei kleinere Fragmente zerlegt (Schema 17). Das Fragment **52** wurde über eine *syn*-EVANS-Aldolreaktion ausgehend von einem geschützten Propargylaldehyd aufgebaut.²⁶ Der erste Schlüsselschritt der Synthese des Ostfragments war die vinyloge YAMAMOTO-Aldolreaktion zwischen dem Aldehyd **52** und dem bekannten Ester **54**.²⁷ Für das Fragment **53** waren mehrere Varianten möglich und es sollte untersucht werden, welche Kombination (M/M, M/X, X/X) sich am besten für die Kupplung der beiden Hauptfragmente eignet [M = Metall (z.B. BR_2 , SnR_3), X = Halogen (Cl, Br, I)].

²⁶ a) T. Bach, S. Heuser, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3283-3284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3184-3185; b) T. Bach, S. Heuser, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5585-5592; c) Abgewandelte Synthese: K.E. Drouet, E.A. Theodorakis, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1987-2001.

²⁷ a) G. Vidari, S. Ferriño, P.A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3539-3548; b) M. Ahmed, M.S. Mortensen, G.A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7741-7746.



Schema 17: Retrosynthese des Ostfragments **51**.

Bei vinylogen Aldolreaktionen fällt der Blick in der Regel zuerst auf die von MUKAIYAMA und Mitarbeitern entwickelte Variante.²⁸ Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion (VMAR) ist bis heute eine der am besten untersuchten und vielfältigsten Möglichkeiten um über eine selektive Aldolreaktion ein ungesättigtes System aufzubauen.²⁹ In der vorliegenden Arbeit wird allerdings die von YAMAMOTO entwickelte vinyloge Aldolreaktion eingesetzt.³⁰

Um einen Einblick in die Möglichkeiten dieser Reaktion zu bekommen und daraus die richtige Strategie für die Totalsynthese zu entwickeln, wurde als erstes YAMAMOTO's Aldolreaktion genauer untersucht. Dabei wurde vor allem ein Augenmerk auf den Einfluss von stereogenen Zentren in α - und β -Position der eingesetzten Aldehyde gelegt. Eine Einleitung zur YAMAMOTO-Aldolreaktion und die darauffolgenden Studien dazu sind im nächsten Kapitel beschrieben.

Im Anschluss daran wird die Synthese des Ostfragments vorgestellt, wobei ein Schwerpunkt auf die iterativen Kreuzkupplungen gelegt wird. Zum Abschluss folgt das Endspiel der Synthese von Elansolid A (**12**), mit der Kupplung der beiden Hauptfragmente und der Hydrierung.

²⁸ a) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509; b) T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 858-866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 817-826.

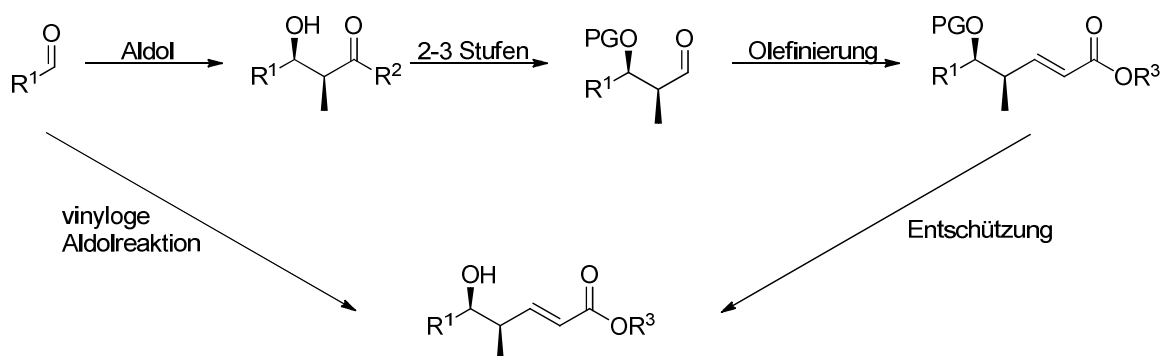
²⁹ Reviews: a) M. Kalesse, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 43-76; b) S.E. Denmark, J.R. Heemstra Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5668-5688; c) S.E. Denmark, J.R. Heemstra Jr. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4760-4777; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682-4698; d) T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse *Synlett* **2009**, *2*, 174-192.

³⁰ a) S. Saito, M. Shiozawa, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1884-1886; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1769-1771; b) S. Saito, H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **1997**, 1585-1592.

4.3 Studien zur Yamamoto-Aldolreaktion

4.3.1 Einleitung

In der organischen Synthese spielen Lewis-Säuren wie TiCl_4 , BF_3 , AlCl_3 oder MgBr_2 z.B. zur Aktivierung von Carbonylverbindungen eine wichtige Rolle. Sie katalysieren unter anderem Aldolreaktionen, DIELS-ALDER-Reaktionen und die Addition von metallorganischen Verbindungen an Carbonylverbindungen (z.B. GRIGNARD-Reaktionen). Da über die reine Aktivierung selten eine gute Regio-, Chemo- und/oder Stereoselektivität erreicht werden kann, werden stetig neue, sterisch anspruchsvolle wie auch chirale Liganden für die asymmetrische Synthese entwickelt. Aldolreaktionen nehmen eine wichtige Rolle in der Synthese von Naturstoffen (z.B. Polyketide) ein, da diese simultan eine C-C-Verknüpfung und den Aufbau von Stereozentren ermöglichen. Insbesondere für die (vinyloge) MUKAIYAMA-Aldolreaktion wurden und werden immer noch eine Vielzahl von Liganden entwickelt, die zu sehr guten Dia- und Enantioselektivitäten führen. Dabei kann die Aktivierung entweder über das Enolat oder die angegriffene Carbonylverbindung erfolgen. Vinyloge Reaktionen sind in der Totalsynthese von großem Interesse, da sie eine hohe Konvergenz der Synthese ermöglichen, Stufen einsparen und die Gesamtausbeute steigern (Schema 18).²⁹



Schema 18: Vinyloge Reaktion vs. klassische Mehrstufensynthese in der organischen Synthese.

Bis zu Beginn dieser Arbeit war die VMAR nur für Enolate mit ein oder zwei Doppelbindungen beschrieben. Mittlerweile gibt es eine vielversprechende Arbeit von LIST, in der Reaktionen mit drei konjugierten Doppelbindungen beschrieben werden, und auch

DENMARK erprobte diese in seinen Synthesen.^{31,32} Es stand also zur Entscheidung, ob die VMAR weiterentwickelt oder eine weniger untersuchte Reaktion vorgezogen wird. In einer Arbeit von YAMAMOTO wird die Reaktion von hochkonjugierten Estern mit Aldehyden beschrieben. Als Lewis-Säure dient ein sterisch sehr anspruchsvoller Aluminium-Komplex. Diese Reaktion sollte für die Totalsynthese des Ostfragments eingesetzt werden.³⁰

Charakteristisch für die YAMAMOTO-Reaktionen ist die Verwendung sehr großer Lewis-Säuren wie Methylaluminium-bis-2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxid (**55**, MAD) und Aluminium-tris-2,6-diphenylphenoxid (**56**, ATPH) (Abbildung 14). Die Komplexe werden durch die Reaktion von AlMe_3 mit den jeweiligen Phenolen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß *in situ* hergestellt. Viele Aluminiumreagenzien liegen in Lösung als Dimere oder Trimere vor, wodurch ihre Reaktivität herabgesetzt wird. MAD (**55**) und ATPH (**56**) liegen als Monomere in organischen Lösungsmitteln vor, was die Herabsetzung der Reaktivität durch die elektronenschiebenden Phenole kompensiert. Ihre wichtigste Eigenschaft ist allerdings ihre Größe und der damit verbundene sterische Anspruch. Dadurch lassen sich Regioselektivitäten eindrucksvoll steuern. So findet die Alkylierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit metallorganischen Reagenzien mit hoher Selektivität als 1,4-Addition statt. Dieses gilt in besonderem Maße für Reagenzien, die normalerweise unter 1,2-Addition reagieren (Lithium-Reagenzien, GRIGNARD-Reagenzien). Chelatisierende Eigenschaften, wie sie für andere Aluminium-Lewis-Säuren (z.B. Me_2AlCl) bekannt sind, können aufgrund des sterischen Anspruchs ausgeschlossen werden.^{30,33,34}

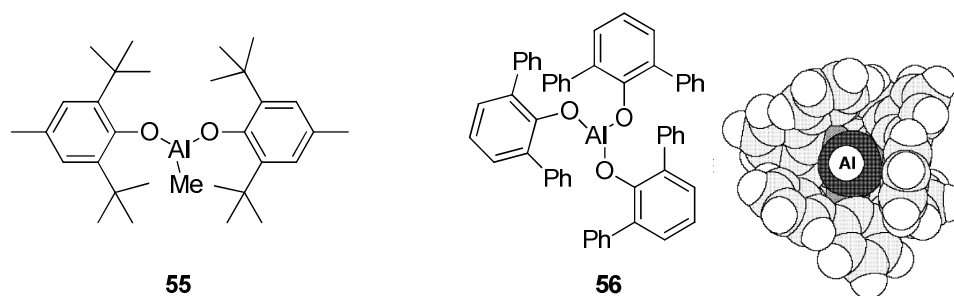


Abbildung 14: Die sterisch anspruchsvollen Al-Lewis-Säuren MAD (**55**) und ATPH (**56**) sowie ein 3D-Modell von ATPH.^{30a}

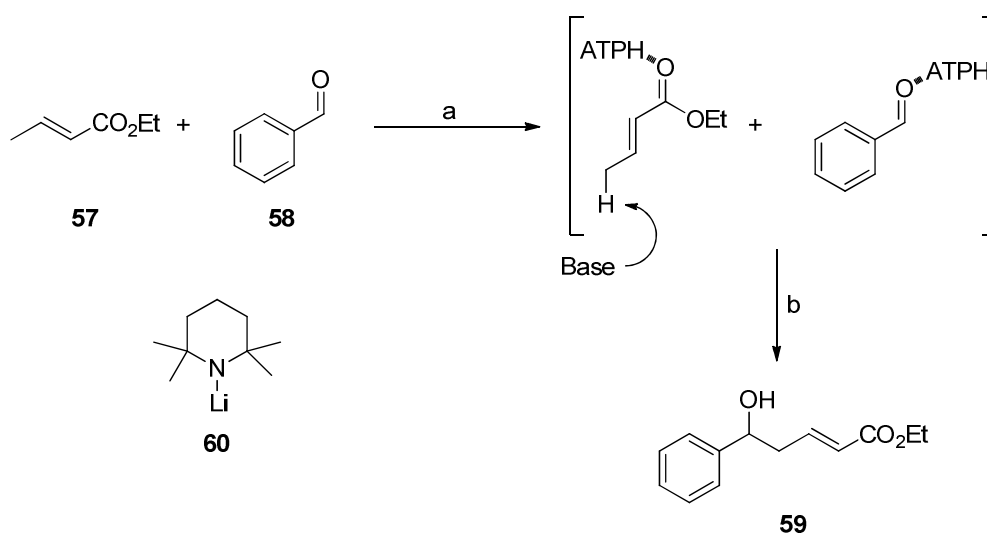
³¹ L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M.E. Beck, B. List, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 780-784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 754-758.

³² S.E. Denmark, T. Kobayashi, C.S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4745-4759.

³³ K. Maruoka, H. Imoto, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4131-4132.

³⁴ a) D.A. Evans, B.D. Allison, M.G. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4457-4460; b) D.A. Evans, B.D. Allison, M.G. Yang, C.E. Masse, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10840-10852.

ATPH (**56**) wurde erstmals 1994 von YAMAMOTO *et al.* beschrieben.³³ Wie viele Liganden um das Al-Zentrum angeordnet sein können, hängt mit der Größe der Phenole zusammen. Bei MAD (**55**) sind maximal zwei Liganden zur Komplexbildung möglich, während bei ATPH (**56**) alle drei Methylreste substituiert werden können. Die drei 2,6-Diphenylphenol-Liganden sind propellerförmig um das Aluminium angeordnet, welches dadurch eine C_3 -Symmetrie besitzt.^{30b} Das 3D-Modell in *Abbildung 14* veranschaulicht den Raumanpruch der Liganden um das Zentrum. Für die Aldolreaktion zwischen einem Aldehyd und einem ungesättigten Ester wird ATPH als Lewis-Säure verwendet. Beide Carbonylverbindungen müssen vorkomplexiert sein, damit eine Reaktion mit guten Ausbeuten stattfindet. Dafür wird *in situ* der Komplex gebildet, Ester (2 Äquivalente) und Aldehyd (1 Äquivalent) hinzugefügt und der Ester mit Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**60**, LTMP) enolisiert (*Schema 19*). Andere Lithiumamide wie LDA oder LiHMDS verringern die Ausbeuten.³⁰



Schema 19: YAMAMOTO-Aldolreaktion am Beispiel von Benzaldehyd (**58**) mit Ethylcrotonat (**57**). Bedingungen: a) ATPH (**56**, 3.3 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; b) LTMP (**60**, 2.3 Äq.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 89%.

Bemerkenswerterweise können hochkonjugierte Ester mit bis zu fünf Doppelbindungen erfolgreich umgesetzt werden. Die Deprotonierung findet nur am terminalen C-Atom statt und es wird keine α -Funktionalisierung des Esters beobachtet. Außerdem bildet sich selektiv das *all-E*-Isomer. Auch ungesättigte Lactone können eingesetzt werden. Werden α -acide Aldehyde mit geringem sterischen Anspruch verwendet, so kann an ihnen eine konkurrierende Deprotonierung stattfinden.^{30a}

Bisher gibt es lediglich zwei weitere Arbeiten, die sich mit der Anwendung der YAMAMOTO-Aldolreaktion in der Totalsynthese beschäftigen. PATERSON *et al.* verwenden sie für die

Synthese des Callipeltosid-Aglycons.³⁵ Eine interessante Variante der YAMAMOTO-Reaktion als intramolekulare Reaktion zur Makrolactonisierung beschreibt eine Arbeit der Gruppe von SAMMAKIA. Dabei ist der ungesättigte Ester als Brücke vorgebildet und der Ringschluss findet über die Aldolreaktion mit einem benzylicen Aldehyd statt.³⁶

Es gibt erste Ansätze der Gruppe von YAMAMOTO, durch ATPH-Derivate mit Methyl- oder Ethylgruppen in *para*-Position des Phenols und chirale Auxiliare am Ester über eine asymmetrische 1,7-Induktion die Selektivität zu steigern.³⁷ Bisher existieren unseres Wissens nach keine Arbeiten, die sich mit der Verwendung von α,β -chiralen Aldehyden in der YAMAMOTO-Aldolreaktion beschäftigen. Dabei stellte sich die Frage, ob sich die Stereoselektivität mit den bisher beschriebenen Modellen in Einklang bringen lässt (siehe Kapitel 4.3.3). Dabei würden vor allem die Wahl der Schutzgruppe des Alkohols in β -Position und der Einfluss der α -Methylgruppe interessant sein.

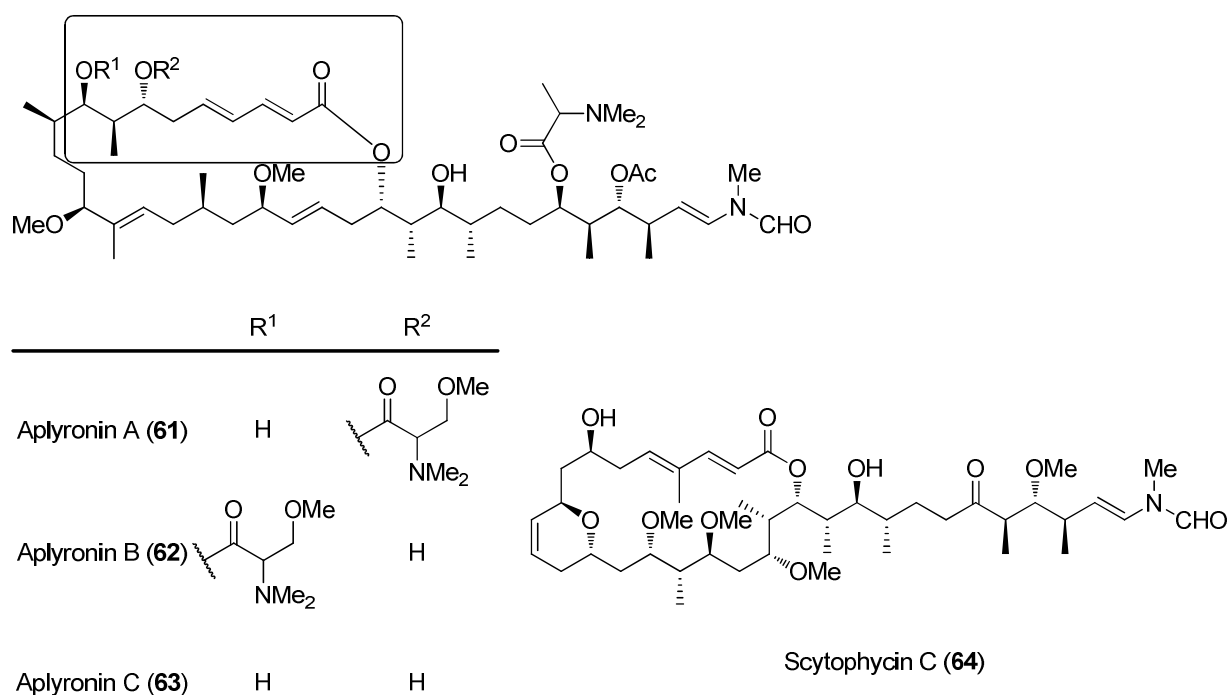


Abbildung 15: Die Aplyronine A-C (61-63) und Scytophycin C (64).

Sollten sich über die Modellstudien brauchbare Aussagen über die Selektivität treffen lassen, so wäre die YAMAMOTO-Aldolreaktion nicht nur für die Synthese von Elansolid A interessant. Sie ließe sich auch in der Synthese anderer Naturstoffe mit dem relevanten Strukturelement

³⁵ I. Paterson, R.D.M. Davies, R. Marquez, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 623-627; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 603-607.

³⁶ J.A. Abramite, T. Sammakia, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2103-2106.

³⁷ H. Takikawa, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Synlett* **2004**, *4*, 732-734.

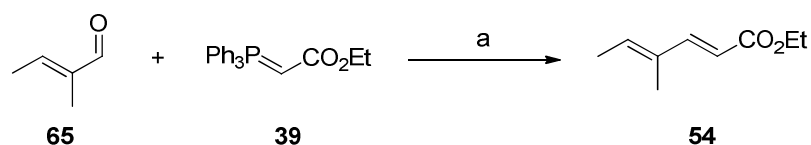
nutzen, wie zum Beispiel der Aplyronine A-C (**61-63**) und des mit ihnen verwandten Scytophycin C (**64**) (Abbildung 15).³⁸

4.3.2 Vorarbeiten

Vor Beginn der Untersuchungen zur asymmetrischen 1,2- und 1,3-Induktion der chiralen Aldehyde sollten zwei Aspekte der Aldolreaktion an einem achiralen Aldehyd getestet werden. Dazu wurde Benzaldehyd (**58**) als Testsubstrat verwendet.

Der Ester und der Aldehyd wurden zusammen vorkomplexiert und schließlich der Ester mit LTMP (**60**) enolisiert. Dabei ergab sich die Frage, ob der α -chirale Aldehyd trotz sterisch anspruchsvoller Base ebenfalls enolisiert wird und das Stereozentrum racemisiert. Es wurde getestet, ob der Ester getrennt vom Aldehyd komplexiert und enolisiert werden kann. Dann erst wurde der komplexierte Aldehyd zu dem Enolat gegeben. Als Testreaktion wurde die in *Schema 19* beschriebene Reaktion zwischen Benzaldehyd (**58**) und Ethylcrotonat (**57**) verwendet. Das Produkt wurde als Racemat erhalten. Die Reaktion unter Standardbedingungen (Eintopf) verlief mit einer Ausbeute von 89%. Wurden der Ester und Aldehyd getrennt komplexiert und der Ester enolisiert, lag die Ausbeute bei 75%. Um Nebenreaktionen wie Racemisierungen und Dimerisierungen des Aldehyds zu vermeiden, wurde der getrennte Ansatz als Standardbedingung verwendet. Abweichungen sind bei den jeweiligen Versuchen angegeben.

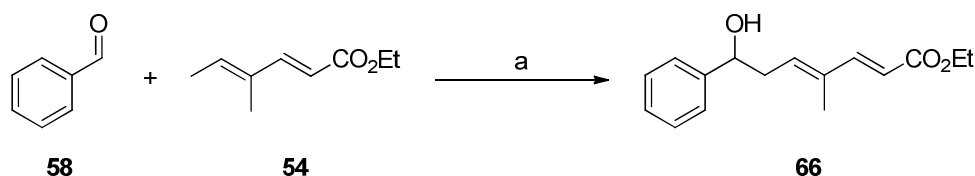
(2*E*,4*E*)-Ethyl-4-methylhexa-2,4-dienoat (**54**) wurde gewählt, da es einerseits für diese Reaktion noch nicht beschrieben war und andererseits den passenden Baustein für die Totalsynthese darstellte. Ester **54** wurde ausgehend von *trans*-2-Methyl-2-butenal (**65**) in einer WITTIG-Reaktion mit (1-Ethoxycarbonylmethyliden)triphenylphosphoran (**39**) hergestellt (*Schema 20*). Versuche, den Ester **54** über die in der Literatur beschriebene HORNER-WADSWORTH-EMMONS-(HWE)-Olefinierung^{27a} zu synthetisieren, schlugen fehl; dafür konnte die Ausbeute der WITTIG-Reaktion deutlich verbessert werden (67% \rightarrow 98%).^{27b}



Schema 20: Synthese des Esters **54**. Bedingungen. a) CH₂Cl₂, RT, 13 d, 98%.

³⁸ H. Kigoshi, K. Suenaga, T. Mutou, T. Ishigaki, T. Atsumi, H. Ishiwata, A. Sakakura, T. Ogawa, M. Ojika, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5326-5351.

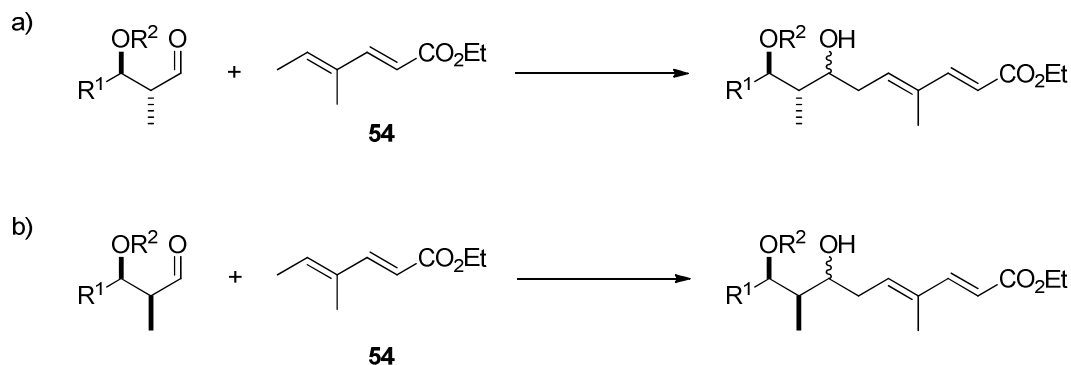
Der Ester **54** wurde mit Benzaldehyd (**58**) umgesetzt und das Aldolprodukt **66** in exzellenter Ausbeute (99%) als Racemat erhalten (*Schema 21*).



Schema 21: Reaktion zwischen Benzaldehyd (**58**) und dem Ester **54** als Eintopfreaktion. Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (3.3 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) LTMP (2.3 Äq.), THF, -78 °C, 30 min, 99%.

4.3.3 Studien zur asymmetrischen 1,2- und 1,3-Induktion

Ausgehend von den bisherigen Arbeiten sollte nun mit den Studien zur asymmetrischen 1,2- und 1,3-Induktion der chiralen Aldehyde in der YAMAMOTO-Aldolreaktion begonnen werden. Dabei wurde von α -Methyl- β -Alkoxy-funktionalisierten Aldehyden ausgegangen (*Schema 22*).



Schema 22: Allgemeine Darstellung der YAMAMOTO-Aldolreaktion zwischen α -Methyl- β -Alkoxy-funktionalisierten Aldehyden und (2*E*,4*E*)-Ethyl-4-methylhexa-2,4-dienoat (**54**).

Über die letzten Jahrzehnte wurden unterschiedliche Modelle entwickelt, um die Selektivitäten nucleophiler Angriffe an α -, β - oder α,β -chirale Aldehyde zu erklären und vorherzusagen. Wegweisende Arbeiten dazu stammen von CRAM³⁹, FELKIN⁴⁰, AHN⁴¹ und CORNFORTH⁴². Für die 1,2-Induktion von Alkylresten hat sich das FELKIN-AHN-Modell

³⁹ D.J. Cram, F.A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828-5835.

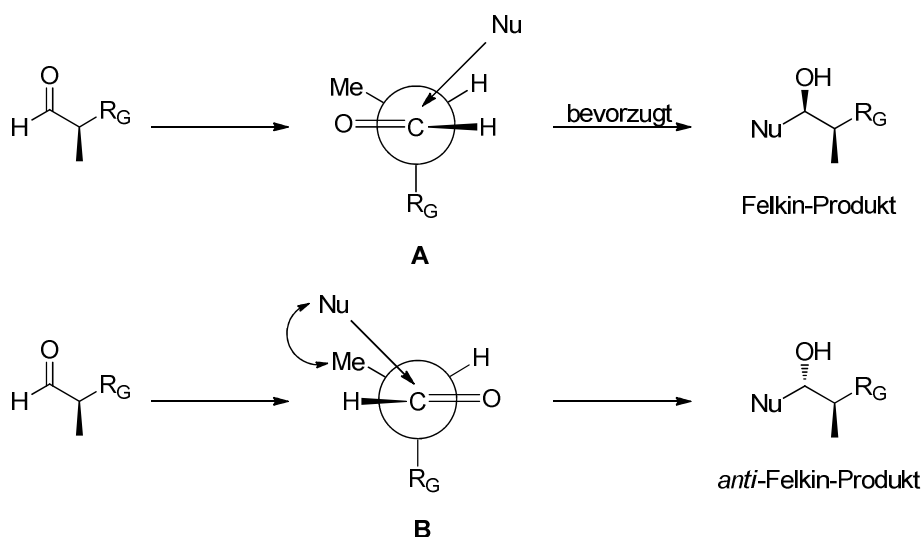
⁴⁰ M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204.

⁴¹ a) N.T. Ahn, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61-70; b) N.T. Ahn, *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145-162.

⁴² J.W. Cornforth, R.H. Cornforth, K.K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959**, 112-127.

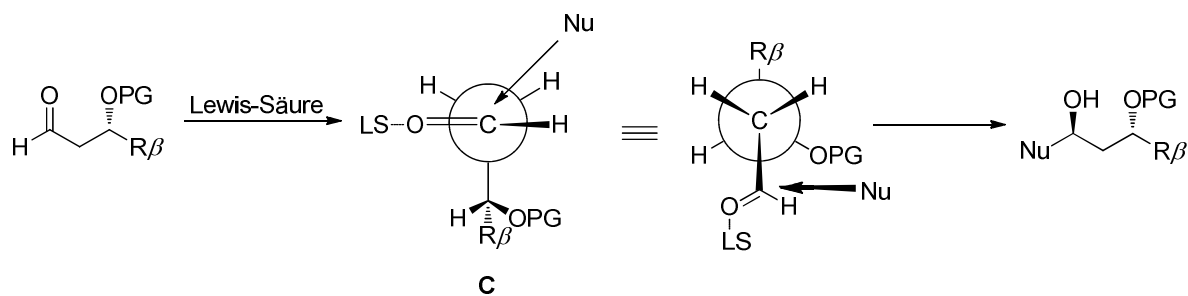
bewährt. Der Einfluss von β -Alkoxy-Substituenten und ein kombiniertes Modell für die 1,2- und 1,3-asymetrische Induktion wurden erstmals von EVANS publiziert.²⁴

Nach dem FELKIN-AHN-Modell gibt es zwei Möglichkeiten für einen nucleophilen Angriff an einen α -chiralen Aldehyd im DUNITZ-BÜRGI-Winkel (109°) (*Schema 23*). Der größte Rest R_G ordnet sich in *anti*-Position zum Nucleophil an, da auf diese Weise die nichtbindenden Wechselwirkungen mit dem Nucleophil am geringsten sind. Im FELKIN-Übergangszustand (ÜZ) ist die Wechselwirkung mit der Methylgruppe ebenfalls minimiert. Dieser bevorzugte ÜZ (**A**) führt zur Bildung des 1,2-*syn*-Diastereomers. Im *anti*-Felkin-ÜZ (**B**) kommt es hingegen zu ungünstigen Wechselwirkungen mit der α -Methylgruppe und das 1,2-*anti*-Diastereomer bildet in der Regel das Nebenprodukt. Dieser Trend sollte umso deutlicher ausgeprägt sein, je sterisch anspruchsvoller das Nucleophil ist.²⁴



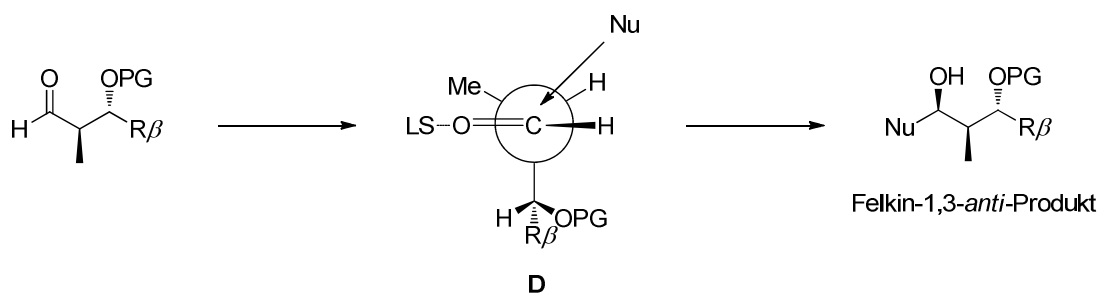
Schema 23: FELKIN-AHN-Modell für den nucleophilen Angriff auf einen α -chiralen Aldehyd.²⁴

Experimentelle Beobachtungen, zusammen mit semi-empirischen Berechnungen, führen zu dem Ergebnis, dass für β -Alkoxy-Aldehyde das 1,3-*anti*-Diastereomer das bevorzugte Produkt sein sollte. Die Bildung wird mit dem ÜZ C (*Schema 24*) erklärt, in dem zum einen sterische Wechselwirkungen zwischen den Substituenten und zum anderen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den Sauerstoffatomen minimiert sind.²⁴



Schema 24: Modell für die 1,3-*anti*-Selektivität von β -Alkoxy-substituierten Aldehyden.²⁴

Für α,β -chirale Aldehyde ergeben sich nach den bisher beschriebenen Erkenntnissen zwei unterschiedliche Ausgangspunkte. Für 2,3-*anti*-Aldehyde sollten sich die beiden Modelle gegenseitig verstärken und das FELKIN-1,3-*anti*-Produkt sollte das Hauptdiastereomer der Reaktion sein (Schema 25, s. auch Kapitel 4.1.2). Diese Vorhersage deckt sich mit experimentellen Ergebnissen.²⁴

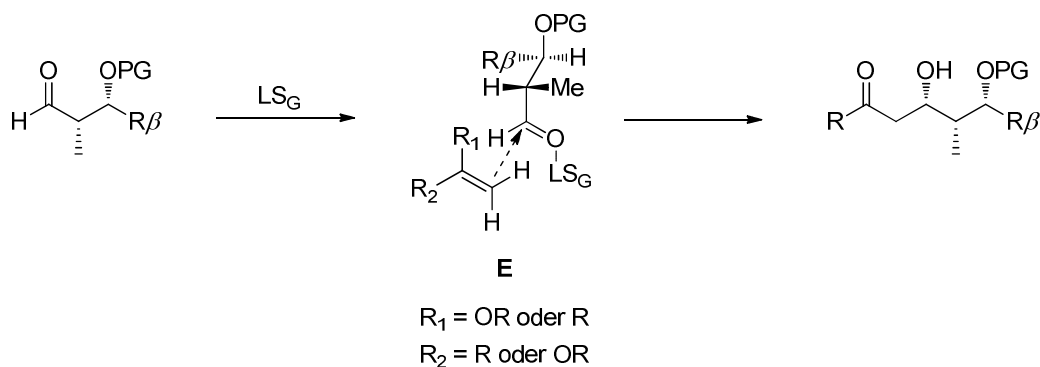


Schema 25: Übergangszustand für 2,3-*anti*-Aldehyde.²⁴

Für 2,3-*syn*-Aldehyde wirken die beiden Effekte entgegen und es können sehr unterschiedlichen Selektivitäten beobachtet werden. Welches Diastereomer als Hauptprodukt gebildet wird, hängt von mehreren Faktoren ab. Dazu gehören die Größe des Nucleophils, die Größe der Lewis-Säure, die Schutzgruppe der β -Hydroxygruppe und die weiteren Reste in α - und β -Position. Für große Lewis-Säuren (LS_G), wie z.B. das Tritylkation oder $B(C_6F_5)_3$, wird für die MUKAIYAMA-Aldolreaktion ein ÜZ **E** (Schema 26) postuliert, in dem die Carbonylfunktion und das Nucleophil *antiperiplanar* zueinander stehen und weitere Wechselwirkungen, wie sterische Einflüsse und Dipol-Dipol-Interaktionen, minimiert sind.⁴³ Dieser Übergangszustand führt zur Bildung des FELKIN-1,3-*syn*-Diastereomers als Hauptprodukt. Kleinere Lewis-Säuren wie $BF_3 \cdot OEt_2$ geben schlechtere Selektivitäten oder

⁴³ K. Ishihara, N. Hananki, H. Yamamoto, *Synlett* **1993**, 577-579; M. Christmann, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1269-1271.

begünstigen die Bildung des *anti*-Felkin-1,3-*anti*-Diastereomers als Hauptprodukt über einen *synclinalen* Übergangszustand.²⁴



Schema 26: *Antiperiplanarer* Übergangszustand für die Bildung des FELKIN-1,3-*syn*-Diastereomers unter Verwendung großer Lewis-Säuren (vereinfachte Darstellung für einfache Enole bzw. Enolate).²⁴

In der folgenden Untersuchung wurden für die YAMAMOTO-Aldolreaktion die folgenden Parameter variiert:

- Die relative Stereochemie der α - und β -Substituenten zueinander [a) 2,3-*anti*- und b) 2,3-*syn*-Aldehyde].
- Ersetzen der α -Methyl-Verzweigung durch eine Methylengruppe und Substitution durch α -Alkoxy-Substituenten.
- Variation der Seitenkette R^1 , um einem Einblick in den sterischen Anspruch zu bekommen.
- Variation der Schutzgruppe R^2 , um den Einfluss auf die Stereoselektivität zu untersuchen.
- Variation der Anzahl der konjugierten Doppelbindungen im Ester, um den Einfluss beider ATPH-Komplexe zueinander in Bezug zur Selektivität zu setzen.
- Der Einfluss der Temperatur auf die Selektivität und die Ausbeute.

Als erstes sollte auf die Einflüsse der relativen Stereochemie, der Seitenkette R^1 und der Schutzgruppe R^2 eingegangen werden. Dazu wurden diese in den folgenden Abschnitten variiert. Als Schutzgruppen wurden zu Beginn nur TBS und MOM verglichen. Auf weitere Schutzgruppen wird in Kapitel 4.3.3.5 eingegangen.

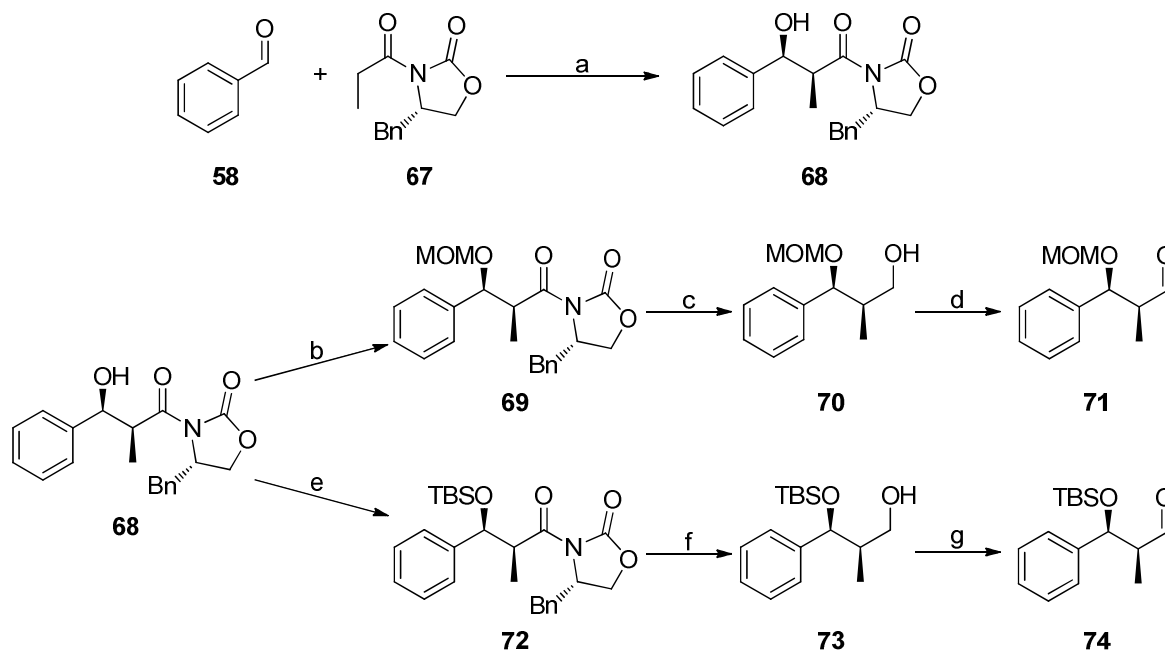
Eine Vorbemerkung zur Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse: Da im Rohprodukt im Verhältnis zum Produkt sehr viel 2,6-Diphenylphenol enthalten ist, wurde dieses zuerst säulenchromatographisch entfernt. Die Produktfraktionen wurden vollständig zusammengegeben und dann das Diastereomerenverhältnis im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt.

Dafür wurden die Signale herangezogen, die für beide Diastereomere eindeutig getrennt sind. Aufgrund der erreichten Konstanz beim Wiederholen der Versuche wurden die Ergebnisse als aussagekräftig und zuverlässig angesehen.

4.3.3.1 Aldehyde-Derivate mit einem Phenylrest an C-3

Die Studien wurden mit Phenyl als Substituenten an R¹ begonnen. Ein denkbarer Einfluss des Phenylrests wäre zum Beispiel ein π -Stacking zwischen dem Aromaten und dem Liganden. Weiterhin könnten sich seine Planarität und der damit verbundene geringe Raumanpruch auf die Selektivität auswirken.

Die 2,3-*syn*-Aldehyde **71** und **74** wurden, ausgehend von Benzaldehyd (**58**), über eine *syn*-EVANS-Aldolreaktion synthetisiert. Das Produkt wurde als TBS- bzw. MOM-Ether geschützt und das Auxiliar reduktiv abgespalten. Die erhaltenen Alkohole (**70** und **73**) wurden mit DMP zu den korrespondierenden Aldehyden (**71** und **74**) oxidiert und dann in der YAMAMOTO-Aldolreaktion eingesetzt (Schema 27).

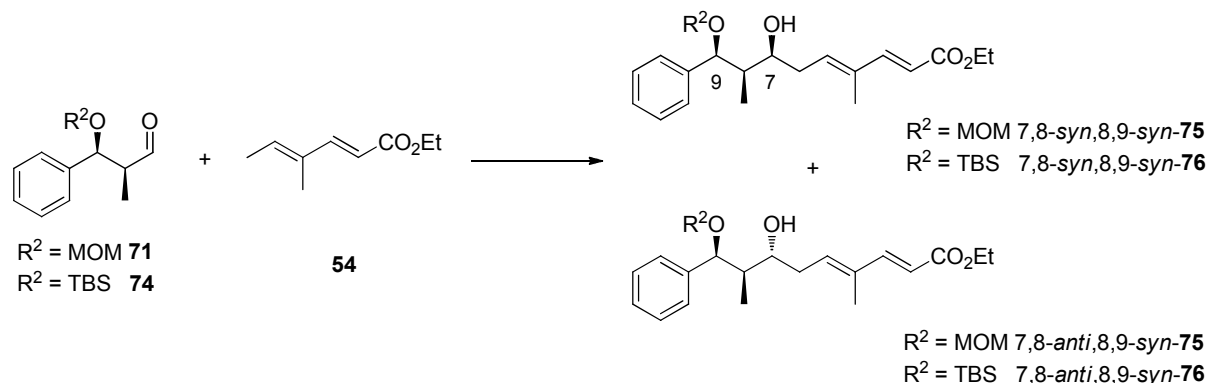


Scheme 27: Synthese der Aldehyde **71** und **74** ausgehend von Benzaldehyd. Bedingungen: a) *n*-Bu₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 16 h, 96%; b) MOMCl, ⁱPr₂NEt, RT, 7 d, 94%; c) LiBH₄, Et₂O, 0 °C → RT, 16 h, 89%; d) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 87%; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 95%; f) LiBH₄, Et₂O, 0 °C → RT, 16 h, 40%; g) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 70 min, 83%.

Die Ergebnisse der YAMAMOTO-Aldolreaktion sind in *Tabelle 5* zusammengefasst, wobei die Standardbedingungen verwendet wurden. Die Reaktionszeit bei den folgenden Reaktionen

betrug 16 h. Wie zu erwarten, wurde das 7,8-*syn*,8,9-*syn*-Diol (FELKIN-1,3-*syn*-Produkt) jeweils als Hauptdiastereomer gebildet. Die Ausbeute für die Reaktion mit dem TBS-geschützten Aldehyd **74** konnte nicht merklich gesteigert werden (38%, 42%, 49%) und die Selektivität lag bei 1:2 (7,8-*anti*,8,9-*syn*-**76**:7,8-*syn*,8,9-*syn*-**76**). Der MOM-geschützte Aldehyd **71** lieferte allerdings mit 1:5.2 (7,8-*anti*,8,9-*syn*-**75**:7,8-*syn*,8,9-*syn*-**75**) gute Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Die Reaktion wurde bei 0 °C durchgeführt, wobei sich die Diastereomerenverhältnisse verschlechterten. Interessanterweise war die Ausbeute mit Aldehyd **74** bei 0 °C sehr gut. Eventuell ist in diesem Fall eine höhere Temperatur nötig, um das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite der Produkte zu verschieben.

Tabelle 5: YAMAMOTO-Aldolreaktionen zwischen den Aldehyden **71** und **74** und dem Ester **54**. Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), -78 °C bzw. 0 °C, 16 h.



Eintrag	R ²	Temperatur	Ausbeute	Selektivität (7,8- <i>syn</i> ,8,9- <i>syn</i> - 75 / 76 :7,8- <i>anti</i> ,8,9- <i>syn</i> - 75 / 76)
1a	MOM	-78°C	88%	5.2:1
1b		0 °C	89%	2:1
2a	TBS	-78°C	49%	2:1
2b		0 °C	90%	1.5:1

Die Strukturaufklärung fand über die Entschützung der Gemische statt. Dafür wurden die TBS-Ether **76** mit TBAF·3H₂O deblockiert und dann die korrespondierenden Acetonide **77** gebildet. Die Zuordnung der Diastereomere erfolgte über die bereits beschriebene Methode nach RYCHNOVSKY. Die charakteristischen Verschiebungen der ¹³C-Signale sind in *Abbildung 16* angegeben. Die MOM-Ether **75** wurden mit konzentrierter HCl/EtOH entschützt und die Daten mit den bekannten Daten verglichen.¹³

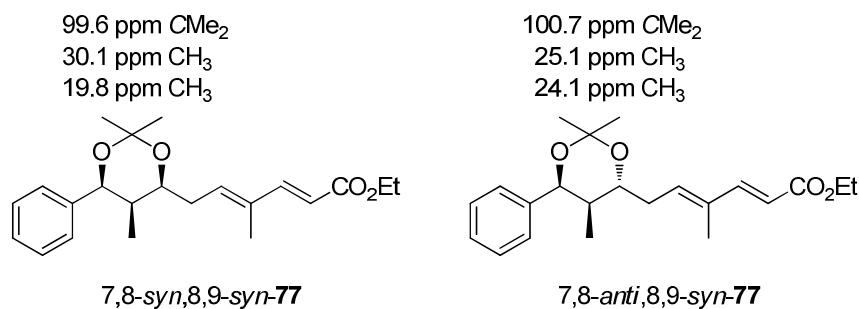
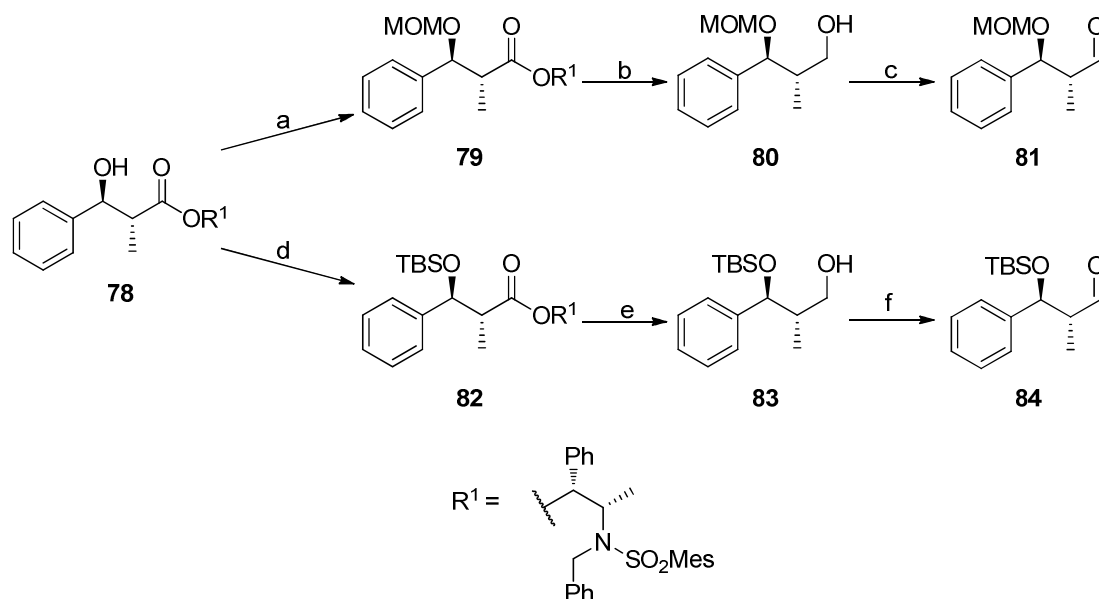


Abbildung 16: ¹³C-NMR-Daten der Acetonide 7,8-*syn*,8,9-*syn*-77 und 7,8-*anti*,8,9-*syn*-77.

Die 2,3-*anti*-Aldehyde **81** und **84** wurden über eine *anti*-MASAMUNE-Aldolreaktion synthetisiert. Das bekannte Aldolprodukt wurde von A. KIPKE zur Verfügung gestellt.²⁰ Das Aldolprodukt wurde als TBS- bzw. MOM-Ether geschützt und der Ester reaktiv abgespalten. Die erhaltenen Alkohole (**80** und **83**) wurden zu den Aldehyden (**81** und **84**) oxidiert (Schema 28).

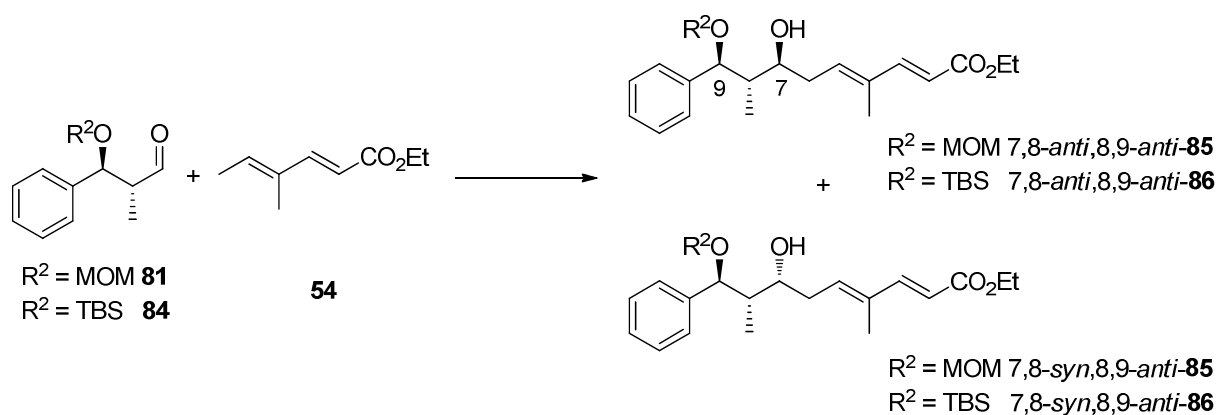


Schema 28: Synthese der Aldehyde **81** und **84** ausgehend von dem *anti*-MASAMUNE-Aldolprodukt **78**. Bedingungen: a) MOMCl, *i*Pr₂NEt, RT, 10 d, 99%; b) DIBAL-H, -78 °C, 2.5 h, 89%; c) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 89%; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 1.5 h, 95%; e) DIBAL-H, -78 °C, 2.5 h, 75%; f) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 70%.

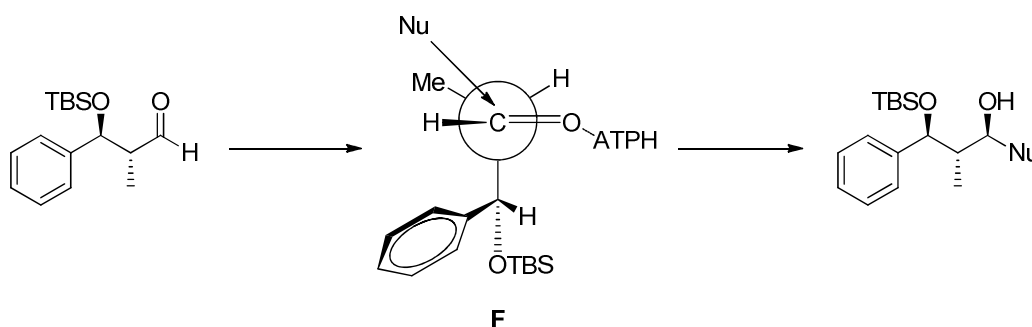
Die Aldehyde **81** und **84** wurden in der YAMAMOTO-Aldolreaktion eingesetzt; deren Ergebnisse sind in *Tabelle 6* zusammengestellt. Das MOM-geschützte Produkt fiel als 1:1-Gemisch an. Für den TBS-geschützten Aldehyd wurde eine Diastereoselektivität von 2:1 (7,8-*anti*,8,9-*anti*-**86**:7,8-*syn*,8,9-*anti*-**86**) beobachtet. Damit wurde das *anti*-Felkin-1,3-*syn*-Produkt als Hauptdiastereomer erhalten. Eine mögliche Erklärung für dieses unerwartete

Ergebnis ist, dass der schlanke Phenylrest nicht den größten Rest R_β darstellt, sondern die β -Alkoxygruppe. Dadurch ändert sich die Anordnung der Reste und als neuer ÜZ kommt z.B. **F** (Schema 29) in Frage. Dabei dreht sich die Carbonylgruppe in den *anti*-FELKIN-ÜZ, um die Wechselwirkung zwischen dem Phenylrest, der Methylgruppe und der Lewis-Säure zu minimieren. Allerdings war die Selektivität nur gering, weshalb der vorgeschlagene ÜZ **F** nur im geringen Maße begünstigt erscheint.

Tabelle 6: YAMAMOTO-Aldolreaktion mit den Aldehyden **81** und **84** und dem Ester **54**. Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), -78 °C, 16 h.



Eintrag	R^2	Ausbeute	Selektivität (7,8- <i>syn</i> ,8,9- <i>anti</i> - 85/86 :7,8- <i>anti</i> ,8,9- <i>anti</i> - 85/86)
1	MOM	74%	1:1
2	TBS	79%	1:2



Schema 29: Neuer Übergangszustand **F** zur Erklärung der Selektivität.

Die Strukturaufklärung für die TBS-geschützten Produkte erfolgte über die Acetonide **87**. Die relevanten ^{13}C -Signale der beiden Diastereomere sind in *Abbildung 17* angegeben.

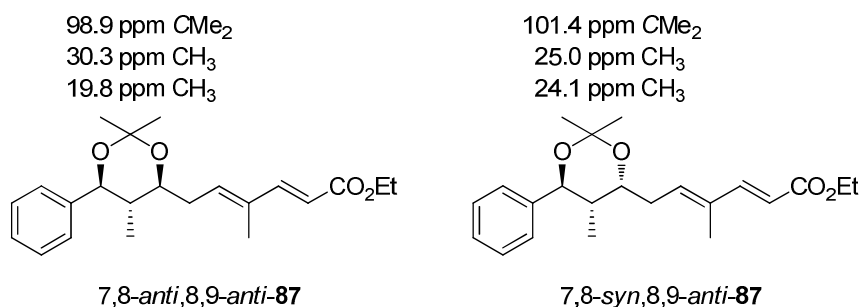
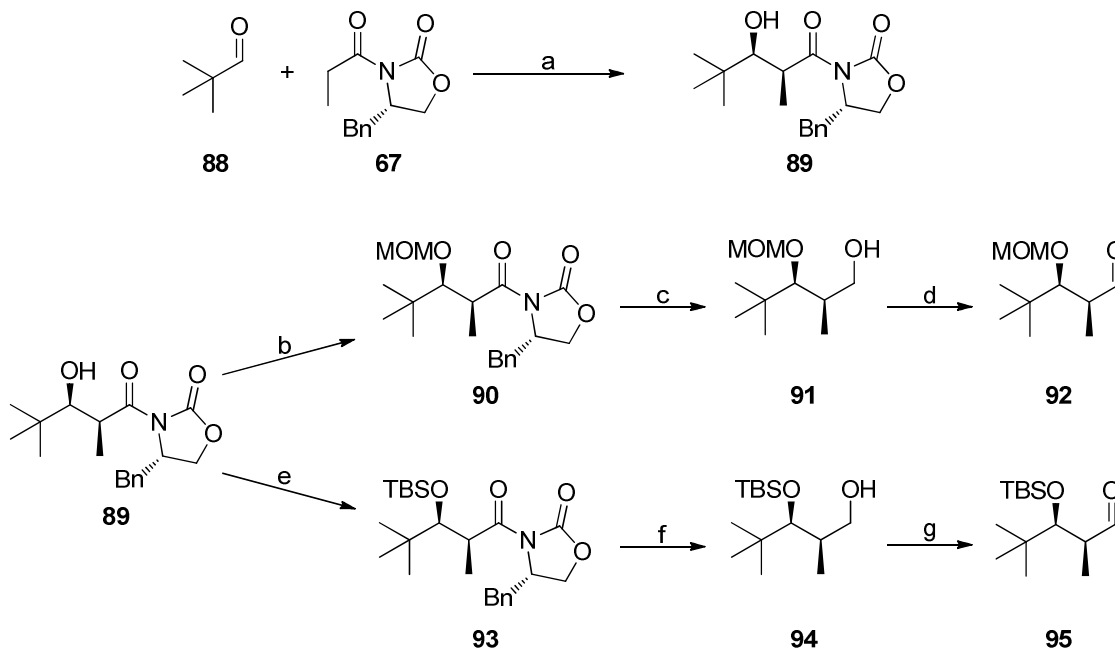


Abbildung 17: ¹³C-NMR-Daten der Acetonide 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**87** und 7,8-*anti*,8,9-*anti*-**87**.

4.3.3.2 Aldehyde-Derivate mit einem *tert*-Butylrest an C-3

Um einen genaueren Einblick in den Einfluss der Seitenkette R¹ zu bekommen, wurde als Nächstes eine sterisch besonders anspruchsvolle Gruppe ausgewählt. Dafür wurde im Folgenden exemplarisch der *tert*-Butylrest als Seitenkette an C-3 untersucht.

Die 2,3-*syn*-Aldehyde **92** und **95** wurden ausgehend von Pivaldehyd (**88**) über eine *syn*-EVANS-Aldolreaktion synthetisiert.²⁶ Das Aldolprodukt **89** wurde TBS- bzw. MOM-geschützt und das Auxiliar mit LiBH₄ abgespalten. Die Alkohole **91** und **94** wurden zu den Aldehyden **92** und **95** oxidiert (Schema 30).

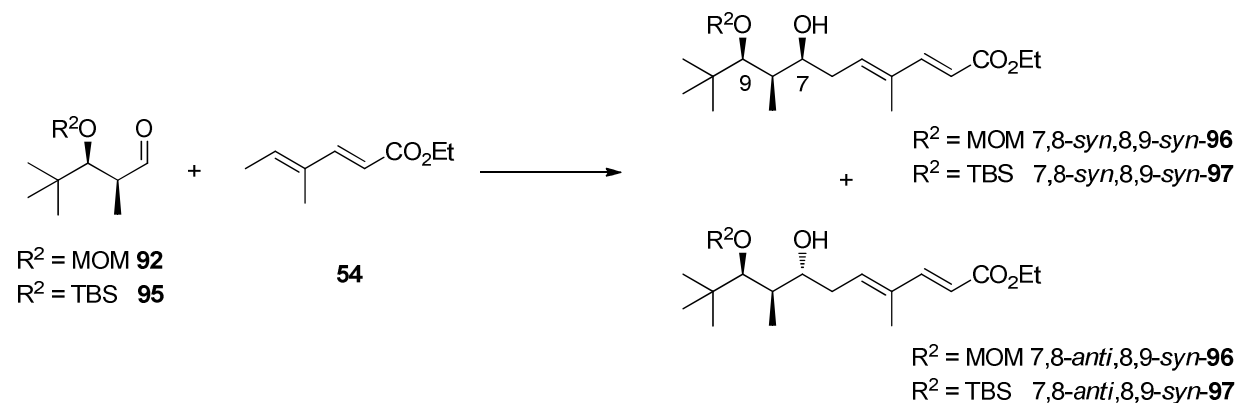


Schema 30: Synthese der Aldehyde **92** und **95** durch eine *syn*-EVANS-Aldolreaktion mit Pivaldehyd **88**. Bedingungen: a) *n*-Bu₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 16 h, 93%; b) MOMCl, ⁱPr₂NEt, RT, 6 d, 88%; c) LiBH₄, Et₂O, 0 °C → RT, 16 h, 82%; d) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 75 min, 81%; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 16 h, 97%; f) LiBH₄, Et₂O, 0 °C → RT, 16 h, 74%; g) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 75 min, 88%.

Die Aldehyde **92** und **95** wurden in der YAMAMOTO-Aldolreaktion eingesetzt. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 7* zusammengefasst. Die Selektivität für den TBS-geschützten Aldehyd war in diesem Fall sehr gut ($>10:1$, 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**97**:7,8-*anti*,8,9-*syn*-**97**) und 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**97** konnte nur in Spuren detektiert werden. Am FELKIN-1,3-*syn*-Produkt 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**97** erfolgte die Strukturaufklärung, indem die TBS-Gruppe entschützt und das Diol in das Acetonid **98** überführt wurde. Die relevanten ^{13}C -NMR-Daten sind in *Abbildung 18* angegeben. Für den MOM-geschützten Aldehyd war die Selektivität ebenfalls noch gut ($\sim 6:1$, 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**96**:7,8-*anti*,8,9-*syn*-**96**). Beide Reaktionen wurden bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Bei höheren Temperaturen sank die Diastereomerenverhältnisse deutlich. Die Strukturaufklärung erfolgte hier ebenfalls über den Vergleich der entschützten Alkohole.

Die Selektivitäten zugunsten des FELKIN-1,3-*syn*-Diastereomers stimmen sehr gut mit denen nach Modell **E** (*Schema 26*) zu erwartenden überein. Der große Rest R_β wirkt wie ein Anker für die Vorzugskonformation und lässt dem Molekül wenig Spielraum, um sich konformell anders anzuordnen. Die TBS-Schutzgruppe verstärkt diesen Effekt noch zusätzlich.

Tabelle 7: YAMAMOTO-Aldolreaktion mit den Aldehyden **92** und **95** und dem Ester **54**. Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bzw. $0\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h.



Eintrag	R^2	Temperatur	Ausbeute	Selektivität (7,8- <i>syn</i> ,8,9- <i>syn</i> - 96/97 :7,8- <i>anti</i> ,8,9- <i>syn</i> - 96/97)
1a	MOM	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	69%	5.9:1
1b		$0\text{ }^\circ\text{C}$	33%	1.5:1
2a	TBS	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	62%	$>10:1$
2b		$0\text{ }^\circ\text{C}$	90%	6:1

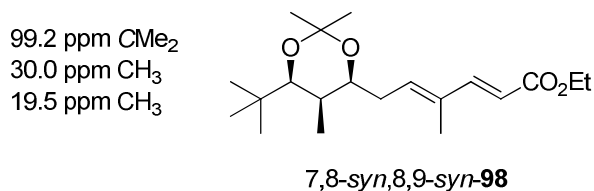
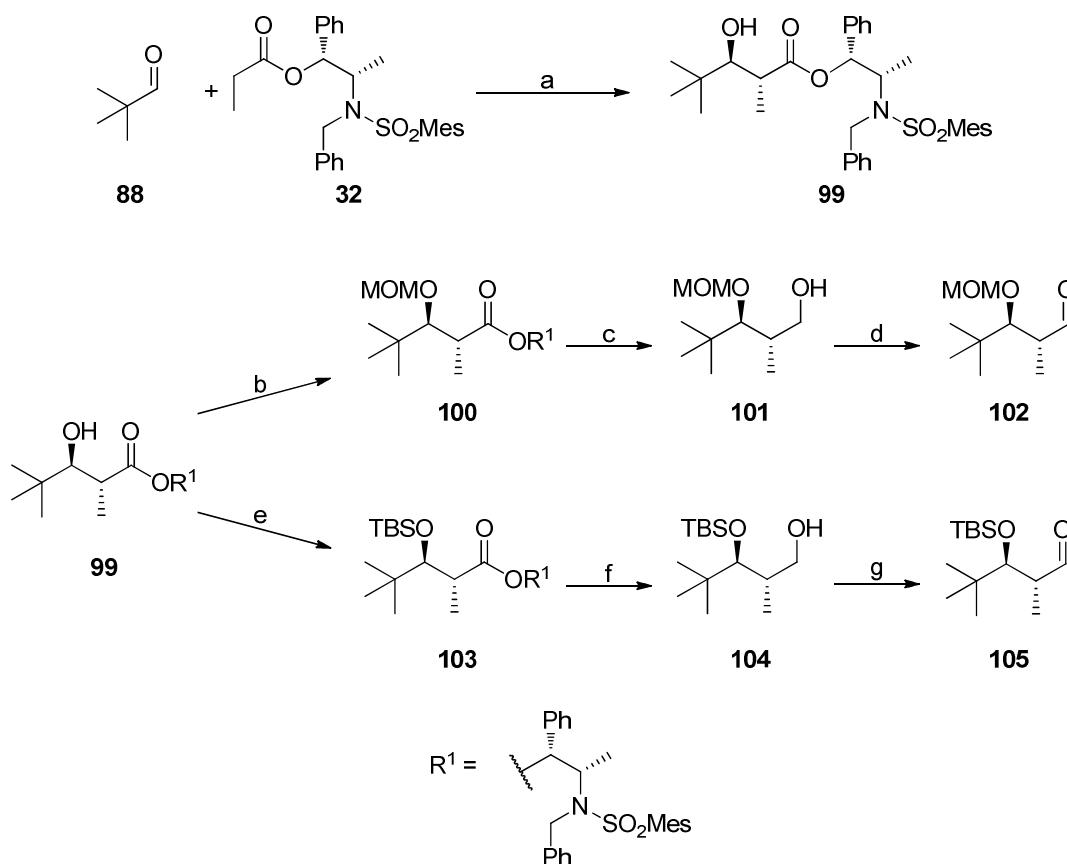


Abbildung 18: ¹³C-NMR-Daten des Acetonids 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**98**.

Wiederum wurden auch die 2,3-*anti*-Aldehyde **102** und **105** in der Aldolreaktion eingesetzt. Die Synthese erfolgte ausgehend von Pivaldehyd (**88**), welcher in einer *anti*-MASAMUNE-Aldolreaktion umgesetzt wurde.²⁰ Über die bekannten weiteren Schritte wurden die Aldehyde **102** und **105** erhalten (Schema 31).

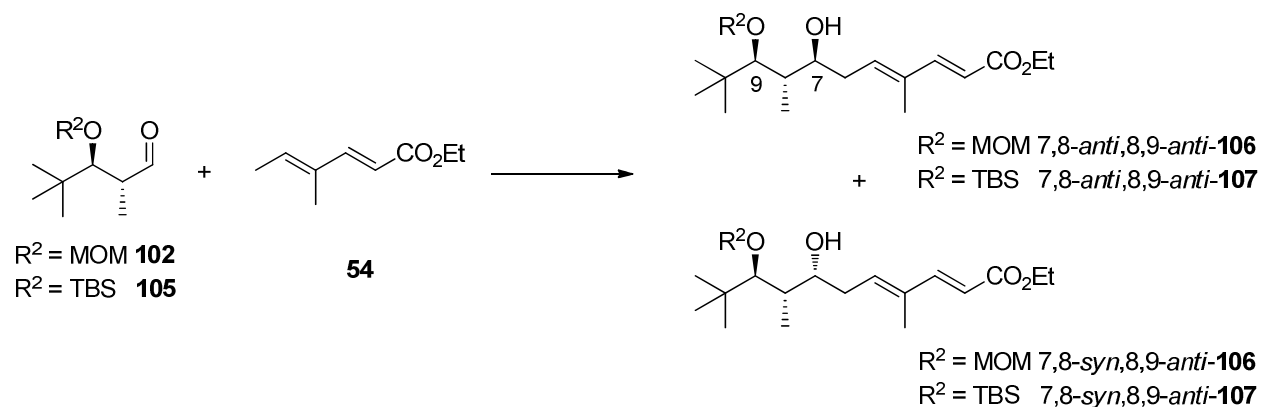


Schema 31: Synthese der Aldehyde **102** und **105** über eine *anti*-MASAMUNE-Aldolreaktion mit Pivaldehyd (**88**). Bedingungen: a) (cy)₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 16 h, 85%; b) MOMCl, ^tPr₂NEt, RT, 7 d, 85%; c) DIBAL-H, -78 °C, 3 h, 85%; d) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 75 min, 83%; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 96%; f) DIBAL-H, -78 °C, 2 h, 99%; g) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 90 min, 99%.

Die Aldehyde **102** und **105** wurden mit dem Ester **54** unter den bekannten Bedingungen umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Mit beiden Aldehyden bildete sich als Hauptprodukt das 7,8-*syn*,8,9-*anti*-Diastereomer. Die sehr guten Selektivitäten lassen

sich durch den bereits beschriebenen Übergangszustand **D** (*Schema 25*) erklären, welcher das Felkin-1,3-*anti*-Diastereomer bevorzugt. Auch hier zeigte sich der Einfluss der großen Seitenkette, die im Vergleich zu den anderen Seitenketten für die sehr guten Selektivitäten verantwortlich ist. In diesem Fall gab die MOM-Schutzgruppe etwas bessere Selektivitäten als die TBS-Gruppe.

Tabelle 8: YAMAMOTO-Aldolreaktion mit den Aldehyden **102** und **105** und dem Ester **54**. Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), -78 °C, 16 h.



Eintrag	R ²	Ausbeute	Selektivität (7,8- <i>syn</i> ,8,9- <i>anti</i> - 106 / 107 :7,8- <i>anti</i> ,8,9- <i>anti</i> - 106 / 107)
1	MOM	63%	>10:1
2	TBS	77%	7:1

Die Strukturaufklärung erfolgte für den TBS-geschützten Aldehyd über das Acetonid **108** und die relevanten ¹³C-NMR-Daten sind in *Abbildung 19* angegeben. Bei der Entschützung der MOM-Gruppe in 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**106** kam es zur Umacetalisierung und zur Bildung des Oxolans **109**. Zur Bestimmung der Stereochemie wurde auf die *vicinalen* Kopplungskonstanten im Sechsring zurückgegriffen. Dabei wurde die KARPLUS-Beziehung herangezogen.⁴⁴ Sie gibt Auskunft über die *vicinalen* Kopplungskonstanten in Abhängigkeit vom dihedralen Winkel zwischen zwei Protonen. Beträgt der Winkel 180° so ist die Kopplungskonstante ³*J* groß. Bei 90° ist die Kopplungskonstante ³*J* ~ 0 Hz. Dazwischen verläuft die Kurve parabelförmig. Da Sechsringe konformativ fixiert sind, lässt sie sich hier

⁴⁴ M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871.

besonders gut anwenden. Protonen im Sechsring können drei relative Beziehungen zueinander besitzen:⁴⁵

- axial/axial \rightarrow dihedraler Winkel $\sim 180^\circ \rightarrow {}^3J = 7-12$ Hz
- axial/äquatorial \rightarrow dihedraler Winkel $\sim 60^\circ \rightarrow {}^3J = 2-5$ Hz
- äquatorial/äquatorial \rightarrow dihedraler Winkel $\sim 60^\circ \rightarrow {}^3J = 2-5$ Hz [oft c) < b)]

In *Abbildung 19* sind die beiden möglichen Produkte gezeigt. Für das *all-S*-Produkt 7,8-*anti*,8,9-*anti*-**109** könnten sich alle Reste im Sessel äquatorial anordnen. Alle Protonen stehen axial und die dihedralen Winkel betragen alle 180° . Für das andere Diastereomer 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**109** könnten im Sessel nur der *tert*-Butylrest oder die Esterkette äquatorial stehen. Das Molekül liegt nicht in der Sesselkonformation, sondern in der Twistbootkonformation vor. Dadurch verkleinern sich die dihedralen Winkel der *vicinalen* Protonen und die Kopplungskonstanten werden kleiner. In *Abbildung 19* sind die relevanten Kopplungskonstanten gezeigt. Die gemessenen Kopplungskonstanten passen nur, wenn die Verbindung **109** die absolute 7*R*,8*S*,9*S*-Konfiguration besitzt.

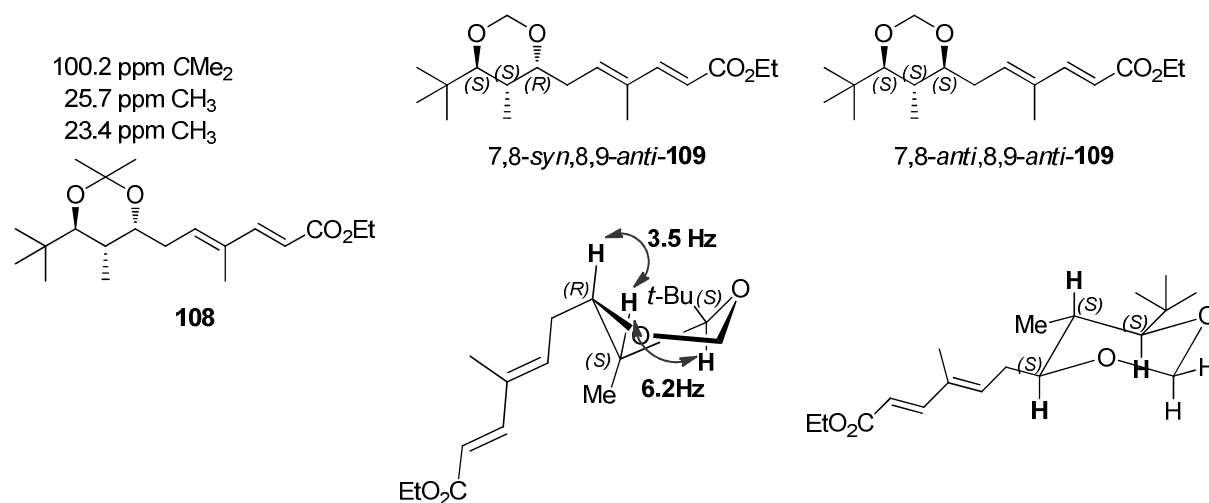


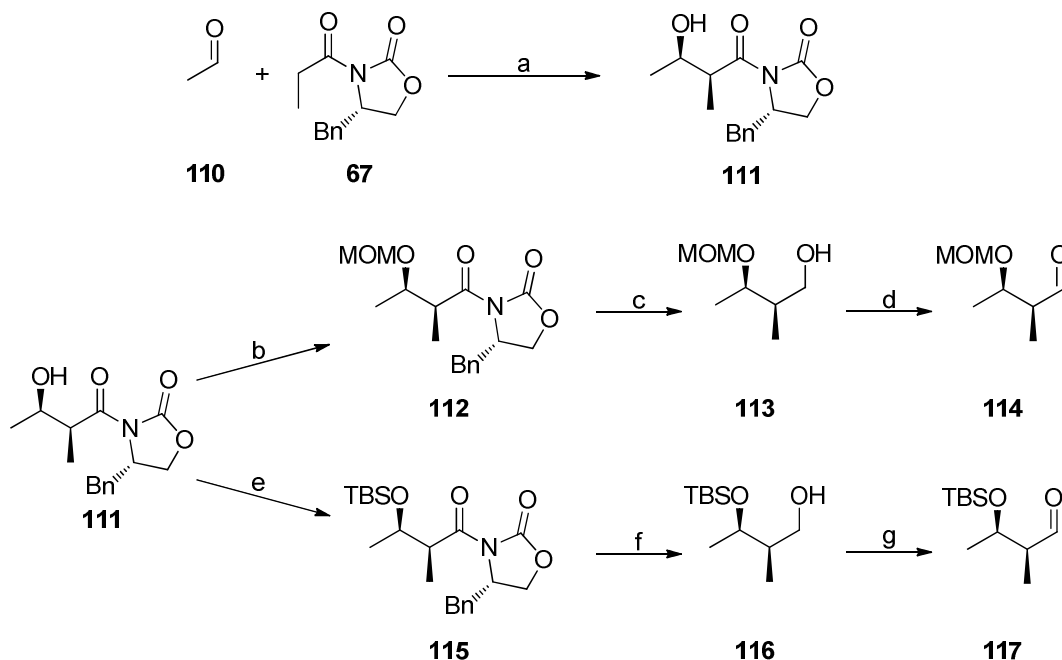
Abbildung 19: ^{13}C -NMR-Daten des Acetonids 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**108** und Bestimmung der relativen Anordnung der Hydroxygruppen im Oxolan **109** über die Kopplungskonstanten.

4.3.3.3 Aldehyde-Derivate mit einem Methylrest an C-3

Um eine Aussage über den Einfluss der α -Methylgruppe machen zu können, wurden im Folgenden drei Typen getestet: 2,3-*syn*-Aldehyde, 2,3-*anti*-Aldehyde und Aldehyde ohne α -Methylgruppe. Als Testsystem wurden Aldehyde mit einem Methylrest an C-3 verwendet.

⁴⁵ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie* **2005**, 7. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, 111-117.

Begonnen wurde mit den 2,3-*syn*-Aldehyden **114** und **117**. Diese wurden ausgehend von Acetaldehyd (**110**) über das bekannt *syn*-EVANS-Aldolprodukt **111** synthetisiert.⁴⁶ Die Bedingungen sind in *Schema 32* angeben.



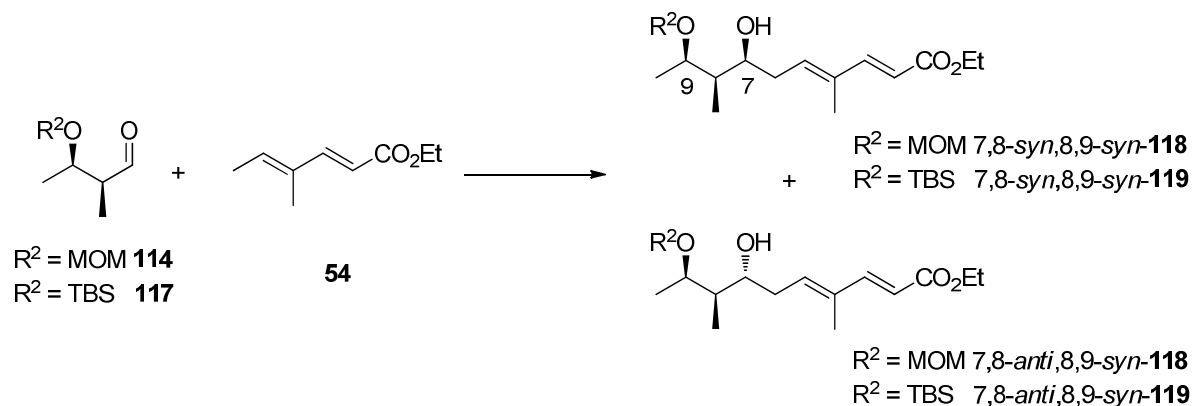
Schema 32: Synthese der Aldehyde **114** und **117** über eine *syn*-EVANS-Aldolreaktion mit Acetaldehyd (**110**). Bedingungen: a) *n*-Bu₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 16 h, 87%; b) MOMCl, ^tPr₂NEt, RT, 4 d, 91%; c) LiBH₄, Et₂O, 0 °C → RT, 16 h, 87%; d) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 72%; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 97%; f) LiBH₄, Et₂O, 0 °C → RT, 16 h, 35%; g) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 77%.

Die Aldehyde **114** und **117** wurden zusammen mit dem Ester **54** unter Standardbedingungen umgesetzt. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 9* zu finden. Wie nach dem Modell und den bisherigen Ergebnissen zu erwarten, wurde auch hier das 7,8-*syn*,8,9-*syn*-Produkt als Hauptdiastereomer gebildet. Das Diastereomerenverhältnis war im Vergleich zu den auf Pivaldehyd basierenden geringer, was sich auf die sterisch weniger anspruchsvolle Methylgruppe zurückführen ließ.

Die Zuordnung der Diastereomere erfolgte wie bisher über die Bildung der Acetonide. Die charakteristischen ¹³C-NMR-Daten der Acetonide **120** sind in *Abbildung 20* angegeben.

⁴⁶ D.A. Evans, M. DiMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2476-2478.

Tabelle 9: YAMAMOTO-Aldolreaktion mit den Aldehyden **114** und **117** und dem Ester **54**. Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), -78 °C, 16 h.



Eintrag	R ²	Ausbeute	Selektivität (7,8- <i>anti</i> ,8,9- <i>syn</i> - 118/119 :7,8- <i>syn</i> ,8,9- <i>syn</i> - 118/119)
1 ^a	MOM	72%	1:3.2
2	TBS	89%	1:1.9

^a inklusiver geringer Mengen (Z)-Isomer

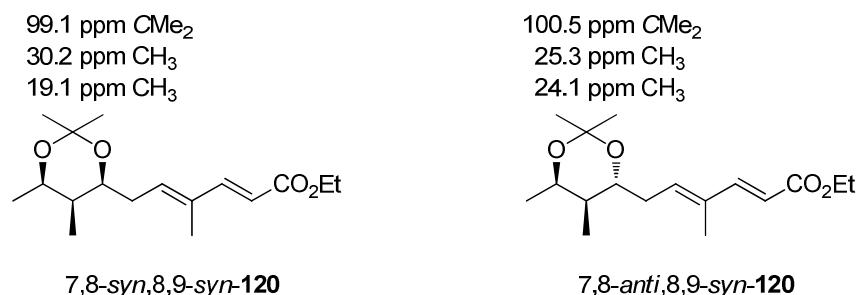
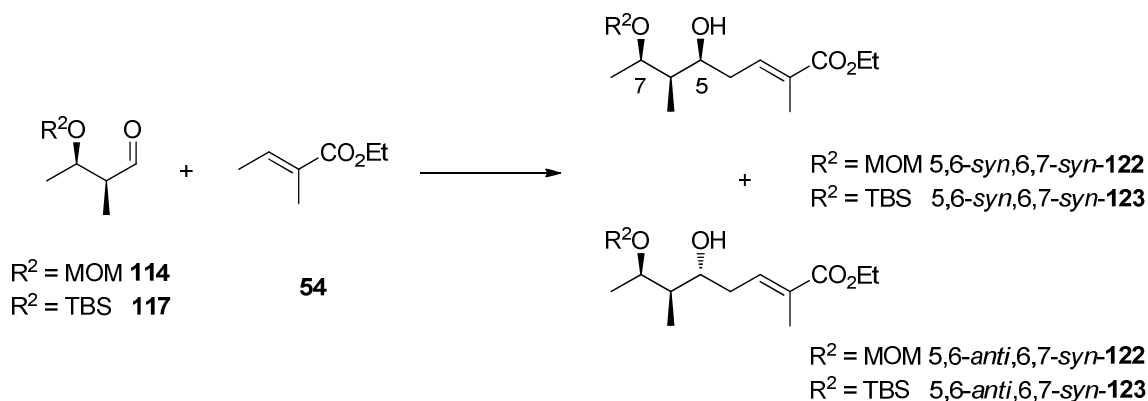


Abbildung 20: ¹³C-NMR-Daten der Acetonide 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**120** und 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**120**.

Die Aldehyde **114** und **117** wurden auch mit Ethyltiglat (**121**) umgesetzt, um den Einfluss eines kürzeren Enolates zu prüfen. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 10* zusammengefasst. Die Zahl der vinylogenen Einheiten im Ester bewirkte keinen großen Einfluss auf die Selektivität. Mit TBS als Schutzgruppe war das Diastereomerenverhältnis etwas besser, während bei MOM der umgekehrte Effekt zu beobachten war.

Die Bestimmung der Stereochemie an C-5 erfolgte über das Acetonid **124** und den Vergleich der Alkohole. In *Abbildung 21* sind die relevanten ¹³C-Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

Tabelle 10: YAMAMOTO-Aldolreaktion mit den Aldehyden **114** und **117** und Ethyltiglat (**54**). Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), -78 °C, 16 h.



Eintrag	R ²	Ausbeute	Selektivität
			(5,6- <i>anti</i> ,6,7- <i>syn</i> - 122 / 123 :5,6- <i>syn</i> ,6,7- <i>syn</i> - 122 / 123)
1	MOM	72%	1:2.7
2	TBS	80%	1:2.4

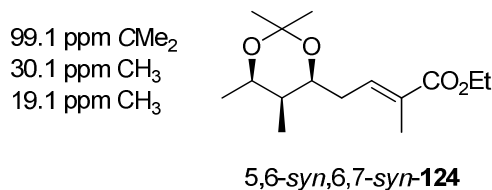
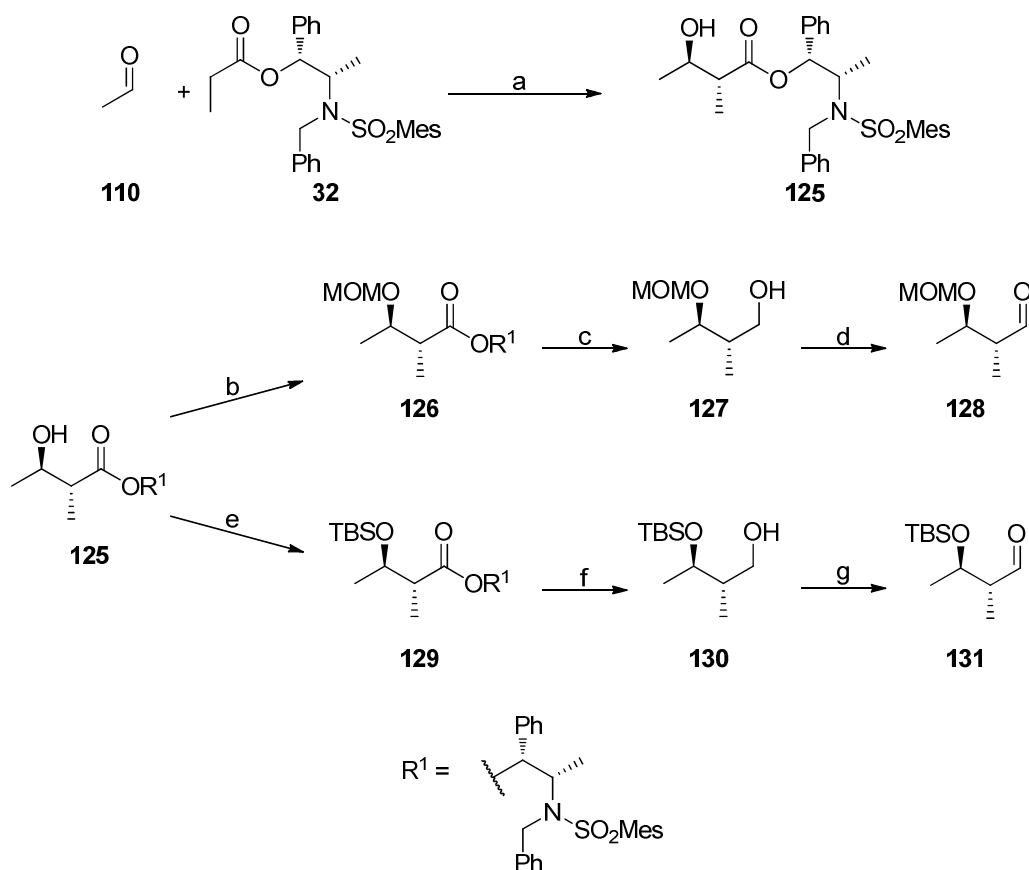


Abbildung 21: ¹³C-NMR-Daten des Acetonids 5,6-*syn*,6,7-*syn*-**124**.

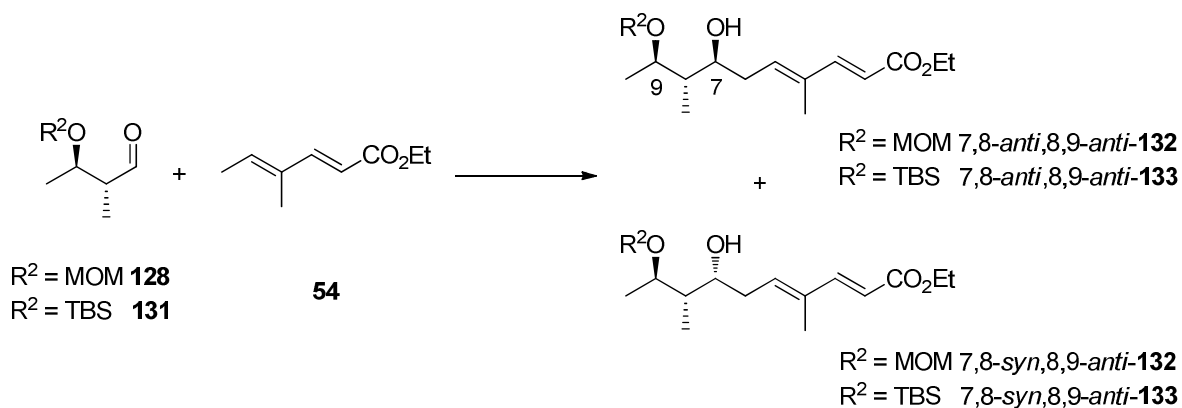
Als nächstes sollten die 2,3-*anti*-Aldehyde **128** und **131** synthetisiert und in der YAMAMOTO-Aldolreaktion eingesetzt werden. Die Synthese erfolgte über eine *anti*-MASAMUNE-Aldolreaktion mit Acetaldehyd (**110**) (*Schema 33*). Die MOM- bzw. TBS-Schützung des Alkohols, Reduktion mit DIBAL-H und Oxidation mit DMP ergaben die Aldehyde **128** und **131**.

Die Ergebnisse der Aldolreaktionen sind in *Tabelle 11* zusammengefasst. Das 7,9-*anti*-Diastereomer bildete wie zu erwarten das Hauptprodukt der Reaktion der Aldehyde **128** und **131** mit dem Ester **54**. Der geringe sterische Anspruch der Methylgruppe sollte auch hier der Grund für die niedrigere Selektivität sein.



Schema 33: Synthese der Aldehyde **128** und **131** über eine *anti*-MASAMUNE-Aldolreaktion mit Acetaldehyd (**110**). Bedingungen: a) $(cy)_2BOTf$, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h, 94%; b) $MOMCl$, iPr_2NEt , RT, 7 d, 98%; c) DIBAL-H, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 92%; d) DMP, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , RT, 75 min, 38%; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h, 99%; f) DIBAL-H, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h, 99%; g) DMP, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 92%.

Tabelle 11: YAMAMOTO-Aldolreaktion mit den Aldehyden **128** und **131** und dem Ester **54**. Bedingungen: a) i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h.



Eintrag	R^2	Ausbeute	Selektivität
			(7,8- <i>syn</i> ,8,9- <i>anti</i> - 132 / 133 :7,8- <i>anti</i> ,8,9- <i>anti</i> - 132 / 133)
1	MOM	87%	2.3:1
2	TBS	79%	2:1

Die Diastereomere wurden zur Strukturaufklärung entschützt und in die Acetonide 7,8-*anti*,8,9-*anti*-**134** und 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**134** überführt. Bis zur Synthese der Acetonide waren zwei Verbindungen zu erkennen. Im NMR-Spektrum der Acetonide waren drei Signalsätze zu sehen. Zur genaueren Analyse wurden die beiden Diastereomere getrennt, einzeln entschützt und zum Acetonid umgesetzt. Beim Hauptisomer kam es dabei wieder zu einem doppelten Signalsatz. Beim zweiten Isomer konnte diese Beobachtung nicht gemacht werden. Es wurde vermutet, dass der doppelte Signalsatz durch ein nicht eindeutiges Konformer des 7,8-*syn*,8,9-*anti*-Diastereomers **134** entsteht. Dieses kann bei kleinen Resten R¹ vorkommen. Für die Acetonide war ein Wechsel des NMR-Lösungsmittels von Deuteriochloroform [CDCl₃] zu Deuterobenzol [C₆D₆] ausreichend, um zwei eindeutige Spektrensätze zu erhalten. Die ¹³C-NMR-Spektren bestätigten die Vermutung, dass es sich bei dem Hauptdiastereomer um die 7,9-*anti*-Verbindung handelte (Abbildung 22).

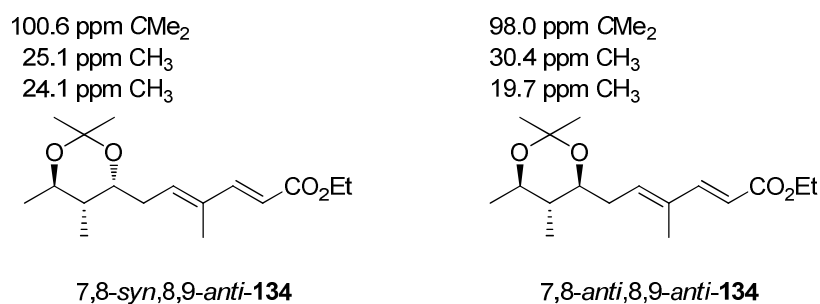
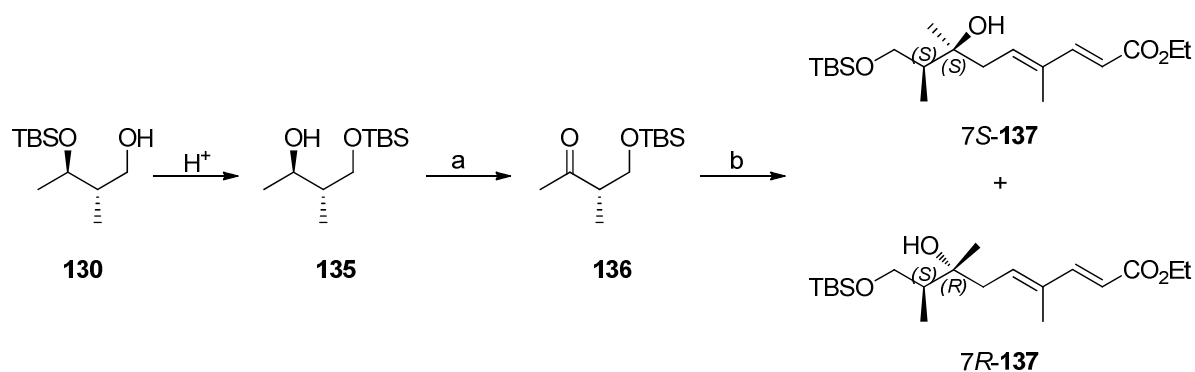


Abbildung 22: ¹³C-NMR-Daten der Acetonide 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**134** und 7,8-*anti*,8,9-*anti*-**134**.

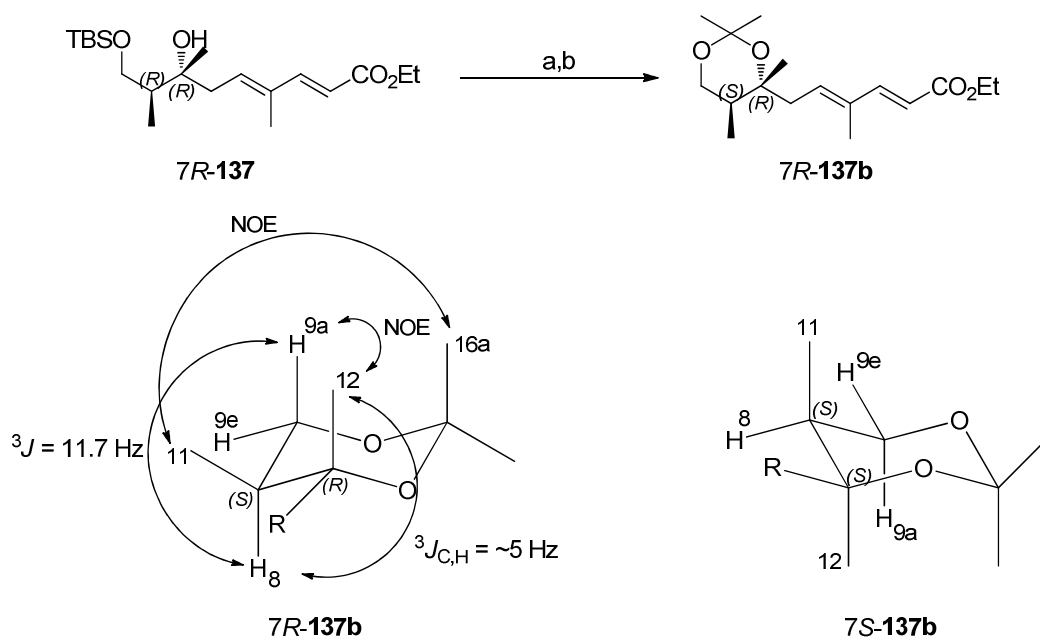
Beim Lagern des Alkohols **130** bildete sich eine zweite Verbindung **135**. Bei genauerer Analyse stellte sich heraus, dass die Silylgruppe vom sekundären auf den primären Alkohol gewandert war (Schema 34). Dieses fand voraussichtlich säurekatalysiert statt (z.B. Kieselgelreste). Der sekundäre Alkohol **135** wurde mit DMP zum Keton **136** oxidiert und dann mit dem Ester **54** unter Standardbedingungen in der YAMAMOTO-Aldolreaktion umgesetzt. Die Aldolprodukte 7*R*-**137** und 7*S*-**137** konnten in einem Diastereomerenverhältnis von 1:1.5 (7*R*-**137**:7*S*-**137**) und mit einer Ausbeute von 54% isoliert werden. Damit bildete sich das FELKIN-Produkt geringfügig bevorzugt. Als Nebenprodukt wurde auch das Aldolprodukt 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**133** (ca. 7%) gefunden, welches durch nicht vollständig abgetrennte Restmengen des primären Alkohols entstand.

Die Aufklärung der Konfiguration an C-7 gelang durch NMR-Experimente. Dafür wurde der primäre Alkohol 7*R*-**137** entschützt und das Acetonid 7*R*-**137b** gebildet (Schema 35). Als erstes Indiz konnte die große Kopplungskonstante ³J = 11.7 Hz zwischen H-9_a und H-8 dienen. Sie sprach für eine *antiperiplanare* Anordnung der beiden H-Atome wie sie in der

Sesselkonformation für **7R-137b** gegeben wäre. Weiterhin wurde die $^3J_{C,H}$ -Kopplungskonstante zwischen H-8 und H-12 bestimmt. Sie betrug ~ 5 Hz und deutete auf eine *trans*-Anordnung der beiden Substituenten hin. Dieses würde auch mit der *7R*-Konfiguration übereinstimmen. Um das Ergebnis abzusichern wurden noch NOE-Kontakte gemessen, die die räumliche Nähe der Wasserstoffatome widerspiegeln. Die wichtigsten Kontakte sind in *Schema 35* eingezeichnet, so passte der NOE-Kontakt zwischen H-11 und H-16_a nur zu **7R-137b**.

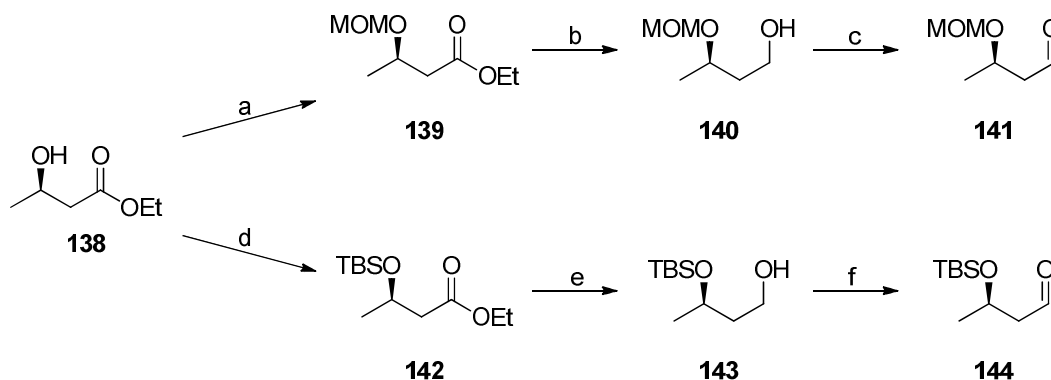


Schema 34: Bildung, Oxidation und folgende YAMAMOTO-Aldolreaktion von Alkohol **135** mit dem Ester **54**. Bedingungen: a) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 64%; b) i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), -78 °C, 16 h, 54% (inklusive ca. 7% von *7,8-syn,8,9-anti-133*).



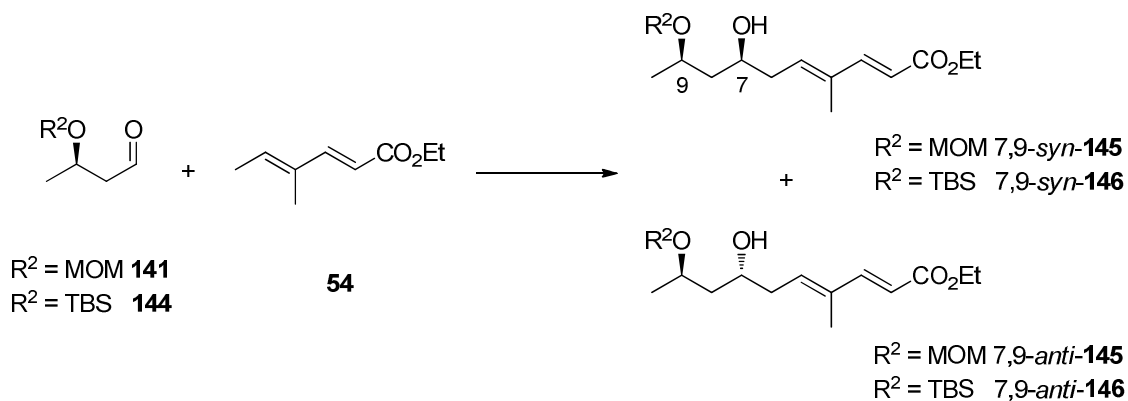
Schema 35: Auswertung der NMR-Experimente zu Bestimmung der Konfiguration an C-7 des tertiären Alkohols **137**. Bedingungen: a) TBAF·3H₂O, THF, 0 °C, 1 h, 46%; b) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 1.5 h, 64%.

Abschließend sollten auch die Aldehyde **141** und **144** ohne α -Methylgruppe getestet werden. Die Synthese ausgehend von (*R*)-3-Hydroxy-Butansäureethylester (**138**) ist in *Schema 36* gezeigt. Die geringen Ausbeuten der Aldehyde waren wahrscheinlich auf deren hohe Flüchtigkeit zurückzuführen.



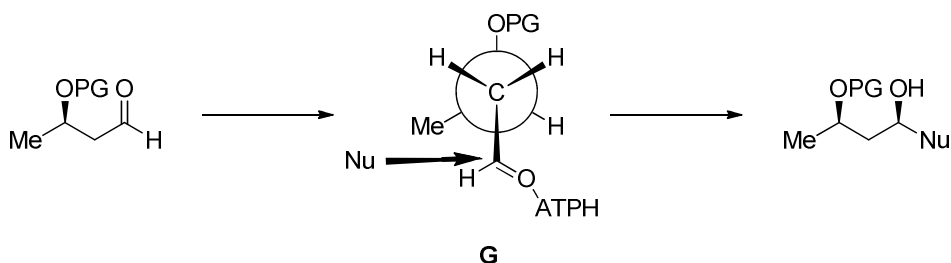
Schema 36: Synthese der Aldehyde **141** und **144** ausgehend von (*R*)-3-Hydroxy-Butansäureethylester (**138**). Bedingungen: a) MOMCl, i Pr₂NEt, RT, 16 h, 95%; b) DIBAL-H, -78 °C → -50 °C, 5 h, 70%; c) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 51%; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2.5 h, 95%; e) DIBAL-H, -78 °C → -50 °C, 5 h, 75%; f) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 75 min, 38%.

Tabelle 12: YAMAMOTO-Aldolreaktion mit den Aldehyden **141** und **144** und dem Ester **54**. Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), -78 °C, 16 h.



Eintrag	R ²	Ausbeute	Selektivität (7,9-syn-145/146:7,9-anti-145/146)
1	MOM	56%	1.6:1
2	TBS	79%	3:1

Die Aldehyde **141** und **144** wurden in die YAMAMOTO-Aldolreaktion mit Ester **54** eingesetzt. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 12* zusammengestellt. Als Hauptprodukte wurden die 7,9-*syn*-Diastereomere und damit die nach dem Modell in *Schema 24* unerwarteten Produkte gebildet. Eine mögliche Erklärung ist, dass auch hier nicht die Methylgruppe der größte Rest in β -Position ist, sondern die Alkoxygruppe, welche dann die *antiperiplanare* Position einnehmen würde. Dieses würde zu dem in *Schema 37* gezeigten Übergangszustand führen, in dem es zwar zur Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe und dem Aldehyd-Proton kommt, diese aber aufgrund der geringen Größe der Methylgruppe nicht so stark ausgeprägt sein sollten. Dieses würde auch die bessere Selektivität mit der TBS-Schutzgruppe erklären. Außerdem sind die Wechselwirkungen zwischen dem ATPH-Liganden auf dem Aldehyd und dem Wasserstoff am geringsten.



Schema 37: Postulierter Übergangszustand für die Bildung des 1,3-*syn*-Diastereomers.²⁴

Die Strukturaufklärung erfolgte wieder über die Bildung der Acetonide **147**. Die charakteristischen chemischen Verschiebungen im ^{13}C -NMR sind in *Abbildung 23* angegeben.

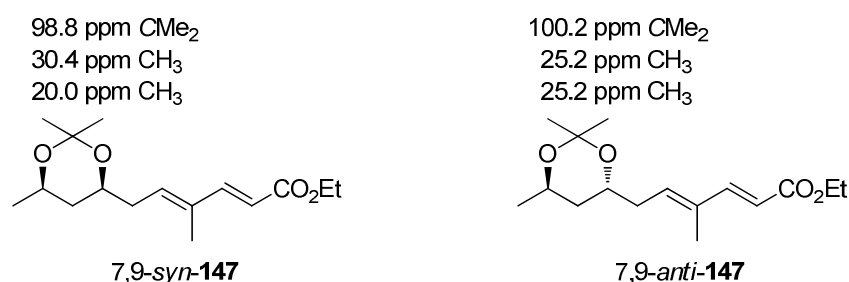


Abbildung 23: Die ^{13}C -NR-Daten der Acetonide 7,9-*syn*-**147** und 7,9-*anti*-**147**.

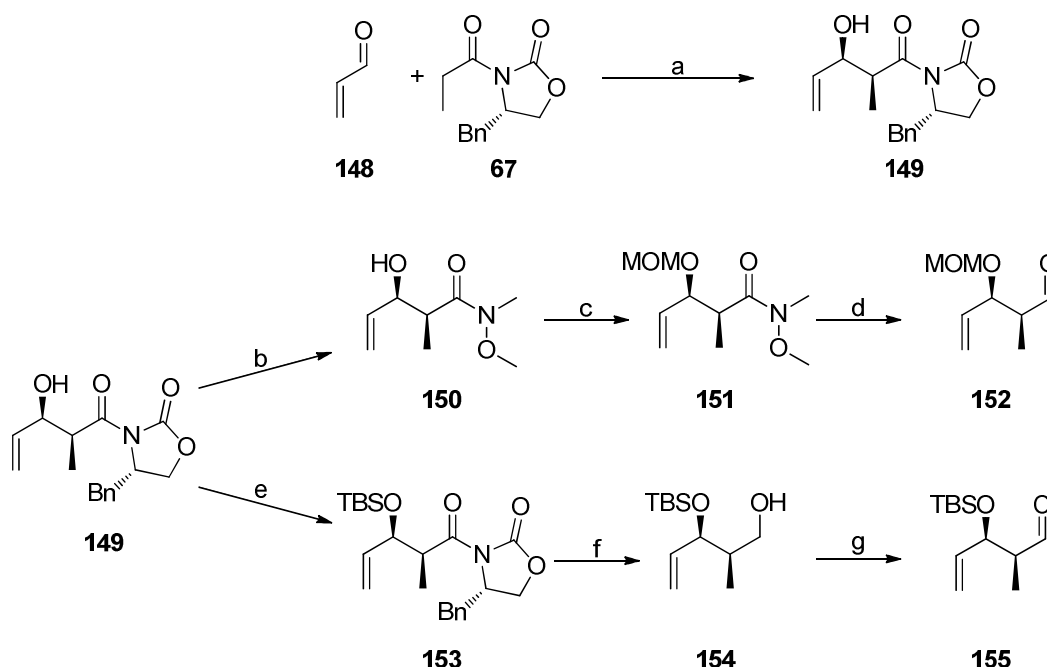
4.3.3.4 Aldehyde-Derivate mit einem terminalen Alken an C-3

Die Syntheseroute für das Ostfragment der Elansolide hätte auch über ein terminales Alken gehen können. Das Alken müsste dann in ein kupplungsfähiges (*Z*)-Derivat umgewandelt

werden. Um diese Option zu testen, wurde das *syn*-EVANS-Aldolprodukt mit Acrolein (**148**) gebildet. Der MOM-geschützte Aldehyd **152** wurde erhalten, indem das Auxiliar zum Weinrebamid **150** transamidiert und der Alkohol mit der MOM-Gruppe geschützt wurde. Die Reduktion des Amids lieferte Aldehyd **152**. Für die Synthese des TBS-Derivates wurde das Aldolprodukt **149** als TBS-Ether geschützt, zum Alkohol **154** reduziert und mit DMP zum Aldehyd **155** oxidiert (Schema 38).

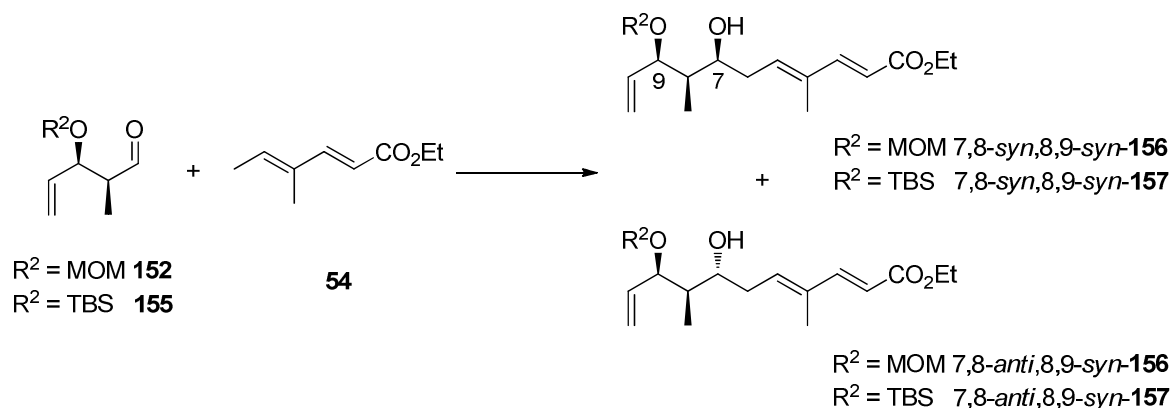
Die Ergebnisse der Aldolreaktion mit den Aldehyden **152** und **155** und dem Ester **54** sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Die Ausbeuten waren sehr gut und, wie nach den bisherigen Ergebnissen erwartet, wurde das *all-syn*-Diastereomer 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**157** als Hauptprodukt erhalten. Unter Verwendung der MOM-Schutzgruppe wurde nur ein 1:1-Gemisch erhalten. Dieser Befund limitierte leider die Möglichkeit, das Alken auf diesem Weg als Synthesealternative zu nutzen. Sollte die Route über das Alkin nicht realisierbar sein, müssten ggf. Alternativen zur Synthese des funktionalisierten Alkens gefunden werden.

Für die Zuordnung der Stereochemie konnte auf die Arbeiten zu *seco*-Elansolid R zurückgegriffen werden, da 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**49** dort schon synthetisiert wurde. Die Gemische wurden entschützt und in die Acetonide **49** überführt. Zur Vollständigkeit sind die wichtigsten ¹³C-Signale der Acetonide in Abbildung 24 angegeben.



Schema 38: Synthese der Aldehyde **152** und **155** über eine *syn*-EVANS-Aldolreaktion mit Acrolein (**148**). Bedingungen: a) *n*-Bu₂BOTf, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 3 h, 76%; b) *N,O*-Dimethylhydroxylamin·HCl, AlMe₃, THF, -30 °C → 0 °C, 2 h, 46%; c) MOMCl, ⁱPr₂NEt, RT, 8 d, 91%; d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 3.5 h, 81%; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 3.5 h, 72%; f) LiBH₄, Et₂O, RT, 2 h, 71%; g) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 77%.

Tabelle 13: YAMAMOTO-Aldolreaktion mit den Aldehyden **152** und **155** und dem Ester **54**. Bedingungen: a) i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), -78 °C, 16 h.



Eintrag	R ²	Ausbeute	Selektivität
			(7,8- <i>syn</i> ,8,9- <i>syn</i> - 156 / 157 :7,8- <i>anti</i> ,8,9- <i>syn</i> - 156 / 157)
1	MOM	91%	1:1
2	TBS	90%	1.7:1

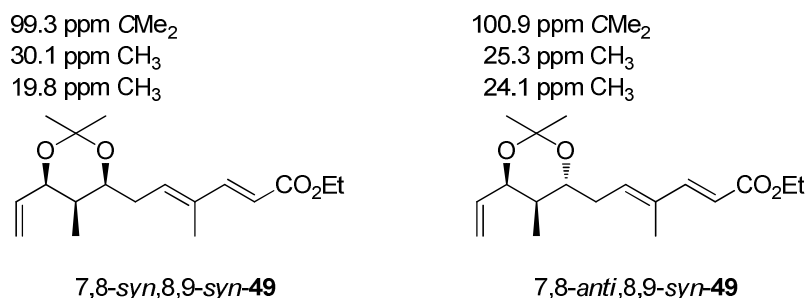
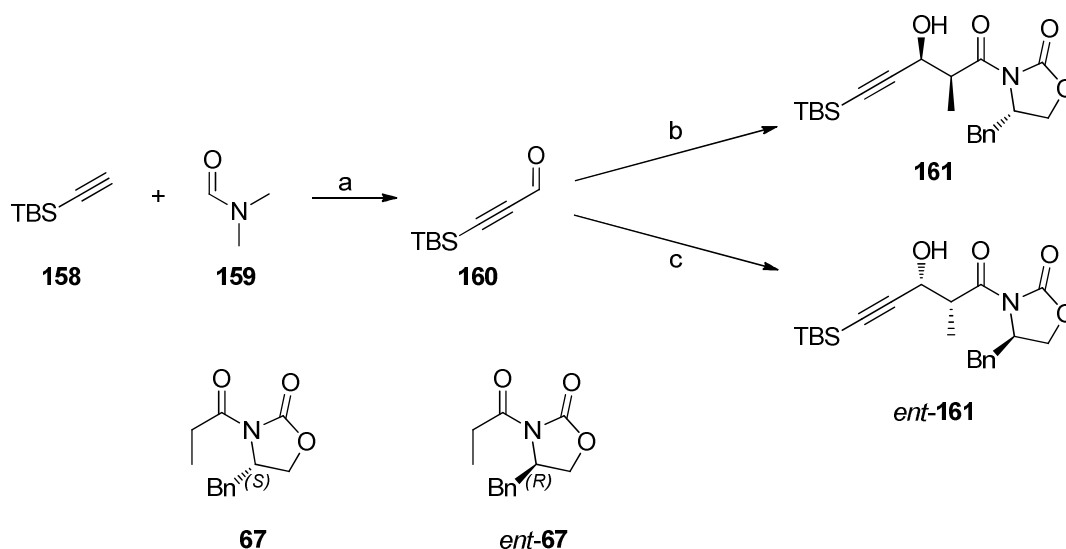


Abbildung 24: ¹³C-NMR-Daten der Acetonide 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**49** und 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**49**.

4.3.3.5 Aldehyd-Derivate mit Alkin-Resten an C-3

Die Synthesestrategie des Ostfragments der Elansolide ging vom Alkin als Rest R¹ aus. Nach den bisherigen Ergebnissen musste der Zugang über die YAMAMOTO-Aldolreaktion als kritisch bewertet werden. Bisher ergaben alle 2,3-*syn*-Aldehyde als Hauptprodukt das unerwünschte, zu erwartende *all-syn*-Diastereomer. In der Literatur fanden sich für diese Aldehyde keine bis mäßige Selektivitäten in nucleophilen Additionen und zwar zugunsten des FELKIN-Produktes.⁴⁷ Da das Alkin eine sehr schlanke Gruppe ist, könnten sich die Selektivitäten möglicherweise ändern. Es sollte daher das Alkin intensiv untersucht werden und die Studien dazu sind im Folgenden beschrieben.

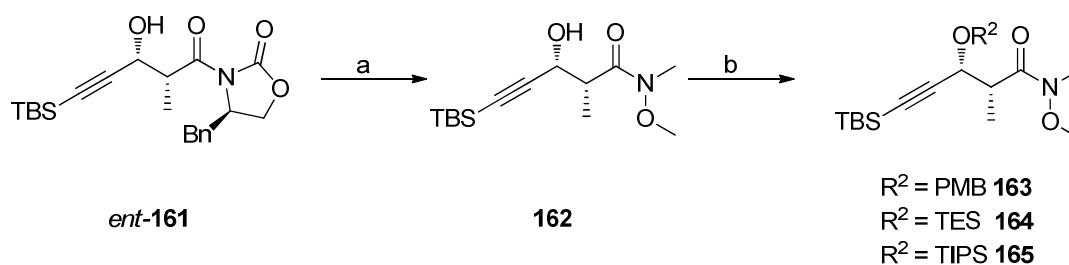
⁴⁷ a) J. Shao, J.S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3083-3085; M.G. Organ, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7847-7851; b) A.-F. Salit, C. Meyer, J. Cossy, B. Delouvrié, L. Hennequin, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6684-6697.



Schema 39: Die *syn*-Evans-Aldolreaktion mit Propionaldehyd **160**. Bedingungen: a) *n*-BuLi, THF, 0 °C → Δ, 1.5 h, 72%; b) *n*-Bu₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 16 h, 89%; c) *n*-Bu₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 16 h, 86%.

Die Synthese begann mit einer *syn*-EVANS-Aldolreaktion von 3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-propionaldehyd (**160**).²⁶ Der Aldehyd **160** wurde aus *N,N*-Dimethylformamid (**159**) und TBS-Acetylen (**158**) synthetisiert (*Schema 39*).⁴⁸ Die Aldolreaktion wurde sowohl mit propioniertem (*R*)- wie auch mit dem (*S*)-EVANS-Auxiliar durchgeführt.

Tabelle 14: Synthese des Weinrebamids **162** und Einführung der Schutzgruppen. Bedingungen: a) *N,O*-Dimethylhydroxylamin·HCl, AlMe₃, THF, -30 °C → 0 °C, 2 h, 74%; b) s. Tabelle.



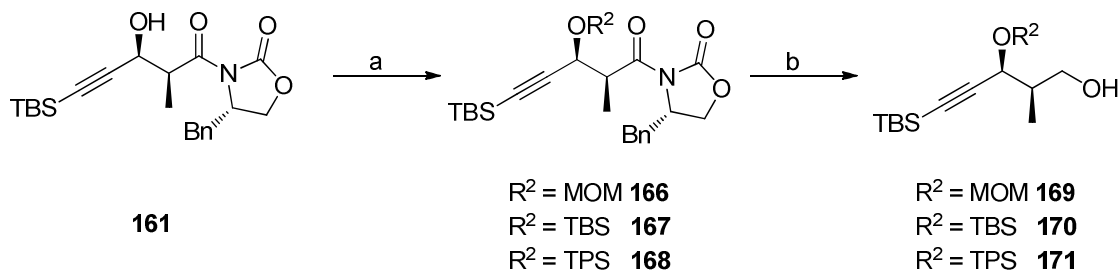
Eintrag	Nummer	R ²	Bedingungen	Ausbeute
1	163	PMB	PMB-Trichloracetimidat, CSA, CH ₂ Cl ₂ , RT, 5 d	81%
2	164	TES	TESOTf, 2,6-Lutidin, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 2.5 h	50%
3	165	TIPS	TIPSOTf, 2,6-Lutidin, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 3 h	99%

⁴⁸ G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *Gazzetta Chimica Italiana* **1989**, *10*, 527-532.

Das (*R*)-Derivat *ent*-**161** wurde in das Weinrebamid **162** überführt und dann PMB-, TES- bzw. TIPS-geschützt (Tabelle 14).

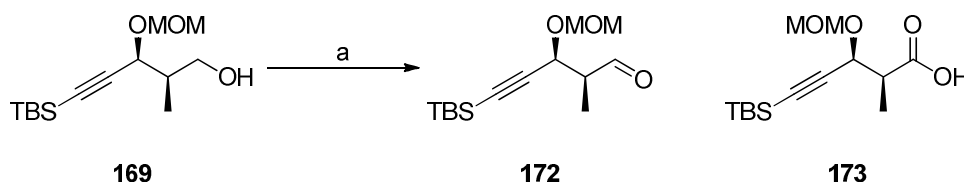
Das (*S*)-Derivat wurde MOM-, TBS- bzw. TPS-geschützt und anschließend zum Alkohol reduziert (Tabelle 15).

Tabelle 15: Synthese der Alkohole **169**, **170** und **171**. Bedingungen: a) + b) s. Tabelle.



Eintrag	Nummer	R ²	a) Schützung	b) Reduktion
1	166/169	MOM	MOMCl, ^t Pr ₂ NEt, CH ₂ Cl ₂ , RT, 6 d, 78%	LiBH ₄ , Et ₂ O, 0°C → RT, 2 h, 89%
2	168/171	TPS	TPSCl, Imidazol, DMF, RT, 5 d, 90%	LiBH ₄ , Et ₂ O, 0°C → RT, 2.5 h, 85%
3	167/170	TBS	TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 2 h, 95%	LiBH ₄ , Et ₂ O, 0°C → RT, 2 h, 75%

Tabelle 16: Oxidation des Alkohols **169** zum Aldehyd **172**.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	DMP (5.0 Äq.), NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 16 h	74% + 173
2	DMP (10.0 Äq.), NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 16 h	62% + 173
3	DMP (1.3 Äq.), NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 16 h	99%
4	TPAP, NMO, 4Å MS, CH ₂ Cl ₂ , RT, 1 h	65%
5	SO ₃ ·Py, DMSO, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 2.5 h	k.R.
6	(COCl) ₂ , DMSO, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 2.5 h	k.R.
7	IBX, DMSO, THF, RT, 24 h	80%

Die Synthese des Aldehyds **172** erfolgte ausgehend von Alkohol **169** über eine Oxidation. Die Oxidation mit DMP verlief anfangs nur mit geringen Ausbeuten und als Nebenprodukt wurde die Säure **173** isoliert. Es wurden unterschiedliche Oxidationsvorschriften getestet und die DMP-Äquivalente variiert (Tabelle 16). Die optimierte DMP-Oxidation mit geringem

Überschuss des Reagenzes lieferte das beste Ergebnis (*Eintrag 3*). Unter SWERN⁴⁹- und PARIKH-DOERING⁵⁰-Bedingungen fand keine Oxidation statt (*Einträge 5* und *6*). LEY-GRIFFITH-Bedingungen⁵¹ (*Eintrag 4*) lieferten moderate Ausbeuten und nur IBX⁵² als Oxidationsmittel ergab annähernd so gute Ausbeuten wie DMP (*Eintrag 7*).

Die Ergebnisse der YAMAMOTO-Aldolreaktion zwischen dem MOM-geschützten Aldehyd **172** und Ester **54** waren besonders interessant (*Tabelle 17*). So drehte sich die Selektivität unter Standardbedingungen im Vergleich zu den bisherigen Ergebnissen um und das 7,8-*anti*,8,9-*syn*-Diastereomer wurde als Hauptprodukt erhalten. Dieser Trend setzte sich mit steigender Reaktionstemperatur fort. Dieses Ergebnis war vor allem im Hinblick auf die Totalsynthese der Elansolide sehr erfreulich. Bei 50 °C ließ sich keine Selektivität mehr beobachten, da die Reaktionsgeschwindigkeit zu hoch ist. Bei steigenden Temperaturen traten außerdem mehr Nebenreaktionen auf und die Ausbeute sank (*Einträge 1-7*). Längere Reaktionszeiten lieferten dagegen besseren Ausbeuten (*Einträge 1/2, 4/5, 8/9*). Unter den Eintopfbedingungen (s. Kapitel **4.3.2**) stieg die Ausbeute, aber die Selektivität sank (*Eintrag 10*). Es gab keine Hinweise auf eine Racemisierung des α -Stereozyentrums des Aldehyds. Wurde Methylaluminium-bis(2,6-diphenylphenoxid) (**175**, MAPH)³⁰ anstelle von ATPH (**56**) verwendet, drehte sich die Selektivität zugunsten des Diastereomers 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**174** um (*Einträge 8* und *9*). MAPH (**175**) besitzt im Gegensatz zu ATPH (**56**) nur zwei 2,6-Diphenylphenol-Liganden und der sterische Anspruch ist nicht so ausgeprägt. Dieses spricht dafür, dass die Kombination aus schlanker Seitenkette und dem sterisch anspruchsvollen ATPH-Komplex für die Selektivitätsumkehr der Alkine verantwortlich war. Wurde der Aldehyd **172** unkomplexiert eingesetzt, fiel die Ausbeute wie von YAMAMOTO beschrieben stark ab und es kam zu Nebenreaktionen (*Eintrag 11*). Ein höherer Überschuss des Esters (5 Äq.) oder ATPH (5 Äq. für Aldehyd) lieferte keine höhere Ausbeuten.

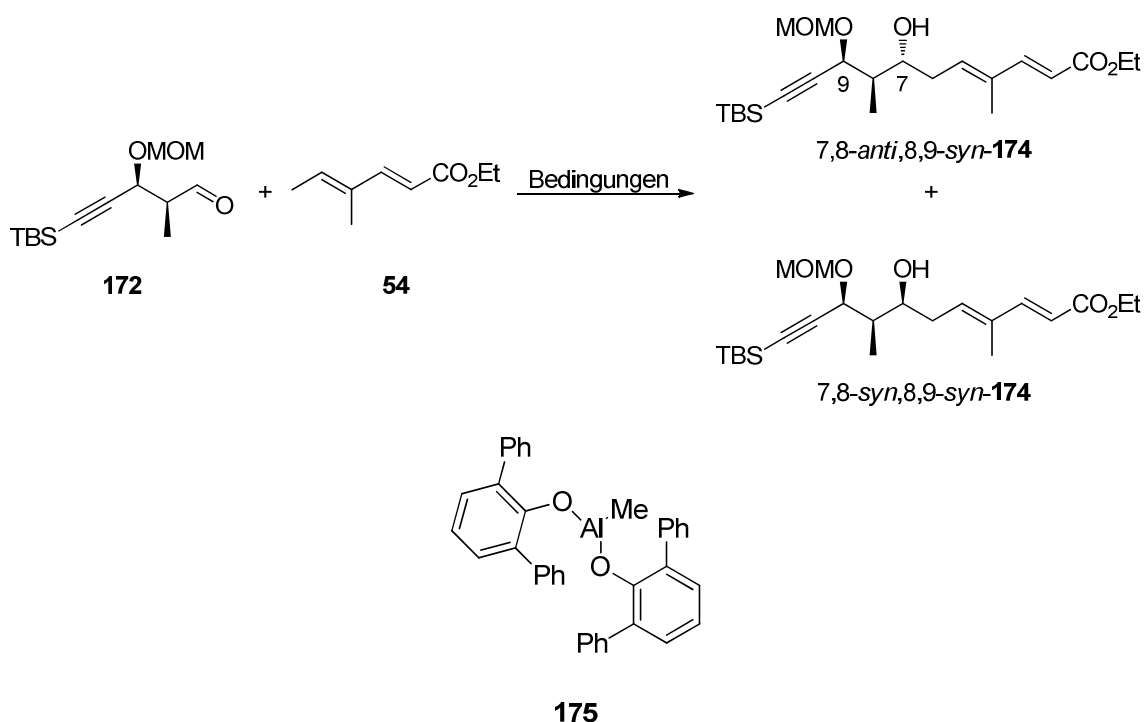
⁴⁹ K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

⁵⁰ J.R. Parikh, W.v.E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.

⁵¹ W.P. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1625-1627.

⁵² M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022.

Tabelle 17: Studien zur YAMAMOTO-Aldolreaktion zwischen Aldehyd **172** und Ester **54**. Standardbedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), Temperatur: s. Tabelle, Reaktionszeit: s. Tabelle; sonstige Änderungen: s. Text und Tabelle.



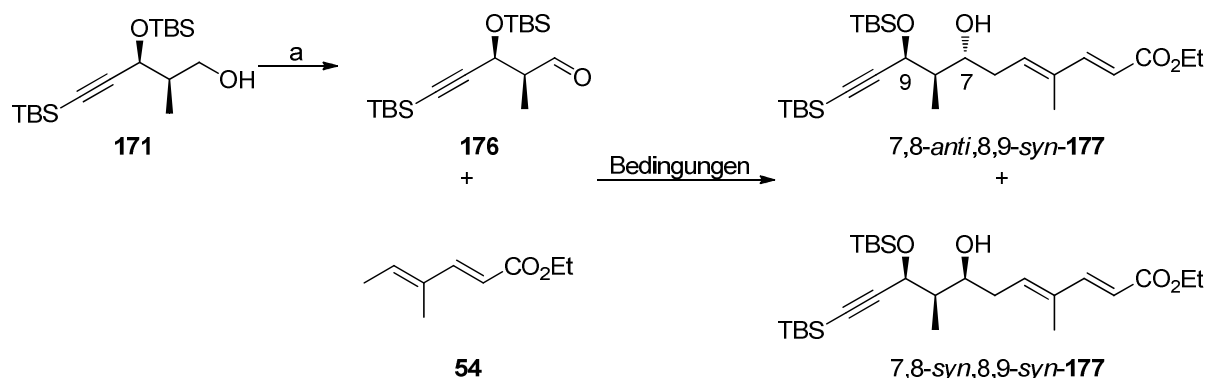
Eintrag	Bedingungen	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute	Selektivität (7,8-anti,8,9-syn-174:7,8-syn,8,9-syn-174)
1	Standard	-78 °C	105 min	51%	1.4:1
2	Standard	-78 °C	16 h	80%	1.4:1
3	Standard	-40 °C	75 min	65%	2.3:1
4	Standard	0 °C	75 min	45%	2.7:1
5	Standard	0 °C	16 h	61%	2.7:1
6 ^a	Standard	RT	16 h	58%	2.8:1
7 ^a	Standard	50 °C	2 h	77%	1:1
8	MAPH für Aldehyd	-78 °C	75 min	60%	1:2.3
9	MAPH für Aldehyd	-78 °C	16 h	84%	1:2.4
10	Eintopf-Variante	-78 °C	16 h	93%	1.2:1
11 ^a	Aldehyd unkomplexiert	-78 °C	90 min	18%	1:1.9

^a nicht identifizierte Nebenprodukte

Ähnliche Studien wurden mit dem TBS-geschützten Derivat durchgeführt. Der Alkohol **171** wurde mit DMP zum Aldehyd **176** oxidiert und dieser in der YAMAMOTO-Aldolreaktion eingesetzt. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 18* zusammengefasst. Die Reaktion konnte mit hoher Konstanz an Ausbeute und Selektivität reproduziert werden und lieferte als Hauptprodukt das 7,8-anti,8,9-syn-**177**-Diastereomer (*Einträge 1-3*). Mit steigender Temperatur sanken die Ausbeute und die Selektivität (*Einträge 4 und 5*). Außerdem kam es

zur Bildung eines Nebenproduktes, bei dem es sich nach den NMR-Daten wahrscheinlich um das *Z*-Isomer der trisubstituierten Doppelbindung handelte. Deutliches Indiz dafür war, dass H-5 stark verschoben war: $\delta = 5.37$ ppm gegenüber $\delta = 6.09/5.92$ ppm für die *E*-Verbindungen. Andere Signale im Bereich der Doppelbindung waren ebenfalls verschoben (z.B. H-6 und H-12). Theoretisch besteht auch die Möglichkeit, dass das Enolat nicht mit dem terminalen Ende angegriffen hat, sondern über die α oder γ -Position. Allerdings blieben die Dublizitäten der Signale erhalten, was eine andere Konstitution, die diese Reaktion zur Folge gehabt hätte, ausschließt. Theoretisch könnte der Aldehyd auch isomerisiert sein, wogegen allerdings die deutliche Verschiebung von H-5 und die geringen Verschiebungen im restlichen Molekül sprechen.

Tabelle 18: Studien zur YAMAMOTO-Aldolreaktion zwischen Aldehyd **176** und Ester **54**. Bedingungen: a) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 87%; b) i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), Temperatur: s. Tabelle, Reaktionszeit: 16 h; sonstige Änderungen: s. Text und Tabelle.



Eintrag	Bedingungen	Temperatur	Ausbeute	Selektivität (7,8- <i>anti</i> ,8,9- <i>syn</i> - 177 :7,8- <i>syn</i> ,8,9- <i>syn</i> - 177)
1	Standard	-78 °C	80%	3.2:1
2	Standard	-78 °C	80%	3.4:1
3	Standard	-78 °C	89%	3.2:1
4	Standard	0 °C	62% ^a	2:1
5	Standard	RT	41% ^b	2:1
6	AlMe ₃ für Aldehyd	-78 °C	k.R.	/
7	MAPH für Aldehyd	-78 °C	74%	3.4:1
8	Eintopf-Variante	-78 °C	70%	3.7:1

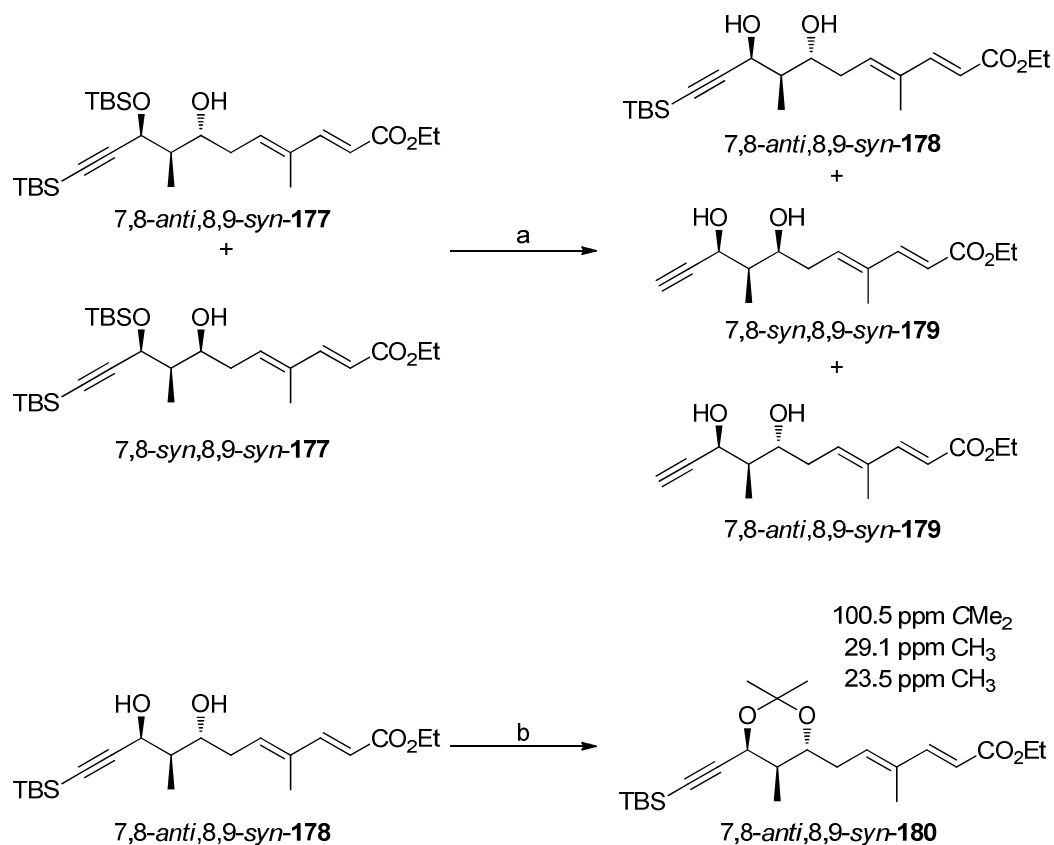
^a *Z*-Isomer davon ca. 15%

^b *Z*-Isomer davon ca. 50%

Wurde nur AlMe₃ als Lewis-Säure verwendet, fand keine Reaktion statt (*Eintrag 6*). MAPH führte in diesem Fall nicht zu einer veränderten Selektivität. Dieses sprach für den sterischen Einfluss der Schutzgruppe, da mit der MOM-Schutzgruppe wie beschrieben eine Umkehr der

Selektivität zu beobachten war (*Eintrag 7*). Die Eintopfreaktion führte zu leicht erhöhter Selektivität, dafür sank aber die Ausbeute (*Eintrag 8*).

Für die Strukturaufklärung wurden die Aldolprodukte *7,8-anti,8,9-syn-177* und *7,8-syn,8,9-syn-177* als Gemisch entschützt (*Schema 40*). Bei Zugabe von 2 Äq. TBAF·3H₂O wurde die Hydroxygruppe komplett entschützt, allerdings wurde beim *7,8-syn,8,9-syn-177*-Diastereomer auch die am Alkin gebundene TBS-Gruppe entfernt. Im Gegensatz dazu fand beim *7,8-anti,8,9-syn-178*-Diastereomers kaum Desilylierung statt. Auf diese Weise war eine Anreicherung des *7,8-anti,8,9-syn-178*-Diastereomers leicht möglich. Dieses Verfahren wurde deshalb für die folgende Synthese genutzt (s. Kapitel 4.4). Das Alkin *7,8-anti,8,9-syn-178* wurde in das Acetonid *7,8-anti,8,9-syn-180* überführt. Die ¹³C-NMR-Daten sind in *Schema 40* aufgeführt.

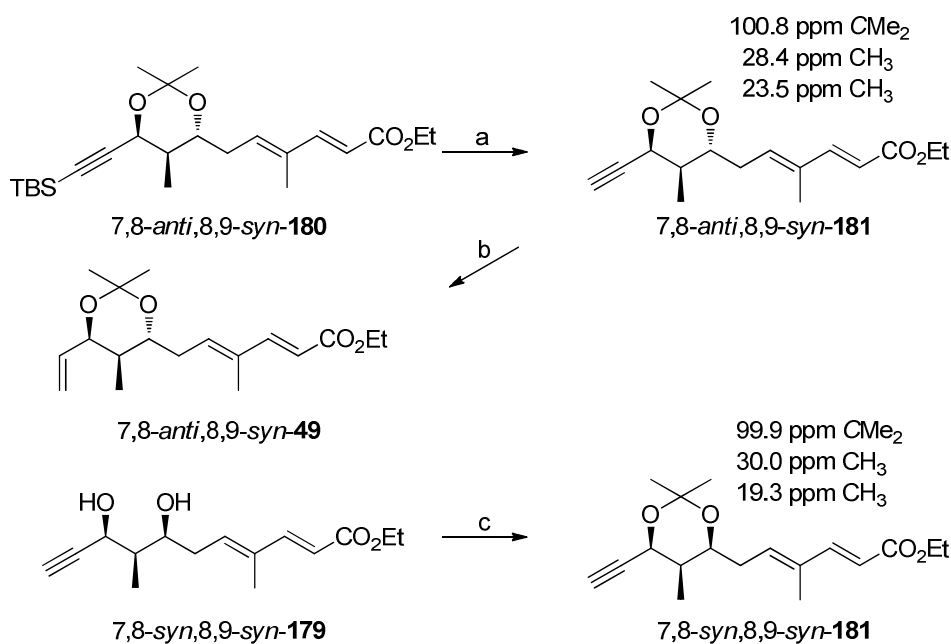


Schema 40: Entschützung von *7,8-anti,8,9-syn-177* und *7,8-syn,8,9-syn-177* und Synthese des Acetonids *7,8-anti,8,9-syn-180* mit den relevanten ¹³C-NMR-Daten. Bedingungen: a) TBAF·3H₂O (2 Äq.), THF, 0 °C, 2 h, **178**: 69%/92% in Bezug auf *7,8-syn,8,9-syn-177*, **179**: 17%; b) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 95%.

Wie für Alkine zu erwarten, waren die ¹³C-NMR-Daten nicht so eindeutig wie bei den bisherigen Beispielen. Dieses ist typisch für *sp*-hybridisierte Seitenketten.⁵³ Um das Ergebnis

⁵³ S.D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511-3515.

abzusichern, wurden zwei Wege eingeschlagen. Das Alkin 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**179** wurde in das Acetonid 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**181** überführt. Die ^{13}C -NMR-Daten sind in *Schema 41* angegeben und sind charakteristisch für *syn*-Diole. Zum anderen wurde das Alkin 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**180** von der gebundenen Silylgruppe entschützt und das resultierende Alkin 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**181** mit LINDLAR-Katalysator/ H_2 zu der bekannten Verbindung 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**49** hydriert (*Schema 41/Abbildung 24*). Die NMR-Daten beider Proben stimmten überein.

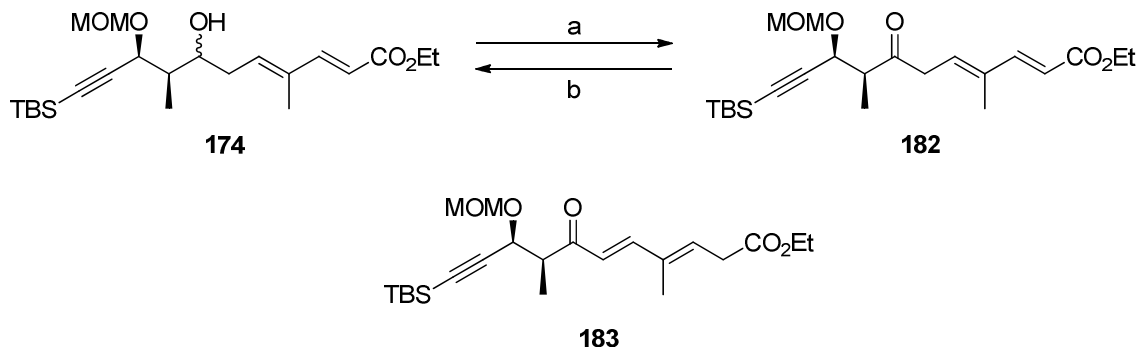


Schema 41: Acetonid-Synthese von 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**181** mit den relevanten ^{13}C -NMR-Daten, sowie die Entschützung von 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**180** mit darauffolgender LINDLAR-Hydrierung zu 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**49**. Bedingungen: a) TBAF·3H₂O, THF, 0 °C, 25 min, 96%; b) LINDLAR-Katalysator (3 mol%), H₂, CH₂Cl₂, RT, 105 min, 75% und Alkin **181** 25%; c) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 85%.

Die YAMAMOTO-Aldolreaktion mit den Alkinen gab also das gewünschte *anti*-Diastereomer als Hauptprodukt. Ein Teil des Materials ging allerdings als *all-syn*-Diastereomer verloren. Eine Oxidations/Reduktionssequenz sollte die Ausbeute für das 7,9-*anti*-Isomer verbessern. Dafür wurde 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**174** mit DMP zu **182** oxidiert (*Tabelle 19*). Bei der Oxidation kam es zur Umlagerung der Doppelbindungen und zur Bildung von Dion **183**. Ohne Zugabe von NaHCO₃ konnte diese Nebenreaktion verlangsamt werden. Unter neutralen LEY-GRIFFITH-Bedingungen⁵¹ fand keine Reaktion statt. Die Isomerisierung trat auch bei den folgenden Reduktionen auf. Die Reduktionsbedingungen sind in *Tabelle 19* aufgeführt. Es lässt sich festhalten, dass entweder das falsche Diastereomer als Hauptprodukt gebildet wurde, keine Reaktion stattfand oder es zur Zersetzung kam. Für einige Reduktionsbedingungen hätte eine freie β -Hydroxygruppe das Ergebnis verbessern können

(Einträge 1 und 6). Dafür hätte aber selektiv oxidiert werden müssen und erst dann hätte die Schutzgruppe entfernt werden können. Aufgrund der Isomerisierung wurde dieses aber nicht als sinnvoll erachtet und diese Sequenz weiterverfolgt.

Tabelle 19: Oxidation und Reduktion von 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**174**. Bedingungen: a) DMP, CH₂Cl₂, RT, 2 h; b) s. Tabelle.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute ^d	Selektivität <i>anti:syn</i>
1	Me ₄ NB(OAc) ₄ , MeCN, AcOH	k.R. ^a	/
2	NaBH ₄ , CeCl ₃ , MeOH, 1.5 h, -20 °C	81%	1:2
3	LiBH ₄ , Et ₂ O, -20 °C, 1.5 h	46%	1:6
4	(<i>S</i>)-CBS-Methyl, BH ₃ ·Me ₂ S, -60 °C → -40 °C, 16 h	/	<i>syn</i> ^b
5	(<i>R</i>)-CBS-Methyl, BH ₃ ·Me ₂ S, -60 °C → -40 °C, 16 h	/	<i>syn</i> ^b
6	Sml ₂ , THF, MeOH, 0 °C → RT	k.R. ^a	/
7	<i>L</i> -Selectrid, THF, -78 °C → -60 °C	Zersetzung ^c	/
8	DIBAL-H, THF, -78 °C → -60 °C	Zersetzung ^c	/

^a β-Alkohol nicht geschützt

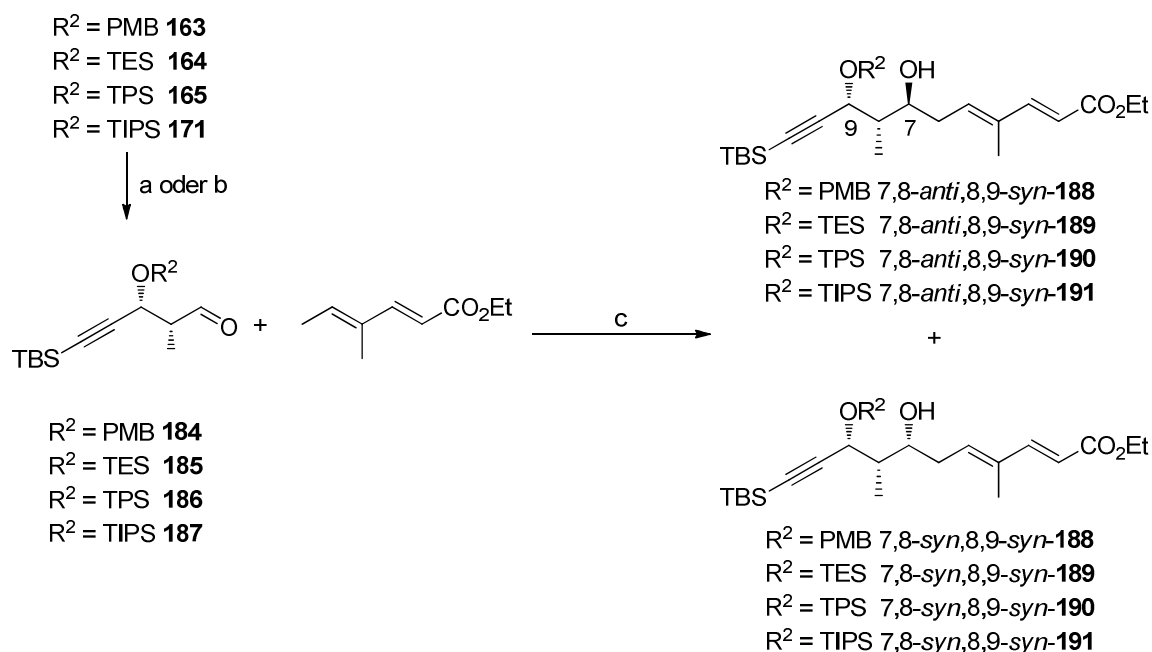
^b NMR: HP ist *syn*, aber Nebenreaktion/Zersetzung, Umlagerung

^c wahrscheinlich Reduktion des Esters und Umlagerung

^d Ausbeute über 2 Stufen

Die Schutzgruppen PMB, TES, TPS und TIPS sollten ebenfalls getestet werden, um den Einfluss der Schutzgruppe zu untersuchen. Dafür wurden die PMB-, TBS- bzw. TES-geschützten Weinrebamide **163**, **164** und **165** reduziert bzw. der TPS-geschützte Alkohol **171** oxidiert und dann mit dem Ester **54** unter Standardbedingungen umgesetzt (Tabelle 20). Eine Änderung der Schutzgruppe brachte keine Verbesserung der Selektivität. Die geringen Ausbeuten für die TES-Gruppe lassen sich wahrscheinlich auf die Labilität der Gruppe gegenüber Lewis-Säuren zurückführen. Bei der TIPS-Gruppe war wohl der sterische Anspruch der Schutzgruppe in Verbindung mit den ATPH-Resten ausschlaggebend für die geringe Ausbeute. Mit der PMB-Gruppe wurde das gewünschte Produkt gebildet, aber es kam zu Nebenreaktionen, sodass keine eindeutigen Spektren erhalten werden konnten. Die Reaktion verlief ohne ausgeprägte Selektivität.

Tabelle 20: Synthese der Aldehyde **184**, **185**, **186** und **187** und YAMAMOTO-Aldolreaktion mit Ester **54**.
 Bedingungen: **163**, **164**, **165**: a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; für **184**: 2 h, quant. (säulenchromatische Reinigung nicht möglich), für **185**: 4 h, 77%, für **187**: 4 h, 47%; **186**: b) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 80%; c) i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), Temperatur: s. Tabelle, Reaktionszeit: s. Tabelle.



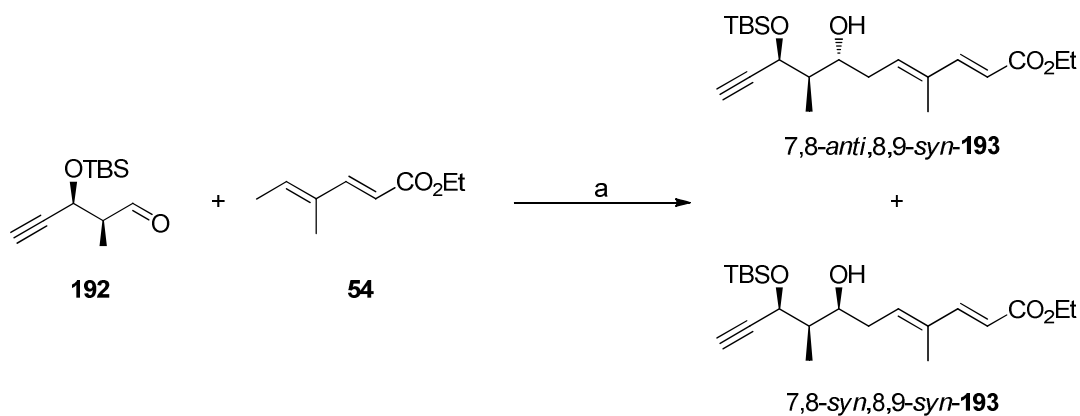
Eintrag	R ²	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute	Selektivität (7,8- <i>anti</i> ,8,9- <i>syn</i> :7,8- <i>syn</i> ,8,9- <i>syn</i>)
1a	TES	-78 °C	16 h	55%	1:1
1b	TES	0 °C	16 h	9%	~1.5:1 ^b
2a	TPS ^a	-78 °C	16 h	78%	1.8:1
2b	TPS ^a	0 °C	2 h	50%	2.4:1
3a	TIPS	-78 °C	16 h	61%	2.5:1
3b	TIPS	0 °C	16 h	40%	2.5:1 ^b
4 ^c	PMB	-78 °C	16 h	/	/

^a Enantiomer

^b Z-Isomer ca. 25%

^c ca. 1:1-Gemisch, aber Nebenreaktion-/Zersetzungsprodukte

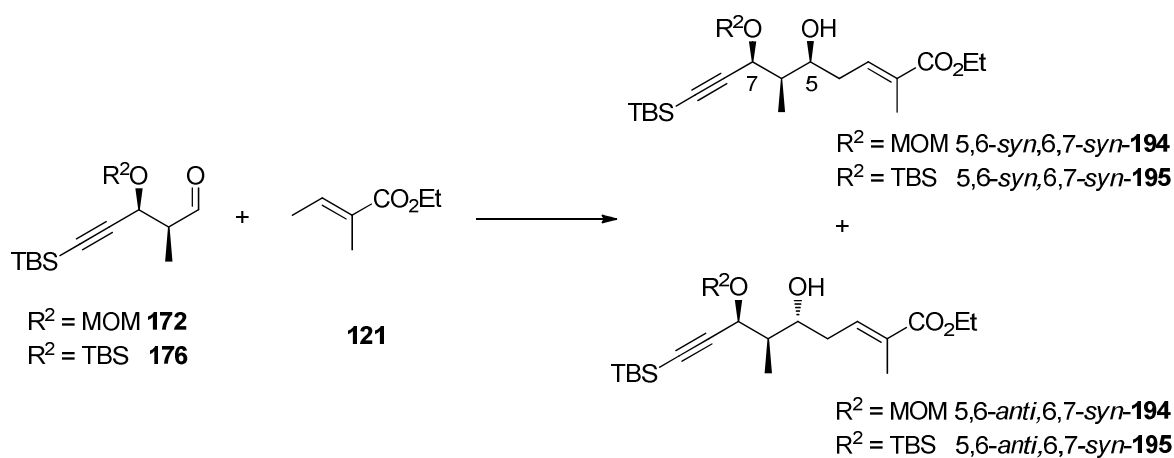
Das terminale Alkin **192** wurde ebenfalls in der YAMAMOTO-Aldolreaktion eingesetzt. Es ist schlanker als das TBS-geschützte Alkin und hätte die Selektivitätsumkehr noch verstärken können. Die Synthese ließ sich nicht auf direktem Weg realisieren, da es sonst zu Zersetzungen kam (Synthese: s. Experimenteller Teil/Kapitel **6.2.3**). Mit dem Aldehyd **192** wurde in der Aldolreaktion keine bevorzugte Diastereoselektivität beobachtet (*Schema 42*).



Schema 42: Aldolreaktion mit dem Alkin **192** und Ester **54**. Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), -78 °C, 16 h, 77%, *d.r.*: 1:1.

Der Einfluss der Enolatlänge und die YAMAMOTO-Aldolreaktion mit 2,3-*anti*-Aldehyden sollten noch getestet werden.

Tabelle 21: YAMAMOTO-Aldolreaktion der Aldehyde **172** und **176** mit Ethyltiglat (**121**). Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, -78 °C, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, -78 °C, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), -78 °C, 16 h für TBS, 2 h für MOM.



Eintrag	R ²	Ausbeute	Selektivität (5,6- <i>anti</i> ,6,7- <i>syn</i> - 194/195 :5,6- <i>syn</i> ,6,7- <i>syn</i> - 194/195)
1	MOM	70%	1:3.8
2	TBS	87%	2.5:1

Die Aldehyde **172** und **176** wurden mit Ethyltiglat (**121**) umgesetzt. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 21* zusammengefasst. Dabei zeigte sich, dass die Selektivitäten entgegengesetzt ausfielen. Für das TBS-geschützte Substrat wurden die bisherigen Ergebnisse bestätigt, wenn auch das Diastereomerenverhältnis etwas sank. Bei dem MOM-geschützten Aldehyd lagen

annähernd die gleichen Selektivitäten vor, wie sie mit MAPH als Lewis-Säure beobachtet wurden. Die Strukturaufklärung erfolgte über die Acetonide und die relevanten ^{13}C -NMR-Daten sind in *Abbildung 25* angegeben.

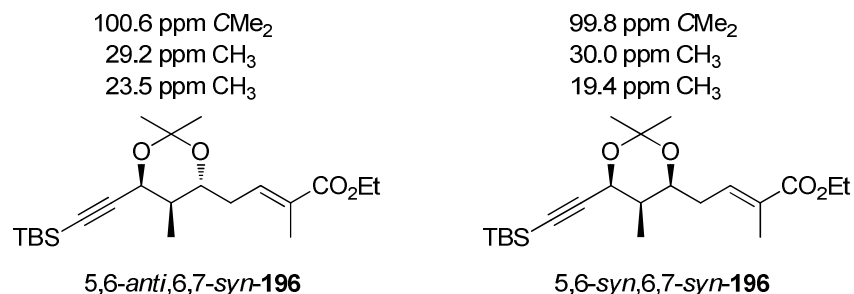
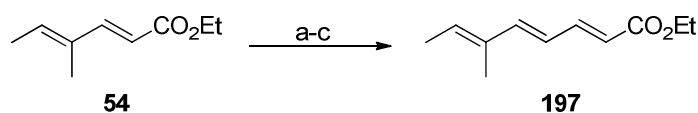


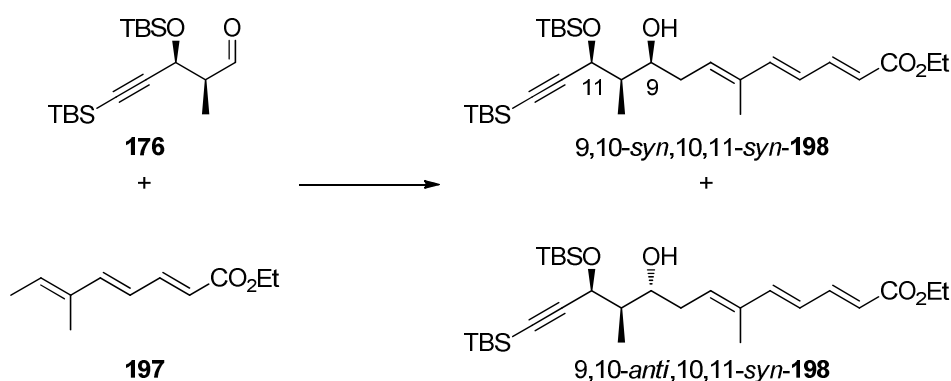
Abbildung 25: Die relevanten ^{13}C -NMR-Daten der Acetonide 5,6-*anti*,6,7-*syn*-**196** und 5,6-*syn*,6,7-*syn*-**196**.

Nachdem in den Arbeiten von YAMAMOTO konjugierte Ester mit bis zu fünf Doppelbindungen beschrieben wurden, sollte auch hier noch ein längeres Enolat eingesetzt werden. Ausgehend von Ester **54** wurde über eine Sequenz aus Reduktion, Oxidation und WITTIG-Reaktion der Ester **197** synthetisiert, welcher hauptsächlich als *all-E*-Isomer vorlag (*Schema 43*).



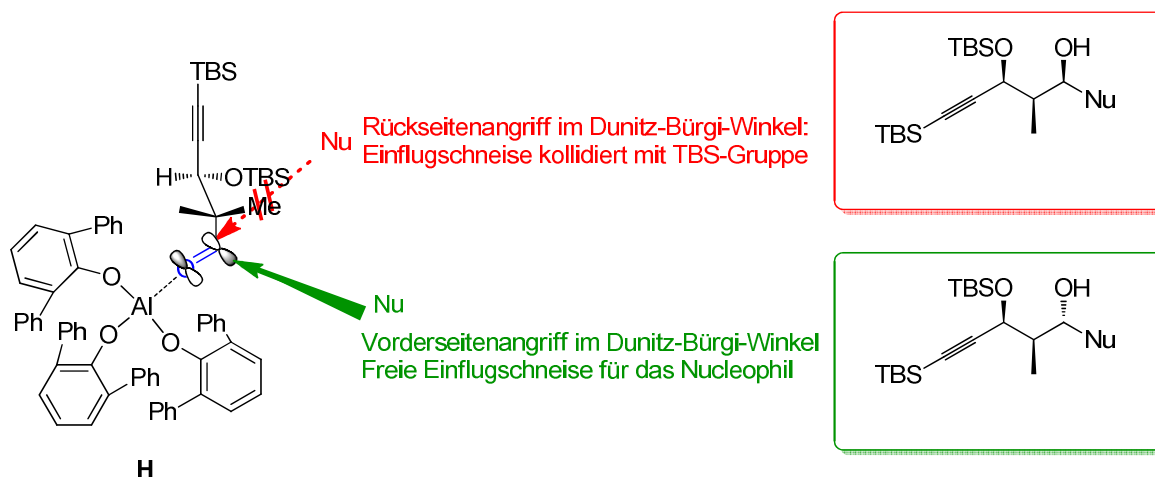
Schema 43: Synthese des Esters **197**. Bedingungen: a) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; b) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 45 min; c) (1-Ethoxycarbonylmethyliden)triphenylphosphoran (**39**), CHCl_3 , RT, 4 d, 64% über 3 Stufen.

Der Ester **197** wurde mit dem Aldehyd **176** umgesetzt und die Aldolprodukte konnten in guter Ausbeute und einer Selektivität von 2.8:1 (9,10-*anti*,10,11-*syn*-**198**:9,10-*syn*,10,11-*syn*-**198**) erhalten werden (*Schema 44*). Es bildete sich auch ein kleiner Teil an Doppelbindungsisomeren. Die Strukturaufklärung musste in diesem Fall empirisch erfolgen, da sich die Verbindung bei der Entschützung zersetzte. Die relative Lage von NMR-Signalen ausgewählter H-Atome von 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**177** und 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**177** wurde mit denen von 9,10-*anti*,10,11-*syn*-**198** und 9,10-*syn*,10,11-*syn*-**198** verglichen (H-5/H-7, H-7/H-9, H-9/H-11 und H-13/H-15). Dabei ließ sich allgemein bei den Produkten der *syn*-Aldehyde ein Muster erkennen, worauf auch das verlängerte Doppelbindungssystem keinen entscheidenden Einfluss haben sollte. Dementsprechend handelte es sich bei dem Hauptprodukt in Analogie zu den bisherigen Ergebnissen um das 9,10-*anti*,10,11-*syn*-Diastereomer.



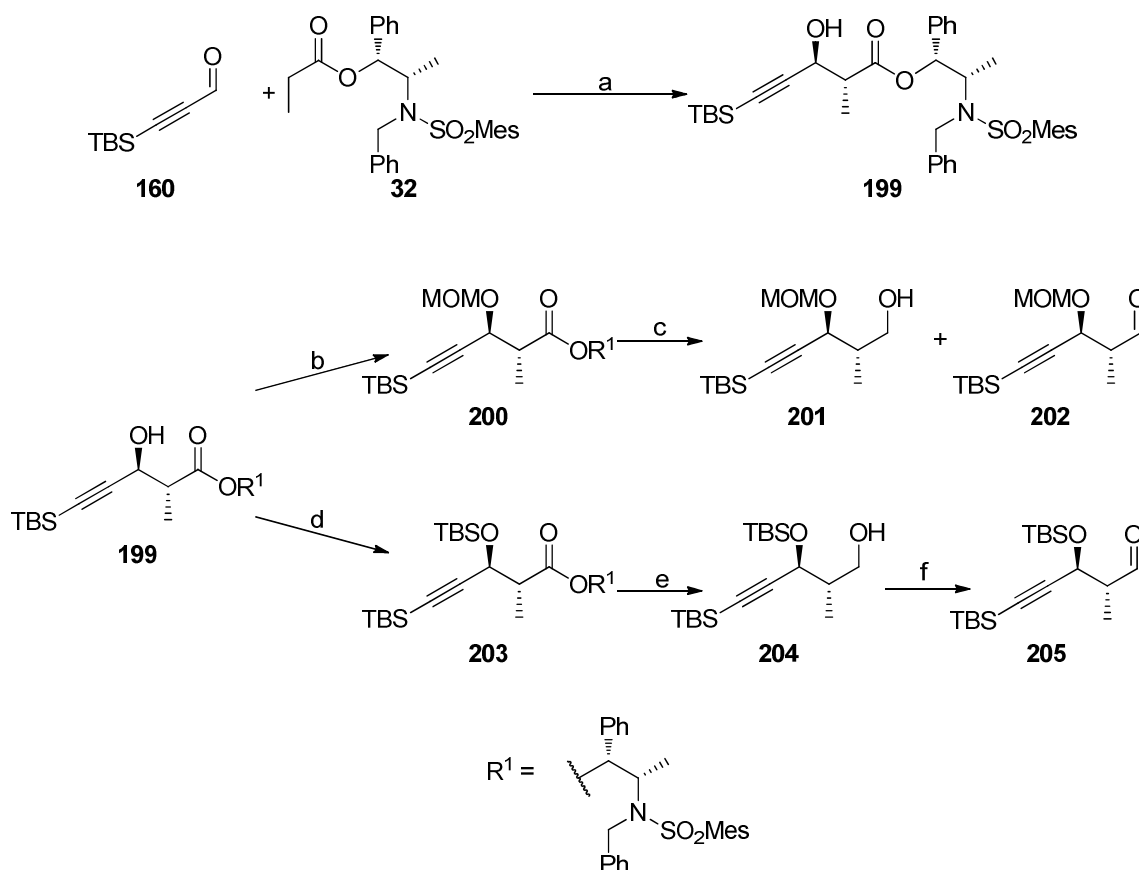
Schema 44: YAMAMOTO-Aldolreaktion zwischen dem Ester **197** und dem Aldehyd **176**. Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 16 h, 83%, *d.r.*: 2.8:1 (9,10-*anti*,10,11-*syn*-**198**:9,10-*syn*,10,11-*syn*-**198**).

Eine mögliche Erklärung für die Umkehr der Selektivität mit dem TBS-geschützten Alkin in Verbindung mit der TBS-Schutzgruppe auf dem Alkohol und dem ATPH-Liganden könnte der Übergangszustand **H** liefern (Schema 45). Dabei kann sich der Aldehyd mit der großen Lewis-Säure so positionieren, dass die Wechselwirkungen mit den TBS-Gruppen minimiert werden. Dieser Übergangszustand wird nur möglich, da der Rest in β -Position sehr schlank ist, stiftförmig vom Zentrum weg zeigt und damit die TBS-Gruppe am Alkin weit genug entfernt ist. Darum zeigten sich auch die besten Selektivitäten mit dem TBS-geschützten Alkohol. Wird die TBS-Gruppe durch die MOM-Gruppe ersetzt, werden die sterischen Wechselwirkungen wieder geringer und dieser ÜZ verliert an Bedeutung. Wird dann noch ATPH durch die kleinere Lewis-Säure MAPH ersetzt, so bildet das 7,8-*syn*,8,9-*syn*-Diastereomer wieder das Hauptprodukt.



Schema 45: Möglicher Übergangszustand für die Bildung des *anti*-FELKIN-1,3-*anti*-Diastereomers.

Abschließend wurden auch die 2,3-*anti*-Aldehyde mit Alkin-Substituenten synthetisiert und unter den Standardbedingungen umgesetzt. Die Synthese erfolgte wieder über eine *anti*-MASAMUNE-Aldolreaktion mit 3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-propionaldehyd (**160**). Schützungen, Reduktion und Oxidation komplementierten die Synthese der Aldehyde **202** und **205** (Schema 46).



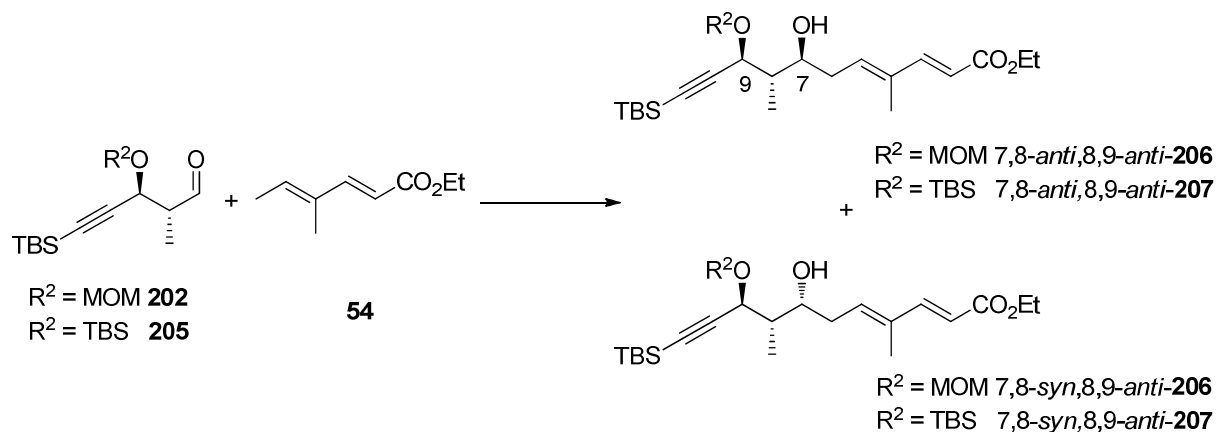
Schema 46: Synthese der Aldehyde **202** und **205** über die *anti*-MASAMUNE-Aldolreaktion mit Propionaldehyd (**160**). Bedingungen: (cy)₂BOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 16 h, 99%; b) MOMCl, ^tPr₂NEt, RT, 3 d, 93%; c) DIBAL-H, -78 °C, 2 h, **202**: 72%, **201**: 27%; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 1.5 h, 96%; e) DIBAL-H, -78 °C, 1.5 h, 94%; f) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 96%.

Die Aldehyde **202** und **205** wurden mit dem Ester **54** umgesetzt und die Ergebnisse sind in *Tabelle 22* zusammengefasst. Für den MOM-geschützten Aldehyd wurde eine Diastereoselektivität von 2:1 (7,8-*anti*,8,9-*anti*-**206**:7,8-*syn*,8,9-*anti*-**206**) erhalten. Auch hier drehte sich in Bezug auf die Hydroxygruppen die Selektivität um, während sie für die α -Methylgruppe konstant blieb. Für den TBS-geschützte Aldehyd ergab sich keine bevorzugte Selektivität. Als möglicher Übergangszustand kommt hier das in *Schema 29*

dargestellte Modell in Frage, da es sich bei dem Alkin ebenfalls um einen kleinen, schlanken Rest handelt.

Die Zuordnung erfolgte wieder über die Acetonide. In *Abbildung 26* sind die ^{13}C -NMR-Signale der Acetonide **208** angegeben.

Tabelle 22: YAMAMOTO-Aldolreaktion der Aldehyde **202** und **205** mit dem Ester **54**. Bedingungen: i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h.



Eintrag	R ²	Ausbeute	Selektivität (7,8- <i>anti</i> ,8,9- <i>anti</i> - 206/207 :7,8- <i>syn</i> ,8,9- <i>anti</i> - 206/207)
1	MOM	58%	2:1 ^a
2	TBS	88%	1:1

^a Spuren des Z-Isomers

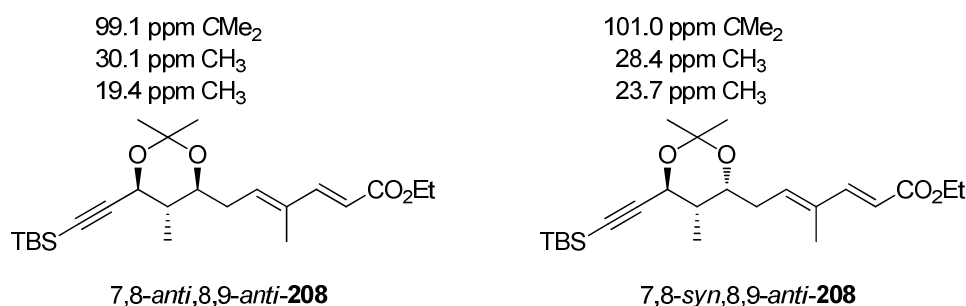
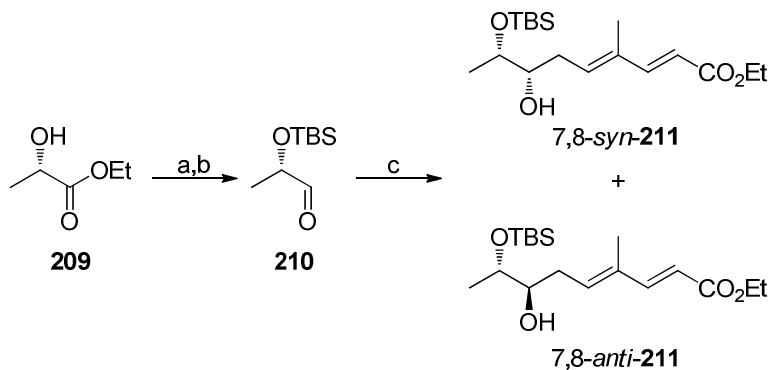


Abbildung 26: Die relevanten ^{13}C -NMR-Daten der Acetonide 7,8-*anti*,8,9-*anti*-**208** und 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**208**.

4.3.3.6 Aldehyde-Derivate mit α -Hydroxysubstituenten

Zur Vollständigkeit wurde noch der TBS-geschützte α -Hydroxyaldehyd **210** ausgehend von Ethyl-*L*-lactat (**209**) synthetisiert und unter Standardbedingungen umgesetzt (*Schema 47*). Die

Aldolreaktion verlief mit einer Diastereoselektivität von 1:1.5. Die Ausbeute war moderat, was an der großen TBS-Gruppe in α -Position zum ATPH-Komplex gelegen haben könnte. Die Zuordnung der Diastereomere wurde nicht durchgeführt.



Schema 47: Synthese des α -Hydroxyaldehyd **210** und YAMAMOTO-Aldolreaktion. Bedingungen: a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 92%; b) DIBAL-H, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2.5 h, 66%; c) i) Ester (2.0 Äq.), ATPH (2.2 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; ii) Aldehyd (1.0 Äq.), ATPH (2.0 Äq.), Toluol, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; iii) LTMP (2.3 Äq.) zu i), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; iv) Aldehyd zu iii), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h, 38%, *d.r.*: 1:1.5.

4.3.3.7 Zusammenfassung

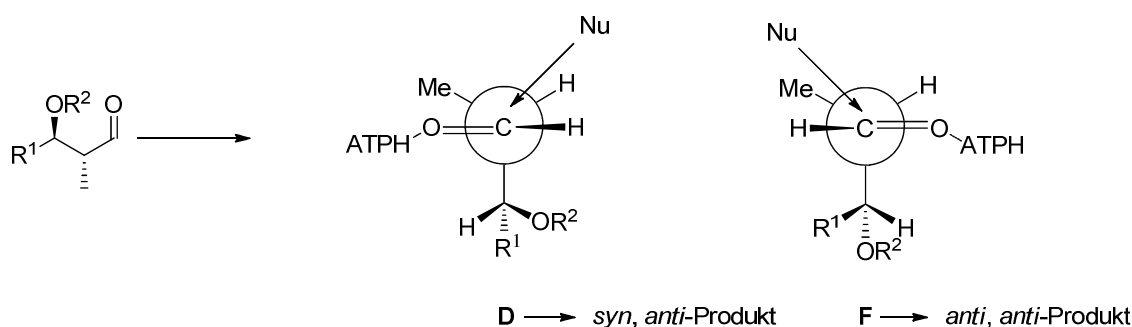
In den vorangegangenen Kapiteln wurden die Studien zu YAMAMOTO's Aldolreaktion beschrieben. Es wurden eine Reihe unterschiedlicher Seitenketten R^1 und Schutzgruppen R^2 für α,β -chirale Aldehyde getestet. Dabei ließen sich viele Ergebnisse mit den bekannten Modellen nach EVANS in Einklang bringen.

Die 2,3-*anti*-Aldehyde reagieren in der Regel über Übergangszustand **D** (Tabelle 23) und liefern das *syn*, *anti*-Produkt als bevorzugtes Diastereomer. Im Rahmen dieser Arbeit konnte diese Selektivität für Aldehyde mit *tert*-Butyl- und Methyl-Resten an C-3 bestätigt werden. Abweichend davon zeigten Aldehyde mit Phenyl- oder Alkin-Seitenketten an C-3 keine bevorzugte Diastereoselektivität bzw. lieferten in geringen Überschüssen das *anti*, *anti*-Produkt als Hauptprodukt.

Die Ergebnisse für 2,3-*syn*-Aldehyde mit den zugehörigen Übergangszuständen sind in Tabelle 24 zusammengefasst. In der Regel reagierten die untersuchten 2,3-*syn*-Aldehyde über den Übergangszustand **E** unter FELKIN-Kontrolle und es bildete sich das *all-syn*-Produkt. Dieses war unter Verwendung einer großen Lewis-Säure wie ATPH zu erwarten. Vor allem der sterisch anspruchsvolle *tert*-Butyl-Rest lieferte sehr gute Selektivitäten. Die einzige Ausnahme dieser Beobachtung zeigten die Aldehyde die einen TBS-geschützten Alkin-Substituenten als Seitenkette trugen. Vor allem mit Silylschutzgruppen auf dem Alkohol

konnte eine merkliche Tendenz zur bevorzugten Bildung des *anti*, *syn*-Produktes beobachtet werden. Dabei zeigte sich kein großer Unterschied, wie viele Doppelbindungen das eingesetzte Enolat besaß. Diese Umkehr der ansonsten gezeigten Selektivität wurde über den postulierten Übergangszustand **H** erklärt, in dem die sterischen Wechselwirkungen aller Gruppen untereinander am geringsten sind. Diese Beobachtung war wichtig für die nun folgenden weiteren Studien zur Totalsynthese, da dort das 7,8-*anti*,8,9-*syn*-Produkt des Alkins benötigt wurde.

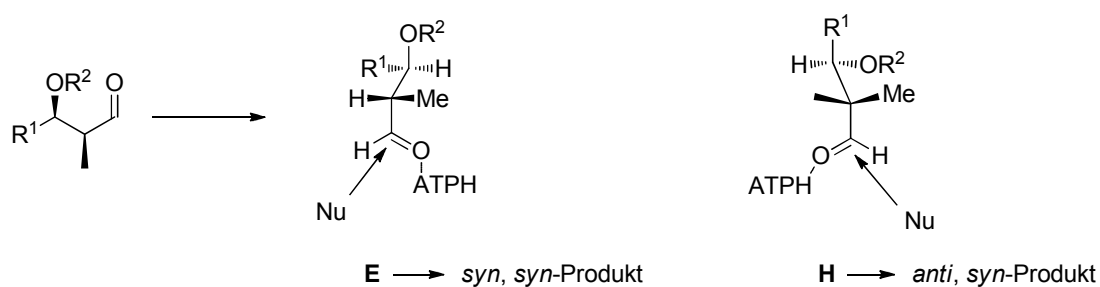
Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse für 2,3-*anti*-Aldehyde.



Eintrag	R ¹	R ²	Bevorzugter Übergangszustand
1	<i>tert</i> -Butyl	MOM	D
2	<i>tert</i> -Butyl	TBS	D
3	Methyl	MOM	D
4	Methyl	TBS	D
5	Phenyl	MOM	nicht selektiv
6	Phenyl	TBS	F
7	Alkin	MOM	F
8	Alkin	TBS	nicht selektiv

Die β -Hydroxy-Aldehyde reagierten nicht wie erwartet zu den 1,3-*anti*-Diastereomeren, sondern das 1,3-*syn*-Produkt wurde bevorzugt gebildet. Diese Beobachtung wurde auf die kleine Methyl-Gruppe als R¹ zurückgeführt.

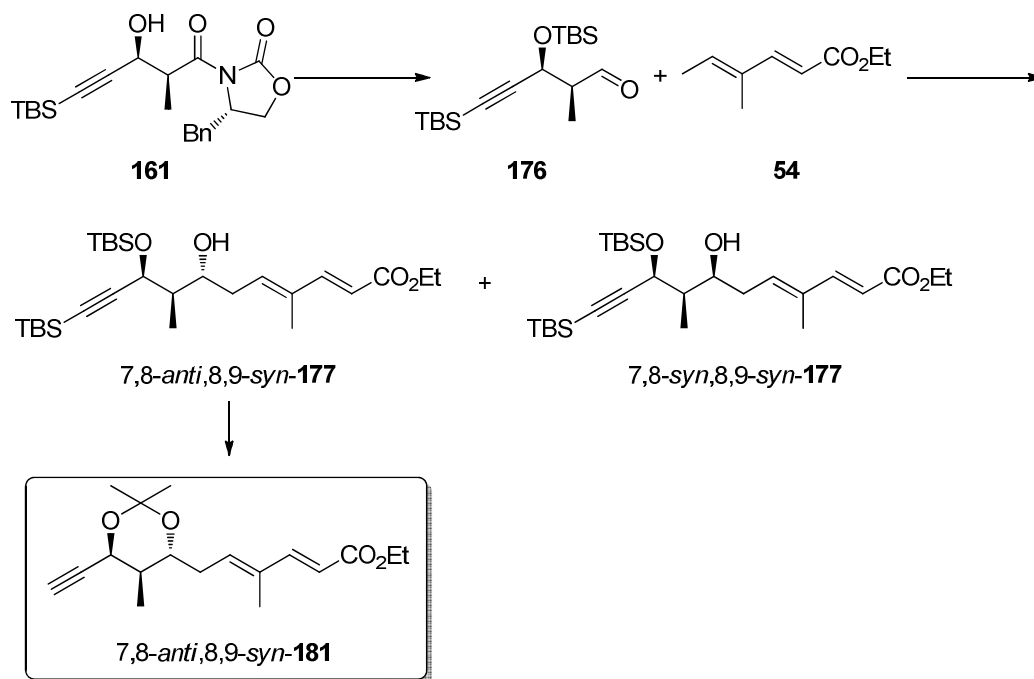
Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auch α -chirale Ketone (FELKIN-Kontrolle), α -Alkoxy-Aldehyde und dreifach ungesättigte Ester erfolgreich eingesetzt werden können.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse der 2,3-*syn*-Aldehyde.

Eintrag	R ¹	R ²	Bevorzugter Übergangszustand
1	<i>tert</i> -Butyl	MOM	E
2	<i>tert</i> -Butyl	TBS	E
3	Methyl	MOM	E
4	Methyl	TBS	E
5	Phenyl	MOM	E
6	Phenyl	TBS	E
7	Vinyl	MOM	nicht selektiv
8	Vinyl	TBS	E
9	Alkin	MOM (ATPH)	H
10	Alkin	TBS	H
11	Alkin	TES	nicht selektiv
12	Alkin	TPS	H
13	Alkin	TIPS	H
14	Alkin	MOM (MAPH)	E
15	Alkin terminal	TBS	nicht selektiv

4.4 Kupplung mit der *trans*-Ethyleneinheit

Im Folgenden soll die weitere Synthese des Ostfragments **51** beschrieben werden. Die bis zum jetzigen Zeitpunkt beschriebene Synthese, die primär die YAMAMOTO-Aldolreaktion beinhaltet, ist in *Schema* 48 zusammengefasst.



Schema 48: Bisherige Synthese für das Ostfragment **51**.

Die Verknüpfung des Ostfragments **51** mit dem Westfragment **50** sollte über zwei nacheinander geschaltete Kreuzkupplungen erfolgen. Dafür wurde das Alkin **181** (von hier an wird nur noch das *7,8-anti,8,9-syn*-Diastereomer verwendet) mit einem bifunktionellen Einschubelement gekuppelt und dann erfolgte über die weitere funktionelle Gruppe die nächste Kupplung mit dem zweiten Fragment. Beide Enden des C2-Bausteins mussten reaktiv genug sein, um die Kupplungen zu ermöglichen, aber sie sollten sich in ihrer Reaktivität so weit unterscheiden, dass im ersten Schritt selektiv nur die Kupplung an einem Ende stattfand. Dafür kamen orthogonale Reagenzien mit funktionellen Gruppen in Frage, die unterschiedliche Reaktionsbedingungen benötigen, deren eine Seite geschützt ist oder die unterschiedliche Reaktivitäten aufweisen. Dafür gibt es drei unterschiedliche, allgemeine Kombinationen (*Abbildung 27*). Zunächst einmal die Dihalogenide (**I**); dabei kann es sich bei beiden Halogenen um dasselbe Element handeln oder es sind nahezu alle Kombinationen möglich. Des Weiteren gibt es gemischte Bausteine (**II**), die auf der einen Seite ein Halogen besitzen und auf der anderen Seite eine metallorganische, funktionelle Gruppe (Stannane, Boronate etc.) und als letzten sind auch Kombinationen aus zwei metallorganische Gruppen möglich (**III**, z.B. Distannane).

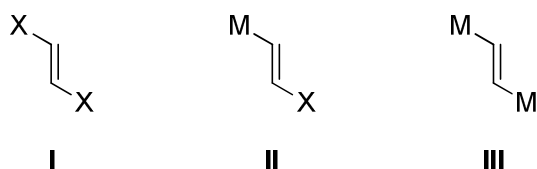


Abbildung 27: Allgemeine Darstellung orthogonaler Bausteine. M = metallorganische Gruppe, X = Halogen.

4.4.1 Kupplungsansätze mit *trans*-1,2-Dichlorethylen

Die Kupplungen wurden mit kommerziell erhältlichem *trans*-1,2-Dichlorethylen (**212**) begonnen. Das Alkin **181** wurde in einer SONOGASHIRA-Kupplung⁵⁴ mit dem Dichlorid **212** umgesetzt. Vinylchloride sind in Pd-Kupplungen meistens die unreaktivsten Halogene; aber es gibt Literaturbeispiele für ihren erfolgreichen Einsatz in der orthogonalen Synthese.⁵⁵ Es waren Optimierungen nötig, um das SONOGASHIRA-Produkt **213** in zufriedenstellenden Ausbeuten zu erhalten. Das Homokupplungsprodukt **214** stellte teilweise das Hauptprodukt. Um die GLASER-Kupplung in den Hintergrund zu drängen, wurden das Lösungsmittel, der Pd-Katalysator und die Base variiert (*Tabelle 25*).

Die Base beeinflusste die Ausbeute des SONOGASHIRA-Produkts am signifikantesten und Piperidin lieferte die besten Ergebnisse unter den untersuchten Basen (*Einträge 10* und *13*). Wurde die Base allerdings als Lösungsmittel eingesetzt, kam es zur GLASER-Kupplung und Zersetzung (*Eintrag 6*). Tiefere Temperaturen begünstigten die Bildung von Dialkin **214** (*Eintrag 1*), während höhere Temperaturen zu keiner Verbesserung zugunsten von Chlorid **213** führten (*Eintrag 4*). Es zeigte sich kein Unterschied ob PdCl₂(PPh₃)₂ oder Pd(PPh₃)₄ als Katalysator verwendet wurde. Das Lösungsmittel hatte ebenso keinen Einfluss auf die Ausbeute wie die verwendete Menge an Base. Wurde unter Argon-Atmosphäre gearbeitet (geringerer O₂-Gehalt als N₂) fiel wider Erwarten die Ausbeute für das SONOGASHIRA-Produkt zugunsten des GLASER-Produkts (*Eintrag 9*).

Das Chlorid **213** sollte nun mit Cyclohexylacetylen (**215**) gekuppelt werden, da das Westfragment **50** oder Derivate noch nicht zur Verfügung standen (*Tabelle 26*). Alle getesteten Bedingungen für die SONOGASHIRA-Kupplung ergaben auch nach langer Reaktionszeit keine zufriedenstellenden Ausbeuten [a]/*Tabelle 26*]. Als Alternative wurde die NEGISHI-Reaktion⁵⁶ erprobt, aber es konnte keine Produktbildung beobachtet werden

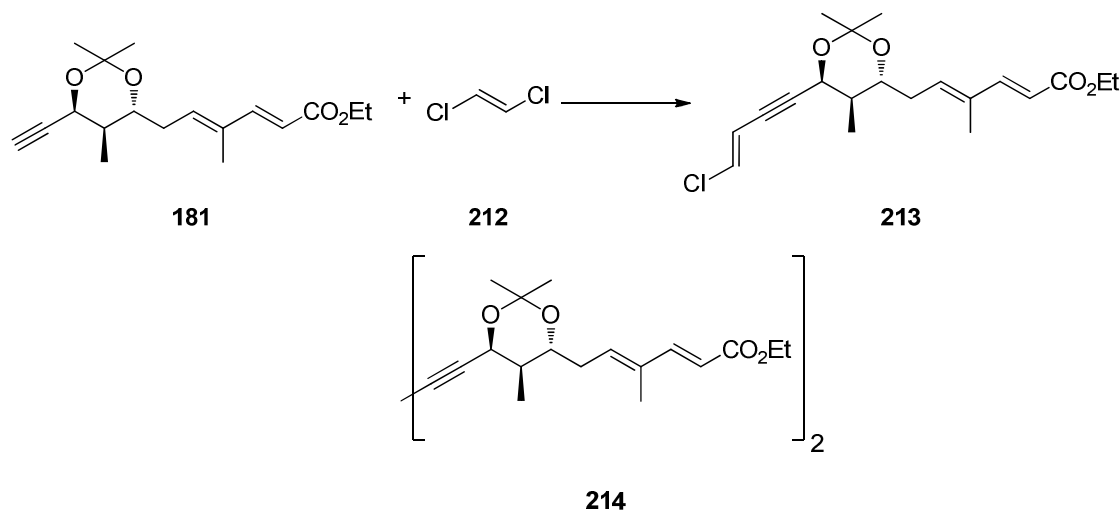
⁵⁴ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467-4470.

⁵⁵ a) B. Crousse, M. Mladenova, P. Ducept, M. Alami, G. Linstrumelle, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4353-4368; b) D. Chemin, G. Linstrumelle, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1943-1952; c) V. Fiandanese, D. Botalico, G. Marchese, *Tetrahedron* **2001**, 57, 10213-10218.

⁵⁶ A.O. King, N. Okukado, E. Negishi, *Chem. Comm.* **1977**, 19, 683-684.

[b)/Tabelle 26]. Das Westfragment **50** ist sterisch noch überfrachteter und es wurde nach einer Alternative gesucht.

Tabelle 25: SONOGASHIRA-Kupplung des Alkins **181** mit *trans*-1,2-Dichlorethylen (**212**). Als Nebenprodukt bildete sich das GLASER-Produkt **214**. Bedingungen: Alkin (1 Äq.), *trans*-1,2-Dichlorethylen (**212**): s. Tabelle, Pd-Katalysator (10 mol%): s. Tabelle, CuI (10 mol%), Base: s. Tabelle, Lösungsmittel: s. Tabelle, Temperatur: s. Tabelle, 16 h, Ausbeute: s. Tabelle, bezieht sich auf **213**. Die Ausbeute an GLASER-Produkt **214** wurde nicht näher bestimmt. Das Alkin **181** reagierte in der Regel quantitativ ab.

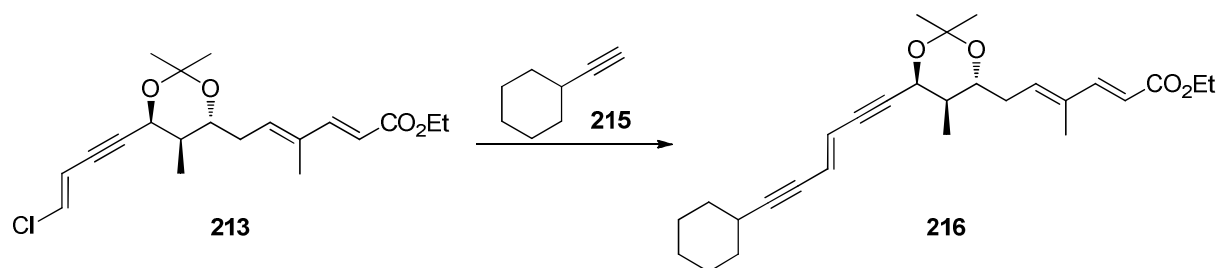


Eintrag	Pd-Katalysator	Base	212	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute 213
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Piperidin (2 Äq.)	6 Äq.	THF	0 °C	20%
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Piperidin (2 Äq.)	20 Äq.	THF	0 °C → RT	74%
3	Pd(PPh ₃) ₄	Piperidin (20 Äq.)	12 Äq.	THF	RT	72%
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Piperidin (20 Äq.)	6 Äq.	THF	45 °C	71%
5	Pd(PPh ₃) ₄	Piperidin (20 Äq.)	12 Äq.	Benzol	RT	72%
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	/	6 Äq.	Piperidin	0 °C → RT	^b
7	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N (2 Äq.)	12 Äq.	THF	RT	10%
8	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₂ NH (2 Äq.)	12 Äq.	THF	RT	14%
9 ^a	Pd(PPh ₃) ₄	Piperidin (2 Äq.)	12 Äq.	THF	RT	44%
10	Pd(PPh₃)₄	Piperidin (2 Äq.)	12 Äq.	THF	RT	74%
11	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Piperidin (2 Äq.)	5 Äq.	Et ₂ O	0 °C → RT	62%
12	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Et ₃ N (2 Äq.)	5 Äq.	THF	0 °C → RT	34%
13	PdCl₂(PPh₃)₂	Piperidin (2 Äq.)	6 Äq.	THF	0 °C → RT	74%

^a unter Argon

^b nur Glaser-Produkt (ca.22%)

Tabelle 26: a) SONOGASHIRA-Kupplung und b) NEGISHI-Kupplung des Vinylchlorids **213** mit Cyclohexylacetylen (**215**).



a) SONOGASHIRA-Bedingungen: Chlorid **213** (1.0 Äq.), Cyclohexylacetylen (**215**, 5.7 Äq.) Pd-Katalysator: s. Tabelle, CuI: s. Tabelle, Piperidin (2.0 Äq.), Lösungsmittel: s. Tabelle, RT, Reaktionszeit: s. Tabelle, Ausbeute: s. Tabelle.

Eintrag	Pd-Katalysator	Katalysatormenge ^c	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ausbeute
1 ^a	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	30 mol%	THF	16 h	Umsatz <10%, Gemisch mit Chlorid
2 ^b	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	30 mol%	THF	4 d	Umsatz <10%, Gemisch mit Chlorid
3	Pd(PPh ₃) ₄	57 mol%	THF	8 d	Keine Reaktion
4	Pd(PPh ₃) ₄	57 mol%	Benzol	3 d	Keine Reaktion
5	PdCl ₂ (MeCN) ₂	57 mol%	THF	16 h	Umsatz <10%, Gemisch mit Chlorid
6	PdCl ₂ (PhCN) ₂	57 mol%	THF	3 d	Umsatz <10%, Gemisch mit Chlorid
7	PdCl ₂ (PhCN) ₂	stöchiometrisch	THF	14 d	Zersetzung
8	PdCl ₂ (MeCN) ₂	57 mol%	THF	7 d	26 %
9	PdCl ₂ (PhCN) ₂	57 mol%	THF	7 d	Umsatz < 10% + weitere Verbindung

^a 0 °C → RT, 3.0 Äq. **215**

^b 0 °C → RT, 3.0 Äq. **215**, 6.0 Äq. Piperidin

^c Entspricht 10 mol% Pd-Kat und CuI pro 1.0 Äq. Alkin

b) NEGISHI-Bedingungen: Chlorid **213** (1.0 Äq.), Cyclohexylacetylen **215** (1.4 Äq.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Zn-Quelle (1.4 Äq.): s. Tabelle, *n*-Buli (1.4 Äq.), THF, RT, Reaktionszeit: s. Tabelle, Ausbeute: s. Tabelle.

Eintrag	Pd-Katalysator	Zn-Quelle	Reaktionszeit	Ausbeute
1	Pd(PPh ₃) ₄	ZnCl ₂	5 d	keine Reaktion, 60% Startmaterial reisoliert
2	Pd(PPh ₃) ₄	ZnBr ₂	16 h	keine Reaktion, 47% Startmaterial reisoliert

4.4.2 Kupplungen mit Vinylboronat **218**

Vinylbromide und -iodide sind in Pd-Kupplungen reaktiver als die entsprechenden Vinylchloride. *trans*-1,2-Ethylendibromid liegt als *E/Z*-Gemisch vor, was nach der Kupplung eine aufwändige Trennung beider Isomere verbunden mit Materialverlust bedeutet hätte.⁵⁷

⁵⁷ A. Capita, R. Rossi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4351-4354.

Beim Diiodid sind beide Enden so reaktiv, dass keine selektive Kupplung möglich wäre. (*E*)-1-Brom-2-Iodethen (**217**)⁵⁸, das Vinylboronat **218**⁵⁹ und das Distannan **219**⁶⁰ wurden in die engere Wahl genommen (*Abbildung 28*). Für selektive NEGISHI-Kupplungen war der Baustein **217** beschrieben. Das Vinylboronat **218** wurde aber aus mehreren Gründen bevorzugt. Erstens ließe es sich für die zweite Kupplung über einen Metall-Halogen austausch in das reaktive Vinyljodid überführen und es würden im Gegensatz zum Distannan **219** keine giftigen Nebenprodukte erzeugt. Außerdem käme mit dem Boronat **218** auch eine SUZUKI-Kupplung⁵⁹ in Betracht. Diese Option würde in den Fokus rücken, wenn die Hydrierung der Dreifachbindungen nicht realisierbar wäre und die (*Z*)-Doppelbindungen auf anderem Weg eingeführt werden müssten.

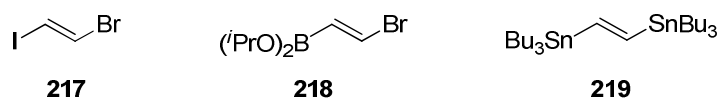


Abbildung 28: Alternative Kupplungsbausteine.

Die SONOGASHIRA-Kupplung mit Vinylboronat **218** wurde unter verschiedenen Bedingungen getestet:

- a) als Kupplung ohne Iodierung,
- b) als Kupplung mit anschließender Transhalogenierung⁶¹ und
- c) als Kupplung in der Mikrowelle mit anschließender Transhalogenierung.

Als Erstes wurde die Kupplung ohne Iodierung getestet (*Tabelle 27*). Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass entweder das Startmaterial reisoliert oder nur GLASER-Kupplungsprodukt **214** erhalten wurde. Es wurde vermutet, dass das Boronat, wenn es gebildet wurde, unter den Aufarbeitungsbedingungen zu labil war und es zur Zersetzung kam. Es wurde daher entschieden eine Reaktionsfolge aus Kupplung und direkter Iodierung zu testen.

Wie aus *Tabelle 28* ersichtlich, konnte in einigen Fällen das Vinyljodid **221** erhalten werden. Allerdings waren die Ausbeuten sehr gering und sie ließen sich nicht zufriedenstellend reproduzieren. Es wurde versucht, die Reaktion in der Mikrowelle zu optimieren, indem die bessere Heizleistung genutzt wird. Allerdings lieferte die Reaktion mit anschließendem

⁵⁸ a) E. Negishi, A. Alimardanov, C. Xu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 65-67; b) F. Zeng, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 719-722; c) E. Negishi, M. Qian, F. Zeng, L. Anastasia, D. Babinski, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1597-1600.

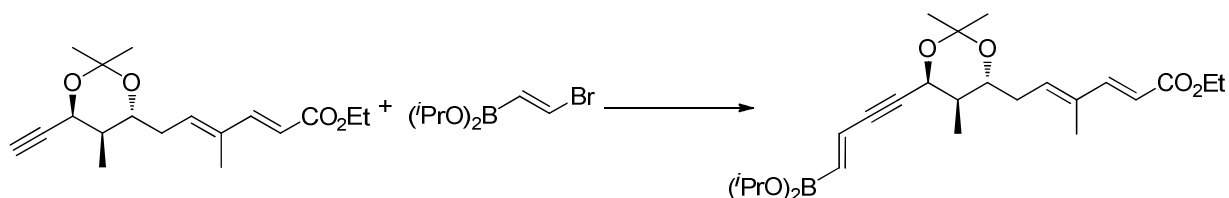
⁵⁹ a) Synthese: S. Hyuga, Y. Chiba, N. Yamashina, S. Hara, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1757-1760; b) S. Hyuga, N. Yamashina, S. Hara, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 809-812; c) Verwendung in SONOGASHIRA-Kupplung: M.S. Yu, L.L. de Leon, M.A. McGuire, G. Botha, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9347-9350.

⁶⁰ E.J. Corey, R.H. Wollenberg, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3788-3789.

⁶¹ K.K. Wang, Z. Wang, A. Tarli, P. Gannett, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10783-10791.

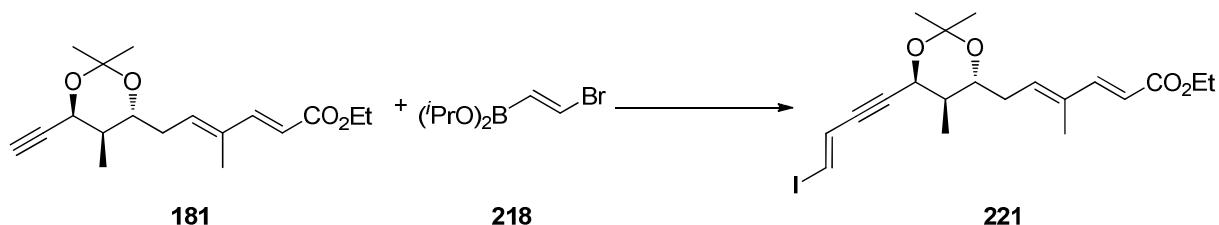
Metall-Halogen-Austausch Gemische aus Edukt und Produkt, es fand keine Reaktion statt oder es kam zur Zersetzung. Daher wurde diese Möglichkeit nicht weiterverfolgt.

Tabelle 27: Kupplung zwischen dem Alkin **181** und dem Vinylbromid **218**. Bedingungen: Alkin **181** (1 Äq.), Vinylbromid (**218**): s. Tabelle, Pd-Katalysator (10 mol%): s. Tabelle, CuI (10 mol%), Base (2 Äq.): s. Tabelle, THF, Reaktionstemperatur: s. Tabelle, 16 h, Ausbeute: s. Tabelle.



Eintrag	181 Pd-Katalysator	Base	218 Bromid 218	Temperatur	220 Ausbeute
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Piperidin	8 Äq.	RT	evtl. Produkt, aber Zersetzung
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Et ₃ N	8 Äq.	RT	Glaser-Produkt/Zersetzung
3	Pd(PPh ₃) ₄	Piperidin	2 Äq.	0 °C → RT	Glaser-Produkt/Zersetzung
4	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	2 Äq.	0 °C → RT	99% Edukt reisoliert

Tabelle 28: SONOGASHIRA-Kupplung mit anschließender Transhalogenierung. Bedingungen: i) Alkin **181** (1 Äq.), Vinylbromid (**218**, 8 Äq.), Pd-Kat. (10 mol%): s. Tabelle, CuI (10 mol%), Base (2 Äq.): s. Tabelle, THF, Reaktionstemperatur: s. Tabelle, Reaktionszeit: s. Tabelle, Ausbeute: s. Tabelle; ii) Iodierung: NaOH (*c* = 6 mol/l), 0 °C, I₂ (*c* = 0.6 mol/l in Et₂O), 0 °C → RT, 1 h.



Eintrag	Pd-Katalysator	Base	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1 ^a	PdCl ₂ (MeCN) ₃	Piperidin	75 °C	3 h	12%
2	PdCl ₂ (PhCN) ₂	Piperidin	75 °C	3 h	Edukt/Produkt-Gemisch
3 ^a	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Piperidin	75 °C	3 h	16%
4	Pd(PPh ₃) ₄	Et ₃ N	40 °C	3 h	Edukt und Glaserprodukt
5	PdCl ₂ (MeCN) ₃	Piperidin	40 °C	3 h	Edukt/Zersetzung
6	PdCl ₂ (MeCN) ₃	2,2,6,6-TMP	75 °C	16 h	Zersetzung
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	2,2,6,6-TMP	75 °C	4 h	Edukt/Produkt-Gemisch
8	Pd(PPh ₃) ₄	2,2,6,6-TMP	75 °C	16 h	Edukt/Produkt-Gemisch
9	Pd(PPh ₃) ₄	Piperidin	75 °C	16 h	Edukt/Produkt-Gemisch

^a Längere Reaktionszeit und mehr Bromid (16 Äq.) führen zu keiner Verbesserung.

Eine Alternative war die NEGISHI-Kupplung zwischen dem Alkin **181** und Vinylbromid **218** (Tabelle 29). Allerdings konnte auch hier im besten Fall ein geringer Teil des Startmaterials zurückgewonnen werden. Diese Route wurde nicht weiterverfolgt.

Tabelle 29: NEGISHI-Kupplung mit anschließender Transhalogenierung. Bedingungen: i) Alkin **181** (1.0 Äq.), Bromid **218** (8.0 Äq.), Pd(PPh₃)₄ (40 mol%, 5 mol% bezogen auf **218**), Zn-Quelle (0.9 Äq.): s. Tabelle, *n*-Buli (0.9 Äq.), THF, 0 °C → RT, 16 h, Ausbeute: s. Tabelle, ii) NaOH (*c* = 6 mol/l), 0 °C, I₂ (*c* = 0.6 mol/l in Et₂O), 0 °C → RT, 1 h.

Eintrag	Zn-Quelle	Konzentration/ Alkin	Ausbeute
1	ZnBr ₂	0.03 mol/l	keine Reaktion, 37% Startmaterial reisoliert
2 ^a	ZnBr ₂	0.03 mol/l	keine Reaktion, 31% Startmaterial reisoliert
3	ZnBr ₂	0.05 mol/l	keine Reaktion, 23% Startmaterial reisoliert
4	ZnCl ₂	0.08 mol/l	keine Reaktion, 21% Startmaterial reisoliert
5	Zn(OTf) ₂	0.08 mol/l	komplette Zersetzung

^a *s*-BuLi als Base

4.4.3 MIDA-Boronat für die iterative Kreuzkupplung

Als nächstes sollten die von BURKE *et al.* weiterentwickelten *N*-Methyliminodiessigsäure-(MIDA)-Boronate für die iterative Kupplung getestet werden.⁶² Wie auch bei Baustein **218** zeichnet sich der bifunktionelle Baustein **222** durch die Kombination aus Halogen und Boronat aus (Abbildung 29). Damit könnte nach der ersten Kupplung über das Bromid entschieden werden, ob die folgende Kupplung mit dem Boronat über eine SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion erfolgen soll oder ob die Wahl nach erfolgreichem Halogen-Metall-Austausch auf eine SONOGASHIRA-Kupplung fällt. MIDA-Boronate haben noch nicht den breiten Einzug in die Totalsynthese geschafft, stellen aber eine interessante Verbindungsklasse dar. Daher sollen sie etwas genauer vorgestellt werden.

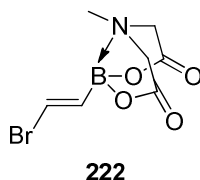
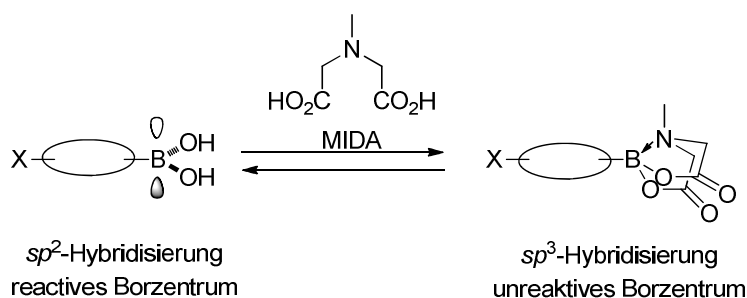


Abbildung 29: MIDA-Boronat **222**.

⁶² a) E.P. Gillis, M.D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716-6717; b) S.J. Lee, K.C. Gray, J.S. Paek, M.D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 466-468.

MIDA-Boronate wurden das erste Mal von MANCILLA beschrieben.⁶³ Die genaue Analyse der Verbindungen ergab einige Aspekte, die sie für die Anwendung in der Totalsynthese interessant machten. Die entscheidende Rolle spielte dabei die stabile N→B-Chelatbindung. Die Chelatisierung von chiralen Borreagenzien mit Aminosäuren (z.B. *L*-Prolin) wird unter anderem verwendet um den Enantiomerenüberschuß durch Umkristallisation zu erhöhen.⁶⁴ *N*-Methyliminodiessigsäure ist ein trivalenter Ligand. Darin liegt auch der Hauptunterschied zu den sonst verwendeten bivalenten Liganden wie Pinacol. Die MIDA-Liganden führen zu einer sp^3 -Hybridisierung und damit zu einer pyramidalen Anordnung der Liganden um das Borzentrum (*Schema 49*). Die Chelatisierung lässt sich NMR-spektroskopisch verfolgen, da es zu einer Abschirmung des Bors kommt und sich demzufolge die chemische Verschiebung im ¹¹B-NMR-Spektrum gegenüber Boronsäureestern ändert ($\delta = 30$ -60 ppm für sp^2 -Boronate, $\delta = 6$ -14 ppm für sp^3 -Boronate). Die MIDA-Boronate besitzen eine sehr rigide, zyklische Struktur und es geht ihnen aufgrund der zwei planaren C=O-Zentren Flexibilität verloren.^{62,63}



Schema 49: Umhybridisierung des Borzentrums von sp^2 in der Boronsäure/im Boronsäureester zu sp^3 im MIDA-Boronat.^{62a}

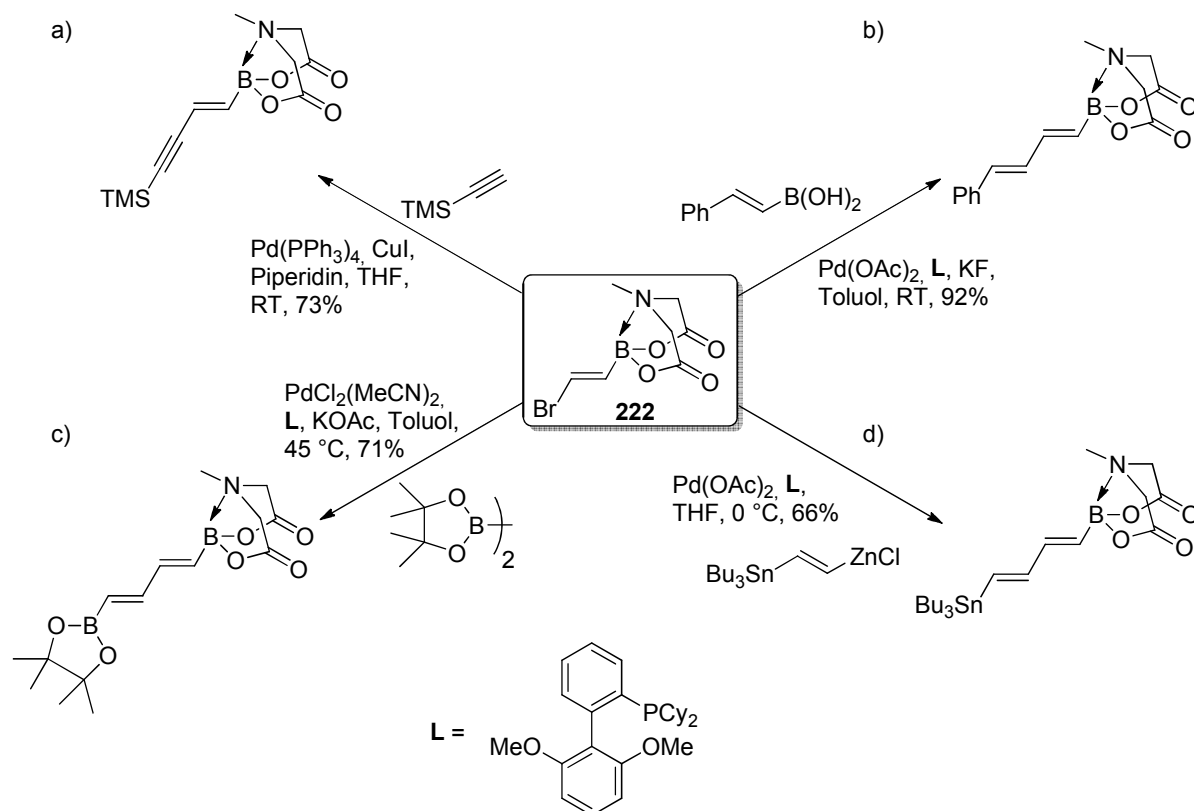
Die bekannten Modelle für die B → Pd-Transmetallierung gehen von einem freien, Lewis-sauren *p*-Orbital des Bors aus.⁶⁵ Dieses ist durch die tetraedrale Anordnung des trivalenten Liganden um das Zentrum nicht gegeben und die MIDA-Boronate sind unter den gängigen Kupplungsbedingungen stabil. Dazu zählen auch die wasserfreien BUCHWALD-Bedingungen für die SUZUKI-MIYAURA-Kupplung (Bedingungen **b**/*Schema 50*).⁶⁶ Dieser Befund eröffnet ein Arsenal an Kombinationen für die iterative Kreuzkupplung. Einige Beispiele sind in *Schema 50* gezeigt.^{62b}

⁶³ a) T. Mancilla, R. Contreras, B. Wrackmeyer, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 307, 1-6; b) T. Mancilla, M. de los Ángeles Calixto Romo, L.A. Delgado, *Polyhedron* **2007**, 26, 1023-1028.

⁶⁴ H.C. Brown, A.K. Gupta, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 341, 73-81.

⁶⁵ a) K. Matos, J. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461-470; b) N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 54-57.

⁶⁶ T.E. Barder, S.D. Walker, J.R. Martinelli, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685-4696.



Schema 50: Das MIDA-Boronat **222** in Kreuzkupplungsreaktionen.^{62b}

Die Stabilität der MIDA-Anhydride unter Kreuzkupplungsbedingungen ist ein wichtiger Faktor für ihre vielseitige Anwendung in der iterativen Synthese. Ein ebenso wichtiger Aspekt ist ihre Stabilität bezüglich weiterer Reaktionsbedingungen unter denen Boronsäuren oder Boronsäureester oft instabil sind. Dazu zählen zum Beispiel: SWERN-Oxidation, DMP-Oxidation, JONES-Oxidation ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CrO}_3$), DDQ, NaBH_4 , TAKAI-Olefinierung, GRUBBS-Metathese, Epoxidierungen (*m*CPBA) und Cyclopropanierungen ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CH}_2\text{N}_2$). Außerdem können sie per Flash-Chromatographie gereinigt werden und sind sehr lange auf der Bank stabil.⁶⁷

Damit die MIDA-Boronate in SUZUKI-MIYAJI-Kupplungen eingesetzt oder transhalogeniert werden können, sollten sie sich leicht hydrolysieren lassen. Die B-N-Bindung in tetrahedralen Addukten ist unter hydrolytischen Bedingungen instabiler als in trihedralen Verbindungen. Daher lassen sich die MIDA-Boronate unter milden Bedingungen (wäss. 1M NaOH/THF oder wäss. $\text{NaHCO}_3/\text{MeOH}$) in die korrespondierenden Boronsäuren überführen.⁶²

Die Stabilität gegenüber gängigen Kupplungsbedingungen und einer Vielzahl von weiteren Reagenzien auf der einen Seite und ihre milde Hydrolyse auf der anderen Seite, machen die MIDA-Boronate zu einer leistungsstarken Bor-Schutzgruppe in iterativen Kreuzkupplungs-

⁶⁷ a) E.P. Gillis, M.D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14084-14085; b) B.E. Uno, E.P. Gillis, M.D. Burke, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3130-3138.

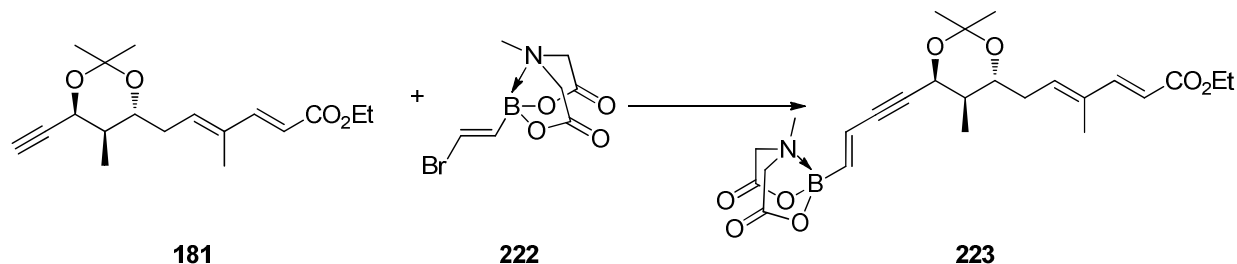
prozessen. Sie ermöglichen eine theoretisch fast unbegrenzte Fortsetzung im Aufbau von Polyensystemen und die Gruppe von BURKE bewies diese Option schon in einigen Totalsynthesen.^{62a,67a,68}

Aufgrund dieser Eigenschaften und den bisher beschriebenen Problemen in der Totalsynthese von Elansolid A sollte das MIDA-Boronat **222** als Zwischenelement getestet werden. Dabei sollte zunächst wieder die Kupplung zwischen dem Alkin **181** und dem Vinylbromid **222** durchgeführt werden. Im Anschluss erfolgte der Metall-Halogen austausch zum Vinyljodid **221**, welches dann mit dem Westfragment **50** gekuppelt werden sollte.

In *Tabelle 30* sind die Ergebnisse der Kupplung zusammengestellt. In Teil a) wurden das Alkin **181** und das Bromid **222** äquimolar eingesetzt. Als Nebenprodukt wurde weiterhin das GLASER-Produkt **214** erhalten. Das Arbeiten unter N₂-Atmosphäre stellte sich auch hier als essentiell heraus. Wurde an der Luft oder unter Argon-Atmosphäre gearbeitet, verschlechterte sich die Ausbeute des SONOGASHIRA-Produkts **223** zu Gunsten der GLASER-Kupplung. Eine Konzentrationsänderung hatte keinen Einfluss bzw. verschlechterte das Ergebnis. Auch war Piperidin weiterhin die beste Wahl. Tiefere Temperaturen bewirkten keine Verbesserung. Ein größerer Anteil von Kupferjodid begünstigte, wie zu erwarten, die Homokupplung. Das SONOGASHIRA-Produkt **223** wurde oft noch zusammen mit dem Bromid **222** erhalten. Daher wurde das Alkin im Überschuss eingesetzt (*Tabelle 30/Teil b*). Ein Unterschied machte sich aber kaum bemerkbar.

Der Wechsel zu den MIDA-Boronaten hatte eine deutliche Verbesserung der Kupplungsreaktion ermöglicht. Das Kupplungsprodukt **223** wurde in guten Ausbeuten erhalten, ließ sich per Chromatographie reinigen und war stabil. Im Folgenden sollte nun der Metall-Halogen-Austausch durchgeführt werden. Dazu wurde das MIDA-Boronat zur Boronsäure verseift und anschließend mit I₂ *ipso*-substituiert (*Schema 51*). Mit NaOH (*c* = 1 mol/l)/THF war die Reaktion nach 2 h beendet, während die mildere Hydrolyse mit gesättigter NaHCO₃-Lösung/EtOH ca. 6 h dauerte. Auch hier ließ sich eine deutliche Verbesserung der Ausbeute feststellen und im Gegensatz zum Chlorid **213** lag nun das reaktivere Vinyljodid **221** als Reaktand für die sich anschließende Kupplung vor.

⁶⁸ E.M. Woerly, A.H. Cherney, E.K. Davis, M.D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6941-6941.

Tabelle 30: SONOGASHIRA-Kupplung des Vinylbromids **222** mit dem Alkin **181**.

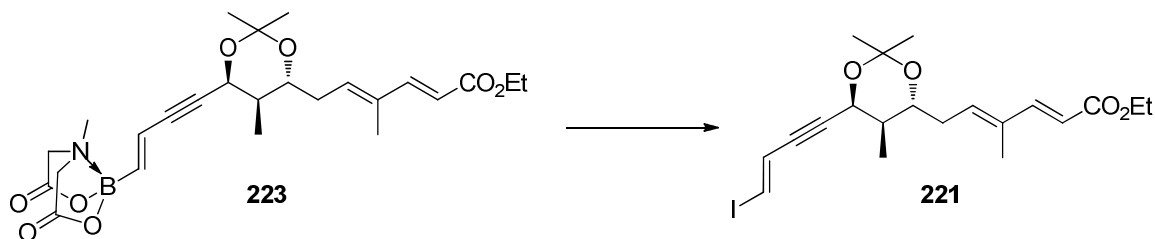
a) Bedingungen: Alkin **181** (1 Äq.), Bromid **222** (1 Äq.), Base (2 Äq.): s. Tabelle, THF ($c = 0.02$ mol/l), N_2 -Atmosphäre wenn nicht anders beschrieben, weitere Bedingungen: s. Tabelle. Die Ausbeute an GLASER-Produkt **214** wurde nicht näher bestimmt. Das Alkin **181** reagierte in der Regel quantitativ ab.

Eintrag	Pd-Katalysator	Base	CuI (Äq.)	t	T	Ausbeute 223	Bemerkungen
1	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	0.1	16 h	RT	86%	+ Glaser-Produkt
2	$Pd(PPh_3)_4$	Piperidin	0.1	16 h	RT	79%	+ Glaser-Produkt
3	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	0.05	16 h	RT	41%	+ Glaser-Produkt
4	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	0.2	16 h	RT	/	Glaser-Produkt
5	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	0.1	16 h	RT	62%	+ Glaser-Produkt, THF entgast
6	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	0.1	16 h	RT	Spuren	Glaser-Produkt, Argon, THF entgast
7	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	/	16 h	RT	/	181 reisoliert
8	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	0.1	16 h	RT	/	Glaser-Produkt, keine Schutzgasatmosphäre
9	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	0.1	16 h	RT	72%	Glaser-Produkt, $c = 0.04$ mol/l
10	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	0.1	16 h	RT	/	Glaser-Produkt, $c = 0.01$ mol/l
11	$PdCl_2(PPh_3)_2$	DMEDA ^a	0.1	16 h	RT	/	keine Reaktion
12	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	0.1	2 d	-15 °C	/	Glaser-Produkt
13	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Piperidin	0.1	6 d	0 °C	41%	+ Glaser-Produkt
14	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Et_3N	0.1	16 h	RT	60%	+ Glaser-Produkt
15	$PdCl_2(PPh_3)_2$	Pyridin	0.1	16 h	RT	/	181 reisoliert

^a *N,N*-Dimethylethylendiamin

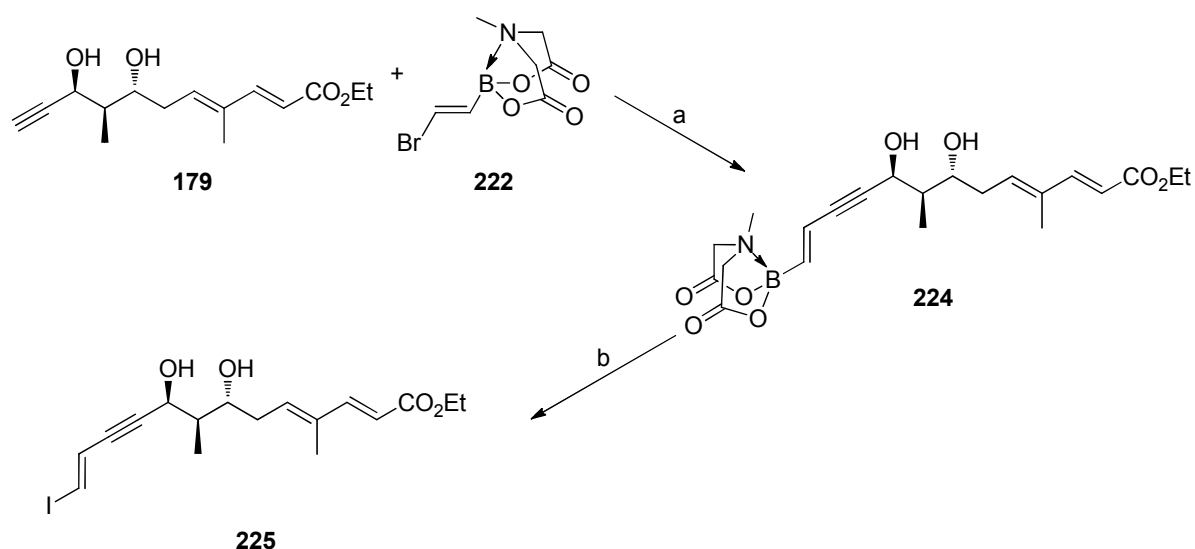
b) Bedingungen: Alkin **181**: s. Tabelle, Bromid **222** (1 Äq.), Piperidin (2 Äq.), THF ($c = 0.02$ mol/l), weitere Bedingungen: s. Tabelle. Die Ausbeute an GLASER-Produkt **214** wurde nicht näher bestimmt. Das Alkin **181** reagierte in der Regel quantitativ ab.

Eintrag	Pd-Katalysator	Alkin 181	CuI (Äq.)	t	T	Ausbeute 223	Bemerkungen
1	$PdCl_2(PPh_3)_2$ 0.1 Äq	1.2 Äq	0.1	6 d	RT	89%	+ Glaser-Produkt
2	$Pd(PPh_3)_4$ 0.1 Äq	1.2 Äq	0.1	6 d	RT	38%	+ Glaser-Produkt
3	$Pd(t-Bu_3P)_2$ 0.1 Äq	1.2 Äq.	0.1	6 d	45 °C	/	Zersetzung
4	$PdCl_2(PPh_3)_2$ 0.14 Äq	1.4 Äq	0.14	16 h	RT	64%	+ Glaser-Produkt, langsame Zugabe Alkin über 6 h



Schema 51: Metall-Halogen austausch zum Vinyliodid **221**. Bedingungen: i) NaOH ($c = 1 \text{ mol/l}$), THF, 20 min, 0°C ; ii) I_2 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 69%.

Ferner sollte getestet werden, ob sich die Kupplungen mit dem freien Diol durchführen lassen. Daher wurde das Alkin **179** mit dem Bromid **222** umgesetzt (*Schema 52*). Das Kupplungsprodukt **224** wurde gebildet und als Nebenprodukt wurde wiederum das GLASER-Produkt erhalten. Allerdings kam es bei der darauffolgenden Iodierung zu Problemen. Bei der Verwendung von NaOH ($c = 1 \text{ mol/l}$)/THF kam es zur Zersetzung und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung/EtOH konnte das Iodid nur in geringen Mengen erhalten werden. Das Iodid **225** war auf anderem Weg bereits synthetisiert worden und die Daten sind in Kapitel **6.2.4** angegeben. Das Iodid **225** wurde sofort in der folgenden Kupplung mit dem Westfragment C-25-*epi*-**50** (s. nächstes Kapitel) umgesetzt. Das Produkt konnte leider nur massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Diese interessante Route sollte jedoch optimiert werden. Sie würde die Synthese um 2-3 Stufen verkürzen und das Acetonid müsste nach der Kupplung der beiden Fragmente nicht mehr entschützt werden.

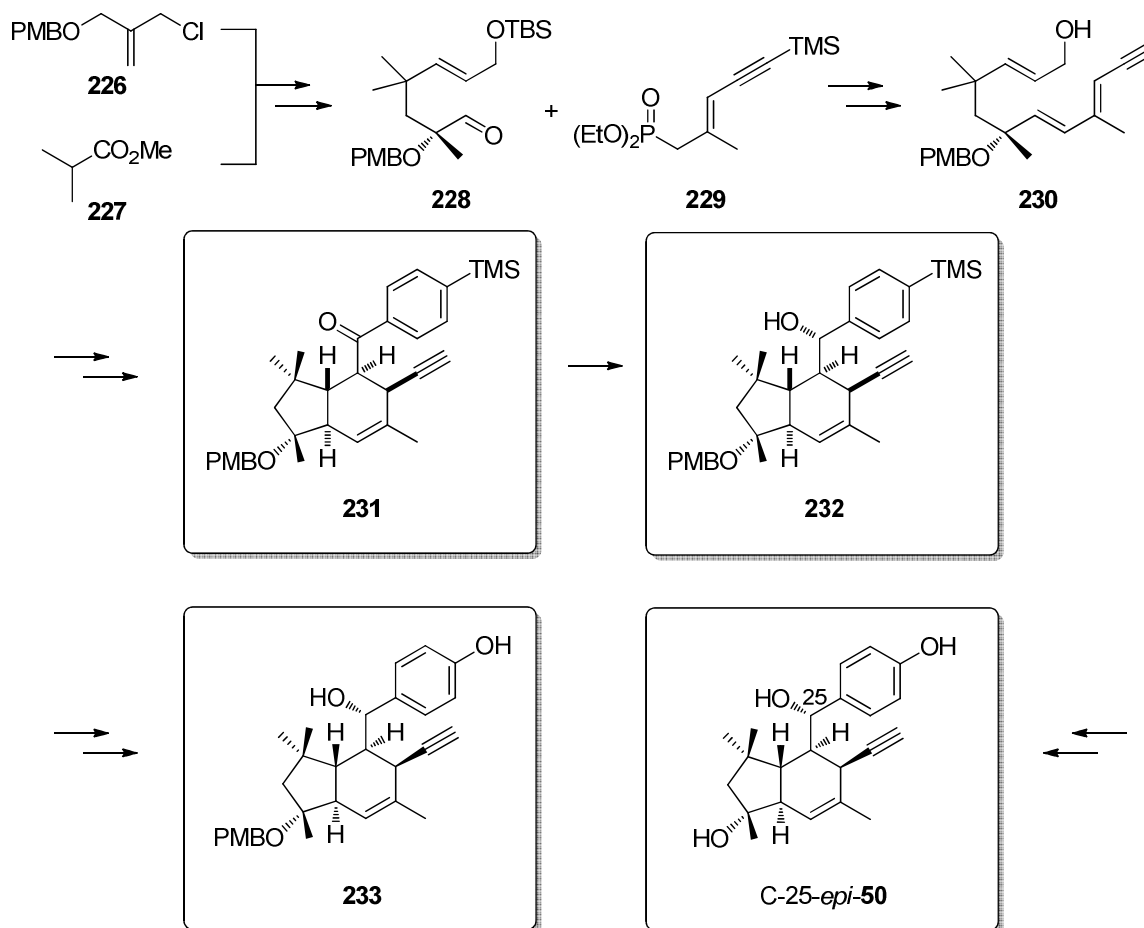


Schema 52: Kupplung des Alkins **179** mit dem Bromid **222** und anschließender Iodierung zu Iodid **225**. Bedingungen: a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, Piperidin, THF, RT, 16 h, 49%; b) i) gesättigte NaHCO_3 -Lösung, EtOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h; ii) I_2 , THF, 3 h, RT, 37%.

Nachdem das Ostfragment nun als kupplungsfähiges Vinyljodid **221** vorlag, sollten im Folgenden die Kupplungsversuche mit dem Westfragment und die abschließenden Stufen des „Endspiels“ zur Totalsynthese von Elansolid A untersucht werden.

4.5 Studien zur Kupplung des Ost- und Westfragments und zum „Endspiel“ der Totalsynthese von Elansolid

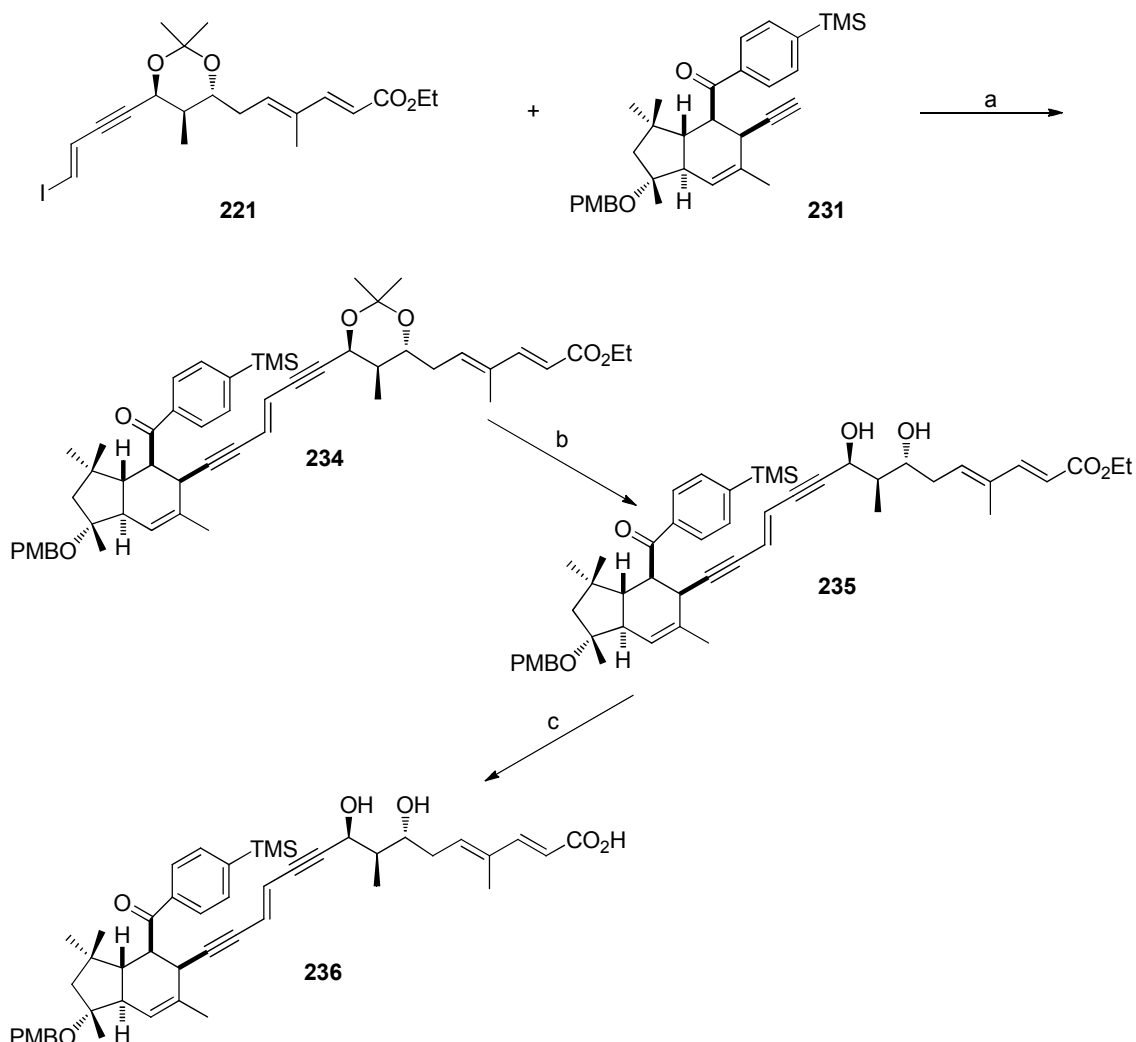
Das Westfragment **50** bzw. die Vorläufer des Westfragments wurden von R. DEHN und A.WEBER synthetisiert und zur Verfügung gestellt. Die Synthese ist in *Schema 53* zusammengefasst.



Schema 53: Synthese des Westfragments C-25-epi-50 und seiner Vorläufer **231**, **232** und **233**.

Ausgehend vom Chlorid **226** und dem Ester **227** wurde der Aldehyd **228** generiert. Dieser wurde in einer HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **229** umgesetzt, welches nach weiteren Stufen zu Alkohol **230** führte. Für die TMS-Derivate wurde der Alkohol **230** oxidiert und mit dem GRIGNARD-Reagenz von *para*-Trimethylsilylaryl umgesetzt. Die anschließende

Oxidation und DIELS-ALDER-Cycloaddition lieferte das Tetrahydroindan **231** (2:1-Gemisch der Diastereomere). Um den Alkohol **232** zu erhalten, wurde das Keton **231** reduziert. Für die Erzeugung der weiteren Derivate wurde **230** mit einem GRIGNARD-Reagenz, abgeleitet von *para*-Benzyltrimethylsilylaryl, umgesetzt. Die Oxidation des Alkohols, Zyklisierung, Reduktion und anschließende TAMAQ-FLEMING-Oxidation⁶⁹ gaben Phenol **233** (ein Diastereomer). Das DIELS-ALDER-Produkt wurde entschützt, das Keton reduziert und über eine TAMAQ-FLEMING-Reaktion zum Phenol oxidiert. Eine Röntgenstrukturanalyse des Westfragments C-25-*epi*-**50** zeigte, dass die benzyliche Hydroxygruppe an C-25 (Elansolid-Nomenklatur) nach der Reduktion die falsche Konfiguration im Vergleich zum Naturstoff aufwies.⁷⁰



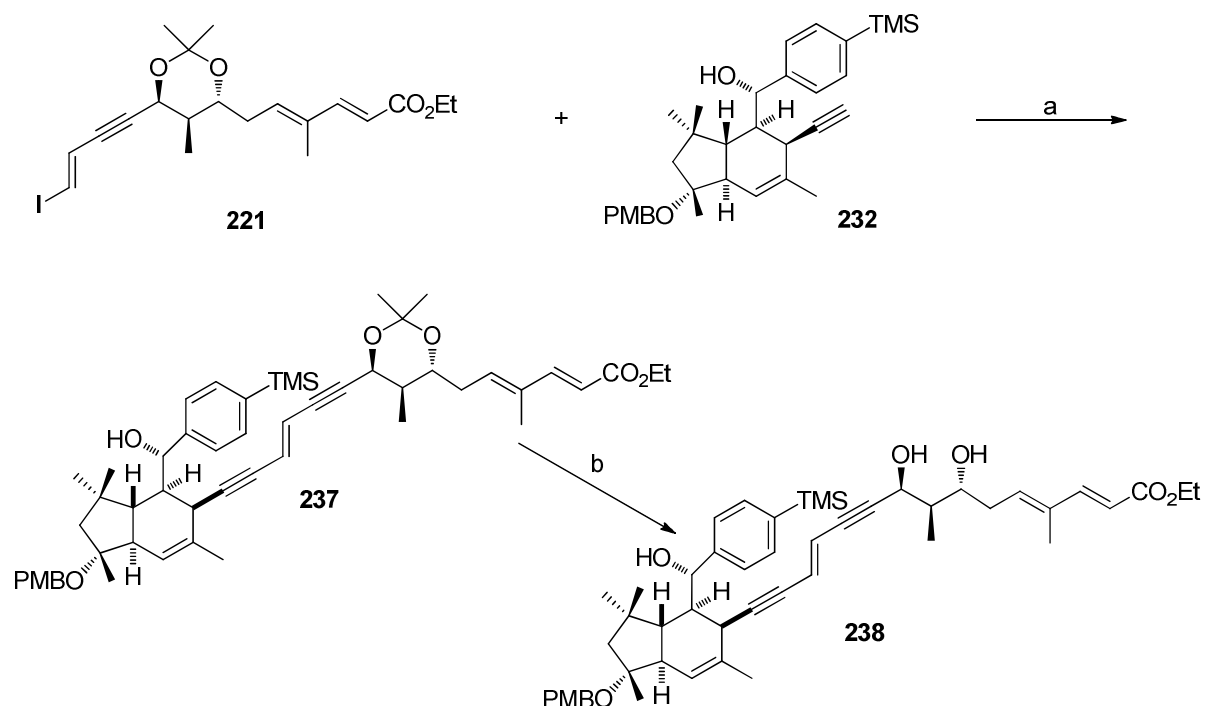
Schema 54: SONOGASHIRA-Kupplung zwischen dem Alkin **231** und dem Vinyljodid **221**, Acetonid-Entschützung und Verseifung zum Diol **236**. Bedingungen: a) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, THF, RT, 16 h, 61%; b) CSA, EtOH, RT, 2 d, 62%; c) LiOH (*c* = 1 mol/l), MeOH, THF, RT, 16 h.

⁶⁹ K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumada, *Organometallics* **1983**, 1694-1696.

⁷⁰ Unveröffentlichte Ergebnisse; Persönliche Kommunikation A. WEBER.

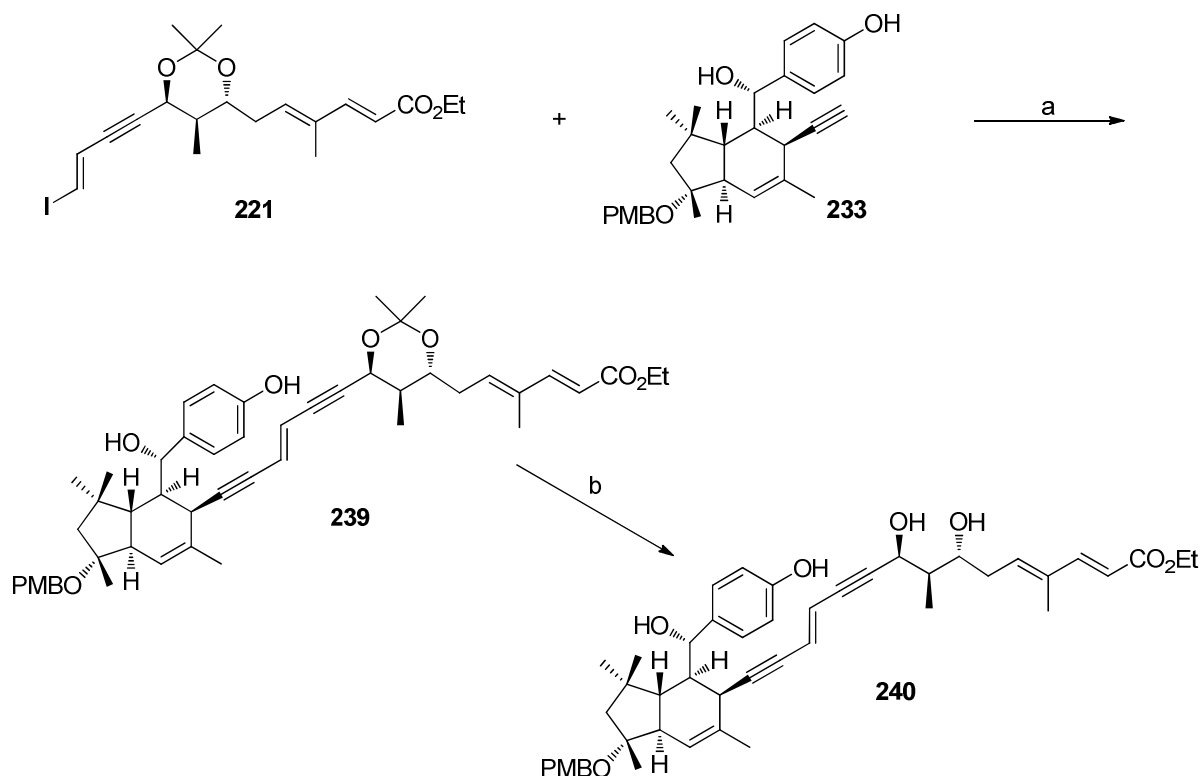
Zunächst wurde die Kreuzkupplung mit dem Keton **231** und dem Vinylidiod **221** unter SONOGASHIRA-Bedingungen durchgeführt. Die Synthese ist in *Schema 54* zusammengefasst. Das Acetonid **234** wurde dann zum Diol **235** entschützt. In einem kleinen Testansatz der anschließenden Verseifung konnte die Säure **236** nur massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

In einem zweiten Ansatz wurde der Alkohol **232** mit dem Vinylidiod **221** umgesetzt. Auch diese Reaktion gelang unter SONOGASHIRA-Bedingungen. Das Produkt **237** wurde noch zum Diol **238** entschützt (*Schema 55*).



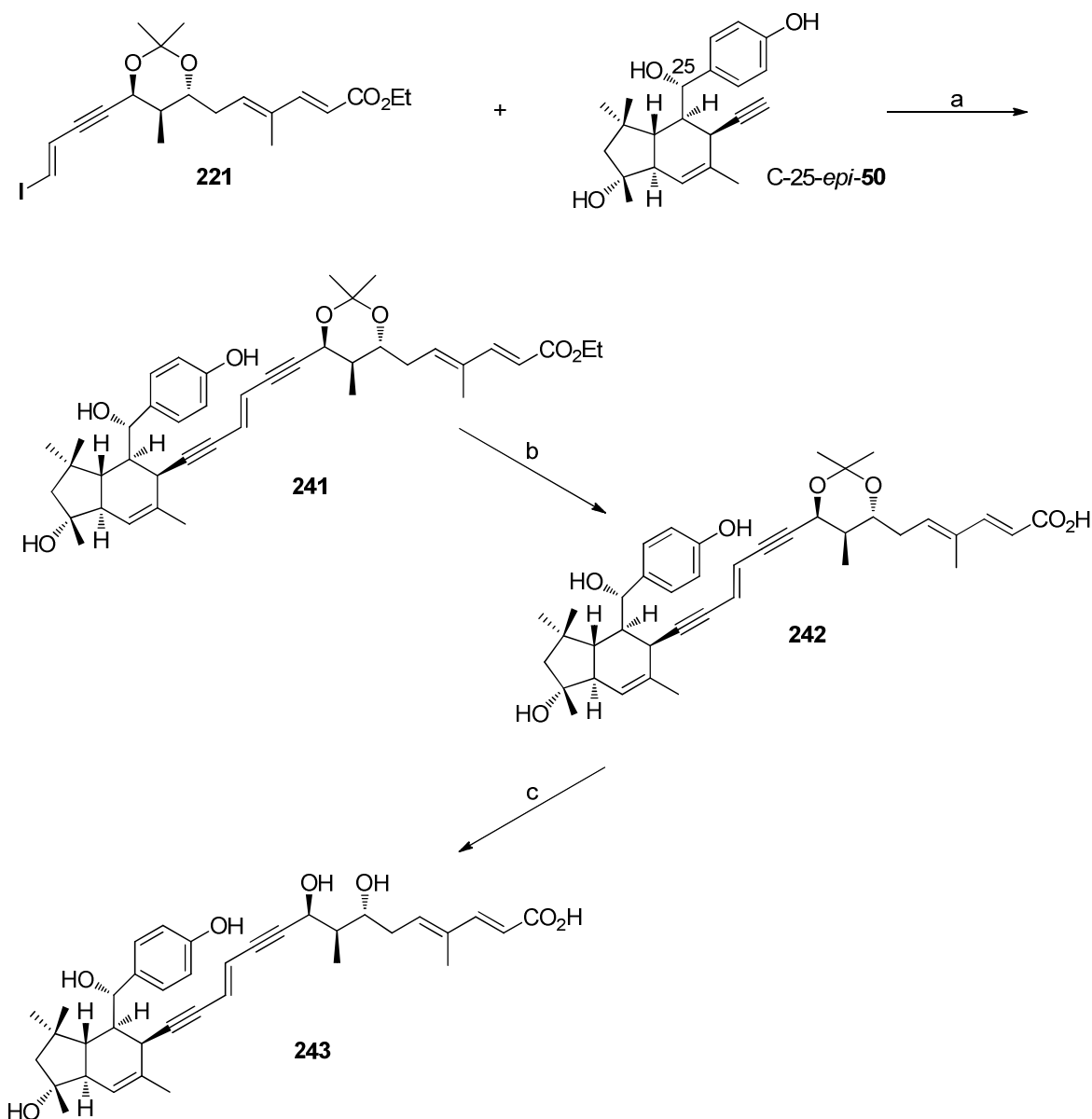
Schema 55: SONOGASHIRA-Kupplung zwischen dem Alkin **232** und dem Vinylidiod **221** und Acetonid-Entschützung zum Diol **238**. Bedingungen: a) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, THF, RT, 16 h, 42%; b) CSA, EtOH, RT, 2 d, 67%.

Als letztes Testsubstrat wurde das Phenol **233**, welches bereits zwei freie Hydroxygruppen besitzt, in der SONOGASHIRA-Kupplung mit dem Vinylidiod **221** eingesetzt. Auch die Kreuzkupplung unter Bildung von Phenol **239** war erfolgreich und die anschließende Entschützung des Acetonid zu **240** gelang ebenfalls (*Schema 56*).



Schema 56: SONOGASHIRA-Kupplung zwischen dem Alkin **233** und dem Vinyliodid **221** und Acetonid-Entschützung zum Diol **240**. Bedingungen: a) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, THF, RT, 16 h, 48%; b) CSA, EtOH, RT, 2 d, 72%.

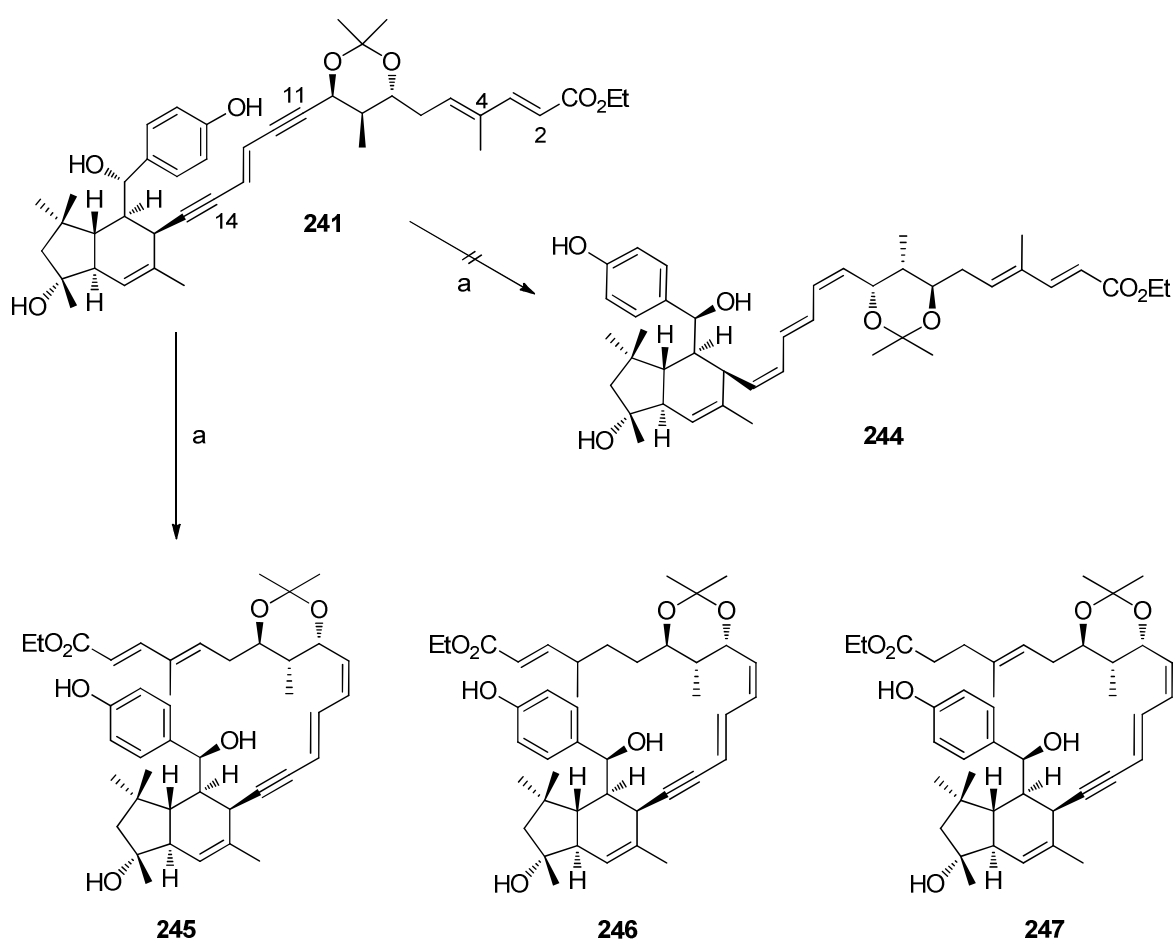
Schlussendlich konnte von A. WEBER auch das völlig Schutzgruppenfreie Westfragment C-25-*epi*-**50** zur Verfügung gestellt werden. Es wurde in der SONOGASHIRA-Kupplung mit dem Vinyliodid **221** eingesetzt und das Kupplungsprodukt **241** erhalten (Schema 57). Anschließend wurde zunächst die Verseifung des Esters mit LiOH ($c = 1 \text{ mol/l}$)/MeOH/THF zur Säure **242** und dann die Entschützung des Acetonids mit CSA/EtOH durchgeführt, sodass das komplett entschützte Elansolid-Derivat **243** erhalten werden konnte. Damit konnte, wie schon in den vorangegangenen Testreaktionen, gezeigt werden, dass die Schutzgruppen unter milden Bedingungen entfernt werden können.



Schema 57: SONOGASHIRA-Kupplung zwischen dem Alkin *C-25-epi-50* und dem Vinyljodid **221** mit folgender Verseifung und Acetonid-Entschützung zur Säure **243**. Bedingungen: a) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, THF, RT, 16 h, 64%; b) LiOH (*c* = 1 mol/l), MeOH, THF, RT, 4 h, 73%; c) CSA, EtOH, RT, 1 d, 59%.

Den nächsten Schlüsselschritt stellte die Hydrierung der Dreifachbindungen zu den korrespondierenden *Z*-Alkenen dar. Die Hydrierung mit LINDLAR-Katalysator (5% Pd auf CaCO₃)/Pyridin in Essigester wurde an dem Triol **241** getestet und massenspektrometrisch verfolgt. Die Reaktion wurde nach 2 x 30 min beendet, da zu diesem Zeitpunkt das Startmaterial verbraucht war und dreifach-hydriertes Material erst in geringen Mengen detektiert werden konnte. Es lagen einfach- und doppelt-hydrierte Verbindungen vor und die Produkte konnten über RP-HPLC getrennt werden. Das Ergebnis ist in *Schema 58* zusammengefasst. Es wurde zunächst wie gewünscht die C-10/C-11-Dreifachbindung

regioselektiv reduziert und das Polyen **245** erhalten.⁷¹ Im Folgenden kam es allerdings nicht zu der erwünschten Hydrierung an C-14/C-15. Die Chemoselektivität änderte sich und es wurde die trisubstituierte Doppelbindung an C-4/C-5 reduziert. Verbindung **246** wurde als Diastereomeregemisch (*d.r.*: 1.1) an C-4 erhalten. Als drittes Produkt wurde Verbindung **247** isoliert, bei der anstelle von C-4/C-5 die Doppelbindung an C-2/C-3 hydriert wurde. Es wurde kein Produkt erhalten, bei dem die Hydrierung an C-14/C-15 stattgefunden hatte. Diese Beobachtung wird bei der weiteren Syntheseplanung zu berücksichtigen sein. Die Dreifachbindung an C-14/C-15 scheint sehr unreaktiv zu sein, was wahrscheinlich auf eine sterische Abschirmung durch das Tetrahydroindangerüst zurückzuführen ist.



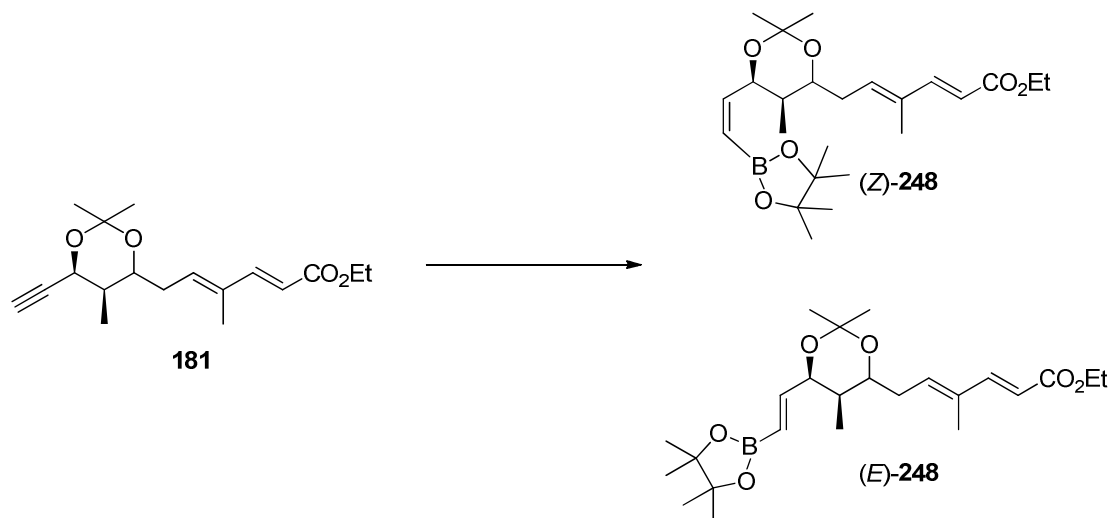
Schema 58: LINDLAR-Hydrierung des Derivats **241** und die isolierten Verbindungen **245**, **246** und **247**. Bedingungen: LINDLAR-Katalysator (5 wt% Pd auf CaCO₃), Pyridin, EtOAc, H₂-Atmosphäre, RT, 2 x 30 min, **245**: 25%, **246**: 25 %, **247**: 8%.

⁷¹ M. Bock, *Dissertation Hannover 2008*, S. 63-66.

Eine Möglichkeit, um selektiv das *Z,E,Z*-Dien zu erhalten, wäre die LINDLAR-Reaktion nach der Einfachhydrierung abubrechen. Für die zweite Dreifachbindung würden dann mildere Bedingungen benötigt werden, die nicht die Doppelbindungen angreifen.

Eine Variante wäre der Einsatz von Zn/Cu/Ag in MeOH.⁷² Dabei kann allerdings noch nicht abgeschätzt werden, ob die Dreifachbindung unter diesen Bedingungen reaktiv genug ist und/oder ob es dabei aufgrund längerer Reaktionszeiten zu Zersetzungen kommt. Es könnte auch getestet werden, ob sich die Reaktivitäten ändern, wenn erst der Ester verseift und dann die Hydrierung der Dreifachbindungen durchgeführt wird.

Eine weitere Möglichkeit, um selektiv die *Z*-Doppelbindung zu erhalten, wurde im Rahmen dieser Arbeit am Ostfragment getestet. Dazu wurde das Alkin **181** mit $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{Pr}_3\text{P}$ und Pinacolboran in das *Z*- und *E*-Vinylboronat **248** überführt (Schema 59).⁷³ Diese Methode würde einen alternativen Zugang zu den *Z*-Doppelbindungen darstellen, ohne dass die vorangegangene Synthese verändert werden müsste. Das Hydroborierungsprodukt **248** könnte in einer SUZUKI-Kupplung mit einem Vinylhalogenid umgesetzt werden oder es wird wieder ein Metall-Halogen-Austausch durchgeführt. Ein äquivalentes Boronat am Westfragment könnte mit dem Vinyljodid **221** gekuppelt werden.



Schema 59: Hydroborierung von Alkin **181** zu den Pinacolboranen (*Z*)-**248** und (*E*)-**248**. Bedingungen: $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, Pr_3P , Et_3N , Pinacolboran, Cyclohexan, RT, 16 h, (*Z*)-**248**: 20% und (*E*)-**248**: 16%.

⁷² a) W. Boland, N. Schroer, C. Sieler, M. Feigel, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1025-1040; b) M. Allard, K. Barnes, X. Chen, Y.-Y. Cheung, B. Duffy, C. Heap, J. Inthavongsay, M. Johnson, R. Krichnamoorthy, C. Manley, S. Steffke, D. Varughese, R. Wang, Y. Wang, C.E. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2623-2626.

⁷³ T. Ohmura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990-4991.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Zu Beginn dieser Arbeit konnte die absolute Stereochemie der Elansolide aufgeklärt werden. Dafür wurde *seco*-Elansolid R (**30**) (Abbildung 30) in 13 Stufen ausgehend von Aldehyd **31** in einer Gesamtausbeute von 3% dargestellt. Schlüsselschritte dieser Synthese waren eine *anti*-selektive MASAMUNE-Aldolreaktion, eine GRIGNARD-Alkylierung sowie eine simultane Entschützung und Verseifung zu *seco*-Elansolid R (**30**). Bei der Strukturaufklärung traten Probleme auf, welche auf die HPLC-Bedingungen zurückgeführt werden konnten. Diese Probleme wurden durch die Umstellung der Bedingungen erfolgreich gelöst, sodass am Ende ein Vergleich zwischen dem Naturstofffragment und der synthetischen Probe möglich war. Dabei stellte sich heraus, dass das richtige Enantiomer von *seco*-Elansolid R (**30**) synthetisiert wurde. In Verbindung mit den vorangegangenen Studien zur Strukturaufklärung am HZI und durch R. DEHN konnte damit die absolute Stereochemie von Elansolid A (**12**) festgelegt werden (Abbildung 30).

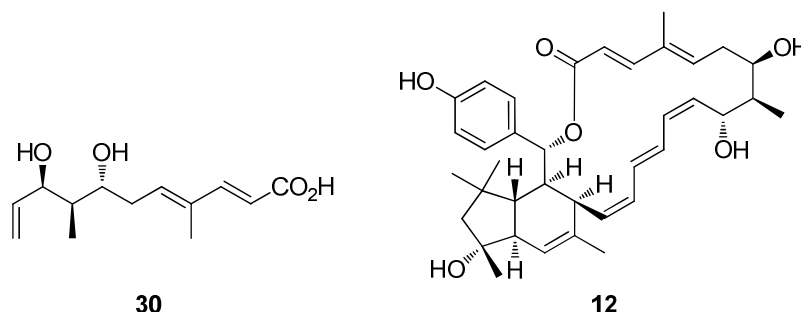


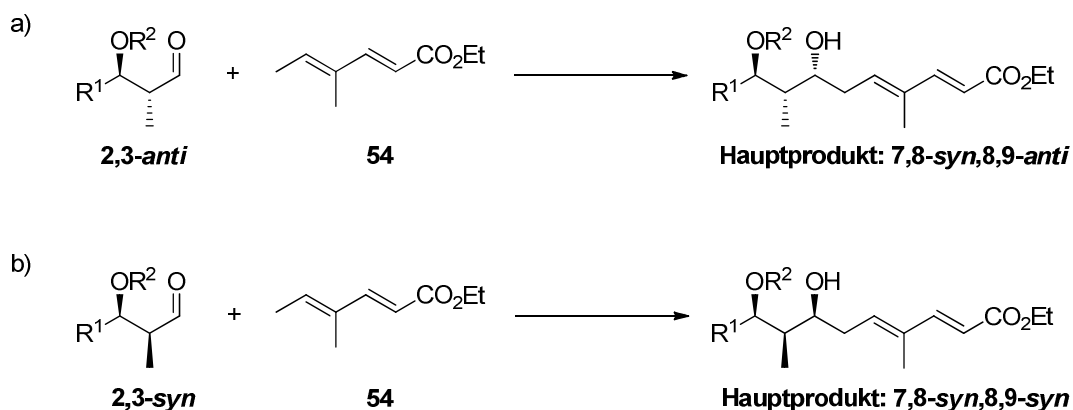
Abbildung 30: *seco*-Elansolid R **30** und Elansolid A **12**.

Im Folgenden schloss sich die Synthese des Ostfragments **51** von Elansolid A (**12**) an. Dafür wurde eine konvergentere Synthese als für *seco*-Elansolid R (**30**) entwickelt. Als erster Schlüsselschritt wurde eine doppelt-vinyloge YAMAMOTO-Aldolreaktion gewählt. Da es für diese Reaktion noch keine Studien zur 1,2- und 1,3-Induktion durch α,β -chirale Aldehyde gab, wurde dieser Aspekt genauer untersucht.

Dafür wurden über *syn*-selektive EVANS- oder *anti*-selektive MASAMUNE-Aldolreaktionen 2,3-*syn*- und 2,3-*anti*-Aldehyde synthetisiert. Um ein breites Spektrum an Aldehyden zu erreichen, wurden die Seitenkette R¹ und die Schutzgruppe R² variiert (Schema 60).

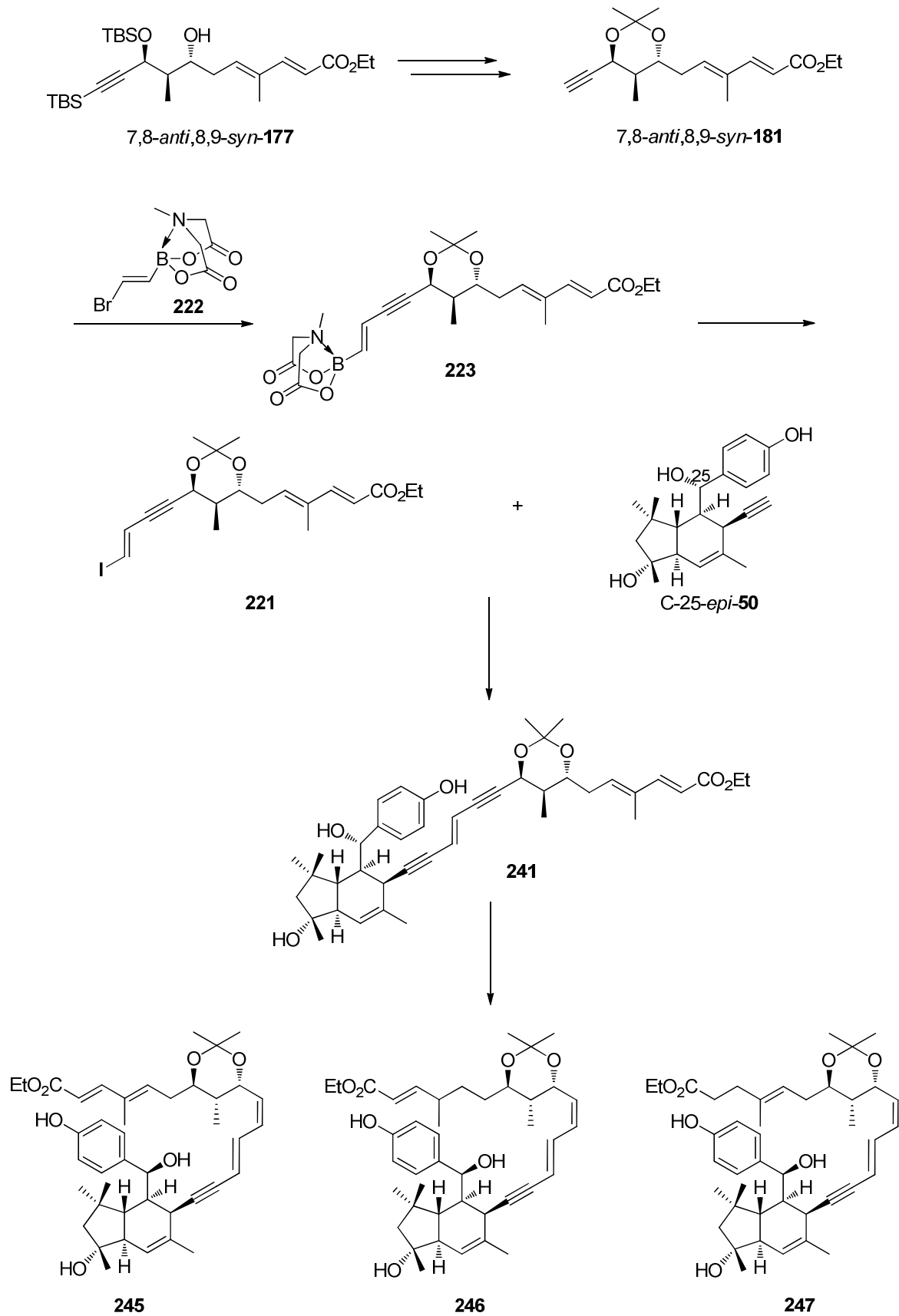
Für die 2,3-*anti*-Aldehyde wurden die Seitenketten Phenyl, *tert*-Butyl, Methyl und das TBS-geschützte Alkin verwendet [Eintrag a)/*Schema 60*]. Als Schutzgruppen wurden MOM- und TBS-Ether eingesetzt. Mit der *tert*-Butyl-Gruppe konnte die beste Selektivität zugunsten des 7,8-*syn*,8,9-*anti*-Diastereomers erzielt werden. Bei den anderen Kombinationen aus Seitenkette und Schutzgruppe fielen die Selektivitäten oder drehten sich zugunsten des 7,8-*anti*,8,9-*anti*-Diastereomers um.

Als Seitenkette für die 2,3-*syn*-Aldehyde wurden Phenyl-, *tert*-Butyl-, Methyl-, Vinyl-Reste sowie das TBS-geschützte Alkin getestet [Eintrag b)/*Schema 60*]. Als Schutzgruppe R² wurden TBS- und die MOM-Ether untersucht. Für R¹ = Alkin wurden zusätzlich unterschiedliche Silylgruppen sowie der PMB-Ether eingesetzt. Dabei zeigte sich eine deutlich Tendenz zur Bildung des 7,8-*syn*,8,9-*syn*-Produkts. Mit der *tert*-Butyl-Gruppe wurde wiederum die beste Selektivität erzielt. Dieses Ergebnis war auch nach den bekannten Modellen für große Lewis-Säuren zu erwarten. Die einzige Ausnahme im Rahmen unserer Studien stellte das Alkin **176** und die anderen Silylschutzgruppen dar. Hierbei drehte sich die Selektivität mit der TBS-Schutzgruppe am deutlichsten zugunsten des 7,8-*anti*,8,9-*syn*-Produkts um. Dieses konnte mit einem postulierten Übergangszustand erklärt werden, in dem die sterische Wechselwirkung zwischen den beiden TBS-Gruppen und dem sterisch anspruchsvollen ATPH-Liganden auf dem Aldehyd minimiert ist.



Schema 60: YAMAMOTO-Aldolreaktion.

Weiterhin soll hervorgehoben werden, dass die YAMAMOTO-Aldolreaktion auch mit einem α -chiralen Keton, einem α -Hydroxy-Aldehyd und zwischen einem dreifach-ungesättigten Ester **197** und Aldehyd **176** erfolgreich durchgeführt werden konnte.



Schema 61: Zusammenfassung der Synthese.

Das Alkin *7,8-anti,8,9-syn-177* fungierte als Vorläufer für die weitere Totalsynthese von Elansolid A. In dieser Hinsicht war es ein Glücksfall, dass die Selektivität zugunsten des *7,8-anti,8,9-syn*-Produkts wechselte. Das Produkt *7,8-anti,8,9-syn-177* wurde weiter zum terminalen Alkin **181** umgesetzt und war damit Ausgangspunkt für den nächsten Schlüsselschritt der Totalsynthese (*Schema 61*).

Die Verknüpfung von Ost- und Westfragment sollte über zwei aufeinanderfolgende SONOGASHIRA-Kreuzkupplungen realisiert werden. Nach einigen Untersuchungen erwies sich das von der Gruppe um BURKE publizierte bifunktionelle MIDA-Boronat **222** als geeignetes Zwischenelement. Es konnte selektiv mit dem Alkin **181** zur Reaktion gebracht und anschließend durch einen Metall-Halogen-Austausch in das Vinyliodid **221** überführt werden. Zum Abschluss dieser Arbeit wurde das Vinyliodid **221** mit Derivaten des Westfragments gekuppelt, die von A. WEBER zur Verfügung gestellt wurden. Am Ende konnte auch das Westfragment *C-25-epi-50* erfolgreich mit dem Vinyliodid gekuppelt werden (*Schema 61*). Das erhaltene Kupplungsprodukt **241** wurde im Folgenden komplett entschützt. Als letzter Schritt wurde die Hydrierung der Dreifachbindungen am Kupplungsprodukt **241** getestet. Dabei wurde ein Produktgemisch erhalten, wobei die C-10/C-11-Dreifachbindung zunächst selektiv reduziert wurde (**245**). Im Anschluss erfolgte nicht die Hydrierung der C-14/C-15-Doppelbindungen, sondern es wurde entweder die eine Doppelbindungen des ungesättigten Esters reduziert oder die andere und die Verbindungen **246** und **247** erhalten.

Da es sich aufgrund dieser Probleme abzeichnet, dass sich die selektive Einführung der (*Z*)-Doppelbindungen noch als arbeitsintensiv erweisen könnte, endet die vorliegende Arbeit auf diesem Stand.

5.2 Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine konvergente Synthese des Ostfragments in Form des MIDA-Boronats **223** bzw. als korrespondierendes Vinyliodid **221** entwickelt werden. Erste Reaktionen zur Verknüpfung mit dem Westfragment *C-25-epi-50* konnten ebenfalls erfolgreich durchgeführt werden. Die Bedingungen für die Kupplung müssten weiter optimiert werden; allerdings stellt sich nach den bisherigen Ergebnissen die Frage, ob die C-C-Verknüpfung weiterhin über eine SONOGASHIRA-Kupplung erfolgen kann. Bei den nachfolgenden Testreaktionen konnte Derivat **241** komplett entschützt werden. Weiterhin zeigten erste Hydrierungsversuche von Derivat **241** eine unerwartet geringe

Chemoselektivität. So konnte bisher kein Produkt isoliert werden, bei dem die Dreifachbindung an C-14/C-15 reduziert wurde.

Damit ergeben sich für die folgende Synthese mehrere Möglichkeiten, von denen die meisten mit den beiden Ostfragmentvarianten **223** und **221** realisierbar wären.

Die erste Route geht weiterhin vom Kupplungsprodukt **241** aus. Die Bedingungen für die LINDLAR-Reduktion könnten variiert werden, indem z.B. andere Lösungsmittel und Basen verwendet werden. Es könnten andere Reduktionsmittel wie z.B. aktiviertes Zn/Cu/Ag in MeOH und Varianten oder der ROSENMUND-Katalysator (Pd auf BaSO₄) getestet werden. Allerdings spricht gegen diese Optionen, dass bisher die Hydrierung der C-14/C-15-Dreifachbindung nicht nachgewiesen werden konnte. Weiterhin könnte die Hydrierung nach der ersten Stufe gestoppt werden und für die zweite Dreifachbindung andere Bedingungen gewählt werden. Außerdem könnte erprobt werden, ob sich die Chemoselektivität ändert, wenn zunächst der Ester verseift und/oder das Acetonid entfernt wird.

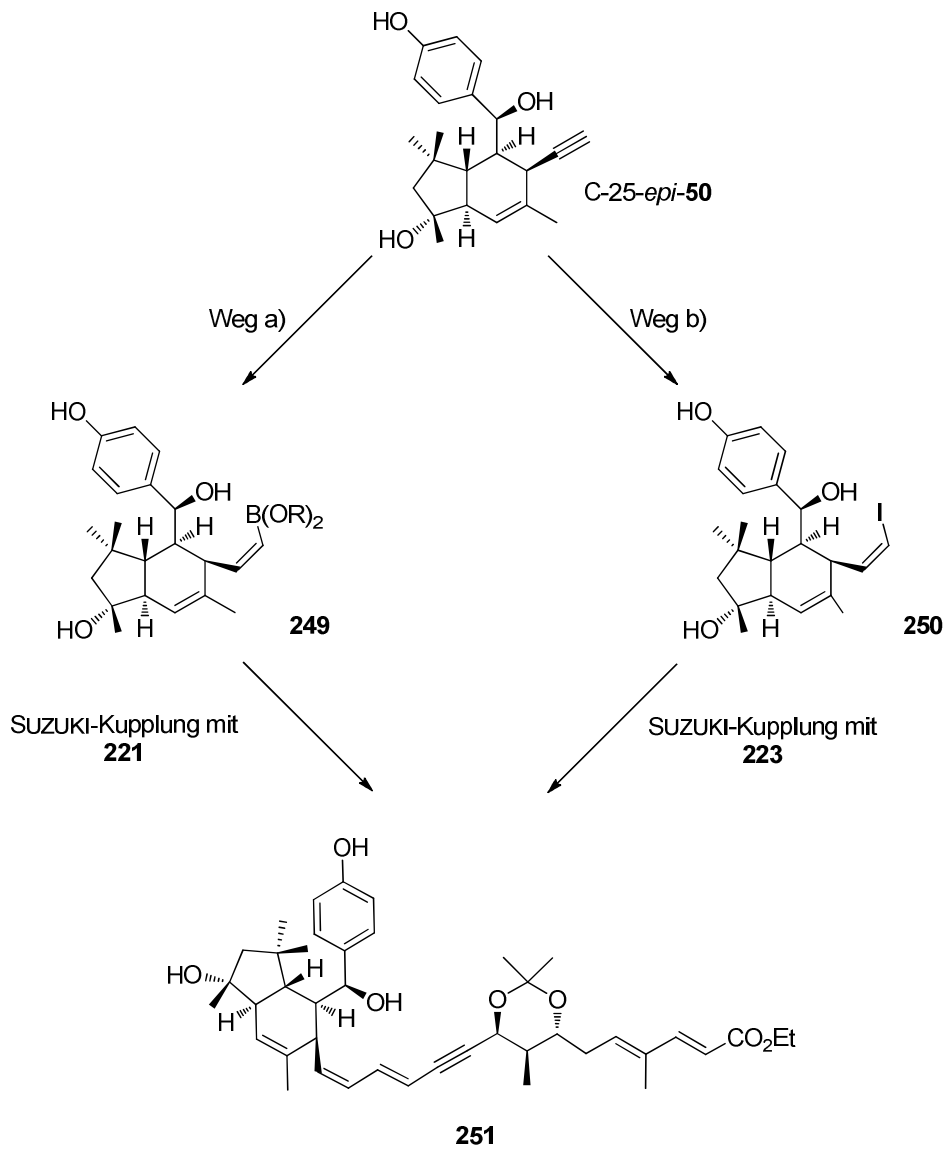
Eine andere Variante würde von einer Funktionalisierung des terminalen Alkins im Westfragment C-25-*epi*-**50** vor der Kupplung ausgehen. Hierfür gibt es mehrere Alternativen (*Schema 62*).

Für Weg a) (*Schema 62*) müsste das Alkin in das korrespondierende (Z)-Boronat bzw. die (Z)-Boronsäure **249** überführt werden. Dafür käme die schon beschriebene Methode mit [Rh(cod)Cl]₂/Pr₃P und Pinacolboran in Frage.⁷³ Die Boronsäure könnte dann in einer SUZUKI-Kupplung mit dem Vinyliodid **221** umgesetzt werden.

Andererseits könnte aus dem Alkin C-25-*epi*-**50** das (Z)-Vinyliodid **250** synthetisiert werden, welches dann in einer SUZUKI-Kupplung mit dem MIDA-Boronat **223** umgesetzt werden könnte (Weg b)/*Schema 62*). Die Dreifachbindung an C-10/C-11 könnte dann bei beiden Varianten unter den hier beschriebenen LINDLAR-Bedingungen selektiv reduziert werden.

Die dargestellten Möglichkeiten stellen nur eine Auswahl dar. Über andere Kreuzkupplungen oder auch ganz andere Routen zu den Fragmenten ließen sich noch weitere Alternativen erarbeiten.

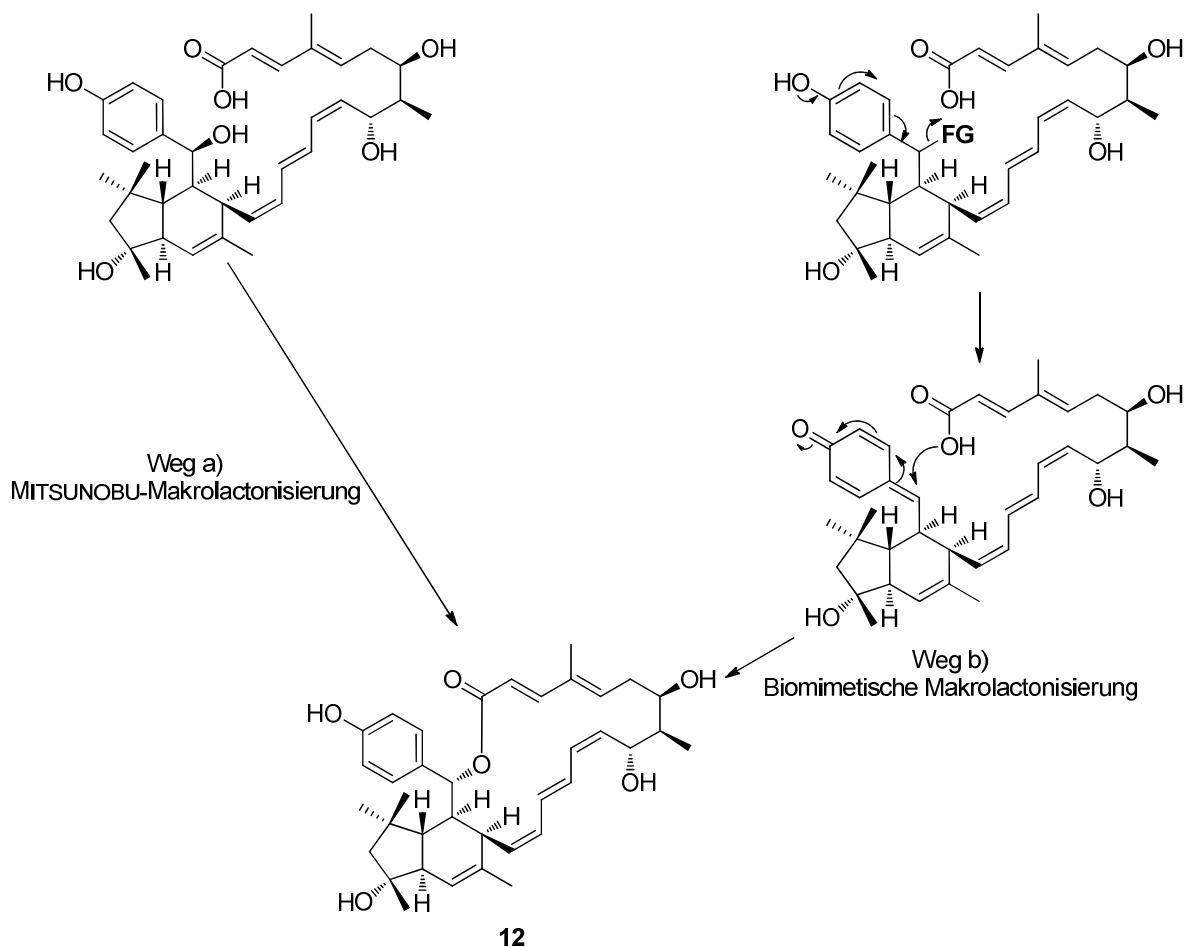
Was hier noch einmal hervorgehoben werden soll, ist die Variabilität des in dieser Arbeit synthetisierten MIDA-Boronats **223**. Es eröffnet eine Reihe von Alternativen für die Kreuzkupplung der beiden Fragmente und die Einführung der (Z)-Doppelbindungen. Außerdem stellt es im Gegensatz zu anderen funktionellen Gruppen eine späte und stabile Lagerstufe dar, von der aus Synthesevarianten durchgespielt werden können.



Schema 62: Funktionalisierung des Westfragments C-25-epi-50 und alternative Kupplungen.

Nach der erfolgreichen Einführung der (Z)-Doppelbindungen blieben dann noch die Verseifung des Esters und die Entschützung des Acetonids, soweit dieses noch nicht vorher erfolgt ist. Als letzter Schritt müsste das Makrolacton geschlossen werden. Da bisher noch mit dem falschen Epimer an C-25 gearbeitet wird, würde sich ein Ringschluss über eine MITSUNOBU-Inversion anbieten [Weg a)/Schema 63].

Die eigentliche Strategie zum Ringschluss geht aber von einer biomimetischen Variante aus. Dafür muss die Hydroxyfunktion an C-25 in eine geeignete Fluchtgruppe überführt werden, aus der dann das Chinonmethid generiert werden kann. Dieses würde dann, wie für die Biosynthese postuliert, mit dem Carboxylat den Ringschluss ermöglichen [Weg b)/Schema 63].



Schema 63: Makrolactonisierungen.

Durch die hier beschriebenen Arbeiten wurde mit der Aufklärung der absoluten Stereochemie die Grundlage für alle weiteren synthetischen Arbeiten gelegt. Im Folgenden konnte eine Route zum Ostfragment etabliert werden, die eine Kupplung der beiden Fragmente ermöglicht. Erste Arbeiten zur Kupplung und den Endstufen der Synthese zeigten, dass die Syntheseroute prinzipiell erfolgsversprechend ist, dass aber noch ein paar Hürden zu überwinden sind. Nach der ersten Totalsynthese, die die Basis für alle weiteren Arbeiten legen wird, steht die modifizierte Synthese von Derivaten an. Diese werden einen Einblick in die Struktur-Aktivitätsbeziehung der Elansolide geben, über die zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht viel bekannt ist. Elansolid A (**12**) hat sich bisher als sehr interessantes Molekül gezeigt. Einerseits durch seine Struktur, die aus der Sicht eines synthetischen Chemikers diverse herausfordernde Synthesemöglichkeiten eröffnet, und andererseits durch seine biologische Aktivität als potentiell antibiotisch aktiver Wirkstoff. Bisher schränkt sich sein Potential für die klinische Anwendung noch durch die begünstigte Öffnung des Lactons über das Chinonmethid ein. Eine Möglichkeit zur Stabilisierung der Verbindung wäre der Verlust der

phenolischen Hydroxygruppe des Phenols. Dieses ist aber nur sinnvoll, wenn es sich bei dem Phenol nicht um eine pharmakophore Gruppe handelt.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen werden unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) in im Vakuum ausgeheizten Glasgefäßen durchgeführt. Spritzen und Kanülen werden mit Inertgas gespült. Bei der Aufarbeitung wird zum Trocknen der organischen Lösungen wasserfreies Magnesiumsulfat verwendet. Bei wässrigen Lösungen handelt es sich, soweit nicht anders angegeben, um gesättigte Lösungen.

Säulenchromatographie

Säulenchromatographie wird mit Kieselgel der Firma ACROS (Korngröße 35-70 μm) bei leichtem Überdruck mit den angegebenen Solventien (einfach destilliert) durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatographie wird mit kieselgelbeschichteten Aluminiumfolien ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄ von MACHEREY-NAGEL durchgeführt. Der Nachweis der Substanzen erfolgt durch Fluoreszenzdetektion mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254 \text{ nm}$. Als Eintauchreagenzien zur Entwicklung werden die folgenden Tauchlösungen verwendet: Anisaldehyd, Kaliumpermanganat, Cersulfat und 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH). Im Anschluss erfolgt eine Wärmebehandlung (außer bei DNPH).

NMR-Spektroskopie

¹H-NMR-Spektren werden mit den Geräten DPX 200, Avance 400, DPX 400 und DRX 500 der Firma BRUKER aufgenommen. Als Solventien werden Deuteriochloroform, Deuterobenzol, Deuteromethanol, Deuteroacetonitril und Deuterodimethylsulfoxid verwendet. Die Kalibration erfolgt auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal⁷⁴ und wird zusammen mit den experimentellen Daten der Substanzen angegeben. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm und die der Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz). Für die Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett und br = breit.

⁷⁴ H.E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

^{13}C -NMR-Spektren werden mit den Geräten Avance 400, DPX 400 und DRX 500 der Firma BRUKER aufgenommen. Als Solventien werden Deuteriochloroform, Deuterobenzol, Deuteromethanol, Deuteroacetonitril und Deuterodimethylsulfoxid verwendet. Die Kalibration erfolgt auf das durch den Restprotonengehalt des Lösungsmittels verursachte Signal⁷⁴ und wird zusammen mit den experimentellen Daten der Substanzen angegeben. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm. Für die Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: p = primär, s = sekundär, t = tertiär und q = quartär.

^{11}B -NMR-Spektren werden mit dem Gerät DPX 400 der Firma BRUKER aufgenommen. Als Solventien werden Deuterobenzol und Deuteroacetonitril verwendet. Die Kalibration erfolgt elektronisch.

Massenspektren

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) werden mit einem MICROMASS LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgt im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695). Alternativ wird mit einem MICROMASS Q-TOF in Verbindung mit einer WATERS Aquity UPLC-Anlage gemessen. Die Ionisierung erfolgt durch Elektronensprayionisierung (ESI). Es werden jeweils die berechneten und die gemessenen Massen angegeben.

Drehwerte

Die spezifische optische Rotation $[\alpha]$ wird mit Polarimetern der Firma PERKIN-ELMER des Typs 341 oder 241 in einer Quarzglasküvette (Länge 10 cm) bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Natrium D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $[\text{° ml}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}]$. Dabei ist die Konzentration $c = 1$ definitionsgemäß in $10 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ Lösung angegeben. Das jeweilige Lösungsmittel ist angegeben.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte werden an dem Gerät OptiMelt der Firma STANFORD RESEARCH SYSTEMS (SRS) gemessen und werden unkorrigiert angegeben.

Siedepunkte

Die Siedepunkte und die Druckangaben beziehen sich auf die bei der Destillation gemessenen Werte und werden unkorrigiert angegeben.

HPLC

Präparative HPLC wird an einer MERCK HITACHI LaChrome HPLC-Anlage (Pumpe L7150 bzw. L7100, Interface D-7000, Diode Array Detector L-7450) bzw. an einer BECKMANN System Gold HPLC-Anlage (Solvent Module 125, Detector 166) durchgeführt. Die verwendeten organischen Lösungsmittel werden von der Firma ACROS bezogen und vor dem Gebrauch im Ultraschallbad entgast. Wasser wird zunächst über eine Filterkartusche gereinigt und anschließend doppelt destilliert. Die verwendeten Säulen, Betriebsbedingungen und Retentionszeiten (t_R) sind in den entsprechenden Versuchsvorschriften angegeben.

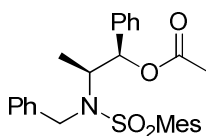
Lösungsmittel und Reagenzien

Die verwendeten Lösungsmittel werden als wasserfreie Lösungsmittel von den Firmen SIGMA-ALDRICH oder ACROS erhalten oder sie werden nach Standardvorschriften getrocknet und destilliert.⁷⁵ Alle Reagenzien stammen, soweit ihre Herstellung nicht angegeben ist, von den Firmen ACROS, SIGMA-ALDRICH, FLUKA, ABCR und LANCASTER.

6.2 Darstellung der Verbindungen

6.2.1 Herstellung der bekannten Reagenzien

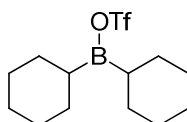
(1*R*, 2*S*)-2'-(*N*-Benzyl-*N*-mesitylsulfonyl)-amino-1'-(phenyl-1-propyl)propionat (**32**)



32

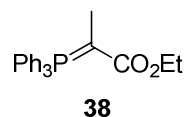
Propioniertes MASAMUNE-Auxiliar **32** wird ausgehend von (-)-Norephedrin synthetisiert.²⁰

Dicyclohexylbortriflat (cy)₂BOTf

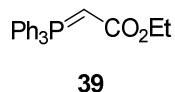


Die Darstellung erfolgt ausgehend von Cyclohexen und $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$.²⁰

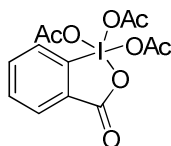
⁷⁵ W.L.F. Armarego, D.D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed. Butterworth and Heinemann, Oxford 1996.

(1-Ethoxycarbonylethyliden)triphenylphosphoran (38)

Ylen **38** wird ausgehend von 2-Brompropionsäureethylester und Triphenylphosphan hergestellt. Benzol wird dabei gegen Toluol ausgetauscht.⁷⁶

(1-Ethoxycarbonylmethyliden)triphenylphosphoran (39)

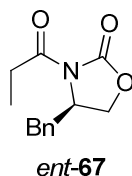
Ylen **39** wird ausgehend von Bromessigsäureethylester und Triphenylphosphan hergestellt. Benzol wird dabei gegen Toluol ausgetauscht.⁷⁶

DESS-MARTIN-Periodinan

DESS-MARTIN-Periodinan wird ausgehend von 2-Iodbenzoesäure hergestellt.⁷⁷

Vinylmagnesiumbromid

Vinylmagnesiumbromid wird aus Ethylenbromid als 1 mol/l-Lösung in THF hergestellt.⁷⁸

Propioniertes (R)-EVANS-Auxiliar ent-67

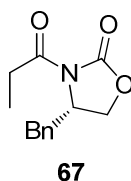
Propioniertes (R)-EVANS-Auxiliar *ent-67* wird aus (R)-Phenylalanin hergestellt.⁷⁹

⁷⁶ H.J. Bestmann, H. Hartung, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1198-1207.

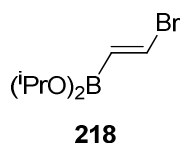
⁷⁷ M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537-4538.

⁷⁸ A.J. MacLeod, J.T. Rossiter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 717-721.

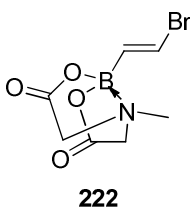
⁷⁹ a) M.G. Organ, Y.V. Bilokin, S. Bratovanov, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5176-5183; b) Y. Wu, X. Shen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4359-4363.

Propioniertes (S)-EVANS-Auxiliar 67

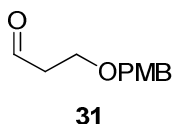
Propioniertes (S)-EVANS-Auxiliar **67** wird aus (S)-Phenylalanin hergestellt.⁷⁹

Bromid 218

Bromid **218** wird ausgehend von Acetylen und BBr₃ hergestellt.⁵⁹

MIDA-Boronat 222

Vinylbromid **222** wird ausgehend von 2-Bromvinyltrimethylsilan, BBr₃ und dem Natriumsalz von N-Methyliminodiessigsäure hergestellt.^{67b}

6.2.2 Synthese von *seco*-Elansolid R (Kapitel 4.1)**3-(4-Methoxybenzyloxy)propanal (31)**

1,3-Propandiol (12 ml, 166 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Anisaldehyd (20 ml, 165 mmol, 1.0 Äq.), Toluol (21 ml) und *p*-Toluolsulfonsäurehydrat (50 mg, 26 µmol, 0.2 mol%) werden mit Wasserabscheider 15 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum konzentriert und das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Stufe eingesetzt. Der Umsatz liegt nach ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts bei ca. 67%. Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.⁸⁰

⁸⁰ F.M. Cordero, F. Pisaneschi, M. Gensini, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 12, 1941- 1951.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.36-7.46 (m, 2H, PMB), 6.83-6.93 (m, 2H, PMB), 5.46 (s, 1H, H-1), 4.20-4.31 (m, je 1H, H-2_a + H-4_a), 3.90-4.05 (m, je 1H, H-2_b + H-4_b), 3.80 (s, 3H, PMB), 2.10-2.30 (m, 1H, H-3_a), 1.35-1.50 (m, 1H, H-3_b) ppm.

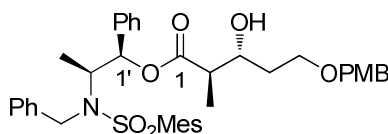
Das Rohprodukt wird in Toluol (50 ml) gelöst und auf -20 °C gekühlt. DIBAL-H (160 ml, *c* = 1.2 mol/l in Toluol, 206 mmol, 1.3 Äq.) wird über 2 h langsam zugetropft, sodass die Temperatur nicht über 0 °C steigt. Die Lösung wird bei RT über Nacht gerührt und dann durch Zugabe von Toluol (40 ml) verdünnt. Anschließend erfolgt die Zugabe von MeOH (23 ml) bei *T* < 40 °C. Der Lösung wird langsam Wasser (20 ml) hinzugefügt und bei RT 1 h gerührt. Der Feststoff wird über Kieselgur abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Die Umsetzung zu 3-(4-Methoxybenzyloxy)propan-1-ol erfolgt quantitativ. Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.⁸⁰

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.21-7.30 (m, 2H, PMB), 6.84-6.93 (m, 2H, PMB), 4.45 (s, 2H, PMB), 3.81 (s, 3H, PMB), 3.72-3.81 (m, 2H, *J* = 5.7 Hz, H-3), 3.64 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz, H-1), 2.24-2.34 (m, 1H, OH), 1.85 (tt, 2H, *J* = 5.7, 5.7 Hz, H-2) ppm.

Oxalylchlorid (2.3 ml, 24 mmol, 1.5 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (25 ml) gelöst und auf -65 °C gekühlt. Dann erfolgt die langsame Zugabe von DMSO (3.4 ml, 48 mmol, 3.0 Äq.) und von 3-(4-Methoxybenzyloxy)propan-1-ol (3.1 g, 16 mmol, 1.0 Äq.) verdünnt mit CH₂Cl₂ (15 ml) über 5 min. Der Reaktionsansatz wird 50 min bei -65 °C gerührt und durch die Zugabe von Et₃N (11.2 ml, 80 mmol, 5.0 Äq.) beendet. Nach Aufwärmen auf RT werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung (*c* = 1 mol/l), NH₄Cl-Lösung, Wasser und NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das quantitativ erhaltene Rohprodukt **31** ohne weitere Reinigung verwendet. Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.⁸⁰

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 9.79 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-1), 7.20-7.30 (m, 2H, PMB), 6.84-6.92 (m, 2H, PMB), 4.46 (s, 2H, PMB), 3.81 (s, 3H, PMB), 3.79 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, H-3), 2.68 (td, 2H, *J* = 6.1, 1.8 Hz, H-2) ppm.

3-(*R*)-Hydroxy-5-(4-methoxy-benzyloxy)-2-(*R*)-methyl-pentansäure-2'-[benzyl-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyl)-amino]-1'-phenyl-propylester (33**)**

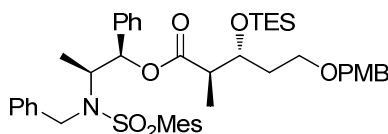


33

(1*R*,2*S*)-2-(*N*-Benzyl-*N*-mesitylsulfonyl)amino-1(-phenyl-1-propyl)-propionat (**32**) (4.3 g, 9.0 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (60 ml) gelöst. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und Et₃N (4.5 ml, 32.0 mmol, 3.6 Äq.) zugegeben. (cy)₂BOTf (20 ml, *c* = 1 mol/l in CH₂Cl₂, 20.0 mmol, 2.2 Äq.) wird über 20 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei -78 °C gerührt. Aldehyd **31** (6.5 g, 33.5 mmol, 3.7 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktion wird 1 h bei -78 °C gerührt und dann über Nacht bei 0 °C. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH = 7, 36 ml), MeOH (180 ml) und H₂O₂-Lösung (18 ml, 30%ig) bei 0 °C beendet. Die Lösung wird über Nacht gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂/Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, anschließend über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung des Rohprodukts per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 → 5:1) wird (2*R*,3*R*)-β-Hydroxyester **33** (4.8 g, 7.1 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten.

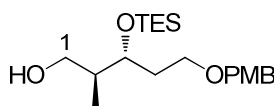
$R_f = 0.13$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +17.8$ (*c* = 1.0, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.28-7.33 (m, 2H, Ph), 7.14-7.25 (m, 8H, Ph), 6.82–6.89 (m, 6H, Ph), 5.80 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz, H-1'), 4.78 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, H-4'_a), 4.57 (d, 1H, *J* = 16.4 Hz, H-4'_b), 4.43 (s, 2H, PMB), 4.08 (qd, 1H, *J* = 6.9, 4.2 Hz, H-2'), 3.86-3.94 (m, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.65 (ddd, 1H, *J* = 9.3, 5.6, 5.3 Hz, H-5_a), 3.58 (ddd, 1H, *J* = 9.3, 7.3, 4.9 Hz, H-5_b), 3.25 (brs, 1H, OH), 2.46-2.56 (m, 1H, H-2), 2.49 (s, 6H, Mes), 2.28 (s, 3H, Mes), 1.62-1.79 (m, 2H, H-4), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-3'), 1.10 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-6) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 77.16 ppm): δ 174.2 (q, C-1), 159.4 (q, PMB), 142.7 (q, Ph), 140.4 (q, Ph), 138.8 (q, Ph), 138.5 (q, Ph), 133.6 (q, Ph), 132.3 (t, Ph), 130.1 (q, Ph), 129.5 (t, PMB), 128.5 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 128.0 (t, Ph), 127.8 (t, Ph), 127.2 (t, Ph), 126.1 (t, Ph), 114.0 (t, PMB), 78.3 (t, PMB), 73.1 (s, PMB), 72.5 (t, C-3), 68.3 (s, C-5), 56.9 (t, C-2), 55.4 (p, PMB), 48.4 (s, C-4'), 45.8 (t, C-2), 33.6 (s, C-4), 23.1 (p, Mes), 21.0 (p, Mes), 13.6 (p, C-3'), 13.5 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₃₉H₄₇NNaO₇S: 696.2971 [M + Na]⁺, gefunden: 696.2971 [M + Na]⁺.

5-(4-Methoxy-benzyloxy)-3-(*R*)-(triethylsilyl)-2-(*R*)-methyl-pentansäure-2'-[benzyl-(2,4,6-trimethyl-benzolsulfonyl)-amino]-1'-phenyl-propylester (41**)**

**41**

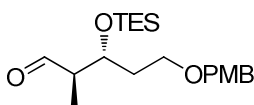
(2*R*,3*R*)- β -Hydroxyester **33** (300 mg, 0.45 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (0.15 ml, 1.11 mmol, 2.5 Äq.) wird hinzugefügt und die Lösung 5 min gerührt. TESOTf (0.2 ml, 0.89 mmol, 2.0 Äq.) wird hinzugefügt und die Lösung 70 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung (*c* = 1 mol/l) und NaCl-Lösung gewaschen. Sie werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1 → 10:1) gereinigt und Ester **41** (275 mg, 0.35 mmol, 78%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.59$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +16.5$ (*c* = 0.4, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.29-7.33 (m, 2H, Ph), 7.08-7.24 (m, 8H, Ph), 6.79-6.88 (m, 6H, Ph), 5.72 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H-1'), 4.78 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-4'_a), 4.47 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-4'_b), 4.34 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, PMB), 4.30 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, PMB), 4.03-4.17 (m, 2H, H-3 + H-2'), 3.79 (s, 3H, PMB), 3.41-3.47 (m, 2H, H-5), 2.55 (dq, 1H, *J* = 7.1, 5.0 Hz, H-2), 2.44 (s, 6H, Mes), 2.28 (s, 3H, Mes), 1.56-1.74 (m, 1H, H-4_a), 1.60 (dddd, 1H, *J* = 7.2, 7.0, 7.0, 4.1 Hz, H-4_b), 1.15 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H-3'), 1.05 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-6), 0.93 (t, 9H, *J* = 7.9 Hz, TES), 0.60 (q, 6H, *J* = 7.9 Hz, TES) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 172.6 (q, C-1), 159.1 (q, PMB), 142.6 (q, Ph), 140.5 (q, Ph), 138.7 (q, Ph), 138.5 (q, Ph), 132.3 (t, Ph), 130.7 (q, PMB), 129.4 (t, PMB), 128.5 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 128.0 (q, Ph), 128.0 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 126.5 (t, Ph), 113.9 (t, PMB), 78.2 (t, C-1'), 72.7 (s, PMB), 70.3 (t, C-3), 66.4 (s, C-5), 56.9 (t, C-2'), 55.4 (p, PMB), 48.3 (s, C-4'), 46.0 (t, C-2), 33.4 (s, C-4), 23.0 (p, Mes), 21.0 (p, Mes), 14.2 (p, C-3'), 11.3 (p, C-6), 7.1 (p, TES), 5.1 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₄₅H₆₂NO₇SSi und C₄₅H₆₁NNaO₇SSi: 788.4016 [M + H]⁺ und 810.3836 [M + Na]⁺, gefunden: 788.4023 [M + H]⁺ und 810.3839 [M + Na]⁺.

(2*S*,3*R*)-5-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methyl-3-(triethylsilyloxy)pentan-1-ol (41a)**41a**

Ester **41** (367 mg, 0.47 mmol, 1 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (15 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (1.8 ml, *c* = 1.2 mol/l in Toluol, 2.38 mmol, 5 Äq.) wird über 10 min zugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei -78 °C und 4 h bei -50 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und die Lösung auf RT aufgewärmt. Nach Zugabe von Na-K-Tartrat-Lösung wird die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 → 5:1) und liefert Alkohol **41a** (138 mg, 0.38 mmol, 81%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.25$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +1.8$ (*c* = 1.0, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.22-7.26 (m, 2H, PMB), 6.85-6.90 (m, 2H, PMB), 4.43 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, PMB), 4.40 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, PMB), 3.89 (td, 1H, *J* = 5.8, 4.9 Hz, H-3), 3.81 (s, 3H, PMB), 3.70-3.76 (m, 1H, H-1_a), 3.51-3.56 (m, 1H, H-1_b), 3.50 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-5), 2.63-2.69 (m, 1H, *J* = 4.3 Hz, OH), 1.85 (td, 2H, *J* = 6.5, 5.8 Hz, H-4), 1.69-1.79 (m, 1H, H-2), 0.98 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-6), 0.96 (t, 9H, *J* = 8.0 Hz, TES), 0.61 (q, 6H, *J* = 8.0 Hz, TES) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 77.16 ppm): δ 159.3 (q, PMB), 130.6 (q, PMB), 29.4 (t, PMB), 113.9 (t, PMB), 74.6 (t, C-4), 72.9 (s, PMB), 66.6 (s, C-6), 65.7 (s, C-1), 55.4 (p, PMB), 39.2 (t, C-2), 34.9 (s, C-5), 14.2 (p, C-3), 7.0 (p, TES), 5.1 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₀H₃₆NaO₄Si: 391.2284 [M + Na]⁺, gefunden: 391.2281 [M + Na]⁺.

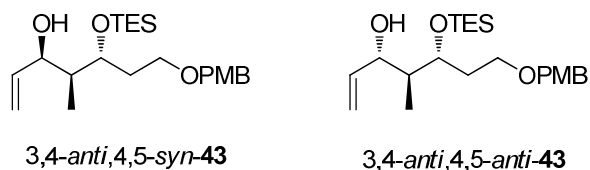
(2*R*,3*R*)-5-(4-Methoxybenzyloxy)-2-methyl-3-(triethylsilyloxy)pentanal (42)**42**

Alkohol **41a** (423 mg, 0.9 mmol, 1 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (32 ml) gelöst und NaHCO₃ (100 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (1.1 g, 2.6 mmol, 3 Äq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO₃/Na₂SO₃-Lösung beendet und das Gemisch 1.5 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen

Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und Rohprodukt **42** (quantitativer Umsatz) ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

(3R,4S,5R)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methyl-5-(triethylsilyloxy)hept-1-en-3-ol
(3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43**) und

(3S,4S,5R)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methyl-5-(triethylsilyloxy)hept-1-en-3-ol
(3,4-*anti*,4,5-*anti*-**43**)



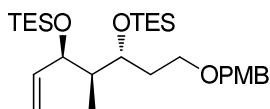
Aldehyd **42** (0.9 mmol, 1 Äq.) wird in THF (30 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Vinylmagnesiumbromid (6 ml, $c = 1$ mol/l in THF, 6.0 mmol, 7 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktionslösung 1.5 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die Lösung auf RT aufgewärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach der Reinigung per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1 → 5:1) werden die Alkohole 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43** (186 mg, 0.5 mmol, 53%) und 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**43** (87 mg, 0.2 mmol, 25%) als farblose Flüssigkeiten erhalten. Die Ausbeuten sind über 2 Stufen ausgehend von **41a** angegeben.

3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43**: $R_f = 0.37$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -1.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.21-7.26 (m, 2H, PMB), 6.85-7.91 (m, 2H, PMB), 5.76 (ddd, 1H, $J = 17.3, 10.6, 4.8$ Hz, H-6), 5.23 (ddd, 1H, $J = 17.3, 1.8, 1.7$ Hz, H-7_a), 5.11 (ddd, 1H, $J = 10.6, 1.7, 1.7$ Hz, H-7_b), 4.48-4.53 (m, 1H, H-5), 4.43 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, PMB), 4.39 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, PMB), 3.96 (td, 1H, $J = 6.4, 3.2$ Hz, H-3), 3.81 (s, 3H, PMB), 3.42-3.52 (m, 2H, H-1), 1.95 (dt, 1H, $J = 6.4, 2.2$ Hz, H-2_a), 1.93 (dt, 1H, $J = 6.4, 2.2$ Hz, H-2_b), 1.55-1.64 (m, 1H, H-4), 0.96 (t, 6H, $J = 8.0$ Hz, TES), 0.96 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-8), 0.62 (q, 9H, $J = 8.0$ Hz, TES) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 77.16 ppm): δ 159.3 (q, PMB), 139.9 (t, C-6), 130.5 (q, PMB), 129.4 (t, PMB), 114.4 (s, C-7), 113.9 (t, PMB), 75.3 (t, C-3), 72.8 (s, PMB), 71.9 (t, C-5), 66.5 (s, C-1), 55.4 (p, PMB), 40.7 (t, C-4), 35.3 (s, C-2), 11.2 (p, C-8), 7.0 (p, TES), 5.2 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₂₂H₃₈NaO₄Si: 417.2438 [M + Na]⁺, gefunden: 417.2437 [M + Na]⁺.

3,4-*anti*,4,5-*anti*-**43**: $R_f = 0.30$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +0.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.22-7.28 (m, 2H, PMB), 6.85-6.90 (m, 2H, PMB),

5.84 (ddd, 1H, $J = 17.2, 10.5, 7.3$ Hz, H-6), 5.22 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-7_a), 5.13 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-7_b), 4.43 (s, 2H, PMB), 4.03 (td, 1H, $J = 5.4, 5.3$ Hz, H-3), 3.92 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.3$ Hz, H-5), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.49-3.60 (m, 2H, H-1), 2.85 (brs, 1H, OH), 1.82-1.91 (m, 1H, H-4), 1.67-1.80 (m, 2H, H-2), 0.95 (t, 6H, $J = 7.9$ Hz, TES), 0.82 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-8), 0.60 (q, 9H, $J = 7.9$ Hz, TES) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 159.3 (q, PMB), 140.0 (t, C-6), 130.6 (q, PMB), 129.5 (t, PMB), 115.9 (s, C-7), 113.9 (t, PMB), 76.4 (t, C-3), 72.9 (s, PMB), 72.6 (t, C-5), 67.0 (s, C-1), 55.4 (p, PMB), 44.0 (t, C-4), 33.7 (s, C-2), 12.2 (p, C-8), 7.0 (p, TES), 5.2 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NaO}_4\text{Si}$: 417.2438 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 417.2437 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Geschütztes Triol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-43a



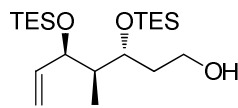
3,4-*anti*,4,5-*syn*-43a

Alkohol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-43 (32 mg, 0.08 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (2.5 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (0.06 ml, 0.49 mmol, 6 Äq.) wird zugetropft. Nach 15 min wird TESOTf (0.05 ml, 0.24 mmol, 3 Äq.) langsam zugegeben und die Reaktionslösung 30 min bei -78 °C gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird nach 40 min NaHCO_3 -Lösung hinzugefügt und die Lösung auf RT aufgewärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung ($c = 1$ mol/l) und NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1) gereinigt und Triol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-43a (33 mg, 0.07 mmol, 81%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.64$ (PE:EE = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +15.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.22-7.27 (m, 2H, PMB), 6.84-6.89 (m, 2H, PMB), 5.78 (ddd, 1H, $J = 17.1, 9.6, 7.5$ Hz, H-6), 5.10 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H-7_a), 5.07 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-7_b), 4.41 (s, 2H, PMB), 3.80-3.89 (m, 2H, H-3 + H-5), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.54 (dt, 1H, $J = 8.3, 7.0$ Hz, H-1_a), 3.46 (dt, 1H, $J = 8.3, 7.0$ Hz, H-1_b), 1.70 (qdd, 1H, $J = 7.5, 7.0, 3.9$ Hz, H-4), 1.63 (td, 2H, $J = 7.0, 6.4$ Hz, H-2), 0.94 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-8), 0.94 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz, TES), 0.91 (t, 9H, $J = 7.7$ Hz, TES), 0.57 (q, 6H, $J = 8.0$ Hz, TES), 0.56 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz, TES) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 159.2 (q, PMB), 140.8 (t, C-6), 131.0 (q, PMB), 129.3 (t, PMB), 115.5 (s, C-7), 113.8 (t, PMB), 76.7 (t, C-3), 72.7 (s, PMB), 69.7 (t, C-5), 67.9 (s, C-1), 55.4 (p, PMB), 46.7 (t, C-4), 32.2 (s, C-2), 9.9 (p, C-8), 7.1 (p, TES),

7.0 (p, TES), 5.3 (s, TES), 5.2 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{28}H_{52}NaO_4Si_2$: 531.3302 $[M + Na]^+$, gefunden: 531.3302 $[M + Na]^+$.

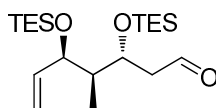
(3R,4R,5R)-4-Methyl-3,5-bis(triethylsilyloxy)hept-6-en-1-ol (3,4-anti,4,5-syn-43b)



3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43b**

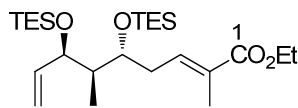
Triol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43a** (33 mg, 0.07 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 /pH7-Phosphatpuffer (2.75 ml, 10:1 Vol%) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend erfolgt die Zugabe von DDQ (44 mg, 0.20 mmol, 3 Äq.). Die Reaktion wird nach 2.5 h durch Zugabe von $NaHCO_3$ -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Um Anisaldehyd zu entfernen wird das Rohprodukt in MeOH (2 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. $NaBH_4$ (10 mg) wird hinzugefügt, die Reaktion nach 15 min durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und auf RT aufgewärmt. Die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1 → 20:1) gereinigt und Alkohol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43b** (19 mg, 0.05 mmol, 74%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.36 (PE:EE = 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +14.5 (c = 0.7, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3$ = 7.26 ppm): δ 5.79 (ddd, 1H, J = 16.9, 10.9, 7.9 Hz, H-6), 5.10 (d, 1H, J = 16.9 Hz, H-7_a), 5.09 (d, 1H, J = 10.9 Hz, H-7_b), 3.95 (ddd, 1H, J = 9.6, 3.9, 2.8 Hz, H-3), 3.81 (dd, 1H, J = 7.9, 7.5 Hz, H-5), 3.65-3.77 (m, 2H, H-1), 2.18 (brs, 1H, OH), 1.75 (qdd, 1H, J = 7.5, 7.0, 3.9 Hz, H-4), 1.67 (dddd, 1H, J = 11.8, 9.6, 6.9, 4.9 Hz, H-2_a), 1.54 (dddd, 1H, J = 11.8, 6.6, 4.8, 2.8 Hz, H-2_b), 0.96 (t, 9H, J = 8.1 Hz, TES), 0.96 (d, 3H, J = 7.0 Hz, H-8), 0.94 (t, 9H, J = 7.7 Hz, TES), 0.62 (q, 6H, J = 7.7 Hz, TES), 0.58 (q, 6H, J = 8.1 Hz, TES) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3$ = 77.16 ppm): δ 140.6 (t, C-6), 115.7 (s, C-7), 76.8 (t, C-3), 72.6 (t, C-5), 61.6 (s, C-1), 46.5 (t, C-4), 33.5 (s, C-2), 9.8 (p, C-8), 7.0 (p, TES), 7.0 (p, TES), 5.3 (s, TES), 5.2 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{20}H_{44}NaO_3Si_2$: 411.2727 $[M + Na]^+$, gefunden: 411.2741 $[M + Na]^+$.

(3R,4R,5R)-4-Methyl-3,5-bis(triethylsilyloxy)hept-6-enal (46)**46**

Alkohol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43b** (336 mg, 0.87 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (15 ml) gelöst und NaHCO₃ (100 mg) hinzugegeben. DESS-MARTIN-Periodinan (920 mg, 2.16 mmol, 2.5 Äq.) wird hinzugefügt und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO₃/Na₂SO₃-Lösung beendet und 2 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aldehyd **46** wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.64$ (PE:EE = 10:1); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 9.77 (dd, 1H, $J = 3.1, 1.7$ Hz, C-1), 5.82 (ddd, 1H, $J = 16.9, 10.5, 5.1$ Hz, H-6), 5.12 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz, H-7_a), 5.11 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-7_b), 4.35 (dt, 1H, $J = 8.9, 3.2$ Hz, H-3), 3.89 (dd, 1H, $J = 6.1, 5.1$ Hz, H-5), 2.51 (ddd, 1H, $J = 15.7, 8.9, 3.1$ Hz, H-2_a), 2.40 (ddd, 1H, $J = 15.7, 3.2, 1.7$ Hz, H-2_b), 1.81 (qdd, 1H, $J = 7.3, 6.1, 6.1$ Hz, H-4), 0.94 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-8), 0.94 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz, TES), 0.93 (t, 9H, $J = 7.6$ Hz, TES), 0.60 (q, 6H, $J = 7.9$ Hz, TES), 0.58 (q, 6H, $J = 7.6$ Hz, TES) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 77.16 ppm): δ 202.9 (t, C-1), 140.2 (t, C-6), 115.8 (s, C-7), 76.6 (t, C-3), 68.8 (t, C-5), 46.9 (s, C-2), 46.5 (t, C-4), 9.6 (p, C-8), 7.0 (p, TES), 7.0 (p, TES), 6.9 (p, TES), 5.2 (s, TES), 5.2 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₂₀H₄₂NaO₃Si₂: 409.2570 [M + Na]⁺, gefunden: 409.2571 [M + Na]⁺.

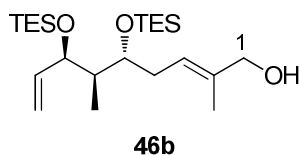
(5R,6R,7R,E)-Ethyl-2,6-dimethyl-5,7-bis(triethylsilyloxy)nona-2,8-dienoat (46a)**46a**

Aldehyd **46** (0.05 mmol, 1 Äq.) wird in CHCl₃ (3 ml) gelöst und das WITTIG-Ylen **38** (34 mg, 0.09 mmol, 2 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Ester **46a** (16 mg, 0.03 mmol, 74% über 2 Stufen ausgehend von 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**43b**) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.63$ (PE:EE = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +16.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 6.83 (td, 1H, $J = 7.2, 1.4$ Hz, H-3), 5.81 (ddd, 1H, $J = 17.3, 10.2,$

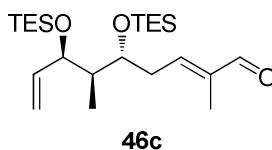
7.5 Hz, H-8), 5.12 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz, H-9_a), 5.11 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H-9_b), 4.18 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 3.93 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.2$ Hz, H-7), 3.84 (dt, 1H, $J = 8.0, 4.0$ Hz, H-5), 2.16-2.31 (m, 2H, H-4), 1.82 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz, H-10), 1.75 (ddd, 1H, $J = 7.4, 7.2, 4.0$ Hz, H-6), 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.95 (d, 3H, $J = 7.4$ Hz, H-11), 0.94 (t, 9H, $J = 7.7$ Hz, TES), 0.93 (t, 9H, $J = 8.0$ Hz, TES), 0.58 (q, 6H, $J = 7.7$ Hz, TES), 0.57 (q, 6H, $J = 8.0$ Hz, TES) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 168.2 (q, C-1), 140.7 (t, C-8), 140.4 (t, C-3), 128.6 (q, C-2), 115.6 (s, C-9), 76.6 (t, C-5), 72.2 (t, C-7), 60.5 (s, C-12), 46.9 (t, C-6), 32.1 (s, C-4), 14.4 (p, C-13), 12.8 (p, C-9), 9.9 (p, C-11), 7.1 (p, TES), 7.0 (p, TES), 5.3 (s, TES), 5.2 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{Si}_2$: 471.3326 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 471.3326 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-2,6-Dimethyl-5,7-bis(triethylsilyloxy)nona-2,8-dien-1-ol (46b)



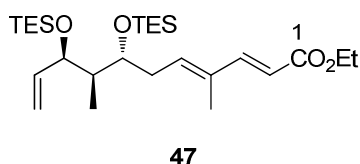
Ester **46a** (16 mg, 34 μmol , 1 $\text{\AA}q.$) wird in CH_2Cl_2 (0.5 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (0.09 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 100 μmol , 3 $\text{\AA}q.$) wird langsam hinzugefügt. Die Reaktion wird 1 h bei -78 °C gerührt und dann durch Zugabe von EE beendet. Die Lösung wird mit Na-K-Tartrat-Lösung versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1 \rightarrow 30:1) gereinigt und Alkohol **46b** als farbloses Öl (12 mg, 27 μmol , 83%) erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE:EE = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +15.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 5.84 (ddd, 1H, $J = 14.9, 7.9, 7.4$ Hz, H-8), 5.49 (td, 1H, $J = 7.0, 1.0$ Hz, H-3), 5.14 (ddd, 1H, $J = 14.9, 1.3, 0.9$ Hz, H-9_a), 5.11 (ddd, 1H, $J = 7.9, 1.3, 0.8$ Hz, H-9_b), 4.02 (s, 2H, H-1), 3.98 (dd, 1H, $J = 7.4, 7.2$ Hz, H-7), 3.78 (ddd, 1H, $J = 7.9, 4.1, 3.9$ Hz, H-5), 2.04-2.19 (m, 2H, H-4), 1.72 (qdd, 1H, $J = 7.6, 7.2, 4.1$ Hz, H-6), 1.68 (d, 3H, $J = 1.0$ Hz, H-10), 0.98 (d, 3H, $J = 7.6$ Hz, H-11), 0.97 (t, 9H, $J = 7.8$ Hz, TES), 0.96 (t, 9H, $J = 8.1$ Hz, TES), 0.61 (q, 6H, $J = 8.1$ Hz, TES), 0.58 (q, 6H, $J = 7.8$ Hz, TES) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 140.0 (t, C-8), 135.7 (q, C-2), 124.1 (t, C-3), 115.4 (s, C-9), 76.4 (t, C-5), 72.8 (t, C-7), 69.4 (s, C-1), 46.8 (t, C-6), 30.9 (s, C-4), 14.1 (p, C-10), 10.0 (p, C-11), 7.1 (p, TES), 7.0 (p, TES), 5.3 (s, TES), 5.3 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{Si}_2$: 429.3220 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 429.3225 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-2,6-Dimethyl-5,7-bis(triethylsilyloxy)nona-2,8-dienal (46c)

Alkohol **46b** (11 mg, 0.03 mmol, 1 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (0.5 ml) gelöst und NaHCO₃ (5 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (33 mg, 0.08 mmol, 3 Äq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂SO₃/NaHCO₃-Lösung beendet und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und Aldehyd **46c** wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

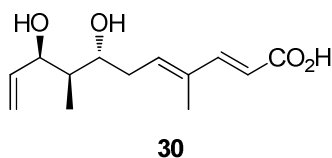
$R_f = 0.72$ (PE:EE = 10:1); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 9.40 (s, 1H, H-1), 6.61 (td, 1H, $J = 6.9, 0.5$ Hz, H-3), 5.83 (ddd, 1H, $J = 17.7, 9.8, 7.3$ Hz, H-8), 5.13 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, H-9_a), 5.12 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-9_b), 3.98 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.0$ Hz, H-7), 3.91 (dt, 1H, $J = 8.0, 3.6$ Hz, H-5), 2.46 (ddd, 1H, $J = 15.6, 8.0, 6.9$ Hz, H-4_a), 2.39 (ddd, 1H, $J = 15.6, 6.9, 3.6$ Hz, H-4_b), 1.74-1.81 (m, 1H, H-6), 1.73 (s, 3H, H-10), 0.95 (t, 9H, $J = 8.0$ Hz, TES), 0.94 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-11), 0.93 (t, 9H, $J = 7.7$ Hz, TES), 0.59 (q, 6H, $J = 8.0$ Hz, TES), 0.57 (q, 6H, $J = 7.7$ Hz, TES) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 77.16 ppm): δ 195.4 (t, C-1), 153.1 (t, C-3), 140.6 (t, C-8), 140.2 (q, C-2), 115.7 (s, C-9), 76.4 (t, C-5), 72.0 (t, C-7), 46.8 (t, C-6), 32.5 (s, C-4), 9.7 (p, C-10), 9.6 (p, C-11), 7.1 (p, TES), 7.0 (p, TES), 5.3 (s, TES), 5.3 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₂₃H₄₆NaO₃Si₂: 449.2883 [M + Na]⁺, gefunden: 449.2887 [M + Na]⁺.

(2*E*,4*E*,7*R*,8*R*,9*R*)-Ethyl-4,8-dimethyl-7,9-bis(triethylsilyloxy)undeca-2,4,10-trienoat (47)

Rohaldehyd **46c** (0.29 mmol, 1 Äq.) wird in Toluol (7 ml) gelöst und anschließend WITTIG-Ylen **39** (618 mg, 1.76 mmol, 6 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird auf 60 °C erwärmt und 5 d gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Ester **47** (84 mg, 0.17 mmol, 57% über 2 Stufen ausgehend von **46b**) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.65$ (PE:EE = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = +25.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.31 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, H-3), 5.96 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-5), 5.82 (ddd, 1H, $J = 17.8, 9.9, 7.3$ Hz, H-10), 5.78 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, H-2), 5.11 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, H-11_a), 5.10 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-11_b), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.97 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.2$ Hz, H-9), 3.82 (dt, 1H, $J = 7.9, 3.9$ Hz, H-7), 2.21-2.39 (m, 2H, H-6), 1.76 (s, 3H, H-12), 1.70-1.77 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.95 (t, 9H, $J = 8.1$ Hz, TES), 0.94 (d, 3H, $J = 7.9$ Hz, H-13), 0.92 (t, 9H, $J = 8.1$ Hz, TES), 0.59 (q, 6H, $J = 8.1$ Hz, TES), 0.55 (q, 6H, $J = 8.1$ Hz, TES) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.8 (q, C-1), 149.7 (t, C-3), 140.9 (t, C-10), 140.5 (t, C-5), 133.7 (q, C-4), 115.7 (t, C-2), 115.5 (s, C-11), 76.4 (t, C-9), 72.5 (t, C-7), 60.3 (s, C-14), 46.8 (t, C-8), 32.3 (s, C-6), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 9.8 (p, C13), 7.1 (p, TES), 7.1 (p, TES), 5.3 (s, TES), 5.3 (s, TES) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{53}\text{O}_4\text{Si}_2$: 497.3482 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 497.3476 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

seco-Elansolid R (**30**)

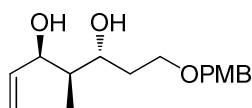


Ester **37** (54 mg, 0.11 mmol, 1 Äq.) wird in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/MeOH/LiOH-Lösung ($c = 1$ mol/l) (1.5/1/1 ml) gelöst und 22 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird beendet, indem der pH-Wert der Reaktion mit HCl-Lösung ($c = 1$ mol/l) auf ca. 3 gesenkt wird. Die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (CH_2Cl_2 :MeOH = 50:1 \rightarrow 10:1) und danach per RP-HPLC (Trentec Reprisil-Pur 120 C18 Aq 5 μm , Säule: 250 mm x 25 mm, Vorsäule: 30 mm x 20 mm, Gradient: 80/20 Wasser (mit 5 % NH_4OAc)/Acetonitril \rightarrow 100 % Acetonitril in 60 min, Flow rate: 2.25 bis 4 ml/min, $t_r = 5.63$ min) gereinigt. *seco*-Elansolid R (**30**) (14 mg, 0.05 mmol, 54%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.35$ (CH_2Cl_2 :MeOH = 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +24.8$ ($c = 0.4$, MeOH); Die folgenden NMR-Daten wurden am HZI gemessen: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{CD}_2\text{H})\text{SO}(\text{CD}_3) = 2.50$ ppm): δ 7.14 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, H-3), 6.03 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-5), 5.82 (ddd, 1H, $J = 17.3, 10.5, 4.9$ Hz, H-10), 5.72 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, H-2), 5.17 (ddd, 1H, $J = 17.3, 2.0, 2.0$ Hz, H-11_a), 5.10 (ddd, 1H, $J = 10.5, 2.0, 2.0$ Hz, H-11_b), 4.62 (brs, 1H, OH), 4.30-4.36 (m, 1H, H-9), 3.82

(ddd, 1H, $J = 7.6, 7.4, 3.3$ Hz, H-7), 3.33 (brs, 1H, OH), 2.40 (ddd, 1H, $J = 15.2, 6.4, 3.3$ Hz, H-6_a), 2.22 (ddd, 1H, $J = 15.2, 7.6, 6.4$ Hz, H-6_b), 1.73 (s, 3H, H-12), 1.48 (dq, 1H, $J = 7.4, 7.1, 3.0$ Hz, H-8), 0.72 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{CD}_2\text{H})\text{SO}(\text{CD}_3) = 39.52$ ppm): δ 168.7 (q, C-1), 147.9 (t, C-3), 141.7 (t, C-10), 138.5 (t, C-5), 133.1 (q, C-4), 117.7 (t, C-2), 113.3 (s, C-11), 71.3 (t, C-7), 70.7 (t, C-9), 43.3 (t, C-8), 33.7 (s, C-6), 12.3 (p, C-12), 9.8 (p, C-13) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 239.1283 [M - H]⁻, gefunden: 239.1284 [M - H]⁻.

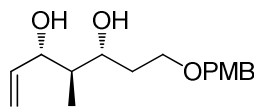
(3R,4R,5R)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methylhept-1-ene-3,5-diol (3,4-anti,4,5-syn-44)



3,4-*anti*,4,5-*syn*-44

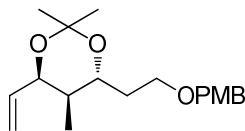
Alkohol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-43 (57 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (3 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus TBAF·3H₂O (68 mg, 0.22 mmol, 1.5 Äq.) in THF (0.5 ml) wird langsam zugegeben. Die Reaktion wird nach 55 min durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und auf RT aufgewärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 2:1) gereinigt und Diol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-44 (35 mg, 0.12 mmol, 86%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +3.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.21-7.27 (m, 2H, PMB), 6.86-6.91 (m, 2H, PMB), 5.92 (ddd, 1H, $J = 17.1, 10.7, 5.5$ Hz, H-6), 5.29 (dd, 1H, $J = 17.1, 1.5$ Hz, H-7_a), 5.18 (dd, 1H, $J = 10.7, 1.4$ Hz, H-7_b), 4.46 (s, 2H, PMB), 4.36 (t, 1H, H-5), 3.81-3.88 (m, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, PMB), 3.75 (ddd, 1H, $J = 9.2, 4.6, 4.6$ Hz, H-1_a), 3.66 (ddd, 1H, $J = 9.3, 9.2, 3.7$ Hz, H-1_b), 1.88 (dddd, 1H, $J = 14.2, 9.4, 9.3, 4.6$ Hz, H-2_a), 1.70-1.81 (m, 2H, H-4 + H-2_b), 0.88 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-8) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 77.16 ppm): 159.6 (q, PMB), 138.9 (t, C-6), 129.8 (q, PMB), 129.5 (t, PMB), 115.2 (s, C-7), 114.1 (t, PMB), 76.1 (t, C-3), 74.9 (t, C-5), 73.3 (s, PMB), 69.6 (s, C-1), 55.4 (p, PMB), 42.8 (t, C-4), 34.5 (s, C-2), 12.3 (p, C-8) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$: 303.1572 [M + Na]⁺, gefunden: 303.1571 [M + Na]⁺.

(3*S*,4*R*,5*R*)-7-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-4-methylhept-1-ene-3,5-diol (3,4-*anti*,4,5-*anti*-44)**3,4-*anti*,4,5-*anti*-44**

Alkohol 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**43** (29 mg, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (1.5 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus TBAF·3H₂O (35 mg, 0.11 mmol, 1.5 Äq.) in THF (0.5 ml) wird langsam zugegeben. Die Reaktion wird nach 60 min durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und auf RT aufgewärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 2:1) gereinigt und Diol 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**44** (17 mg, 0.06 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.22$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -8.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.20-7.27 (m, 2H, PMB), 6.86-6.91 (m, 2H, PMB), 5.84 (ddd, 1H, $J = 17.2, 10.2, 7.5$ Hz, H-6), 5.24 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-7_a), 5.16 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H-7_b), 4.46 (d, 1H, PMB), 4.09 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.5$ Hz, H-5), 4.05 (brs, 1H, OH), 3.94 (brs, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, PMB), 3.71-3.82 (m, 2H, H-3 + H-1_a), 3.65 (ddd, 1H, $J = 8.9, 8.8, 4.1$ Hz, H-1_b), 1.86-1.94 (m, 1H, H-2_a), 1.77 (dddd, 1H, $J = 14.4, 8.8, 8.7, 4.6$ Hz, H-2_b), 1.59-1.69 (m, 2H, H-4), 0.76 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-8) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 77.16 ppm): δ 159.5 (q, PMB), 139.8 (t, C-6), 129.8 (q, PMB), 129.5 (t, PMB), 116.4 (s, C-7), 114.1 (t, PMB), 78.3 (t, C-5), 77.2 (t, C-3), 73.3 (s, PMB), 69.2 (s, C-1), 55.4 (p, PMB), 43.5 (t, C-4), 34.0 (s, C-2), 13.3 (p, C-8) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₆H₂₄NaO₄: 303.1572 [M + Na]⁺, gefunden: 303.1571 [M + Na]⁺.

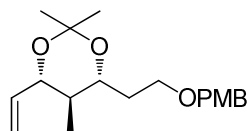
Acetonid 3,4-*anti*,4,5-*syn*-45**3,4-*anti*,4,5-*syn*-45**

Diol 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**44** (35 mg, 0.13 mmol, 1 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (1.5 ml) gelöst und anschließend erfolgt die Zugabe von 2,2-Dimethoxypropan (0.15 ml) und PPTS (0.3 mg, katalytisch). Die Reaktionslösung wird 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Et₃N beendet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per

Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt und Acetonid 3,4-*anti*,4,5-*syn*-**45** (33 mg, 0.10 mmol, 83%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.72$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +8.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.23-7.28 (m, 2H, PMB), 6.85-6.89 (m, 2H, PMB), 5.79 (ddd, 1H, $J = 17.2$, 10.6, 6.0 Hz, H-6), 5.24 (dd, 1H, $J = 17.2$, 1.6 Hz, H-7_a), 5.16 (dd, 1H, $J = 10.6$, 1.5 Hz, H-7_b), 4.46 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, PMB), 4.41 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, PMB), 4.41 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, H-5), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.51-3.56 (m, 2H, H-1_a + H-3), 3.47 (ddd, 1H, $J = 4.8$, 4.2, 3.6 Hz, H-1_b), 1.88 (dddd, 1H, $J = 14.3$, 7.3, 7.3, 3.6 Hz, H-2_a), 1.68-1.79 (m, 2H, H-2_b + H-4), 1.35 (s, 3H, H-10_a), 1.34 (s, 3H, H-10_b), 0.96 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-8) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 159.3 (q, PMB), 136.0 (t, C-6), 130.8 (q, PMB), 129.4 (t, PMB), 115.8 (s, C-7), 113.9 (t, PMB), 100.8 (q, C-9), 72.9 (s, PMB), 71.6 (t, C-3), 71.0 (t, C-5), 66.9 (s, C-1), 55.4 (p, PMB), 40.8 (t, C-4), 34.8 (s, C-2), 25.3 (p, C-10_a), 24.1 (p, C-10_b), 12.6 (p, C-8) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$: 321.2066 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 321.2067 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Acetonid 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**45**



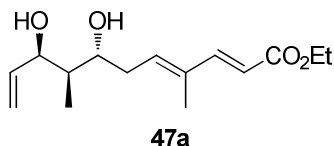
3,4-*anti*,4,5-*anti*-**45**

Diol 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**44** (18 mg, 0.06 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (0.8 ml) gelöst und anschließend erfolgt die Zugabe von 2,2-Dimethoxypropan (0.08 ml) und PPTS (0.2 mg, katalytisch). Die Reaktionslösung wird 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Et_3N beendet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt und Acetonid 3,4-*anti*,4,5-*anti*-**45** (17 mg, 0.05 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.73$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +31.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.23-7.27 (m, 2H, PMB), 6.85-6.90 (m, 2H, PMB), 5.74 (ddd, 1H, $J = 17.2$, 10.2, 7.4 Hz, H-6), 5.27 (dd, 1H, $J = 17.2$, 0.5 Hz, H-7_a), 5.22 (dd, 1H, $J = 10.2$, 1.4 Hz, H-7_b), 4.47 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, PMB), 4.41 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, PMB), 3.88 (dd, 1H, $J = 10.2$, 7.4 Hz, H-5), 3.81 (s, 3H, PMB), 3.68 (dd, 1H, $J = 10.1$, 2.0 Hz, H-3), 3.51-3.60 (m, 2H, H-1), 2.00 (dddd, 1H, $J = 13.7$, 7.3, 7.3, 2.0 Hz, H-2_a), 1.59 (dddd, 1H, $J = 13.7$, 10.1, 5.1, 4.9 Hz, H-2_b), 1.45 (s, 3H, C-10_a), 1.39 (s, 3H, C-10_b), 1.25-1.35 (m, 2H, H-4), 0.77 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-8) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 159.3 (q, PMB), 137.5 (t, C-6), 130.9 (q, PMB), 129.4 (t, PMB), 118.3 (s, C-7), 113.9 (t, PMB), 98.2 (q, C-9),

77.3 (t, C-5), 72.8 (s, PMB), 71.3 (t, C-3), 66.3 (s, C-1), 55.4 (p, PMB), 38.5 (t, C-4), 33.7 (s, C-2), 30.3 (p, C-10_a), 19.9 (p, C-10_b), 12.4 (p, C-8) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₉H₂₉O₄: 321.2066 [M + H]⁺, gefunden: 321.2067 [M + H]⁺.

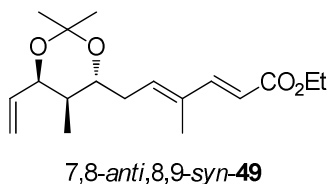
(2E,4E,7R,8R,9R)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4,10-trienoat (47a)



Ester **47** (46 mg, 0.09 mmol, 1 Äq.) wird in MeOH (3.5 ml) gelöst und PPTS (50 mg, 0.18 mmol, 2 Äq.) hinzugefügt. Nach 75 min wird die Reaktion durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit EE extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 → 2:1) gereinigt. Diol **47a** (18 mg, 0.07 mmol, 72%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.1$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +22.8$ ($c = 0.7$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.99 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-5), 5.93 (ddd, 1H, $J = 17.0, 10.7, 5.9$ Hz, H-10), 5.82 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.30 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz, H-11_a), 5.22 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, H-11_b), 4.43 (s, 1H, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.77 (dt, 1H, $J = 6.0, 6.0$ Hz, H-7), 2.83 (brs, 1H, OH), 2.77 (brs, 1H, OH), 2.44-2.50 (m, 2H, H-6), 1.76-1.86 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 0.91 (d, 3H, $J = 9.6$ Hz, H-13) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 138.3 (t, C-5), 137.2 (t, C-10), 135.4 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 115.8 (s, C-11), 75.0 (t, C-9), 74.5 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 46.1 (t, C-8), 35.1 (s, C-6), 14.5 (p, C-15), 12.7 (p, C-12), 12.2 (p, C-13) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₅H₂₄NaO₄: 291.1572 [M + Na]⁺, gefunden: 291.1572 [M + Na]⁺

Acetonid 7,8-anti,8,9-syn-49



Diol **47a** (10 mg, 0.04 mmol, 1 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (1.5 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (0.3 ml) hinzugefügt. Nach der Zugabe von PPTS (1 mg, katalytisch) wird die Reaktionslösung 1 h bei RT gerührt und dann durch Zugabe von Et₃N beendet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie

(PE:EE = 30:1) gereinigt. Acetonid 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**49** (7 mg, 0.02 mmol, 62%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.64$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -4.0$ ($c = 0.6$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.98 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.79 (ddd, 1H, $J = 17.2, 10.8, 6.1$ Hz, H-10), 5.25 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-11_a), 5.17 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-11_b), 4.42 (dd, 1H, $J = 6.1, 5.6$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.40 (td, 1H, $J = 7.9, 4.1$ Hz, H-7), 2.35-2.52 (m, 2H, H-6), 1.78 (s, 4H, H-12), 1.71-1.77 (m, 1H, H-8), 1.36 (s, 6H, H-17), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.84 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.0 (t, C-5), 135.8 (t, C-10), 134.3 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 115.9 (s, C-11), 101.0 (q, C-16), 74.2 (t, C-7), 70.9 (t, C-9), 60.4 (s, C-14), 40.4 (t, C-8), 33.8 (s, C-6), 25.3 (p, C-17_a), 24.1 (p, C-17_b), 14.5 (p, C-15), 12.8 (p, C-12), 12.6 (p, C-13) ppm; **HRMS** (ESI): Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

6.2.3 Synthese der Bausteine für die YAMAMOTO-Aldolreaktion, Produkte der YAMAMOTO-Aldolreaktion und Strukturaufklärung (Kapitel 4.3)

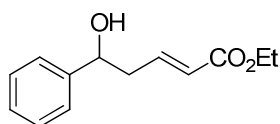
Vorbemerkung: Alle YAMAMOTO-Aldolreaktionen werden bei unterschiedlichen Bedingungen getestet. Dabei werden hauptsächlich die Parameter „Temperatur“ und „Reaktionszeit“ variiert. Genauere Angaben dazu, sowie die dazugehörigen Selektivitäten und Ausbeuten finden sich in den jeweiligen Tabellen der vorangegangenen Kapitel. Im Folgenden ist eine Standardvorschrift angegeben, welche auf der Vorschrift von YAMAMOTO *et al.* basiert. Abweichungen sind ggf. angegeben.³⁰

Allgemeine Standardvorschrift der YAMAMOTO-Aldolreaktion³⁰

Lösung A: 2,6-Diphenylphenol (6.6 Äq.) wird in Toluol ($c = 0.28$ mol/l, bezogen auf AlMe_3) gelöst und AlMe_3 ($c = 2$ mol/l in Toluol, 2.2 Äq.) langsam über 30 min zugetropft, sodass sich die Lösung nicht merklich erwärmt. Nach Ende der Zugabe wird die gelbe Lösung 30 min bei RT gerührt und dann auf -78 °C abgekühlt. Der Ester (2.0 Äq.) wird in Toluol ($c = 1$ mol/l) gelöst und langsam zugetropft. Die Lösung wird 30 min bei -78 °C gerührt. **Lösung B:** 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (2.3 Äq.) wird in THF ($c = 0.19$ mol/l) gelöst und auf -78 °C gekühlt. *n*-BuLi ($c = 2.5$ mol/l in Hexan, 2.3 Äq.) wird langsam zugetropft. Die Lösung wird 20 min bei -78 °C gerührt und dann langsam zu **Lösung A** zugetropft. Die Reaktionslösung wird 40 min bei -78 °C gerührt. **Lösung C:** 2,6-Diphenylphenol (6.0 Äq.) wird in Toluol

($c = 0.28 \text{ mol/l}$, bezogen auf AlMe_3) gelöst und AlMe_3 ($c = 2 \text{ mol/l}$ in Toluol, 2.0 Äq.) langsam über 45 min zugetropft, sodass sich die Lösung nicht merklich erwärmt. Nach Ende der Zugabe wird die gelbe Lösung 30 min bei RT gerührt und dann auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Der Aldehyd (1.0 Äq.) wird in Toluol ($c = 1 \text{ mol/l}$) gelöst und langsam zugegeben. Die Lösung wird 30 min bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. **Lösung C** wird über 10 min zu **Lösung A** zugegeben und dann über Nacht bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, auf RT aufgewärmt und nach Zugabe von Na-K-Tartrat 3 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = jeweils beim Versuch angegeben) gereinigt.

(E)-Ethyl-5-hydroxy-5-phenylpent-2-enoat (59)



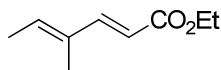
59

2,6-Diphenylphenol (1.19 g, 4.9 mmol, 9.9 Äq.) wird in Toluol (6 ml) gelöst und AlMe_3 (0.81 ml, $c = 2 \text{ mol/l}$ in Hexan, 1.6 mmol, 3.3 Äq.) langsam zugegeben. Die Lösung wird 30 min bei RT gerührt und dann auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Benzaldehyd (**58**) (0.05 ml, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und Ethylcrotonat (**57**) (0.12 ml, 1.0 mmol, 2.0 Äq.) werden zugetropft und die Lösung 35 min bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Parallel wird die LTMP-Lösung hergestellt, indem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (0.19 ml, 1.1 mmol, 2.3 Äq.) in THF (6 ml) gelöst und auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt wird. $n\text{-BuLi}$ (0.45 ml, $c = 2.5 \text{ mol/l}$ in Hexan, 1.2 mmol, 2.3 Äq.) wird langsam zugetropft und die Lösung 30 min gerührt. Die LTMP-Lösung wird zur ersten Lösung langsam zugetropft und die Reaktionslösung 30 min bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, Na-K-Tartrat hinzugefügt und über Nacht gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 \rightarrow 2:1) gereinigt und ergibt Aldol-Produkt **59** (96 mg, 0.4 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit.³⁰

$R_f = 0.2$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$): δ 7.27-7.43 (m, 5H, Ph), 6.97 (dt, 1H, $J = 15.7, 7.4 \text{ Hz}$, H-3), 5.90 (dt, 1H, $J = 15.7, 1.4 \text{ Hz}$, H-2), 4.83 (ddd, 1H, $J = 7.2, 5.7, 3.2 \text{ Hz}$, H-5), 4.17 (q, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-6), 2.58-2.70 (m, 2H, H-4), 2.11 (d, 1H,

$J = 3.2$ Hz, OH), 1.27 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-7) ppm; Die gemessenen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸¹

(2E,4E)-Ethyl-4-methylhexa-2,4-dienoat (54)

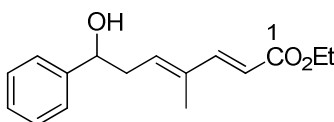


54

trans-2-Methyl-butenal (**65**) (2.8 ml, 29.0 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (30 ml) gelöst und (1-Ethoxycarbonylmethyliden)triphenylphosphoran (**39**) (15 g, 43.1 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktion wird 13 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel absorbiert und per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. (2E,4E)-Ethyl-4-methylhexa-2,4-dienoat (**54**) (4.36 g, 28.3 mmol, 98%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.54$ (PE:EE = 10:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.31 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.98 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz, H-5), 5.78 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-8), 1.81 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-6), 1.77 (s, 3H, H-7), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-9) ppm; HRMS (EI): m/z : berechnet für C₉H₁₄O₂: 154.0994 M⁺, gefunden: 154.0994 M⁺. Die gemessenen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.²⁷

(2E,4E)-Ethyl-7-hydroxy-4-methyl-7-phenylhepta-2,4-dienoat (66)



66

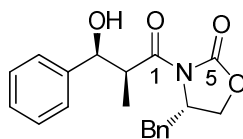
2,6-Diphenylphenol (1.19 g, 4.9 mmol, 9.9 Äq.) wird in Toluol (6 ml) gelöst und AlMe₃ (0.81 ml, $c = 2$ mol/l in Hexan, 1.6 mmol, 3.3 Äq.) langsam zugegeben. Die Lösung wird 30 min bei RT gerührt und dann auf -78 °C abgekühlt. Benzaldehyd (**58**) (0.05 ml, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und Ester **54** (151 mg, 1.0 mmol, 2.0 Äq.) werden zugetropft und die Lösung 35 min bei -78 °C gerührt. Parallel wird die LTMP-Lösung hergestellt, indem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (0.19 ml, 1.1 mmol, 2.3 Äq.) in THF (6 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt wird. *n*-BuLi (0.45 ml, $c = 2.5$ mol/l in Hexan, 1.2 mmol, 2.3 Äq.) wird langsam zugetropft und die Lösung 30 min gerührt. Die LTMP-Lösung wird zur ersten Lösung langsam zugetropft und die Reaktionslösung 30 min bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird

⁸¹ S. Sumida, M. Ohga, J. Mitani, J. Nokami, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1310–1313.

durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, Na-K-Tartrat hinzugefügt und über Nacht gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 \rightarrow 2:1) gereinigt und ergibt Aldol-Produkt **66** (127 mg, 0.5 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit.³⁰

$R_f = 0.44$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.27-2.37 (m, 5H, Ph), 7.29 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 5.91 (dd, 1H, $J = 7.4, 7.3$ Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 4.80 (dd, 1H, $J = 6.7, 6.3$ Hz, H-7), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-9), 2.73 (ddd, 1H, $J = 14.6, 7.4, 6.7$ Hz, H-6_a), 2.64 (ddd, 1H, $J = 14.6, 7.3, 6.3$ Hz, H-6_b), 1.72 (s, 3H, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-10) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 143.8 (q, C-4), 136.7 (t, C-5), 135.4 (q, Ph), 128.7 (t, Ph), 128.0 (q, Ph), 125.9 (t, Ph), 116.5 (t, C-2), 73.9 (t, C-7), 60.4 (s, C-9), 38.7 (s, C-6), 14.5 (p, C-10), 12.5 (p, C-8) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3$ und $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 261.1491 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 283.1310 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 261.1490 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 283.1299 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(S)-7-Benzyl-3-[(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-3-phenylpropanoyl]oxazolidin-2-on (68)

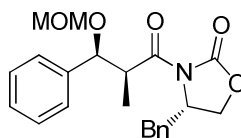


68

Propioniertes (*S*)-EVANS-Auxiliar **67** (1.00 g, 4.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (16 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Et_3N (0.7 ml, 5.2 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt und anschließend *n*- Bu_2BOTf (5.2 ml, $c = 1$ mol/l in CH_2Cl_2 , 5.2 mmol, 1.2 Äq.) über 10 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 0°C gerührt, auf -78°C gekühlt und Benzaldehyd (**68**) (0.7 ml, 6.4 mmol, 1.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.6 ml) über 5 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei -78°C und über Nacht bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (20 ml), pH7-Phosphatpuffer (6.2 ml) und einer Lösung aus MeOH (14 ml) und H_2O_2 -Lösung (7 ml, 30%ig) beendet. Das Gemisch wird 4 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Produkt **68** (1.40 g, 4.1 mmol, 96%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.39$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +60.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.16-7.41 (m, 10H, Ph), 5.10 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-3), 4.56-4.63 (m, 1H, H-7), 4.04-4.16 (m, 3H, H-2 + H-6), 3.25 (dd, 1H, $J = 13.3, 3.1$ Hz, H-8_a), 2.78 (dd, 1H, $J = 13.3, 9.6$ Hz, H-8_b), 1.23 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-4) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 176.9 (q, C-1), 153.0 (q, C-5), 141.4 (q, Ph), 135.2 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 127.7 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.3 (t, Ph), 74.0 (t, C-3), 66.3 (s, C-6), 55.4 (t, C-7), 44.7 (t, C-2), 37.9 (s, C-8), 11.1 (p, C-4) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NaNO}_4$: 362.1368 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 362.1369 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸²

(S)-7-Benzyl-3-[(2S,3S)-3-(methoxymethoxy)-2-methyl-3-phenylpropanoyl]oxazolidin-2-on (69)

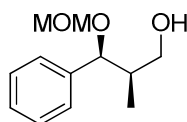


69

Alkohol **68** (500 mg, 1.5 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (30 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.4 ml, 14.7 mmol, 10 Äq.) und MOMCl (0.6 ml, 7.35 mmol, 5 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktion wird 30 min bei 0 °C gerührt und 7 d bei RT. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl -Lösung ($c = 1$ mol/l) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1) gereinigt und Produkt **69** (528 mg, 1.4 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

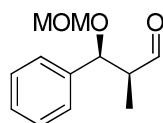
$R_f = 0.43$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +6.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.15-7.39 (m, 10H, Ph), 4.82 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-3), 4.53 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.51 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.22-4.36 (m, 2H, H-7 + H-2), 4.00 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.9$ Hz, H-6_a), 3.72 (dd, 1H, $J = 8.4, 8.1$ Hz, H-6_b), 3.35 (s, 3H, MOM), 3.21 (dd, 1H, $J = 13.2, 3.1$ Hz, H-8_a), 2.69 (dd, 1H, $J = 13.2, 10.0$ Hz, H-8_b), 1.38 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-4) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 174.4 (q, C-1), 153.1 (q, C-5), 139.7 (q, Ph), 135.4 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.0 (t, Ph), 128.3 (t, Ph), 128.1 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 127.4 (t, Ph), 94.4 (s, MOM), 79.3 (t, C-3), 66.0 (s, C-6), 55.9 (t, C-7), 55.8 (p, MOM), 44.7 (t, C-2), 37.8 (s, C-8), 13.3 (p, C-4) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NaNO}_5$: 406.1630 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 406.1630 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

⁸² R.C. Harris, A.L. Cutter, K.J. Weissman, U. Hanefeld, M.C. Timoney, J. Staunton, *J. Chem. Res., Miniprint* **1998**, 6, 1230 – 1247.

(2R,3S)-3-(Methoxymethoxy)-2-methyl-3-phenylpropan-1-ol (70)**70**

Oxazolidinon **69** (528 mg, 1.38 mmol, 1.0 Äq.) wird in Et₂O (27 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. H₂O (0.03 ml, 1.66 mmol, 1.2 Äq.) und LiBH₄ (150 mg, 6.89 mmol, 5.0 Äq.) werden hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und 2 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 2:1) gereinigt und Alkohol **70** (259 mg, 1.23 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.30$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -174.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 4.78 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.54 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 3.61 (dd, 1H, $J = 11.0, 7.3$ Hz, H-1_a), 3.49 (dd, 1H, $J = 11.0, 5.1$ Hz, H-1_b), 3.41 (s, 3H, MOM), 2.25 (brs, 1H, OH), 2.02-2.13 (m, 1H, H-2), 0.87 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-4) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 140.1 (q, Ph), 128.4 (t, Ph), 127.7 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 95.0 (s, MOM), 79.9 (t, C-3), 65.5 (s, C-1), 56.0 (p, MOM), 41.9 (t, C-2), 11.9 (p, C-4) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₁₈NaO₃: 233.1154 [M + Na]⁺, gefunden: 233.1154 [M + Na]⁺.

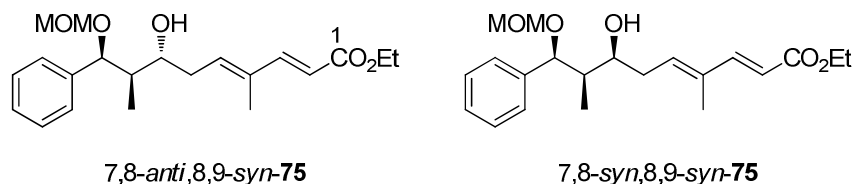
(2S,3S)-3-(Methoxymethoxy)-2-methyl-3-phenylpropanal (71)**71**

Alkohol **70** (130 mg, 0.52 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und NaHCO₃ (20 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (266 mg, 0.63 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung beendet und 2 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Aldehyd **71** (94 mg, 0.45 mmol, 87%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.63$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 9.77 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-1), 7.27-7.40 (m, 5H, Ph), 5.11 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-3), 4.57 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.55 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 3.35 (s, 3H, MOM), 2.70 (m, 1H, H-2), 1.11 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-4) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 203.5 (t, C-1), 139.0 (q, Ph), 128.7 (t, Ph), 128.1 (t, Ph), 127.2 (t, Ph), 94.4 (s, MOM), 76.9 (t, C-3), 56.1 (p, MOM), 53.0 (t, C-2), 8.6 (p, C-4) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$: 231.0997 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 231.0995 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2E,4E,7R,8R,9S)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethyl-9-phenylnona-2,4-dienoat (7,8-anti,8,9-syn-75) und

(2E,4E,7S,8R,9S)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethyl-9-phenylnona-2,4-dienoat (7,8-syn,8,9-syn-75)



Aldehyd **71** (41 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (62 mg, 0.40 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Aldolprodukte **7,8-anti,8,9-syn-75** und **7,8-syn,8,9-syn-75** (*d.r.*: 1:5.2 (7,8-anti,8,9-syn:7,8-syn,8,9-syn)), 63 mg, 0.17 mmol, 88%) werden als gelbe Flüssigkeit erhalten.

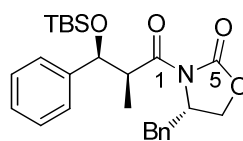
$R_f = 0.13$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NaO}_5$: 385.1991 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 385.1991 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7,8-syn,8,9-syn-75: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.23-7.39 (m, 6H, H-3 + Ph), 5.86 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.80 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, H-9), 4.55 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.52 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 3.79-3.85 (m, 1H, H-7), 3.40 (s, 3H, MOM), 2.28-2.55 (m, 2H, H-6), 1.77-1.83 (m, 1H, H-8), 1.76 (s, 3H, H-10), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.97 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 140.0 (q, Ph), 137.7 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 128.5 (t, Ph), 127.8 (t, Ph), 127.2 (t, Ph), 116.3 (t, C-2), 94.6 (s, MOM), 82.0 (t, C-9), 73.5 (t, C-7), 60.3 (s, C-12), 56.3 (p, MOM), 43.8 (t, C-8), 34.7 (s, C-6), 14.4 (p, C-13), 12.5 (p, C-10), 7.0 (p, C-11) ppm.

7,8-anti,8,9-syn-75: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.23-7.39 (m, 6H, H-3 + Ph), 6.07 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.04 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-9), 4.63 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.52 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.20 (q,

2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 3.71 (ddd, 1H, $J = 7.9, 7.9, 3.8$ Hz, H-7), 3.41 (s, 3H, MOM), 2.28-2.55 (m, 2H, H-6), 1.83-1.90 (m, 1H, H-8), 1.76 (s, 3H, H-10), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.77 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 139.9 (q, Ph), 138.4 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 128.3 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 127.0 (t, Ph), 116.0 (t, C-2), 95.5 (s, MOM), 79.5 (t, C-9), 72.9 (t, C-7), 60.3 (s, C-12), 56.2 (p, MOM), 44.7 (t, C-8), 34.1 (s, C-6), 14.4 (p, C-13), 12.6 (p, C-10), 11.1 (p, C-11) ppm.

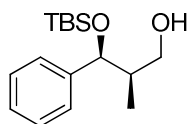
(S)-7-Benzyl-3-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-phenylpropanoyl]-oxazolidin-2-on (72)



72

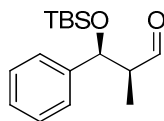
Alkohol **68** (500 mg, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (30 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. 2,6-Lutidin (0.48 ml, 4.4 mmol, 3.0 Äq.) und TBSOTf (0.47 ml, 2.2 mmol, 1.5 Äq.) werden hinzugefügt und die Reaktionslösung 3 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl -Lösung ($c = 1$ mol/l) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Produkt **72** (632 mg, 1.4 mmol, 95%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.52$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +67.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.15-7.38 (m, 10H, Ph), 4.84 (d, 1H, H-3), 4.22-4.29 (m, 1H, H-7), 4.12-4.20 (m, 1H, H-2), 3.99 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.7$ Hz, H-6_a), 3.69 (dd, 1H, $J = 8.5, 8.0$ Hz, H-6_b), 3.20 (dd, 1H, $J = 13.3, 3.1$ Hz, H-8_a), 2.69 (dd, 1H, $J = 13.3, 9.9$ Hz, H-8_b), 1.30 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-4), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS), -0.23 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 174.7 (q, C-1), 153.0 (q, C-5), 143.0 (q, Ph), 135.5 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.0 (t, Ph), 128.0 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 127.4 (t, Ph), 126.8 (t, Ph), 76.7 (t, C-3), 66.0 (s, C-6), 55.9 (t, C-7), 46.8 (t, C-2), 37.9 (s, C-8), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 13.0 (p, C-4), -4.5 (p, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$: 454.2414 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 454.2411 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-phenylpropan-1-ol (73)**73**

Oxazolidinon **72** (625 mg, 1.38 mmol, 1.0 Äq.) wird in Et₂O (28 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. H₂O (0.03 ml, 1.68 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt. LiBH₄ (150 mg, 6.89 mmol, 5.0 Äq.) wird langsam hinzugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei 0 °C und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und 2 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Alkohol **73** (200 mg, 0.71 mmol, 40%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.35$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -57.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.22-7.37 (m, 5H, Ph), 4.83 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, H-3), 3.58 (dd, 1H, $J = 10.8, 8.2$ Hz, H-1_a), 3.44 (dd, 1H, $J = 10.8, 4.7$ Hz, H-1_b), 2.26 (brs, 1H, OH), 2.01-2.12 (m, 1H, H-2), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.77 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-4), 0.05 (s, 3H, TBS), -0.18 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 142.4 (q, Ph), 128.0 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 126.9 (t, Ph), 77.7 (t, C-3), 65.7 (s, C-1), 43.0 (t, C-2), 26.0 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 12.1 (p, C-4), -4.5 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₆H₂₈NaO₂Si: 303.1756 [M + Na]⁺, gefunden: 303.1757 [M + Na]⁺.

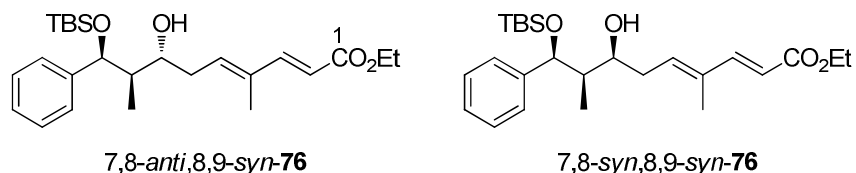
(2*S*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-phenylpropanal (74)**74**

Alkohol **73** (101 mg, 0.36 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (7 ml) gelöst und NaHCO₃ (15 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (184 mg, 0.43 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Lösung 70 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Aldehyd **74** (82 mg, 0.30 mmol, 83%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.62$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 9.76 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz, H-1), 7.23-7.37 (m, 5H, Ph), 5.15 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-3), 2.59 (qdd, 1H, $J = 6.8, 4.5, 1.1$ Hz, H-2), 1.04 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-4), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS), -0.18 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 204.5 (t, C-1), 142.4 (q, Ph), 128.3 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.4 (t, Ph), 74.4 (t, C-3), 54.9 (t, C-2), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 8.1 (p, C-4), -4.4 (p, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_2\text{Si}$: 301.1600 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 301.1606 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2E,4E,7R,8R,9S)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethyl-9-phenylnona-2,4-dienoat (7,8-anti,8,9-syn-76) und

(2E,4E,7S,8R,9S)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethyl-9-phenylnona-2,4-dienoat (7,8-syn,8,9-syn-76)



Aldehyd **74** (37 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (40 mg, 0.26 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Aldolprodukte **7,8-anti,8,9-syn-76** und **7,8-syn,8,9-syn-76** [d.r.: 1:2 (**7,8-anti,8,9-syn**:**7,8-syn,8,9-syn**), 28 mg, 0.06 mmol, 49%] werden als gelbe Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.39$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NaO}_4\text{Si}$: 455.2594 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 455.2589 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7,8-syn,8,9-syn-76: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.21-7.39 (m, 6H, H-3 + Ph), 5.86 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.81 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 3.81-3.88 (m, 1H, H-7), 2.26-2.50 (m, 2H, H-6), 1.76 (s, 3H, H-10), 1.65-1.74 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.89-0.93 (m, 12H, TBS + H-11), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 143.4 (q, Ph), 137.8 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 128.2 (t, Ph), 127.4 (t, Ph), 126.6 (t, Ph), 116.3 (t, C-2), 79.5 (t, C-9), 73.6 (t, C-7), 60.4 (s, C-12), 45.0 (t, C-8), 34.9 (s, C-6), 26.0 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-10), 6.7 (p, C-11), -4.3 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm.

7,8-anti,8,9-syn-76: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.21-7.39 (m, 6H, H-3 + Ph), 6.06 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.0$ Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.95 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 3.62-3.69 (m, 1H, H-7), 2.26-2.50 (m, 2H,

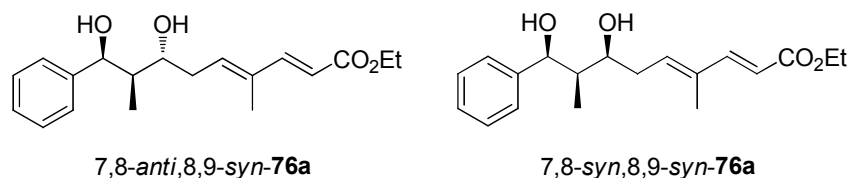
H-6), 1.89-1.95 (m, 1H, H-8), 1.77 (s, 3H, H-10), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.72 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 167.7 (q, C-1), 149.6 (t, C-3), 141.4 (q, Ph), 138.0 (t, C-5), 134.6 (q, C-4), 128.0 (t, Ph), 127.4 (t, Ph), 127.2 (t, Ph), 115.9 (t, C-2), 78.6 (t, C-9), 72.4 (t, C-7), 60.3 (s, C-12), 44.9 (t, C-8), 34.5 (s, C-6), 25.9 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-10), 12.4 (p, C-11), -4.5 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm.

(2E,4E,7R,8R,9S)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethyl-9-phenylnona-2,4-dienoat

(7,8-*anti*,8,9-*syn*-**76a**) und

(2E,4E,7S,8R,9S)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethyl-9-phenyl-nona-2,4-dienoat

(7,8-*syn*,8,9-*syn*-**76a**)



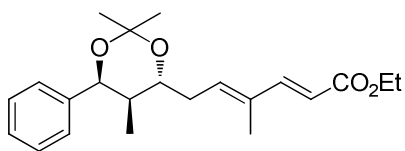
Ein Gemisch der Alkohole **76** [*d.r.*: 1:2 (7,8-*anti*,8,9-*syn*:7,8-*syn*,8,9-*syn*), 10 mg, 23 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$] wird in THF (0.4 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (11 mg, 35 μmol , 1.5 $\text{\AA}q.$) wird in THF (0.3 ml) gelöst und zugegeben. Die Lösung wird 2 ¼ h bei 0 °C gerührt und die Reaktion dann durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 1:1) gereinigt und Diole 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**76a** und 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**76a** [*d.r.*: 1:2 (7,8-*anti*,8,9-*syn*:7,8-*syn*,8,9-*syn*) 6.8 mg, 21 μmol , 93%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.27$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₉H₂₆NaO₄: 341.1729 [M + Na]⁺, gefunden: 341.1721 [M + Na]⁺.

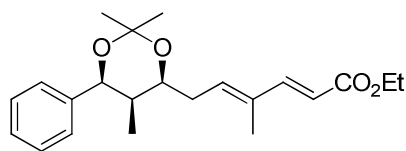
7,8-*syn*,8,9-*syn*-76a: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.24-7.39 (m, 6H, H-3 + Ph), 5.91 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.04 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 4.10 (ddd, 1H, $J = 7.4, 6.2, 1.5$ Hz, H-7), 2.48-2.59 (m, 1H, H-6_a), 2.31-2.40 (m, 1H, H-6_b), 2.21 (brs, 2H, OH), 1.76-1.82 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-10), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.86 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.1 (t, C-3), 143.2 (q, Ph), 137.1 (t, C-5), 135.2 (q, C-4), 128.4 (t, Ph), 127.4 (t, Ph), 125.8 (t, Ph), 116.6 (t, C-2), 78.7 (t, C-9), 75.6 (t, C-7), 60.4 (s, C-12), 43.6 (t, C-8), 35.0 (s, C-6), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-10), 4.8 (p, C-11) ppm.

7,8-anti,8,9-syn-76a: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.24-7.39 (m, 6H, H-3 + Ph), 6.00 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.84 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.16 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 3.64-3.74 (m, 1H, H-7), 2.48-2.59 (m, 1H, H-6_a), 2.31-2.40 (m, 1H, H-6_b), 2.21 (brs, 2H, OH), 1.88-1.98 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-10), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.84 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.1 (t, C-3), 142.7 (q, Ph), 137.1 (t, C-5), 135.4 (q, C-4), 128.3 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 126.1 (t, Ph), 116.6 (t, C-2), 74.8 (t, C-9), 74.6 (t, C-7), 60.4 (s, C-12), 43.7 (t, C-8), 35.1 (s, C-6), 14.5 (p, C-13), 12.7 (p, C-10), 11.3 (p, C-11) ppm.

Acetonide 7,8-anti,8,9-syn-77 und 7,8-syn,8,9-syn-77



7,8-anti,8,9-syn-77



7,8-syn,8,9-syn-77

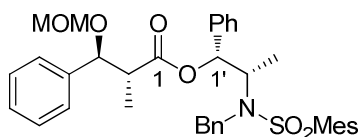
Ein Gemisch der Diole **76a** [*d.r.*: 1:2 (7,8-anti,8,9-syn:7,8-syn,8,9-syn), 6.5 mg, 20 μmol , 1 \AA q.] wird in CH_2Cl_2 (0.6 ml) gelöst. 2,2-Dimethoxypropan (0.06 ml) und PPTS (1 mg, katalytisch) werden hinzugefügt und die Reaktionslösung bei RT 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Acetonide 7,8-anti,8,9-syn-77 und 7,8-syn,8,9-syn-77 [*d.r.*: 1:2 (7,8-anti,8,9-syn:7,8-syn,8,9-syn), 3.5 mg, 10 μmol , 50%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.79$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_4$: 359.2222 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, gefunden: 359.2217 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

7,8-syn,8,9-syn-77: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.20-7.39 (m, 6H, H-3 + Ph), 5.91 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.09 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H-9), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 4.16-4.22 (m, 1H, H-7), 2.42-2.53 (m, 1H, H-6_a), 2.30-2.40 (m, 1H, H-6_b), 1.81 (s, 3H, H-10), 1.66-1.74 (m, 1H, H-8), 1.54 (s, 3H, H-15_a), 1.53 (s, 3H, H-15_b), 1.31 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.65 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 141.1 (q, Ph), 137.0 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 128.2 (t, Ph), 127.0 (t, Ph), 125.6 (t, Ph), 116.3 (t, C-2), 99.6 (q, C-14), 74.8 (t, C-9), 72.8 (t, C-7), 60.4 (s, C-12), 37.1 (t, C-8), 32.8 (s, C-6), 30.1 (p, C-15_a), 19.8 (p, C-15_b), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-10), 5.2 (p, C-11) ppm.

7,8-*anti*,8,9-*syn*-**77**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.20-7.39 (m, 6H, H-3 + Ph), 6.02 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.17 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H-9), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 3.48 (ddd, 1H, $J = 7.4, 7.4, 4.9$ Hz, H-7), 2.42-2.53 (m, 1H, H-6_a), 2.30-2.40 (m, 1H, H-6_b), 1.94-2.05 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-10), 1.45 (s, 3H, H-15_a), 1.40 (s, 3H, H-15_b), 1.31 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.53 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 141.1 (q, Ph), 138.0 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 128.2 (t, Ph), 126.1 (t, Ph), 126.0 (t, Ph), 116.1 (t, C-2), 100.7 (q, C-14), 74.7 (t, C-9), 70.8 (t, C-7), 60.4 (s, C-12), 41.7 (t, C-8), 29.8 (s, C-6), 25.1 (p, C-15_a), 24.1 (p, C-15_b), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-10), 12.6 (p, C-11) ppm.

MOM-geschütztes Masamune-Aldol-Produkt **79**



79

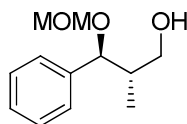
Alkohol **78**⁸³ (300 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (8 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.2 ml, 7.2 mmol, 14.0 Äq.) und MOMCl (0.27 ml, 3.6 mmol, 7.0 Äq.) werden hinzugefügt und die Reaktionslösung bei RT 10 d gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung ($c = 1$ mol/l) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Produkt **79** (324 mg, 0.5 mmol, 99%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.68$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -9.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Smp. = 53°C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.47-7.11 (m, 13H, Ph), 6.93 (s, 2H, Mes), 6.73-6.77 (m, 2H, Ph), 5.87 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz, H-5), 4.99 (d, 1H, $J = 16.7$ Hz, H-8_a), 4.70 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H-3), 4.68 (d, 1H, $J = 16.7$ Hz, H-8_b), 4.42 (s, 2H, MOM), 4.07 (qd, 1H, $J = 6.7, 4.0$ Hz, H-6), 3.24 (s, 3H, MOM), 2.97 (dq, 1H, $J = 10.2, 7.2$ Hz, H-2), 2.52 (s, 6H, Mes), 2.32 (s, 3H, Mes), 1.13 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-7), 0.81 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-4) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 174.1 (q, C-1), 142.7 (q, Ph), 140.4 (q, Ph), 139.3 (q, Ph), 138.6 (q, Ph), 138.6 (q, Ph), 133.7 (q, Ph), 132.3 (t, Ph), 128.7 (t, Ph), 128.6 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.1 (t, Ph), 128.1 (t, Ph), 127.9 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 125.9 (t, Ph), 94.0

⁸³ Zur Verfügung gestellt von A. Kipke.²⁰

(s, MOM), 80.2 (t, C-3), 78.3 (t, C-5), 57.1 (t, C-6), 56.1 (p, MOM), 48.2 (s, C-8), 47.0 (t, C-2), 23.0 (p, Mes), 21.1 (p, Mes), 14.3 (p, C-4), 13.8 (p, C-7) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{37}H_{43}NaNO_6S$: 652.2709 $[M + Na]^+$, gefunden: 652.2731 $[M + Na]^+$.

(2S,3S)-3-(Methoxymethoxy)-2-methyl-3-phenylpropan-1-ol (80)

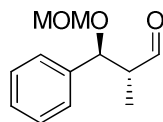


80

Ester **79** (320 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (7 ml) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. DIBAL-H (1.7 ml, $c = 1.2\text{ mol/l}$ in Toluol, 2.0 mmol, 4.0 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktion 2.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und nach der Zugabe von Na-K-Tartrat-Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 \rightarrow 5:1) gereinigt und Alkohol **80** (106 mg, 0.5 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.26$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -161.8$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.27-7.38 (m, 5H, Ph), 4.48 (s, 2H, MOM), 4.44-4.46 (m, 1H, H-3), 3.68-3.78 (m, 2H, H-1), 3.40 (s, 3H, MOM), 2.98 (s, 1H, OH), 2.05-2.15 (m, 1H, H-2), 0.73 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-4) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 104.2 (q, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 127.9 (t, Ph), 94.1 (s, MOM), 83.5 (t, C-3), 67.3 (s, C-1), 56.1 (p, MOM), 41.8 (t, C-2), 14.1 (p, C-4) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{12}H_{18}NaO_3$: 233.1154 $[M + Na]^+$, gefunden: 233.1156 $[M + Na]^+$.

(2R,3S)-3-(Methoxymethoxy)-2-methyl-3-phenylpropanal (81)



81

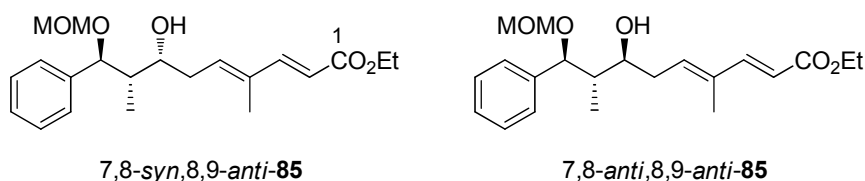
Alkohol **80** (100 mg, 0.48 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (9.5 ml) gelöst und $NaHCO_3$ (50 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (242 mg, 0.57 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Suspension bei RT 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $Na_2S_2O_3$ -Lösung beendet und 75 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über $MgSO_4$

getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt und Aldehyd **81** (88 mg, 0.42 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Der Aldehyd wird sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.

R_f = 0.69 (PE:EE = 2:1); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{12}H_{16}NaO_3Si$: 231.1021 $[M + Na]^+$, gefunden: 231.0994 $[M + Na]^+$.

(2E,4E,7S,8S,9S)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethyl-9-phenylnona-2,4-dienoat (7,8-syn,8,9-anti-85) und

(2E,4E,7R,8S,9S)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxy-methoxy)-4,8-dimethyl-9-phenylnona-2,4-dienoat (7,8-anti,8,9-anti-85)

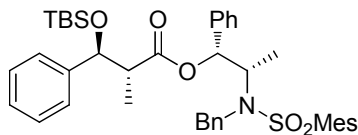


Aldehyd **81** (38 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (59 mg, 0.38 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Aldolprodukte **7,8-anti,8,9-anti-85** und **7,8-syn,8,9-anti-85** (*d.r.*: 1:1, 49 mg, 0.13 mmol, 74%) werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.13 (PE:EE = 10:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.27-7.41 (m, 12H, $\text{Ph}_{1,2} + \text{H-3}_{1,2}$), 6.12 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, H-5₁), 5.91 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5₂), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2₁), 5.79 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2₂), 4.60 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-9₁), 4.48-4.54 (m, 3H, H-9₂ + MOM), 4.43-4.47 (m, 2H, MOM), 4.21 (q, 4H, $J = 7.2$ Hz, H-12_{1,2}), 4.07-4.13 (m, 1H, H-7₁), 3.94 (s, 1H, OH₁), 3.83-3.90 (m, 1H, H-7₂), 3.40 (s, 3H, MOM₁), 3.39 (s, 3H, MOM₂), 2.92 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, OH₂), 2.48-2.58 (m, 2H, H-6_{a,1,2}), 2.37-2.48 (m, 1H, H-6_{b,1}), 2.22-2.34 (m, 1H, H-6_{b,2}), 2.00-2.11 (m, 1H, H-8₁), 1.87-1.97 (m, 1H, H-8₂), 1.81 (s, 3H, H-10₁), 1.77 (s, 3H, H-10₂), 1.30 (t, 6H, $J = 7.2$ Hz, H-13_{1,2}), 0.84 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-11₁), 0.62 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-11₂) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1₁), 167.7 (q, C-1₂), 149.6 (t, C-3₁), 149.5 (t, C-3₂), 140.4 (q, Ph), 139.7 (q, Ph), 138.4 (t, C-5₁), 138.1 (t, C-5₂), 134.5 (q, C-4₁), 134.3 (q, C-4₂), 128.6 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.3 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 128.0 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 116.1 (t, C-2₁), 115.9 (t, C-2₂), 94.9 (s, MOM), 93.8 (s, MOM), 83.3 (t, C-9₁), 82.1 (t, C-9₂), 74.7 (t, C-7₁), 70.4 (t, C-7₂), 60.3 (s, C-12₁), 60.3 (s, C-12₂), 56.3 (p, MOM₁), 56.3 (p, MOM₂), 44.4 (t, C-8₁), 43.6 (t, C-8₂), 33.8 (s, C-6_{1,2}), 14.5 (p, C-13_{1,2}),

13.0 (p, C-11₁), 12.6 (p, C-10₁), 12.5 (p, C-10₂), 10.8 (p, C-11₂) ppm. **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₁H₃₀NaO₅: 385.1991 [M + Na]⁺, gefunden: 385.1985 [M + Na]⁺.

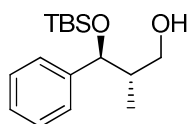
TBS-geschütztes Masamune-Aldol-Produkt **82**



82

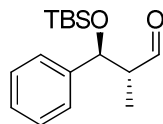
Alkohol **78** (300 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (6.5 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (0.24 ml, 2.1 mmol, 4.0 Äq.) und TBSOTf (0.24 ml, 1.0 mmol, 2.0 Äq.) werden hinzugefügt und die Reaktion 1.5 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung (*c* = 1 mol/l) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 → 10:1) gereinigt. Alkohol **82** (341 mg, 0.5 mmol, 95%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.61 (PE:EE = 5:1); [*α*]_D²⁰ = +21.3 (*c* = 1.0, CHCl₃); Smp. = 52 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.46-7.04 (m, 13H, Ph), 6.89 (s, 2H, Mes), 6.66-6.70 (m, 2H, Ph), 5.73 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz, H-5), 4.89 (d, 1H, *J* = 16.7 Hz, H-8_a), 4.76 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H-3), 4.46 (d, 1H, *J* = 16.7 Hz, H-8_b), 4.02 (qd, 1H, *J* = 6.7, 5.9 Hz, H-6), 2.75 (dq, 1H, *J* = 8.3, 7.4 Hz, H-2), 2.44 (s, 6H, Mes), 2.31 (s, 3H, Mes), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-7), 0.77 (s, 9H, TBS), 0.70 (d, 3H, *J* = 7.4 Hz, H-4), -0.06 (s, 3H, TBS), -0.25 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 173.5 (q, C-1), 142.6 (q, Ph), 142.1 (q, Ph), 140.6 (q, Ph), 138.9 (q, Ph), 138.4 (q, Ph), 133.2 (q, Ph), 132.3 (t, Ph), 128.6 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 128.3 (t, Ph), 127.9 (t, Ph), 127.9 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 126.5 (t, Ph), 77.9 (t, C-5), 77.0 (t, C-3), 56.9 (t, C-6), 49.0 (s, C-8), 48.4 (t, C-2), 26.0 (p, TBS), 23.1 (p, Mes), 21.1 (p, Mes), 18.3 (q, TBS), 14.7 (p, C-4), 13.8 (p, C-7), -4.6 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₄₁H₅₃NaNO₅SiS: 722.3311 [M + Na]⁺, gefunden: 722.3311 [M + Na]⁺.

(2*S*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-phenylpropan-1-ol (83)**83**

Ester **82** (335 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (7 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (1.6 ml, *c* = 1.2 mol/l in Toluol, 1.9 mmol, 4.0 Äq.) wird zugetropft und die Reaktion 2.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und nach der Zugabe von Na-K-Tartrat-Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 → 10:1) gereinigt und Alkohol **83** (101 mg, 0.4 mmol, 75%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.45$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -65.7$ (*c* = 1.0, CHCl₃) [Lit.: -28.6 (*c* = 0.2, CHCl₃)]; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.38-7.21 (m, 5H, Ph), 4.56 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H-3), 3.68 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 6.0, 3.5 Hz, H-1_a), 3.60 (ddd, 1H, *J* = 11.0, 6.8, 5.4 Hz, H-1_b), 2.93 (dd, 1H, *J* = 6.0, 5.4 Hz, OH), 1.93 (qddd, 1H, *J* = 7.0, 6.8, 6.8, 3.5 Hz, H-2), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.85 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H-4), 0.04 (s, 3H, TBS), -0.26 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 143.7 (q, Ph), 128.2 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 126.8 (t, Ph), 81.3 (t, C-3), 66.5 (s, C-1), 43.2 (t, C-2), 26.0 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-4), -4.4 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₆H₂₈NaO₂Si: 303.1756 [M + Na]⁺, gefunden: 303.1752 [M + Na]⁺. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁸⁴

(2*R*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-phenylpropanal (84)**84**

Alkohol **83** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (7 ml) gelöst und NaHCO₃ (30 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (181 mg, 0.2 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Suspension bei RT 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung beendet und 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das

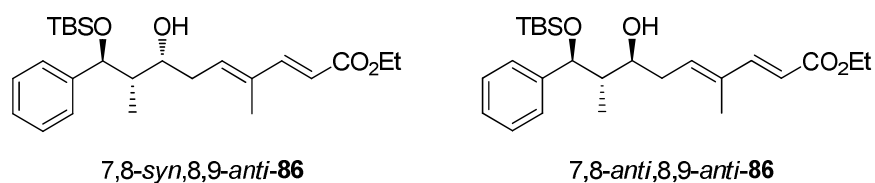
⁸⁴ M. Kurosu, M. Lorca, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1205-1209.

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt und Aldehyd **84** (71 mg, 0.25 mmol, 70%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Der Aldehyd wird sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.63$ (PE:EE = 10:1); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{16}H_{26}NaO_2Si$: 301.1600 $[M + Na]^+$, gefunden: 301.1416 $[M + Na]^+$.

(2E,4E,7R,8S,9S)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethyl-9-phenyl-nona-2,4-dienoat (7,8-syn,8,9-anti-86) und

(2E,4E,7S,8S,9S)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethyl-9-phenyl-nona-2,4-dienoat (7,8-anti,8,9-anti-86)



Aldehyd **84** (34 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (37 mg, 0.24 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Aldolprodukte **7,8-syn,8,9-anti-86** und **7,8-anti,8,9-anti-86** [d.r.: 2:1 (**7,8-anti,8,9-anti**:**7,8-syn,8,9-anti**), 42 mg, 0.10 mmol, 79%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.40$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{25}H_{40}NaO_4Si$: 455.2594 $[M + Na]^+$, gefunden: 455.2589 $[M + Na]^+$.

7,8-syn,8,9-anti-86: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.22-7.40 (m, 6H, Ph + H-3), 5.72-5.78 (m, 1H, H-5), 5.75 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.81 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-12), 3.88-3.94 (m, 1H, H-7), 3.58 (s, 1H, OH), 2.32-2.43 (m, 1H, H-6_a), 2.12-2.22 (m, 1H, H-6_b), 1.66-1.73 (m, 4H, H-8 + H-10), 1.28 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-13), 1.06 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), -0.21 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 143.2 (q, Ph), 138.2 (t, C-5), 134.3 (q, C-4), 128.3 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 126.2 (t, Ph), 115.9 (t, C-2), 80.6 (t, C-9), 69.9 (t, C-7), 60.3 (s, C-12), 44.0 (t, C-8), 34.2 (s, C-6), 26.0 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-13), 12.5 (p, C-10), 11.6 (p, C-11), -4.5 (p, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm.

7,8-anti,8,9-anti-86: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.22-7.40 (m, 6H, Ph + H-3), 6.10 (dd, 1H, $J = 6.8, 6.8$ Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, H-2), 4.54 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-12), 3.92 (s, 1H, OH), 3.78-3.84 (m, 1H, H-7), 2.45-2.53 (m, 1H, H-6_a), 2.32-2.43 (m, 1H, H-6_b), 1.89-1.99 (m, 1H, H-8), 1.78 (s, 3H, H-10),

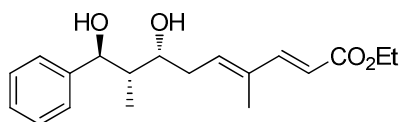
1.30 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-13), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.62 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11), 0.02 (s, 3H, TBS), -0.32 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.6 (t, C-3), 143.3 (q, Ph), 138.3 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 128.3 (t, Ph), 127.8 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 115.8 (t, C-2), 81.5 (t, C-9), 74.4 (t, C-7), 60.3 (s, C-12), 46.2 (t, C-8), 33.8 (s, C-6), 26.0 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-13), 12.8 (p, C-11), 12.6 (p, C-10), -4.3 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm.

(2E,4E,7R,8S,9S)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethyl-9-phenylnona-2,4-dienoat

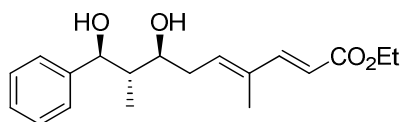
(7,8-*syn*,8,9-*anti*-**85a**) und

(2E,4E,7S,8S,9S)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethyl-9-phenylnona-2,4-dienoat

(7,8-*anti*,8,9-*anti*-**85a**)



7,8-*syn*,8,9-*anti*-**85a**



7,8-*anti*,8,9-*anti*-**85a**

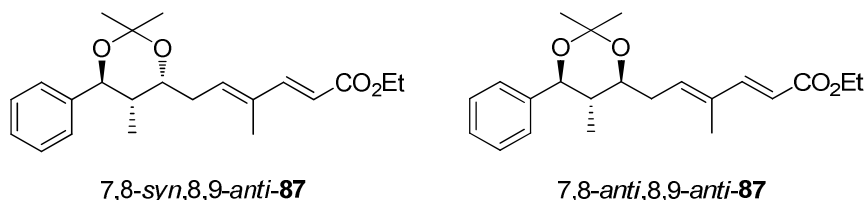
Ein Gemisch der Alkohole **85** [*d.r.*: 2:1 (7,8-*anti*,8,9-*anti*:7,8-*syn*,8,9-*anti*), 11 mg, 26 μmol , 1.0 Äq.] wird in THF (0.4 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (15 mg, 48 μmol , 1.8 Äq.) wird in THF (0.3 ml) gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 → 2:1) gereinigt. Diole 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**85a** und 7,8-*anti*,8,9-*anti*-**85a** [*d.r.*: 2:1 (7,8-*anti*,8,9-*anti*:7,8-*syn*,8,9-*anti*), 8.3 mg, 26 μmol , 99%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.26$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₉H₂₆NaO₄: 341.1729 [M + Na]⁺, gefunden: 341.1729 [M + Na]⁺.

7,8-*syn*,8,9-*anti*-**85a**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.26-7.40 (m, 6H, Ph + H-3), 5.87 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.2$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.74 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 3.93-3.98 (m, 1H, H-7), 3.19 (brs, 1H, OH), 2.73 (brs, 1H, OH), 2.50-2.59 (m, 1H, H-6_a), 2.27-2.36 (m, 1H, H-6_b), 1.90-2.02 (m, 1H, H-8), 1.78 (s, 3H, H-10), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.92 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 143.6 (q, Ph), 137.9 (t, C-5), 134.9 (q, C-4), 128.6 (t, Ph), 127.8 (t, Ph), 126.4 (t, Ph), 116.3 (t, C-2), 78.4 (t, C-9), 71.9 (t, C-7), 60.4 (s, C-12), 44.7 (t, C-8), 33.7 (s, C-6), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-10), 11.7 (p, C-11) ppm.

7,8-anti,8,9-anti-85a: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.26-7.40 (m, 6H, Ph + H-3), 6.10 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.2$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.57 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-12), 3.88 (ddd, 1H, $J = 7.7, 7.7, 3.6$ Hz, H-7), 3.67 (brs, 1H, OH), 2.89 (brs, 1H, OH), 2.50-2.59 (m, 1H, H-6_a), 2.39-2.50 (m, 1H, H-6_b), 1.90-2.02 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-10), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.59 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 143.2 (q, Ph), 137.5 (t, C-5), 135.1 (q, C-4), 128.7 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 127.2 (t, Ph), 116.2 (t, C-2), 80.9 (t, C-9), 76.2 (t, C-7), 60.4 (s, C-12), 44.6 (t, C-8), 34.6 (s, C-6), 14.5 (p, C-13), 13.6 (p, C-11), 12.6 (p, C-10) ppm.

Acetonide 7,8-syn,8,9-anti-87 und 7,8-anti,8,9-anti-87



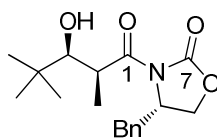
Ein Gemisch der Dirole 7,8-syn,8,9-anti-85a und 7,8-anti,8,9-anti-85a [*d.r.*: 2:1 (7,8-anti,8,9-anti:7,8-syn,8,9-anti)], 7 mg, 22 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$] wird vorgelegt und in CH_2Cl_2 (1.3 ml) gelöst. 2,2-Dimethoxypropan (0.25 ml) und PPTS (0.5 mg, katalytisch) werden hinzugefügt und die Reaktionslösung 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Dirole 7,8-syn,8,9-anti-87 und 7,8-anti,8,9-anti-87 [*d.r.*: 2:1 (7,8-anti,8,9-anti:7,8-syn,8,9-anti)], 8 mg, 22 μmol , 99%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.82$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NaO}_4$: 381.2042 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 381.2032 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7,8-syn,8,9-anti-87: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.27-7.41 (m, 6H, Ph + H-3), 5.92 (dd, 1H, $J = 6.7, 6.7$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.26 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 4.12-4.18 (m, 1H, H-7), 2.27-2.47 (m, 2H, H-6), 2.03-2.12 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-10), 1.45 (s, 3H, H-15_a), 1.43 (s, 3H, H-15_b), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.91 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 141.8 (q, Ph), 137.9 (t, C-5), 134.3 (q, C-4), 128.6 (t, Ph), 127.9 (t, Ph), 127.2 (t, Ph), 116.1 (t, C-2), 101.4 (q, C-14), 77.7 (t, C-9), 69.1 (t, C-7), 60.4 (s, C-12), 41.9 (t, C-8), 30.5 (s, C-6), 25.0 (p, C-15_a), 24.1 (p, C-15_b), 14.5 (p, C-13), 12.7 (p, C-10), 11.6 (p, C-11) ppm.

7,8-*anti*,8,9-*anti*-**87**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.27-7.41 (m, 6H, Ph + H-3), 6.08 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.41 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H-9), 4.22 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-12), 4.16 (ddd, 1H, $J = 10.1, 7.2, 3.1$ Hz, H-7), 2.56 (ddd, 1H, $J = 15.8, 7.2, 3.1$ Hz, H-6_a), 2.27-2.47 (m, 1H, H-6_b), 1.78 (s, 3H, H-10), 1.56-1.66 (m, 1H, H-8), 1.55 (s, 3H, H-15_a), 1.47 (s, 3H, H-15_b), 1.31 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-13), 0.65 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.8 (q, C-1), 149.6 (t, C-3), 140.6 (q, Ph), 137.9 (t, C-5), 134.2 (q, C-4), 128.5 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 127.9 (t, Ph), 115.9 (t, C-2), 98.9 (q, C-14), 78.5 (t, C-9), 74.5 (t, C-7), 60.4 (s, C-12), 40.3 (t, C-8), 32.8 (s, C-6), 30.3 (p, C-15_a), 19.8 (p, C-15_b), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-11), 12.4 (p, C-10) ppm.

Oxazolidon **89**



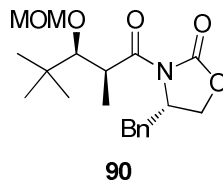
89

Propioniertes (*S*)-EVANS-Auxiliar **67** (1.00 g, 4.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (16 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Et_3N (0.7 ml, 5.2 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt. *n*- Bu_2BOTf (5.2 ml, $c = 1$ mol/l in CH_2Cl_2 , 5.2 mmol, 1.2 Äq.) wird über 10 min zugetropft und die Reaktionslösung 2 h bei 0 °C gerührt. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und Pivaldehyd (**88**) (0.7 ml, 6.4 mmol, 1.5 Äq.) in CH_2Cl_2 (2 ml) über 5 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei -78 °C und über Nacht bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (20 ml), pH7-Phosphatpuffer (6.2 ml), einer Lösung aus MeOH (14 ml) und H_2O_2 -Lösung (7 ml, 30%ig) beendet. Das Gemisch wird 4.5 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Produkt **89** (1.28 g, 4.0 mmol, 93%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.48$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +36.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Smp. = 108 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.37-7.18 (m, 5H, Ph), 4.68 (dddd, 1H, $J = 9.7, 6.9, 3.2, 3.1$ Hz, H-9), 4.15-4.25 (m, 2H, H-8), 4.09, (qd, 1H, $J = 6.9, 3.1$ Hz, H-2), 3.67 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, H-3), 3.26 (dd, 1H, $J = 13.3, 3.1$ Hz, H-10_a), 2.77 (dd, 1H, $J = 13.3, 9.7$ Hz, H-10_b), 1.30 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-6), 0.97 (s, 9H, H-5) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 178.5 (q, C-1), 153.0 (q, C-7), 135.2 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.6 (q, Ph), 77.8 (t, C-3), 66.2 (s, C-8), 55.3 (t, C-9), 38.9 (t, C-2), 38.0 (s, C-10), 35.8

(q, C-4), 27.0 (p, C-5), 12.9 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{18}H_{26}O_4N$: 320.1862 $[M + H]^+$, gefunden: 320.1859 $[M + H]^+$.

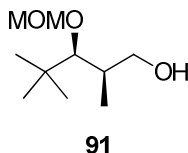
MOM-geschütztes Oxazolidinon **90**



Alkohol **89** (500 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (26 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden iPr_2NEt (3.5 ml, 21.9 mmol, 14.0 Äq.) und MOMCl (0.8 ml, 11.0 mmol, 7.0 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktion wird 20 min bei 0 °C und 6 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung ($c = 1$ mol/l) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1) gereinigt und Produkt **90** (503 mg, 1.4 mmol, 88%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.36$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +62.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); Smp. = 47 °C; **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.19-7.36 (m, 5H, Ph), 4.81 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.69 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.60-4.67 (m, 1H, H-9), 4.14-4.22 (m, 2H, H-8), 4.07-4.14 (m, 1H, H-2), 3.72 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, H-3), 3.43 (s, 3H, MOM), 3.28 (dd, 1H, $J = 13.4, 3.2$ Hz, H-10_a), 2.76 (dd, 1H, $J = 13.4, 9.6$ Hz, H-10_b), 1.26 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.92 (s, 9H, H-5) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 177.1 (q, C-1), 153.1 (q, C-5), 135.5 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 98.9 (s, MOM), 85.4 (t, C-3), 66.2 (s, C-8), 56.8 (p, MOM), 55.8 (t, C-9), 39.6 (t, C-2), 38.0 (s, C-10), 36.5 (q, C-4), 26.6 (p, C-5), 14.8 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{20}H_{29}NaNO_5$: 386.1943 $[M + Na]^+$, gefunden: 386.1943 $[M + Na]^+$.

Alkohol **91**

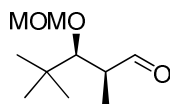


Oxazolidinon **90** (500 mg, 1.38 mmol, 1.0 Äq.) wird in Et_2O (28 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. H_2O (0.03 ml, 1.68 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt. $LiBH_4$ (150 mg, 6.88 mmol, 5.0 Äq.) wird langsam hinzugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei 0 °C und über Nacht

bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und 1.5 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1) gereinigt. Alkohol **91** (214 mg, 1.12 mmol, 82%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.34$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -93.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.69 (s, 2H, MOM), 3.47-3.51 (m, 2H, H-1), 3.42 (s, 3H, MOM), 3.31 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, H-3), 2.16 (brs, 1H, OH), 1.92-2.03 (m, 1H, H-2), 0.93 (s, 9H, H-5), 0.91 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-6) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 99.6 (s, MOM), 87.1 (t, C-3), 67.4 (s, C-1), 56.3 (p, MOM), 36.6 (q, C-4), 36.2 (t, C-2), 27.1 (p, C-5), 12.1 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$: 213.1467 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 213.1463 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Aldehyd **92**



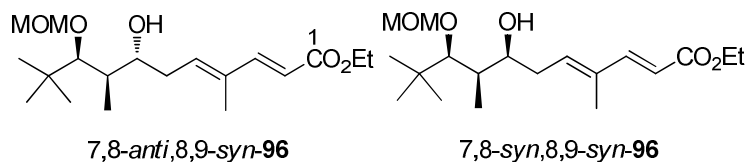
92

Alkohol **91** (107 mg, 0.56 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (11 ml) gelöst und NaHCO_3 (20 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (286 mg, 0.67 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Lösung 75 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Aldehyd **92** (86 mg, 0.46 mmol, 81%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.72$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 9.58 (s, 1H, H-1), 4.50 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.43 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 3.63 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-3), 3.20 (s, 3H, MOM), 2.44 (qd, 1H, $J = 7.0, 2.0$ Hz, H-2), 1.10 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-6), 0.87 (s, 9H, H-5) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 204.7 (t, C-1), 98.3 (s, MOM), 83.6 (t, C-3), 56.2 (p, MOM), 47.8 (t, C-2), 36.4 (q, C-4), 27.1 (p, C-5), 9.3 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

(2E,4E,7R,8R,9S)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8,10,10-tetramethylundeca-2,4-dienoat (7,8-anti,8,9-syn-96) und

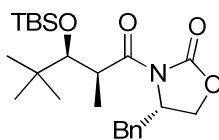
(2E,4E,7S,8R,9S)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8,10,10-tetramethylundeca-2,4-dienoat (7,8-syn,8,9-syn-96)



Aldehyd **92** (36 mg, 0.19 μmol , 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (59 mg, 0.38 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Aldolprodukte **7,8-anti,8,9-syn-96** und **7,8-syn,8,9-syn-96** (*d.r.*: 1:5.9 (**7,8-anti,8,9-syn**:**7,8-syn,8,9-syn**), 45 mg, 0.13 mmol, 69%) werden als gelbe Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.16$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **7,8-syn,8,9-syn-96**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.93 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.76 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.71 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.72-3.78 (m, 1H, H-7), 3.42 (s, 3H, MOM), 3.15 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, H-9), 2.39-2.49 (m, 1H, H-6_a), 2.28-2.39 (m, 1H, H-6_b), 1.79-1.88 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.96 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.87 (s, 9H, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.3 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 100.3 (s, MOM), 92.3 (t, C-9), 77.5 (t, C-7), 60.3 (s, C-14), 56.3 (p, MOM), 37.7 (t, C-8), 37.3 (q, C-10), 34.7 (s, C-6), 26.3 (p, C-11), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 8.1 (p, C-13) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NaO}_5$: 365.2304 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 365.2301 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Oxazolidinon **93**



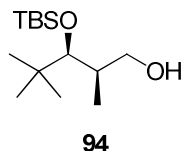
93

Alkohol **89** (500 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (30 ml) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. 2,6-Lutidin (0.55 ml, 4.7 mmol, 3.0 Äq.) und TBSOTf (0.54 ml, 2.3 mmol, 1.5 Äq.) werden hinzugefügt und die Reaktionslösung 3 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wird weiteres 2,6-Lutidin (0.30 ml, 2.6 mmol, 1.6 Äq.) und TBSOTf (0.35 ml, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung

beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung ($c = 1 \text{ mol/l}$) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Produkt **93** wird als farbloser Feststoff (660 mg, 1.5 mmol, 97%) erhalten.

$R_f = 0.51$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +28.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Smp. = 83 °C; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$): δ 7.19-7.36 (m, 5H, Ph), 4.63-4.70 (m, 1H, H-9), 4.12-4.22 (m, 2H, H-8), 3.97-4.06 (m, 1H, H-2), 3.94-3.97 (m, 1H, H-3), 3.26 (dd, 1H, $J = 13.4, 3.4 \text{ Hz}$, H-10_a), 2.74 (dd, 1H, $J = 13.4, 9.7 \text{ Hz}$, H-10_b), 1.22 (d, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, H-6), 0.95 (s, 9H, H-5), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16 \text{ ppm}$): δ 177.5 (q, C-1), 153.0 (q, C-7), 135.4 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 78.0 (t, C-3), 66.1 (s, C-8), 55.5 (t, C-9), 40.0 (t, C-2), 38.1 (q, C-4), 37.0 (s, C-10), 26.5 (p, C-5), 26.4 (p, TBS), 18.8 (q, TBS), 15.1 (p, C-6), -3.0 (p, TBS), -4.0 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NaNO}_4\text{Si}$: 456.2546 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 456.2555 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Alkohol 94

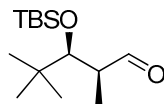


Oxazolidinon **93** (630 mg, 1.45 mmol, 1.0 Äq.) wird in Et_2O (28 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. H_2O (0.03 ml, 1.68 mmol, 1.1 Äq.) wird hinzugefügt. LiBH_4 (158 mg, 7.27 mmol, 5.0 Äq.) wird langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 0 °C und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und 1 ¼ h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 5:1) gereinigt. Alkohol **94** (279 mg, 1.07 mmol, 74%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.42$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -7.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$): δ 3.42-3.50 (m, 2H, H-1), 3.37 (d, 1H, $J = 1.4 \text{ Hz}$, H-3), 1.96 (qddd, 1H, $J = 7.1, 7.0, 6.9, 1.4 \text{ Hz}$, H-2), 1.43 (brs, 1H, OH), 0.92 (s, 9H, H-5), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.87 (d, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$, H-6), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16 \text{ ppm}$): δ 78.8 (s, C-3), 67.8 (t, C-1), 37.6 (t, C-2), 36.7 (q, C-4), 27.1 (p, C-5),

26.5 (p, TBS), 18.9 (q, TBS), 12.3 (p, C-6), -2.9 (p, TBS), -3.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{14}H_{32}NaO_2Si$: 283.2069 $[M + Na]^+$, gefunden: 283.2075 $[M + Na]^+$.

Aldehyd **95**

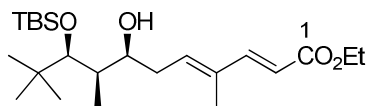


95

Alkohol **94** (120 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (9.2 ml) gelöst und $NaHCO_3$ (20 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (234 mg, 0.55 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Lösung 75 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $Na_2S_2O_3$ -Lösung beendet und 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1) gereinigt. Aldehyd **95** (104 mg, 0.40 mmol, 88%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.

R_f = 0.69 (PE:EE = 5:1); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3$ = 7.26 ppm): δ 9.67 (s, 1H, H-1), 3.92 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-3), 2.52 (qd, 1H, J = 7.4, 2.0 Hz, H-2), 1.18 (d, 3H, J = 7.4 Hz, H-6), 0.92 (s, 9H, H-5), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), -0.09 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3$ = 77.16 ppm): δ 205.8 (t, C-1), 76.4 (t, C-3), 48.8 (t, C-2), 36.8 (q, C-4), 27.0 (p, C-5), 26.3 (p, TBS), 18.6 (q, TBS), 9.5 (p, C-6), -3.4 (p, TBS), -4.4 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

YAMAMOTO-Aldolprodukt 7,8-syn,8,9-syn-**97**



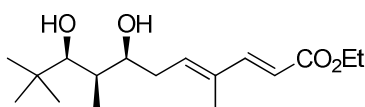
7,8-syn,8,9-syn-**97**

Aldehyd **95** (48 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (56 mg, 0.36 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78^\circ C$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Aldolprodukt 7,8-syn,8,9-syn-**97** (*d.r.*: >10:1, 46 mg, 0.11 μ mol, 62%) wird als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.23 (PE:EE = 10:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -13.0 (c = 1.0, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3$ = 7.26 ppm): δ 7.33 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-3), 5.96 (dd, 1H, J = 7.5, 7.2 Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-2), 4.20 (q, 2H, J = 7.3 Hz, H-14), 3.55 (ddd, 1H, J = 6.2, 6.2,

6.2 Hz, H-7), 3.33 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-9), 2.40-2.48 (m, 1H, H-6_a), 2.28-2.39 (m, 1H, H-6_b), 1.79-1.90 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.54 (brs, 1H, OH), 1.29 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-15), 0.88-0.96 (m, 12H, H-11 + H-13), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 137.9 (t, H-5), 135.0 (q, C-4), 116.4 (t, C-2), 80.2 (t, C-9), 75.4 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 39.8 (t, C-8), 37.2 (q, C-10), 35.3 (s, C-6), 26.7 (p, C-11), 26.5 (p, TBS), 18.9 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 10.2 (p, C-13), -2.8 (p, TBS), -4.0 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{Si}$: 413.3087 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 413.3075 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

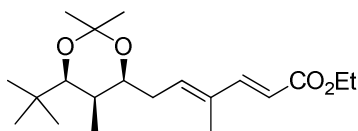
Diol **97a**



7,8-*syn*,8,9-*syn*-**97a**

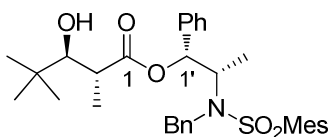
Alkohol 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**97** (15 mg, 36 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) wird in THF (0.6 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (17 mg, 55 μmol , 1.5 $\text{\AA}q.$) wird in THF (0.4 ml) gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktion wird 2 h bei 0 °C und 1.5 h bei RT gerührt. Es wird weiteres TBAF·3H₂O (10 mg, 32 μmol , 0.9 $\text{\AA}q.$) hinzugefügt und 2 h bei RT gerührt. Es wird weiteres TBAF·3H₂O (10 mg, 32 μmol , 0.9 $\text{\AA}q.$) zugegeben und die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 → 2:1) gereinigt. Diol 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**98** (5 mg, 17 μmol , 47%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.32$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -5.4$ ($c = 0.4$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.90 (dd, 1H, $J = 7.3, 6.7$ Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.21 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-14), 3.81-3.87 (m, 1H, H-7), 3.49 (s, 1H, H-9), 2.42-2.54 (m, 1H, H-6_a), 2.27-2.37 (m, 1H, H-6_b), 1.80-1.90 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-15), 0.97 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.95 (s, 9H, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.5 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 137.5 (t, C-5), 135.0 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 84.2 (t, C-9), 78.1 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 37.2 (t, C-8), 35.9 (q, C-10), 34.4 (s, C-6), 27.0 (p, C-11), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 6.5 (p, C-13) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_4$: 299.2222 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 299.2224 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Acetonid 7,8-*syn*,8,9-*syn*-987,8-*syn*,8,9-*syn*-98

Diol 7,8-*syn*,8,9-*syn*-97a (4.5 mg, 15 μmol , 1.0 \AA q.) wird in CH_2Cl_2 (0.5 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (0.05 ml) hinzugefügt. PPTS (0.5 mg, katalytisch) wird zugegeben und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt und Acetonid 7,8-*syn*,8,9-*syn*-98 (3.3 mg, 10 μmol , 65%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.85$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.3$ ($c = 0.3$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.32 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.90 (dd, 1H, $J = 7.2, 6.8$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.87 (td, 1H, $J = 7.0, 1.7$ Hz, H-7), 3.43 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-9), 2.34-2.44 (m, 1H, H-6_a), 2.23-2.32 (m, 1H, H-6_b), 1.79 (s, 3H, H-12), 1.47-1.57 (m, 1H, H-8), 1.40 (s, 3H, H-17_a), 1.38 (s, 3H, H-17_b), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 0.89-0.95 (m, 12H, H-11 + H-13) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 137.6 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 99.2 (q, C-16), 80.6 (t, C-9), 74.6 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 34.3 (q, C-10), 33.9 (t, C-8), 32.6 (s, C-6), 30.0 (p, C-17_a), 27.1 (p, C-11), 19.5 (p, C-17_b), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 6.8 (p, C-13) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_4$: 339.2535 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 339.2533 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

MASAMUNE-Aldol-Produkt 99

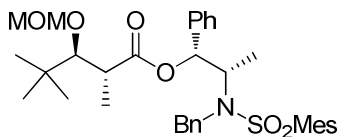
99

Propioniertes MASAMUNE-Auxiliar 32 (5.0 g, 10.4 mmol, 1.0 \AA q.) wird in CH_2Cl_2 (70 ml) gelöst und auf -78 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Et_3N (3.3 ml, 22.9 mmol, 2.2 \AA q.) und $(\text{cy})_2\text{BOTf}$ (22.9 ml, $c = 1$ mol/l in Hexan, 22.9 mmol, 2.2 \AA q.) werden langsam zugetropft. Die Lösung wird 2 h bei -78 $^\circ\text{C}$ gerührt. Pivaldehyd (88) (2.9 ml, 26.3 mmol, 2.5 \AA q.) wird in CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei -78 $^\circ\text{C}$ und 16 h bei 0 $^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von pH7-Phosphatpuffer (50 ml), MeOH (250 ml) und H_2O_2 -Lösung (30 ml, 30%ig) beendet und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten,

organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10.:1) gereinigt und Ester **99** (5.0 g, 8.8 mmol, 85%, *d.r.* > 20:1) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.32$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +20.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Smp. = 183 °C; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.19-7.32 (m, 6H, Ph), 7.11-7.17 (m, 2H, Ph), 6.79-6.85 (m, 4H, Ph), 5.69 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz, H-1'), 4.80 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, H-4'), 4.50 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, H-4'), 4.17 (qd, 1H, $J = 7.0, 6.2$ Hz, H-2'), 3.16 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-3), 2.75 (qd, 1H, $J = 7.2, 2.4$ Hz, H-2), 2.40 (s, 6H, Mes), 2.29 (s, 3H, Mes), 1.25 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-3'), 1.20 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.90 (s, 9H, H-5) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 176.1 (q, C-1), 142.7 (q, Ph), 140.5 (q, Ph), 138.4 (q, Ph), 137.7 (q, Ph), 133.2 (q, Ph), 132.2 (t, Ph), 128.5 (t, Ph, 2x), 128.3 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 126.6 (t, Ph), 82.6 (t, C-3), 78.5 (t, C-1'), 56.5 (t, C-2'), 48.3 (s, C-4'), 39.0 (t, C-2), 36.1 (q, C-4), 26.5 (p, C-5), 23.0 (p, Mes), 21.0 (p, Mes), 17.9 (p, C-6), 14.9 (p, C-3') ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NaNO}_5\text{S}$: 588.2760 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 588.2755 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.²⁰

MOM-geschütztes MASAMUNE-Aldol-Produkt **100**



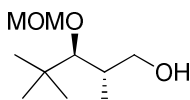
100

Alkohol **99** (1.9 g, 3.4 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (70 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (6.2 ml, 34.3 mmol, 10.0 Äq.) und MOMCl (1.3 ml, 17.1 mmol, 5.0 Äq.) werden hinzugefügt. Die Reaktion wird 3 h bei 0 °C gerührt und 7 d bei RT. MOMCl (0.5 ml, 6.6 mmol, 1.9 Äq.) wird hinzugefügt und die Lösung 2 d bei RT gerührt. Es wird weiteres MOMCl (0.3 ml, 3.3 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und 2 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl -Lösung ($c = 1$ mol/l) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10.:1) gereinigt und Produkt **100** (1.6 g, 2.9 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +30.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.30-7.35 (m, 2H, Ph), 7.11-7.24 (m, 6H, Ph), 6.80-6.86 (m, 4H, Ph), 5.82 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, H-1'), 4.86 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, H-4'_a), 4.63 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, MOM), 4.57

(d, 1H, $J = 16.6$ Hz, H-4'_b), 4.46 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, MOM), 4.16 (qd, 1H, $J = 7.0, 5.7$ Hz, H-2'), 3.32 (s, 3H, MOM), 3.23 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-3), 2.85 (qd, 1H, $J = 7.1, 4.9$ Hz, H-2), 2.43 (s, 6H, Mes), 2.28 (s, 3H, Mes), 1.24 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-3'), 1.14 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-6), 0.94 (s, 9H, H-5) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 173.3 (q, C-1'), 142.5 (q, Ph), 140.4 (q, Ph), 138.8 (q, Ph), 138.7 (q, Ph), 133.7 (q, Ph), 132.2 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 128.3 (t, Ph), 128.0 (t, Ph), 128.0 (t, Ph), 127.2 (t, Ph), 126.5 (t, Ph), 98.8 (s, MOM), 89.7 (t, C-3), 78.3 (t, C-1'), 57.0 (p, MOM), 56.5 (t, C-2'), 48.1 (s, C-4'), 42.7 (t, C-2), 36.3 (q, C-4), 26.6 (p, C-5), 23.0 (p, Mes), 21.0 (p, Mes), 18.0 (p, C-3'), 14.4 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{NaNO}_6\text{S}$: 632.3022 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 632.3011 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

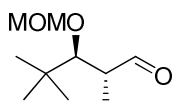
Alkohol 101



101

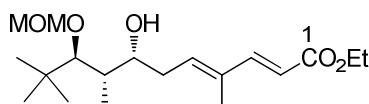
Ester **100** (1.6 g, 2.6 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (77 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (8.8 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 10.6 mmol, 4 Äq.) wird über 1.5 h zugetropft und die Reaktionslösung 1.5 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und Na-K-Tartrat-Lösung hinzugefügt. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Alkohol **101** (422 mg, 2.2 mmol, 85%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.21$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -42.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.74 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, MOM), 4.62 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, MOM), 3.64 (dd, 1H, $J = 11.3, 4.4$ Hz, H-1_a), 3.59 (dd, 1H, $J = 11.3, 6.5$ Hz, H-1_b), 3.43 (s, 3H, MOM), 3.05 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-3), 2.53 (brs, 1H, OH), 1.03 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.93 (s, 9H, H-5) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 100.2 (s, MOM), 93.8 (t, C-3), 66.2 (s, C-1), 56.6 (p, MOM), 36.6 (q, C-4), 36.0 (t, C-2), 26.4 (p, C-5), 18.8 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$: 213.1467 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 213.1463 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Aldehyd 102**102**

Alkohol **101** (66 mg, 0.35 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (7 ml) gelöst und NaHCO₃ (20 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (177 mg, 0.42 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Lösung 75 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung beendet und 75 min bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Aldehyd **102** (54 mg, 0.29 mmol, 83%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.62$ (PE:EE = 5:1); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 9.81 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-1), 4.65 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.59 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 3.35 (s, 3H, MOM), 3.21 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-3), 2.68 (qdd, 1H, $J = 7.0, 2.1, 1.8$ Hz, H-2), 1.20 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-6), 0.98 (s, 9H, H-5) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 204.4 (t, C-1), 99.0 (s, MOM), 91.2 (t, C-3), 56.4 (p, MOM), 47.3 (t, C-2), 36.6 (q, C-4), 26.5 (p, C-5), 14.7 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

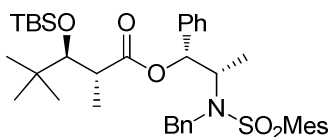
YAMAMOTO-Aldol-Produkte 7,8-syn,8,9-anti-106**7,8-syn,8,9-anti-106**

Aldehyd **102** (48 mg, 0.26 μmol, 1 Äq.) wird unter Standardbedingungen mit Ester **54** (79 mg, 0.51 μmol, 2 Äq.) bei -78 °C über Nacht zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 → 2:1) gereinigt und Alkohol 7,8-syn,8,9-anti-**106** (*d.r.*: >10:1, 55 mg, 0.16 μmol, 63%) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -1.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.96 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.4$ Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.78 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, MOM), 4.53 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz, MOM), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 4.11-4.17 (m, 1H, H-7), 3.80 (brs, 1H, OH), 3.40 (s, 3H, MOM), 2.95 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H-9), 2.44 (ddd, 1H, $J = 14.8, 7.4, 7.3$ Hz, H-6_a), 2.28 (ddd, 1H,

$J = 14.8, 7.5, 7.4$ Hz, H-6_b), 1.75-1.83 (m, 4H, H-8 + H-12), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.05 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) 0.88 (s, 9H, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 138.8 (t, H-5), 134.2 (q, C-4), 115.9 (t, C-2), 100.7 (s, MOM), 94.9 (t, C-9), 69.6 (t, C-7), 60.3 (s, C-14), 55.9 (p, MOM), 37.1 (t, C-8), 36.9 (q, C-10), 34.3 (s, C-6), 26.5 (p, C-11), 14.4 (p, C-15), 13.8 (p, C-13), 12.5 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NaO}_5$: 365.2304 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 365.2297 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

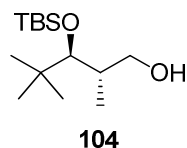
TBS-geschütztes MASAMUNE-Aldol-Produkt 103



103

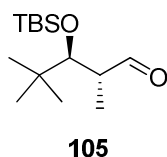
Alkohol **99** (2.3 g, 4.1 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (60 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. 2,6-Lutidin (1.43 ml, 12.3 mmol, 3.0 Äq.) und TBSOTf (1.42 ml, 6.1 mmol, 1.5 Äq.) werden hinzugefügt und die Reaktionslösung 3 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl -Lösung ($c = 1$ mol/l) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Produkt **103** (2.7 g, 3.9 mmol, 96%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.53$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +30.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Smp. = 172°C ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.31-7.35 (m, 2H, Ph), 7.15-7.29 (m, 4H, Ph), 7.04-7.10 (m, 2H, Ph), 6.79-6.84 (m, 4H, Ph), 5.69 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-1'), 4.77 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz, H-4'a), 4.42 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz, H-4'b), 4.16 (dq, 1H, $J = 7.0, 6.8$ Hz, H-2'), 3.70 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, H-3), 2.60 (qd, 1H, $J = 7.2, 3.1$ Hz, H-2), 2.35 (s, 6H, Mes), 2.28 (s, 3H, Mes), 1.28 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-3'), 1.12 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.72 (p, 9H, H-5), 0.08 (p, 3H, TBS), 0.05 (p, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 172.6 (q, C-1), 142.5 (q, Ph), 140.6 (q, Ph), 138.3 (q, Ph), 137.8 (q, Ph), 133.1 (q, Ph), 132.3 (t, Ph), 128.6 (t, Ph), 128.3 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 128.0 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 80.8 (t, C-3), 78.0 (t, C-1'), 56.5 (t, C-2'), 48.2 (s, C-4'), 45.8 (t, C-2), 36.9 (q, C-4), 27.3 (p, C-5), 26.2 (p, TBS), 23.0 (p, Mes), 21.0 (p, Mes), 18.4 (q, TBS), 15.6 (p, C-3'), 13.3 (p, C-6), -3.8 (p, TBS), -4.2 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{NaNO}_5\text{Si}$: 702.3624 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 702.3633 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Alkohol 104

Ester **103** (2.6 g, 3.9 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (95 ml) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. DIBAL-H (13.0 ml, $c = 1.2\text{ mol/l}$ in Toluol, 15.6 mmol, 4 Äq.) wird über 1.5 h zugetropft und die Reaktionslösung 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und Na-K-Tartrat-Lösung hinzugefügt. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1) gereinigt. Alkohol **104** (998 mg, 3.8 mmol, 99%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

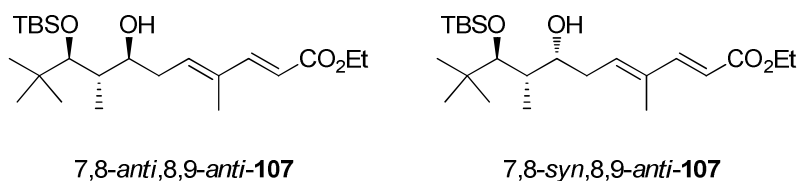
$R_f = 0.56$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -4.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26\text{ ppm}$): δ 3.65 (dd, 1H, $J = 11.1, 8.7\text{ Hz}$, H-1_a), 3.40 (dd, 1H, $J = 11.1, 5.3\text{ Hz}$, H-1_b), 3.25 (d, 1H, $J = 3.8\text{ Hz}$, H-3), 2.45 (brs, 1H, OH), 2.01-2.13 (m, 1H, H-2), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.92 (d, 3H, $J = 7.2\text{ Hz}$, H-6), 0.91 (s, 9H, C-5), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16\text{ ppm}$): δ 86.1 (t, C-3), 66.5 (s, C-1), 36.7 (q, C-4), 36.2 (t, C-2), 26.5 (p, TBS), 26.5 (p, C-5), 18.9 (p, C-6), 18.5 (q, TBS), -2.7 (p, TBS), -3.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NaO}_2\text{Si}$: 283.2069 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 283.2057 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Aldehyd 105

Alkohol **104** (60 mg, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (4.6 ml) gelöst und NaHCO_3 (20 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (117 mg, 0.28 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Lösung 90 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und 75 min bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1) gereinigt. Aldehyd **105** (59 mg, 0.23 mmol, 99%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.

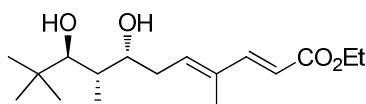
$R_f = 0.66$ (PE:EE = 10:1); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 9.83 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-1), 3.40 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, H-3), 2.66 (qdd, 1H, $J = 7.2, 1.8, 1.8$ Hz, H-2), 1.16 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.95 (s, 9H, TBS), 0.90 (s, 9H, H-5), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 204.9 (t, C-1), 84.6 (t, C-3), 48.0 (t, C-2), 36.9 (q, C-4), 26.6 (p, TBS), 26.3 (p, C-5), 18.6 (q, TBS), 14.9 (p, C-6), -3.1 (p, TBS), -4.1 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

YAMAMOTO-Aldol-Produkte 7,8-*anti*,8,9-*anti*-107 und 7,8-*syn*,8,9-*anti*-107



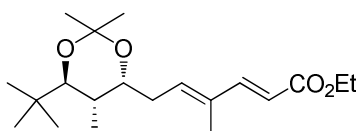
Aldehyd **105** (52 mg, 20 μmol , 1 $\text{\AA}q.$) wird unter Standardbedingungen mit Ester **54** (62 mg, 40 μmol , 2 $\text{\AA}q.$) bei -78 $^\circ\text{C}$ über Nacht gerührt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Alkohole 7,8-*anti*,8,9-*anti*-107 und 7,8-*syn*,8,9-*anti*-107 (*d.r.*: 1:7 (7,8-*anti*,8,9-*anti*:7,8-*syn*,8,9-*anti*), 64 mg, 15 μmol , 77%) werden als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE:EE = 10:1); Diastereomere werden nicht getrennt; 7,8-*syn*,8,9-*anti*-107: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.91 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.0$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 3.55 (ddd, 1H, $J = 7.3, 7.0, 1.7$ Hz, H-7), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.49 (brs, 1H, OH), 3.44 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, H-9), 2.42 (ddd, 1H, $J = 15.0, 7.0, 7.0$ Hz, H-6_a), 2.28 (ddd, 1H, $J = 15.0, 7.7, 7.3$ Hz, H-6_b), 1.79-1.88 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 1.05 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) 0.96 (s, 9H, H-11), 0.95 (s, 9H, TBS), 0.17 (s, 3H, TBS), 0.14 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 138.1 (t, H-5), 134.4 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 88.0 (t, C-9), 71.0 (t, C-7), 60.3 (s, C-14), 36.8 (t, C-8), 36.6 (q, C-10), 34.6 (s, C-6), 28.0 (p, C-11), 26.6 (p, TBS), 18.9 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 14.0 (p, C-13), 12.6 (p, C-12), -2.7 (p, TBS), -3.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{O}_4\text{Si}$: 413.3087 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 413.3075 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Diol 7,8-*syn*,8,9-*anti*-107a**7,8-*syn*,8,9-*anti*-107a**

Alkohol 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**107** (15 mg, 36 μmol , 1.0 Äq.) wird in THF (1.2 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (17 mg, 54 μmol , 1.5 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktionslösung bei 0 °C 1.5 h gerührt. Weiteres TBAF·3H₂O (10 mg, 32 μmol , 0.9 Äq.) wird hinzugefügt und die Lösung 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 8:1 → 2:1) gereinigt. Diol 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**107a** (7 mg, 25 μmol , 69%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.15$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +2.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.93 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.4$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 4.14-4.21 (m, 1H, H-7), 3.28 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, H-9), 2.48 (ddd, 1H, $J = 14.9, 7.5, 7.5$ Hz, H-6_a), 2.31 (ddd, 1H, $J = 14.9, 7.4, 7.3$ Hz, H-6_b), 1.77-1.85 (m, 4H, H-8 + H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.06 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) 0.93 (s, 9H, H-11) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 138.0 (t, H-5), 134.8 (q, C-4), 116.3 (t, C-2), 85.2 (t, C-9), 71.4 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 36.6 (t, C-8), 36.2 (q, C-10), 34.2 (s, C-6), 26.4 (p, C-11), 14.5 (p, C-15), 14.1 (p, C-13), 12.6 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₇H₃₁O₄ und C₁₇H₃₀NaO₄: 299.2222 [M + H]⁺ und 321.2028 [M + Na]⁺, gefunden: 299.2213 [M + H]⁺ und 321.2028 [M + Na]⁺.

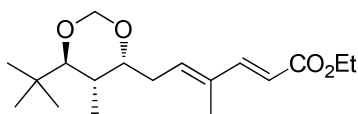
Acetonid 7,8-*syn*,8,9-*anti*-108**7,8-*syn*,8,9-*anti*-108**

Diol 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**107a** (7 mg, 23 μmol , 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (0.5 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (0.1 ml) hinzugefügt. CSA (1 mg, katalytisch) wird zugegeben und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt

per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Acetonid 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**108** (4 mg, 12 μ mol, 51%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.35$ (PE:EE = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -5.1$ ($c = 0.4$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.88 (dd, 1H, $J = 6.8, 6.8$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.78 (ddd, 1H, $J = 8.8, 5.6, 3.5$ Hz, H-7), 2.97 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-9), 2.28-2.38 (m, 1H, H-6_a), 2.17-2.28 (m, 1H, H-6_b), 1.71-1.79 (m, 4H, H-8 + H-12), 1.32 (s, 3H, H-17_a), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 1.29 (s, 3H, H-17_b), 0.88-0.91 (m, 12H, H-13 + H-11) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.8 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 138.3 (t, H-5), 134.2 (q, C-4), 115.9 (t, C-2), 100.2 (q, C-16), 81.9 (t, C-9), 69.2 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 34.8 (t, C-8), 34.7 (q, C-10), 30.7 (s, C-6), 26.2 (p, C-17_a), 25.7 (p, C-11), 23.4 (p, C-17_b), 14.5 (p, C-15), 13.9 (p, C-13), 12.6 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$: 361.2355 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 361.2341 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Oxolan 109



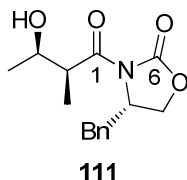
109

Alkohol 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**106** (17 mg, 50 μ mol, 1.0 \AA q.) wird in EtOH (1.5 ml) gelöst und konzentrierte HCl (0.1 ml) hinzugefügt. Die Lösung wird über Nacht gerührt und die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Oxolan **109** (13 mg, 42 μ mol, 84%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.67$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -7.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.91 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.1$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.06 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, H-16_a), 4.84 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz, H-16_b), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.91 (ddd, 1H, $J = 8.5, 6.4, 3.5$ Hz, H-7), 2.91 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz, H-9), 2.50 (ddd, 1H, $J = 15.3, 8.5, 7.5$ Hz, H-6_a), 2.26 (ddd, 1H, $J = 15.3, 7.1, 6.4$ Hz, H-6_b), 1.98 (qdd, 1H, $J = 6.9, 6.2, 3.5$ Hz, H-8), 1.81 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.94 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, H-11) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 137.6 (t, H-5), 134.4 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 90.9 (s, C-16), 87.9 (t, C-9), 71.0 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 35.1 (q, C-10), 34.7 (t, C-8), 29.9 (s,

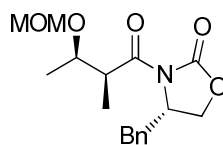
C-6), 26.0 (p, C-11), 15.0 (p, C-13), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{18}H_{30}NaO_4$: 333.2042 $[M + Na]^+$, gefunden: 333.2040 $[M + Na]^+$.

(S)-8-Benzyl-3-[(2S,3R)-3-hydroxy-2-methylbutanoyl]oxazolidin-2-on (111)



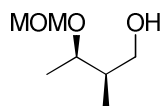
Propioniertes (*S*)-EVANS-Auxiliar **67** (2.0 g, 8.6 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (34 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Et_3N (1.5 ml, 10.3 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt und *n*- Bu_2BOTf (10.3 ml, $c = 1$ mol/l in CH_2Cl_2 , 10.3 mmol, 1.2 Äq.) über 10 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird jeweils 1 h bei -78 °C und bei 0 °C gerührt. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt. Acetaldehyd (**110**) (1.0 ml, 17.2 mmol, 2.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei -78 °C und über Nacht bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (150 ml), NH_4OAc (6.5 g) und H_2O_2 -Lösung (6 ml, 30%ig) beendet und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 → 2:1) gereinigt. Produkt **111** (2.1 g, 7.5 mmol, 87%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.36$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +51.1$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.26-7.37 (m, 3H, Ph), 7.18-7.23 (m, 2H, Ph), 4.68-4.76 (m, 1H, H-8), 4.14-4.27 (m, 3H, H-3 + H-7), 3.74 (qd, 1H, $J = 7.1, 3.0$ Hz, H-2), 3.25 (dd, 1H, $J = 13.4, 3.1$ Hz, H-9_a), 2.79 (dd, 1H, $J = 13.4, 9.4$ Hz, H-9_b), 1.27 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-5), 1.21 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-4) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 177.5 (q, C-1), 153.3 (q, C-6), 135.2 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 67.8 (t, C-3), 66.3 (s, C-7), 55.2 (t, C-8), 43.2 (t, C-2), 38.0 (s, C-9), 19.7 (p, C-4), 10.7 (p, C-5) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{15}H_{20}NO_4$ und $C_{15}H_{19}NNaO_4$: 278.1392 $[M + H]^+$ und 300.1212 $[M + Na]^+$, gefunden: 278.1388 $[M + H]^+$ und 300.1201 $[M + Na]^+$.⁴⁶

(S)-8-Benzyl-3-[(2S,3R)-3-(methoxymethoxy)-2-methylbutanoyl]oxazolidin-2-on (112)**112**

Alkohol **111** (1.0 g, 3.6 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (70 ml) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (6.5 ml, 36.4 mmol, 10 Äq.) wird hinzugefügt und für 5 min gerührt. Dann wird MOMCl (1.4 ml, 18.2 mmol, 5 Äq.) langsam zugetropft und die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Die Lösung wird 4 d bei RT gerührt und dann durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung ($c = 1\text{ mol/l}$) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. MOM-Ether **112** (1.1 g, 3.3 mmol, 91%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.46$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +71.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.19-7.38 (m, 5H, Ph), 4.58-4.69 (m, 3H, H-8 + MOM), 4.14-4.22 (m, 2H, H-7), 3.92-4.02 (m, 1H, H-2 + H-3), 3.34 (s, 3H, MOM), 3.30 (dd, 1H, $J = 13.4, 3.2$ Hz, H-9_a), 2.77 (dd, 1H, $J = 13.4, 9.6$ Hz, H-9_b), 1.26 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-5), 1.24 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-4) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 175.0 (q, C-1), 153.4 (q, C-6), 135.5 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 95.4 (s, MOM), 74.3 (t, C-3), 66.2 (s, C-7), 55.9 (p, MOM), 55.7 (t, C-8), 43.0 (t, C-2), 37.9 (s, C-9), 18.1 (p, C-4), 12.5 (p, C-5) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NaNO}_5$: 344.1474 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 344.1464 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

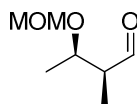
(2R,3R)-3-(Methoxymethoxy)-2-methylbutan-1-ol (113)**113**

Oxazolidinon **112** (1.0 g, 3.2 mmol, 1.0 Äq.) wird in Et_2O (64 ml) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. LiBH_4 (280 mg, 12.8 mmol, 4.0 Äq.) wird langsam zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT aufgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und 2.5 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-

Chromatographie (PE:EE = 2:1) gereinigt. Alkohol **113** (410 mg, 2.8 mmol, 87%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -62.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.69 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.61 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 3.90 (qd, 1H, $J = 6.5, 3.6$ Hz, H-3), 3.68 (dd, 1H, $J = 11.0, 8.5$ Hz, H-1_a), 3.54 (dd, 1H, $J = 11.0, 4.9$ Hz, H-1_b), 3.39 (s, 3H, MOM), 2.31 (brs, 1H, OH), 1.85-1.96 (m, 1H, H-2), 1.17 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-4), 0.87 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-5) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 95.4 (s, MOM), 75.4 (t, C-3), 65.5 (s, C-1), 55.8 (p, MOM), 40.0 (t, C-2), 16.2 (p, C-4), 11.6 (p, C-5) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NaO}_3$: 171.0997 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 171.0994 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2*S*,3*R*)-3-(Methoxymethoxy)-2-methylbutanal (114)



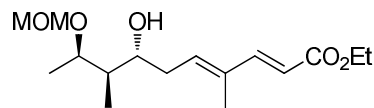
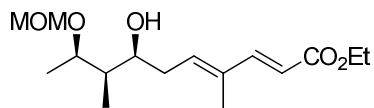
114

Alkohol **113** (60 mg, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (8 ml) gelöst und NaHCO_3 (20 mg) zugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (206 mg, 0.5 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Suspension 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Aldehyd **114** (42 mg, 0.3 mmol, 72%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe verwendet.

$R_f = 0.65$ (PE:EE = 2:1); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 9.78 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz, H-1), 4.71 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, MOM), 4.60 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, MOM), 4.16 (qd, 1H, $J = 6.4, 4.2$ Hz, H-3), 3.34 (s, 2H, MOM), 2.49 (qdd, 1H, $J = 7.1, 4.2, 0.9$ Hz, H-2), 1.24 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-4), 1.13 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-5) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 204.5 (t, C-1), 95.3 (s, MOM), 72.6 (t, C-3), 55.7 (p, MOM), 51.9 (t, C-2), 17.8 (p, C-4), 8.4 (p, C-5) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

(2E,4E,7R,8R,9R)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat
(7,8-*anti*,8,9-*syn*-**118**) und

(2E,4E,7S,8R,9R)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat
(7,8-*syn*,8,9-*syn*-**118**)

7,8-*anti*,8,9-*syn*-**118**7,8-*syn*,8,9-*syn*-**118**

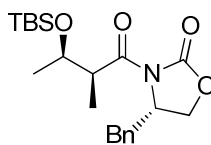
Aldehyd **114** (36 mg, 0.25 mmol, 1 Äq.) wird mit Ester **54** (74 mg, 0.48 mmol, 2 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht gerührt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 2:1) gereinigt und Alkohole 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**118** und 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**118** (*d.r.*: 1:3.2 (7,8-*anti*,8,9-*syn*:7,8-*syn*,8,9-*syn*), 53 mg, 0.18 mmol, 72%) als gelbe Flüssigkeit erhalten. Außerdem kann eine geringe Menge (*Z*)-Diastereomer beobachtet werden.

$R_f = 0.19$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NaO}_5$: 323.1834 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 323.1825 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7,8-*syn*,8,9-*syn*-**118**: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 5.92 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 4.74 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.61 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.20 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-13), 3.90-3.97 (m, 2H, H-7 + H-9), 3.38 (s, 3H, MOM), 2.43-2.54 (m, 1H, H-6_a), 2.30-2.41 (m, 1H, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-11), 1.47-1.55 (m, 1H, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-14), 1.19 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-10), 0.98 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.0 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 94.7 (s, MOM), 77.6 (t, C-9), 75.0 (t, C-7), 60.3 (s, C-13), 56.0 (p, MOM), 42.1 (t, C-8), 34.6 (s, C-6), 17.7 (p, C-10), 14.5 (p, C-14), 12.6 (p, C-11), 5.9 (p, C-12) ppm.

7,8-*anti*,8,9-*syn*-**118**: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.36 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, H-3), 6.09 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, H-2), 4.69 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, MOM), 4.62 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, MOM), 4.20 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-13), 4.02 (qd, 1H, $J = 6.6, 2.8$ Hz, H-9), 3.73 (ddd, 1H, $J = 8.0, 8.0, 4.1$ Hz, H-7), 3.39 (s, 3H, MOM), 2.43-2.54 (m, 1H, H-6_a), 2.30-2.41 (m, 1H, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-11), 1.63-1.74 (m, 1H, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-14), 1.19 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-10), 0.87 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.6 (t, C-3), 138.4 (t, C-5), 134.3 (q, C-4), 115.9 (t, C-2), 95.4 (s, MOM), 75.5 (t, C-9), 72.9 (t, C-7), 60.3 (s, C-13), 55.9 (p, MOM), 42.4 (t, C-8), 34.4 (s, C-6), 16.1 (p, C-10), 14.5 (p, C-14), 12.6 (p, C-11), 12.1 (p, C-12) ppm.

(S)-8-Benzyl-3-[(2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylbutanoyl]oxazolidin-2-on (115)

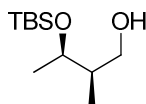


115

Aldolprodukt **111** (1.0 g, 3.6 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (50 ml) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. 2,6-Lutidin (1.3 ml, 10.9 mmol, 3.0 Äq.) und TBSOTf (1.3 ml, 5.5 mmol, 1.5 Äq.) werden zugegeben und die Reaktionslösung 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 9:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Alkohol **115** (1.4 g, 3.5 mmol, 97%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.80$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +49.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.27-7.37 (m, 3H, Ph), 7.20-7.24 (m, 2H, Ph), 4.59-4.67 (m, 1H, H-8), 4.14-4.19 (m, 2H, H-7), 4.05-4.12 (m, 1H, H-3), 3.79-3.88 (m, 1H, H-2), 3.29 (dd, 1H, $J = 13.3, 3.4$ Hz, H-9_a), 2.77 (dd, 1H, $J = 13.3, 9.6$ Hz, H-9_b), 1.22 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-5), 1.18 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-4), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 175.5 (q, C-1), 153.3 (q, C-6), 135.5 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 69.8 (t, C-3), 66.1 (s, C-7), 55.8 (t, C-8), 45.1 (t, C-2), 37.9 (s, C-9), 25.9 (p, TBS), 21.8 (p, C-4), 18.1 (q, TBS), 12.7 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Si}$ und $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NNaO}_4\text{Si}$: 392.2257 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 414.2077 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 392.2256 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 414.2063 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2R,3R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylbutan-1-ol (116)



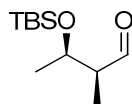
116

Oxazolidinon **115** (1.4 g, 3.5 mmol, 1.0 Äq.) wird in Et_2O (70 ml) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. LiBH_4 (303 mg, 13.9 mmol, 4.0 Äq.) wird langsam zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT aufgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4

getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Alkohol **116** (263 mg, 1.2 mmol, 35%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.69$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.00 (qd, 1H, $J = 6.4, 3.5$ Hz, H-3), 3.72 (dd, 1H, $J = 10.8, 9.0$ Hz, H-1_a), 3.51 (dd, 1H, $J = 10.8, 4.6$ Hz, H-1_b), 1.91-2.01 (m, 1H, H-2), 1.15 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-4), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.79 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-5), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 72.5 (t, C-3), 65.9 (s, C-1), 41.0 (t, C-2), 26.0 (p, TBS), 18.4 (p, C-4), 18.2 (q, TBS), 12.6 (p, C-5), -4.3 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ und $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NNaO}_4\text{Si}$: 219.1780 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 241.1600 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 219.1781 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 241.1602 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2S,3R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylbutanal (117)



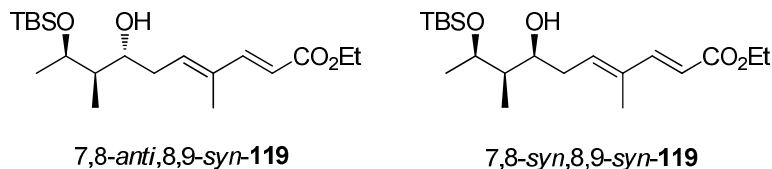
117

Alkohol **116** (60 mg, 275 μmol , 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (5.5 ml) gelöst und NaHCO_3 (15 mg) zugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (140 mg, 330 μmol , 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Suspension 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Aldehyd **117** (46 mg, 213 μmol , 77%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe verwendet.

$R_f = 0.72$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 9.77 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, H-1), 4.26 (qd, 1H, $J = 6.2, 4.4$ Hz, H-3), 2.34-2.42 (m, 1H, H-2), 1.18 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-4), 1.07 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-5), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 205.5 (t, C-1), 68.3 (t, C-3), 53.6 (t, C-2), 25.9 (p, TBS), 21.3 (p, C-4), 18.1 (q, TBS), 8.3 (p, C-5), -4.1 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

(2E,4E,7R,8R,9R)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat (7,8-anti,8,9-syn-119) und

(2E,4E,7S,8R,9R)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat (7,8-syn,8,9-syn-119)

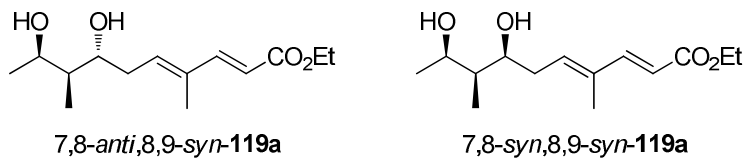


Aldehyd **117** (35 mg, 0.16 mmol, 1 Äq.) wird mit Ester **54** (49 mg, 0.32 mmol, 2 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht gerührt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Alkohole **7,8-anti,8,9-syn-119** und **7,8-syn,8,9-syn-119** [*d.r.*: 1:1.9 (7,8-anti,8,9-syn:7,8-syn,8,9-syn), 53 mg, 0.14 mmol, 89%] werden als gelbe Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.27$ (PE:EE = 10:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$: 371.2618 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 371.2616 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

7,8-syn,8,9-syn-119: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.38 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.91 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 4.08 (qd, 1H, $J = 6.4, 2.7$ Hz, H-9), 3.90 (ddd, 1H, $J = 6.9, 6.9, 1.8$ Hz, H-7), 2.28-2.50 (m, 2H, H-6), 1.80 (s, 3H, H-11), 1.70-1.83 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 1.16 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-10), 0.93 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 138.1 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 75.2 (t, C-9), 74.0 (t, C-7), 60.3 (s, C-13), 42.8 (t, C-8), 34.6 (s, C-6), 26.0 (p, TBS), 21.9 (p, C-10), 18.1 (q, TBS), 14.5 (p, C-14), 12.6 (p, C-11), 5.4 (p, C-12), -3.4 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm.

7,8-anti,8,9-syn-119: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.11 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 4.01 (qd, 1H, $J = 6.6, 3.2$ Hz, H-9), 3.82 (ddd, 1H, $J = 9.5, 6.4, 3.3$ Hz, H-7), 2.28-2.50 (m, 2H, H-6), 1.80 (s, 3H, H-11), 1.37-1.46 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 1.18 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-10), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.77 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.8 (q, C-1), 149.7 (t, C-3), 138.4 (t, C-5), 134.2 (q, C-4), 115.7 (t, C-2), 73.6 (t, C-9), 72.8 (t, C-7), 60.3 (s, C-13), 43.1 (t, C-8), 34.8 (s, C-6), 25.9 (p, TBS), 18.0 (q, TBS), 17.8 (p, C-10), 14.5 (p, C-14), 13.6 (p, C-12), 12.6 (p, C-11), -4.5 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm.

(2E,4E,7R,8S,9R)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat**(7,8-anti,8,9-syn-119a) und****(2E,4E,7S,8S,9R)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat****(7,8-syn,8,9-syn-119a)**

Ein Gemisch der Alkohole **7,8-anti,8,9-syn-119** und **7,8-syn,8,9-syn-119** (21 mg, 57 μmol , 1.0 Äq.) wird in THF (1.0 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (27 mg, 86 μmol , 1.5 Äq.) wird hinzugefügt und die Lösung jeweils 1 h bei 0 °C und RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 2:1 → 1:1) gereinigt. Diole **7,8-anti,8,9-syn-119a** und **7,8-syn,8,9-syn-119a** (13 mg, 50 μmol , 89%) werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

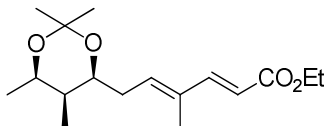
$R_f = 0.2$ (PE:EE = 2:1); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₄H₂₄NaO₄: 279.1572 [M + Na]⁺, gefunden: 279.1569 [M + Na]⁺.

7,8-syn,8,9-syn-119a: $[\alpha]_D^{20} = -7.1$ ($c = 0.4$, CH₂Cl₂); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.32 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 5.89 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.4$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 4.10 (qd, 1H, $J = 6.4, 2.1$ Hz, H-9), 3.98 (ddd, 1H, $J = 7.6, 6.8, 1.9$ Hz, H-7), 2.50 (ddd, 1H, $J = 14.9, 7.6, 7.5$ Hz, H-6_a), 2.34 (ddd, 1H, $J = 14.9, 7.4, 6.8$ Hz, H-6_b), 1.81 (s, 3H, H-11), 1.47 (qdd, 1H, $J = 7.1, 2.1, 1.9$ Hz, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 1.21 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-10), 0.96 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-12) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 137.3 (t, C-5), 135.1 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 76.3 (t, C-9), 73.0 (t, C-7), 60.4 (s, C-13), 41.8 (t, C-8), 34.8 (s, C-6), 21.7 (p, C-10), 14.5 (p, C-14), 12.6 (p, C-11), 4.2 (p, C-12) ppm.

7,8-anti,8,9-syn-119a: $[\alpha]_D^{20} = +21.2$ ($c = 0.4$, CH₂Cl₂); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.99 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.2$ Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 4.16 (qd, 1H, $J = 6.5, 2.3$ Hz, H-9), 3.79 (ddd, 1H, $J = 6.5, 6.1, 6.1$ Hz, H-7), 2.45-2.51 (m, 2H, H-6), 1.82 (s, 3H, H-11), 1.68 (dq, 1H, $J = 7.1, 6.5, 2.3$ Hz, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 1.21 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-10), 0.94 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-12) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 137.3 (t, C-5), 135.3 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 74.8

(t, C-9), 69.6 (t, C-7), 60.4 (s, C-13), 42.4 (t, C-8), 35.2 (s, C-6), 19.6 (p, C-10), 14.5 (p, C-14), 12.6 (p, C-11), 12.0 (p, C-12) ppm.

Acetonid 7,8-*syn*,8,9-*syn*-120

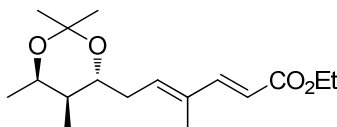


7,8-*syn*,8,9-*syn*-120

Diol 7,8-*syn*,8,9-*syn*-119a (3.9 mg, 15 μ mol, 1 \ddot{A} q.) wird in CH_2Cl_2 (2.0 ml) gelöst. 2,2-Dimethoxypropan (0.2 ml) und CSA (2 mg, katalytisch) werden hinzugefügt und die Reaktion 1.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 8:1 \rightarrow 3:1) gereinigt. Acetonid 7,8-*syn*,8,9-*syn*-120 (3.8 mg, 13 μ mol, 91%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.66 (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , CHCl_3 = 7.26 ppm): δ 7.32 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-3), 5.86 (dd, 1H, J = 7.3, 7.2 Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-2), 4.21 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-13), 4.08 (qd, 1H, J = 6.4, 2.3 Hz, H-9), 3.97 (ddd, 1H, J = 7.3, 7.2, 2.0 Hz, H-7), 2.41 (ddd, 1H, J = 15.1, 7.2, 7.2 Hz, H-6_a), 2.34 (ddd, 1H, J = 15.1, 7.3, 7.3 Hz, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-11), 1.44 (s, 3H, H-16_a), 1.40 (s, 3H, H-16_b), 1.26-1.35 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-14), 1.13 (d, 3H, J = 6.4 Hz, H-10), 0.87 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-12) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 137.3 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 99.1 (q, C-15), 72.9 (t, C-9), 69.1 (t, C-7), 60.4 (s, C-13), 41.8 (t, C-8), 35.9 (s, C-6), 30.2 (p, C-16_a), 19.8 (p, C-10), 19.1 (p, C-16_b), 14.5 (p, C-14), 12.6 (p, C-11), 4.6 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$: 319.1885 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 319.1883 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Acetonid 7,8-*anti*,8,9-*syn*-120



7,8-*anti*,8,9-*syn*-120

Diol 7,8-*anti*,8,9-*syn*-120 (3.9 mg, 15 μ mol, 1 \ddot{A} q.) wird in CH_2Cl_2 (2.0 ml) gelöst. 2,2-Dimethoxypropan (0.2 ml) und CSA (2 mg, katalytisch) werden hinzugefügt und die Reaktion 1.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 8:1 \rightarrow 3:1) gereinigt. Acetonid 7,8-*anti*,8,9-*syn*-120 (3.8 mg, 13 μ mol, 91%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

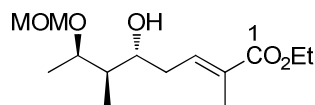
$R_f = 0.65$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -7.2$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ 7.69 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-3), 5.98 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-2), 5.88 (dd, 1H, $J = 7.8, 6.3$ Hz, H-5), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 3.94 (qd, 1H, $J = 6.6, 6.2$ Hz, H-9), 3.19-3.26 (m, 1H, H-7), 2.10-2.25 (m, 2H, H-6), 1.52 (s, 3H, H-11), 1.33 (s, 3H, H-16_a), 1.28 (s, 3H, H-16_b), 1.25-1.38 (m, 1H, H-8), 1.02 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 0.98 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-10), 0.65 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-12) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 167.1 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 138.3 (t, C-5), 134.3 (q, C-4), 116.8 (t, C-2), 100.5 (q, C-15), 74.3 (t, C-9), 64.9 (t, C-7), 60.1 (s, C-13), 40.4 (t, C-8), 34.1 (s, C-6), 25.3 (p, C-16_a), 24.1 (p, C-16_b), 16.7 (p, C-10), 14.4 (p, C-14), 12.3 (p, C-11), 11.8 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$: 319.1885 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 319.1883 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-Ethyl-5-hydroxy-7-(methoxymethoxy)-2,6-dimethyloct-2-enoat

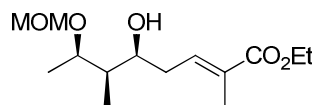
(5,6-*anti*,6,7-*syn*-**122**) und

(5*S*,6*R*,7*R*,*E*)-Ethyl-5-hydroxy-7-(methoxymethoxy)-2,6-dimethyloct-2-enoat

(5,6-*syn*,6,7-*syn*-**122**)



5,6-*anti*,6,7-*syn*-**122**



5,6-*syn*,6,7-*syn*-**122**

Aldehyd **114** (33 mg, 0.23 mmol, 1 Äq.) wird mit Ethyltigliat (**54**) (0.06 ml, 0.46 mmol, 2 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Alkohole 5,6-*anti*,6,7-*syn*-**122** und 5,6-*syn*,6,7-*syn*-**122** [*d.r.*: 1:2.7 (5,6-*anti*,6,7-*syn*:5,6-*syn*,6,7-*syn*), 45 mg, 0.16 mmol, 72%] werden als gelbe Flüssigkeit erhalten.

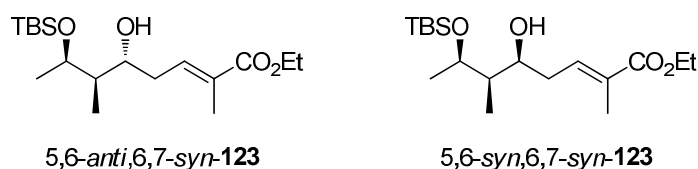
$R_f = 0.31$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$: 297.1678 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 297.1678 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

5,6-*syn*,6,7-*syn*-**122**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 6.78 (ddd, 1H, $J = 7.7, 7.0, 1.0$ Hz, H-3), 4.75 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.61 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-11), 3.90-4.00 (m, 2H, H-5 + H-7), 3.39 (s, 3H, MOM), 2.40-2.50 (m, 1H, H-4_a), 2.27-2.38 (m, 1H, H-4_b), 1.86 (s, 3H, H-9), 1.49-1.56 (m, 1H, H-6), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 1.20 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-8), 0.98 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-10) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 168.2 (q, C-1), 138.4 (t, C-3), 129.7 (q, C-2), 94.7 (s, MOM), 77.6 (t, C-5), 74.7 (t, C-7), 60.7 (s, C-11), 56.0 (p, MOM), 42.1 (t, C-6), 34.5 (s, C-4), 17.7 (p, C-8), 14.4 (p, C-12), 12.8 (p, C-9), 5.9 (p, C-10) ppm.

5,6-anti,6,7-syn-122: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 6.94 (ddd, 1H, $J = 7.9, 6.5, 1.4$ Hz, H-3), 4.69 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, MOM), 4.63 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, MOM), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-11), 4.03 (qd, 1H, $J = 6.5, 2.8$ Hz, H-7), 3.77 (ddd, 1H, $J = 8.2, 8.2, 8.2$ Hz, H-5), 3.39 (s, 3H, MOM), 2.40-2.50 (m, 1H, H-4_a), 2.27-2.38 (m, 1H, H-4_b), 1.86 (s, 3H, H-9), 1.66-1.76 (m, 1H, H-6), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 1.19 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-8), 0.88 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-10) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 168.2 (q, C-1), 138.8 (t, C-3), 129.4 (q, C-2), 95.4 (s, MOM), 75.6 (t, C-5), 72.7 (t, C-7), 60.6 (s, C-11), 55.9 (p, MOM), 42.5 (t, C-6), 34.4 (s, C-4), 16.1 (p, C-8), 14.4 (p, C-12), 12.8 (p, C-9), 12.1 (p, C-10) ppm.

(5R,6R,7R,E)-Ethyl-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-2,6-dimethyloct-2-enoat
(5,6-anti,6,7-syn-123) und

(5S,6R,7R,E)-Ethyl-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-2,6-dimethyloct-2-enoat
(5,6-syn,6,7-syn-123)



Aldehyd **117** (38 mg, 0.18 mmol, 1 Äq.) wird mit Ethyltiglat (**54**) (0.05 ml, 0.35 mmol, 2 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Alkohole **5,6-anti,6,7-syn-123** und **5,6-syn,6,7-syn-123** [*d.r.*: 1:2.4 (5,6-anti,6,7-syn:5,6-syn,6,7-syn), 48 mg, 0.14 mmol, 80%] werden als gelbe Flüssigkeit erhalten.

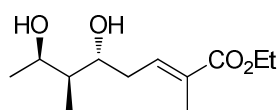
$R_f = 0.32$ (PE:EE = 10:1); Diastereomere werden nicht getrennt, **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$: 345.2461 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 345.2453 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

5,6-syn,6,7-syn-123: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 6.66 (ddd, 1H, $J = 7.7, 7.2, 0.9$ Hz, H-3), 4.09 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-11), 3.99 (qd, 1H, $J = 6.2, 2.7$ Hz, H-7), 3.85 (ddd, 1H, $J = 7.0, 7.0, 1.9$ Hz, H-5), 2.15-2.37 (m, 2H, H-4), 1.76 (s, 3H, H-9), 1.28-1.37 (m, 1H, H-6), 1.19 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 1.07 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-8), 0.83 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-10), 0.79 (s, 9H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS), 0.00 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 168.2 (q, C-1), 138.5 (t, C-3), 129.7 (q, C-2), 74.8 (t, C-5), 74.0 (t, C-7), 60.5 (s, C-11), 42.8 (t, C-6), 34.5 (s, C-4), 26.0 (p, TBS), 21.9 (p, C-8), 18.1 (q, TBS), 14.4 (p, C-12), 12.8 (p, C-9), 5.5 (p, C-10), -3.4 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm.

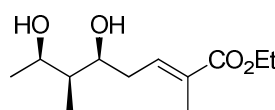
5,6-anti,6,7-syn-123: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 6.87 (ddd, 1H, $J = 7.5, 6.7, 1.0$ Hz, H-3), 4.08 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-11), 3.91 (qd, 1H, $J = 6.4, 3.2$ Hz, H-7),

3.75 (ddd, 1H, $J = 9.6, 6.7, 3.5$ Hz, H-5), 2.15-2.37 (m, 2H, H-4), 1.76 (s, 3H, H-9), 1.60-1.71 (m, 1H, H-6), 1.18 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 1.09 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-8), 0.79 (s, 9H, TBS), 0.68 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-10), 0.01 (s, 3H, TBS), 0.00 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 168.2 (q, C-1), 138.8 (t, C-3), 129.3 (q, C-2), 73.7 (t, C-5), 72.7 (t, C-7), 60.4 (s, C-11), 43.1 (t, C-6), 34.8 (s, C-4), 25.9 (p, TBS), 18.0 (q, TBS), 17.7 (p, C-8), 14.4 (p, C-12), 13.8 (p, C-10), 12.9 (p, C-9), -4.5 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm.

(5*R*,6*S*,7*R*,*E*)-Ethyl-5,7-dihydroxy-2,6-dimethyloct-2-enoat (5,6-*anti*,6,7-*syn*-123a) und (5*S*,6*S*,7*R*,*E*)-Ethyl 5,7-dihydroxy-2,6-dimethyloct-2-enoat (5,6-*syn*,6,7-*syn*-123a)



5,6-*anti*,6,7-*syn*-123a



5,6-*syn*,6,7-*syn*-123a

Ein Gemisch der Alkohole **123** [*d.r.*: 1:2.4 (5,6-*anti*,6,7-*syn*:5,6-*syn*,6,7-*syn*), 18 mg, 52 μmol , 1.0 Äq.] wird in THF (1.2 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (21 mg, 65 μmol , 1.5 Äq.) wird zugefügt und die Lösung jeweils 1 h bei 0 °C und RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 → 2:1) gereinigt. Diole 5,6-*anti*,6,7-*syn*-**123a** und 5,6-*syn*,6,7-*syn*-**123a** [*d.r.*: 1:2 (5,6-*anti*,6,7-*syn*:5,6-*syn*,6,7-*syn*), 12 mg, 51 μmol , 98%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

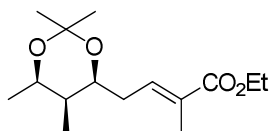
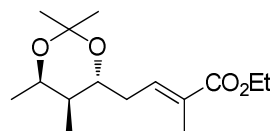
$R_f = 0.23$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₂₃O₄ und C₁₂H₂₂NaO₄: 231.1596 [M + H]⁺ und 253.1416 [M + Na]⁺, gefunden: 231.1595 [M + H]⁺ und 253.1405 [M + Na]⁺.

5,6-*syn*,6,7-*syn*-**123a**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 6.75 (ddd, 1H, $J = 7.5, 7.5, 1.4$ Hz, H-3), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-11), 3.99 (qd, 1H, $J = 6.4, 2.0$ Hz, H-7), 4.03 (ddd, 1H, $J = 7.4, 6.4, 1.7$ Hz, H-5), 2.41-2.51 (m, 1H, H-4_a), 2.25-2.39 (m, 1H, H-4_b), 1.87 (s, 3H, H-9), 1.47 (qdd, 1H, $J = 7.1, 2.0, 1.7$ Hz, H-6), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 1.21 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-8), 0.96 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-10) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 168.1 (q, C-1), 137.9 (t, C-3), 130.2 (q, C-2), 76.0 (t, C-5), 73.0 (t, C-7), 60.8 (s, C-11), 41.8 (t, C-6), 34.7 (s, C-4), 21.8 (p, C-8), 14.4 (p, C-12), 12.8 (p, C-9), 4.2 (p, C-10) ppm.

5,6-*anti*,6,7-*syn*-**123a**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 6.85 (ddd, 1H, $J = 7.3, 7.3, 1.2$ Hz, H-3), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-11), 4.15-4.21 (m, 1H, H-7), 3.80-3.86

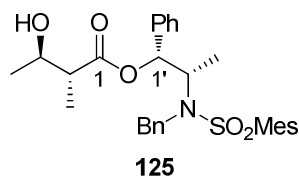
(m, 1H, H-5), 2.41-2.51 (m, 1H, H-4_a), 2.25-2.39 (m, 1H, H-4_b), 1.87 (s, 3H, H-9), 1.68 (qdd, 1H, $J = 7.1, 6.8, 2.6$ Hz, H-6), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 1.21 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-8), 0.94 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-10) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 168.1 (q, C-1), 138.0 (t, C-3), 130.3 (q, C-2), 74.5 (t, C-5), 69.6 (t, C-7), 60.8 (s, C-11), 42.4 (t, C-6), 35.1 (s, C-4), 19.6 (p, C-8), 14.4 (p, C-12), 12.9 (p, C-9) 12.1 (p, C-10), ppm.

Acetonide 5,6-*anti*,6,7-*syn*-124 und 5,6-*syn*,6,7-*syn*-124

5,6-*syn*,6,7-*syn*-1245,6-*anti*,6,7-*syn*-124

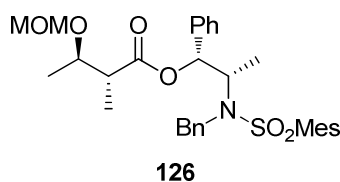
Ein Gemisch der Diole 5,6-*anti*,6,7-*syn*-123a und 5,6-*syn*,6,7-*syn*-123a [*d.r.*: 1:2 (5,6-*anti*,6,7-*syn*:5,6-*syn*,6,7-*syn*), 14 mg, 61 μmol , 1 Äq.] wird in CH_2Cl_2 (1.0 ml) gelöst. 2,2-Dimethoxypropan (0.2 ml) und CSA (2 mg, katalytisch) werden hinzugefügt und die Reaktion 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Acetonide 5,6-*anti*,6,7-*syn*-124 und 5,6-*syn*,6,7-*syn*-124 [*d.r.*: ~1:2.5 (5,6-*anti*,6,7-*syn*:5,6-*syn*,6,7-*syn*), 15 mg, 56 μmol , 91%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.22$ (PE:EE = 20:1); Diastereomere werden nicht getrennt; 5,6-*syn*,6,7-*syn*-124: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 6.70 (ddd, 1H, $J = 7.6, 6.7, 1.1$ Hz, H-3), 4.19 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-11), 4.09 (qd, 1H, $J = 6.4, 2.3$ Hz, H-7), 4.01 (ddd, 1H, $J = 7.2, 7.2, 2.1$ Hz, H-5), 2.24-2.40 (m, 2H, H-4), 1.86 (s, 3H, H-9), 1.27.1.35 (m, 1H, H-6), 1.44 (s, 3H, H-14_a), 1.40 (s, 3H, H-14_b), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 1.13 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, H-8), 0.87 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-10) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 168.2 (q, C-1), 137.6 (t, C-3), 129.8 (q, C-2), 99.1 (q, C-13), 72.6 (t, C-5), 69.0 (t, C-7), 60.7 (s, C-11), 35.8 (t, C-6), 32.5 (s, C-4), 30.1 (p, C-14_a), 19.8 (p, C-8), 19.1 (p, C-14_b), 14.4 (p, C-12), 12.9 (p, C-9), 4.5 (p, C-10) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$: 293.1729 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 293.1726 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

MASAMUNE-Aldolprodukt 125

Propioniertes MASAMUNE-Auxiliar **32** (3.0 g, 6.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (30 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Et₃N (2.1 ml, 15.0 mmol, 2.4 Äq.) und (cy)₂BOTf (13.8 ml, *c* = 1 mol/l in Hexan, 13.8 mmol, 2.2 Äq.) werden zugetropft. Die Lösung wird 2 h bei -78 °C gerührt. Acetaldehyd (**110**) (1.4 ml, 25.0 mmol, 4.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird jeweils 1 h bei -78 °C und RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH = 7, 26 ml), MeOH (128 ml) und H₂O₂-Lösung (13 ml, 30%ig) beendet und die Lösung 16 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 15:1 → 5:1) gereinigt. Ester **125** (*d.r.* > 20:1, 3.1 g, 5.9 mmol, 94%,) wird als farbloser Feststoff erhalten.

R_f = 0.11 (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +10.1 (*c* = 1.0, CHCl₃); Smp. = 139 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.15-7.31 (m, 8H, Ph), 6.84-6.93 (m, 4H, Ph), 5.86 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H-1'), 4.74 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-4_a'), 4.55 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz, H-4_b'), 4.12 (qd, 1H, *J* = 6.6, 4.4 Hz, H-2'), 3.83 (dq, 1H, *J* = 7.0, 6.6 Hz, H-3), 2.49 (s, 6H, Mes), 2.37 (qd, 1H, *J* = 7.4, 7.0 Hz, H-2), 2.28 (s, 3H, Mes), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-3'+H-4), 1.12 (d, 3H, *J* = 7.4 Hz, H-6) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 174.6 (q, C-1), 142.7 (q, Ph), 140.4 (q, Ph), 138.6 (q, Ph), 138.3 (q, Ph), 133.5 (q, Ph), 132.3 (t, Ph), 128.6 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.1 (t, Ph), 127.7 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 126.1 (t, Ph), 78.4 (t, C-1'), 69.4 (t, C-3), 56.9 (t, C-2'), 48.4 (s, C-4'), 47.2 (t, C-2), 23.1 (p, Mes), 21.0 (p, Mes), 20.7 (p, C-4), 14.1 (p, C-3'), 13.5 (p, C-5) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₃₀H₃₇NaNO₅S: 546.2290 [M + Na]⁺, gefunden: 546.2288 [M + Na]⁺.²⁰

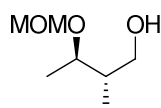
MOM-geschütztes MASAMUNE-Aldolprodukt 126

Alkohol **125** (1.0 g, 1.9 mmol, 1 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (30 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. ⁱPr₂NEt (3.4 ml, 19.1 mmol, 10 Äq.) wird hinzugefügt und 5 min gerührt. MOMCl (0.73 ml,

9.5 mmol, 5 Äq.) wird zugetropft und die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Die Lösung wird 7 d bei RT gerührt und durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung (*c* = 1 mol/l) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1) gereinigt und MOM-Ether **126** (1.1 g, 1.9 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.29$ (PE:EE = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +28.8$ (*c* = 1.0, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.33-7.39 (m, 2H, Ph), 7.12-7.28 (m, 6H, Ph), 6.88-6.92 (m, 2H, Ph), 6.76-6.81 (m, 2H, Ph), 5.78 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H-1'), 4.87 (d, 1H, *J* = 16.7 Hz, H-4'), 4.53-4.61 (m, 3H, H-4' + MOM), 4.02-4.10 (m, 1H, H-2'), 3.87 (dq, 1H, *J* = 6.8, 6.6 Hz, H-3), 3.32 (s, 3H, MOM), 2.63 (qd, 1H, *J* = 7.1, 6.8 Hz, H-2), 2.48 (s, 6H, Mes), 2.30 (s, 3H, Mes), 1.78 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, H-4), 1.30 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-3'), 1.06 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-5) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 173.64 (q, C-1), 142.7 (q, Ph), 140.4 (q, Ph), 139.0 (q, Ph), 138.5 (q, Ph), 133.6 (q, Ph), 132.3 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 128.0 (t, Ph), 127.2 (t, Ph), 126.1 (t, Ph), 95.7 (s, MOM), 78.1 (t, C-1'), 75.4 (t, C-3), 56.9 (t, C-2'), 55.7 (p, MOM), 48.2 (s, C-4'), 46.4 (t, C-2), 23.0 (p, Mes), 21.0 (p, Mes), 17.5 (p, C-4), 13.8 (p, C-3'), 13.1 (p, C-5) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₃₂H₄₁NaNO₆S: 590.2552 [M + Na]⁺, gefunden: 590.2550 [M + Na]⁺.

(2*S*,3*R*)-3-(Methoxymethoxy)-2-methylbutan-1-ol (**127**)



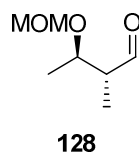
127

Ester **126** (1.0 g, 1.8 mmol, 1 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (25 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (6.1 ml, *c* = 1.2 mol/l in Toluol, 7.3 mmol, 4 Äq.) wird langsam zugetropft und die Lösung 1.5 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und auf RT aufgewärmt. Na-K-Tartrat-Lösung wird zugefügt und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 3:1) gereinigt. Alkohol **127** (250 mg, 1.7 mmol, 92%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.07$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -68.4$ (*c* = 1.0, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 4.73 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, MOM), 4.61 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, MOM), 3.72 (dd, 1H,

$J = 11.1, 3.8$ Hz, H-1_a), 3.65 (dq, 1H, $J = 6.7, 6.5$ Hz, H-3), 3.57 (dd, 1H, $J = 11.1, 6.5$ Hz, H-1_b), 3.40 (s, 3H, MOM), 2.47 (brs, 1H, OH), 1.74 (qddd, 1H, $J = 6.9, 6.7, 6.5, 3.8$ Hz, H-2), 1.20 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-4), 0.95 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-5) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 95.2 (s, MOM), 77.8 (t, C-3), 66.3 (s, C-1), 55.9 (p, MOM), 41.3 (t, C-2), 18.1 (p, C-4), 14.1 (p, C-5) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NaO}_3$: 171.0997 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 171.1002 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

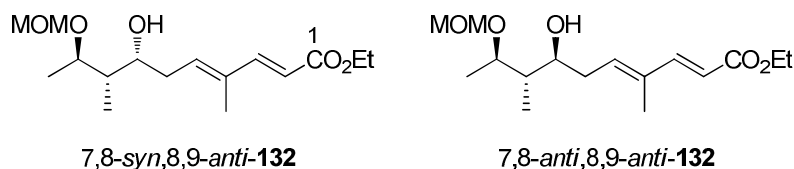
(2R,3R)-3-(Methoxymethoxy)-2-methylbutanal (128)



Alkohol **127** (50 mg, 0.34 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (6.5 ml) gelöst und NaHCO_3 (15 mg) zugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (172 mg, 0.41 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Suspension 75 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Aldehyd **128** (19 mg, 0.13 mmol, 38%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe weiterverwendet.

(2E,4E,7R,8S,9R)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat (7,8-syn,8,9-anti-132) und

(2E,4E,7S,8S,9R)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat (7,8-anti,8,9-anti-132)



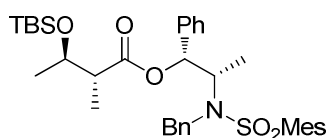
Aldehyd **128** (15 mg, 10 μmol , 1 Äq.) wird mit Ester **54** (31 mg, 20 μmol , 2 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 1.7:1) gereinigt. Alkohole **7,8-syn,8,9-anti-132** und **7,8-anti,8,9-anti-132** [*d.r.*: 1:2.3 (**7,8-anti,8,9-anti**:**7,8-syn,8,9-anti**)], 26 mg, 9 μmol , 87%] werden als farblose Flüssigkeiten erhalten.

$R_f = 0.15$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NaO}_5$: 323.1834 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 323.1833 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7,8-*syn*,8,9-*anti*-**132**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.94 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.70 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.60 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 4.09-4.15 (m, 1H, H-9), 3.67-3.75 (m, 1H, H-7), 3.39 (s, 3H, MOM), 2.42-2.52 (m, 1H, H-6_a), 2.24-2.33 (m, 1H, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.48-1.56 (m, 1H, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 1.23 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-10), 0.97 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 138.5 (t, C-5), 134.3 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 95.7 (s, MOM), 77.8 (t, C-7), 70.1 (t, C-9), 60.3 (s, C-13), 56.0 (p, MOM), 42.7 (t, C-8), 33.9 (s, C-6), 18.7 (p, C-10), 14.5 (p, C-14), 12.6 (p, C-11), 10.7 (p, C-12) ppm.

7,8-*anti*,8,9-*anti*-**132**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.35 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.05 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.73 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, MOM), 4.62 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, MOM), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 3.74-3.82 (m, 1H, H-7), 3.67-3.75 (m, 1H, H-9), 3.38 (s, 3H, MOM), 2.42-2.52 (m, 1H, H-6_a), 2.33-2.41 (m, 1H, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.69-1.79 (m, 1H, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 1.19 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-10), 0.86 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.1 (t, C-5), 134.8 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 95.0 (s, MOM), 76.8 (t, C-7), 74.0 (t, C-9), 60.3 (s, C-13), 55.9 (p, MOM), 44.2 (t, C-8), 34.0 (s, C-6), 17.5 (p, C-10), 14.5 (p, C-14), 12.6 (p, C-11), 12.4 (p, C-12) ppm.

TBS-geschütztes MASAMUNE-Produkt **129**

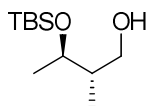


129

Aldolprodukt **125** (1.5 g, 2.7 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (40 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. 2,6-Lutidin (1.3 ml, 11.5 mmol, 4 Äq.) und TBSOTf (1.3 ml, 5.7 mmol, 2 Äq.) werden zugegeben, die Reaktionslösung 2 h gerührt und die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Alkohol **129** (1.8 g, 2.8 mmol, 99%) wird als farbloses Öl erhalten. $R_f = 0.63$ (PE:EE = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +18.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.31-7.37 (m, 2H, Ph), 7.10-7.29 (m, 6H, Ph), 6.80-6.89 (m, 4H, Ph), 5.74 (d,

1H, $J = 5.1$ Hz, H-1'), 4.82 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, H-4_a'), 4.49 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, H-4_b'), 3.99-4.14 (m, 2H, H-2' + H-3), 2.41-2.49 (m, 7H, Mes + H-2), 2.29 (s, 3H, Mes), 1.17 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-3'), 1.02 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-5), 1.02 (d, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-4), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 173.0 (q, C-1), 142.6 (q, Ph), 140.5 (q, Ph), 138.6 (q, Ph), 138.5 (q, Ph), 133.4 (q, Ph), 132.3 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 128.0 (t, Ph), 128.0 (t, Ph), 127.4 (t, Ph), 126.4 (t, Ph), 78.1 (t, C-1'), 69.3 (t, C-3), 56.9 (t, C-2'), 48.3 (s, C-4'), 47.6 (t, C-2), 26.0 (p, TBS), 23.1 (p, Mes), 21.0 (p, Mes), 20.1 (p, C-4), 18.2 (q, TBS), 14.2 (p, C-3'), 11.7 (p, C-5), -4.5 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₃₆H₅₁NaNO₅Si: 660.3155 [M + Na]⁺, gefunden: 660.3173 [M + Na]⁺.

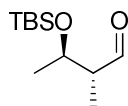
(2S,3R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylbutan-1-ol (130)



130

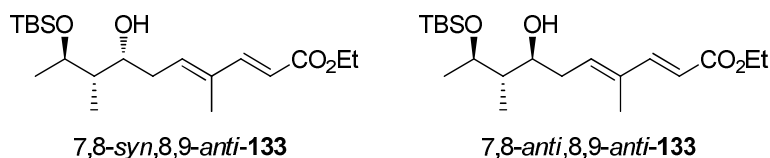
Ester **129** (1.8 g, 2.8 mmol, 1 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (40 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (9.3 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 11.1 mmol, 4 Äq.) wird langsam zugetropft und die Lösung 1.5 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und auf RT aufgewärmt. Na-K-Tartrat-Lösung wird hinzugefügt und 16 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1 → 10:1) gereinigt. Alkohol **130** (0.6 g, 2.8 mmol, 99%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.33$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -22.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm): δ 3.59-3.67 (m, 2H, H-1_a + H-3), 3.48 (dd, 1H, $J = 10.6, 5.8$ Hz, H-1_b), 1.95 (brs, 1H, OH), 1.42-1.53 (m, 1H, H-2), 1.02 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-4), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.85 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-5), 0.04 (p, 3H, TBS), 0.01 (p, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm): δ 72.6 (t, C-3), 65.4 (s, C-1), 42.6 (t, C-2), 26.0 (p, TBS), 21.5 (p, C-4), 18.2 (q, TBS), 14.0 (p, C-5), -4.2 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₁H₂₇O₂Si: 219.1780 [M + H]⁺, gefunden: 219.1776 [M + H]⁺.

(2R,3R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylbutanal (131)**131**

Alkohol **131** (120 mg, 0.55 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst und NaHCO₃ (30 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (280 mg, 0.66 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt und die Suspension 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Aldehyd **131** (110 mg, 0.51 mmol, 92%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe weiterverwendet.

R_f = 0.65 (PE:EE = 5:1).

(2E,4E,7R,8S,9R)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat (7,8-syn,8,9-anti-133) und**(2E,4E,7S,8S,9R)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat (7,8-anti,8,9-anti-133)**

7,8-syn,8,9-anti-133

7,8-anti,8,9-anti-133

Aldehyd **131** (11 mg, 50 μmol, 1 Äq.) wird mit Ester **54** (15 mg, 100 μmol, 2 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 → 5:1) gereinigt und Alkohole 7,8-anti,8,9-anti-**133** und 7,8-syn,8,9-anti-**133** [d.r.: 2:1 (7,8-syn,8,9-anti:7,8-anti,8,9-anti), 15 mg, 39 μmol, 79%] als farblose Flüssigkeit erhalten.

HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₀H₃₉O₄Si: 371.2618 [M + H]⁺, gefunden: 371.2612 [M + H]⁺.

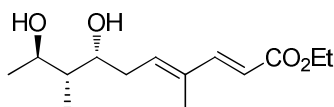
7,8-syn,8,9-anti-**133**: R_f = 0.12 (PE:EE = 5:1); [α]_D²⁰ = -3.7 (c = 1.0, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm): δ 7.33 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-3), 5.92 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-2), 4.15-4.24 (m, 3H, H-7 + H-13), 3.96 (qd, 1H, J = 6.4, 2.6 Hz, H-9), 2.46 (ddd, 1H, J = 15.0, 7.3, 7.3 Hz, H-6_a), 2.27 (ddd, 1H, J = 15.0, 7.4, 7.3 Hz, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.36-1.44 (m, 1H, H-8), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-14), 1.26 (d, 3H, J = 6.4 Hz, H-10), 1.02 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-12), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 6H,

TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 138.3 (t, C-5), 134.3 (q, C-4), 116.0 (t, C-2), 74.7 (t, C-7), 70.1 (t, C-9), 60.3 (s, C-13), 42.0 (t, C-8), 34.2 (s, C-6), 25.9 (p, TBS), 22.2 (p, C-10), 18.0 (q, TBS), 14.5 (p, C-14), 12.6 (p, C-11), 11.6 (p, C-12), -4.2 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm.

7,8-*anti*,8,9-*anti*-**133**: $R_f = 0.07$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -15.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ 7.37 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.08 (dd, 1H, $J = 7.3$, 6.3 Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 3.80 (qd, 1H, $J = 6.3$, 6.3 Hz, H-9), 3.70 (ddd, 1H, $J = 7.7$, 7.7, 3.8 Hz, H-7), 2.47 (ddd, 1H, $J = 15.7$, 6.3, 3.8 Hz, H-6_a), 2.35 (ddd, 1H, $J = 15.7$, 7.7, 7.3 Hz, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.55-1.65 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 1.20 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, H-10), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.82 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-12), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.6 (t, C-3), 138.4 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 115.9 (t, C-2), 74.1 (t, C-7), 73.7 (t, C-9), 60.3 (s, C-13), 45.7 (t, C-8), 34.0 (s, C-6), 26.0 (p, TBS), 22.3 (p, C-10), 18.1 (q, TBS), 14.5 (p, C-14), 13.3 (p, C-12), 12.6 (p, C-11), -4.0 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm.

(2*E*,4*E*,7*R*,8*R*,9*R*)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat

(7,8-*syn*,8,9-*anti*-**133a**)



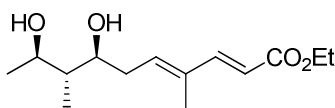
7,8-*syn*,8,9-*anti*-**133a**

Alkohol 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**133** (17 mg, 46 μmol , 1.0 Äq.) wird in THF (1.3 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (19 mg, 60 μmol , 1.3 Äq.) wird zugegeben und die Lösung 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 → 1:1) gereinigt. Diol 7,8-*syn*,8,9-*anti*-**133a** (8 mg, 32 μmol , 70%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.13$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +15.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.95 (dd, 1H, $J = 7.5$, 7.0 Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.21 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-13), 4.06 (ddd, 1H, $J = 8.2$, 5.5, 2.2 Hz, H-7), 3.88 (qd, 1H, $J = 6.5$, 6.5 Hz, H-9), 2.50 (ddd, 1H, $J = 15.3$, 8.2, 7.5 Hz, H-6_a), 2.43 (brs, 1H, OH), 2.33 (ddd, 1H, $J = 15.3$, 7.0, 5.5 Hz, H-6_b), 1.81 (s, 3H, H-11), 1.59 (qdd, 1H, $J = 7.0$, 6.5, 2.2 Hz, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H-14), 1.27 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-10), 0.96

(d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-12) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 138.0 (t, C-5), 134.9 (q, C-4), 116.4 (t, C-2), 72.3 (t, C-7), 71.7 (t, C-9), 60.4 (s, C-13), 43.3 (t, C-8), 33.4 (s, C-6), 22.4 (p, C-10), 14.5 (p, C-14), 12.6 (p, C-11), 11.9 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4$ und $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$: 257.1753 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 279.1572 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 257.1745 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 279.1573 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

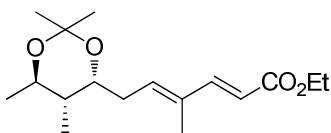
(2E,4E,7S,8R,9R)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethyldeca-2,4-dienoat
(7,8-anti,8,9-anti-**133a**)



7,8-anti,8,9-anti-**133a**

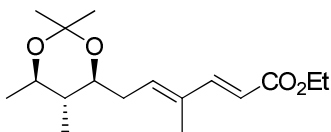
Alkohol 7,8-anti,8,9-anti-**133** (12 mg, 32 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) wird in THF (0.9 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (13 mg, 41 μmol , 1.3 $\text{\AA}q.$) wird hinzugefügt und die Lösung 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 2:1) gereinigt. Diol 7,8-anti,8,9-anti-**133a** (4 mg, 14 μmol , 44%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.11$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -16.9$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm): δ 7.65 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.97 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.82 (dd, 1H, $J = 7.6, 6.6$ Hz, H-5), 4.12 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 3.46-3.55 (m, 1H, H-9), 3.38 (ddd, 1H, $J = 7.8, 7.8, 3.6$ Hz, H-7), 2.15 (ddd, 1H, $J = 15.2, 6.6, 3.6$ Hz, H-6_a), 2.06 (ddd, 1H, $J = 15.2, 7.8, 7.6$ Hz, H-6_b), 1.52 (s, 3H, H-11), 1.39-1.41 (m, 1H, H-8), 1.04 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 0.99 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, H-10), 0.49 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-12) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆, = 128.0 ppm): δ 167.2 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 138.1 (t, C-5), 134.9 (q, C-4), 116.7 (t, C-2), 75.7 (t, C-7), 72.4 (t, C-9), 60.2 (s, C-13), 45.3 (t, C-8), 34.7 (s, C-6), 21.9 (p, C-10), 14.4 (p, C-14), 12.9 (p, C-11), 12.3 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4$ und $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$: 257.1753 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 279.1572 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 257.1745 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 279.1573 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Acetonid 7,8-*syn*,8,9-*anti*-1347,8-*syn*,8,9-*anti*-134

Diol 7,8-*syn*,8,9-*anti*-133a (8 mg, 31 μmol , 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (1.0 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (0.2 ml) zugefügt. PPTS (1 mg, katalytisch) wird zugegeben und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Acetonid 7,8-*syn*,8,9-*anti*-134 (7 mg, 25 μmol , 81%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.87$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -4.3$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ 7.67 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 5.97 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 5.69 (dd, 1H, $J = 7.3, 6.7$ Hz, H-5), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 3.78 (ddd, 1H, $J = 8.3, 5.9, 5.2$ Hz, H-7), 3.31 (qd, 1H, $J = 6.5, 6.5$ Hz, H-9), 2.10 (ddd, 1H, $J = 15.4, 8.3, 7.3$ Hz, H-6_a), 1.94 (ddd, 1H, $J = 15.4, 6.7, 5.9$ Hz, H-6_b), 1.49 (s, 3H, H-11), 1.32 (s, 3H, H-16_a), 1.29 (s, 3H, H-16_b), 1.24-1.33 (m, 1H, H-8), 1.14 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-10), 1.03 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 0.62 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-12) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0$ ppm): δ 167.1 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 138.2 (t, C-5), 134.2 (q, C-4), 116.7 (t, C-2), 100.6 (q, C-15), 70.9 (t, C-9), 68.6 (t, C-7), 60.1 (s, C-13), 41.7 (t, C-8), 30.6 (s, C-6), 25.1 (p, C-16_a), 24.1 (p, C-16_b), 20.6 (p, C-10), 14.4 (p, C-14), 12.3 (p, C-11), 11.9 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$: 319.1885 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 319.1880 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

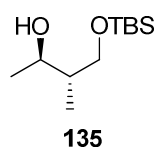
Acetonid 7,8-*anti*,8,9-*anti*-1347,8-*anti*,8,9-*anti*-134

Diol 7,8-*anti*,8,9-*anti*-133a (3 mg, 12 μmol , 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (0.5 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (0.1 ml) wird zugefügt. PPTS (0.5 mg, katalytisch) wird zugegeben und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Acetonid 7,8-*anti*,8,9-*anti*-134 (3 mg, 9 μmol , 73%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.85$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -14.4$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ 7.69 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.95-6.01 (m, 2H, H-2 + H-5), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 3.32-3.40 (m, 1H, H-9), 3.29 (ddd, 1H, $J = 10.2, 7.4, 2.9$ Hz, H-7), 2.23

(ddd, 1H, $J = 15.7, 6.6, 2.9$ Hz, H-6_a), 2.13 (ddd, 1H, $J = 15.7, 7.6, 7.4$ Hz, H-6_b), 1.53 (s, 3H, H-11), 1.49 (s, 3H, H-16_a), 1.26 (s, 3H, H-16_b), 1.07-1.16 (m, 1H, H-8), 1.12 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz, H-10), 1.02 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 0.41 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , C_6D_6 , $\delta = 128.0$ ppm): δ 167.1 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.1 (t, C-5), 134.2 (q, C-4), 116.6 (t, C-2), 98.0 (q, C-15), 74.2 (t, C-7), 70.7 (t, C-9), 60.1 (s, C-13), 40.6 (t, C-8), 32.9 (s, C-6), 30.4 (p, C-16_a), 20.1 (p, C-10), 19.7 (p, C-16_b), 14.4 (p, C-14), 12.3 (p, C-12), 12.3 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$: 319.1885 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 319.1885 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

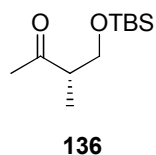
Alkohol 135



Alkohol **135** wird möglicherweise durch Säure-katalysierte Wanderung der Silylgruppe aus Alkohol **130** erhalten.

$R_f = 0.4$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +8.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 3.78 (dd, 1H, $J = 10.1, 3.9$ Hz, H-1_a), 3.63-3.74 (m, 1H, H-3), 3.55 (dd, 1H, $J = 10.1, 8.4$ Hz, H-1_b), 1.59-1.71 (m, 1H, H-2), 1.18 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-4), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.80 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-5), 0.08 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 73.4 (t, C-3), 69.2 (s, C-1), 41.5 (t, C-2), 26.0 (p, TBS), 21.5 (p, C-4), 18.2 (q, TBS), 13.5 (p, C-5), -5.5 (p, TBS), -5.5 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NaO}_2\text{Si}$: 241.1600 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 241.1598 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

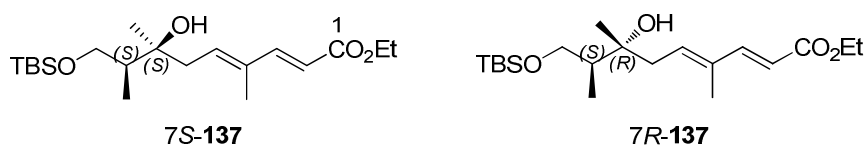
(S)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutan-2-on (136)



Alkohol **135** (41 mg, 188 μmol , 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (4 ml) gelöst und NaHCO_3 (20 mg) zugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (96 mg, 226 μmol , 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Suspension 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Keton **136** (26 mg, 121 μmol , 64%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.53$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +13.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ = 7.16 ppm): δ 3.62 (dd, 1H, $J = 9.9$, 7.1 Hz, H-4_a), 3.45 (dd, 1H, $J = 9.9$, 5.6 Hz, H-4_b), 2.41 (qdd, 1H, $J = 7.1$, 7.1, 5.6 Hz, H-3), 1.84 (s, 3H, H-1), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.86 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-5), 0.00 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 209.0 (q, C-2), 65.7 (s, C-4), 49.2 (t, C-3), 29.2 (p, C-1), 26.2 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 13.0 (p, C-5), -5.4 (p, TBS) ppm.

Alkohole 7S-137 und 7R-137



Keton **136** (23 mg, 0.11 mmol, 1 Äq.) wird unter Standardbedingungen mit Ester **54** (34 mg, 0.22 mmol, 2 Äq.) bei -78°C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Alkohole **7S-137** und **7R-137** [*d.r.*: 1:1.5 (**7R-137**:**7S-137**), 22 mg, 0.06 mmol, 54%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten. Inklusive ca. 7% des YAMAMOTO-Aldolproduktes **7,8-syn,8,9-anti-133**, welches aus Resten des Alkohols **130** resultiert.

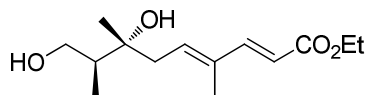
HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NaO}_4\text{Si}$: 393.2461 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 393.2449 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7R-137: $R_f = 0.43$ (PE:EE = 5:1); Gemisch mit **7,8-syn,8,9-anti-133**; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.38 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.14 (dd, 1H, $J = 7.2$, 7.2 Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.38 (brs, 1H, OH), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 3.76 (dd, 1H, $J = 10.2$, 4.4 Hz, H-9_a), 3.65 (dd, 1H, $J = 10.2$, 8.5 Hz, H-9_b), 2.40 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-6_a), 2.38 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-6_b), 1.80-1.90 (m, 1H, H-8), 1.79 (s, 3H, H-10), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 1.14 (s, 3H, H-11), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.80 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 0.09 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.9 (t, C-3), 138.1 (t, C-5), 134.1 (q, C-4), 115.7 (t, C-2), 75.5 (t, C-7), 67.0 (t, C-9), 60.3 (s, C-13), 41.4 (t, C-8), 40.9 (s, C-6), 25.9 (p, TBS), 22.9 (p, C-11), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-14), 12.7 (p, C-12), 12.6 (p, C-10), -5.5 (p, TBS), -5.6 (p, TBS) ppm.

7S-137: $R_f = 0.37$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.36 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 6.06 (dd, 1H, $J = 7.3$, 7.3 Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 4.08 (brs, 1H, OH), 3.88 (dd, 1H, $J = 10.2$, 4.1 Hz, H-9_a), 3.65 (dd, 1H, $J = 10.2$, 6.5 Hz, H-9_b), 2.36-2.41 (m, 1H, H-6), 1.79 (s, 3H, H-10), 1.71-1.78 (m, 1H, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 1.19 (s, 3H,

H-11), 0.95 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-12), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.8 (t, C-3), 138.0 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 115.8 (t, C-2), 75.5 (t, C-7), 67.0 (t, C-9), 60.3 (s, C-13), 42.6 (t, C-8), 37.5 (s, C-6), 26.6 (p, C-11), 25.9 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-14), 12.7 (p, C-12), 12.6 (p, C-10), -5.6 (p, TBS), -5.6 (p, TBS) ppm.

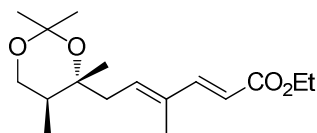
Diol 7R-137a



7R-137a

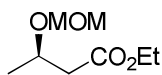
Alkohol 7R-137 (15 mg, 40 μmol , 1.0 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) wird in THF (1.5 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (15 mg, 50 μmol , 1.2 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) wird hinzugefügt und die Lösung 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 7:1 → 2:1) gereinigt. Diol 7R-137a (5 mg, 20 μmol , 49%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.20$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -0.6$ ($c = 0.2$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₃OD, CD₂HOD = 3.31 ppm): δ 7.36 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 6.14 (dd, 1H, $J = 7.6, 7.4$ Hz, H-5), 5.42 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 3.81 (dd, 1H, $J = 10.5, 6.1$ Hz, H-9_a), 3.47 (dd, 1H, $J = 10.5, 7.0$ Hz, H-9_b), 2.47 (dd, 1H, $J = 15.2, 7.6$ Hz, H-6_a), 2.41 (dd, 1H, $J = 15.2, 7.4$ Hz, H-6_b), 1.82 (s, 3H, H-10), 1.77 (dq, 1H, $J = 7.0, 6.8, 6.1$ Hz, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 1.13 (s, 3H, H-12), 0.92 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CD₃OD, CD₃OD = 77.16 ppm): δ 169.3 (q, C-1), 151.0 (t, C-3), 139.2 (t, C-5), 135.7 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 76.2 (q, C-7), 65.3 (s, C-9), 61.4 (s, C-13), 44.6 (s, C-6), 41.0 (t, C-8), 23.3 (p, C-12), 14.6 (p, C-14), 12.9 (p, C-10), 12.6 (p, C-11) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₄H₂₄NaO₄: 279.1572 [M + Na]⁺, gefunden: 279.1573 [M + Na]⁺.

Acetonid 7R-137b**7R-137b**

Diol **7R-137a** (2 mg, 8 μ mol, 1.0 $\ddot{\text{A}}$ q.) wird in CH_2Cl_2 (0.70 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2,2-Dimethoxypropan (0.07 ml) und PPTS (0.2 mg, katalytisch) werden hinzugefügt und die Lösung 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Et_3N beendet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per RP-HPLC (MACHEREY-NAGEL NUCLEODUR C18 ISIS 5 μ m, Säule: 250 mm x 8 mm, Gradient: 50/50 Wasser /MeOH \rightarrow 100% MeOH in 60 min, Flow: 3.5 ml/min, t_{R} = 37.5 min). Diol **7R-137b** (1.5 mg, 5 μ mol, 64%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.8 (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -5.9 (c = 0.1, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CD_3OD , CD_2HOD = 3.31 ppm): δ 7.34 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-3), 6.12 (dd, 1H, J = 8.0, 7.2 Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-2), 4.19 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-13), 3.70 (dd, 1H, J = 11.7, 11.1 Hz, H-9_a), 3.60 (dd, 1H, J = 11.7, 4.9 Hz, H-9_e), 2.45 (dd, 1H, J = 15.2, 8.0 Hz, H-6_a), 2.39 (dd, 1H, J = 15.2, 7.2 Hz, H-6_b), 1.85-1.94 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-10), 1.43 (s, 3H, H-12), 1.33 (s, 3H, H-16_e), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-14), 1.27 (p, 3H, H-16_a), 0.80 (d, 3H, J = 7.1 Hz, H-11) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (500 MHz, CD_3OD , CD_3OD = 77.16 ppm): δ 169.3 (q, C-1), 151.2 (t, C-3), 139.5 (t, C-5), 135.6 (q, C-4), 116.4 (t, C-2), 99.4 (q, C-15), 78.1 (q, C-7), 63.5 (s, C-9), 61.4 (s, C-13), 42.1 (s, C-6), 36.6 (t, C-8), 31.1 (p, C-16_e), 25.3 (p, C-12), 22.6 (C-16_a), 14.6 (p, C-14), 12.6 (p, C-10), 12.4 (p, C-11) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$: 319.1885 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 319.1892 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

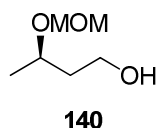
(R)-Ethyl-3-(methoxymethoxy)butanoat (139)**139**

(*R*)-3-Hydroxybutansäureethylester (**138**) (0.49 ml, 3.8 mmol, 1.0 $\ddot{\text{A}}$ q.) wird in CH_2Cl_2 (50 ml) gelöst, auf 0 °C gekühlt und $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (6.26 ml, 37.8 mmol, 10.0 $\ddot{\text{A}}$ q.) hinzugefügt. Nach 5 min wird MOMCl (1.44 ml, 18.9 mmol, 5.0 $\ddot{\text{A}}$ q.) zugetropft und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung (c = 1 mol/l) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie

(PE:EE = 30:1 → 10:1) gereinigt. Alkohol **139** (630 mg, 3.6 mmol, 95%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.69$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -11.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3) [Lit.: -88.1 ($c = 1.0$, CHCl_3)]; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.67 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, MOM), 4.65 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, MOM), 4.14 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-5), 4.10-4.19 (m, 1H, H-3), 3.35 (s, 3H, MOM), 2.59 (dd, 1H, $J = 15.2, 7.5$ Hz, H-2_a), 2.41 (dd, 1H, $J = 15.2, 5.5$ Hz, H-2_b), 1.26 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-6), 1.25 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-4) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 171.4 (q, C-1), 95.5 (s, MOM), 70.5 (t, C-3), 60.6 (s, C-5), 55.5 (p, MOM), 42.6 (s, C-2), 20.7 (p, C-4), 14.4 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NaO}_4$: 199.0946 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 199.0950 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁸⁵

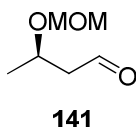
(R)-3-(Methoxymethoxy)butan-1-ol (**140**)



Ester **139** (611 mg, 3.5 mmol, 1.0 Äq) wird in CH_2Cl_2 (50 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (8.7 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 10.4 mmol, 3.0 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktionslösung 2 h gerührt. Die Lösung wird auf -50 °C aufgewärmt und 1.5 h gerührt. Weiteres DIBAL-H (3.0 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 3.6 mmol, 1.0 Äq.) wird zugetropft und 1.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet, auf RT aufgewärmt, mit Na-K-Tartrat-Lösung versetzt und über Nacht gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 2:1) gereinigt und Alkohol **140** (327 mg, 2.4 mmol, 70%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

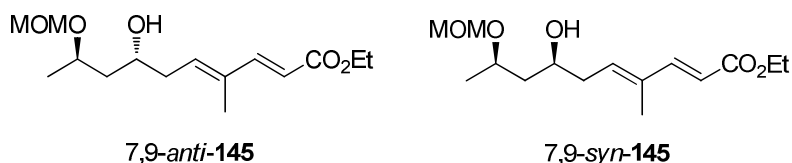
$R_f = 0.16$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -77.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.71 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.62 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 3.88-3.97 (m, 1H, H-3), 3.76-3.84 (m, 1H, H-1_a), 3.69-3.76 (m, 1H, H-1_b), 3.38 (s, 3H, MOM), 2.40-2.48 (m, 1H, OH), 1.67-1.81 (m, 2H, H-2), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, H-4) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 95.1 (s, MOM), 72.4 (t, C-3), 60.3 (s, C-1), 55.7 (p, MOM), 39.3 (s, C-2), 20.4 (p, C-4) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

⁸⁵ G. Bhalay, S. Clough, L. McLaren, A. Sutherland, C.L. Willis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 901-910.

(R)-3-(Methoxymethoxy)butanal (141)

Alkohol **140** (53 mg, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (7.0 ml) gelöst und NaHCO₃ (20 mg) zugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (200 mg, 0.5 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂SO₃/NaHCO₃-Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 2:1) gereinigt und Aldehyd **141** (27 mg, 0.2 mmol, 51%) wird sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.

R_f = 0.43 (PE:EE = 2:1); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 9.80 (dd, 1H, J = 2.6, 1.7 Hz, H-1), 4.71 (d, 1H, J = 7.0 Hz, MOM), 4.63 (d, 1H, J = 7.0 Hz, MOM), 4.18-4.33 (m, 1H, H-3), 3.35 (s, 3H, MOM), 2.68 (ddd, 1H, J = 16.4, 7.3, 2.6 Hz, H-2_a), 2.51 (ddd, 1H, J = 16.4, 5.0, 1.7 Hz, H-1_b), 1.27 (d, 3H, J = 6.3 Hz, H-4) ppm.

(2E,4E,7R,9R)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4-methyldeca-2,4-dienoat (7,9-anti-145) und**(2E,4E,7S,9R)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4-methyldeca-2,4-dienoat (7,9-syn-145)**

Aldehyd **141** (27 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (62 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 1:1) gereinigt. Aldolprodukt **7,9-anti-145** und **7,9-syn-145** [d.r.: 1.6:1 (7,9-syn:7,9-anti), 32 mg, 0.1 mmol, 56%] werden als gelbe Flüssigkeit erhalten.

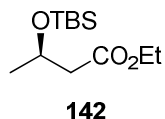
HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₅H₂₆NaO₅: 309.1678 [M + Na]⁺, gefunden: 309.1679 [M + Na]⁺.

7,9-syn-145: R_f = 0.26 (PE:EE = 2:1); [α]_D²⁰ = -36.3 (c = 0.8, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.34 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-3), 5.95 (dd, 1H, J = 7.9, 7.2 Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-2), 4.76 (d, 1H, J = 7.0 Hz, MOM), 4.62 (d, 1H, J = 7.0 Hz,

MOM), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 3.88-4.00 (m, 2H, H-7 + H-9), 3.39 (s, 3H, MOM), 2.31-2.47 (m, 2H, H-6), 1.80 (s, 3H, H-11), 1.55-1.73 (m, 2H, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 1.20 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-10) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 137.4 (t, C-5), 134.8 (q, C-4), 116.3 (t, C-2), 94.6 (s, MOM), 73.9 (t, C-7), 71.1 (t, C-9), 60.3 (s, C-12), 56.0 (p, MOM), 43.7 (s, C-8), 37.0 (s, C-6), 20.5 (p, C-10), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-11) ppm.

7,9-anti-145: $R_f = 0.24$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.1$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.97 (dd, 1H, $J = 8.4, 7.3$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.70 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.62 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 3.95-4.07 (m, 2H, H-7 + H-9), 3.40 (s, MOM), 2.32-2.50 (m, 2H, H-6), 1.80 (s, 3H, H-11), 1.59-1.65 (m, 2H, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 1.22 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-10) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 137.6 (t, C-5), 134.8 (q, C-4), 116.3 (t, C-2), 95.6 (s, MOM), 71.5 (t, C-9), 67.8 (t, C-7), 60.4 (s, C-12), 55.8 (p, MOM), 43.4 (s, C-8), 36.9 (s, C-6), 20.4 (p, C-10), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-11) ppm.

(R)-Ethyl-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)butanoat (142)

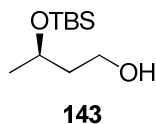


(*R*)-3-Hydroxybutansäureethylester (**138**) (0.3 ml, 2.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (30 ml) gelöst, auf 0 °C gekühlt und 2,6-Lutidin (1.05 ml, 9.1 mmol, 4.0 Äq.) hinzugefügt. Nach 5 min wird TBSOTf (1.04 ml, 4.5 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft. Die Lösung wird 1 h bei 0 °C und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit HCl-Lösung ($c = 1$ mol/l) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1) gereinigt und Alkohol **142** (529 mg, 2.2 mmol, 95%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.34$ (PE:EE = 20:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3) [Lit.: -28.0 ($c = 1.1$, CHCl_3)]; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.23-4.32 (m, 1H, H-3), 4.05-4.18 (m, 2H, H-5), 2.47 (dd, 1H, $J = 14.5, 7.7$ Hz, H-2_a), 2.36 (dd, 1H, $J = 14.5, 5.3$ Hz, H-2_b), 1.26 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 1.19 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-4), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 171.8 (q, C-1), 66.0 (t, C-3), 60.4 (s, C-5), 45.1 (s, C-2), 25.9 (p, TBS), 24.1 (p, C-4), 18.1 (q, TBS), 14.3 (p,

C-6), -4.4 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{12}H_{26}NaO_3Si$: 269.1549 $[M + Na]^+$, gefunden: 269.1550 $[M + Na]^+$. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁸⁶

(R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol (143)

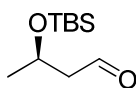


Ester **142** (510 mg, 2.1 mmol, 1.0 Äq) wird in CH_2Cl_2 (40 ml) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. DIBAL-H (5.2 ml, $c = 1.2\text{ mol/l}$ in Toluol, 6.2 mmol, 3.0 Äq.) wird zugetropft und die Reaktionslösung 2 h gerührt. Die Lösung wird auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ aufgewärmt und 1.5 h gerührt. Weiteres DIBAL-H (1.8 ml, $c = 1.2\text{ mol/l}$ in Toluol, 2.2 mmol, 1.0 Äq.) wird zugetropft und 1.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet, auf RT aufgewärmt, mit Na-K-Tartrat-Lösung versetzt und über Nacht gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 \rightarrow 5:1) gereinigt und Alkohol **143** (317 mg, 1.6 mmol, 75%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.58$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -26.6$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$) [Lit.: -28.0 ($c = 2.1$, $CHCl_3$)]; **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 4.11 (dq, 1H, $J = 6.6, 6.2, 4.1$ Hz, H-3), 3.79-3.88 (m, 1H, H-1_a), 3.67-3.75 (m, 1H, H-1_b), 2.52-2.58 (m, 1H, OH), 1.78 (dddd, 1H, $J = 14.1, 8.1, 4.1, 4.1$ Hz, H-2_a), 1.63 (dddd, 1H, $J = 14.1, 6.9, 6.6, 4.0$ Hz, H-2_b), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, H-4), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 68.6 (t, C-3), 60.7 (s, C-1), 40.6 (s, C-2), 25.9 (p, TBS), 23.6 (p, C-4), 18.1 (q, TBS), -4.2 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{10}H_{24}NaO_2Si$: 227.1443 $[M + Na]^+$, gefunden: 227.1433 $[M + Na]^+$. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^{86,87}

⁸⁶ G. Solladié, L. Gressot, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 357-364.

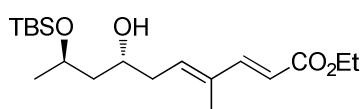
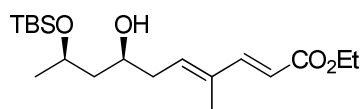
⁸⁷ D.S. Coffey, A.I. McDonald, L.E. Overman, M.H. Rabinowitz, P.A. Renhowe, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4893-4903.

(R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)butanal (144)**144**

Alkohol **143** (77 mg, 0.4 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (7.5 ml) gelöst und NaHCO₃ (40 mg) zugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (240 mg, 0.6 mmol, 1.5 Äq.) wird zugegeben und die Reaktion bei RT 75 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung beendet und 50 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 → 2:1) ergibt Aldehyd **144** (40.1 mg, 0.20 mmol, 53%) und Säure **144S** (31.1 mg, 140 μmol, 38%) als farblose Flüssigkeiten. Aldehyd **144** wird sofort in der nächsten Reaktion eingesetzt.

144: R_f = 0.67 (PE:EE = 5:1); ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 9.80 (dd, 1H, J = 2.4, 2.2 Hz, H-1), 4.53 (ddq, 1H, J = 6.2, 6.1, 6.0 Hz, H-3), 2.38-2.63 (m, 2H, H-2), 1.24 (d, 3H, J = 6.2 Hz, H-4), 0.87 (s, 9H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS) ppm. Die NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁸⁶

144S: R_f = 0.25 (PE:EE = 5:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 4.28 (qdd, 1H, J = 6.0, 5.9, 5.9 Hz, H-3), 2.42-2.57 (m, 2H, H-2), 1.25 (d, 3H, J = 6.0 Hz, H-4), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 174.9 (q, C-1), 65.9 (t, C-3), 43.9 (s, C-2), 25.8 (p, TBS), 23.6 (p, C-4), 18.1 (q, TBS), -4.4 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm; HRMS (ESI): m/z: berechnet für C₁₀H₂₁O₃Si: 217.1260 [M - H]⁻, gefunden: 217.1259 [M - Na]⁻.

(2E,4E,7R,9R)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4-methyldeca-2,4-dienoat (7,9-anti-146) und**(2E,4E,7S,9R)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4-methyldeca-2,4-dienoat (7,9-syn-146)****7,9-anti-146****7,9-syn-146**

Aldehyd **144** (40 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (61 mg, 0.4 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 40:1 → 2:1) gereinigt. Die Aldolprodukte **7,9-anti-146** und

7,9-*syn*-**146** [*d.r.*: 1:3 (7,9-*anti*:7,9-*syn*), 56 mg, 0.2 mmol, 79%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

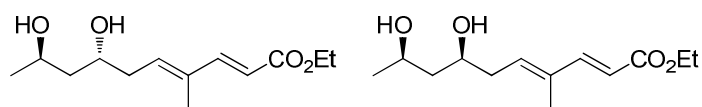
$R_f = 0.36$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{19}H_{36}NaO_4Si$: 379.2281 $[M + Na]^+$, gefunden: 379.2280 $[M + Na]^+$.

7,9-*syn*-**146**: **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H-3), 5.96 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H-2), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 4.02-4.14 (m, 1H, H-9), 3.85-3.93 (m, 1H, H-7), 3.69 (s, 1H, OH), 2.28-2.47 (m, 2H, H-6), 1.79 (s, 3H, H-11), 1.56 (dd, 2H, $J = 6.2, 6.1$ Hz, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 1.17 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-10), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 137.6 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 71.3 (t, C-7), 70.5 (t, C-9), 60.3 (s, C-12), 45.2 (s, C-8), 37.0 (s, C-6), 25.9 (p, TBS), 24.8 (p, C-10), 18.0 (q, TBS), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-11), -3.7 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm.

7,9-*anti*-**145**: **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H-3), 5.96 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, H-2), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 4.18-4.24 (m, 1H, H-9), 4.02-4.14 (m, 1H, H-9), 3.57 (s, 1H, OH), 2.28-2.47 (m, 2H, H-6), 1.79 (s, 3H, H-11), 1.56 (dd, 2H, $J = 6.2, 6.1$ Hz, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 1.23 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-10), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 137.7 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 68.1 (t, C-7), 67.8 (t, C-9), 60.3 (s, C-12), 43.7 (s, C-8), 37.3 (s, C-6), 25.9 (p, TBS), 22.8 (p, C-10), 18.1 (q, TBS), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-11), -4.4 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm.

(2*E*,4*E*,7*R*,9*R*)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4-methyldeca-2,4-dienoat (7,9-*anti*-145a) und

(2*E*,4*E*,7*S*,9*R*)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4-methyldeca-2,4-dienoat (7,9-*syn*-145a)

7,9-*anti*-**145a**7,9-*syn*-**145a**

Ein Gemisch der Alkohol 7,9-*anti*-**145** und 7,9-*syn*-**145** [*d.r.*: 1:3 (7,9-*anti*:7,9-*syn*), 28 mg, 79 μ mol, 1.0 Äq.] wird in THF (1.4 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (32 mg, 0.1 mmol, 1.3 Äq.) wird in THF (0.9 ml) gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktion wird nach 45 min durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-

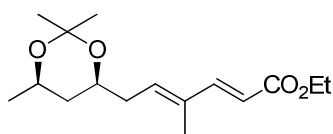
Chromatographie (PE:EE = 1:1) gereinigt. Diole 7,9-*anti*-**145a** und 7,9-*syn*-**145a** [*d.r.*: ~1:2.5 (7,9-*anti*:7,9-*syn*), 18 mg, 75 μ mol, 83%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.20 (PE:EE = 2:1); **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

7,9-*syn*-**145a**: $[\alpha]_D^{20} = -2.8$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.32 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 5.93 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 4.20 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-12), 4.02-4.10 (m, 1H, H-9), 3.94-4.01 (m, 1H, H-7), 2.31-2.52 (m, 2H, H-6), 1.79 (s, 3H, H-11), 1.47-1.66 (m, 2H, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-13), 1.21 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-10) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 136.9 (t, C-5), 135.2 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 72.4 (t, C-7), 69.3 (t, C-9), 60.4 (s, C-12), 44.3 (s, C-8), 37.5 (s, C-6), 24.5 (p, C-10), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-11) ppm.

7,9-*anti*-**145a**: $[\alpha]_D^{20} = -0.9$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.32 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 5.93 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 4.20 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-12), 4.14-4.22 (m, 1H, H-9), 4.02-4.10 (m, 1H, H-7), 2.31-2.52 (m, 2H, H-6), 1.79 (s, 3H, H-11), 1.47-1.66 (m, 2H, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-13), 1.24 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-10) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 137.3 (t, C-5), 135.1 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 68.8 (t, C-7), 65.6 (t, C-9), 60.4 (s, C-12), 43.8 (s, C-8), 37.0 (s, C-6), 23.7 (p, C-10), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-11) ppm.

Acetonid 7,9-*syn*-**147**



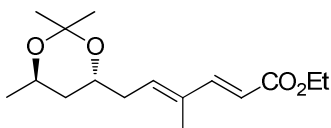
7,9-*syn*-**147**

Diol 7,9-*syn*-**145a** (8.6 mg, 19 μ mol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (0.2 ml) hinzugefügt. PPTS (2 mg, katalytisch) wird zugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 8:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Acetonid 7,9-*syn*-**147** (2.3 mg, 8 μ mol, 42%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.76 (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +2.5$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.92 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 3.86-4.02 (m, 2H, H-9 + H-7),

2.28-2.49 (m, 2H, H-6), 1.78 (s, 3H, H-11), 1.46-1.55 (m, 2H, H-8), 1.45 (s, 3H, H-15_a), 1.41 (s, 3H, H-15_b), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 1.17 (d, 3H, $J = 5.8$ Hz, H-10) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 136.9 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 98.8 (q, C-14), 68.6 (t, C-7), 65.2 (t, C-9), 60.4 (s, C-12), 38.5 (s, C-8), 35.9 (s, C-6), 30.4 (p, C-15_b), 22.4 (p, C-10), 20.0 (p, C-15_a), 14.5 (p, C-13), 12.6 (p, C-11) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$: 305.1729 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 305.1726 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

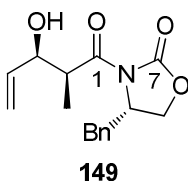
Acetonid 7,9-*anti*-147



7,9-*anti*-147

Diol 7,9-*anti*-145a (4.8 mg, 20 μmol , 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (2 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (0.2 ml) hinzugefügt. PPTS (2 mg, katalytisch) wird hinzugefügt und die Reaktionslösung 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 8:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Acetonid 7,9-*anti*-147 (2.7 mg, 10 μmol , 48%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

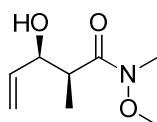
$R_f = 0.75$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -18.3$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ = 7.16 ppm): δ 7.65 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-3), 5.97 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-2), 5.72 (dd, 1H, $J = 7.1, 7.0$ Hz, H-5), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 3.75-3.86 (m, 1H, H-9), 3.65-3.74 (m, 1H, H-7), 2.21 (ddd, 1H, $J = 15.0, 7.0, 6.9$ Hz, H-6_a), 2.05 (ddd, 1H, $J = 15.0, 6.7, 6.7$ Hz, H-6_b), 1.48 (s, 3H, H-11), 1.34 (s, 3H, H-15_a), 1.32 (s, 3H, H-15_b), 1.16-1.38 (m, 2H, H-8), 1.09 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, H-10), 1.03 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 167.0 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 137.4 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 116.9 (t, C-2), 100.2 (q, C-14), 66.1 (t, C-7), 62.7 (t, C-9), 60.1 (s, C-12), 39.9 (s, C-8), 35.5 (s, C-6), 25.2 (p, C-15_b), 25.2 (p, C-15_a), 22.0 (p, C-10), 14.4 (p, C-13), 12.3 (p, C-11) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$: 305.1729 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 305.1729 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(S)-9-Benzyl-3-[(2S,3R)-3-hydroxy-2-methylpent-4-enoyl]oxazolidin-2-on (149)

Propioniertes (*S*)-EVANS-Auxiliar **67** (8.0 g, 34 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (120 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. ^tPr₂NEt (6 ml, 41 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt und *n*-Bu₂BOTf (38 ml, *c* = 1 mol/l in CH₂Cl₂, 38 mmol, 1.1 Äq.) über 20 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird 75 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und frisch destilliertes Acrolein (**148**) (11 ml, 172 mmol, 5.0 Äq.) wird über 5 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird 30 min bei -78 °C und 2.5 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (160 ml), Wasser (46 ml) und pH7-Puffer (2 ml) beendet und anschließend eine Lösung aus MeOH (110 ml) und H₂O₂-Lösung (55 ml, 30%ig) zugegeben. Das Gemisch wird jeweils 15 min bei 0 °C und RT gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser (250 ml) aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 3:1 → 2:1) gereinigt. Produkt **149** (7.5 g, 26 mmol, 76%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

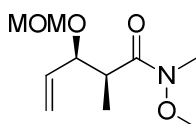
$R_f = 0.21$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +59.2$ (*c* = 1.0, CHCl₃) [Lit.: +92.6 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂)]; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.27-7.37 (m, 2H, Ph), 7.18-7.23 (m, 2H, Ph), 5.86 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 10.6, 5.4 Hz, H-4), 5.36 (ddd, 1H, *J* = 17.2, 1.5, 1.4 Hz, H-5_a), 5.23 (ddd, 1H, *J* = 10.6, 1.4, 1.4 Hz, H-5_b), 4.68-4.75 (m, 1H, H-9), 4.49-4.54 (m, 1H, H-3), 4.17-4.26 (m, 2H, H-8), 3.88 (qd, 1H, *J* = 6.9, 3.5 Hz, H-2), 3.26 (dd, 1H, *J* = 13.5, 3.2 Hz, H-10_a), 2.86 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz, OH), 2.80 (dd, 1H, *J* = 13.5, 9.4 Hz, H-10_b), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-6) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 176.8 (q, C-1), 153.2 (q, C-7), 137.4 (t, C-4), 135.1 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 116.5 (s, C-5), 72.7 (t, C-3), 66.4 (s, C-8), 55.3 (t, C-9), 42.6 (t, C-2), 37.9 (s, C-10), 11.1 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₆H₁₉NaO₄: 312.1212 [M + Na]⁺, gefunden: 312.1215 [M + Na]⁺. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁸⁸

⁸⁸ D.A. Evans, J.R. Gage, J.L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.

(2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpent-4-enamid (150)**150**

N,O-Dimethylhydroxylamin hydrochlorid (6.2 g, 63.2 mmol, 10.7 Äq.) wird in THF (10 ml) suspendiert und auf -30 °C gekühlt. AlMe_3 (32 ml, $c = 2 \text{ mol/l}$ in Hexan, 63.2 mmol, 10.7 Äq.) wird über 30 min langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und 25 min gerührt. Die Lösung wird auf -10 °C gekühlt. Alkohol **149** (1.7 g, 5.9 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (25 ml) gelöst und über 10 min zugetropft. Die Reaktion wird bei 0 °C 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird langsam in eine Lösung aus Na-K-Tartrat-Lösung (165 ml), NaHCO_3 -Lösung (90 ml) und EE (265 ml) überführt und 1 h bei 0 °C und 45 min bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 2:1) gereinigt und ergibt Weinrebamid **150** (472 mg, 2.7 mmol, 46%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.33$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +31.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3) [Lit.: +46.3 ($c = 1.4$, CH_2Cl_2)]; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$): δ 5.81 (ddd, 1H, $J = 17.1, 10.7, 5.1 \text{ Hz}$, H-4), 5.35 (d, 1H, $J = 17.1 \text{ Hz}$, H-5_a), 5.20 (d, 1H, $J = 10.7 \text{ Hz}$, H-5_b), 4.42-4.47 (m, 1H, H-3), 3.77-3.82 (m, 1H, H-2), 3.71 (s, 3H, H-8), 3.20 (s, 3H, H-7), 2.95 (brs, 1H, OH), 1.17 (d, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, H-6) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16 \text{ ppm}$): δ 177.9 (q, C-1), 137.9 (t, C-4), 115.9 (s, C-5), 72.6 (t, C-3), 61.7 (p, C-8), 39.4 (t, C-2), 31.9 (p, C-7), 10.7 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NaNO}_3$: 196.0950 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 196.0955 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁸⁹

(2*S*,3*R*)-*N*-Methoxy-3-(methoxymethoxy)-*N*,2-dimethylpent-4-enamid (151)**151**

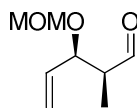
Alkohol **150** (150 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.01 ml, 12.1 mmol, 14.0 Äq.) und MOMCl (0.46 ml, 6.1 mmol, 7.0 Äq.) werden hinzugefügt und die Reaktionslösung 8 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch

⁸⁹ J.-A. Funel, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4555–4558.

Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 \rightarrow 2:1) gereinigt und ergibt Alkohol **151** (172 mg, 0.8 mmol, 91%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.33$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -80.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 5.75 (ddd, 1H, $J = 16.6, 9.5, 7.8$ Hz, H-4), 5.25 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, H-5_a), 5.22 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-5_b), 4.70 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.54 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.16 (dd, 1H, $J = 8.0, 7.8$ Hz, H-3), 3.68 (s, 3H, H-8), 3.38 (s, 3H, MOM), 3.16 (s, 4H, H-2 + H-7), 1.24 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 175.3 (q, C-1), 136.3 (t, C-4), 118.9 (s, C-5), 94.1 (s, MOM), 79.1 (t, C-3), 61.6 (p, C-8), 55.8 (p, MOM), 40.6 (t, C-2), 32.2 (p, C-7), 14.3 (p, C-6) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NaO}_4\text{N}$: 240.1212 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 240.1212 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2*S*,3*R*)-3-(Methoxymethoxy)-2-methylpent-4-enal (**152**)



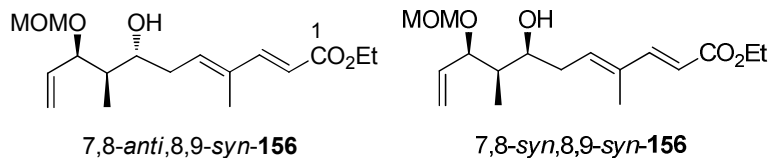
152

Weinrebamid **151** (144 mg, 0.7 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (1.11 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 1.3 mmol, 2.0 Äq.) wird langsam zugetropft und die Lösung 1.5 h bei -78 °C gerührt. Weiteres DIBAL-H (0.65 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 0.8 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und 2 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und nach der Zugabe von Na-K-Tartrat-Lösung 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt und Aldehyd **152** (85 mg, 0.5 mmol, 81%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.64$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 9.78 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-1), 5.75 (ddd, 1H, $J = 16.6, 12.1, 7.5$ Hz, H-4), 5.32 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, H-5_a), 5.32 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz, H-5_b), 4.71 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.53 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.46 (dd, 1H, $J = 7.5, 4.4$ Hz, H-3), 3.35 (s, 3H, MOM), 2.53-2.61 (m, 1H, H-2), 1.13 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 203.6 (t, C-1), 135.1 (t, C-4), 119.3 (s, C-5), 94.1 (s, MOM), 55.9 (p, MOM), 50.9 (t, C-3), 8.7 (p, C-6) ppm.

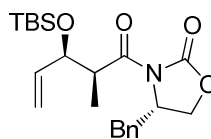
(2E,4E,7R,8R,9R)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethylundeca-2,4,10-trienoat (7,8-anti,8,9-syn-156) und

(2E,4E,7S,8R,9R)-Ethyl-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethylundeca-2,4,10-trienoate (7,8-syn,8,9-syn-156)



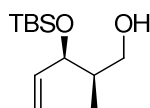
Aldehyd **152** (76 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (148 mg, 1.0 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Aldolprodukte **7,8-anti,8,9-syn-156** und **7,8-syn,8,9-syn-156** (*d.r.*: 1:1, 138 mg, 0.4 mmol, 91%) werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.16 (PE:EE = 10:1); Diastereomere werden nicht getrennt; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , CHCl_3 = 7.26 ppm): δ 7.36 (d, 1H, J = 15.4 Hz, H-3₁), 7.32 (d, 1H, J = 15.4 Hz, H-3₂), 6.08 (dd, 1H, J = 7.2, 7.2 Hz, H-5₁), 5.92 (dd, 1H, J = 7.3, 7.3 Hz, H-5₂), 5.81 (d, 1H, J = 15.4 Hz, H-2₁), 5.80 (d, 1H, J = 15.4 Hz, H-2₂), 5.69-5.83 (m, 2H, H-10_{1,2}), 5.27 (d, 2H, J = 9.6 Hz, H-11_{a,1,2}), 5.25 (d, 2H, J = 17.4 Hz, H-11_{b,1,2}), 4.70 (d, 1H, J = 6.8 Hz, MOM_{a,1}), 4.66 (d, 1H, J = 6.5 Hz, MOM_{b,1}), 4.58 (d, 1H, J = 6.5 Hz, MOM_{b,2}), 4.54 (d, 1H, J = 6.8 Hz, MOM_{a,2}), 4.33 (dd, 1H, J = 6.8, 3.1 Hz, H-9₁), 4.17-4.21 (m, 1H, H-9₂), 4.20 (q, 4H, J = 7.2 Hz, H-14_{1,2}), 3.93-3.99 (m, 1H, H-7₂), 3.67-3.75 (m, 1H, H-7₁), 3.54 (s, 1H, OH₁), 3.40 (s, 3H, MOM₁), 3.39 (s, 3H, MOM₂), 2.72 (s, 1H, OH₂), 2.43-2.54 (m, 2H, H-6_{a,1,2}), 2.31-2.41 (m, 2H, H-6_{b,1,2}), 1.80 (s, 6H, H-12_{1,2}), 1.61-1.69 (m, 1H, H-8₂), 1.29 (t, 6H, J = 7.2 Hz, H-15_{1,2}), 1.01 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-13₂), 0.87 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-13₁) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1₁), 167.6 (q, C-1₂), 149.6 (t, C-3₁), 149.3 (t, C-3₂), 138.3 (t, C-5₁), 137.8 (t, C-5₂), 136.3 (t, C-10₁), 135.4 (t, C-10₂), 134.7 (q, C-4₁), 134.4 (q, C-4₂), 118.6 (s, C-11₁), 118.2 (s, C-11₂), 116.3 (t, C-2₁), 115.9 (t, C-2₂), 94.8 (s, MOM), 94.0 (s, MOM), 81.7 (t, C-9₁), 79.9 (t, C-9₂), 73.9 (t, C-7₁), 73.0 (t, C-7₂), 60.4 (s, C-14₁), 60.3 (s, C-14₂), 56.1 (p, MOM), 42.4 (t, C-8₁), 41.8 (t, C-8₂), 34.5 (s, C-6₁), 34.2 (s, C-6₂), 14.5 (p, C-15_{1,2}), 12.6 (p, C-12₁), 12.6 (p, C-12₂), 11.9 (p, C-13₁), 6.9 (p, C-13₂) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_5$: 335.1834 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 335.1832 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(S)-4-Benzyl-3-[(2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-enyl]oxazolidin-2-on (153)**153**

(S)-Evans-Aldolprodukt **149** (2.5 g, 8.6 mmol, 1.5 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (180 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (3 ml, 25.8 mmol, 3.0 Äq.) und TBSOTf (3 ml, 13.1 mmol, 1.5 Äq.) werden hinzugefügt und die Reaktion bei 0 °C 2 h und bei RT 1.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung (*c* = 1 mol/l) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt und Produkt **153** (2.5 g, 6.2 mmol, 72%) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.76$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +51.5$ (*c* = 1.0, CHCl₃); Smp. = 42 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 5.85 (ddd, 1H, *J* = 17.1, 10.3, 6.3 Hz, H-4), 5.20 (d, 1H, *J* = 17.1 Hz, H-5_a), 5.11 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz, H-5_b), 4.60 (dddd, 1H, *J* = 8.0, 6.4, 6.4, 3.2 Hz, H-9), 4.33 (dd, 1H, *J* = 6.4, 6.3 Hz, H-3), 4.09-4.19 (m, 2H, H-8), 3.98 (qd, 1H, *J* = 6.7, 6.4 Hz, H-2), 3.28 (dd, 1H, *J* = 13.3, 3.2 Hz, H-10_a), 2.77 (dd, 1H, *J* = 13.3, 8.0 Hz, H-10_b), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-6), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 174.8 (q, C-1), 153.4 (q, C-7), 139.4 (t, C-4), 135.5 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.5 (q, Ph), 115.9 (s, C-5), 75.3 (t, C-3), 66.1 (s, C-8), 55.8 (t, C-9), 44.2 (t, C-2), 37.9 (s, C-10), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 12.6 (p, C-6), -4.3 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₂H₃₃NaNO₄Si: 426.2077 [M + Na]⁺, gefunden: 426.2086 [M + Na]⁺.

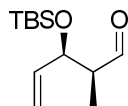
(2R,3R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-en-1-ol (154)**154**

Oxazolidinon **153** (1.46 g, 3.3 mmol, 1 Äq.) wird in Et₂O (70 ml) gelöst und LiBH₄ (158 mg, 7.3 mmol, 2 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über

MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1) gereinigt und Alkohol **154** (592 mg, 2.6 mmol, 71%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.42$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +10.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 5.88 (ddd, 1H, $J = 17.1, 10.6, 5.8$ Hz, H-4), 5.23 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H-5_a), 5.19 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-5_b), 4.25 (dd, 1H, $J = 5.8, 4.6$ Hz, H-3), 3.65 (dd, 1H, $J = 10.7, 8.9$ Hz, H-1_a), 3.49 (dd, 1H, $J = 10.7, 4.3$ Hz, H-1_b), 2.77 (brs, 1H, OH), 1.95-2.05 (m, 1H, H-2), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.81 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 137.8 (t, C-4), 116.1 (s, C-5), 77.6 (t, C-3), 65.9 (s, C-1), 41.0 (t, C-2), 26.0 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 12.5 (p, C-6), -4.3 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₂₆NaO₂Si: 253.1600 [M + Na]⁺, gefunden: 253.1602 [M + Na]⁺.

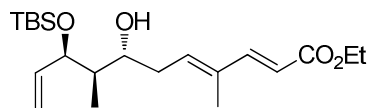
(2S,3R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-enal (155)



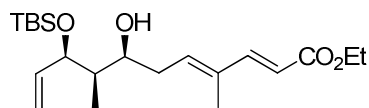
155

Alkohol **154** (110 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (3.5 ml) gelöst, NaHCO₃ (30 mg) und DESS-MARTIN-Periodinan (243 mg, 0.6 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die Suspension wird 1 h bei RT gerührt, die Reaktion durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt und ergibt Aldehyd **155** (83 mg, 0.4 mmol, 77%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.69$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +20.0$ ($c = 0.2$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 9.76 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, H-1), 5.82 (ddd, 1H, $J = 16.9, 10.6, 6.0$ Hz, H-4), 5.25 (ddd, 1H, $J = 16.9, 1.2, 1.2$ Hz, H-5_a), 5.17 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-5_b), 4.53 (dd, 1H, $J = 6.0, 4.5$ Hz, H-3), 2.47 (qdd, 1H, $J = 6.9, 4.5, 1.2$ Hz, H-2), 1.07 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-6), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.03 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 204.8 (t, C-1), 138.5 (t, C-4), 116.1 (s, C-5), 73.7 (t, C-3), 52.6 (t, C-2), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 8.4 (p, C-6), -4.1 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

(2E,4E,7R,8R,9R)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4,10-trienoat (7,8-anti,8,9-syn-157) und**(2E,4E,7S,8R,9R)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4,10-trienoat (7,8-syn,8,9-syn-157)**

7,8-anti,8,9-syn-157



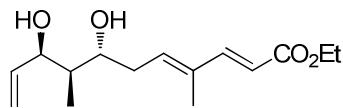
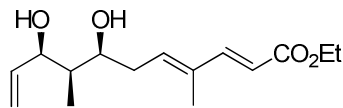
7,8-syn,8,9-syn-157

Aldehyd **155** (72 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (97 mg, 0.6 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Aldolprodukte 7,8-syn,8,9-syn-**157** und 7,8-anti,8,9-syn-**157** [*d.r.*: 1.7:1 (7,8-syn,8,9-syn:7,8-anti,8,9-syn), 108 mg, 0.3 mmol, 90%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.3$ (PE:EE = 10:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NaO}_2\text{Si}$: 405.2437 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 405.2433 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7,8-syn,8,9-syn-**157**: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 5.88-5.93 (m, 1H, H-5), 5.84-95 (m, 1H, H-10), 5.80 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 5.20 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, H-11_a), 5.13 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H-11_b), 4.21-4.32 (m, 1H, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.94-4.00 (m, 1H, H-7), 2.65 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, OH), 2.39-2.50 (m, 1H, H-6_a), 2.26-2.38 (m, 1H, H-6_b), 1.79 (s, 3H, H-12), 1.52-1.61 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.96 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 140.0 (t, C-10), 138.1 (t, C-5), 134.6 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 115.5 (s, C-11), 78.7 (t, C-9), 73.6 (t, C-7), 60.3 (s, C-14), 43.3 (t, C-8), 34.6 (s, C-6), 26.0 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 6.9 (p, C-13), -3.7 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm.

7,8-anti,8,9-syn-**157**: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.36 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, H-3), 6.09 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, H-5), 5.84-95 (m, 1H, H-10), 5.79 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, H-2), 5.24 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, H-11_a), 5.21 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-11_b), 4.21-4.32 (m, 1H, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.69-3.77 (m, 1H, H-7), 2.39-2.50 (m, 1H, H-6_a), 2.26-2.38 (m, 1H, H-6_b), 1.74-1.85 (m, 4H, H-12 + H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.79 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.7 (t, C-3), 138.3 (t, C-10), 136.8 (t, C-5), 134.3 (q, C-4), 116.7 (t, C-2), 115.8 (s, C-11), 78.7 (t, C-9), 73.2 (t, C-7), 60.3 (s, C-14), 43.4 (t, C-8), 34.6 (s, C-6), 26.0 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 13.2 (p, C-13), 12.6 (p, C-12), -4.4 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm.

(2E,4E,7R,8R,9R)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4,10-trienoat**(7,8-anti,8,9-syn-157a) und****(2E,4E,7S,8R,9R)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4,10-trienoat****(7,8-syn,8,9-syn-157a)****7,8-anti,8,9-syn-157a****7,8-syn,8,9-syn-157a**

Ein Gemisch der Alkohole **7,8-anti,8,9-syn-157** und **7,8-syn,8,9-syn-157** [*d.r.*: 1.7:1 (7,8-syn,8,9-syn:7,8-anti,8,9-syn), 107 mg, 280 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$] wird in THF (6 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (133 mg, 400 μmol , 1.5 $\text{\AA}q.$) wird in THF (2 ml) gelöst und langsam zugegeben. Die Lösung wird 1 h bei 0 °C und 10 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 \rightarrow 2:1) gibt Diole **7,8-syn,8,9-syn-157a** und **7,8-anti,8,9-syn-157a** [*d.r.*: ~2:1 (7,8-syn,8,9-syn:7,8-anti,8,9-syn), 66 mg, 250 μmol , 88%] als farblose Flüssigkeit.

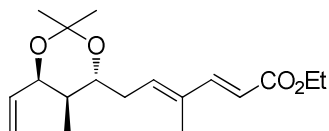
$R_f = 0.25$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₅H₂₄NaO₄: 291.1572 [M + Na]⁺, gefunden: 291.1567 [M + Na]⁺.

7,8-syn,8,9-syn-157a: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.31 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.83-5.93 (m, 2H, H-5 + H-10), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.26 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H-11_a), 5.16 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-11_b), 4.37-4.43 (m, 1H, H-9), 4.19 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.99-4.05 (m, 1H, H-7), 3.10 (brs, 1H, OH), 2.42-2.55 (m, 1H, H-6_a), 2.30-2.39 (m, 1H, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.57-1.65 (m, 1H, H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.93 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 139.6 (t, C-10), 137.5 (t, C-5), 134.9 (q, C-4), 116.4 (t, C-2), 114.9 (s, C-11), 77.4 (t, C-9), 75.5 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 41.2 (t, C-8), 34.8 (s, C-6), 14.4 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 5.1 (p, C-13) ppm.

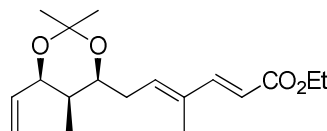
7,8-anti,8,9-syn-157a: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.96-6.02 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.83-5.95 (m, 1H, H-10), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.28 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H-11_a), 5.20 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-11_b), 4.37-4.43 (m, 1H, H-9), 4.19 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.72-3.78 (m, 1H, H-7), 2.77 (brs, 1H, OH), 2.42-2.55 (m, 2H, H-6), 1.75-1.84 (m, 4H, H-12 + H-8), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.89 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 138.3 (t, C-10), 137.4 (t, C-5), 135.2 (q, C-4), 116.3 (t, C-2),

115.7 (s, C-11), 74.9 (t, C-9), 74.4 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 42.1 (t, C-8), 35.0 (s, C-6), 14.4 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 12.2 (p, C-13) ppm.

Acetonide 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**49** und 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**49**



7,8-*anti*,8,9-*syn*-**49**



7,8-*syn*,8,9-*syn*-**49**

Ein Gemisch der Diole 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**157a** und 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**157a** [*d.r.*: ~2:1 (7,8-*syn*,8,9-*syn*:7,8-*anti*,8,9-*syn*), 33 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq] wird in CH₂Cl₂ (7.5 ml) gelöst. 2,2-Dimethoxypropan (1.4 ml) und PPTS (3 mg, katalytisch) werden hinzugefügt und die Reaktionslösung 75 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Diole 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**49** und 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**49** [*d.r.*: ~1.8:1 (7,8-*syn*,8,9-*syn*:7,8-*anti*,8,9-*syn*), 38 mg, 0.12 mmol, 99%) werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

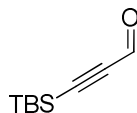
$R_f = 0.82$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₈H₂₈NaO₄: 331.1885 [M + Na]⁺, gefunden: 331.1888 [M + Na]⁺.

7,8-*syn*,8,9-*syn*-**49**: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.32 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.86 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.73-5.83 (m, 1H, H-10), 5.25 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, H-11_a), 5.16 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-11_b), 4.44-4.48 (m, 1H, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 4.02 (ddd, 1H, $J = 7.1, 7.1, 2.1$ Hz, H-7), 2.37-2.52 (m, 1H, H-6_a), 2.26-2.36 (m, 1H, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.42-1.50 (m, 4H, H-8 + H-17_a), 1.44 (s, 3H, H-17_b), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.87 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 137.4 (t, C-5), 137.0 (t, C-10), 134.6 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 115.4 (s, C-11), 99.3 (q, C-16), 74.2 (t, C-9), 72.5 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 35.7 (t, C-8), 32.6 (s, C-6), 30.1 (p, C-17_a), 19.8 (p, C-17_b), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 5.4 (p, C-13) ppm.

7,8-*anti*,8,9-*syn*-**49**: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.98 (dd, 1H, $J = 6.8, 6.5$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.73-5.83 (m, 1H, H-10), 5.25 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, H-11_a), 5.16 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-11_b), 4.42 (dd, 1H, $J = 5.8, 5.8$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.40 (ddd, 1H, $J = 8.0, 8.0, 4.3$ Hz, H-7), 2.37-2.52 (m, 1H, H-6_a), 2.26-2.36 (m, 1H, H-6_b), 1.72-1.81 (m, 4H, H-12 + H-8), 1.36 (s, 6H, H-17), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.84 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.0 (t, C-5), 135.8 (t, C-10), 134.3 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 115.9 (s, C-11), 100.9 (q, C-16), 74.2 (t,

C-7), 70.8 (t, C-9), 60.4 (s, C-14), 40.4 (t, C-8), 33.8 (s, C-6), 25.3 (p, C-17_a), 24.1 (p, C-17_b), 14.5 (p, C-15), 12.8 (p, C-13), 12.6 (p, C-12) ppm.

3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)propionaldehyd (**160**)

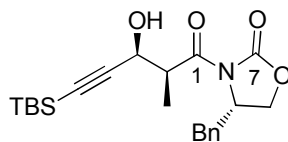


160

TBS-Acetylen (**158**) (2.1 ml, 11.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (25 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. *n*-BuLi (4.7 ml, *c* = 2.5 mol/l in Hexan, 11.8 mmol, 1.1 Äq.) wird langsam zugetropft und die Lösung je 20 min bei 0 °C und RT gerührt. Die Lösung wird wieder auf 0 °C gekühlt und DMF (**159**) (0.9 ml, 11.8 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die Lösung wird über 20 min auf RT erwärmt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird wieder auf 0 °C abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe einer H₂SO₄-Lösung (20 ml, 5%ig) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, das Produkt per Vakuumdestillation gereinigt (13 mbar, 66 °C) und Aldehyd **160** (1.37 g, 8.1 mmol, 72%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 9.18 (s, 1H, H-1), 0.97 (s, 9H, TBS), 0.20 (s, 6H, TBS) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 176.8 (t, C-1), 103.2 (q, C-2), 102.1 (q, C-3), 26.1 (p, TBS), 16.7 (q, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm; Die gemessenen NMR-Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁴⁸

(*S*)-9-Benzyl-3-[(2*S*,3*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3-hydroxy-2-methylpent-4-ynoyl]-oxazolidin-2-on (**161**)



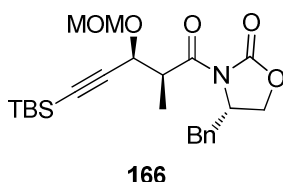
161

Propioniertes (*S*)-EVANS-Auxiliar **67** (12.9 g, 55 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (205 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Et₃N (8.6 ml, 61 mmol, 1.1 Äq.) wird hinzugefügt und *n*-Bu₂BOTf (61.0 ml, *c* = 1 mol/l in CH₂Cl₂, 61 mmol, 1.1 Äq.) über 30 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird jeweils 1 h bei -78 °C und 0 °C gerührt. Die Lösung wird wieder auf -78 °C gekühlt. Aldehyd **160** (10.2 g, 61 mmol, 1.1 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst und über 20 min zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei -78 °C und über Nacht bei 0 °C

gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (660 ml), NaOAc (36 g) und H₂O₂-Lösung (40 ml, 30%ig) beendet und das Gemisch 2 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung (*c* = 1 mol/l) und NaCl-Lösung gewaschen. Sie werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Das Aldolprodukt **161** wird als farbloser Feststoff erhalten (19.7 g, 49 mmol, 89%).²⁶

$R_f = 0.64$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +55.6$ (*c* = 1.0, CHCl₃); Smp. = 113 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.27-7.37 (m, 3H, Ph), 7.18-7.22 (m, 2H, Ph), 4.73 (dd, 1H, *J* = 4.8, 4.7 Hz, H-3), 4.65-4.75 (m, 1H, H-9), 4.18-4.26 (m, 2H, H-8), 3.96 (qd, 1H, *J* = 6.9, 4.7 Hz, H-2), 3.24 (dd, 1H, *J* = 13.5, 3.2 Hz, H-10_a), 2.81 (dd, 1H, *J* = 13.5, 9.4 Hz, H-10_b), 2.77 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, OH), 1.42 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-6), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 175.5 (q, C-1), 153.0 (q, C-7), 135.1 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.2 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 104.5 (q, C-4), 89.0 (q, C-5), 66.4 (s, C-8), 63.9 (t, C-3), 55.2 (t, C-9), 44.2 (t, C-2), 37.9 (s, C-10), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 12.4 (p, C-6), -4.6 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₂H₃₁NNaO₄Si: 424.1920 [M + Na]⁺, gefunden: 424.1938 [M + Na]⁺.

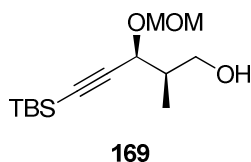
(S)-9-Benzyl-3-[(2S,3S)-5-(tert-butylidimethylsilyl)-3-(methoxymethoxy)-2-methylpent-4-ynoyl]oxazolidin-2-on (166)



Alkohol **161** (1.0 g, 3.1 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (50 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. ⁱPr₂NEt (5.1 ml, 30.7 mmol, 10.0 Äq.) wird zugegeben und die Lösung 30 min bei 0 °C gerührt. MOMCl (1.2 ml, 15.4 mmol, 5.0 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktion bei RT 2 d gerührt. ⁱPr₂NEt (5.1 ml, 30.7 mmol, 10.0 Äq.) und MOMCl (1.2 ml, 15.4 mmol, 5.0 Äq.) werden hinzugefügt und die Reaktion wird bei RT 4 d gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 → 10:1) gereinigt und gibt Alkohol **166** (1.1 g, 2.4 mmol, 78%) als farblosen Feststoff.

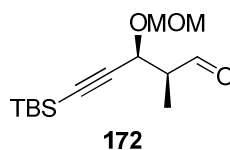
$R_f = 0.68$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -36.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Smp. = 109 °C; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.27-7.36 (m, 3H, Ph), 7.19-7.23 (m, 2H, Ph), 4.95 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.62-4.69 (m, 1H, H-9), 4.61 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.58 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-3), 4.13-4.23 (m, 3H, H-2 + H-8), 3.37 (s, 3H, MOM), 3.28 (dd, 1H, $J = 13.4, 3.2$ Hz, H-10_a), 2.80 (dd, 1H, $J = 13.4, 9.6$ Hz, H-10_b), 1.38 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 173.4 (q, C-1), 153.1 (q, C-7), 135.4 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 102.9 (q, C-4), 94.3 (s, MOM), 90.0 (q, C-5), 67.3 (t, C-3), 66.2 (s, C-8), 56.0 (p, MOM), 55.7 (t, C-9), 43.2 (t, C-2), 37.9 (s, C-10), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 13.6 (p, C-6), -4.6 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NNaO}_5\text{Si}$: 468.2182 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 468.2180 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2R,3S)-5-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-(methoxymethoxy)-2-methylpent-4-yn-1-ol (169)



(S)-EVANS-Aldol-Produkt **166** (2.14 g, 4.8 mmol, 1.0 Äq.) wird in Et_2O (100 ml) gelöst, auf 0 °C gekühlt und H_2O (0.1 ml, 4.8 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. LiBH_4 (250 mg, 11.5 mmol, 2.9 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktionslösung 1 h bei 0 °C und 75 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1) gereinigt. Alkohol **169** wird als farblose Flüssigkeit (1.16 mg, 4.3 mmol, 89%) erhalten.

$R_f = 0.49$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -167.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.97 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.60 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.48 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-3), 3.81 (ddd, 1H, $J = 11.3, 7.4, 4.2$ Hz, H-1_a), 3.60 (ddd, 1H, $J = 11.3, 7.2, 4.3$ Hz, H-1_b), 3.39 (s, 3H, MOM), 2.32 (dd, 1H, $J = 7.2, 4.2$ Hz, OH), 2.04-2.15 (m, 1H, H-2), 1.01 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 102.9 (q, C-4), 94.3 (s, MOM), 90.7 (q, C-5), 69.7 (t, C-3), 65.5 (s, C-1), 56.0 (p, MOM), 40.0 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 12.9 (p, C-6), -4.5 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{Si}$: 295.1705 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 295.1707 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

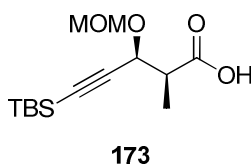
(2*S*,3*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3-(methoxymethoxy)-2-methylpent-4-ynal (172)

Alkohol **169** (20 mg, 0.1 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (1.5 ml) gelöst. NaHCO₃ (5 mg) und DESS-MARTIN-Periodinan (41 mg, 0.1 mmol, 1.3 Äq.) werden hinzugefügt und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit Na₂SO₃/NaHCO₃-Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt und Aldehyd **172** (20 mg, 0.1 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.63$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -124.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 9.80 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz, H-1), 4.99 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.78 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H-3), 4.59 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 3.36 (s, 3H, MOM), 2.64 (qdd, 1H, $J = 7.0, 5.4, 0.9$ Hz, H-2), 1.25 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-6), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 202.8 (t, C-1), 101.8 (q, C-4), 94.2 (s, MOM), 91.8 (q, C-5), 66.1 (t, C-3), 56.1 (p, MOM), 50.4 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 9.6 (p, C-6), -4.6 (p, TBS) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₄H₂₆NaO₃Si: 293.1549 [M + Na]⁺, gefunden: 293.1544 [M + Na]⁺.

(2*S*,3*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3-(methoxymethoxy)-2-methylpent-4-ynsäure (173)

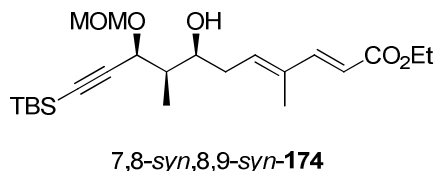
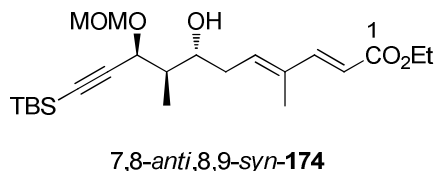
(Nebenprodukt während Optimierung der DMP-Oxidation)



$R_f = 0.25$ (PE:EE = 5:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 4.96 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.75 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz, H-3), 4.60 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 3.36 (s, 3H, MOM), 2.83 (qd, 1H, $J = 7.1, 4.7$ Hz, H-2), 1.34 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-6), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 178.0 (q, C-1), 102.1 (q, C-4), 94.3 (s, MOM), 90.8 (q, C-5), 66.7 (t, C-3), 56.0 (p, MOM), 44.6 (t, C-2), 26.1 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 11.4 (p, C-6), -4.6 (p, TBS) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₄H₂₅O₄Si: 285.1522 [M - H]⁻, gefunden: 285.1521 [M - H]⁻.

(2E,4E,7R,8R,9S)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-anti,8,9-syn-174) und

(2E,4E,7S,8R,9S)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-syn,8,9-syn-174)



Aldehyd **172** (33 mg, 120 μmol , 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (37 mg, 240 μmol , 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Die Aldolprodukte **7,8-anti,8,9-syn-174** und **7,8-syn,8,9-syn-174** [*d.r.*: 1.4:1 (7,8-anti,8,9-syn:7,8-syn,8,9-syn), 41 mg, 97 μmol , 80%] werden als gelbe Flüssigkeit erhalten.

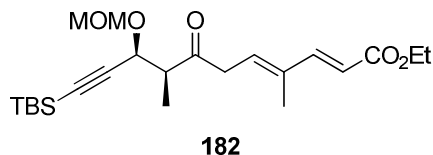
$R_f = 0.32$ (PE:EE = 5:1); Die Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NaO}_5\text{Si}$: 447.2543 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 447.2536 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7,8-anti,8,9-syn-174: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.06 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.96 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.63 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-9), 4.61 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.85-3.93 (m, 1H, H-7), 3.40 (s, 3H, MOM), 3.06 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, OH), 2.44-2.55 (m, 1H, H-6_a), 2.30-2.42 (m, 1H, H-6_b), 1.80-1.92 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 1.02 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 137.8 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 102.7 (q, C-10), 94.5 (s, MOM), 91.0 (q, C-11), 72.8 (t, C-7), 69.5 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 56.2 (p, MOM), 42.7 (t, C-8), 34.1 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.7 (p, C-13), 12.6 (p, C-12), -4.5 (p, TBS) ppm.

7,8-syn,8,9-syn-174: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.36 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.94 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.00 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.60 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.44 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 4.04-4.10 (m, 1H, H-7), 3.38 (s, 3H, MOM), 2.70 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, OH), 2.44-2.55 (m, 1H, H-6_a), 2.30-2.42 (m, 1H, H-6_b), 1.80-1.92 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 1.11 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 137.8 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 116.3 (t, C-2), 103.3 (q, C-10), 94.2 (s, MOM), 91.3 (q, C-11), 72.8 (t, C-7), 70.1 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 56.2 (p, MOM), 41.9 (t,

C-8), 34.5 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 8.3 (p, C-13), -4.5 (p, TBS) ppm.

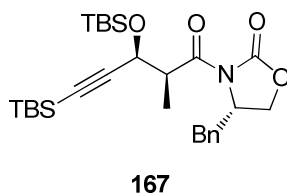
(2E,4E,8S,9S)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethyl-7-oxoundeca-2,4-dien-10-ynoat (182)



Alkohol **174** (30 mg, 70 μ mol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (1.5 ml) gelöst und DESS-MARTIN-Periodinan (47 mg, 0.1 mmol, 1.6 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 35 min bei RT gerührt und die Reaktion durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet. Nach dem Rühren für 1 h werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt **182** (quantitative Umsetzung) wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$R_f = 0.5$ (PE:EE = 5:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.36 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.10 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.84 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.95 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.59 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.57 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.47-3.52 (pt, 1H, H-6), 3.36 (s, 3H, MOM), 2.89 (qd, 1H, $J = 6.8, 6.4$ Hz, H-8), 1.78 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 1.26 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 6H, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NaO}_5\text{Si}$: 445.2386 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 445.2386 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(S)-9-Benzyl-3-[(2S,3S)-5-(tert-butyldimethylsilyl)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-ynoyl]oxazolidin-2-on (167)

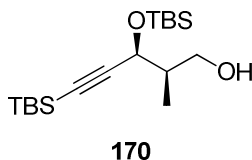


Alkohol **161** (8.2 g, 20 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (300 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (11.7 ml, 101 mmol, 5.0 Äq.) und TBSOTf (11.6 ml, 50 mmol, 2.5 Äq.) werden hinzugefügt und die Reaktionslösung 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl -Lösung ($c = 1$ mol/l)

gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Produkt **167** wird als farbloser Feststoff (10.0 g, 19 mmol, 95%) erhalten.

$R_f = 0.67$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +22.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Smp. = 91 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.28-7.42 (m, 3H, Ph), 7.16-7.22 (m, 2H, Ph), 4.58-4.65 (m, 1H, H-9), 4.58 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-3), 4.05-4.20 (m, 3H, H-2 + H-8), 3.27 (dd, 1H, $J = 13.5$, 3.2 Hz, H-10_a), 2.80 (dd, 1H, $J = 13.5$, 9.4 Hz, H-10_b), 1.31 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.15 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 174.0 (q, C-1), 153.1 (q, C-7), 135.4 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.1 (t, Ph), 127.5 (t, Ph), 106.4 (q, C-4), 88.2 (q, C-5), 66.2 (s, C-8), 64.9 (t, C-3), 55.7 (t, C-9), 45.5 (p, C-2), 37.9 (s, C-10), 26.2 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.6 (q, TBS), 13.7 (p, C-6), -4.4 (p, TBS), -4.7 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NNaO}_4\text{Si}_2$: 538.2785 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 538.2786 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2R,3S)-5-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-yn-1-ol (170)

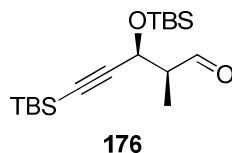


Alkohol **167** (1.2 g, 2.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in Et_2O (46 ml) gelöst, auf 0 °C gekühlt und H_2O (0.04 ml, 2.3 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. LiBH_4 (250 mg, 11.5 mmol, 5.0 Äq.) wird hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 0 °C gerührt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und 3 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Der Alkohol **170** wird als farblose Flüssigkeit (591 mg, 1.7 mmol, 75%) erhalten.

$R_f = 0.58$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -45.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.49 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-3), 3.81-3.88 (m, 1H, H-1_a), 3.52-3.59 (m, 1H, H-1_b), 2.72 (brs, 1H, OH), 1.98-2.09 (m, 1H, H-2), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.92 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.16 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 105.7 (q, C-4), 89.4 (q, C-5), 67.9 (t, C-3), 65.9 (s, C-1), 41.4 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 16.6 (q, TBS),

12.8 (p, C-6), -4.4 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{18}H_{38}NaO_2Si_2$: 365.2308 $[M + Na]^+$, gefunden: 365.2305 $[M + Na]^+$.

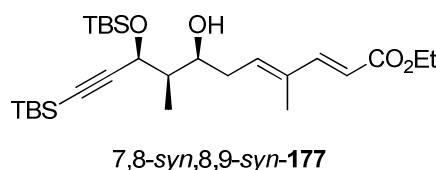
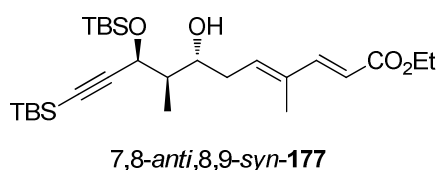
(2*S*,3*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-ynal (176)



Alkohol **170** (478 mg, 1.4 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (28 ml) gelöst und $NaHCO_3$ (100 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (890 mg, 2.1 mmol, 1.5 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktionslösung 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $Na_2S_2O_3$ -Lösung beendet und die Suspension 1.5 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Aldehyd **176** (416 mg, 1.2 mg, 87%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.56$ (PE:EE = 20:1); $[\alpha]_D^{20} = -33.2$ ($c = 0.4$ in $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 9.79 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz, H-1), 4.71 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-3), 2.50-2.58 (m, 1H, H-2), 1.19 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.16 (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 203.7 (t, C-1), 105.3 (q, C-4), 89.9 (q, C-5), 63.8 (t, C-3), 52.6 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 16.6 (q, TBS), 9.3 (p, C-6), -4.3 (p, TBS), -4.7 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{18}H_{36}NaO_2Si_2$: 363.2152 $[M + Na]^+$, gefunden: 363.2148 $[M + Na]^+$.

(2*E*,4*E*,7*R*,8*R*,9*S*)-Ethyl-11-(*tert*-butyldimethylsilyl)-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-*anti*,8,9-*syn*-177) und (2*E*,4*E*,7*S*,8*R*,9*S*)-Ethyl-11-(*tert*-butyldimethylsilyl)-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-*syn*,8,9-*syn*-177)



Aldehyd **176** (401 mg, 1.2 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (364 mg, 2.36 mmol, 2.0 Äq.) unter den oben angegebenen Standardbedingungen über Nacht bei -78 °C umgesetzt. Das

Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 → 10:1) gereinigt. Die Aldolprodukte *7,8-anti,8,9-syn-177* und *7,8-syn,8,9-syn-177* [*d.r.*: 3.4:1 (*7,8-anti,8,9-syn*:*7,8-syn,8,9-syn*), 466 mg, 0.94 mmol, 80%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.38$ (PE:EE = 10:1); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{27}H_{50}NaO_4Si_2$: 517.3145 $[M + Na]^+$, gefunden: 517.3140 $[M + Na]^+$.

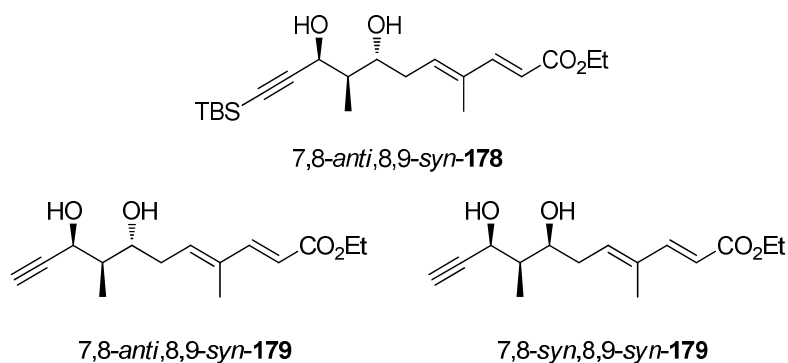
7,8-anti,8,9-syn-177: $[\alpha]_D^{20} = -8.0$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.37 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.09 (dd, 1H, $J = 7.2, 5.8$ Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.58 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.95-4.01 (m, 1H, H-7), 3.81 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, OH), 2.47 (ddd, 1H, $J = 15.5, 5.8, 4.7$ Hz, H-6_a), 2.36 (ddd, 1H, $J = 15.5, 7.6, 7.2$ Hz, H-6_b), 1.77-1.88 (m, 1H, H-8), 1.79 (s, 3H, H-12), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 0.91-0.95 (m, 12H, TBS + H-13), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 3H, TBS), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.6 (t, C-3), 138.1 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 115.8 (t, C-2), 105.1 (q, C10), 90.0 (q, C-11), 73.2 (t, C-7), 68.3 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 43.7 (t, C-8), 34.3 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.9 (p, C-13), 12.6 (p, C-12), -4.4 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm.

7,8-syn,8,9-syn-177: Wird nur im Gemisch mit *7,8-anti,8,9-syn-177* erhalten; **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, H-3), 5.92 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz, H-2), 4.49 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 4.03-4.09 (m, 1H, H-7), 2.89 (s, 1H, OH), 2.42-2.51 (m, 1H, H-6_a), 2.30-2.40 (m, 1H, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.68-1.77 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 1.06 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.14 (s, 6H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (125 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.0 (t, C-5), 134.6 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 106.6 (q, C10), 89.7 (q, C-11), 73.1 (t, C-7), 67.9 (t, C-9), 60.6 (s, C-14), 43.4 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 7.8 (p, C-13), -4.1 (p, TBS), -4.4 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm.

(2E,4E,7R,8R,9S)-Ethyl-11-(tert-butyl dimethylsilyl)-7,9-dihydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-anti,8,9-syn-178),

(2E,4E,7S,8R,9S)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-syn,8,9-syn-179) und

(2E,4E,7R,8R,9S)-Ethyl-7,9-dihydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-anti,8,9-syn-179)



Aldol-Gemisch **177** [*d.r.*: 3.4:1 (7,8-anti,8,9-syn:7,8-syn,8,9-syn), 80 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.] wird THF (3 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (102 mg, 0.32 mmol, 2.0 Äq.) wird in THF (2 ml) gelöst und langsam zugetropft. Die Lösung wird 2 h gerührt und die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 → 2:1) gereinigt und Diole **7,8-anti,8,9-syn-178** (42 mg, 0.11 mmol, 69%/92% bezogen auf das eingesetzte 7,8-anti,8,9-syn-Diastereomer) und **7,8-anti,8,9-syn-179** und **7,8-syn,8,9-syn-179** (~1:1, 7 mg, 0.03 mmol, 17%) als farblose Flüssigkeiten erhalten.

7,8-anti,8,9-syn-178: $R_f = 0.5$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -3.3$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.00 (dd, 1H, $J = 7.6, 6.6$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.55 (dd, 1H, $J = 6.0, 2.9$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.93-4.01 (m, 1H, H-7), 3.45-3.60 (m, 1H, OH_{C9}), 2.73-2.83 (m, 1H, OH_{C7}), 2.50 (ddd, 1H, $J = 15.5, 6.6, 4.4$ Hz, H-6_a), 2.42 (ddd, 1H, $J = 15.5, 7.9, 7.6$ Hz, H-6_b), 1.87-1.98 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.98 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 136.8 (t, C-5), 135.6 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 105.5 (q, C-10), 89.3 (q, C-11), 74.2 (t, C-7), 67.1 (t, C-9), 60.5 (s, C-14), 43.0 (t, C-8), 34.9 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.4 (p, C-15), 13.3 (p, C-13), 12.6 (p, C-12), -4.5

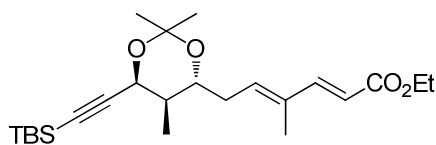
(p, TBS), -4.5 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{21}H_{36}NaO_3Si$: 403.2281 $[M + Na]^+$, gefunden: 403.2269 $[M + Na]^+$.

7,8-*anti*,8,9-*syn*-**179** und 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**179**: $R_f = 0.23$ (PE:EE = 2:1); Die Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{15}H_{22}NaO_4$: 289.1416 $[M + Na]^+$, gefunden: 289.1407 $[M + Na]^+$.

7,8-*syn*,8,9-*syn*-**179**: **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.90 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.60 (dd, 1H, $J = 3.6, 2.3$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 4.07 (ddd, 1H, $J = 7.2, 6.5, 1.4$ Hz, H-7), 2.53 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-11), (m, 2H, H-6), 1.81 (s, 3H, H-12), 1.77-1.83 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.13 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.1 (t, C-3), 137.0 (t, C-5), 135.2 (q, C-4), 116.7 (t, C-2), 83.6 (q, C-10), 74.3 (t, C-7), 73.9 (t, C-11), 66.9 (t, C-9), 60.4 (s, C-14), 42.6 (t, C-8), 34.7 (s, C-6), 14.5 (p, C-15), 6.9 (p, C-13), 12.6 (p, C-12) ppm.

7,8-*anti*,8,9-*syn*-**179**: **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.35 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.99 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.5$ Hz, H-5), 5.85 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.54 (dd, 1H, $J = 2.4, 2.2$ Hz, H-9), 4.22 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 4.00 (ddd, 1H, $J = 8.2, 8.2, 3.8$ Hz, H-7), 2.50 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-11), 2.32-2.55 (m, 2H, H-6), 1.91-2.00 (m, 1H, H-8), 1.82 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.00 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 148.9 (t, C-3), 136.3 (t, C-5), 136.0 (q, C-4), 116.8 (t, C-2), 83.1 (q, C-10), 74.3 (t, C-7), 73.9 (t, C-11), 66.7 (t, C-9), 60.5 (s, C-14), 42.9 (t, C-8), 35.0 (s, C-6), 14.4 (p, C-15), 13.3 (p, C-13), 12.7 (p, C-12) ppm.

(2*E*,4*E*,7*R*,8*R*,9*S*)-Acetonid **180**



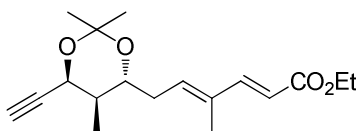
180

Diol 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**178** (997 mg, 2.6 mmol, 1.0 Äq) wird in CH_2Cl_2 (160 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (32 ml) und PPTS (20 mg, katalytisch) werden hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Acetonid **180** (1.0 g, 2.5 mmol, 95%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.8$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +22.2$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.00 (dd, 1H, $J = 7.6, 6.5$ Hz, H-5), 5.81 (d,

1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.64 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-14), 3.75 (ddd, 1H, $J = 9.5, 7.6, 3.5$ Hz, H-7), 2.50 (ddd, 1H, $J = 15.9, 6.5, 3.5$ Hz, H-6_a), 2.35 (ddd, 1H, $J = 15.9, 7.6, 7.6$ Hz, H-6_b), 1.87 (dq, 1H, $J = 9.5, 7.7, 6.2$ Hz, H-8), 1.79 (s, 3H, H-12), 1.59 (s, 3H, H-17_a), 1.36 (s, 3H, H-17_b), 1.30 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-15), 0.95 (d, 3H, $J = 7.7$ Hz, H-13), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 137.5 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 116.0 (q, C-2), 104.4 (q, C-10), 100.5 (q, C-16), 91.4 (q, C-11), 71.7 (t, C-7), 65.4 (t, C-9), 60.4 (s, C-14), 37.6 (t, C-8), 32.7 (s, C-6), 29.1 (p, C-17_a), 26.2 (p, TBS), 23.5 (p, C-17_b), 16.7 (q, TBS), 14.5 (p, C-13), 13.4 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), -4.6 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

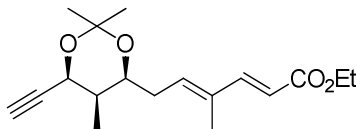
(2E,4E,7R,8R,9S)-Acetonid 7,8-anti,8,9-syn-181



7,8-anti,8,9-syn-181

Acetonid **180** (203 mg, 0.48 mmol, 1.0 Äq) wird in THF (10 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus TBAF·3H₂O (259 mg, 0.82 mmol, 1.7 Äq.) in THF (5 ml) wird langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird 25 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung der Rohproduktes per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) ergibt Alkin 7,8-anti,8,9-syn-**181** (141 mg, 0.46 mmol, 96%) als farblose Flüssigkeit.

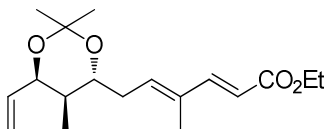
$R_f = 0.59$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +33.7$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.99 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.66 (dd, 1H, $J = 5.5, 2.4$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.71 (ddd, 1H, $J = 9.0, 8.0, 3.6$ Hz, H-7), 2.51 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-11), 2.45-2.54 (m, 1H, H-6_a), 2.31-2.40 (m, 1H, H-6_b), 1.82-1.93 (m, 1H, H-8), 1.78 (s, 3H, H-12), 1.55 (s, 3H, H-17_a), 1.37 (s, 3H, H-17_b), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 0.98 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 137.3 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 100.8 (q, C-16), 81.6 (q, C-10), 76.2 (t, C-11), 72.0 (t, C-7), 64.3 (t, C-9), 60.4 (s, C-14), 37.8 (t, C-8), 32.8 (s, C-6), 28.4 (p, C-17_a), 23.5 (p, C-17_b), 14.5 (p, C-15), 13.3 (p, C-13), 12.6 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₈H₂₆NaO₄: 329.1729 [M + Na]⁺, gefunden: 329.1741 [M + Na]⁺.

(2E,4E,7S,8R,9S)-Acetonid 7,8-syn,8,9-syn-181

7,8-syn,8,9-syn-181

Diol 7,8-syn,8,9-syn-179 (7.3 mg, 27 μmol , 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (1 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (0.2 ml) hinzugefügt. PPTS (0.5 mg, katalytisch) wird zugegeben und die Reaktion 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 3:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Acetonid 7,8-syn,8,9-syn-181 (6.9 mg, 23 μmol , 85%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.42$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +18.5$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.31 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 5.81-5.86 (m, 1H, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 4.79 (dd, 1H, $J = 2.2, 2.1$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.98 (ddd, 1H, $J = 7.4, 7.1, 1.7$ Hz, H-7), 2.49 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-11), 2.43 (ddd, 1H, $J = 15.0, 7.4, 7.4$ Hz, H-6_a), 2.31 (ddd, 1H, $J = 15.0, 7.4, 7.1$ Hz, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.55-1.63 (m, 1H, H-8), 1.46 (s, 3H, H-17_a), 1.44 (s, 3H, H-17_b), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.13 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.1 (t, C-3), 136.4 (t, C-5), 134.9 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 99.9 (q, C-16), 81.6 (q, C-10), 74.2 (t, C-11), 71.8 (t, C-7), 65.6 (t, C-9), 60.4 (s, C-14), 35.7 (t, C-8), 32.6 (s, C-6), 30.0 (p, C-17_a), 19.3 (p, C-17_b), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 6.4 (p, C-13) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$: 329.1729 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 329.1745 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

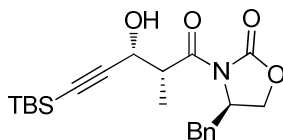
Acetonid 7,8-anti,8,9-syn-49

7,8-anti,8,9-syn-49

Alkin 7,8-anti,8,9-syn-181 (12.0 mg, 33 μmol , 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (2.4 ml) gelöst und LINDLAR-Katalysator (2.5 mg, 5 % Pd, 1 μmol , 3 mol%) hinzugefügt. Das Reaktionsgefäß wird mit H_2 gefüllt und die Reaktionslösung 105 min bei RT gerührt. Das Gemisch wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Alken 7,8-anti,8,9-syn-49 (7.7 mg,

25 μmol , 75%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten. Außerdem wird Alkin 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**181** (~3.0 mg, ~1 μmol , 25%) reisoliert. Die analytischen Daten stimmen mit den bekannten Daten aus der Strukturaufklärung überein.

(R)-9-Benzyl-3-[(2R,3R)-5-(tert-butyldimethylsilyl)-3-hydroxy-2-methylpent-4-ynoyl]-oxazolidin-2-on (*ent*-**161**)

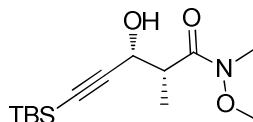


ent-**161**

Propioniertes (*R*)-EVANS-Auxiliar *ent*-**67** (300 mg, 1.29 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Et_3N (0.2 ml, 1.42 mmol, 1.1 Äq.) und *n*- Bu_2BOTf (1.42 ml, $c = 1\text{ mol/l}$ in CH_2Cl_2 , 1.42 mmol, 1.1 Äq.) werden zugegeben. Die Reaktionslösung wird jeweils 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Aldehyd **160** (260 mg, 1.54 mmol, 1.2 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (0.5 ml) gelöst und zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 16 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (17 ml), NaOAc (1.0 g) und H_2O_2 -Lösung (1 ml, 30%ig) beendet und das Gemisch 2 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Produkt *ent*-**161** wird als farbloser Feststoff erhalten (446 mg, 1.11 mmol, 86%).

$R_f = 0.65$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -51.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); Smp. = $76\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26\text{ ppm}$): δ 7.27-7.37 (m, 3H, Ph), 7.18-7.23 (m, 2H, Ph), 4.73 (d, 1H, $J = 4.5\text{ Hz}$, H-3), 4.65-4.72 (m, 1H, H-9), 4.15-4.26 (m, 2H, H-8), 3.96 (qd, 1H, $J = 6.9, 4.5\text{ Hz}$, H-2), 3.24 (dd, 1H, $J = 13.2, 3.1\text{ Hz}$, H-10_a), 2.81 (dd, 1H, $J = 13.2, 9.1\text{ Hz}$, H-10_b), 1.43 (d, 3H, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-6), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16\text{ ppm}$): δ 175.5 (q, C-1), 153.0 (q, C-7), 135.1 (q, Ph), 129.6 (t, Ph), 129.2 (t, Ph), 127.6 (t, Ph), 104.5 (q, C-4), 89.0 (q, C-5), 66.4 (s, C-8), 63.9 (t, C-3), 55.2 (t, C-9), 44.2 (t, C-2), 37.9 (s, C-10), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 12.4 (p, C-6), -4.6 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Si}$: 402.2101 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 402.2086 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2*R*,3*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpent-4-ynamid (162)

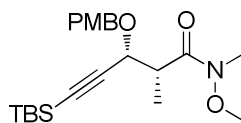


162

N,O-Dimethylhydroxylamin hydrochlorid (2.44 g, 25.1 mmol, 9.0 Äq.) wird in THF (4.0 ml) suspendiert, auf -30 °C gekühlt und AlMe₃ (12.5 ml, *c* = 2 mol/l in Hexan, 25.1 mmol, 9.0 Äq.) über 5 min langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf RT aufgewärmt und 15 min gerührt. Die Lösung wird auf -10 °C gekühlt. Alkohol *ent*-**161** (0.91 g, 2.8 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (10.0 ml) gelöst und zugetropft. Die Reaktion wird bei 0 °C 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird langsam in eine Lösung aus Na-K-Tartrat-Lösung (75 ml), NaHCO₃-Lösung (30 ml) und EE (100 ml) überführt und jeweils 1 h bei 0 °C und RT gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 → 3:1) gereinigt und ergibt Weinrebamid **162** (584 mg, 2.1 mmol, 74%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.17$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -10.5$ (*c* = 1.0, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 4.72 (dd, 1H, *J* = 3.2, 3.2 Hz, H-3), 3.77 (s, 1H, OH), 3.73 (s, 3H, H-8), 3.19 (s, 3H, H-7), 2.98-3.08 (m, 1H, H-2), 1.35 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-6), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 174.4 (q, C-1), 105.1 (q, C-4), 88.1 (q, C-5), 64.0 (t, C-3), 61.8 (p, C-8), 40.9 (t, C-2), 32.0 (p, C-7), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 11.6 (p, C-6), -4.5 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₄H₂₈NO₃Si: 286.1838 [M + H]⁺, gefunden: 286.1832 [M + H]⁺.

(2*R*,3*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-*N*-methoxy-3-(4-methoxybenzyloxy)-*N*,2-dimethylpent-4-ynamid (163)



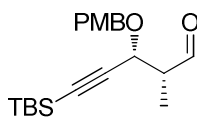
163

Alkohol **162** (580 mg, 2.9 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (7 ml) gelöst. PMB-Trichloracetimidat (1.15 g, 4.1 mmol, 2.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und hinzugefügt. CSA

(38.0 mg, 0.2 mmol, 0.1 Äq.) wird zugegeben und die Reaktion 2 d bei RT gerührt. Weiteres PMB-Trichloracetimidat (287 mg, 1.0 mmol, 0.5 Äq.) wird hinzugefügt und die Lösung 3 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 2:1) gereinigt. Weinrebamid **163** (668 mg, 1.7 mmol, 81%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +62.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.25-7.29 (m, 2H, PMB), 6.85-6.88 (m, 2H, PMB), 4.74 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, PMB), 4.46 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, PMB), 4.20 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-3), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.70 (s, 3H, H-8), 3.21-3.33 (m, 1H, H-2), 3.17 (s, 3H, H-7), 1.22 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 174.7 (q, C-1), 159.5 (q, PMB), 129.9 (t, PMB), 129.4 (q, PMB), 114.0 (t, PMB), 104.4 (q, C-4), 89.6 (q, C-5), 70.6 (s, PMB), 70.5 (t, C-3), 61.7 (p, C-8), 55.4 (p, PMB), 41.6 (t, C-2), 32.1 (p, C-7), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.4 (p, C-6), -4.5 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₂₀H₃₇NO₄Si und C₂₀H₃₆NNaO₄Si: 406.2414 [M + H]⁺ und 428.2233 [M + Na]⁺, gefunden: 406.2409 [M + H]⁺ und 428.2246 [M + Na]⁺.

(2R,3R)-5-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-methylpent-4-ynal (184)

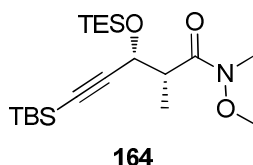


184

Weinrebamid **163** (100 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (4 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (0.42 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 0.5 mmol, 2.0 Äq.) wird langsam zugetropft und die Lösung bei -78 °C 1 h gerührt. DIBAL-H (0.1 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 0.1 mmol, 0.5 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktionslösung 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und auf RT aufgewärmt. Na-K-Tartrat-Lösung wird hinzugefügt und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aldehyd **184** wird ohne Reinigung weiterverwendet, da bei der Reinigung per Flash-Chromatographie Zersetzung eintritt.

$R_f = 0.82$ (PE:EE = 2:1).

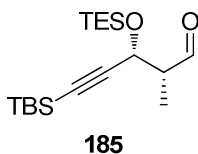
(2*R*,3*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethyl-3-(triethylsilyloxy)pent-4-ynamid (164**)**



Alkohol **162** (150 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (0.25 ml, 2.1 mmol, 4.0 Äq.) wird hinzugefügt, nach 5 min TESOTf (0.24 ml, 1.1 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Lösung bei -78 °C 2.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung beendet und auf RT aufgewärmt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung (*c* = 1 mol/l) und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 2:1) gereinigt. Weinrebamid **164** (104 mg, 0.3 mmol, 50%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.48$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +65.0$ (*c* = 1.0, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 4.47 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, H-3), 3.72 (s, 3H, H-8), 3.14-3.22 (m, 4H, H-2 + H-7), 1.20 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-6), 0.98 (t, 9H, *J* = 8.0 Hz, TES), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.57-0.76 (m, 6H, TES), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 174.9 (q, C-1), 107.2 (q, C-4), 87.4 (q, C-5), 64.9 (t, C-3), 61.7 (p, C-8), 43.9 (t, C-2), 32.1 (p, C-7), 26.1 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-6), 6.9 (p, TES), 4.9 (s, TES), -4.6 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₀H₄₂NO₃Si₂: 400.2703 [M + Na]⁺, gefunden: 400.711 [M + Na]⁺.

(2*R*,3*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-2-methyl-3-(triethylsilyloxy)pent-4-ynal (185**)**

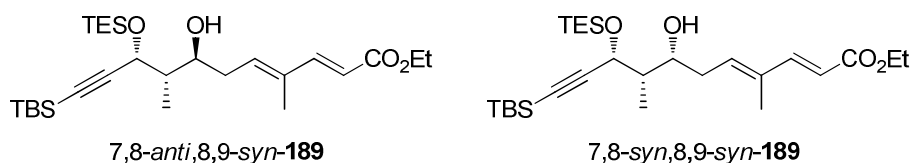


Weinrebamid **164** (50 mg, 130 μmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (2.0 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (0.3 ml, *c* = 1.2 mol/l in Toluol, 0.4 mmol, 2.5 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktion 4 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und nach der Zugabe von Na-K-Tartrat-Lösung 3 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt

wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1) gereinigt. Aldehyd **185** (33 mg, 0.1 mmol, 77%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der folgenden Reaktion eingesetzt. $R_f = 0.85$ (PE:EE = 2:1).

(2E,4E,7S,8S,9R)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-9-(triethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-anti,8,9-syn-189) und

(2E,4E,7R,8S,9R)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-9-(triethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-syn,8,9-syn-189)



Aldehyd **185** (38 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (37 mg, 0.24 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Aldolprodukte **7,8-anti,8,9-syn-185** und **7,8-syn,8,9-syn-185** (*d.r.*: 1:1, 30 mg, 0.06 μmol , 55%) werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

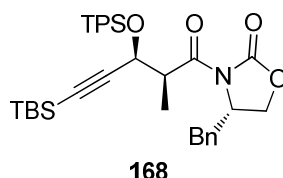
$R_f = 0.31$ (PE:EE = 10:1); Die Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{NaO}_4\text{Si}_2$: 517.3145 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 517.3134 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7,8-anti,8,9-syn-96: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.37 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.10 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.59 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-9), 4.20 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.97-4.03 (m, 1H, H-7), 3.97 (s, 1H, OH), 2.42-2.53 (m, 2H, H-6_a), 2.29-2.41 (m, 2H, H-6_b), 1.80-1.90 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 6H, H-12), 1.30 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 0.98 (t, 9H, $J = 7.9$ Hz, TES), 0.93 (s, 18H, TBS), 0.91 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.59-0.76 (m, 12H, TES), 0.10 (s, 12H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.7 (t, C-3), 138.2 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 115.8 (t, C-2), 104.9 (q, C-10), 89.9 (q, C-11), 73.3 (t, C-7), 68.3 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 43.6 (t, C-8), 34.5 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 13.1 (p, C-13), 12.6 (p, C-12), 6.9 (p, TES), 4.79 (s, TES), -4.7 (p, TBS) ppm.

7,8-syn,8,9-syn-185: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.93 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.53 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-9), 4.20 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 4.03-4.09 (m, 1H, H-7), 3.02 (s, 1H, OH), 2.42-2.53 (m, 2H, H-6_a), 2.29-2.41 (m, 2H, H-6_b), 1.80 (s, 6H, H-12), 1.68-1.76 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 1.07 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.98 (t, 9H, $J = 8.0$ Hz, TES), 0.93 (s, 18H, TBS), 0.59-0.76 (m, 12H, TES), 0.10 (s, 12H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$**

(100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.0 (t, C-5), 134.6 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 106.5 (q, C-10), 89.5 (q, C-11), 73.3 (t, C-7), 67.9 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 43.4 (t, C-8), 34.5 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 7.6 (p, C-13), 6.9 (p, TES), 5.0 (s, TES), -4.6 (p, TBS) ppm.

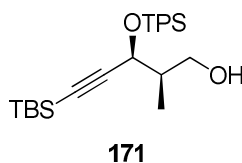
(S)-9-Benzyl-3-[(2S,3S)-5-(tert-butyldimethylsilyl)-3-(triphenylsilyloxy)-2-methylpent-4-ynoyl]oxazolidin-2-on (168)



EVANS-Aldol-Produkt **161** (300 mg, 0.9 mmol, 1.0 Äq.) wird in DMF (3.8 ml) gelöst und Imidazol (201 mg, 3.0 mmol, 3.2 Äq.) hinzugefügt. TPSCl (353 mg, 1.2 mmol, 1.3 Äq.) wird hinzugefügt und die Suspension 4 d bei RT gerührt. Es werden TPSCl (177 mg, 0.6 mmol, 0.7 Äq.) und Imidazol (100 mg, 1.5 mmol, 1.6 Äq.) hinzugefügt und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit Et₂O verdünnt. Die organische Phase wird mit HCl-Lösung (*c* = 1 mol/l) und NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1 → 10:1) gereinigt und Produkt **168** als farbloses Öl (544 mg, 0.8 mmol, 90%) erhalten.⁹⁰

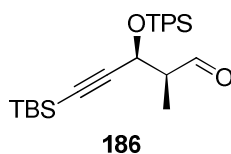
R_f = 0.60 (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -3.5 (*c* = 1.0, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.62-7.69 (m, 8H, Ph), 7.24-7.50 (m, 10H, Ph), 7.14-7.18 (m, 2H, Ph), 4.82 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz, H-3), 4.34-4.41 (m, 1H, H-9), 4.18 (dq, 1H, *J* = 6.7, 6.6 Hz, H-2), 4.04 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, H-8_a), 3.85 (dd, 1H, *J* = 8.6, 8.4 Hz, H-8_b), 3.22 (dd, 1H, *J* = 13.4, 2.9 Hz, H-10_a), 2.73 (dd, 1H, *J* = 13.4, 9.6 Hz, H-10_b), 1.40 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-6), 0.86 (s, 9H, TBS), -0.03 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 173.5 (q, C-1), 153.1 (q, C-7), 127.5-135.9 (t+q, Ph), 105.3 (C-4), 89.5 (q, C-5), 66.1 (s, C-8), 65.5 (t, C-3), 55.5 (t, C-9), 45.4 (C-2), 37.8 (s, C-10), 26.2 (p, TBS), 16.5 (q, TBS), 13.1 (p, C-6), -4.8 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₄₂H₄₄NNaO₄Si₂: 682.2785 [M + Na]⁺, gefunden: 682.2798 [M + Na]⁺.

⁹⁰ S. Tanaka, N. Tagashira, K. Chiba, M. Yasuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6312-6320.

(2R,3S)-5-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-(triphenylsilyloxy)-2-methylpent-4-yn-1-ol (171)

EVANS-Aldol-Produkt **168** (530 mg, 0.8 mmol, 1.0 Äq.) wird in Et₂O (18 ml) gelöst, auf 0 °C gekühlt und H₂O (0.02 ml, 0.8 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. LiBH₄ (36 mg, 1.6 mmol, 2.0 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktionslösung 1 h bei 0 °C und 75 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 → 2:1) gereinigt. Alkohol **171** wird als farblose Flüssigkeit (331 mg, 0.7 mmol, 85%) erhalten.

$R_f = 0.51$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -55.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.63-7.70 (m, 6H, Ph), 7.34-7.49 (m, 9H, Ph), 4.58 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-3), 3.87 (ddd, 1H, $J = 11.2, 7.6, 3.8$ Hz, H-1_a), 3.61 (ddd, 1H, $J = 11.2, 7.3, 4.1$ Hz, H-1_b), 2.23-2.30 (m, 1H, OH), 2.03-2.13 (m, 1H, H-2), 0.94 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6), 0.87 (s, 9H, TBS), -0.002 (s, TBS) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 127.8-135.3 (q+t, Ph), 105.2 (q, C-4), 90.2 (q, C-5), 68.0 (t, C-3), 65.4 (s, C-1), 41.9 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 12.8 (p, C-6), -4.7 (p, TBS) ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₃₀H₃₈NaO₂Si₂: 509.2308 [M + Na]⁺, gefunden: 509.2298 [M + Na]⁺.

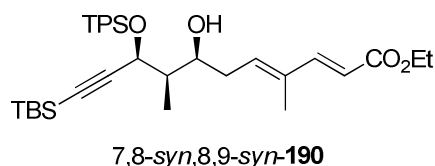
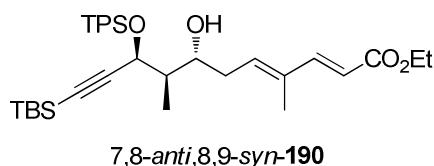
(2S,3S)-5-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-(triphenylsilyloxy)-2-methylpent-4-ynal (186)

Alkohol **171** (75 mg, 150 μmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und NaHCO₃ (10 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (98 mg, 230 μmol, 1.5 Äq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO₃/Na₂SO₃-Lösung beendet und 75 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 → 10:1) gereinigt. Aldehyd **168** (59 mg, 120 μmol, 80%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.67$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -60.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 9.88 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-1), 7.62-7.67 (m, 6H, TPS), 7.41-7.49 (m, 3H, TPS), 7.34-7.41 (m, 6H, TPS), 4.76 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-3), 2.56-2.65 (m, 1H, H-2), 1.20 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.86 (s, 9H, TBS), -0.02 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 203.5 (t, C-1), 127.8-135.7 (q+t, TPS), 104.1 (q, C-4), 91.2 (q, C-5), 65.0 (t, C-3), 52.6 (t, C-2), 26.1 (p, TBS), 16.5 (q, TBS), 9.7 (p, C-6), -4.8 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NaO}_2\text{Si}_2$: 507.2152 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 507.2165 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2E,4E,7R,8R,9S)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-9-(triphenylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-anti,8,9-syn-190) und

(2E,4E,7S,8R,9S)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-9-(triphenylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-syn,8,9-syn-190)



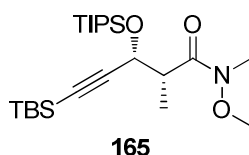
Aldehyd **168** (40 mg, 80 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) wird mit Ester **54** (25 mg, 160 μmol , 2.0 $\text{\AA}q.$) unter Standardbedingungen bei -78 $^\circ\text{C}$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Aldolprodukte **7,8-anti,8,9-syn-190** und **7,8-syn,8,9-syn-190** [*d.r.*: 2.2:1 (7,8-anti,8,9-syn:7,8-syn,8,9-syn)], 40 mg, 62 μmol , 78%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.26$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{NaO}_4\text{Si}_2$: 661.3145 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 661.3143 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7,8-anti,8,9-syn-190: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.61-7.69 (m, 6H, TPS), 7.32-7.48 (m, 10H, TPS + H-3), 6.02 (dd, 1H, $J = 7.0$, 7.0 Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.70 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-9), 4.22 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-14), 3.93-4.00 (m, 1H, H-7), 3.19 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, OH), 2.42-2.52 (m, 1H, H-6_a), 2.26-2.39 (m, 1H, H-6_b), 1.80-1.89 (m, 1H, H-8), 1.76 (s, 3H, H-12), 1.31 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-15), 0.93 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13), 0.87 (s, 9H, TBS), -0.01 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.6 (t, C-3), 138.0 (t, C-5), 135.1 (t, TPS), 134.5 (q, C-4), 133.5 (q, TPS), 130.3 (t, TPS), 128.1 (t, TPS), 115.9 (t, C-2), 104.8 (q, C-10), 90.6 (q, C-11), 72.8 (t, C-7), 68.4 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 44.2 (t, C-8), 34.2 (s, C-6), 26.1 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.7 (p, C-13), 12.5 (p, C-12), -4.7 (p, TBS) ppm.

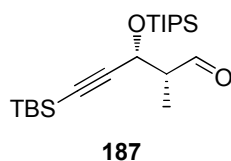
7,8-*syn*,8,9-*syn*-**190**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.61-7.69 (m, 6H, TPS), 7.32-7.48 (m, 10H, TPS + H-3), 5.88 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.2$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.49 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-9), 4.26-4.33 (m, 1H, H-7), 4.22 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-14), 2.65 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, OH), 2.42-2.52 (m, 1H, H-6_a), 2.26-2.39 (m, 1H, H-6_b), 1.76 (s, 4H, H-12 + H-8), 1.31 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-15), 1.03 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13), 0.86 (s, 9H, TBS), -0.02 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 137.9 (t, C-5), 135.7 (t, TPS), 134.7 (q, C-4), 133.8 (q, TPS), 130.4 (t, TPS), 128.1 (t, TPS), 116.2 (t, C-2), 106.1 (q, C-10), 91.1 (q, C-11), 71.5 (t, C-7), 67.9 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 43.6 (t, C-8), 34.4 (s, C-6), 26.1 (p, TBS), 16.5 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 9.0 (p, C-13), -4.7 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm.

(2*R*,3*R*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethyl-3-(triisopropylsilyloxy)-pent-4-ynamid (165**)**



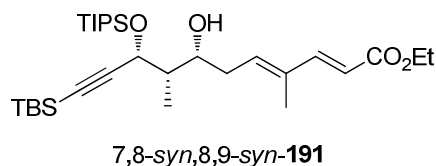
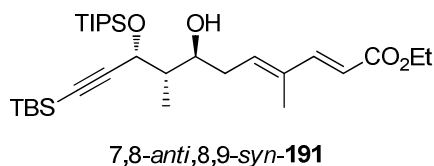
Alkohol **162** (150 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (7 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (0.24 ml, 2.1 mmol, 4.0 Äq.) wird hinzugefügt, nach 5 min TIPSOTf (0.28 ml, 1.1 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Lösung 3 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung beendet und die Lösung auf RT aufgewärmt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen mit HCl-Lösung ($c = 1$ mol/l) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Weinrebamid **165** (229 mg, 0.5 mmol, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.51$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +44.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.63 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-3), 3.73 (s, 3H, H-8), 3.14-3.23 (m, 4H, H-2 + H-7), 1.24 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, C-6), 1.13-1.23 (m, 3H, TIPS), 1.06-1.12 (m, 18H, TIPS), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 174.9 (q, C-1), 107.6 (q, C-4), 87.7 (q, C-5), 65.2 (t, C-3), 61.7 (p, C-8), 44.4 (t, C-2), 32.1 (p, C-7), 26.1 (p, TBS), 18.3 (p, TIPS), 18.3 (p, TIPS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-6), 12.5 (t, TIPS), -4.6 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{NO}_3\text{Si}_2$ und $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{NNaO}_3\text{Si}_2$: 442.3173 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 464.2992 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 442.3181 $[\text{M} + \text{H}]^+$ und 464.3003 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2R,3R)-5-(tert-Butyldimethylsilyl)-2-methyl-3-(triisopropylsilyloxy)pent-4-ynal (187)

Weinrebamid **165** (114 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (4.0 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (1.3 ml, *c* = 1.2 mol/l in Toluol, 1.5 mmol, 6.0 Äq.) wird langsam zugegeben und die Reaktion 4 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und nach der Zugabe von Na-K-Tartrat-Lösung über Nacht gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 → 20:1) gereinigt. Aldehyd **187** (46 mg, 120 μmol, 47%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der folgenden Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.70$ (PE:EE = 20:1).

(2E,4E,7S,8S,9R)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-7-hydroxy-4,8-dimethyl-9-(triisopropylsilyloxy)undeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-anti,8,9-syn-191) und**(2E,4E,7R,8S,9R)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-7-hydroxy-4,8-dimethyl-9-(triisopropylsilyloxy)undeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-syn,8,9-syn-191)**

Aldehyd **187** (23 mg, 60 μmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (19 mg, 120 μmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1 → 20:1) gereinigt. Aldolprodukt **7,8-anti,8,9-syn-191** und **7,8-syn,8,9-syn-191** [*d.r.*: 2:1 (**7,8-anti,8,9-syn**:**7,8-syn,8,9-syn**), 14 mg, 25 μmol, 43%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

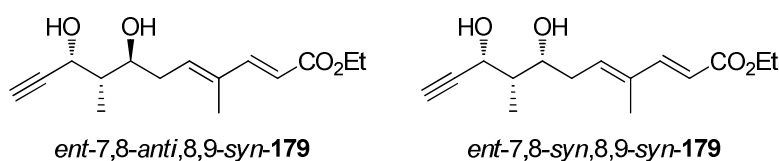
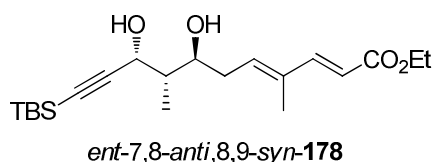
$R_f = 0.36$ (PE:EE = 10:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₃₀H₅₆NaO₄Si₂: 559.3615 [M + Na]⁺, gefunden: 559.3608 [M + Na]⁺.

7,8-anti,8,9-syn-191: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.37 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, H-3), 6.12 (dd, 1H, *J* = 6.8, 6.8 Hz, H-5), 5.79 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, H-2), 4.66 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-14), 4.03-4.10 (m, 1H, H-7), 3.17 (s, 1H, OH), 2.44-2.53 (m, 1H, H-6_a), 2.28-2.41 (m, 1H, H-6_b), 1.85-1.96 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-15), 1.12-1.22 (m, 3H, TIPS), 1.05-1.12 (m, 18H, TIPS),

0.92-0.95 (m, 12H, TBS + H-13), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.7 (t, C-3), 138.3 (t, C-5), 134.3 (q, C-4), 115.8 (t, C-2), 104.8 (q, C10), 90.2 (q, C-11), 73.3 (t, C-7), 69.3 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 43.8 (t, C-8), 34.3 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 18.1 (p, TIPS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 13.4 (p, C-13), 12.5 (p, C-12), 12.2 (t, TIPS), -4.6 (p, TBS) ppm.

7,8-*syn*,8,9-*syn*-**191**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.93 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.57 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 4.14-4.20 (m, 1H, H-7), 2.90 (s, 1H, OH), 2.44-2.53 (m, 1H, H-6_a), 2.28-2.41 (m, 1H, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.73-1.79 (m, 1H, H-8), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.12-1.22 (m, 3H, TIPS), 1.05-1.12 (m, 21H, TIPS + H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): 167.6 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.1 (t, C-5), 134.6 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 106.9 (q, C10), 89.8 (q, C-11), 72.2 (t, C-7), 67.7 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 43.8 (t, C-8), 34.5 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 18.2 (p, TIPS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 12.5 (t, TIPS), 8.4 (p, C-13), -4.7 (p, TBS) ppm.

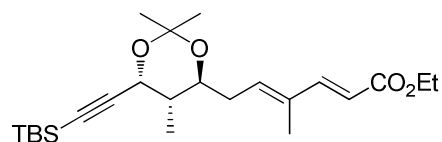
(2E,4E,7S,8S,9R)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-7,9-dihydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (*ent*-7,8-*anti*,8,9-*syn*-**178**)



Ein Gemisch der Aldol-Produkte 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**191** und 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**191** [*d.r.*: 2:1 (7,8-*anti*,8,9-*syn*:7,8-*syn*,8,9-*syn*), 13 mg, 24 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$] wird THF (0.4 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (15 mg, 50 μmol , 2.0 $\text{\AA}q.$) wird in THF (0.3 ml) gelöst und langsam zugegeben. Die Lösung wird 1 h gerührt und durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 5:1) gereinigt. Diole *ent*-7,8-*anti*,8,9-*syn*-**178** (5 mg, 14 μmol , 57%) und *ent*-7,8-*anti*,8,9-*syn*-**179** und *ent*-7,8-*syn*,8,9-*syn*-**179** (*d.r.*: ~1.1, 1.5 mg, 5.6 μmol , 24%) werden erhalten.

ent-7,8-anti,8,9-syn-178: $R_f = 0.48$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = +0.8$ ($c = 0.6$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.35 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.99 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.5$ Hz, H-5), 5.84 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.55 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, H-9), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.97 (ddd, 1H, $J = 8.2, 8.2, 3.8$ Hz, H-7), 2.35-2.55 (m, 2H, H-6), 1.88-1.98 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-15), 0.99 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.0 (t, C-3), 136.6 (t, C-5), 135.8 (q, C-4), 116.7 (t, C-2), 105.5 (q, C-10), 89.4 (q, C-11), 74.3 (t, C-7), 67.1 (t, C-9), 60.4 (s, C-14), 43.1 (t, C-8), 34.9 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 16.7 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 13.3 (p, C-13), 12.7 (p, C-12), -4.5 (p, TBS), -4.5 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}$: 403.2281 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 403.2276 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

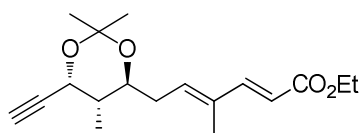
(2E,4E,7S,8S,9R)-Acetonid *ent-7,8-anti,8,9-syn-180*



ent-7,8-anti,8,9-syn-180

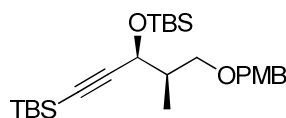
Diol *ent-7,8-anti,8,9-syn-178* (6.1 mg, 16 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$) wird in CH_2Cl_2 (1 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (0.2 ml) und PPTS (0.5 mg, katalytisch) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Acetonid *ent-7,8-anti,8,9-syn-180* (4.3 mg, 10 μmol , 64%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.8$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -21.8$ ($c = 0.4$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.35 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.00 (dd, 1H, $J = 7.3, 6.6$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.65 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.75 (ddd, 1H, $J = 9.6, 7.6, 3.5$ Hz, H-7), 2.50 (ddd, 1H, $J = 15.8, 6.6, 3.5$ Hz, H-6_a), 2.36 (ddd, 1H, $J = 15.8, 7.6, 7.3$ Hz, H-6_b), 1.82-1.93 (m, 1H, H-8), 1.79 (s, 3H, H-12), 1.60 (s, 3H, H-17_a), 1.36 (s, 3H, H-17_b), 1.21-1.34 (m, 3H, H-15), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.84-0.91 (m, 3H, H-13), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 137.5 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 116.0 (q, C-2), 104.4 (q, C-10), 100.5 (q, C-16), 91.4 (q, C-11), 71.7 (t, C-7), 65.4 (t, C-9), 60.4 (s, C-14), 37.6 (t, C-8), 32.7 (s, C-6), 29.2 (p, C-17_a), 26.2 (p, TBS), 23.5 (p, C-17_b), 16.7 (q, TBS), 14.5 (p, C-13), 14.2 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), -4.6 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

(2E,4E,7S,8S,9R)-Acetonid ent-7,8-anti,8,9-syn-181*ent-7,8-anti,8,9-syn-181*

Acetonid *ent-7,8-anti,8,9-syn-180* (7.5 mg, 18 μmol , 1.0 $\text{\AA}q$) wird in THF (0.3 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF·3H₂O (8.0 mg, 20 μmol , 1.3 $\text{\AA}q$) wird in THF (0.4 ml) gelöst und langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 → 10:1) ergibt Alkin *ent-7,8-anti,8,9-syn-181* (4.2 mg, 14 μmol , 77%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.50$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -19.2$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.99 (dd, 1H, $J = 6.8, 6.8$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.67 (dd, 1H, $J = 5.8, 2.4$ Hz, H-9), 4.22 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.71 (ddd, 1H, $J = 9.1, 7.9, 3.7$ Hz, H-7), 2.52 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-11), 2.44-2.55 (m, 1H, H-6_a), 2.31-2.41 (m, 1H, H-6_b), 1.83-1.94 (m, 1H, H-8), 1.79 (s, 3H, H-12), 1.55 (s, 3H, H-17_a), 1.37 (s, 3H, H-17_b), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 0.98 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 137.3 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 116.1 (t, C-2), 100.8 (q, C-16), 81.6 (q, C-10), 76.2 (t, C-11), 72.0 (t, C-7), 64.3 (t, C-8), 60.4 (s, C-14), 37.8 (t, C-8), 32.8 (s, C-6), 28.4 (p, C-17_a), 23.5 (p, C-17_b), 14.5 (p, C-15), 13.3 (p, C-13), 12.6 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₁₈H₂₆NaO₄: 329.1729 [M + Na]⁺, gefunden: 329.1741 [M + Na]⁺.

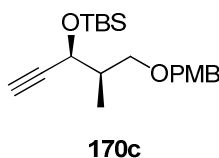
Alkin 170a**170a**

Alkohol **170** (1.0 g, 2.92 mmol, 1.0 $\text{\AA}q$) wird in CH₂Cl₂ (7 ml) gelöst. PMB-Trichloracetimidat (3.3 g, 11.68 mmol, 4.0 $\text{\AA}q$) wird in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und zugegeben. CSA (68 mg, 0.29 mmol, 0.1 $\text{\AA}q$) wird zugefügt und die Reaktion 5 d bei RT gerührt. Weiteres PMB-Trichloracetimidat (1.2 g, 4.3 mmol, 1.5 $\text{\AA}q$) wird zugegeben und die Lösung 2 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung beendet und 3 h bei RT

gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird zunächst per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Da keine ausreichende Trennung erreicht wird, wird noch einmal säulenchromatographisch (PE:EE = 40:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Der PMB-geschützte Alkohol **170a** (1.0 g, 2.28 mmol, 78%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und der nicht umgesetzte Alkohol **170** (200 mg, 0.58 mmol, 20%) reisoliert.

$R_f = 0.71$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -24.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.22-7.28 (m, 2H, PMB), 6.85-6.90 (m, 2H, PMB), 4.51 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-3), 4.43 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, PMB), 4.38 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, PMB), 3.80 (s, 3H, PMB), 3.48 (dd, 1H, $J = 9.1, 7.0$ Hz, H-1_a), 3.33 (dd, 1H, $J = 9.1, 7.0$ Hz, H-1_b), 1.99 (dqdd, 1H, $J = 7.0, 6.7, 6.3, 4.2$ Hz, H-2), 1.00 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-6), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 159.2 (q, PMB), 130.9 (q, PMB), 129.3 (t, PMB), 113.9 (t, PMB), 107.8 (q, C-4), 87.3 (q, C-5), 72.9 (s, PMB), 71.8 (s, C-1), 63.9 (t, C-3), 55.4 (p, PMB), 40.8 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.6 (q, TBS), 12.0 (p, C-6), -4.3 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{NaO}_3\text{Si}_2$: 485.2883 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 485.2871 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Alkin **170c**



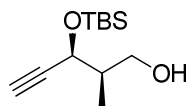
Alkin **170a** (100 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (4 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus TBAF·3H₂O (205 mg, 0.65 mmol, 3.0 Äq.) in THF (2 ml) wird langsam zugegeben und jeweils 1.5 h bei 0 °C und RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 \rightarrow 3:1) gereinigt und Alkohol **170b** (50 mg, 0.22 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit erhalten und direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Alkohol **170b** (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (3.5 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (0.07 ml, 0.63 mmol, 3.0 Äq.) und TBSOTf (0.07 ml, 0.32 ml, 1.5 Äq.) werden zugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch

Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl -Lösung ($c = 1 \text{ mol/l}$) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 40:1) gereinigt. Alkin **170c** (68 mg, 0.20 mmol, 94%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.77$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -22.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$): δ 7.22-7.28 (m, 2H, PMB), 6.69-6.85 (m, 2H, PMB), 4.54 (dd, 1H, $J = 3.9, 2.1 \text{ Hz}$, H-4), 4.44 (d, 1H, $J = 11.6 \text{ Hz}$, PMB), 4.38 (d, 1H, $J = 11.6 \text{ Hz}$, PMB), 3.81 (s, 3H, PMB), 3.47 (dd, 1H, $J = 9.1, 7.1 \text{ Hz}$, H-1_a), 3.34 (dd, 1H, $J = 9.1, 6.4 \text{ Hz}$, H-1_b), 2.34 (d, 1H, $J = 2.1 \text{ Hz}$, H-5), 2.00 (dqdd, 1H, $J = 7.1, 6.9, 6.4, 3.9 \text{ Hz}$, H-2), 1.01 (d, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, H-6), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16 \text{ ppm}$): δ 159.3 (q, PMB), 130.8 (q, PMB), 129.4 (t, PMB), 114.0 (t, PMB), 85.0 (q, C-4), 72.9 (s, PMB), 72.6 (t, C-5), 71.6 (t, C-3), 63.1 (s, C-1), 55.4 (p, PMB), 40.7 (t, C-2), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 11.7 (p, C-6), -4.4 (p, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$: 371.2018 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 371.2026 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2R,3S)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-yn-1-ol (170d)



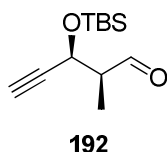
170d

Alkin **170c** (66 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.) wird in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{pH7-Phosphatpuffer}$ (6.6 ml, 10:1) bei RT gelöst. DDQ (52 mg, 0.23 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt und die Reaktionslösung 3 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung beendet, 20 min gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15 ml, 1:2) gelöst und NaBH_4 (~20 mg) hinzugefügt. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und Alkohol **170d** (30 mg, 0.13 mmol, 68%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.46$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -45.1$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$): δ 4.51 (dd, 1H, $J = 5.3, 2.1 \text{ Hz}$, H-3), 3.83 (dd, 1H, $J = 11.0, 7.7 \text{ Hz}$, H-1_a), 3.57 (dd, 1H, $J = 11.0, 4.0 \text{ Hz}$, H-1_b), 2.55 (brs, 1H, OH), 2.44 (d, 1H, $J = 2.1 \text{ Hz}$,

H-5), 2.04 (dqdd, 1H, $J = 7.7, 7.2, 5.3, 4.0$ Hz, H-2), 0.93 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.17 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 83.1 (q, C-4), 74.2 (t, C-5), 66.9 (t, C-3), 65.6 (s, C-1), 41.4 (t, C-2), 25.8 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 12.5 (p, C-6), -4.5 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NaO}_2\text{Si}$: 251.1443 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 251.1442 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2*S*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-ynal (192)

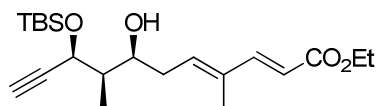


Alkohol **170d** (21 mg, 0.09 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und NaHCO_3 (10 mg) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (47 mg, 0.11 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Lösung 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt. Aldehyd **192** (18 mg, 0.08 mmol, 87%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Reaktion eingesetzt.

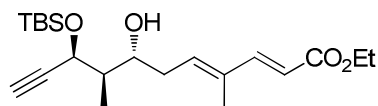
$R_f = 0.71$ (PE:EE = 5:1).

(2*E*,4*E*,7*R*,8*R*,9*S*)-Ethyl-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-*anti*,8,9-*syn*-193) und

(2*E*,4*E*,7*S*,8*R*,9*S*)-Ethyl-9-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-*syn*,8,9-*syn*-193)



7,8-*syn*,8,9-*syn*-193



7,8-*anti*,8,9-*syn*-193

Aldehyd **192** (18 mg, 0.08 mmol, 1 Äq.) wird unter Standardbedingungen über Nacht bei -78 °C mit Ester **54** (25 mg, 0.16 mmol, 2 Äq.) umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 8:1) gereinigt und Alkohole 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**193** und 7,8-*syn*,8,9-*syn*-**193** (*d.r.*: 1:1, 23 mg, 0.06 mmol, 77%) als gelbe Öle erhalten.

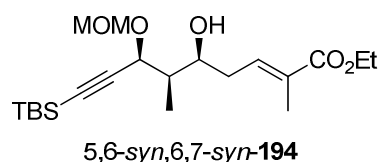
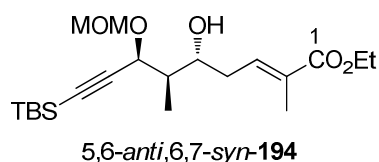
HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NaO}_4\text{Si}$: 403.2281 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 403.2261 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

7,8-anti,8,9-syn-193: $R_f = 0.48$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -3.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.37 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.10 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.60 (dd, 1H, $J = 3.4, 2.2$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.98 (ddd, 1H, $J = 7.9, 7.9, 3.8$ Hz, H-7), 3.69 (brs, 1H, OH), 2.47 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-11), 2.43-2.52 (m, 1H, H-6_a), 2.32-2.41 (m, 1H, H-6_b), 1.81-1.90 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 0.89-0.94 (m, 3H, H-13), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 3H, TBS), 0.15 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.6 (t, C-3), 137.9 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 116.0 (t, C-2), 82.6 (q, C-10), 74.8 (t, C-7), 72.9 (t, C-11), 67.6 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 43.7 (t, C-8), 34.3 (s, C-6), 25.8 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.8 (p, C-13), 12.6 (p, C-12), -4.5 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm.

7,8-syn,8,9-syn-193: $R_f = 0.39$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -21.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.32 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.92 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.50 (dd, 1H, $J = 3.4, 2.1$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 4.06 (ddd, 1H, $J = 7.5, 6.5, 1.4$ Hz, H-7), 2.67 (brs, 1H, OH), 2.48 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-11), 2.43-2.52 (m, 1H, H-6_a), 2.36 (ddd, 1H, $J = 7.5, 7.4, 7.3$ Hz, H-6_b), 1.70-1.77 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.07 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 3H, TBS), 0.15 (s, 3H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 137.7 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 116.3 (t, C-2), 84.7 (q, C-10), 74.5 (t, C-7), 73.0 (t, C-11), 67.3 (t, C-9), 60.3 (s, C-14), 43.4 (t, C-8), 34.6 (s, C-6), 25.8 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 7.7 (p, C-13), -4.5 (p, TBS), -5.2 (p, TBS) ppm.

(2E,5R,6R,7S)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyl)-5-hydroxy-7-(methoxymethoxy)-2,6-dimethylnon-2-en-8-ynoat (5,6-anti,6,7-syn-194) und

(2E,5S,6R,7S)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyl)-5-hydroxy-7-(methoxymethoxy)-2,6-dimethylnon-2-en-8-ynoat (5,6-syn,6,7-syn-194)



Aldehyd **172** (36 mg, 130 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) wird mit Ethyl-*trans*-2-methyl-2-butenolat (**121**) (0.04 ml, 280 μmol , 2.0 $\text{\AA}q.$) unter Standardbedingungen bei -78 $^\circ\text{C}$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 \rightarrow 5:1) gereinigt.

Aldolprodukte **5,6-anti,6,7-syn-194** und **5,6-syn,6,7-syn-194** [*d.r.*: 1:3.8 (**5,6-anti,6,7-syn**: **5,6-syn,6,7-syn**), 38 mg, 0.1 mmol, 70%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

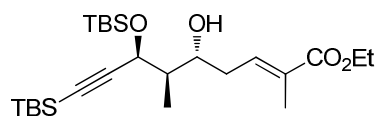
$R_f = 0.31$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für $C_{21}H_{38}NaO_5Si$: 421.2386 $[M + Na]^+$, gefunden: 421.2386 $[M + Na]^+$.

5,6-syn,6,7-syn-194: **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 6.79 (dd, 1H, $J = 6.8, 6.8$ Hz, H-3), 5.00 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.60 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.45 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-7), 4.18 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-12), 4.07-4.4.14 (m, 1H, H-5), 3.38 (s, 3H, MOM), 2.73 (s, 1H, OH), 2.41-2.50 (m, 1H, H-4_a), 2.29-2.39 (m, 1H, H-4_b), 1.87-1.97 (m, 1H, H-6), 1.86 (s, 3H, H-10), 1.29 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-13), 1.11 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-11), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 168.1 (q, C-1), 138.3 (t, C-3), 129.8 (q, C-2), 103.2 (q, C-8), 94.2 (s, MOM), 91.2 (q, C-9), 72.5 (t, C-5), 70.1 (t, C-7), 60.6 (s, C-12), 56.1 (p, MOM), 42.0 (t, C-6), 34.4 (s, C-4), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.4 (p, C-13), 12.8 (p, C-10), 8.3 (p, C-11), -4.6 (p, TBS) ppm.

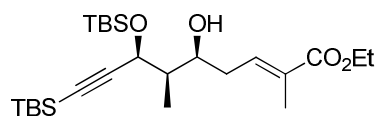
5,6-anti,6,7-syn-194: **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 6.91 (dd, 1H, $J = 6.7, 6.7$ Hz, H-3), 4.96 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.64 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-7), 4.60 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.18 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-12), 3.88-3.96 (m, 1H, H-5), 3.40 (s, 3H, MOM), 3.10 (s, 1H, OH), 2.41-2.50 (m, 1H, H-4_a), 2.29-2.39 (m, 1H, H-4_b), 1.87-1.97 (m, 1H, H-6), 1.86 (s, 3H, H-10), 1.29 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-13), 1.03 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-11), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 168.1 (q, C-1), 138.3 (t, C-3), 129.8 (q, C-2), 102.7 (q, C-8), 94.5 (s, MOM), 91.0 (q, C-9), 72.5 (t, C-5), 69.5 (t, C-7), 60.6 (s, C-12), 56.2 (p, MOM), 42.8 (t, C-6), 34.1 (s, C-4), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.4 (p, C-13), 12.8 (p, C-10), 12.7 (p, C-11), -4.6 (p, TBS) ppm.

(5R,6R,7S,E)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyl)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-2,6-dimethylnon-2-en-8-ynoat (**5,6-anti,6,7-syn-195**) und

(5S,6R,7S,E)-Ethyl-9-(tert-butyldimethylsilyl)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-2,6-dimethylnon-2-en-8-ynoat (**5,6-syn,6,7-syn-195**)



5,6-anti,6,7-syn-195



5,6-syn,6,7-syn-195

Aldehyd **176** (48 mg, 140 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) wird mit Ethyl-*trans*-2-methyl-2-butenolat (**121**) (0.05 ml, 360 μ mol, 2.6 \ddot{A} q.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt.

Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 → 10:1) gereinigt. Aldolprodukte *5,6-anti,6,7-syn-195* und *5,6-syn,6,7-syn-195* [*d.r.*: 2.5:1 (*5,6-anti,6,7-syn*: *5,6-syn,6,7-syn*), 57 mg, 122 μmol, 87%] werden als gelbe Flüssigkeit erhalten.

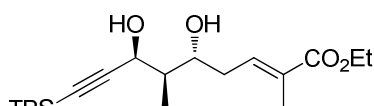
$R_f = 0.17$ (PE:EE = 20:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{25}H_{48}NaO_4Si_2$: 491.2989 [M + Na]⁺, gefunden: 491.2983 [M + Na]⁺.

5,6-anti,6,7-syn-195: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 6.95 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.0$ Hz, H-3), 4.59 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-7), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 4.01 (ddd, 1H, $J = 7.9, 7.9, 3.8$ Hz, H-5), 2.38-2.49 (m, 1H, H-4_a), 2.28-2.38 (m, 1H, H-4_b), 1.86 (s, 3H, H-10), 1.80-1.86 (m, 1H, H-6), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 0.93 (s, 18H, TBS), 0.88-0.92 (m, 3H, H-11), 0.10 (s, 12H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 168.2 (q, C-1), 138.6 (t, C-3), 129.5 (q, C2), 105.1 (q, C-8), 90.1 (q, C-9), 73.0 (t, C-5), 68.4 (t, C-7), 60.6 (s, C-12), 43.8 (t, C-6), 34.4 (s, C-4), 26.2 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.4 (p, C-13), 13.0 (p, C-11), 12.8 (p, C-10), -4.4 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm.

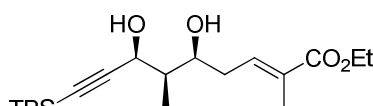
5,6-syn,6,7-syn-195: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 6.78 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.3$ Hz, H-3), 4.50 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-7), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-12), 4.08-4.15 (m, 1H, H-5), 2.38-2.49 (m, 1H, H-4_a), 2.28-2.38 (m, 1H, H-4_b), 1.86 (s, 3H, H-10), 1.69-1.78 (m, 1H, H-6), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-13), 1.06 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-11), 0.90 (s, 18H, TBS), 0.18 (s, 6H, TBS), 0.15 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 168.2 (q, C-1), 138.4 (t, C-3), 129.7 (q, C2), 106.7 (q, C-8), 89.8 (q, C-9), 72.6 (t, C-5), 67.9 (t, C-7), 60.6 (s, C-12), 43.5 (t, C-6), 34.4 (s, C-4), 25.8 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.4 (p, C-13), 12.8 (p, C-10), 8.0 (p, C-11), -4.1 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm.

(2*E*,5*R*,6*R*,7*S*)-Ethyl-9-(*tert*-butyldimethylsilyl)-5,7-dihydroxy-2,6-dimethylnon-2-en-8-ynoat (*5,6-anti,6,7-syn-194a*) und

(2*E*,5*S*,6*R*,7*S*)-Ethyl-9-(*tert*-butyldimethylsilyl)-5,7-dihydroxy-2,6-dimethylnon-2-en-8-ynoat (*5,6-syn,6,7-syn-194a*)



5,6-anti,6,7-syn-194a



5,6-syn,6,7-syn-194a

Ein Gemisch der Alkohole **194** [*d.r.*: 1:3.8 (*5,6-anti,6,7-syn*:*5,6-syn,6,7-syn*), 10 mg, 25 μmol, 1.0 Äq.] wird in EtOH (0.8 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird bei RT konzentrierte HCl (~0.1 ml) über 6 d portionsweise zugegeben. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO₃-

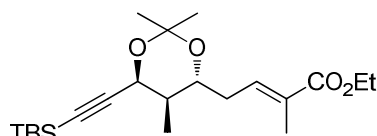
Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 \rightarrow 5:1) ergibt die Diole **5,6-syn,6,7-syn-194a** und **5,6-anti,6,7-syn-194a** [*d.r.*: 1:4 (**5,6-anti,6,7-syn**: **5,6-syn,6,7-syn**), 8.6 mg, 24 μ mol, 97%] als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.19 (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für $C_{19}H_{34}NaO_4Si$: 377.2124 [$M + Na$]⁺, gefunden: 377.2116 [$M + Na$]⁺.

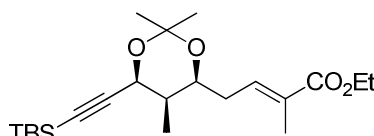
5,6-syn,6,7-syn-194a: **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3$ = 7.26 ppm): δ 6.77 (ddd, 1H, J = 7.6, 7.1, 0.9 Hz, H-3), 4.55-4.60 (m, 1H, H-7), 4.19 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H-12), 4.06-4.15 (m, 1H, H-5), 2.68 (d, 1H, J = 1.7 Hz, OH_5), 2.39-2.52 (m, 1H, H-4_a), 2.28-2.39 (m, 1H, H-4_b), 1.87 (s, 3H, H-10), 1.76-1.84 (m, 1H, H-6), 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-13), 1.12 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-11), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3$ = 77.16 ppm): δ 168.1 (q, C-1), 137.9 (t, C-3), 130.1 (q, C-2), 106.0 (q, C-8), 89.8 (q, C-9), 73.3 (t, C-5), 67.4 (t, C-7), 60.7 (s, C-12), 42.7 (t, C-6), 34.5 (s, C-4), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.4 (p, C-13), 12.8 (p, C-10), 7.3 (p, C-11), -4.6 (p, TBS) ppm.

5,6-anti,6,7-syn-194a: **¹H-NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3$ = 7.26 ppm): δ 6.85 (ddd, 1H, J = 7.7, 7.0, 0.9 Hz, H-3), 4.55-4.60 (m, 1H, H-7), 4.20 (q, 2H, J = 7.1 Hz, H-12), 3.97-4.05 (m, 1H, H-5), 3.33 (d, 1H, J = 6.8 Hz, OH_7), 2.61 (d, 1H, J = 3.1 Hz, OH_5), 2.39-2.52 (m, 1H, H-4_a), 2.28-2.39 (m, 1H, H-4_b), 1.89-1.99 (m, 1H, H-6), 1.87 (s, 3H, H-10), 1.30 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-13), 0.99 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-11), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3$ = 77.16 ppm): δ 168.1 (q, C-1), 137.3 (t, C-3), 130.1 (q, C-2), 105.4 (q, C-8), 89.4 (q, C-9), 74.0 (t, C-5), 67.1 (t, C-7), 60.8 (s, C-12), 43.1 (t, C-6), 34.8 (s, C-4), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.4 (p, C-13), 13.3 (p, C-11), 12.9 (p, C-10), -4.6 (p, TBS) ppm.

Acetonide **5,6-anti,6,7-syn-196** und **5,6-syn,6,7-syn-196**



5,6-anti,6,7-syn-196



5,6-syn,6,7-syn-196

Ein Gemisch der Diole **194a** [*d.r.*: 1:4 (**5,6-anti,6,7-syn**:**5,6-syn,6,7-syn**), 8.6 mg, 24 μ mol, 1.0 Äq.] wird in CH_2Cl_2 (1.0 ml) gelöst und 2,2-Dimethoxypropan (0.2 ml) hinzugefügt. Nach der Zugabe von PPTS (0.5 mg, katalytisch) wird die Lösung 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Acetonide **5,6-anti,6,7-syn-196** und **5,6-syn,6,7-syn-196** [*d.r.*: 1:4

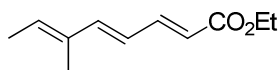
(5,6-*anti*,6,7-*syn*:5,6-*syn*,6,7-*syn*), 6.8 mg, 17 μmol , 72%] werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.57$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NaO}_4\text{Si}$: 417.2437 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 417.2435 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

5,6-*syn*,6,7-*syn*-**196**: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 6.68 (dd, 1H, $J = 6.7, 6.7$ Hz, H-3), 4.81 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz, H-7), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 4.01 (ddd, 1H, $J = 7.1, 7.1, 2.1$ Hz, H-5), 2.24-2.50 (m, 2H, H-4), 1.86 (s, 3H, H-10), 1.57-1.63 (m, 1H, H-6), 1.45 (s, 3H, H-15_b), 1.44 (s, 3H, H-15_a), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 1.12 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-11), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 168.1 (q, C-1), 137.0 (t, C-3), 130.1 (q, C-2), 103.9 (q, C-8), 99.8 (q, C-14), 88.8 (q, C-9), 71.5 (t, C-5), 66.1 (t, C-7), 60.7 (s, C-12), 36.1 (t, C-6), 32.6 (s, C-4), 30.0 (p, C-15_a), 26.2 (p, TBS), 19.4 (p, C-15_b), 16.7 (q, TBS), 14.4 (p, C-13), 12.9 (p, C-10), 6.5 (p, C-11), -4.5 (p, TBS) ppm.

5,6-*anti*,6,7-*syn*-**196**: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 6.84 (dd, 1H, $J = 6.3, 6.3$ Hz, H-3), 4.66 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H-7), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 3.79 (ddd, 1H, $J = 9.9, 7.2, 3.2$ Hz, H-5), 2.24-2.50 (m, 2H, H-4), 1.85 (s, 3H, H-10), 1.61 (s, 3H, H-15_b), 1.86-1.93 (m, 1H, H-6), 1.37 (s, 3H, H-15_a), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13), 0.93-0.98 (m, 3H, H-11), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 168.1 (q, C-1), 137.9 (t, C-3), 130.1 (q, C-2), 104.3 (q, C-8), 100.6 (q, C-14), 91.4 (q, C-9), 71.4 (t, C-5), 65.4 (t, C-7), 60.6 (s, C-12), 37.5 (t, C-6), 32.7 (s, C-4), 29.2 (p, C-15_a), 26.2 (p, TBS), 23.5 (p, C-15_b), 16.7 (q, TBS), 14.4 (p, C-13), 13.4 (p, C-11), 12.8 (p, C-10), -4.6 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm.

(2E,4E,6E)-Ethyl-6-methylocta-2,4,6-trienoat (197)



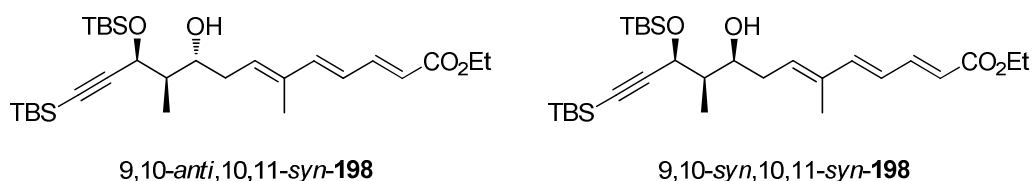
197

Ester **54** (500 mg, 3.2 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (60 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (11 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 13.0 mmol, 4.0 Äq.) wird langsam zugetropft und die Lösung 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet, auf RT gebracht und nach Zugabe von Na-K-Tartrat-Lösung 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (100% PE \rightarrow PE:EE = 5:1) gereinigt. Der erhaltene Alkohol wird in CH_2Cl_2 (65 ml) gelöst und NaHCO_3 (1 g) hinzugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (1.65 g,

3.9 mmol, 1.2 Äq.) wird hinzugefügt und die Suspension 45 min bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung beendet und 1 h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in CHCl₃ (4 ml) gelöst und (1-Ethoxycarbonylmethyliden)-triphenylphosphoran (**39**) (2.3 g, 6.5 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt. Die Lösung wird 4 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1) gereinigt. Ester **197** (367 mg, 2.0 mmol, 64%) wird als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.59 (PE:EE = 5:1); Der Ester liegt hauptsächlich als *all-E*-Isomer vor, dessen NMR-Daten im Folgenden angegeben sind. Zusätzlich konnten Spuren von Doppelbindungsisomeren beobachtet werden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.36 (dd, 1H, *J* = 15.3, 11.1 Hz, H-3), 6.60 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, H-5), 6.25 (dd, 1H, *J* = 15.3, 11.1 Hz, H-4), 5.88 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz, H-2), 5.81 (q, 1H, *J* = 6.7 Hz, H-7), 4.22 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-10), 1.81 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-8), 1.80 (s, 3H, H-9), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-11) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.5 (q, C-1), 145.9 (t, C-5), 145.6 (t, C-3), 134.8 (q, C-6), 132.8 (t, C-7), 123.6 (t, C-4), 119.8 (t, C-2), 60.3 (s, C-10), 14.5 (p, C-11), 14.5 (p, C-8), 12.0 (p, C-9) ppm; HRMS (ESI): Das Produkt konnte massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

(2E,4E,6E,9R,10R,11S)-Ethyl-13-(tert-butyldimethylsilyl)-11-(tert-butyldimethylsilyloxy)-9-hydroxy-6,10-dimethyltrideca-2,4,6-trien-12-ynoat (9,10-anti,10,11-syn-198) und (2E,4E,6E,9S,10R,11S)-Ethyl-13-(tert-butyldimethylsilyl)-11-(tert-butyldimethylsilyloxy)-9-hydroxy-6,10-dimethyltrideca-2,4,6-trien-12-ynoat (9,10-syn,10,11-syn-198)



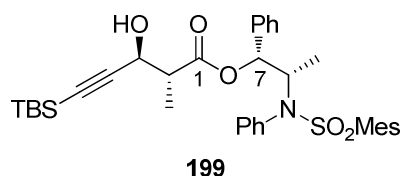
Aldehyd **176** (67 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.) wird mit Ester **197** (72 mg, 0.40 mmol, 2 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 → 10:1) gereinigt und Alkohole 9,10-*anti*,10,11-*syn*-**198** und 9,10-*syn*,10,11-*syn*-**198** [*d.r.*: 2.8:1 (9,10-*anti*,10,11-*syn*:9,10-*syn*,10,11-*syn*), 85 mg, 0.16 mmol, 83%] als gelbe Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.33 (PE:EE = 10:1); Diastereomere werden nicht getrennt; HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₉H₅₂NaO₄Si₂: 543.3302 [M + Na]⁺, gefunden: 543.3297 [M + Na]⁺.

9,10-*anti*,10,11-*syn*-**198**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ 7.57 (dd, 1H, $J = 15.3, 11.1$ Hz, H-3), 6.25 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H-5), 6.06 (dd, 1H, $J = 15.3, 11.1$ Hz, H-4), 5.98 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H-2), 5.72 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-7), 4.83 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, H-11), 4.11 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-16), 3.86-3.94 (m, 1H, H-9), 2.61 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, OH), 2.26-2.35 (m, 1H, H-8_a), 2.12-2.24 (m, 1H, H-8_b), 1.76-1.84 (m, 1H, H-10), 1.54 (s, 3H, H-14), 0.99-1.05 (m, 6H, H-15 + H-17), 1.02 (s, 9H, TBS), 0.98 (s, 9H, TBS), 0.27 (s, 3H, TBS), 0.16 (s, 3H, TBS), 0.14 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 166.9 (q, C-1), 145.7 (t, C-5), 145.5 (t, C-3), 135.8 (q, C-6), 134.1 (t, C-7), 124.4 (t, C-4), 120.7 (t, C-2), 107.5 (q, C-12), 89.0 (q, C-13), 72.6 (t, C-9), 66.5 (t, C-11), 60.1 (s, C-16), 45.1 (t, C-10), 34.5 (s, C-8), 26.3 (p, TBS), 26.0 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.8 (q, TBS), 14.4 (p, C-17), 12.5 (p, C-14), 12.1 (p, C-15), -4.5 (p, TBS), -4.5 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm.

9,10-*syn*,10,11-*syn*-**198**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ 7.57 (dd, 1H, $J = 15.3, 11.1$ Hz, H-3), 6.27 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H-5), 6.06 (dd, 1H, $J = 15.3, 11.1$ Hz, H-4), 5.98 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H-2), 5.61 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.5$ Hz, H-7), 4.48 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-11), 4.11 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-16), 4.03-4.10 (m, 1H, H-9), 2.39 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz, OH), 2.35-2.45 (m, 1H, H-8_a), 2.12-2.24 (m, 1H, H-8_b), 1.67-1.77 (m, 1H, H-10), 1.54 (s, 3H, H-14), 1.21 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.99-1.05 (m, 3H, H-17), 1.00 (s, 9H, TBS), 0.96 (s, 9H, TBS), 0.25 (s, 3H, TBS), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 166.9 (q, C-1), 145.7 (t, C-5), 145.5 (t, C-3), 135.6 (q, C-6), 134.5 (t, C-7), 124.5 (t, C-4), 120.7 (t, C-2), 107.9 (q, C-12), 89.3 (q, C-13), 72.8 (t, C-9), 67.9 (t, C-11), 60.1 (s, C-16), 44.4 (t, C-10), 34.9 (s, C-8), 26.2 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 18.4 (q, TBS), 16.7 (q, TBS), 14.4 (p, C-17), 12.4 (p, C-14), 8.5 (p, C-15), -4.0 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm.

MASAMUNE-Aldol-Produkt **199**

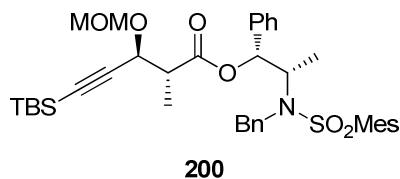


Propioniertes MASAMUNE-Auxiliar **32** (3.0 g, 6.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (30 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Et_3N (2.1 ml, 15.0 mmol, 2.4 Äq.) und $(\text{cy})_2\text{BOTf}$ (13.8 ml, $c = 1$ mol/l in Hexan, 13.8 mmol, 2.2 Äq.) werden langsam zugetropft. Die Lösung wird 2 h bei -78 °C gerührt. Aldehyd **160** (1.6 g, 9.4 mmol, 1.5 Äq) wird in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei -78 °C und 16 h bei RT gerührt. Die

Reaktion wird durch Zugabe von Phosphatpuffer (26 ml, pH7), MeOH (128 ml) und H₂O₂-Lösung (13 ml, 30%ig) beendet und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1 → 5:1) gereinigt und Ester **199** (4.0 g, 6.2 mmol, 99%, *d.r.* > 20:1) als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.36$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +26.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃); Smp. = 54 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.28-7.33 (m, 2H, Ph), 7.14-7.27 (m, 6H, Ph), 6.82-6.89 (m, 4H, Ph), 5.83 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-1'), 4.76 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H-4_a'), 4.52 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz, H-4_b'), 4.51 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-3), 4.06-4.15 (m, 1H, H-2'), 2.68 (dq, 1H, $J = 7.9, 7.2$ Hz, H-2), 2.47 (s, 6H, Mes), 2.28 (s, 3H, Mes), 1.21 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-3'), 1.18 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.09 (s, 6H, TBS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 173.1 (q, C-1), 142.7 (q, Ph), 140.5 (q, Ph), 138.6 (q, Ph), 138.2 (q, Ph), 133.5 (q, Ph), 132.3 (t, Ph), 128.6 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.1 (t, Ph), 127.9 (t, Ph), 127.4 (t, Ph), 126.2 (t, Ph), 104.6 (q, C-10), 89.8 (q, C-11), 78.6 (t, C-1'), 64.9 (t, C-3), 56.9 (t, C-2'), 48.4 (s, C-4'), 46.6 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 23.1 (p, Mes), 21.0 (p, Mes), 16.6 (q, TBS), 14.0 (p, C-3'), 13.8 (p, C-6), -4.6 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₃₇H₄₉NaNO₅SiS: 670.2998 [M + Na]⁺, gefunden: 670.2973 [M + Na]⁺.

MOM-geschütztes MASAMUNE-Aldol-Produkt **200**



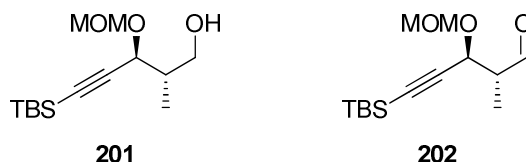
Ester **199** (1.0 g, 1.5 mmol, 1 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (30 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. ⁱPr₂NEt (2.8 ml, 15.4 mmol, 10 Äq.) und MOMCl (0.6 ml, 7.7 mmol, 5 Äq.) werden hinzugegeben und die Reaktionslösung 3 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Alkohol **200** (1.0 g, 1.4 mmol, 93%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f = 0.52$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -11.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃); Smp. = 49 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.32-7.37 (m, 2H, Ph), 7.12-7.27 (m, 6H, Ph), 6.87-6.90 (m,

2H, Ph), 6.75-6.80 (m, 2H, Ph), 5.81 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-1'), 4.94 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.87 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz, H-4_a'), 4.48-4.60 (m, 3H, H-4_b' + MOM + H-3), 4.07 (m, 1H, H-2'), 3.33 (s, 3H, MOM), 2.68 (m, 1H, H-2), 2.47 (s, 6H, Mes), 2.30 (s, 3H, Mes), 1.21 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-6), 1.13 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-3'), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 172.7 (q, C-1), 142.7 (q, Ph), 140.4 (q, Ph), 139.0 (q, Ph), 138.4 (q, Ph), 133.7 (q, Ph), 132.3 (t, Ph), 128.5 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 128.1 (t, Ph), 128.0 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 126.1 (t, Ph), 102.2 (q, C-4), 94.2 (s, MOM), 91.2 (q, C-5), 78.4 (t, C-1'), 68.3 (t, C-3), 56.9 (t, C-2'), 56.2 (p, MOM), 48.2 (s, C-4'), 45.5 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 23.0 (p, Mes), 21.1 (p, Mes), 16.6 (q, TBS), 14.0 (p, C-6), 13.8 (p, C-3'), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{NO}_6\text{SSiNa}$: 714.3261 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 714.3244 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

(2*S*,3*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3-(methoxymethoxy)-2-methylpent-4-yn-1-ol (201)

und (2*R*,3*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3-(methoxymethoxy)-2-methylpent-4-ynal (202)

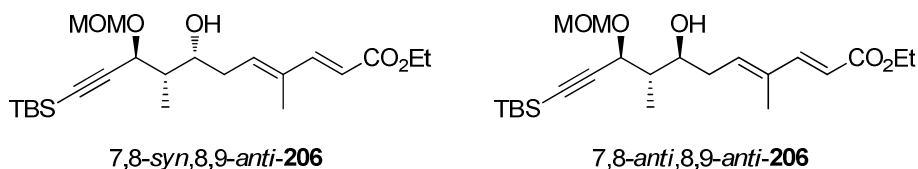


Ester **200** (940 mg, 1.4 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (4.5 ml, $c = 1.2$ mol/l in Toluol, 5.4 mmol, 4 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktionslösung 2 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und Na-K-Tartrat-Lösung hinzugefügt. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Als Produkte werden Aldehyd **202** (260 mg, 1.0 mmol, 72%) und Alkohol **201** (100 mg, 0.4 mmol, 27%) als farblose Flüssigkeiten erhalten.

202: $R_f = 0.36$ (PE:EE = 4:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -106.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 9.81 (s, 1H, H-1), 4.98 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 4.61 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, MOM), 3.37 (s, 3H, MOM), 2.72 (qdd, 1H, $J = 7.0, 6.9, 1.5$ Hz, H-2), 1.21 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-6), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 202.5 (t, C-1), 102.0 (q, C-4), 94.2 (s, MOM), 91.7 (q, C-5), 66.6 (t, C-3), 56.1 (p, MOM), 50.9 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 10.8 (p, C-6), -4.6 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NaO}_3\text{Si}$: 293.1549 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 293.1550 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

201: $R_f = 0.17$ (PE:EE = 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -84.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.99 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-3), 4.60 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 4.36 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, MOM), 3.74 (dd, 1H, $J = 11.1$, 4.1 Hz, H-1_a), 3.65 (dd, 1H, $J = 11.1$, 6.8 Hz, H-1_b), 3.40 (s, 3H, MOM), 2.06 (qddd, 1H, $J = 6.8$, 6.8, 6.8, 4.1 Hz, H-2), 1.06 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-6), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 103.5 (q, C-4), 94.3 (s, MOM), 90.3 (q, C-5), 70.0 (t, C-3), 65.9 (s, C-1), 56.0 (p, MOM), 40.6 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 13.4 (p, C-6), -4.5 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Si}$: 273.1886 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 273.1892 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(2E,4E,7R,8S,9S)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-syn,8,9-anti-206) und (2E,4E,7S,8S,9S)-Ethyl 11-(tert-butyldimethylsilyl)-7-hydroxy-9-(methoxymethoxy)-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-anti,8,9-anti-206)



Aldehyd **202** (40 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Ester **54** (46 mg, 0.30 mmol, 2.0 Äq.) unter Standardbedingungen bei -78 °C über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Aldolprodukte **7,8-syn,8,9-anti-206** und **7,8-anti,8,9-anti-206** [*d.r.*: 1:2 (7,8-syn,8,9-anti:7,8-anti,8,9-anti), 37 mg, 0.09 mmol, 58%] werden als gelbe Flüssigkeit erhalten. Außerdem kann im NMR in geringen Mengen ein weiteres Isomer beobachtet werden, bei dem es sich um ein 4Z-Isomer handeln sollte.

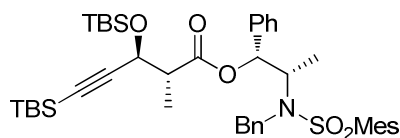
$R_f = 0.25$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{Si}$: 425.2723 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 425.2729 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

7,8-anti,8,9-anti-206: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.35 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.04 (dd, 1H, $J = 7.2$, 7.2 Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.99 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.61 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.53 (d, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-9), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.74 (ddd, 1H, $J = 7.9$, 7.9, 3.4 Hz, H-7), 3.38 (s, 3H, MOM), 2.64 (s, 1H, OH), 2.30-2.56 (m, 2H, H-6), 1.91-2.01 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-12), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.03 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 137.6 (t, C-5), 135.1 (q, C-4), 116.3 (t, C-2), 103.1 (q, C-10), 94.3 (s, MOM), 90.8 (q, C-11), 73.6 (t, C-9), 69.3 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 56.1 (p, MOM), 43.4 (t, C-8), 34.1 (s, C-6), 26.2 (p, TBS),

16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-13), 12.6 (p, C-12), -4.5 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm.

7,8-*syn*,8,9-*anti*-**206**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.32 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 5.92 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 4.96 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.60 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, MOM), 4.39 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-9), 4.19-4.27 (m, 1H, H-7), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.38 (s, 3H, MOM), 2.30-2.56 (m, 2H, H-6), 2.28 (s, 1H, OH), 1.82-1.90 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-12), 1.29 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.08 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.0 (t, C-3), 137.8 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 116.3 (t, C-2), 103.7 (q, C-10), 94.4 (s, MOM), 90.7 (q, C-11), 71.0 (t, C-9), 70.5 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 56.1 (p, MOM), 42.1 (t, C-8), 34.1 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 10.0 (p, C-13), -4.5 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm.

TBS-geschütztes MASAMUNE-Aldol-Produkt **203**



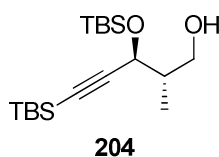
203

Aldolprodukt **199** (2.0 g, 3.1 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (45 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. 2,6-Lutidin (1.4 ml, 12.3 mmol, 4 Äq.) und TBSOTf (1.4 ml, 6.2 mmol, 2 Äq.) werden hinzugegeben und die Reaktionslösung 1.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl-Lösung ($c = 1$ mol/l) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Alkohol **203** (2.3 g, 3.0 mmol, 96%) wird als farbloser Schaum erhalten.

$R_f = 0.50$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +17.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.35-7.40 (m, 2H, Ph), 7.15-7.33 (m, 4H, Ph), 7.07-7.14 (m, 2H, Ph), 6.87-6.90 (m, 2H, Ph), 6.71-6.75 (m, 2H, Ph), 5.70 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H-1'), 4.85 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz, H-4_a'), 4.57 (d, 1H, H-3), 4.43 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz, H-4_b'), 4.04 (qd, 1H, $J = 6.6, 5.8$ Hz, H-2'), 2.65 (dq, 1H, $J = 7.8, 7.3$ Hz, H-2), 2.43 (s, 6H, Mes), 2.31 (s, 3H, Mes), 1.15 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-3'), 1.11 (d, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-6), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 172.1 (q, C-1), 142.5 (q, Ph), 140.4 (q, Ph), 138.6 (q, Ph), 138.2 (q,

Ph), 133.2 (q, Ph), 132.2 (t, Ph), 128.4 (t, Ph), 128.3 (t, Ph), 128.2 (t, Ph), 127.9 (t, Ph), 127.3 (t, Ph), 126.3 (t, Ph), 105.5 (q, C-4), 89.4 (q, C-5), 77.9 (t, C-1'), 65.2 (t, C-3), 56.7 (t, C-2'), 48.2 (s, C-4'), 47.5 (t, C-2), 26.0 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 22.9 (p, Mes), 20.9 (p, Mes), 18.2 (q, TBS), 16.4 (q, TBS), 14.5 (p, C-3'), 13.2 (p, C-6), -4.7 (p, TBS), -4.8 (p, TBS), -4.9 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{34}H_{63}NNaO_5Si_2S$: 784.3863 $[M + Na]^+$, gefunden: 784.3870 $[M + Na]^+$.

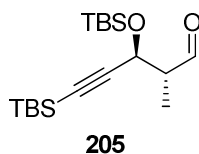
(2*S*,3*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-yn-1-ol
(204)



Ester **203** (2.2 g, 2.9 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (40 ml) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. DIBAL-H (9.5 ml, $c = 1.2\text{ mol/l}$ in Toluol, 11.4 mmol, 4 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktionslösung 1.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und Na-K-Tartrat-Lösung hinzugefügt. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und Alkohol **204** (925 mg, 2.7 mmol, 94%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.50$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -45.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 4.34 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz, H-3), 3.81 (dd, 1H, $J = 10.9, 3.5$ Hz, H-1_a), 3.63 (dd, 1H, $J = 10.9, 6.5$ Hz, H-1_b), 2.10 (brs, 1H, OH), 1.93 (qddd, 1H, $J = 6.9, 6.5, 6.2, 3.5$ Hz, H-2), 1.02 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-6), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.17 (s, 3H, TBS), 0.14 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 107.0 (q, C-4), 88.8 (q, C-5), 68.1 (t, C-3), 66.0 (s, C-1), 42.1 (t, C-2), 26.2 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 16.6 (q, TBS), 13.6 (p, C-6), -4.3 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -5.0 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{18}H_{39}O_2Si_2$: 343.2484 $[M + H]^+$, gefunden: 343.2480 $[M + H]^+$.

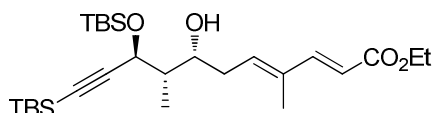
(2R,3S)-5-(tert-Butyldimethylsilyl)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-4-ynal
(**205**)



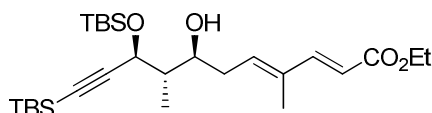
Alkohol **204** (60 mg, 0.18 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH₂Cl₂ (3.5 ml) gelöst und NaHCO₃ (10 mg) zugefügt. DESS-MARTIN-Periodinan (90 mg, 0.21 mmol, 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Suspension 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na₂S₂O₃-Lösung beendet und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1) gereinigt. Aldehyd **205** (58 mg, 0.17 mmol, 96%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten und sofort in der nächsten Stufe weiterverwendet.

R_f = 0.73 (PE:EE = 10:1).

(2E,4E,7R,8S,9S)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-syn,8,9-anti-207) und
(2E,4E,7S,8S,9S)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-9-(tert-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-anti,8,9-anti-207)



7,8-syn,8,9-anti-**207**



7,8-anti,8,9-anti-**207**

Aldehyd **205** (57 mg, 0.17 mmol, 1 Äq.) wird mit Ester **54** (52 mg, 0.34 mmol, 2 Äq.) unter Standardbedingungen über Nacht bei -78 °C umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 → 10:1) gereinigt. Alkohole 7,8-syn,8,9-anti-**207** und 7,8-anti,8,9-anti-**207** (d.r.: 1:1, 73 mg, 0.15 mmol, 88%) werden als gelbe Flüssigkeiten erhalten.

HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₇H₅₁O₄Si₂ und C₂₇H₅₀NaO₄Si₂: 495.3326 [M + H]⁺ und 517.3145 [M + Na]⁺, gefunden: 495.3344 [M + H]⁺ und 517.3138 [M + Na]⁺.

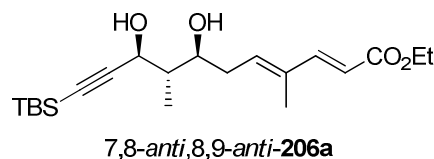
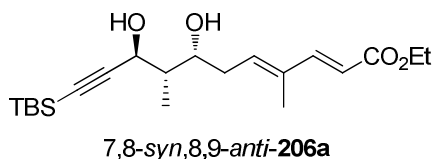
7,8-syn,8,9-anti-**207**: R_f = 0.39 (PE:EE = 10:1); [α]_D²⁰ = +0.4 (*c* = 0.6, CH₂Cl₂); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.33 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, H-3), 5.92 (dd, 1H, *J* = 7.2, 7.2 Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, H-2), 4.36-4.44 (m, 2H, H-9 + H-7), 4.21 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-14), 3.16 (brs, 1H, OH), 2.41-2.52 (m, 1H, H-6_a), 2.25-2.35 (m, 1H, H-6_b), 1.65-1.75 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-15), 1.04 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 3H, TBS), 0.13 (s, 3H, TBS),

0.01 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.0 (t, C-5), 134.6 (q, C-4), 116.2 (t, C-2), 106.6 (q, C-10), 89.4 (q, C-11), 71.3 (t, C-9), 69.0 (t, C-7), 60.3 (s, C-14), 42.8 (t, C-8), 34.2 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 25.8 (p, TBS), 18.2 (q, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.5 (p, C-12), 10.1 (p, C-13), -4.4 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -5.3 (p, TBS) ppm.

7,8-anti,8,9-anti-207: $R_f = 0.38$ (PE:EE = 10:1); $[\alpha]_D^{20} = -1.4$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.37 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.07 (dd, 1H, $J = 6.8, 6.8$ Hz, H-5), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.46 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-14), 3.75 (ddd, 1H, $J = 7.5, 7.5, 3.6$ Hz, H-7), 3.03 (brs, 1H, OH), 2.47-2.56 (m, 1H, H-6_a), 2.35-2.45 (m, 1H, H-6_b), 1.81-1.91 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-15), 0.97 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 3H, TBS), 0.15 (s, TBS), 0.10 (s, 6H, TBS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 138.0 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 116.0 (t, C-2), 106.8 (q, C-10), 89.4 (q, C-11), 73.9 (t, C-9), 67.5 (t, C-7), 60.3 (s, C-14), 45.2 (t, C-8), 34.2 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 25.9 (p, TBS), 18.3 (q, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.8 (p, C-13), 12.6 (p, C-12), -4.2 (p, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.9 ppm.

(2E,4E,7R,8S,9S)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-7,9-dihydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-syn,8,9-anti-206a) und

(2E,4E,7S,8S,9S)-Ethyl-11-(tert-butyldimethylsilyl)-7,9-dihydroxy-4,8-dimethylundeca-2,4-dien-10-ynoat (7,8-anti,8,9-anti-206a)



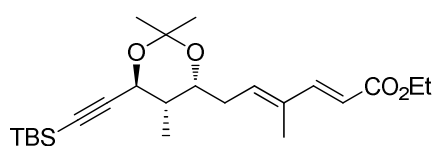
Ein Gemisch der Alkohole **206** [*d.r.*: 1:2 (7,8-syn,8,9-anti:7,8-anti,8,9-anti)], 10 mg, 23 μmol , 1 $\text{\AA}q.$] wird in EtOH (1 ml) gelöst und konzentrierte HCl (0.04 ml) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 5 d bei RT gerührt. Weitere konzentrierte HCl (0.02 ml) wird hinzugefügt und 1 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung beendet, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Dirole **7,8-syn,8,9-anti-206a** und **7,8-anti,8,9-anti-206a** [*d.r.*: 1:2 (7,8-syn,8,9-anti:7,8-anti,8,9-anti)], 7 mg, 17 μmol , 75%) werden als farblose Flüssigkeiten erhalten.

$R_f = 0.4$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{21}H_{37}O_4Si$: 381.2461 $[M + H]^+$, gefunden: 381.2460 $[M + H]^+$.

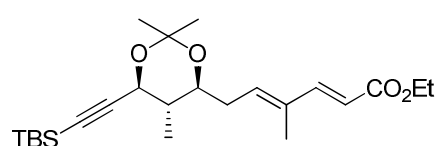
7,8-anti,8,9-anti-206a: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.35 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 6.02 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 4.54 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.73 (ddd, 1H, $J = 7.9, 7.8, 3.7$ Hz, H-7), 2.42-2.58 (m, 2H, H-6), 1.83-1.93 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.02 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 137.0 (t, C-5), 135.5 (q, C-4), 116.5 (t, C-2), 105.8 (q, C-10), 89.7 (q, C-11), 74.8 (t, C-9), 66.9 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 44.5 (t, C-8), 34.6 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.9 (p, C-12), 12.7 (p, C-13), -4.5 (p, TBS), -4.5 (p, TBS) ppm.

7,8-syn,8,9-anti-206a: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.32 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.91 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.44 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, H-9), 4.28 (ddd, 1H, $J = 7.8, 7.8, 6.1$ Hz, H-7), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 2.30-2.51 (m, 2H, H-6), 1.46-1.64 (m, 1H, H-8), 1.81 (s, 3H, H-12), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15), 1.09 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13), 0.94 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS) ppm; ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 167.6 (q, C-1), 149.1 (t, C-3), 137.2 (t, C-5), 135.2 (q, C-4), 116.6 (t, C-2), 106.5 (q, C-10), 89.5 (q, C-11), 71.7 (t, C-9), 67.1 (t, C-7), 60.4 (s, C-14), 42.8 (t, C-8), 34.2 (s, C-6), 26.2 (p, TBS), 16.6 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 10.1 (p, C-13), -4.5 (p, TBS), -4.5 (p, TBS) ppm.

Acetonide 7,8-syn,8,9-anti-208 und 7,8-anti,8,9-anti-208



7,8-syn,8,9-anti-208



7,8-anti,8,9-anti-208

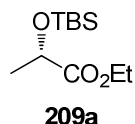
Ein Gemisch der Diene **7,8-syn,8,9-anti-206a** und **7,8-anti,8,9-anti-206a** [*d.r.*: 1:2 (7,8-syn,8,9-anti:7,8-anti,8,9-anti)], 6.0 mg, 16 μ mol, 1 \AA q.) wird in CH_2Cl_2 (0.8 ml) gelöst. 2,2-Dimethoxypropan (0.08 ml) und PPTS (1 mg, katalytisch) werden hinzugefügt und die Reaktion 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1) gereinigt. Acetonide **7,8-syn,8,9-anti-208** und **7,8-anti,8,9-anti-208** [*d.r.*: 1:1.5 (7,8-syn,8,9-anti:7,8-anti,8,9-anti)], 3.4 mg, 8 μ mol, 50%) werden als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.56$ (PE:EE = 5:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{24}H_{49}NaO_4Si$: 443.2594 $[M + Na]^+$, gefunden: 443.2585 $[M + Na]^+$.

7,8-anti,8,9-anti-208: **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-3), 6.00 (dd, 1H, $J = 7.3, 6.9$ Hz, H-5), 5.80 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-2), 4.28 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.58 (ddd, 1H, $J = 10.3, 7.4, 3.3$ Hz, H-7), 2.51 (ddd, 1H, $J = 16.0, 6.9, 3.3$ Hz, H-6_a), 2.35 (ddd, 1H, $J = 16.0, 7.4, 7.3$ Hz, H-6_b), 1.77 (s, 3H, H-12), 1.59-1.70 (m, 1H, H-8), 1.43 (s, 3H, H-17_a), 1.43 (s, 3H, H-17_b), 1.31 (q, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 0.96 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 137.4 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 116.0 (t, C-2), 104.1 (q, C-10), 99.1 (q, C-16), 88.5 (q, C-11), 74.1 (t, C-7), 67.1 (t, C-9), 60.4 (s, C-14), 39.6 (t, C-8), 32.6 (s, C-6), 30.1 (p, C-17_a), 26.3 (p, TBS), 19.4 (p, C-17_b), 16.7 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 13.0 (p, C-13), 12.6 (p, C-12), -4.5 (p, TBS), -4.6 (p, TBS) ppm.

7,8-syn,8,9-anti-208: **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ 7.32 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.87 (dd, 1H, $J = 7.7, 7.7$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.34 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-9), 4.21-4.30 (m, 1H, H-7), 4.22 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-14), 2.40 (ddd, 1H, $J = 15.1, 7.7, 7.4$ Hz, H-6_a), 2.29 (ddd, 1H, $J = 15.1, 7.7, 7.2$ Hz, H-6_b), 1.81-1.89 (m, 1H, H-8), 1.80 (s, 3H, H-12), 1.37 (s, 3H, H-17_a), 1.31 (q, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-14), 1.25 (s, 3H, H-17_b), 1.06 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-13), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.11 (s, 3H, TBS) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 137.0 (t, C-5), 134.7 (q, C-4), 116.3 (t, C-2), 104.3 (q, C-10), 101.0 (q, C-16), 89.3 (q, C-11), 68.0 (t, C-7), 67.4 (t, C-9), 60.4 (s, C-14), 38.7 (t, C-8), 31.7 (s, C-6), 28.4 (p, C-17_a), 26.2 (p, TBS), 23.7 (p, C-17_b), 16.7 (q, TBS), 14.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-12), 11.6 (p, C-13), -4.7 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm.

(2S)-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propionsäureethylester **209a**

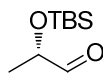


Ethyl-*L*-lactat (**209**) (2.0 ml, 17.6 mmol, 1.0 Äq) wird in CH_2Cl_2 (44 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (8.2 ml, 70.5 mmol, 4.0 Äq.) und TBSOTf (6.1 ml, 26.6 mmol, 1.5 Äq.) werden hinzugefügt und die Lösung 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit HCl -Lösung ($c = 1$ mol/l) gewaschen und dann über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt,

das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1) gereinigt und Ester **209a** (3.8 g, 16.2 mmol, 92%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.74$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -58.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 4.31 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, H-2), 4.12-4.23 (m, 2H, H-4), 1.39 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-3), 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-5), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.07 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 174.3 (q, C-1), 68.6 (t, C-2), 60.9 (s, C-4), 25.9 (p, TBS), 21.5 (p, C-3), 18.5 (q, TBS), 14.3 (p, C-5), -4.8 (p, TBS), -5.1 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : Die Verbindung kann massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden.

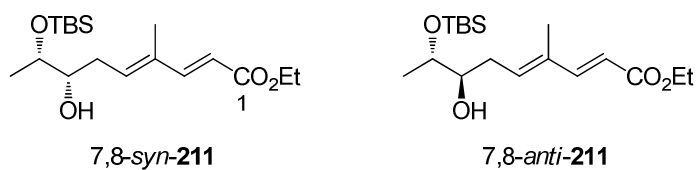
(S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propanal (210)



210

Ester **209a** (3.7 g, 15.9 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (220 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL-H (40 ml, 47.8 mmol, 3 Äq.) wird langsam zugetropft und die Reaktionslösung 2.5 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EE beendet und auf RT aufgewärmt. Nach der Zugabe von Na-K-Tartrat wird die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 40:1) gereinigt und Aldehyd **210** (2.0 g, 10.5 mmol, 66%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.71$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +48.1$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 9.61 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz, H-1), 4.09 (qd, 1H, $J = 6.9, 1.1$ Hz, H-2), 1.28 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-3), 0.92 (s, 9H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.09 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 204.4 (t, C-1), 74.0 (t, C-2), 25.9 (p, TBS), 18.7 (p, C-3), 18.3 (q, TBS), -4.6 (p, TBS), -4.7 (p, TBS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NaO}_2\text{Si}$: 211.1130 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 211.1121 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

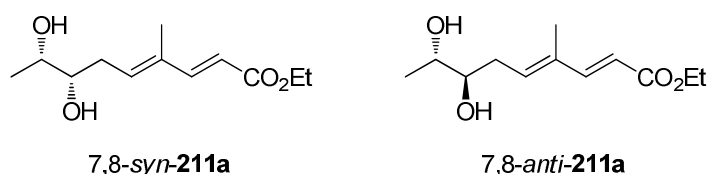
Alkohole 7,8-*anti*-211 und 7,8-*syn*-211

Aldehyd **210** (35 mg, 39 μmol , 1 Äq.) wird mit Ester **54** (120 mg, 0.8 mmol, 2 Äq.) unter Standardbedingungen bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht umgesetzt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 5:1) gereinigt und Alkohole **7,8-*anti*-211** und **7,8-*syn*-211** [*d.r.*: 1.5:1 (**A**:**B**)], (53 mg, 15 μmol , 38%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.14$ (PE:EE = 10:1); Diastereomere werden nicht getrennt; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{Si}$: 343.2305 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 343.2290 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

A: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ 7.62 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.94 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.81 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 4.12 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-11), 3.55-3.62 (m, 1H, H-8), 3.36-3.42 (m, 1H, H-7), 2.10-2.23 (m, 2H, H-6), 1.55 (s, 3H, H-10), 1.04 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 1.03 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-9), 0.91 (s, 9H, TBS), 0.00 (s, 3H, TBS), -0.01 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 167.1 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.2 (t, H-5), 134.6 (q, C-4), 116.7 (t, C-2), 75.2 (t, C-7), 71.7 (t, C-8), 60.1 (s, C-11), 32.2 (q, C-6), 26.0 (p, TBS), 18.5 (p, C-9), 18.2 (q, TBS), 14.4 (p, C-12), 12.3 (p, C-10), -4.3 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm.

B: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ 7.64 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.96 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.87 (dd, 1H, $J = 7.3, 7.3$ Hz, H-5), 4.12 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-11), 3.45-3.52 (m, 1H, H-8), 3.23-3.31 (m, 1H, H-7), 2.10-2.23 (m, 2H, H-6), 1.55 (s, 3H, H-10), 1.04 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-12), 1.02 (d, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-9), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.00 (s, 3H, TBS), -0.03 (s, 3H, TBS) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 167.1 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 138.3 (t, H-5), 134.4 (q, C-4), 116.7 (t, C-2), 75.3 (t, C-7), 71.5 (t, C-8), 60.2 (s, C-11), 33.1 (q, C-6), 26.0 (p, TBS), 19.9 (p, C-9), 18.2 (q, TBS), 14.3 (p, C-12), 12.3 (p, C-10), -4.1 (p, TBS), -4.8 (p, TBS) ppm.

Dirole 7,8-*anti*-211a und 7,8-*syn*-211a

Ein Gemisch der Alkohole **7,8-*anti*-211** und **7,8-*syn*-211** [*d.r.*: 1.5:1 (**A**:**B**)], 75 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.] wird in THF (3.5 ml) gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. TBAF \cdot 3H $_2$ O (104 mg,

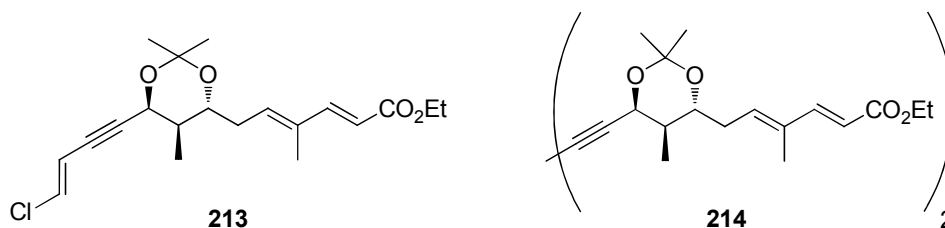
0.33 mmol, 1.5 Äq.) wird in THF (2.5 ml) gelöst und zugegeben. Die Lösung wird für 2.5 h bei RT gerührt und durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 1:1 → 100 % EE) gereinigt. Diole **7,8-anti-211a** und **7,8-syn-211a** (36 mg, 0.16 mmol, 71%) werden als farblose Flüssigkeit erhalten. Diole **7,8-anti-211a** und **7,8-syn-211a** können per RP-HPLC (MACHEREY-NAGEL NUCLEODUR C18 ISIS 5 µm, Säule: 250 mm x 21 mm, Gradient: 70/30 Wasser/MeOH → 20/80 Wasser/MeOH in 65 min, Flow: 15 ml/min, **A**: t_R = 39.3 min, **B**: t_R = 41.3 min) getrennt werden.

A: R_f = 0.15 (PE:EE = 1:1); [α]_D²⁰ = +30.7 (c = 0.6, MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, CD₃OH = 3.31 ppm): δ 7.34 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-3), 6.08 (dd, 1H, J = 7.5, 7.2 Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-2), 4.19 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-11), 3.59 (qd, 1H, J = 6.2, 6.0 Hz, H-8), 3.45 (ddd, 1H, J = 8.4, 6.0, 3.5 Hz, H-7), 2.57 (ddd, 1H, J = 15.6, 7.2, 3.5 Hz, H-6_a), 2.33 (ddd, 1H, J = 15.6, 8.4, 7.5 Hz, H-6_b), 1.83 (s, 3H, H-10), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-12), 1.20 (d, 3H, J = 6.2 Hz, H-9) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD, CD₃OD = 49.0 ppm): δ 169.3 (q, C-1), 151.0 (t, C-3), 140.5 (t, H-5), 135.4 (q, C-4), 116.4 (t, C-2), 76.5 (t, C-7), 71.5 (t, C-8), 61.4 (s, C-11), 33.6 (q, C-6), 19.0 (p, C-9), 14.6 (p, C-12), 12.5 (p, C-10) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₁₂H₂₀O₄Na: 251.1259 [M + H]⁺, gefunden: 251.1260 [M + H]⁺.

B: R_f = 0.17 (PE:EE = 1:1); [α]_D²⁰ = -17.6 (c = 0.5, MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, CD₃OH = 3.31 ppm): δ 7.34 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-3), 6.07 (dd, 1H, J = 7.6, 7.2 Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, J = 15.7 Hz, H-2), 4.19 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-11), 3.60-3.68 (m, 1H, H-7), 3.42-3.50 (m, 1H, H-8), 2.48 (ddd, 1H, J = 15.4, 7.2, 4.4 Hz, H-6_a), 2.37 (ddd, 1H, J = 15.4, 7.8, 7.6 Hz, H-6_b), 1.82 (s, 3H, H-10), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-12), 1.17 (d, 3H, J = 6.5 Hz, H-9) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD, CD₃OD = 49.0 ppm): δ 169.3 (q, C-1), 151.0 (t, C-3), 140.5 (t, H-5), 135.4 (q, C-4), 116.4 (t, C-2), 76.5 (t, C-7), 71.5 (t, C-8), 61.4 (s, C-11), 33.6 (q, C-6), 19.0 (p, C-9), 14.6 (p, C-12), 12.5 (p, C-10) ppm; **HRMS** (ESI): m/z: berechnet für C₁₂H₂₀O₄Na: 251.1259 [M + H]⁺, gefunden: 251.1260 [M + H]⁺.

6.2.4 Studien zur Totalsynthese von Elansolid A

Vinylchlorid **213** und GLASER-Produkt **214**



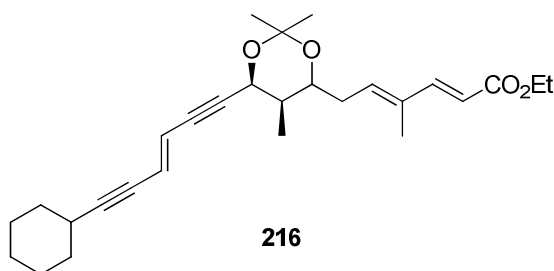
1,2-Dichlorethylen (**212**) (0.17 ml, 2.2 mmol, 12.0 Äq.) wird in THF (6 ml) gelöst und Pd(PPh₃)₄ (21.5 mg, 18.6 μmol, 0.1 Äq.) zugefügt. Die Lösung wird 20 min bei RT gerührt. Alkin 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**181** (57.1 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (3.4 ml) gelöst und zugegeben. CuI (4.8 mg, 18.6 μmol, 0.1 Äq.) wird zugefügt und nach 5 min Piperidin (37 μl, 0.4 mmol, 2.0 Äq.) Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 → 10:1) gereinigt. Vinylchlorid **213** (51 mg, 140 μmol, 74%) wird als gelbe Flüssigkeit und GLASER-Produkt **214** (~ 7.1 mg, ~ 11.6 μmol, ~ 6%, verunreinigt) als braune Flüssigkeit erhalten.

213: $R_f = 0.60$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +21.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.34 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.54 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, H-13), 5.93-6.01 (m, 1H, H-5), 5.97 (dd, 1H, $J = 13.7, 2.0$ Hz, H-12), 5.81 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.76 (dd, 1H, $J = 5.6, 2.0$ Hz, H-9), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-16), 3.68 (ddd, 1H, $J = 8.8, 7.9, 3.2$ Hz, H-7), 2.50 (ddd, 1H, $J = 15.7, 6.5, 3.2$ Hz, H-6_a), 2.36 (ddd, 1H, $J = 15.7, 7.9, 7.6$ Hz, H-6_b), 1.84-1.95 (m, 1H, H-8), 1.79 (s, 3H, H-14), 1.53 (s, 3H, H-19_a), 1.37 (s, 3H, H-19_b), 1.30 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-17), 0.95 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-15) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.4 (t, C-3), 137.2 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 131.0 (t, C-13), 116.2 (t, C-2), 113.4 (t, C-12), 100.7 (q, C-18), 89.7 (q, C-10), 83.0 (q, C-11), 72.1 (t, C-7), 64.8 (t, C-9), 60.4 (s, C-16), 38.2 (t, C-8), 32.8 (s, C-6), 28.3 (p, C-19_a), 23.4 (p, C-19_b), 14.5 (p, C-17), 13.4 (p, C-15), 12.6 (p, C-14) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₂₀H₂₇NaO₄Cl: 389.1496 [M + Na]⁺, gefunden: 389.1483 [M + Na]⁺.

214: $R_f = 0.37$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +22.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ 7.33 (d, 2H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.97 (dd, 2H, $J = 7.3, 6.6$ Hz, H-5), 5.81 (d, 2H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.71 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz, H-9), 4.21 (q, 4H, $J = 7.1$ Hz, H-14), 3.67-3.76 (m, 2H, H-7), 2.50 (ddd, 2H, $J = 15.6, 6.6, 3.3$ Hz, H-6_a), 2.35 (ddd, 2H, $J = 15.6,$

7.7, 7.3 Hz, H-6_b), 1.84-1.95 (m, 2H, H-8), 1.78 (s, 6H, H-12), 1.55 (s, 6H, H-17_a), 1.36 (s, 6H, H-17_b), 1.30 (t, 6H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 0.96 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz, H-13) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ 167.7 (q, C-1), 149.3+149.3 (t, C-3), 137.1+136.9 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 116.2+116.2 (t, C-2), 100.7+100.7 (q, C-16), 72.6 (q, C-10), 72.0+71.9 (t, C-7), 65.5+65.2 (t, C-9), 62.9 (q, C-11), 60.4 (s, C-14), 38.0+37.8 (t, C-8), 32.7+32.5 (s, C-6), 28.9+28.6 (p, C-17_a), 23.4+23.3 (p, C-17_b), 14.5 (p, C-15), 13.3+13.2 (p, C-13), 12.6 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{NaO}_8$: 633.3403 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 633.3407 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Kupplungsprodukt 216

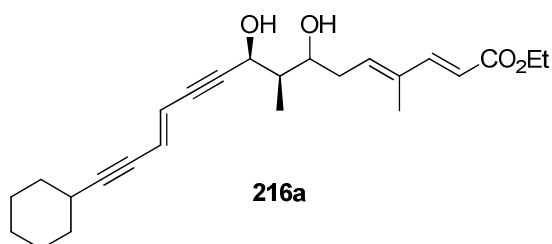


Cyclohexylacetylen (**215**) (0.12 ml, 0.96 mmol, 1.0 Äq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (111 mg, 0.1 mmol, 0.1 Äq.), CuI (18 mg, 0.1 mmol, 0.1 Äq.) und Vinyljodid **212** (88 mg, 0.19 mmol, 0.2 Äq) werden in THF (48 ml) gelöst und unter Lichtausschluss 5 min gerührt. Et_3N (0.27 ml, 1.92 mmol, 2.0 Äq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 60:1 \rightarrow 40:1) gereinigt. Kupplungsprodukt **216** (28 mg, verunreinigt) wird als gelbe Flüssigkeit isoliert. Außerdem wird ein unidentifiziertes Nebenprodukt (21 mg) erhalten.

$R_f = 0.68$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.1$ ($c = 0.4$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ 7.67 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.17 (dd, 1H, $J = 16.0, 2.1$ Hz, H-13), 6.06 (dd, 1H, $J = 16.0, 1.8$ Hz, H-12), 5.97 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.87 (dd, 1H, $J = 6.8, 6.8$ Hz, H-5), 4.69 (dd, 1H, $J = 5.5, 1.8$ Hz, H-9), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-22), 3.60 (ddd, 1H, $J = 9.8, 7.1, 3.3$ Hz, H-7), 2.30-2.40 (m, 1H, H-16), 2.04-2.21 (m, 2H, H-6), 1.59-1.73 (m, 3H, H-8 + H-17_a), 1.51-1.59 (m, 5H, H-18_a + H-25_a), 1.49 (s, 3H, H-20), 1.35-1.46 (m, 7H, H-25_b + H-17_b), 1.25-1.34 (m, 2H, H-19), 1.05-1.19 (m, 2H, H-18_b), 1.03 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-23), 0.69 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-21) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0$ ppm): δ 167.0 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 137.3 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 122.6 (t, C-13), 119.4 (t, C-12),

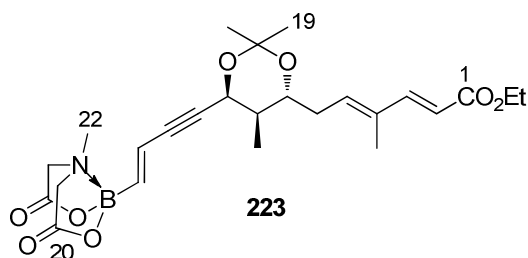
116.8 (t, C-2), 100.7 (q, C-15), 100.4 (q, C-24), 92.5 (q, C-10), 86.5 (q, C-11), 79.6 (q, C-14), 71.9 (t, C-7), 65.6 (t, C-9), 60.1 (s, C-22), 37.9 (t, C-8), 32.8 (s, C-6), 32.7 (s, C-17), 30.2 (t, C-16), 29.2 (p, C-25_a), 26.1 (s, C-19), 25.0 (p, C-18), 23.5 (p, C-25_b), 14.5 (p, C-23), 13.2 (p, C-21), 12.3 (p, C-20) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₈H₃₈NaO₄: 461.2668 [M + Na]⁺, gefunden: 461.2670 [M + Na]⁺.

Kupplungsprodukt **216a**



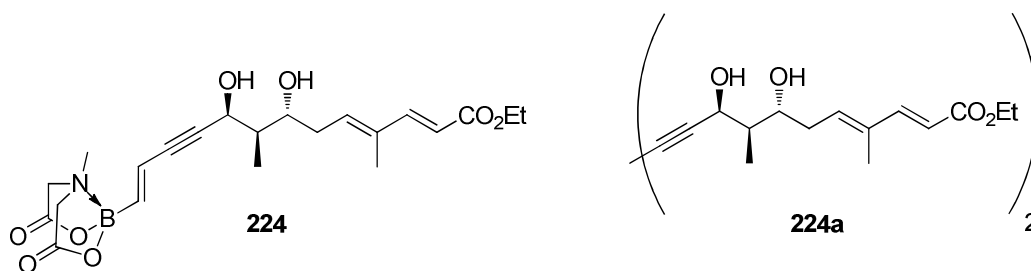
Acetonid **216** (8 mg, 18 μmol, 1 Äq.) wird in EtOH (2 ml) gelöst. Nach der Zugabe von CSA (1 mg, katalytisch) wird die Reaktionslösung 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1) gereinigt. Diol **216a** (3 mg, 8 μmol, 42%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE:EE = 2:1); $[\alpha]_D^{20} = -20.0$ ($c = 0.5$, CHCl₃); **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm): δ 7.57 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-3), 6.23 (dd, 1H, $J = 16.0, 2.0$ Hz, H-13), 6.14 (dd, 1H, $J = 16.0, 1.6$ Hz, H-12), 5.95 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-2), 5.57 (dd, 1H, $J = 8.1, 7.5$ Hz, H-5), 4.57-2.61 (m, 1H, H-9), 4.13 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-22), 3.59-3.67 (m, 1H, H-7), 3.24 (brs, 1H, OH), 2.32-2.40 (m, 1H, H-16), 1.91-2.00 (m, 2H, H-6), 1.63-1.73 (m, 3H, H-8 + H-17_a), 1.50-1.58 (m, 2H, H-18_a), 1.44 (s, 3H, H-20), 1.35-1.44 (m, 2H, H-17_b), 1.25-1.33 (m, 2H, H-19), 1.01-1.16 (m, 5H, H-18_b + H-23), 0.72 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-21) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.0 ppm): δ 167.2 (q, C-1), 149.3 (t, C-3), 137.0 (t, C-5), 135.3 (q, C-4), 122.6 (t, C-13), 119.5 (t, C-12), 116.9 (t, C-2), 100.6 (q, C-15), 94.1 (q, C-10), 84.5 (q, C-11), 79.6 (q, C-14), 74.0 (t, C-7), 67.0 (t, C-9), 60.2 (s, C-22), 43.4 (t, C-8), 34.9 (s, C-6), 32.7 (s, C-17), 30.2 (t, C-16), 26.0 (s, C-19), 25.1 (p, C-18), 14.5 (p, C-23), 13.1 (p, C-21), 12.3 (p, C-20) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₅H₃₄NaO₄: 421.2355 [M + Na]⁺, gefunden: 421.2350 [M + Na]⁺.

Vinyl-MIDA-Boronat **223**

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (9 mg, 12 μmol , 10 mol%), CuI (2 mg, 12 μmol , 10 mol%), Vinylbromid **222** (32 mg, 122 μmol , 1.0 Äq.) und Piperidin (0.03 ml, 244 μmol , 2.0 Äq.) werden in THF (6 ml) gelöst. Alkin 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**181** (45 mg, 147 μmol , 1.2 Äq.) wird zugegeben und die Lösung 5 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 \rightarrow 1:4) gereinigt und das Vinyl-MIDA-Boronat **223** als gelblicher Feststoff (53 mg, 109 μmol , 89%) erhalten.

$R_f = 0.31$ (EE = 100%); $[\alpha]_D^{20} = +13.2$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); Smp. = 73 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3CN , $\text{CD}_2\text{HCN} = \text{ppm}$): δ 7.31 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, H-3), 6.17 (d, 1H, $J = 18.4$ Hz, H-13), 6.06 (dd, 1H, $J = 18.4, 1.6$ Hz, H-12), 6.03 (dd, 1H, $J = 7.2, 6.5$ Hz, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, H-2), 4.78 (dd, 1H, $J = 5.6, 1.6$ Hz, H-9), 4.15 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-16), 3.97 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz, H-21_a), 3.81 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz, H-21_b), 3.69-3.75 (m, 1H, H-7), 2.78 (s, 3H, H-22), 2.51 (ddd, 1H, $J = 16.0, 6.5, 3.6$ Hz, H-6_a), 2.34 (ddd, 1H, $J = 16.0, 7.8, 7.2$ Hz, H-6_b), 1.81-1.92 (m, 1H, H-8), 1.79 (s, 3H, H-14), 1.50 (s, 3H, H-19_a), 1.29 (s, 3H, H-19_b), 1.25 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-17), 0.94 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-15) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3CN , $\text{CD}_3\text{CN} = \text{ppm}$): δ 169.1 (q, C-20), 167.9 (q, C-1), 149.8 (t, C-3), 140.7 (t, C-13), 138.9 (t, C-5), 135.1 (q, C-4), 122.7 (t, C-12), 116.8 (t, C-2), 101.0 (q, C-18), 89.0 (q, C-10), 88.4 (q, C-11), 72.9 (t, C-7), 65.4 (t, C-9), 62.5 (s, C-21), 60.9 (s, C-16), 47.8 (p, C-22), 38.9 (t, C-8), 33.4 (s, C-6), 28.5 (p, C-19_a), 23.7 (p, C-19_b), 14.6 (p, C-17), 13.5 (p, C-15), 12.6 (p, C-14) ppm; $^{11}\text{B-NMR}$ (CD_3CN , Elektronische Kalibrierung): δ 10.6 ppm; HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NaNO}_8\text{B}$: 510.2275 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 510.2256 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Vinyl-MIDA-Boronat **224**

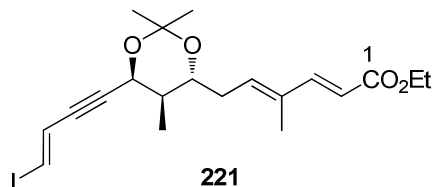
Vinylbromid **222** (164 mg, 0.63 mmol, 2.0 Äq.) wird zusammen mit $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (22 mg, 0.03 mmol, 0.1 Äq.), CuI (6 mg, 0.03 mmol, 0.1 Äq.) und Piperidin (0.06 ml, 0.63 mmol, 2.0 Äq.) in THF (10 ml) gelöst. Alkin 7,8-*anti*,8,9-*syn*-**179** (83 mg, 0.31 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (5.5 ml) gelöst und über 4 h zugetropft. Die Reaktionslösung wird 16 h bei RT gerührt und die Reaktion mit NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit EE extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 \rightarrow 4:1 PE:EE, dann 50:1 EE:MeOH) gereinigt. Als Produkte können Vinyl-MIDA-Boronat **224** (68 mg, 0.15 mmol, 49%) als gelber Schaum und GLASER-Produkt **224a** (40 mg, verunreinigt) als braunes Öl erhalten werden.

224: $R_f = 0.23$ (100% EE); $[\alpha]_D^{20} = -5.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CD_3CN , $\text{CD}_2\text{HCN} = 1.94$ ppm): δ 7.32 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, H-3), 6.14 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz, H-13), 6.06 (dd, 1H, $J = 18.3, 1.3$ Hz, H-12), 6.05-6.10 (m, 1H, H-5), 5.82 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, H-2), 4.66 (brs, 1H, H-9), 4.15 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-16), 3.97 (d, 2H, $J = 17.0$ Hz, H-19_a), 3.82 (d, 2H, $J = 17.0$ Hz, H-19_b), 3.77-3.83 (m, 1H, H-7), 3.39 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz, OH), 2.79 (s, 3H, H-20), 2.47 (ddd, 1H, $J = 15.4, 6.7, 3.6$ Hz, H-6_a), 2.35 (ddd, 1H, $J = 15.4, 7.8, 7.8$ Hz, H-6_b), 1.80 (s, 3H, H-14), 1.73-1.83 (m, 1H, H-8), 1.25 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-17), 0.95 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-15) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CD_3CN , $\text{CD}_3\text{CN} = 118.26$ ppm): δ 169.1 (q, C-18), 167.9 (q, C-1), 150.0 (t, C-3), 140.1 (t, C-13), 139.5 (t, C-5), 135.3 (q, C-4), 122.9 (t, C-12), 116.7 (t, C-2), 91.6 (q, C-10), 85.7 (q, C-11), 73.7 (t, C-7), 65.7 (t, C-9), 62.5 (s, C-19), 60.8 (s, C-16), 47.8 (p, C-20), 44.6 (t, C-8), 35.1 (s, C-6), 14.6 (p, C-17), 12.6 (p, C-14), 12.5 (p, C-15) ppm; **$^{11}\text{B-NMR}$** (CD_3CN , Elektronische Kalibrierung): δ 10.6 ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NBO}_8$: 448.2143 $[\text{M} + \text{H}]^+$, gefunden: 448.2143 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

224a: $R_f = 0.67$ (100% EE); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ 7.35 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 5.98 (dd, 1H, $J = 7.2, 7.2$ Hz, H-5), 5.85 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 4.58 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, H-9), 4.22 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-14), 3.98 (ddd, 1H, $J = 8.3, 8.3, 3.7$ Hz, H-7), 2.39-2.55 (m, 2H, H-6), 1.83 (s, 3H, H-12), 1.93-2.02 (m, 1H, H-8), 1.31 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz,

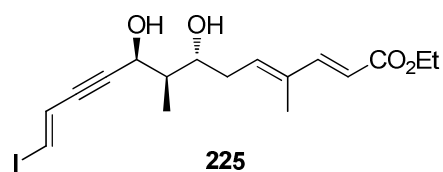
H-15), 0.99 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-13) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{30}H_{42}NaO_8$: 553.2777 $[M + Na]^+$, gefunden: 553.2773 $[M + Na]^+$.

Vinyliodid **221**



Vinyl-MIDA-Boronat **223** (60 mg, 0.12 mmol, 1 Äq.) wird in THF (2 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. NaOH-Lösung (2 ml, 1 mol/l) wird zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. I_2 (300 mg, 1.18 mmol, 10 Äq.) wird in THF (2 ml) gelöst und zugetropft. Die Lösung wird 1 h bei 0 °C und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von $Na_2S_2O_3$ beendet und 20 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 20:1, mit 1 Vol% Et_3N) gereinigt. Vinyliodid **221** (39 mg, 0.08 mmol, 69%) wird als gelbes Öl erhalten und sofort weiter umgesetzt.

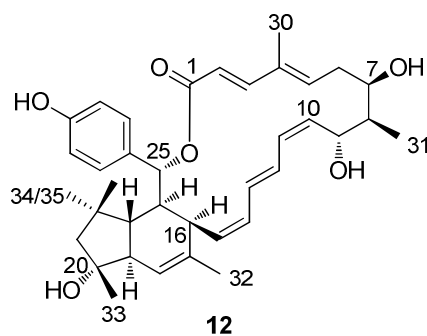
$R_f = 0.56$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = +14.7$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); **1H -NMR** (400 MHz, C_6D_6 , $C_6D_5H = 7.16$ ppm): δ 7.66 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-3), 6.48 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz, H-13), 6.29 (dd, 1H, $J = 15.0, 2.0$ Hz, H-12), 5.97 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, H-2), 5.88 (dd, 1H, $J = 7.3, 6.9$ Hz, H-5), 4.57 (dd, 1H, $J = 5.6, 2.0$ Hz, H-9), 4.10 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-16), 3.71 (ddd, 1H, $J = 9.6, 7.3, 3.4$ Hz, H-7), 2.18 (ddd, 1H, $J = 15.5, 6.9, 3.4$ Hz, H-6_a), 2.36 (ddd, 1H, $J = 15.5, 7.3, 7.3$ Hz, H-6_b), 1.59-1.67 (m, 1H, H-8), 1.51 (s, 3H, H-14), 1.49 (s, 3H, H-19_a), 1.38 (s, 3H, H-19_b), 1.02 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-17), 0.67 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-15) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, C_6D_6 , $C_6D_6 = 128.0$ ppm): δ 167.0 (q, C-1), 149.2 (t, C-3), 137.1 (t, C-5), 134.6 (q, C-4), 124.7 (t, C-12), 116.9 (t, C-2), 100.4 (q, C-18), 90.6 (t, C-13), 90.0 (q, C-10), 86.8 (q, C-11), 71.9 (t, C-7), 65.4 (t, C-9), 60.1 (s, C-16), 37.7 (t, C-8), 32.7 (s, C-6), 29.1 (p, C-19_b), 23.4 (p, C-19_a), 14.4 (p, C-17), 13.2 (p, C-15), 12.3 (p, C-14) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{20}H_{27}NaO_4I$: 481.0852 $[M + Na]^+$, gefunden: 481.0847 $[M + Na]^+$.

Vinyliodid 225

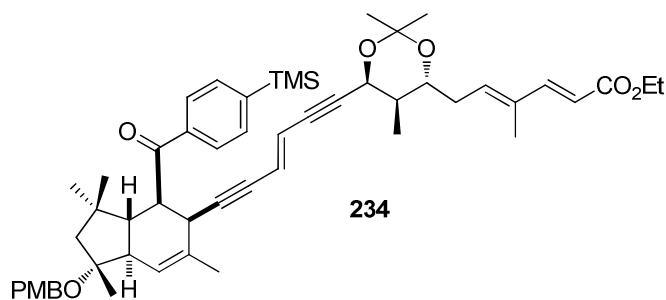
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm): δ 7.59 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, H-3), 6.56 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, H-13), 6.38 (dd, 1H, *J* = 15.0, 1.7 Hz, H-12), 5.94 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, H-2), 5.73 (dd, 1H, *J* = 7.0, 7.0 Hz, H-5), 4.54-4.58 (m, 1H, H-9), 4.11 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-16), 3.93 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, OH₉), 3.66-3.77 (m, 1H, H-7), 2.80 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, OH₇), 2.02-2.10 (m, 2H, H-6), 1.66-1.77 (m, 1H, H-8), 1.49 (s, 3H, H-14), 1.05 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H-17), 0.75 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, H-15) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆= 128.06 ppm): δ 167.5 (q, C-1), 149.5 (t, C-3), 137.3 (t, C-5), 135.3 (q, C-4), 124.9 (t, C-12), 116.8 (t, C-2), 91.5 (q, C-10), 90.6 (t, C-13), 84.8 (q, C-11), 74.0 (t, C-7), 66.9 (t, C-9), 60.4 (s, C-16), 43.2 (t, C-8), 34.9 (s, C-6), 14.4 (p, C-17), 13.1 (p, C-15), 12.3 (p, C-14) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₇H₂₃NaO₄I: 441.0539 [M + Na]⁺, gefunden: 441.0528 [M + Na]⁺.

Anmerkungen:

Die Nummerierung der Derivate folgt der Elansolid-Nomenklatur:



Das Hauptdiastereomer der im Folgenden angegebenen Gemische des Westfragments ist das gewünschte und oben abgebildete Diastereomer.

TMS/Keton-Kupplungsprodukt 234

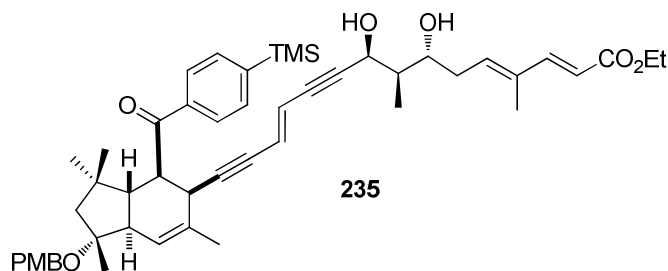
Alkin **231**⁹¹ (*d.r.*: ~2:1, 5 mg, 10 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) wird in THF (0.4 ml) gelöst. Vinylidiodid **221** (16 mg, 35 μmol , 3.5 $\text{\AA}q.$) wird in THF (0.3 ml) gelöst und hinzugefügt. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mg, 4 μmol , 0.4 $\text{\AA}q.$), CuI (0.5 mg, 3 μmol , 0.3 $\text{\AA}q.$) und Et_3N (0.01 ml, 70 μmol , 7.0 $\text{\AA}q.$) werden zugegeben und die Reaktionslösung unter Lichtausschluss 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 30:1 \rightarrow 5:1) gereinigt. Kupplungsprodukt **234** (*d.r.*: > 2:1, 5 mg, 6 μmol , 61%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.48$ (PE:EE = 5:1); Die Diastereomere werden nicht getrennt; Angegeben sind die NMR-Daten des Hauptdiastereomers: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{CHD}_6 = 7.16$ ppm): δ 7.85-7.90 (m, 2H, H-27), 7.67 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, H-3), 7.40-7.47 (m, 2H, H-28), 7.32-6.38 (m, 2H, PMB), 6.85-6.90 (m, 2H, PMB), 6.13 (dd, 1H, $J = 15.9, 1.5$ Hz, H-13), 5.99-6.05 (m, 1H, H-12), 5.97 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, H-2), 5.85-5.92 (m, 2H, H-5 + H-18), 4.63 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-9), 4.44 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, PMB), 4.30 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, PMB), 4.11 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-36), 3.80 (dd, 1H, $J = 11.3, 6.2$ Hz, H-24), 3.55-3.62 (m, 1H, H-7), 3.38-3.42 (m, 1H, H-16), 3.33 (s, 3H, PMB), 2.85-2.91 (m, 1H, H-19), 2.55 (dd, 1H, $J = 11.6, 11.3$ Hz, H-23), 2.03-2.20 (m, 2H, H-6), 1.92 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, H-21_a), 1.80 (s, 3H, H-32), 1.68-1.76 (m, 1H, H-8 + H-21_b), 1.51 (s, 3H, H-30), 1.50 (s, 3H, H-39_a), 1.46 (s, 3H, H-33), 1.27 (s, 3H, H-35), 1.01-1.05 (m, 3H, H-37), 1.01 (s, 3H, H-39_b), 0.93 (s, 3H, H-34), 0.63 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-31), 0.18 (s, 9H, TMS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 198.6 (q, C-25), 167.0 (q, C-1), 159.6 (q, PMB), 149.3 (t, C-3), 146.5 (q, C-29), 137.9 (q, C-26), 137.4 (t, C-5), 134.5 (q, C-4), 134.2 (t, C-28), 133.1 (q, C-17), 132.5 (q, PMB), 128.6 (t, PMB), 127.5 (t, C-27), 124.7 (t, C-18), 122.0 (t, C-13), 120.4 (t, C-12), 116.8 (t, C-2), 114.1 (t, PMB), 100.3 (q, C-38), 94.6 (q, C-15), 93.0 (q, C-10), 86.4 (q, C-11), 84.1 (q, C-14), 81.3 (q, C-20), 71.7 (t, C-7), 65.8 (s, PMB), 65.5 (t, C-9), 60.1 (s, C-36), 55.7

⁹¹ Zur Verfügung gestellt von A. WEBER.

(s, C-21), 54.8 (p, PMB), 52.8 (t, C-19), 49.4 (t, C-24), 45.9 (t, C-23), 43.4 (t, C-16), 38.8 (t, C-8), 37.5 (q, C-22), 32.7 (s, C-6), 32.2 (p, C-33), 26.2 (p, C-39_a), 26.0 (p, C-34), 23.4 (p, C-39_b), 22.3 (p, C-32), 21.1 (p, C-35), 14.4 (p, C-37), 13.1 (p, C-31), 12.3 (p, C-30), -1.4 (p, 9H, TMS) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für C₅₃H₆₉O₇Si: 845.4813 [M + H]⁺, gefunden: 845.4825 [M + H]⁺.

TMS/Keton-Diol **235**

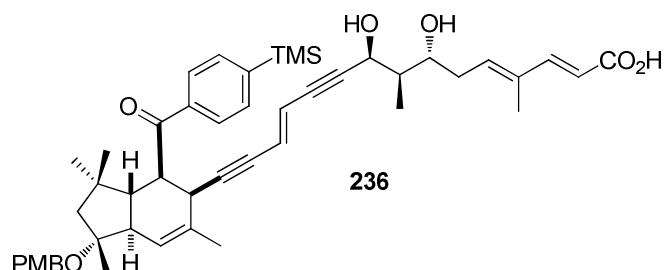


Acetonid **234** (8.5 mg, 10 μmol, 1 Äq.) wird in EtOH (2 ml) gelöst. CSA (1 mg, katalytisch) wird hinzugefügt und die Reaktionslösung 2 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 10:1 → 2:1) gereinigt. Diol **235** (5 mg, 6 μmol, 62%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.4$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt; Angegeben sind die NMR-Daten des Hauptdiastereomers: **¹H-NMR** (400 MHz, C₆D₆, CHD₆ = 7.16 ppm): δ 7.86-7.90 (m, 2H, H-27), 7.58 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, H-3), 7.40-7.45 (m, 2H, H-28), 7.32-6.37 (m, 2H, PMB), 6.85-6.90 (m, 2H, PMB), 6.22 (dd, 1H, *J* = 15.9, 1.6 Hz, H-12), 6.06 (dd, 1H, *J* = 15.9, 1.9 Hz, H-13), 5.96 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, H-2), 5.90 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, H-18), 5.53 (dd, 1H, *J* = 7.3, 7.3 Hz, H-5), 4.50 (brs, 1H, H-9), 4.44 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, PMB), 4.30 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz, PMB), 4.13 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-36), 3.80 (dd, 1H, *J* = 10.9, 6.0 Hz, H-24), 3.54-3.61 (m, 1H, H-7), 3.38-3.42 (m, 1H, H-16), 3.32 (s, 3H, PMB), 3.12 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, OH₉), 2.88 (dd, 1H, *J* = 12.4, 2.0 Hz, H-19), 2.55 (dd, 1H, *J* = 12.4, 10.9 Hz, H-23), 1.89-1.97 (m, 3H, H-6 + H-21_a), 1.80 (s, 3H, H-32), 1.58-1.64 (m, 1H, H-8 + H-21_b), 1.46 (s, 3H, H-33), 1.44 (s, 3H, H-30), 1.26 (s, 3H, H-35), 1.05 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-37), 0.93 (s, 3H, H-34), 0.67 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H-31), 0.18 (s, 9H, TMS) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm): δ 198.6 (q, C-25), 167.1 (q, C-1), 159.5 (q, PMB), 149.2 (t, C-3), 146.5 (q, C-29), 137.9 (q, C-26), 137.0 (t, C-5), 135.3 (q, C-4), 134.2 (t, C-28), 133.1 (q, C-17), 132.5 (q, PMB), 129.0 (t, PMB), 127.5 (t, C-27), 124.7 (t, C-18), 122.0 (t, C-13), 120.6 (t, C-12), 116.9 (t, C-2), 114.1 (t, PMB), 94.5 (q, C-15), 94.5 (q, C-10), 86.4 (q, C-11), 84.2 (q, C-14), 81.3 (q, C-20), 73.9 (t, C-7), 67.1 (t, C-9), 65.5 (s, PMB), 60.2 (s, C-36), 55.7 (s, C-21), 54.8 (p, PMB), 52.8 (t, C-19), 49.5 (t, C-24), 45.9 (t, C-23), 43.4 (t, C-16), 38.8 (t,

C-8), 37.5 (q, C-22), 34.9 (s, C-6), 32.2 (p, C-33), 26.4 (p, C-34), 22.3 (p, C-32), 21.1 (p, C-35), 14.4 (p, C-37), 13.1 (p, C-31), 12.3 (p, C-30), -1.4 (p, 9H, TMS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{50}H_{65}O_7Si$: 805.4500 $[M + H]^+$, gefunden: 805.4484 $[M + H]^+$.

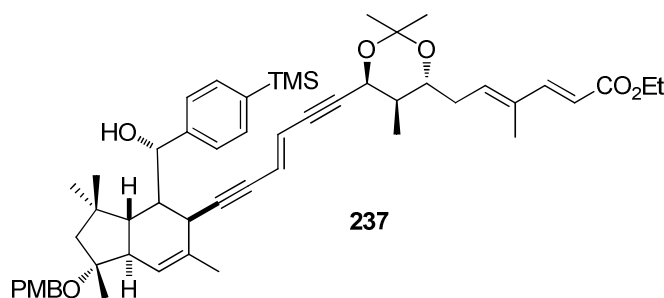
TMS/Keton-Säure 236



Ester **235** (~1 mg) wird in THF (0.2 ml) gelöst. MeOH (0.1 ml) und LiOH-Lösung (0.1 ml, $c = 1$ mol/l in Wasser) werden hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird durch Zugabe von HCl-Lösung ($c = 1$ mol/l) auf einen pH-Wert = 2 gebracht. EE wird hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EE extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt kann nur massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

$R_f = 0.57$ (100% EE mit Essigsäure); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{48}H_{59}O_7Si$: 775.4030 $[M - H]^-$, gefunden: 775.4038 $[M - H]^-$.

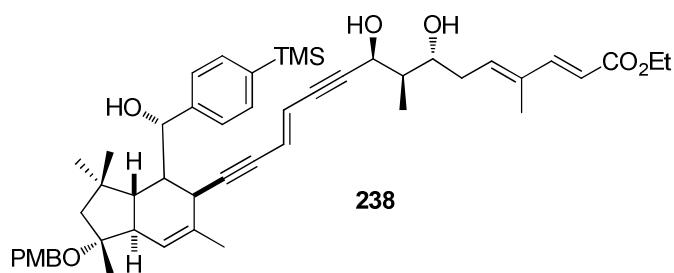
TMS/Alkohol-Kupplungsprodukt 237



Alkin **232**⁹¹ (*d.r.*: ~1:1, 10.0 mg, 19 μ mol, 1.0 Äq.) wird in THF (0.5 ml) gelöst. Iodid **221** (20.0 mg, 43 μ mol, 2.2 Äq.) wird in THF (0.5 ml) gelöst und zugefügt. $Pd(PPh_3)_4$ (2.0 mg, 2 μ mol, 0.1 Äq.), CuI (0.4 mg, 2 μ mol, 0.1 Äq.) und Et_3N (5 μ l, 38 μ mol, 2 Äq.) werden zugegeben und die Reaktionslösung unter Lichtausschluss 5 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie

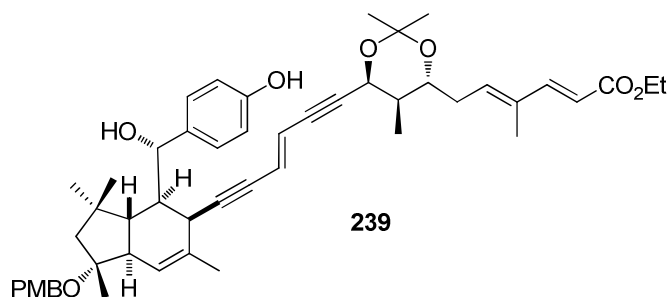
(PE:EE = 50:1 → 10:1) gereinigt. Kupplungsprodukt **237** (*d.r.*: ~1:1, 6.8 mg, 8 μmol, 42%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.41$ (PE:EE = 2:1); Diastereomere werden nicht getrennt; Die Bezeichnungen **a** und **b** beziehen sich auf die beiden Diastereomere, allerdings ist bei einigen Signalen die Zuordnung nicht gesichert. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{CHD}_6 = 7.16$ ppm): δ 7.79 (d, 2H, $J = 15.7$ Hz, H-3_{a,b}), 7.52-7.64 (m, 8H, Aryl_{a,b}), 7.44-7.50 (m, 4H, Aryl_{a,b}), 6.95-7.05 (m, 4H, Aryl_{a,b}), 6.16-6.30 (m, 4H, H-12_{a,b} + H-13_{a,b}), 6.09 (d, 2H, $J = 15.7$ Hz, H-2_{a,b}), 5.96-6.05 (m, 2H, H-5_{a,b}), 5.78 (brs, 2H, H-18_{a,b}), 5.04 (dd, 1H, $J = 9.0, 1.9$ Hz, H-25_a), 4.96 (dd, 1H, $J = 9.4, 1.9$ Hz, H-25_b), 4.77-4.85 (m, 2H, H-9_{a,b}), 4.43-4.57 (m, 4H, PMB_{a,b}), 4.22 (q, 4H, $J = 7.0$ Hz, H-36_{a,b}), 3.70-3.80 (m, 2H, H-7_{a,b}), 3.59 (s, 3H, PMB_a), 3.44 (s, 3H, PMB_b), 3.23-3.30 (m, 2H, H-19_{a,b}), 2.86 (dd, 1H, $J = 11.6, 11.6$ Hz, H-23_a), 2.74 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-16_a), 2.69 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-16_b), 2.24-2.55 (m, 2H, H-24_{a,b}), 2.12-2.35 (m, 7H, H-6_{a,b}, H-21_{a/a,b} + H-23_b), 1.73-1.84 (m, 2H, H-8), 1.73 (s, 3H, H-32_a), 1.67 (s, 3H, H-32_b), 1.30-1.69 (m, 23H, H-21_b, H-30_{a,b}, H-33_{a,b}, H-34_a und H-35_{a,b}), 1.19 (s, 3H, H-34_b), 1.14 (t, 6H, $J = 7.0$ Hz, H-37_{a,b}), 0.85 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, H-31_a), 0.83 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-31_a), 0.32 (s, 9H, TMS), 0.32 (s, 9H, TMS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 167.0 (q, C-1_{a,b}), 159.5 (q, PMB_{a,b}), 149.3 (t, C-3_a), 149.2 (t, C-3_b), 145.5 (q, C-29_a), 145.2 (q, C-29_b), 140.3 (q, C-26_b), 140.1 (q, C-26_a), 137.3 (t, C-5_a), 137.3 (t, C-5_b), 134.6 (q, C-4_b), 134.6 (q, C-4_a), 133.8 (t, C-28_b), 133.8 (t, C-28_a), 133.5 (q, C-17_b), 133.1 (q, C-17_a), 132.6 (q, PMB_b), 132.5 (q, PMB_a), 128.9 (t, PMB_{a,b}), 127.5 (t, C-27_b), 127.5 (t, C-27_a), 124.6 (t, C-18_a), 123.5 (t, C-18_b), 122.5 (t, C-13_a), 122.3 (t, C-13_b), 119.7 (t, C-12_b), 119.7 (t, C-12_a), 116.9 (t, C-2_b), 116.9 (t, C-2_a), 114.1 (t, PMB_{a,b}), 100.4 (q, C-38_{a,b}), 97.6 (q, C-15_a), 97.5 (q, C-15_b), 93.1 (q, C-10_b), 92.9 (q, C-10_a), 86.3 (q, C-11_{a,b}), 82.7 (q, C-14_a), 82.4 (q, C-14_b), 81.7 (q, C-20_b), 80.6 (q, C-20_a), 77.2 (t, C-25_a), 76.9 (t, C-25_b), 71.9 (t, C-7_{a,b}), 65.7 (t, C-9_a), 65.2 (t, C-9_b), 63.7 (s, PMB_{a,b}), 60.1 (s, C-36_{a,b}), 56.6 (s, C-21_a), 55.2 (s, C-21_b), 55.0 (p, PMB_a), 54.8 (p, PMB_b), 54.1 (t, C-19_{a,b}), 51.1 (t, C-23_b), 50.2 (t, C-23_a), 48.0 (t, C-24_a), 47.7 (t, C-24_b), 39.8 (q, C-22_b), 39.8 (q, C-22_a), 39.4 (t, C-16_b), 39.4 (t, C-16_a), 37.9 (t, C-8_b), 37.9 (t, C-8_a), 32.8 (s, C-6_{a,b}), 30.2/29.8 und 29.3/29.3 (p, C-34 + C-39_{a/a,b}), 24.9 (p, C-35_b), 24.2 (p, C-35_a), 24.1 (p, C-39_{b/a}), 24.0 (p, C-39_{b/b}), 23.5 (p, C-32_{a,b}), 21.9 (p, C-33_a), 21.8 (p, C-33_b), 14.4 (p, C-37_{a,b}), 13.2 (p, C-31_{a,b}), 12.3 (p, C-30_{a,b}), -1.0 (p, TMS_a), -1.0 (p, TMS_b) ppm; **HRMS** (ESI): *m/z*: berechnet für $\text{C}_{53}\text{H}_{70}\text{NaO}_7\text{Si}$: 869.4789 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 869.4797 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

TMS/Alkohol-Diol 238

Acetonid **237** (5 mg, 6 μmol , 1 Äq.) wird in EtOH (2 ml) gelöst. CSA (1 mg, katalytisch) wird hinzugefügt und die Reaktionslösung 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 2:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl (3 mg, 4 μmol , 67%) erhalten.

$R_f = 0.38$ (PE:EE = 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , $\text{CHD}_2\text{OD} = 3.31$ ppm): δ 8.56 (brs, 1H, OH), 7.49-7.53 (m, 2H, H-27), 7.38-7.43 (m, 2H, H-28), 7.734-7.39 (m, 1H, H-3), 7.25-7.29 (m, 2H, PMB), 6.87-6.92 (m, 2H, PMB), 6.12 (dd, 1H, $J = 7.0, 6.4$ Hz, H-5), 6.05 (dd, 1H, $J = 16.0, 1.8$ Hz, H-13), 5.98 (dd, 1H, $J = 16.0, 1.7$ Hz, H-12), 5.84 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz, H-2), 5.55 (brs, 1H, H-18), 4.79 (dd, 1H, $J = 3.4, 1.7$ Hz, H-9), 4.68 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-25), 4.38-4.46 (m, 2H, PMB), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-36), 3.80 (ddd, 1H, $J = 8.1, 8.0, 3.4$ Hz, H-7), 2.85-2.91 (m, 1H, H-19), 2.55 (ddd, 1H, $J = 15.5, 6.4, 3.4$ Hz, H-6_a), 2.33-2.43 (m, 2H, H-6_b + H-16), 2.25 (ddd, 1H, $J = 9.5, 8.8, 4.5$ Hz, H-24), 2.20 (dd, 1H, $J = 8.8, 7.5$ Hz, H-23), 2.07 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-21_a), 1.85 (s, 3H, H-30), 1.77-1.84 (m, 1H, H-8), 1.58 (s, 3H, H-32), 1.54 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-21_b), 1.37 (s, 6H, H-35), 1.34 (s, 3H, H-33), 1.27-1.32 (m, 6H, H-34 + H-37), 1.04 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-31), 0.28 (s, 9H, TMS) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_2\text{HOD} = 31.1$ ppm): δ 166.0 (q, C-1), 159.2 (q, PMB), 151.0 (t, C-3), 147.7 (q, C-29), 140.0 (t, C-5), 135.5 (q, C-26), 134.1 (q, C-28), 133.9 (q, C-17), 130.9 (q, C-4), 130.9 (q, PMB), 130.2 (t, PMB), 128.5 (t, C-27), 124.5 (t, C-18), 122.6 (t, C-12), 120.4 (t, C-13), 116.5 (t, C-2), 114.7 (t, PMB), 106.2 (q, C-15), 97.3 (q, C-10), 87.7 (q, C-11), 84.3 (q, C-14), 83.3 (q, C-20), 77.1 (t, C-25), 73.2 (t, C-7), 66.1 (t, C-9), 64.9 (s, PMB_a), 61.4 (s, C-36), 57.5 (s, C-21), 55.7 (p, PMB), 54.1 (t, C-19), 49.5 (t, C-23), 48.9 (t, C-24), 41.6 (q, C-22), 40.6 (t, C-16), 40.1 (t, C-8), 34.9 (s, C-6), 30.2 (p, C-34), 29.9 (p, C-33), 24.2 (p, C-35), 22.0 (p, C-32), 14.6 (p, C-37), 12.6 (p, C-30), 11.6 (p, C-31), -1.0 (p, TMS) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{NaO}_7\text{Si}$: 829.4476 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 829.4490 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

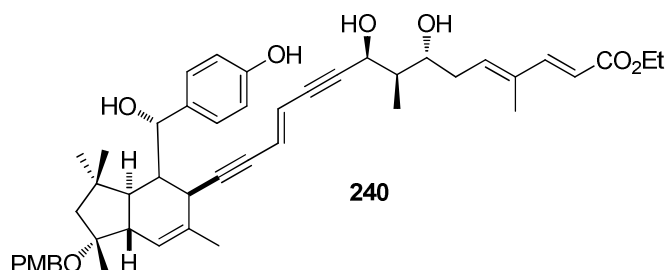
Diol-Kupplungsprodukt 239

Alkin **233**⁹¹ (*d.r.*: ~4:1, 12 mg, 27 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) wird in THF (0.5 ml) gelöst. Iodid **221** (20.0 mg, 43 μmol , 1.6 $\text{\AA}q.$) wird in THF (0.5 ml) gelöst und hinzugefügt. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.0 mg, 3 μmol , 0.1 $\text{\AA}q.$), CuI (1.0 mg, 5 μmol , 0.2 $\text{\AA}q.$) und Et_3N (10 μl , 76 μmol , 2.8 $\text{\AA}q.$) werden zugegeben und die Reaktionslösung unter Lichtausschluss 4 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 \rightarrow 3:1) gereinigt. Kupplungsprodukt **239** (*d.r.*: ~4:1, 10 mg, 13 μmol , 48%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.15$ (PE:EE = 2:1); Die Diastereomere werden nicht getrennt; Angegeben sind die NMR-Daten des Hauptdiastereomers: **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, C_6D_6 , $\text{CHD}_6 = 7.16$ ppm): δ 7.66 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 7.33-7.39 (m, 2H, PMB), 7.13-7.19 (verdeckt, 2H, H-27), 6.83-6.88 (m, 2H, PMB), 6.52-6.60 (m, 2H, H-28), 6.03-6.12 (m, 2H, H-12 + H-13), 5.97 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.88 (dd, 1H, $J = 6.7, 6.3$ Hz, H-5), 5.68 (brs, 1H, H-18), 4.70-4.76 (m, 1H, H-9 + H-25), 4.43 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz, PMB), 4.38 (d, 1H, $J = 11.1$ Hz, PMB), 4.10 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-36), 3.64 (ddd, 1H, $J = 9.6, 7.0, 3.1$ Hz, H-7), 3.33 (s, 3H, PMB), 3.10-3.18 (m, 1H, H-19), 2.55 (d, 1H, $J = 3.8$ Hz, H-16), 2.06-2.29 (m, 4H, H-6, H-21_a + H-24), 2.01 (dd, 1H, $J = 11.6, 11.6$ Hz, H-23), 1.62-1.72 (m, 1H, H-8), 1.62 (s, 3H, H-32), 1.56 (s, 3H, H-39_a), 1.52-1.57 (m, 1H, H-21_b + H-33), 1.51 (s, 3H, H-30), 1.50 (s, 3H, H-34), 1.41 (s, 3H, H-39_b), 1.26 (s, 3H, H-35), 1.03 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-37), 0.72 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-31) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ 167.2 (q, C-1), 159.5 (q, PMB), 156.3 (q, C-29), 149.3 (t, C-3), 137.4 (t, C-5), 136.3 (q, C-26), 134.5 (q, C-17), 133.5 (q, C-4), 132.6 (q, PMB), 129.0 (t, PMB), 127.9 (t, C-27), 124.6 (t, C-18), 122.4 (t, C-13), 119.6 (t, C-12), 116.8 (t, C-2), 115.4 (t, C-28), 114.1 (s, PMB), 100.4 (q, C-38), 97.6 (q, C-15), 93.0 (q, C-10), 86.4 (q, C-11), 82.1 (q, C-14), 81.8 (q, C-20), 76.3 (t, C-25), 71.9 (t, C-7), 65.7 (t, C-9), 65.2 (s, PMB), 60.2 (s, C-36), 56.6 (s, C-21), 54.8 (p, PMB), 54.1 (t, C-19), 51.1 (t, C-23), 48.1 (t, C-24), 39.9 (t, C-16), 39.4 (q, C-22), 37.9 (t, C-8), 32.8 (s, C-6), 29.8 (p,

C-34), 29.3 (p, C-39_a), 24.0 (p, C-32), 23.5 (p, C-35), 23.5 (p, C-39_b), 22.0 (p, C-33), 14.5 (p, C-37), 13.2 (p, C-31), 12.3 (p, C-30) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₅₀H₆₂NaO₈: 813.4342 [M + Na]⁺, gefunden: 813.4417 [M + Na]⁺.

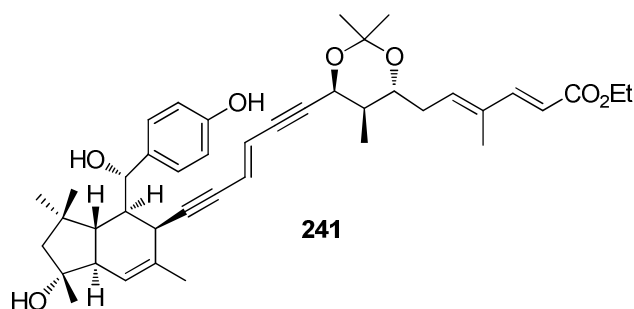
Tetraol **240**



Acetonid **239** (8 mg, 10 μmol, 1 Äq.) wird in EtOH (2 ml) gelöst. CSA (1 mg, katalytisch) wird hinzugefügt und die Reaktionslösung 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 2:1 → 1:2) gereinigt. Tetraol **240** (5 mg, 7 μmol, 72%) wird als farbloses Öl erhalten. Aufgrund von Problem während der Reinigung per RP-HPLC kann die Verbindung nicht sauber erhalten werden.

$R_f = 0.1$ (PE:EE = 2:1); **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für C₄₇H₅₈NaO₈: 773.4029 [M + Na]⁺, gefunden: 773.4108 [M + Na]⁺.

Triol-Kupplungsprodukt **241**

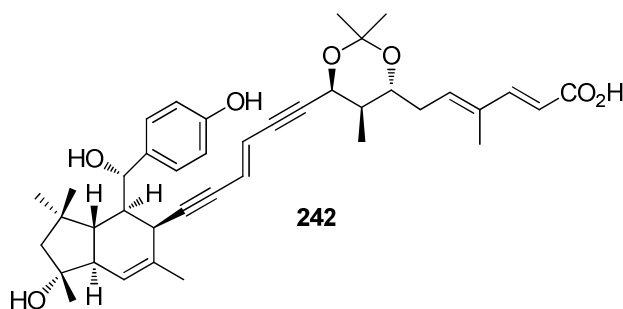


Alkin C-25-*epi*-**50**⁹¹ (11.0 mg, 32 μmol, 1.0 Äq.) wird in THF (1.0 ml) gelöst. Iodid **221** (38.0 mg, 83 μmol, 2.5 Äq.) wird in THF (0.5 ml) gelöst und hinzugefügt. Pd(PPh₃)₄ (3.6 mg, 3 μmol, 0.1 Äq.), CuI (0.6 mg, 3 μmol, 0.1 Äq.) und Et₃N (9 μl, 64 μmol, 2.0 Äq.) werden zugegeben und die Reaktionslösung unter Lichtausschluss 3 d bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per Flash-Chromatographie (PE:EE = 5:1 → 3:1) gereinigt und ein Gemisch aus C-25-*epi*-**50** und **241** erhalten. Das

Gemisch wird unter den oben beschriebenen Bedingungen mit dem Iodid **221** (18.0 mg, 39 μmol) wieder zur Reaktion gebracht und 2 d bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben. Kupplungsprodukt **241** (12.8 mg, 19 μmol , 64%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.40$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +311.3$ ($c = 0.7$, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CD_3OD , $\text{CHD}_2\text{OD} = 3.31$ ppm): δ 7.33 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-3), 7.19-7.23 (m, 2H, H-27), 6.72-6.77 (m, 2H, H-28), 6.01-6.06 (m, 1H, H-5), 6.05 (dd, 1H, $J = 15.8, 1.8$ Hz, H-13), 5.95 (dd, 1H, $J = 15.8, 1.8$ Hz, H-12), 5.84 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-2), 5.51 (brs, 1H, H-18), 4.82 (dd, 1H, $J = 5.7, 1.8$ Hz, H-9), 4.59 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-25), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-36), 3.80 (ddd, 1H, $J = 9.4, 7.5, 3.3$ Hz, H-7), 2.66-2.72 (m, 1H, H-19), 2.55 (ddd, 1H, $J = 15.7, 6.1, 3.3$ Hz, H-6_a), 2.36-2.46 (m, 2H, H-6_b + H-16), 2.12 (ddd, 1H, $J = 10.1, 9.6, 4.4$ Hz, H-24), 1.86-1.96 (m, 1H, H-8), 1.82 (s, 3H, H-30), 1.73-1.80 (m, 1H, H-23), 1.78 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, H-21_a), 1.65 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz, H-21_b), 1.58 (s, 3H, H-32), 1.57 (s, 3H, H-39_a), 1.34 (s, 6H, H-35 + H-39_b), 1.29 (s, 3H, H-34), 1.29 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-37), 1.08 (s, 3H, H-33), 0.98 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-31) ppm; **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm): δ 169.2 (q, C-1), 158.1 (q, C-29), 150.8 (t, C-3), 139.2 (t, C-5), 136.5 (q, C-26), 135.6 (q, C-4), 135.0 (q, C-17), 130.1 (t, C-27), 123.9 (t, C-18), 123.1 (t, C-13), 119.9 (t, C-12), 116.7 (t, C-2), 115.9 (t, C-28), 101.6 (q, C-38), 98.0 (q, C-15), 92.5 (q, C-10), 87.2 (q, C-11), 82.6 (q, C-14), 77.2 (q, C-20), 76.8 (t, C-25), 73.2 (t, C-7), 66.5 (t, C-9), 61.6 (s, C-21), 61.4 (s, C-36), 55.9 (t, C-19), 52.1 (t, C-23), 48.7 (t, C-24), 40.7 (t, C-16), 39.8 (q, C-22), 39.1 (t, C-8), 33.6 (s, C-6), 30.1 (p, C-34), 29.1 (p, C-39_a), 27.1 (p, C-33), 24.7 (p, C-35), 23.7 (p, C-39_b), 22.0 (p, C-32), 14.6 (p, C-37), 13.5 (p, C-31), 12.5 (p, C-30) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{53}\text{O}_7$: 669.3791 $[\text{M} - \text{H}]^-$, gefunden: 669.3805 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Triol-Säure **242**

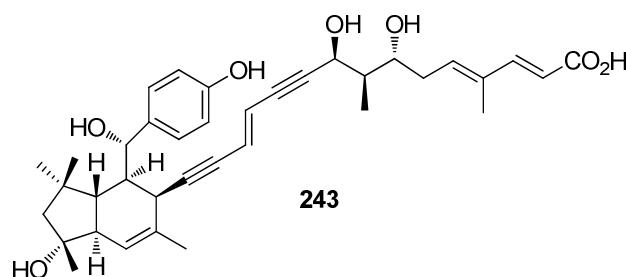


Ester **241** (4.0 mg, 60 μmol , 1 Äq.) wird in THF (0.2 ml) gelöst. MeOH (0.2 ml) und LiOH-Lösung (0.2 ml, $c = 1$ mol/l in Wasser) werden hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 4 h bei RT gerührt. Die Lösung wird durch Zugabe von HCl-Lösung ($c = 1$ mol/l) auf einen

pH-Wert = 2 gebracht. EE wird hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EE extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird per RP-HPLC gereinigt (MACHEREY-NAGEL NUCLEODUR C18 ISIS 5 μm , Säule: 250 mm x 8 mm, Gradient: 50/50 Wasser (mit 0.1% NH_4OAc)/MeOH \rightarrow 20/80 Wasser (mit 0.1% NH_4OAc)/MeOH in 55 min, Flow: 4 ml/min, $t_{\text{R}} = 36.0$ min). Säure **242** (2.8 mg, 44 μmol , 73%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +144.7$ ($c = 0.3$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , $\text{CHD}_2\text{OD} = 3.31$ ppm): δ 7.17-7.25 (m, 3H, H-3 + H-27), 6.72-6.77 (m, 2H, H-28), 6.05 (dd, 1H, $J = 15.9, 1.9$ Hz, H-13), 5.95 (dd, 1H, $J = 15.9, 1.8$ Hz, H-12), 5.92-5.97 (m, 1H, H-5), 5.85 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-2), 5.51 (brs, 1H, H-18), 4.82 (dd, 1H, $J = 5.6, 1.8$ Hz, H-9), 4.59 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-25), 3.79 (ddd, 1H, $J = 9.6, 7.6, 3.3$ Hz, H-7), 2.65-2.72 (m, 1H, H-19), 2.54 (ddd, 1H, $J = 15.8, 6.3, 3.3$ Hz, H-6_a), 2.34-2.44 (m, 2H, H-6_b + H-16), 2.12 (ddd, 1H, $J = 10.0, 9.7, 4.4$ Hz, H-24), 1.86-1.96 (m, 1H, H-8), 1.82 (s, 3H, H-30), 1.73-1.80 (m, 1H, H-23), 1.78 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz, H-21_a), 1.66 (d, 1H, $J = 14.1$ Hz, H-21_b), 1.58 (s, 3H, H-32), 1.57 (s, 3H, H-37_a), 1.33 (s, 6H, H-35 + H-37_b), 1.29 (s, 3H, H-34), 1.08 (s, 3H, H-33), 0.98 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-31) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm): δ 171.1 (q, C-1), 157.8 (q, C-29), 148.8 (t, C-3), 136.9 (q, C-26), 136.7 (t, C-5), 135.8 (q, C-4), 135.0 (q, C-17), 130.1 (t, C-27), 123.9 (t, C-18), 123.1 (t, C-13), 121.0 (t, C-2), 119.9 (t, C-12), 115.8 (t, C-28), 101.6 (q, C-36), 97.9 (q, C-15), 92.6 (q, C-10), 87.2 (q, C-11), 82.6 (q, C-14), 77.2 (q, C-20), 76.7 (t, C-25), 73.4 (t, C-7), 66.5 (t, C-9), 61.6 (s, C-21), 55.9 (t, C-19), 52.1 (t, C-23), 48.7 (t, C-24), 40.7 (t, C-16), 39.8 (q, C-22), 39.1 (t, C-8), 33.5 (s, C-6), 30.1 (p, C-34), 29.1 (p, C-37_a), 27.1 (p, C-33), 24.7 (p, C-35), 23.7 (p, C-37_b), 22.0 (p, C-32), 13.5 (p, C-31), 12.6 (p, C-30) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{NaO}_7$: 665.3454 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 665.3439 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

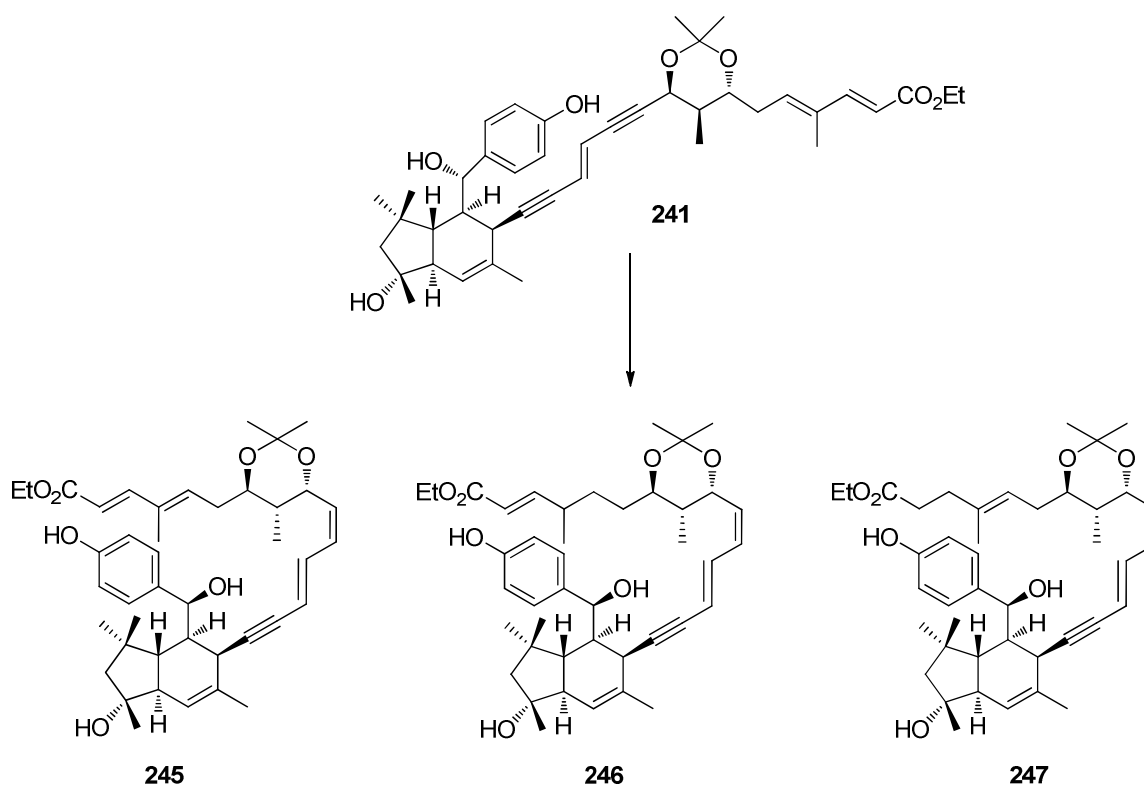
Pentaol **243**



Acetonid **242** (1.8 mg, 3 μmol , 1 Äq.) wird in EtOH (0.5 ml) gelöst, CSA (0.5 mg, katalytisch) zugefügt und die Reaktionslösung 1 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im

Vakuum entfernt und das Rohprodukt per HPLC gereinigt (Trentec Reprisil-Pur 120 C18 Aq 5 μm , Säule: 250 mm x 25 mm, Gradient: 40/60 Wasser/MeOH \rightarrow 100% MeOH in 80 min, Flow: 2.5 ml/min, $t_R = 22.6$ min). Pentaol **243** (1 mg, 2 μmol , 59%) wird als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.58$ (PE:EE = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +96.7$ ($c = 0.1$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD , $\text{CHD}_2\text{OD} = 3.31$ ppm): δ 7.19-7.23 (m, 2H, H-27), 7.11 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, H-3), 6.73-6.77 (m, 2H, H-28), 6.02 (dd, 1H, $J = 15.9, 1.8$ Hz, H-13), 5.95 (dd, 1H, $J = 15.9, 1.5$ Hz, H-12), 5.85-5.93 (m, 2H, H-2 + H-5), 5.51 (brs, 1H, H-18), 4.76 (dd, 1H, $J = 3.3, 1.5$ Hz, H-9), 4.59 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, H-25), 3.80 (ddd, 1H, $J = 7.9, 7.8, 3.4$ Hz, H-7), 2.66-2.72 (m, 1H, H-19), 2.50 (ddd, 1H, $J = 15.5, 6.5, 3.4$ Hz, H-6_a), 2.35-2.40 (m, 1H, H-16), 2.34 (ddd, 1H, $J = 15.5, 7.8, 7.7$ Hz, H-6_b), 2.12 (ddd, 1H, $J = 10.0, 9.7, 4.4$ Hz, H-24), 1.82 (s, 3H, H-30), 1.73-1.81 (m, 3H, H-8 + H-21_a + H-23), 1.66 (d, 1H, $J = 13.9$ Hz, H-21_b), 1.58 (s, 3H, H-32), 1.33 (s, 6H, H-35), 1.29 (s, 3H, H-34), 1.08 (s, 3H, H-33), 1.03 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-31) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm): δ 173.6 (q, C-1), 157.8 (q, C-29), 144.2 (t, C-3), 136.7 (q, C-26), 136.0 (q, C-17), 135.4 (q, C-4), 135.0 (t, C-5), 130.1 (t, C-27), 123.8 (t, C-18), 123.8 (t, C-2), 122.6 (t, C-13), 120.3 (t, C-12), 115.7 (t, C-28), 97.5 (q, C-15), 95.4 (q, C-10), 84.2 (q, C-11), 82.6 (q, C-14), 77.2 (q, C-20), 76.7 (t, C-25), 73.4 (t, C-7), 64.9 (t, C-9), 61.6 (s, C-21), 55.9 (t, C-19), 52.1 (t, C-23), ~49.0 (verdeckt, t, C-24), 45.8 (t, C-8), 40.7 (t, C-16), 39.8 (q, C-22), 34.7 (s, C-6), 30.1 (p, C-34), 27.1 (p, C-33), 24.7 (p, C-35), 22.1 (p, C-32), 12.8 (p, C-30), 11.7 (p, C-31) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{NaO}_7$: 625.3141 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 625.3140 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Hydrierung von **241**

Das Kupplungsprodukt **241** (4.0 mg, 6 μmol , 1.0 Äq.) wird in EE gelöst, der Kolben mit N_2 geflutet und LINDLAR-Katalysator (8.0 mg, 5 wt% auf CaCO_3 , 4 μmol , 0.6 Äq.) hinzugegeben. Pyridin (0.02 ml, 0.2 μmol , 0.03 Äq.) wird hinzugefügt und der Reaktionskolben unter H_2 -Atmosphäre gesetzt. Die Reaktion wird 2 x 30 min bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Die Suspension wird über Kieselgur filtriert und mit EE gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt per HPLC gereinigt (MACHEREY-NAGEL NUCLEODUR C18 ISIS 5 μm , Säule: 250 mm x 8 mm, Vorsäule: 30 mm x 20 mm, Gradient: 30/70 Wasser/MeOH \rightarrow 24/76 Wasser/MeOH in 80 min, Flow rate: 3.5 ml/min, **247**: $t_{\text{R}} = 49.0$ min, **245**: $t_{\text{R}} = 52.4$ min, **246**: $t_{\text{R}} = 56.0$ min). Das Lösungsmittel wird entfernt und die Produkte **245** (1.0 mg, 1.5 μmol , 25%), **246** (*d.r.*: ~1:1, 1.0 mg, 1.5 μmol , 25%) und **247** (0.2 mg, 0.45 μmol , 8%) als farblose Öle erhalten.

245: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD , $\text{CHD}_2\text{OD} = 3.31$ ppm): δ 7.23 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 7.20-7.26 (m, 2H, H-27), 6.83 (dd, 1H, $J = 15.3, 11.4$ Hz, H-12), 6.72-6.77 (m, 2H, H-28), 6.19 (dd, 1H, $J = 11.4, 11.2$ Hz, H-11), 6.03 (dd, 1H, $J = 7.5, 6.9$ Hz, H-5), 5.83 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.69 (dd, 1H, $J = 15.3$ Hz, H-13), 5.50 (brs, 1H, H-18), 5.47 (dd, 1H, $J = 11.2, 7.9$ Hz, H-10), 4.87-4.95 (verdeckt unter H_2O -Signal, 1H, H-9), 4.62 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-25), 4.17 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-36), 3.52 (ddd, 1H, $J = 8.2, 8.0, 4.1$ Hz, H-7), 2.66-2.72 (m, 1H, H-19), 2.54 (ddd, 1H, $J = 15.7, 6.9, 4.1$ Hz, H-6_a), 2.48 (ddd, 1H, $J = 15.7, 8.0, 7.5$ Hz, H-6_b), 2.37 (brs, 1H, H-16), 2.12 (ddd, 1H, $J = 10.1, 9.6, 4.3$ Hz, H-24), 1.79-1.88

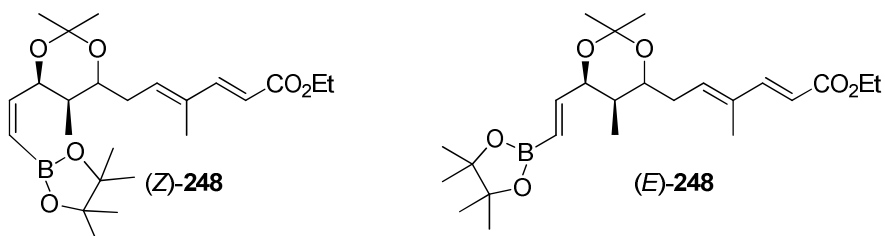
(m, 2H, H-8 + H-23), 1.82 (s, 3H, H-30), 1.79 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H-21_a), 1.66 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz, H-21_b), 1.60 (s, 3H, H-32), 1.40 (s, 3H, H-39_a), 1.37 (s, 3H, H-35), 1.34 (s, 3H, H-39_b), 1.31 (s, 3H, H-34), 1.28 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-37), 1.10 (s, 3H, H-33), 0.90 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-31) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm): δ 167.9 (q, C-1), 156.4 (q, C-29), 149.4 (t, C-3), 138.3 (t, C-5), 135.6 (t, C-12), 135.4 (q, C-26), 134.2 (q, C-4), 134.0 (q, C-17), 129.6 (t, C-10), 129.0 (t, C-11), 128.7 (t, C-27), 122.1 (t, C-18), 115.3 (t, C-2), 114.3 (t, C-28), 113.4 (t, C-13), 100.7 (q, C-38), 94.2 (q, C-15), 82.2 (q, C-14), 75.8 (q, C-20), 75.4 (t, C-25), 74.0 (t, C-7), 67.2 (t, C-9), 60.3 (s, C-21), 60.0 (s, C-36), 54.5 (t, C-19), 50.6 (t, C-23), ~47.4 (t, verdeckt durch Lösungsmittel, C-24), 40.6 (t, C-16), 39.3 (q, C-22), 38.4 (t, C-8), 33.2 (s, C-6), 28.9 (p, C-34), 25.8 (p, C-33), 24.3 (p, C-39_a), 23.3 (p, C-39_b), 22.9 (p, C-35), 20.7 (p, C-32), 13.2 (p, C-37), 11.4 (p, C-30), 11.1 (p, C-31) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{O}_7$: 671.3948 $[\text{M} - \text{H}]^-$, gefunden: 671.3938 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

246: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD , $\text{CHD}_2\text{OD} = 3.31$ ppm): δ 7.20-7.26 (m, 2H, H-27), 6.77-6.89 (m, 2H, H-3 + H-12), 6.72-6.77 (m, 2H, H-28), 6.18 (dd, 1H, $J = 11.3, 11.2$ Hz, H-11), 5.82 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.68 (dd, 1H, $J = 15.4$ Hz, H-13), 5.50 (brs, 1H, H-18), 5.46 (dd, 1H, $J = 11.2, 7.6$ Hz, H-10), 4.87-4.95 (verdeckt unter H_2O -Signal, 1H, H-9), 4.62 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H-25), 4.17 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-36), 3.32-3.39 (m, 1H, H-7), 2.66-2.72 (m, 1H, H-19), 2.32-2.40 (m, 2H, H-4 + H-16), 2.12 (ddd, 1H, $J = 9.8, 9.6, 4.3$ Hz, H-24), 1.72-1.86 (m, 3H, H-8 + H-21_a + H-23), 1.66 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, H-21_b), 1.60 (s, 3H, H-32), 1.40-1.56 (m, 4H, H-5 + H-6), 1.39 (s, 3H, H-39_a), 1.37 (s, 3H, H-35), 1.34 (s, 3H, H-39_b), 1.31 (s, 3H, H-34), 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-37), 1.10 (s, 3H, H-33), 1.06-1.09 (m, 3H, H-30), 0.86 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-31) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00$ ppm): δ 168.5 + 168.5 (q, C-1), 157.8 (q, C-29), 156.1 + 155.9 (t, C-3), 137.1 (q, C-26), 136.8 (t, C-12), 135.4 (q, C-17), 131.2.6 (t, C-10), 130.2 (t, C-11), 130.1 (t, C-27), 123.5 (t, C-18), 121.0 + 120.9 (t, C-2), 115.7 (t, C-28), 114.7 (t, C-13), 101.9 (q, C-38), 95.6 (q, C-15), 83.7 (q, C-14), 77.3 (q, C-20), 76.8 (t, C-25), 75.8 + 75.6 (t, C-7), 68.7 (t, C-9), 61.7 (s, C-21), 61.4 (s, C-36), 55.9 (t, C-19), 52.0 (t, C-23), ~48.7 (t, verdeckt durch Lösungsmittel, C-24), 42.4 (t, C-8), 40.7 (t, C-16), 39.8 (q, C-22), 37.9 + 37.7 (t, C-4), 33.5 + 33.4 + 33.2 + 33.1 (s, C-6 + C-5), 30.3 (p, C-34), 27.2 (p, C-33), 25.7 + 25.7 (p, C-39_a), 24.7 (p, C-39_b), 24.3 (p, C-35), 22.1 (p, C-32), 20.1 + 19.8 (p, C-30), 14.6 (p, C-37), 12.8 (p, C-31) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{O}_7$: 673.4104 $[\text{M} - \text{H}]^-$, gefunden: 673.4099 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

247: Eine sichere Zuordnung ist nicht bei allen Signalen möglich, aber im Bereich von 5.00-7.50 ppm finden sich die folgenden Signale: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , $\text{CHD}_2\text{OD} = 3.31$ ppm): δ 7.20-7.26 (m, 2H, H-27), 6.77-6.86 (m, 1H, H-12), 6.71-6.77 (m, 2H, H-28),

6.17 (dd, 1H, $J = 11.4, 11.2$ Hz, H-11), 5.68 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz, H-13), 5.50 (brs, 1H, H-18), 5.46 (dd, 1H, $J = 11.2, 7.7$ Hz, H-10), 5.29 (dd, 1H, $J = 7.8, 6.7$ Hz, H-5) ppm. Die Signale für die C-2/C-3-Doppelbindung sind nicht mehr vorhanden. **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{42}H_{57}O_7$: 673.4104 $[M - H]^-$, gefunden: 673.4111 $[M - H]^-$.

Vinylpinacolborane (*Z*)-248 und (*E*)-248



$[Rh(cod)Cl]_2$ (1 mg, 20 μ mol, 1 mol%), iPr_3P (1 μ l, 80 μ mol, 5 mol%), Et_3N (0.02 ml, 133 μ mol, 0.8 Äq.) und Pinacolboran (0.02 ml, 133 μ mol, 0.8 Äq.) werden in Cyclohexan (0.4 ml) gelöst und 30 min bei RT gerührt. Alkin **181** (50 mg, 160 μ mol, 1 Äq.) wird in Cyclohexan gelöst und langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2.5 h bei RT gerührt. Weiteres Pinacolboran (0.04 ml, 260 μ mol, 1.6 Äq.) wird hinzugefügt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird direkt per Flash-Chromatographie (PE:EE = 50:1 \rightarrow 20:1) gereinigt und als Produkte (*Z*)-**248** (14 mg, 32 μ mol, 20%) und (*E*)-**248** (11 mg, 25 μ mol, 16%) erhalten.

(Z)-248: $R_f = 0.55$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -15.3$ ($c = 0.7$, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, C_6D_6 , $C_6D_5H = 7.16$ ppm): δ 7.70 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-3), 6.59 (dd, 1H, $J = 13.3, 8.0$ Hz, H-10), 6.01 (m, 1H, H-5), 5.97 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, H-2), 5.78 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz, H-11), 5.45 (dd, 1H, $J = 8.0, 5.5$ Hz, H-9), 4.11 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-14), 3.41 (m, 1H, H-7), 2.29 (m, 2H, H-6), 2.01 (m, 1H, H-8), 1.51 (s, 3H, H-12), 1.49 (s, 3H, H-17_a), 1.35 (s, 3H, H-17_b), 1.06 (m, 15H, H-15 + H-19), 0.83 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-13) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, C_6D_6 , $C_6D_6 = 128.0$ ppm): δ 167.1 (q, C-1), 152.1 (t, C-10), 149.5 (t, C-3), 138.3 (t, C-5), 134.4 (q, C-4), 129.0 (t, C-11), 116.7 (t, C-2), 100.8 (q, C-16), 83.3 (q, C-18), 74.4 (t, C-7), 69.8 (t, C-9), 60.1 (s, C-14), 40.8 (t, C-8), 33.8 (s, C-6), 25.5 (p, C-17_a), 25.0 (p, C-19_a), 24.9 (p, C-19_b), 24.4 (p, C-17_b), 14.5 (p, C-15), 12.7 (p, C-13), 12.3 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $C_{24}H_{39}NaO_6B$: 457.2737 $[M + Na]^+$, gefunden: 457.2734 $[M + Na]^+$.

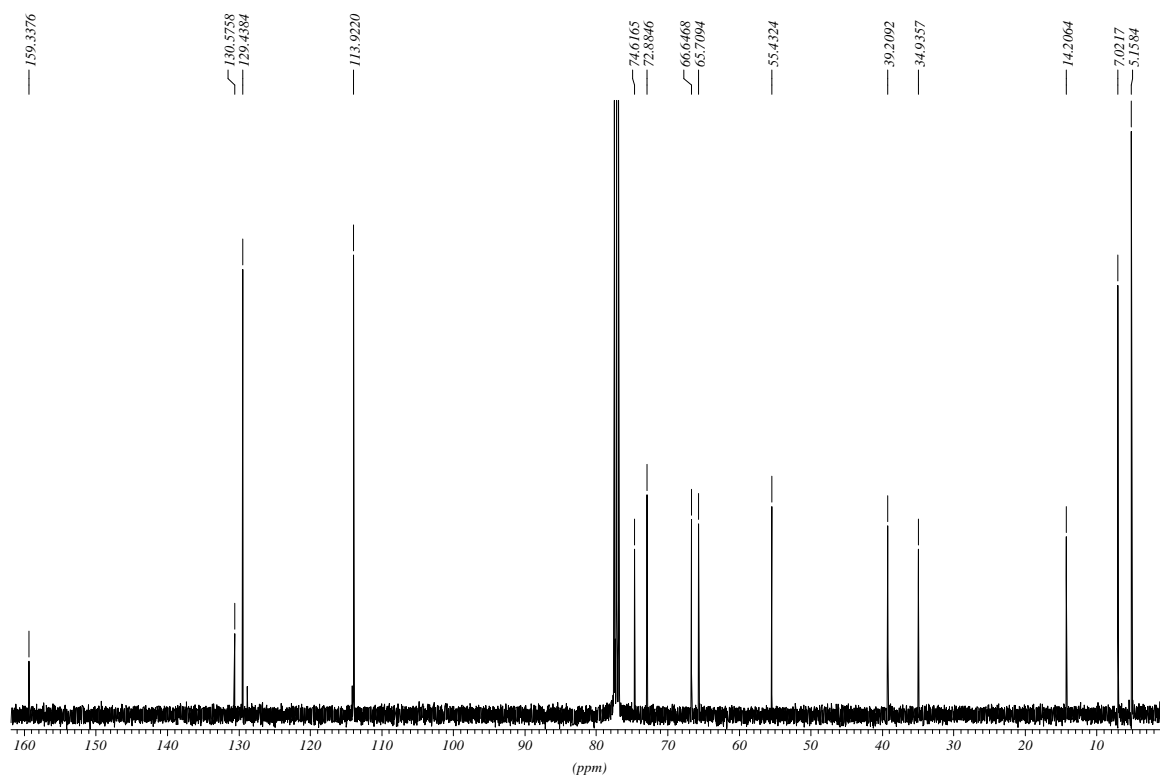
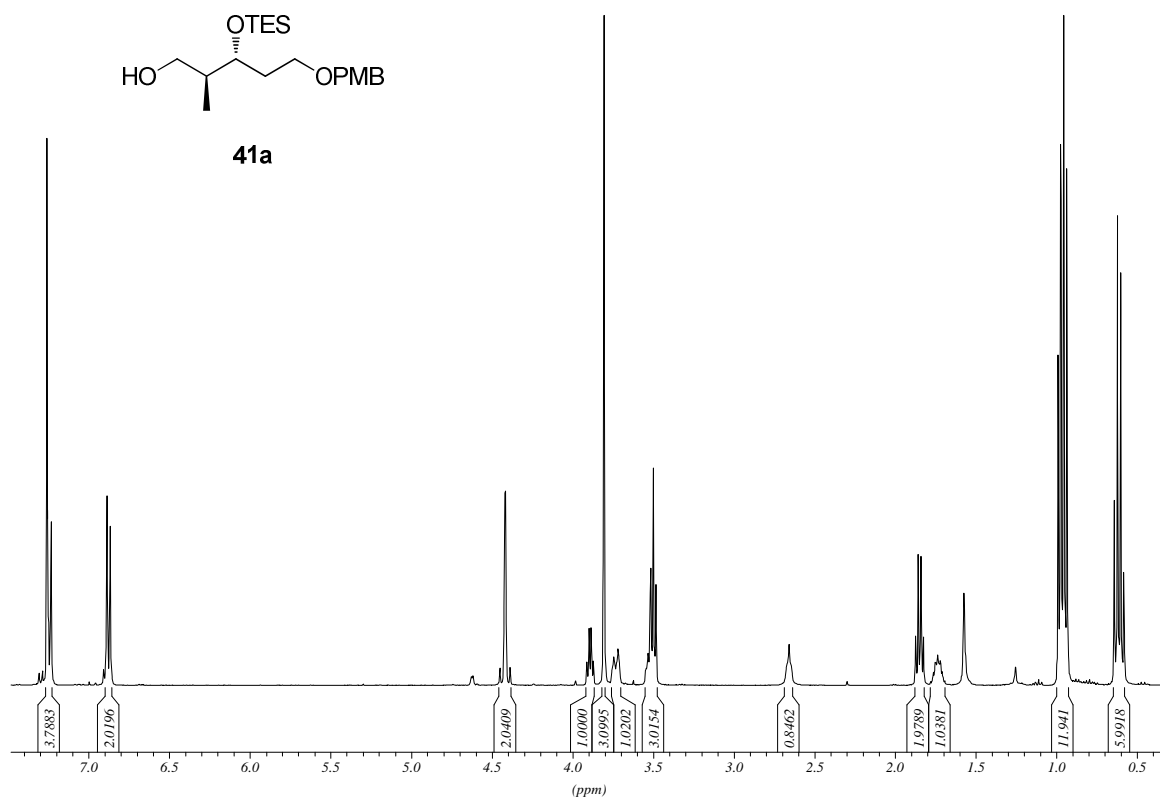
(E)-248: $R_f = 0.48$ (PE:EE = 5:1); $[\alpha]_D^{20} = -14.0$ ($c = 0.7$, $CHCl_3$); **1H -NMR** (400 MHz, C_6D_6 , $C_6D_5H = 7.16$ ppm): δ 7.65 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-3), 6.86 (dd, 1H, $J = 18.1, 4.5$ Hz, H-10), 6.17 (dd, 1H, $J = 18.1, 1.8$ Hz, H-11), 5.96 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-2), 5.80 (dd, 1H, $J = 7.0, 7.0$ Hz, H-5), 4.47 (ddd, 1H, $J = 5.2, 4.5, 1.8$ Hz, H-9), 4.10 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-14), 3.20

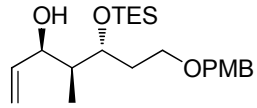
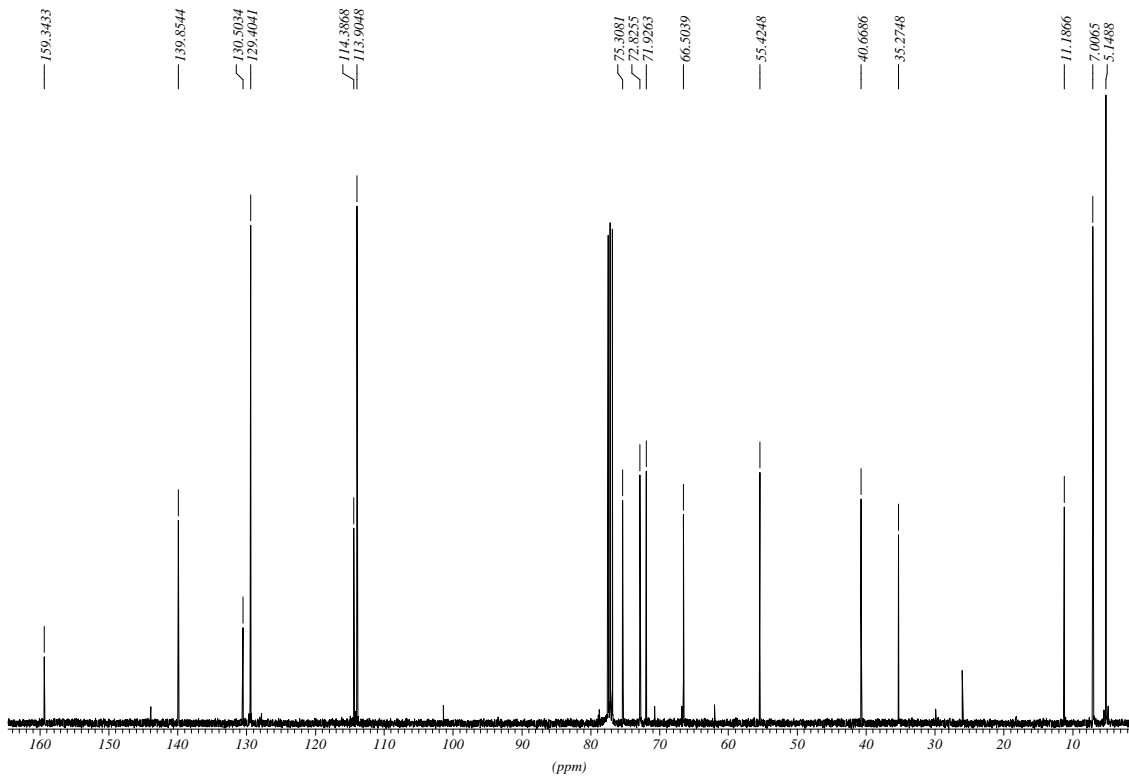
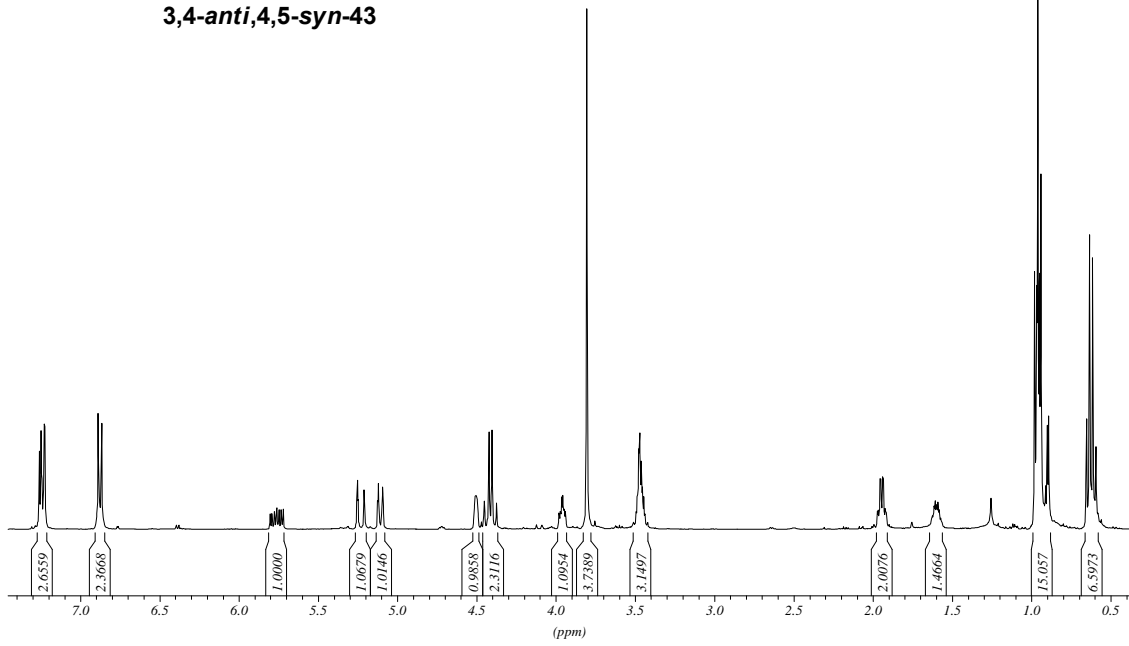
(ddd, 1H, $J = 7.9, 7.9, 4.2$ Hz, H-7), 1.97-2.21 (m, 2H, H-6), 1.46-1.52 (m, 1H, H-8), 1.48 (s, 3H, H-12), 1.28 (s, 3H, H-17_a), 1.26 (s, 3H, H-17_b), 1.09 (s, 12H, H-19), 1.02 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-15), 0.69 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, H-13) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0$ ppm): δ 167.0 (q, C-1), 151.0 (t, C-10), 149.3 (t, C-3), 138.1 (t, C-5), 134.3 (q, C-4), 119.1 (t, C-11), 116.8 (t, C-2), 101.0 (q, C-16), 83.1 (q, C-18), 74.4 (t, C-7), 71.1 (t, C-9), 60.1 (s, C-14), 40.3 (t, C-8), 33.9 (s, C-6), 25.2 (p, C-17_a), 25.0 (p, C-19a), 24.9 (p, C-19b), 24.0 (p, C-17_b), 14.4 (p, C-15), 13.1 (p, C-13), 12.3 (p, C-12) ppm; **HRMS** (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NaO}_6\text{B}$: 457.2737 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, gefunden: 457.2735 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

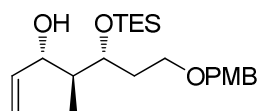
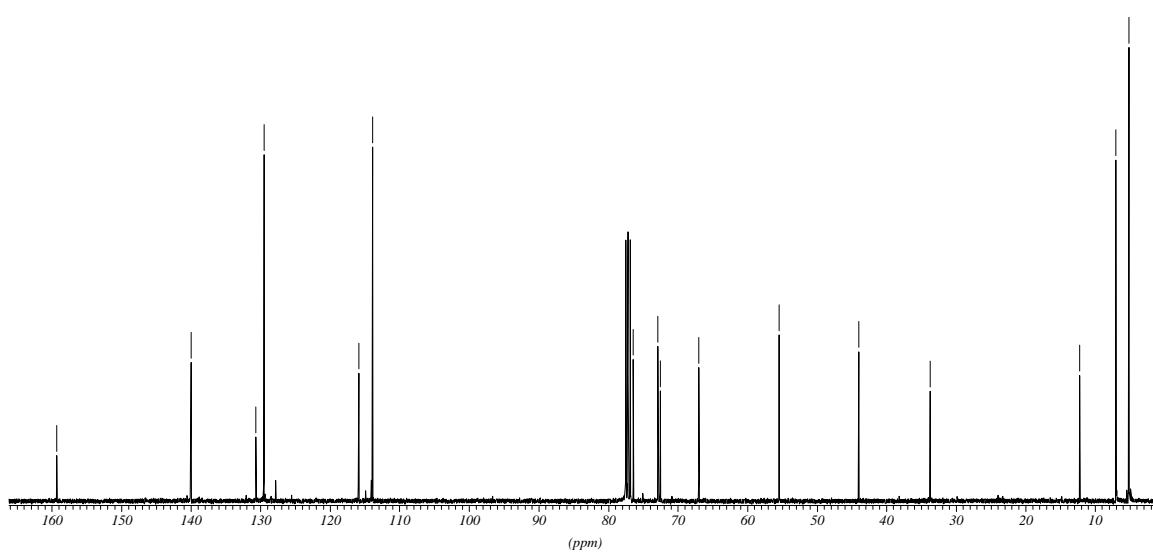
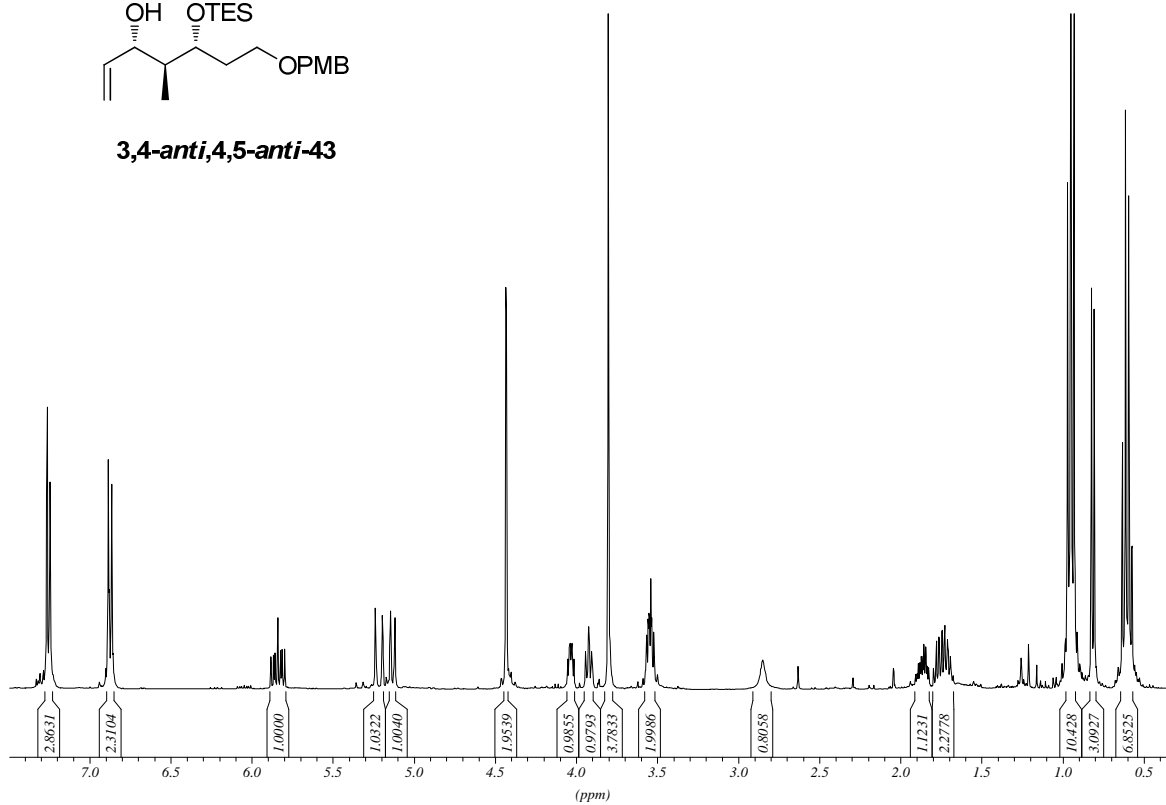
Außerdem konnte bei einigen Optimierungsversuchen das bekannte Protonierungsprodukt 7,8-anti,8,9-syn-49 beobachtet werden.

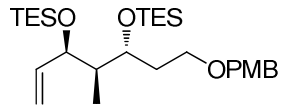
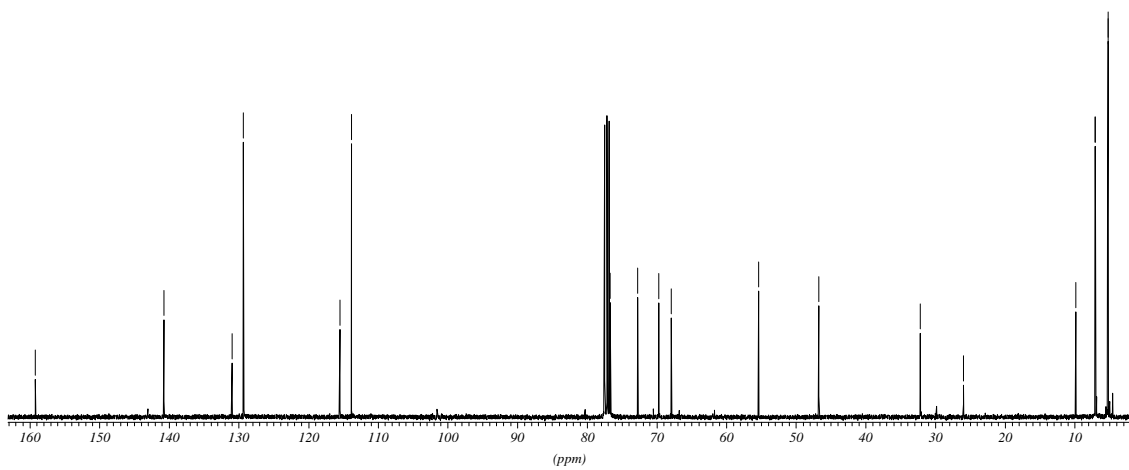
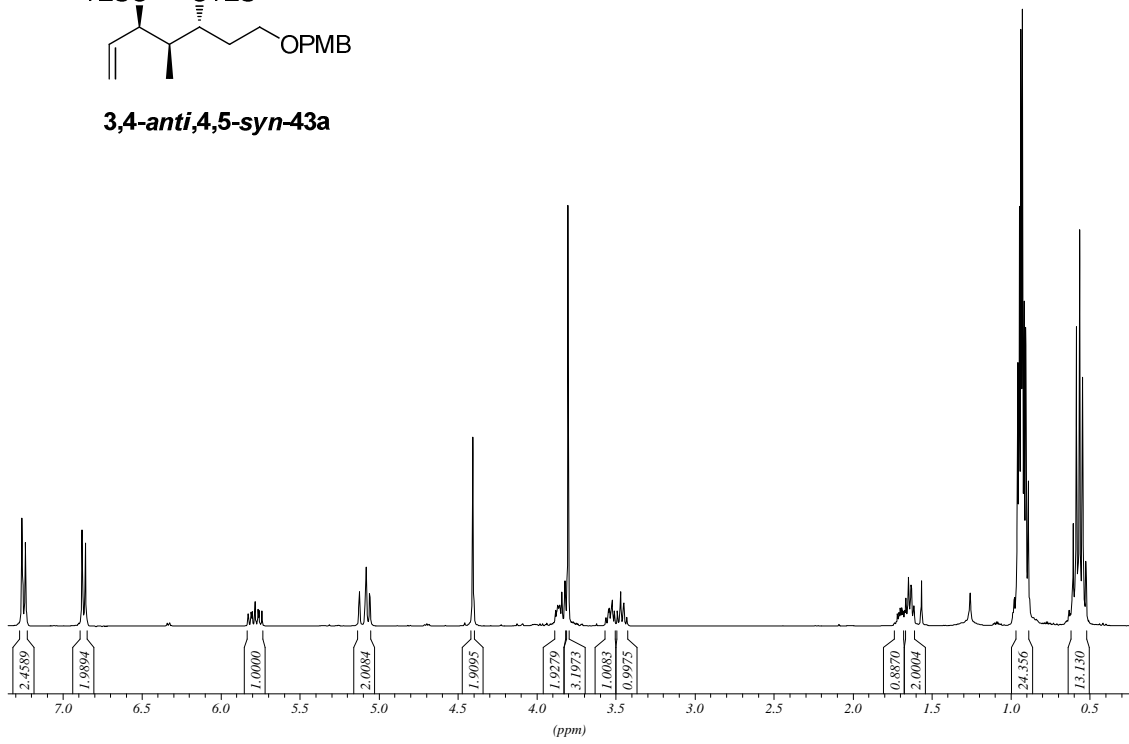
7 Anhang

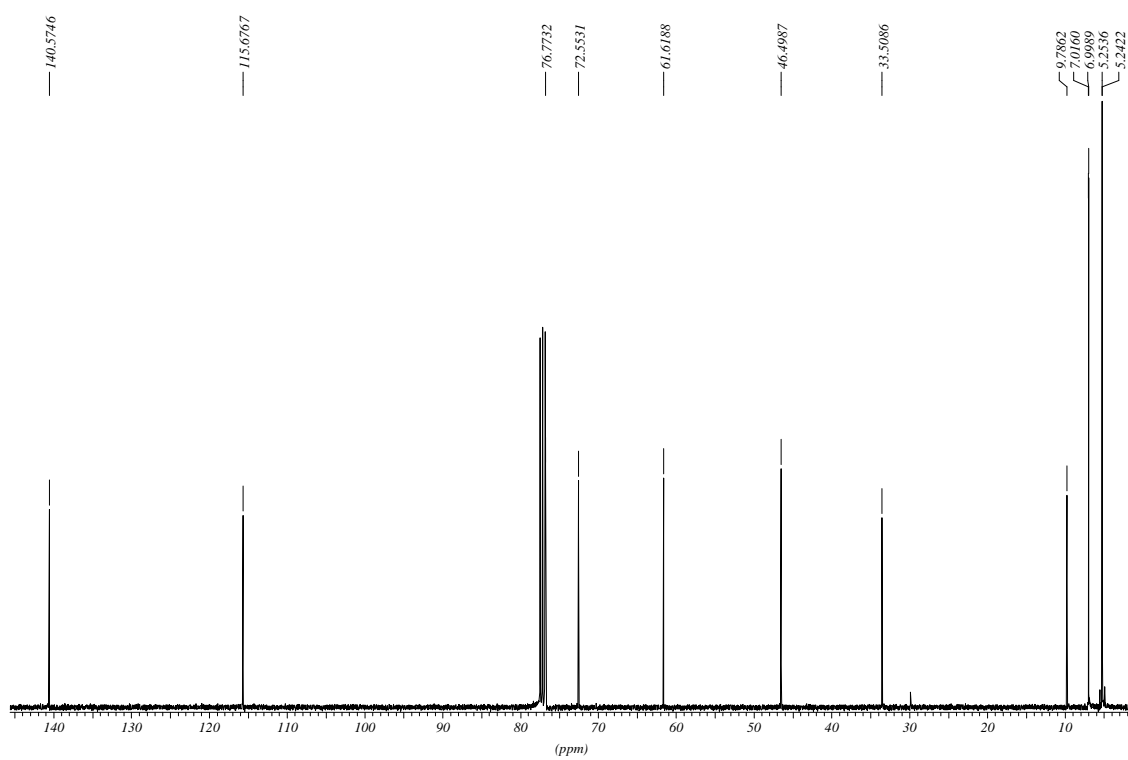
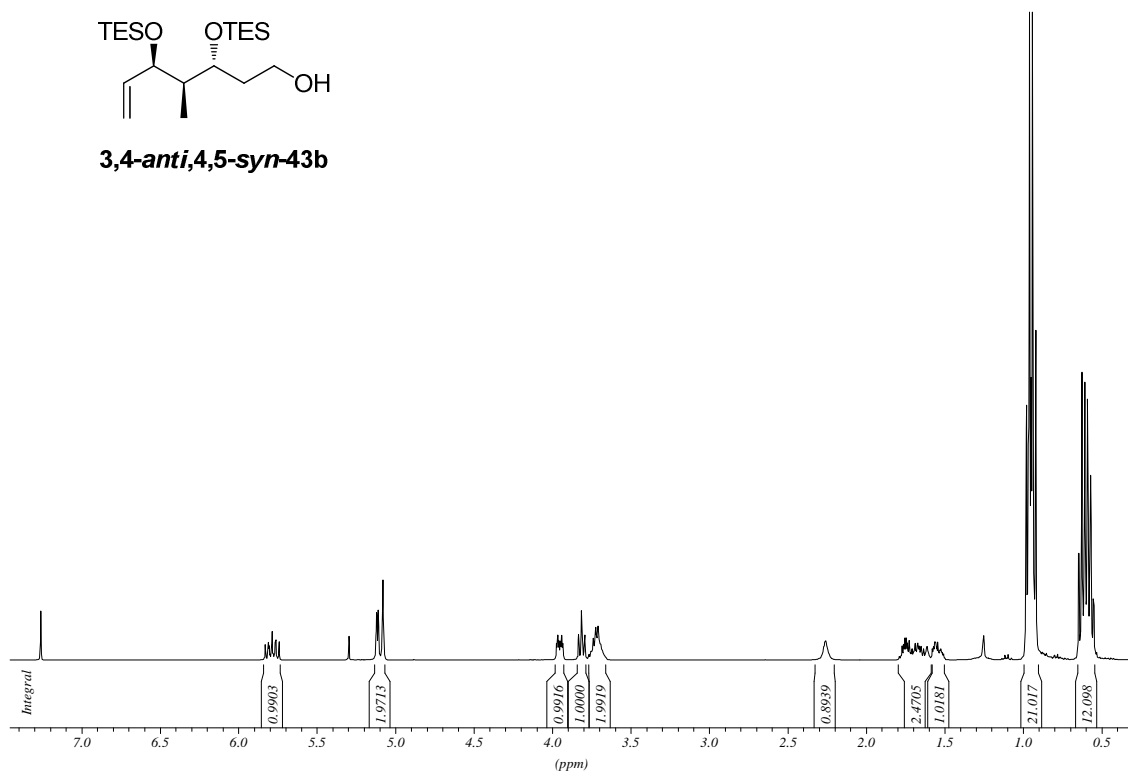
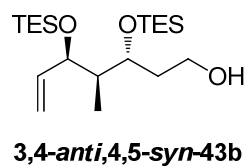
7.1 NMR-Spektren

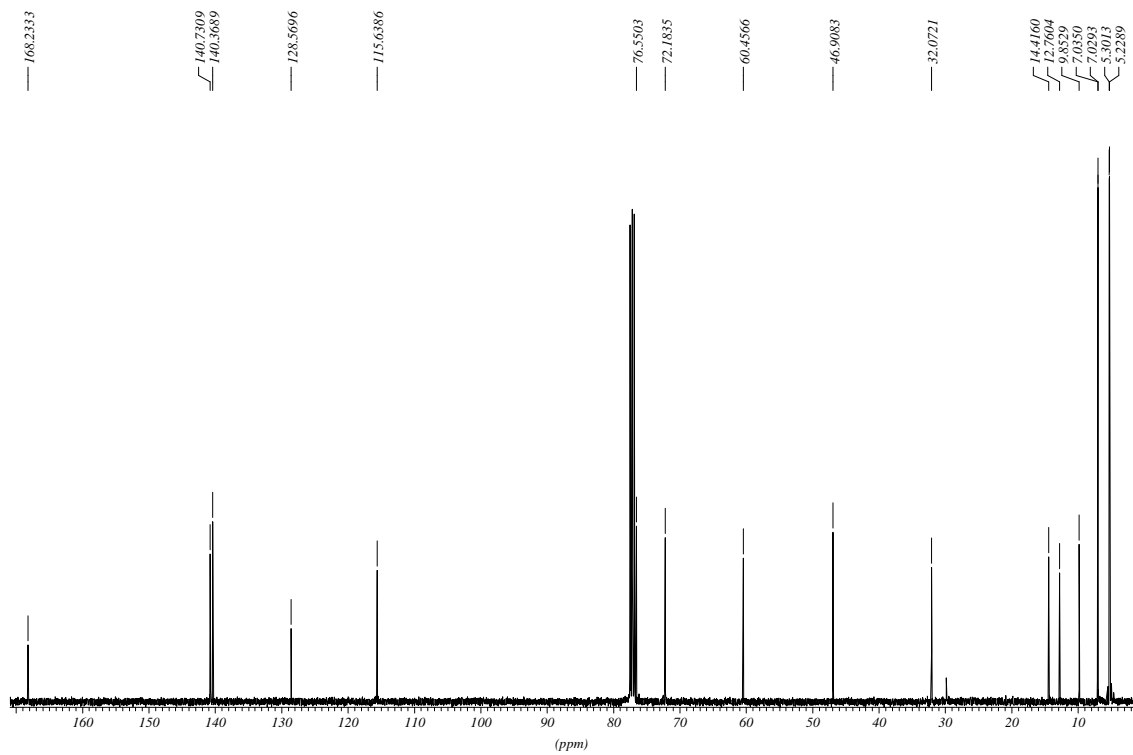
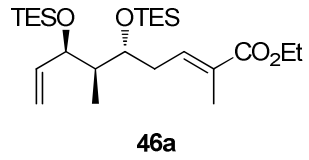


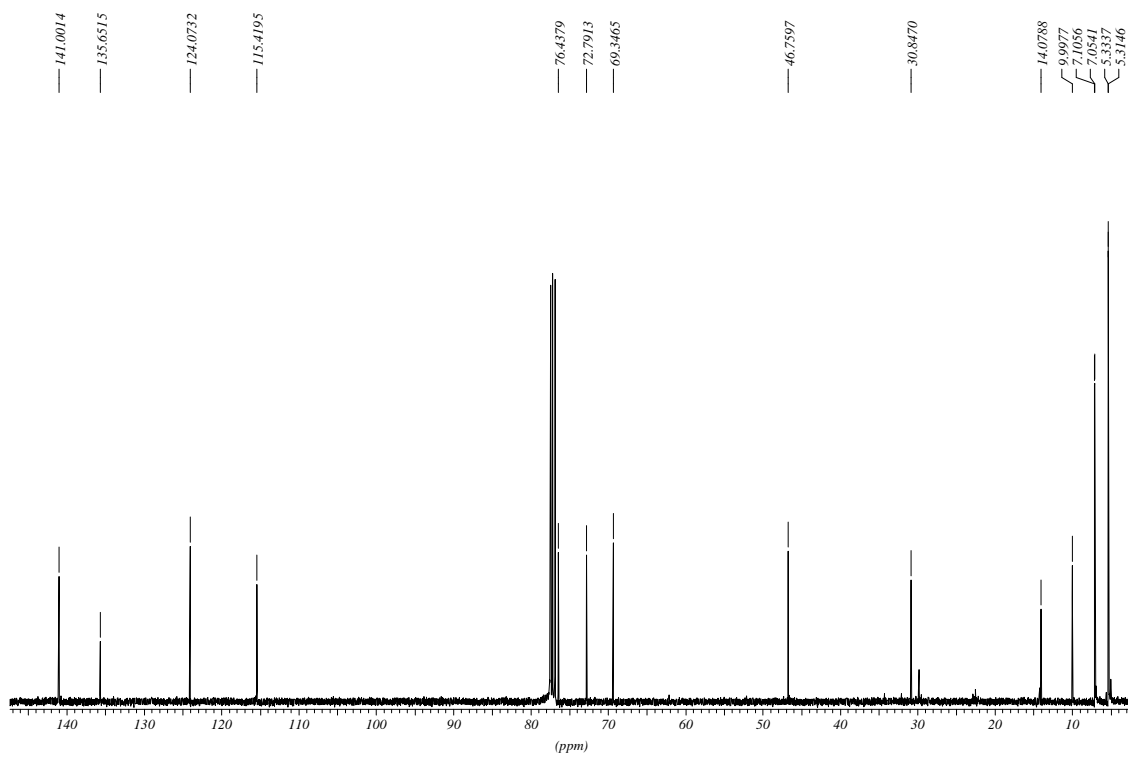
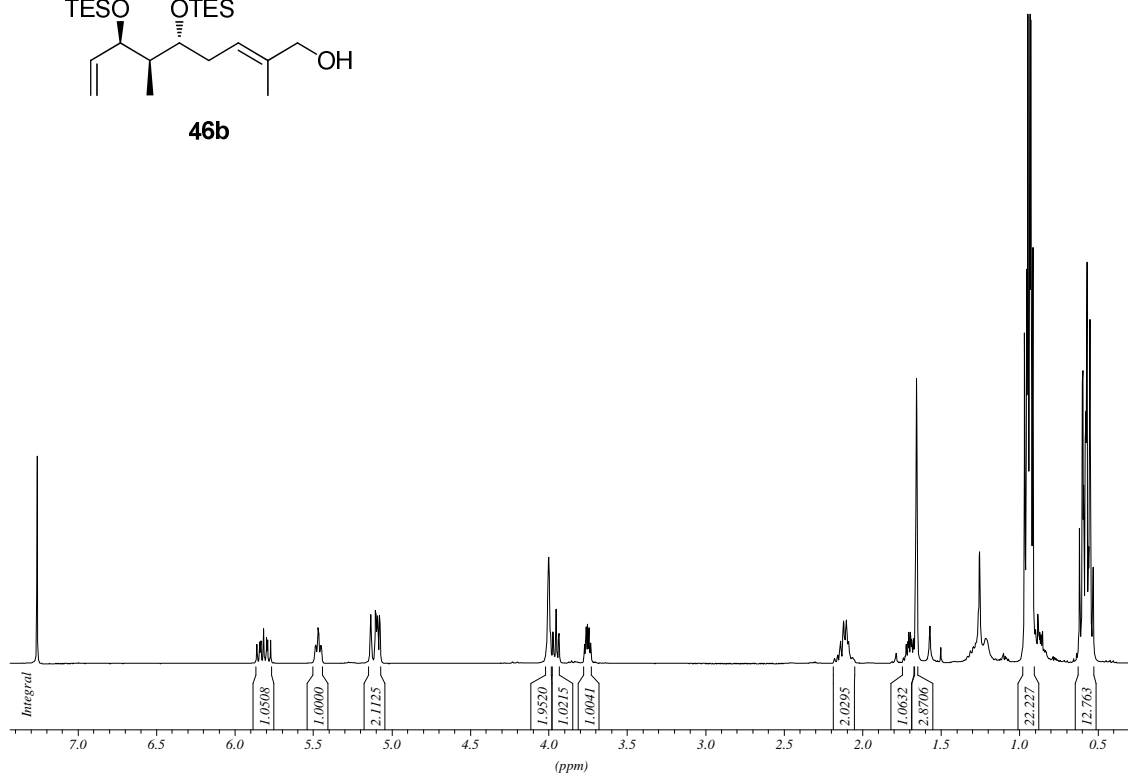
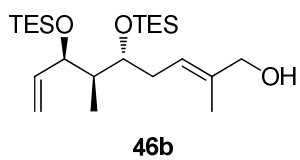
**3,4-anti,4,5-syn-43**

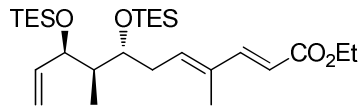
**3,4-anti,4,5-anti-43**

**3,4-*anti*,4,5-*syn*-43a**

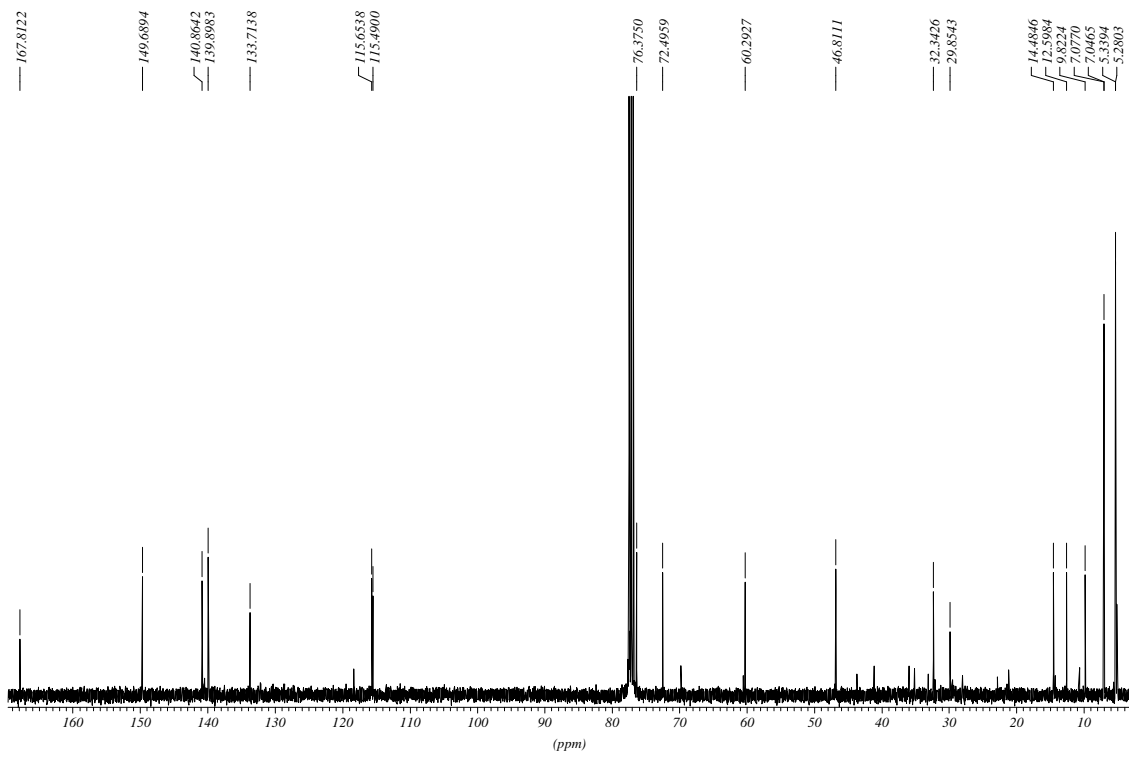
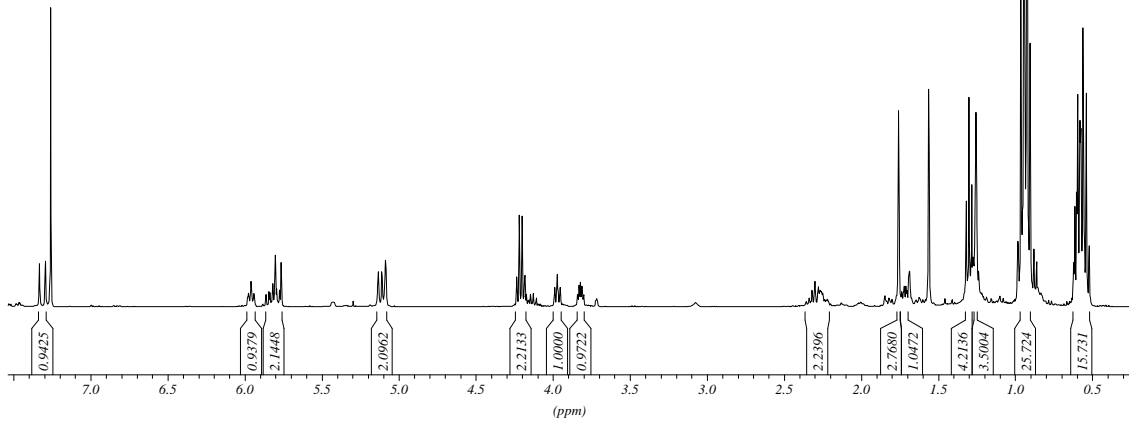


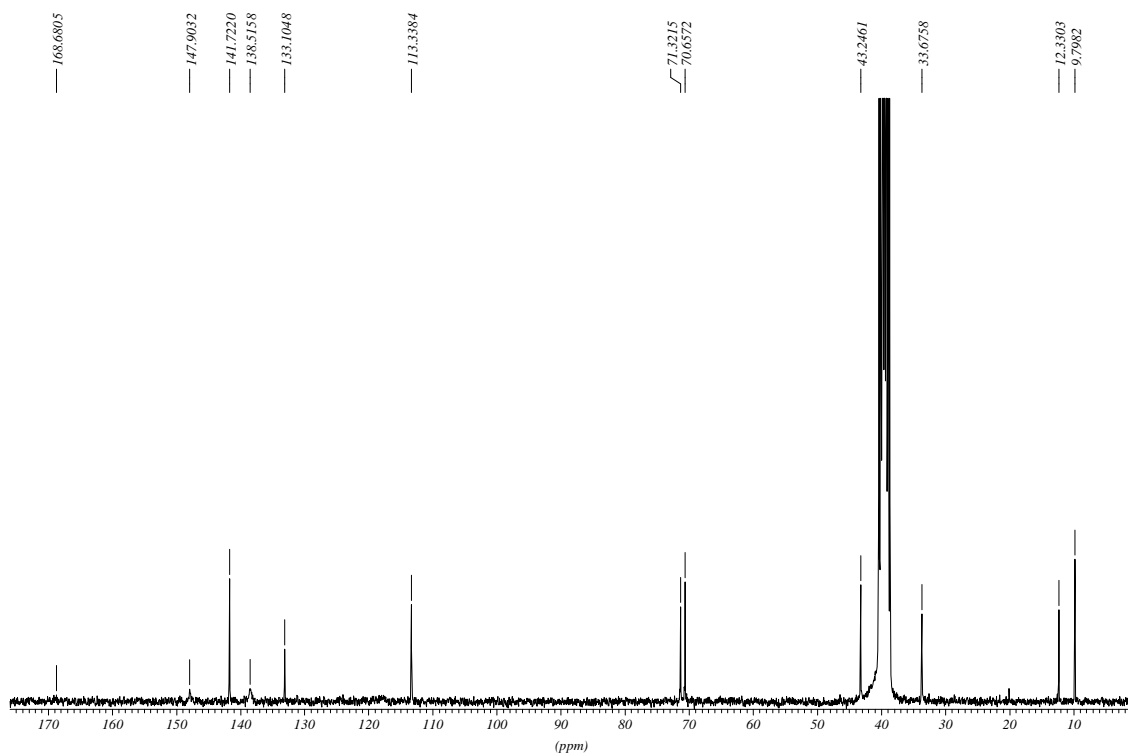
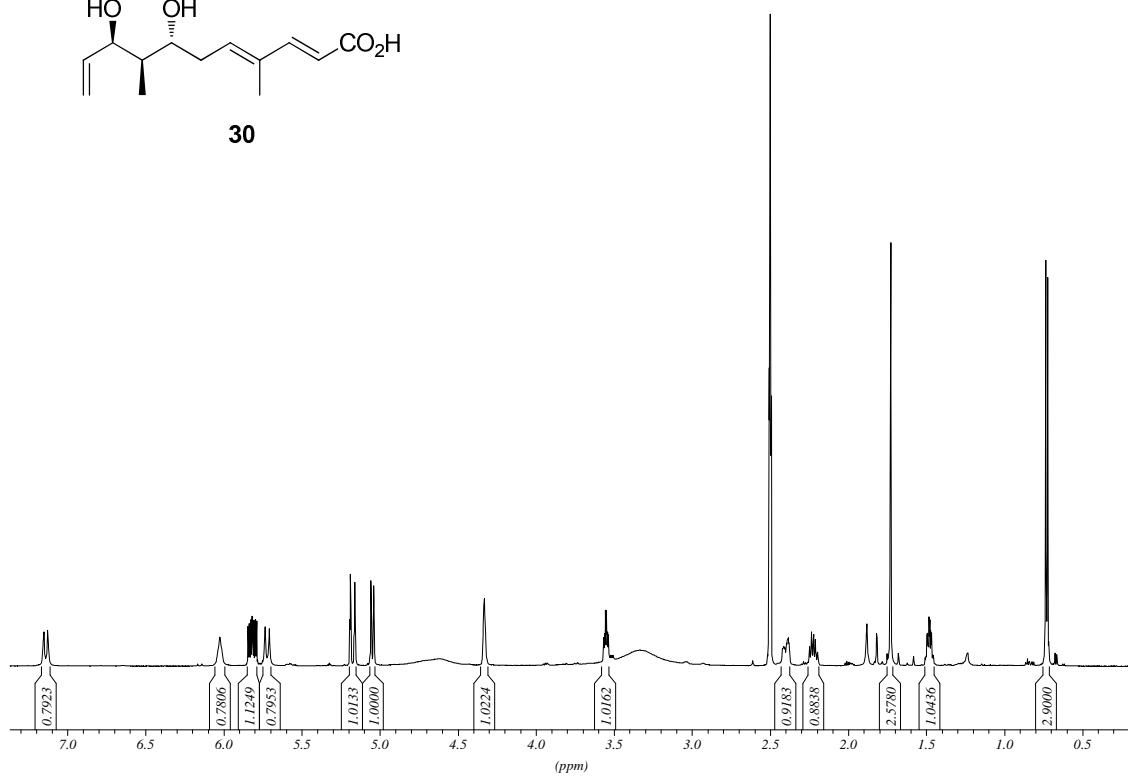
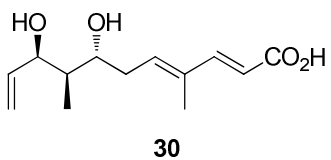


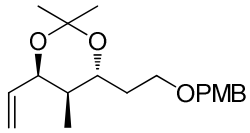
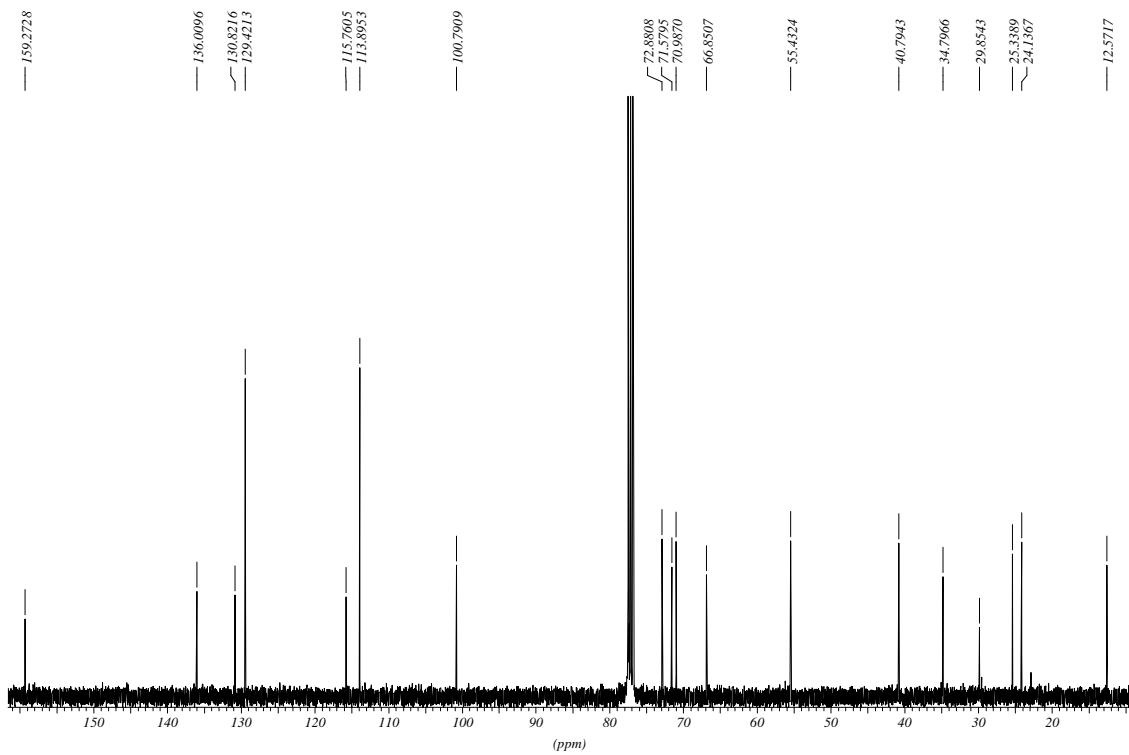
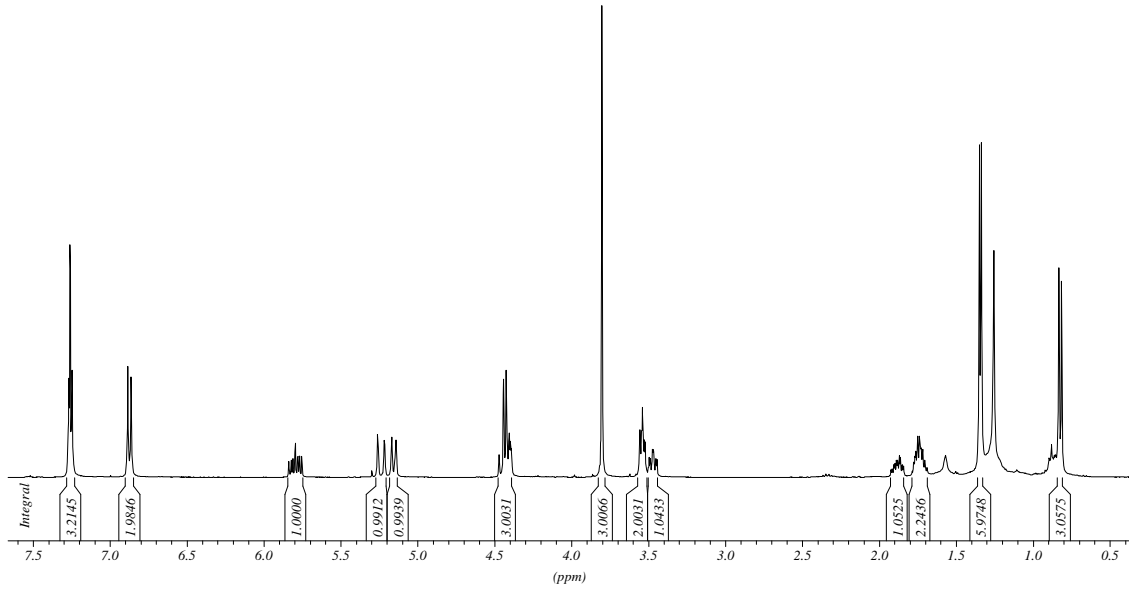


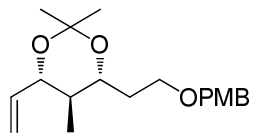


47

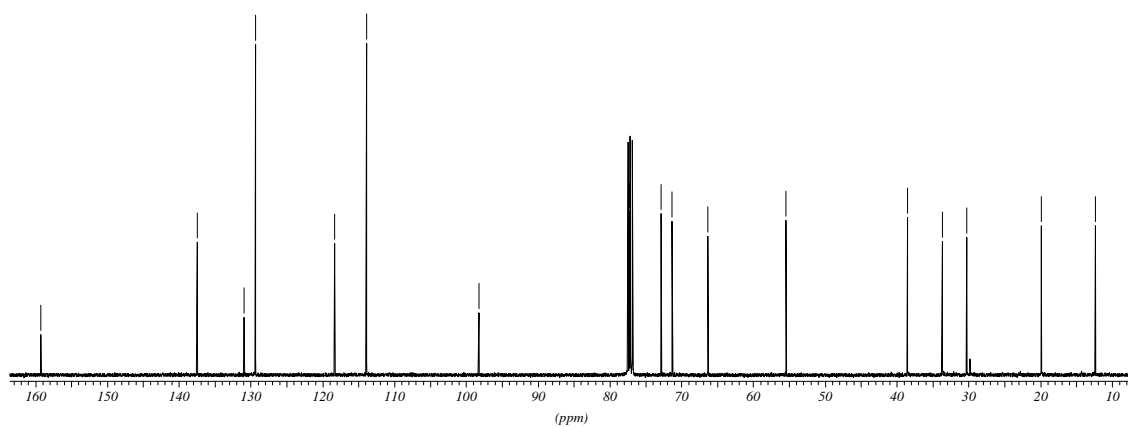
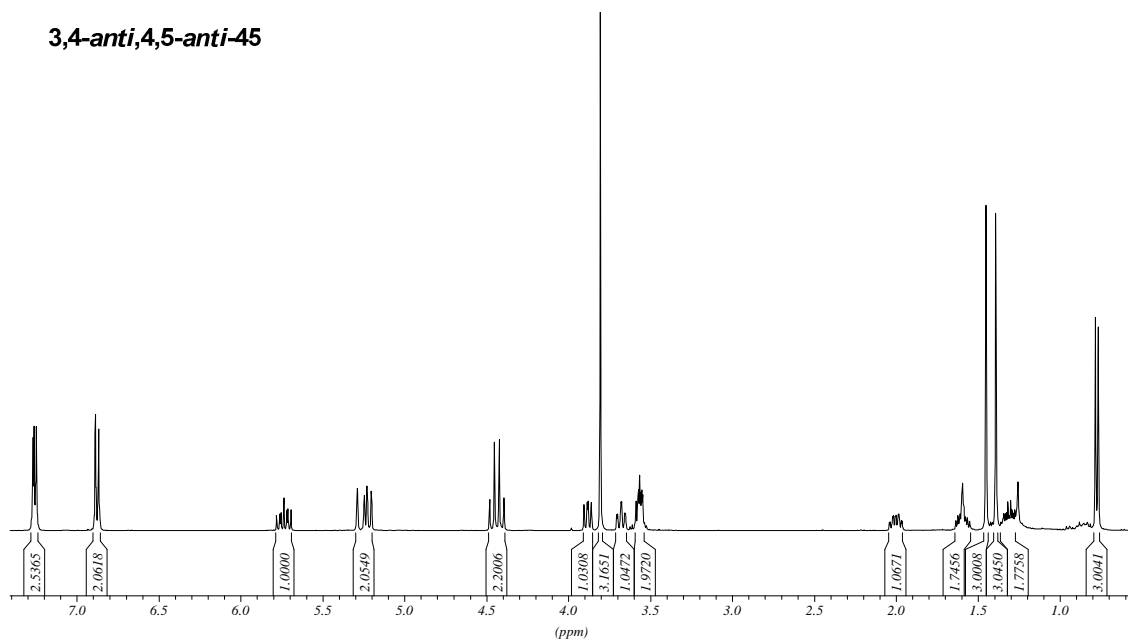


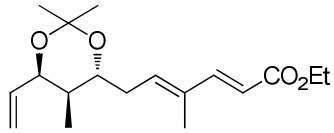
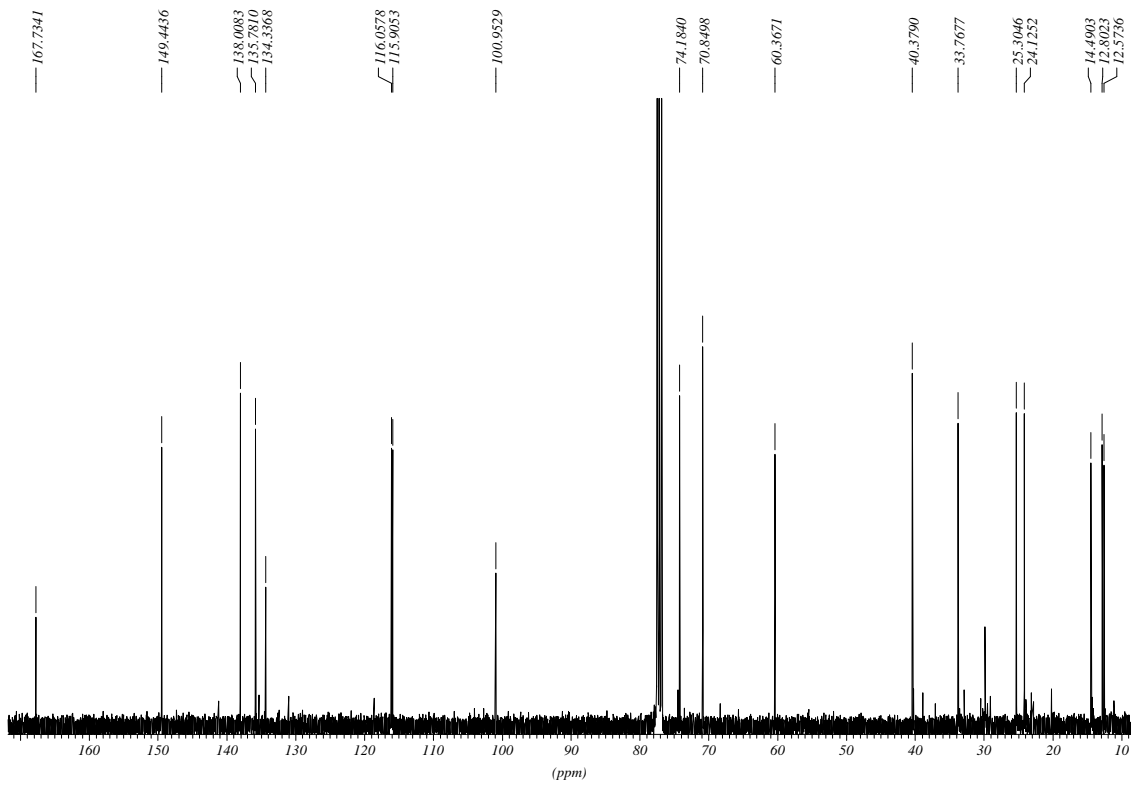
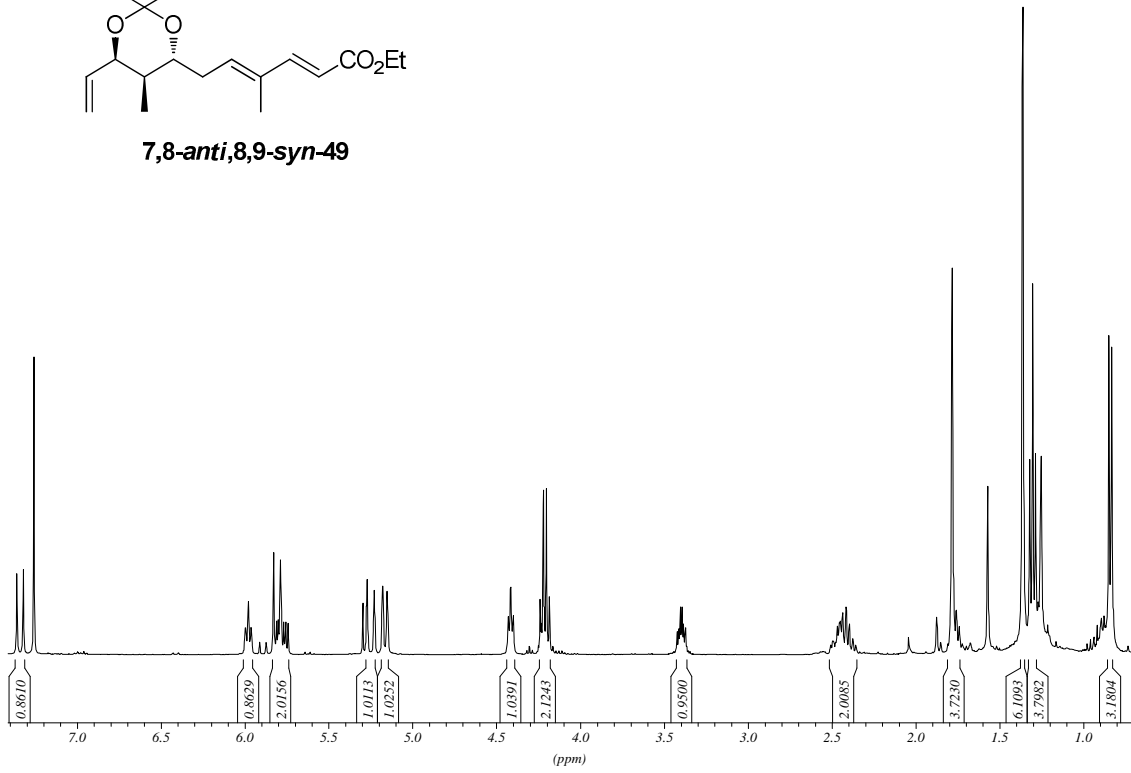


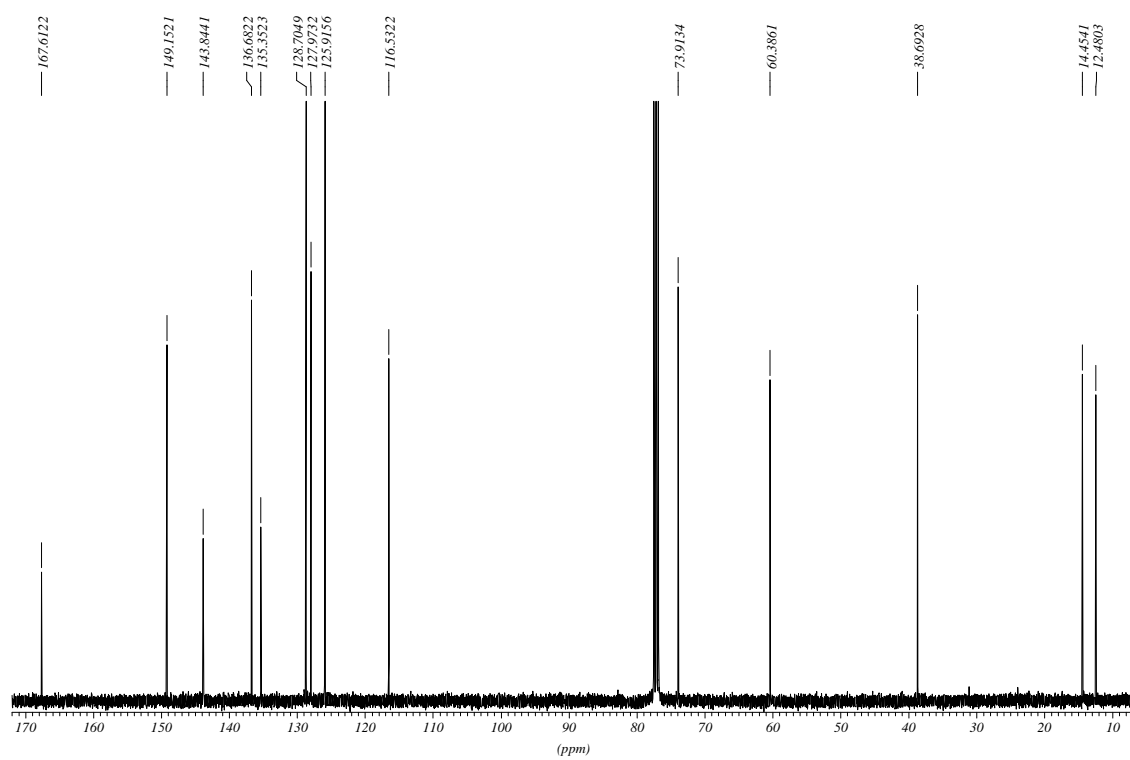
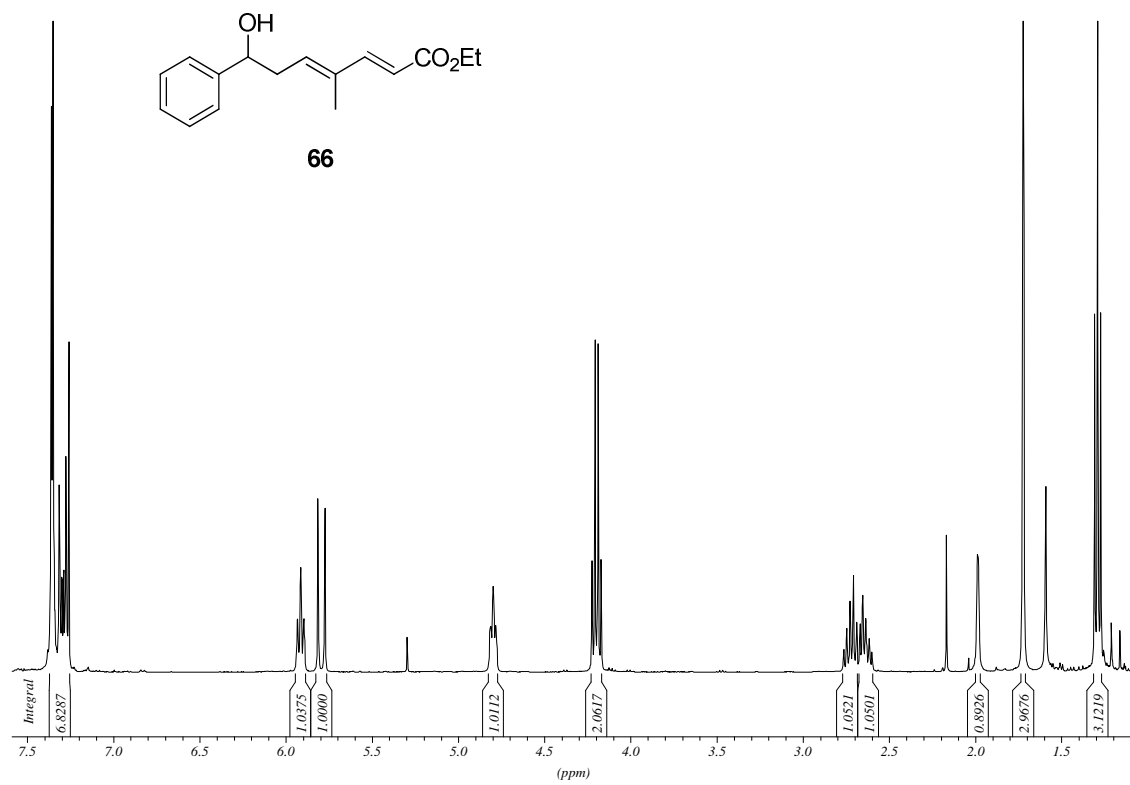
**3,4-anti,4,5-syn-45**

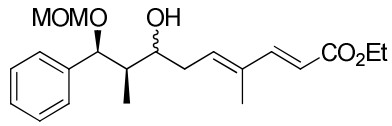


3,4-anti,4,5-anti-45

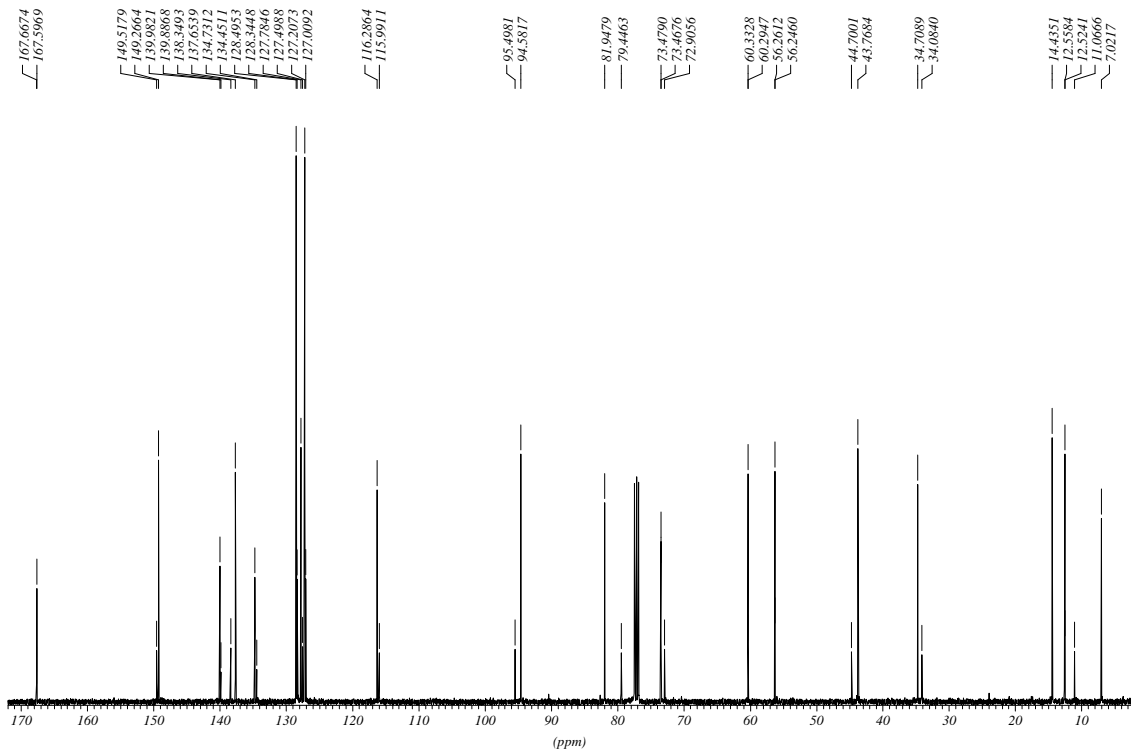
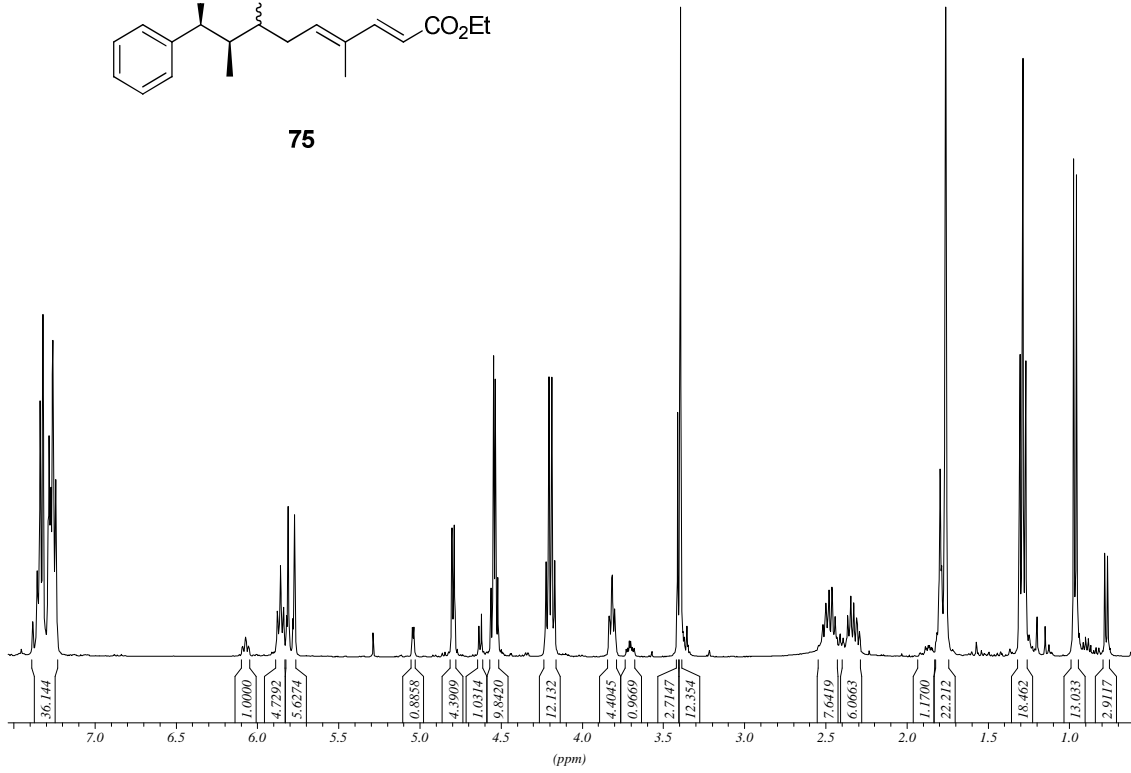


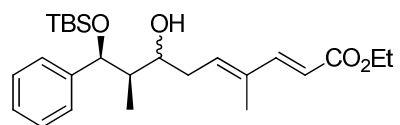
**7,8-anti,8,9-syn-49**



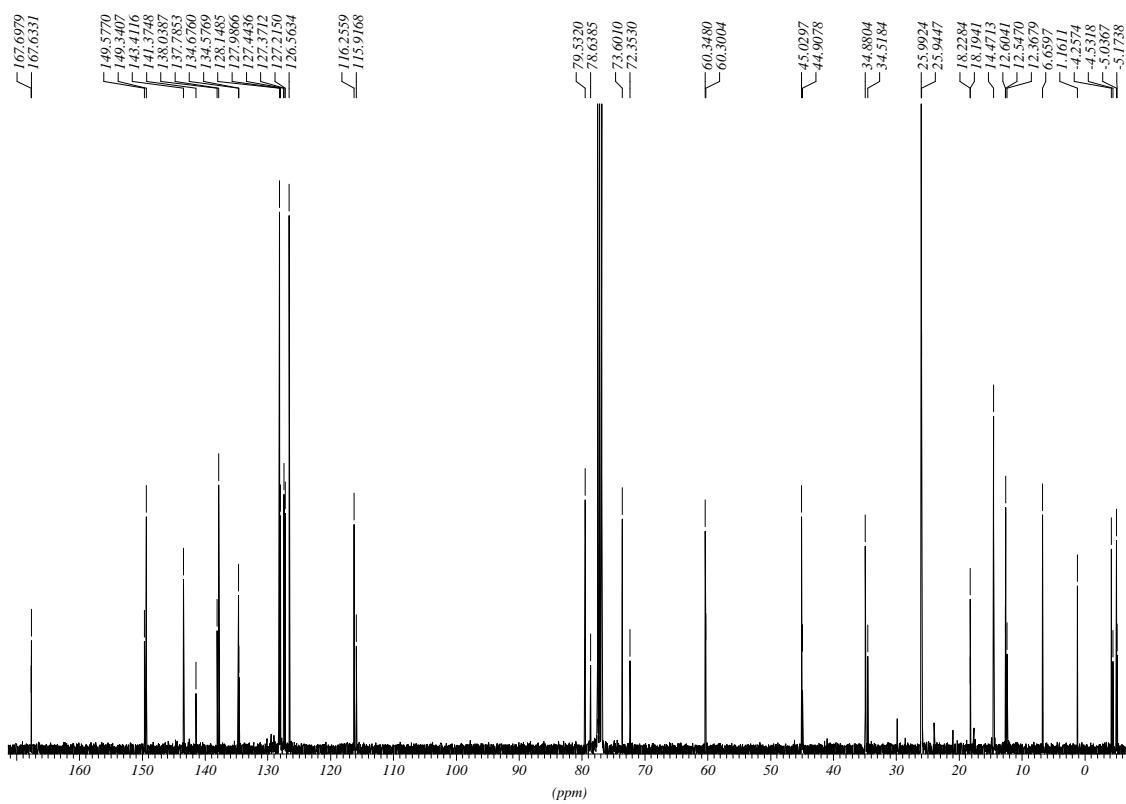
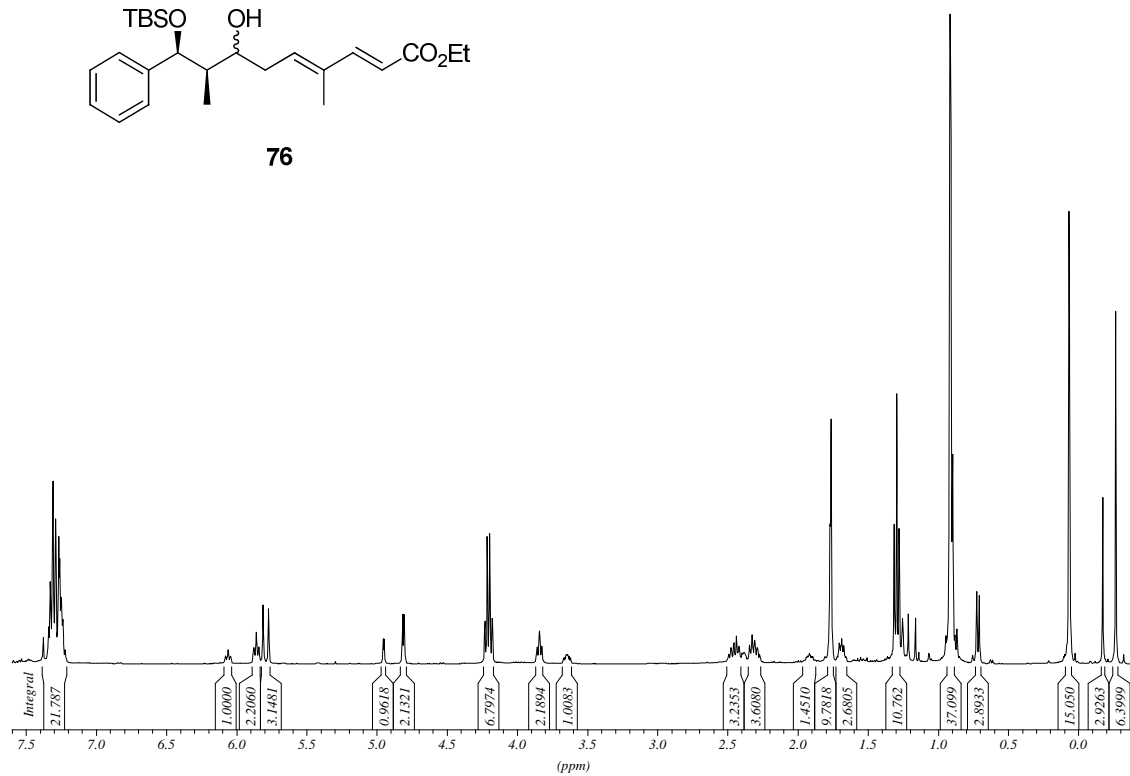


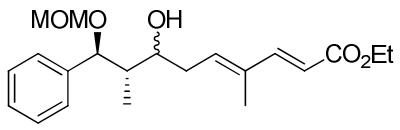
75



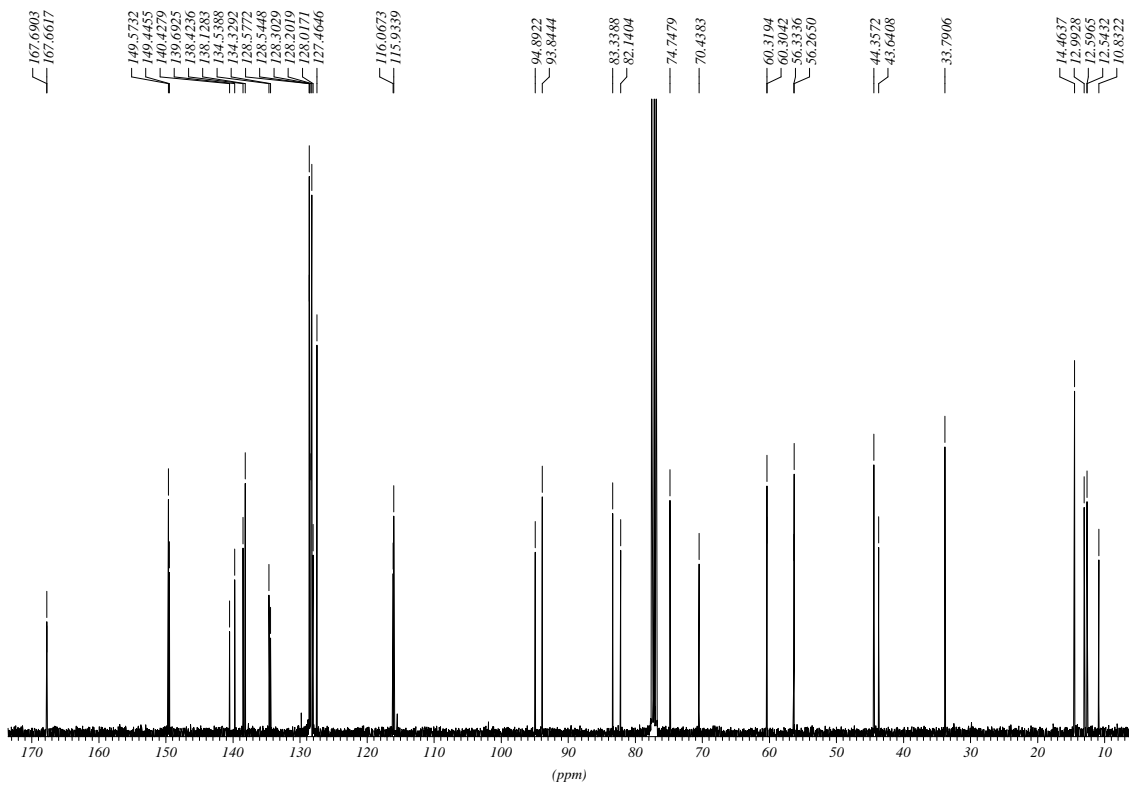
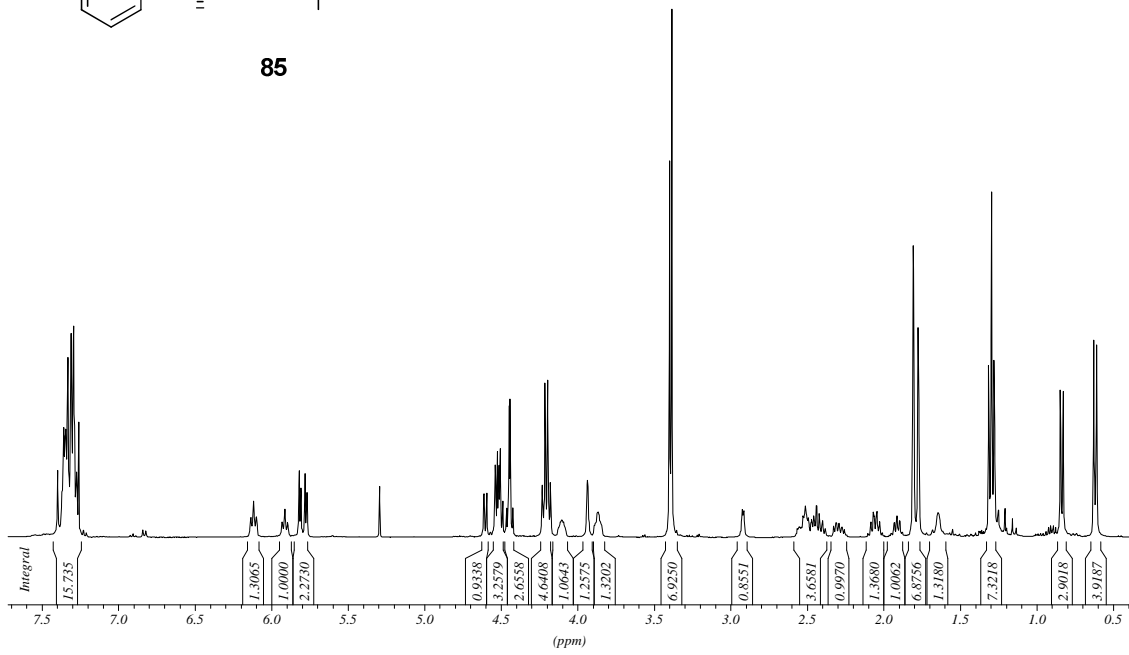


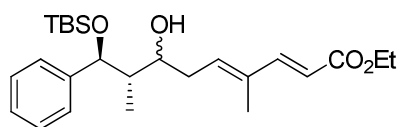
76



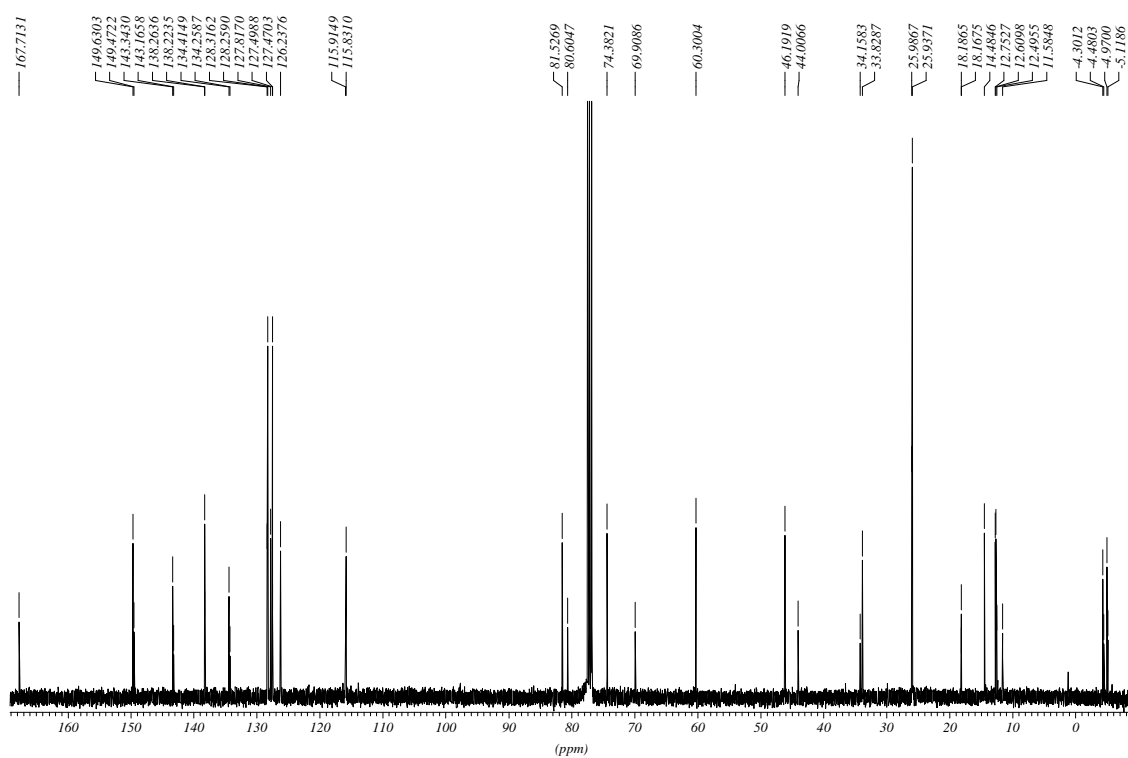
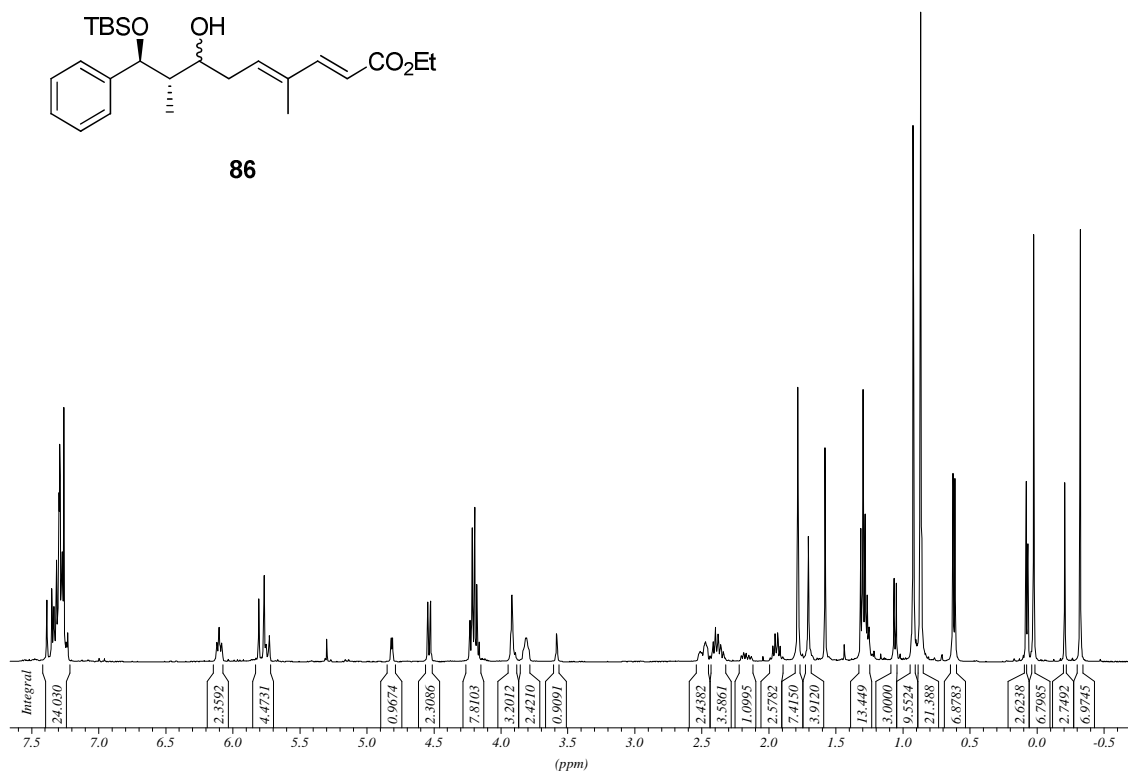


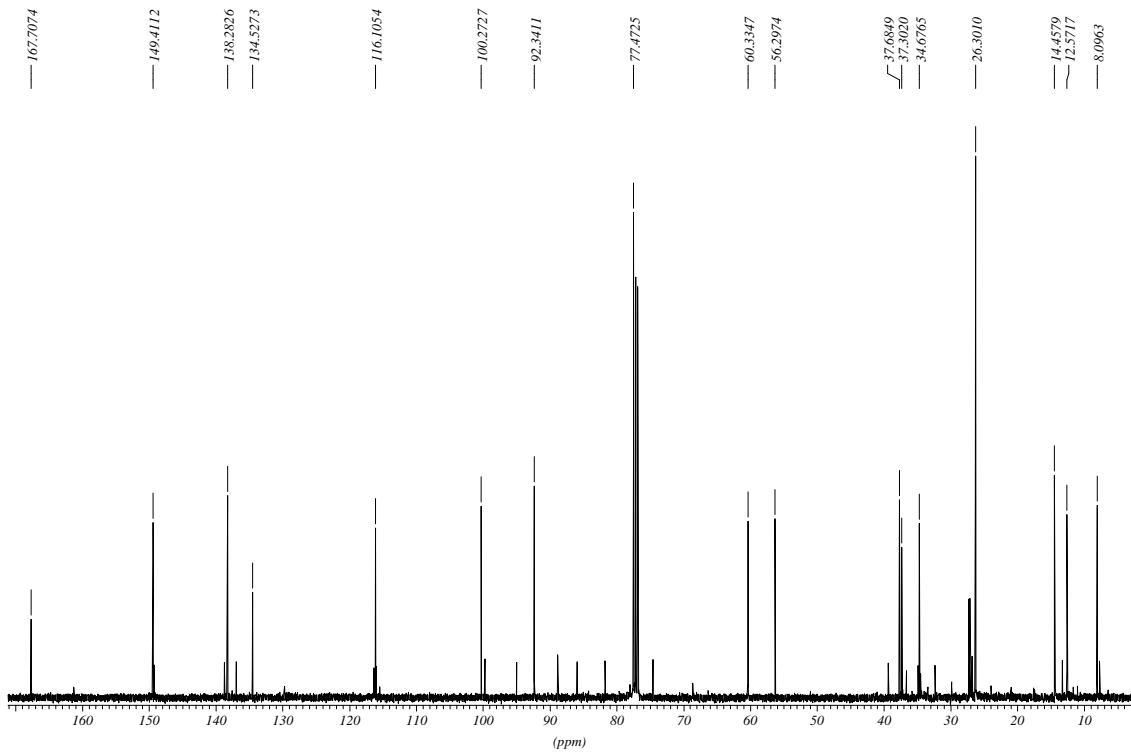
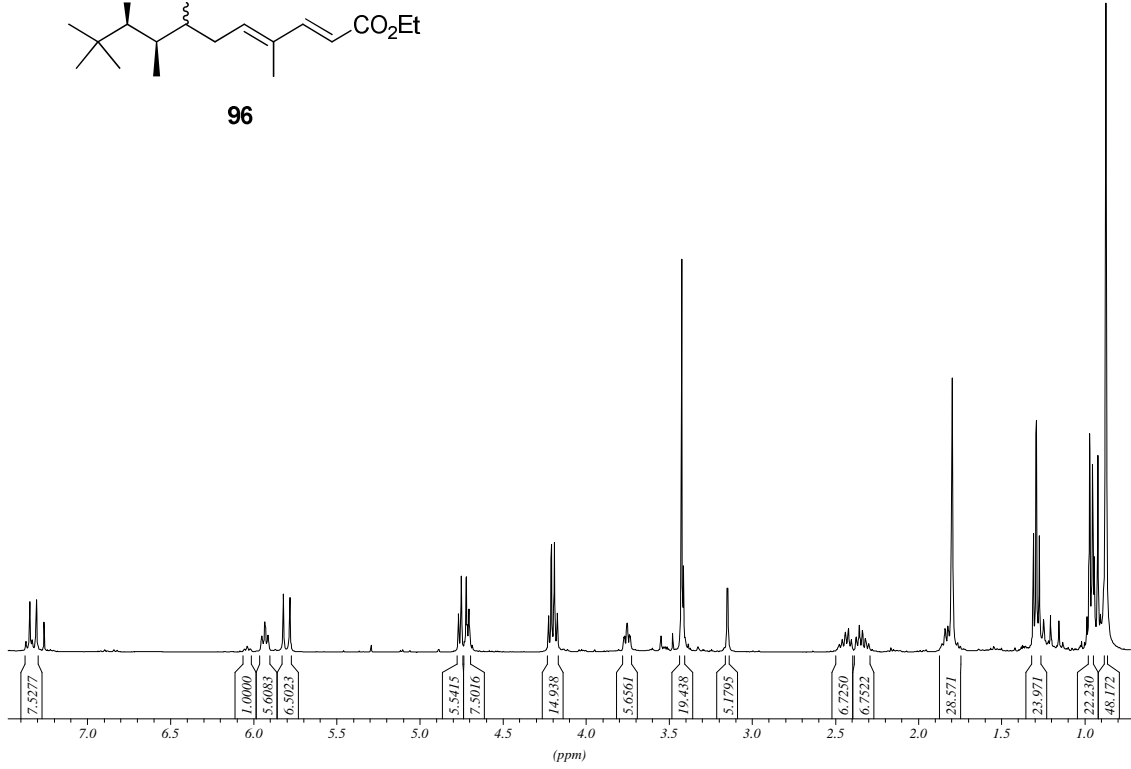
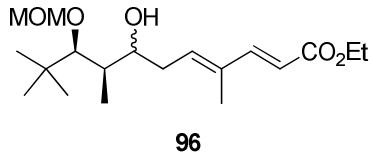
85

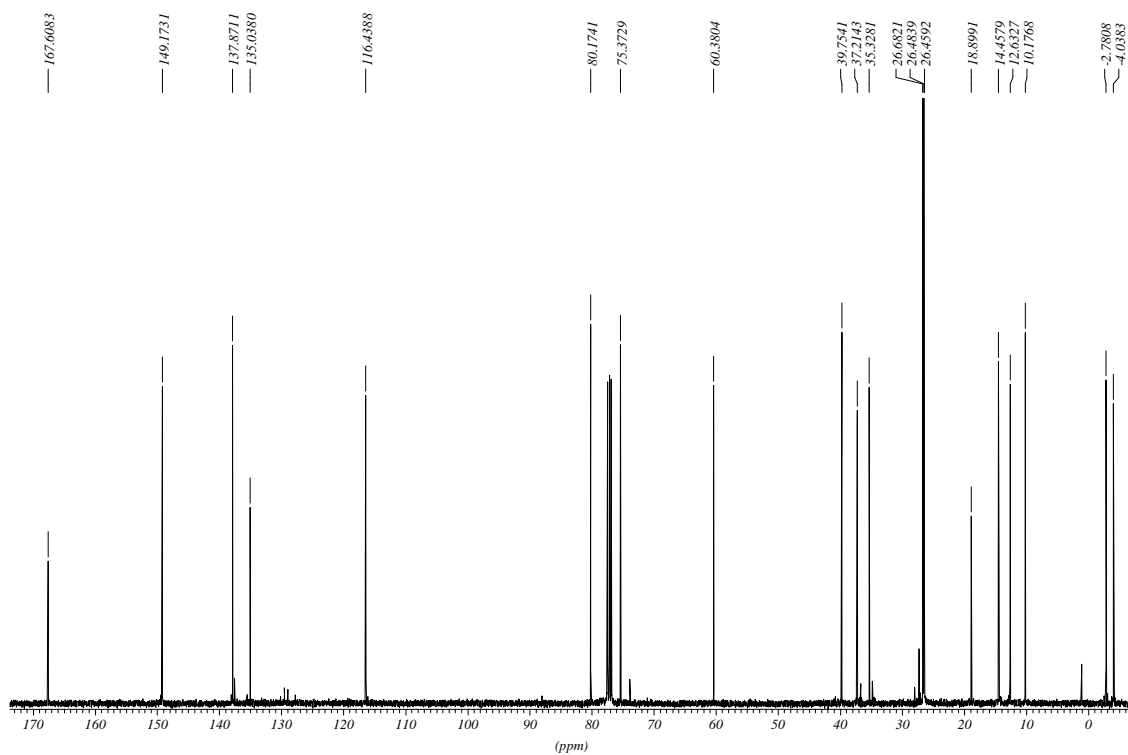
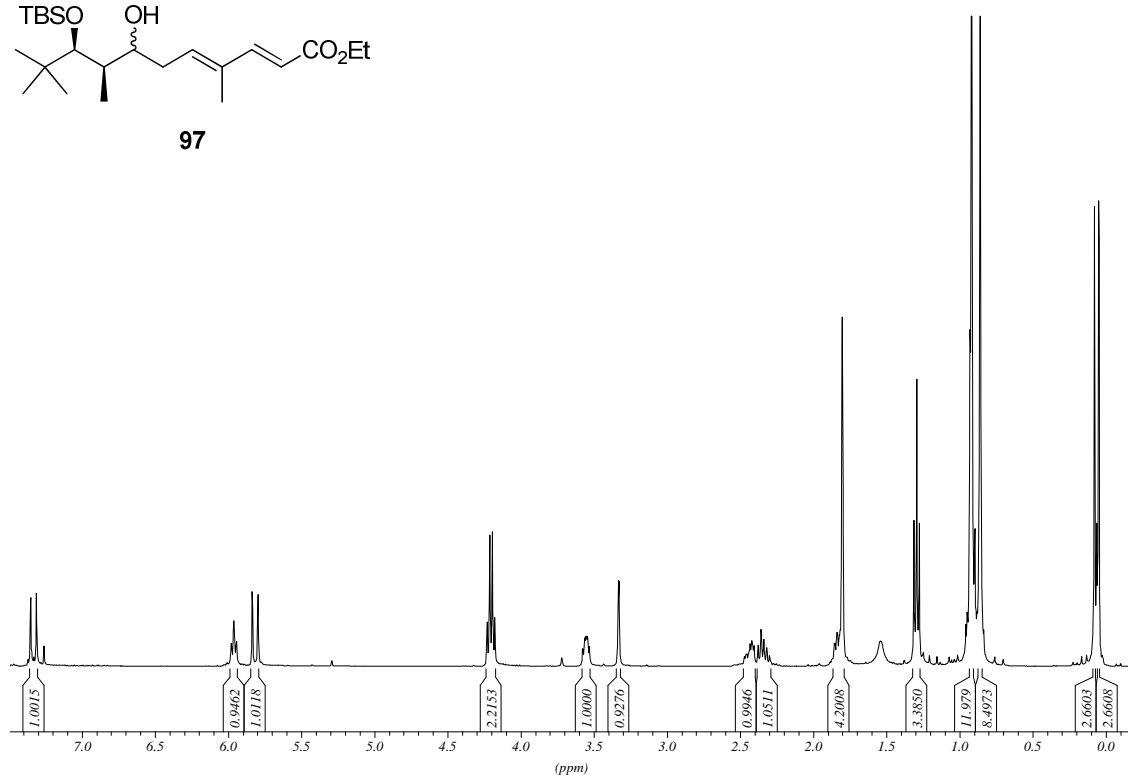
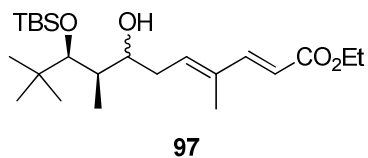


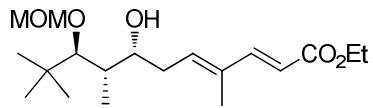


86

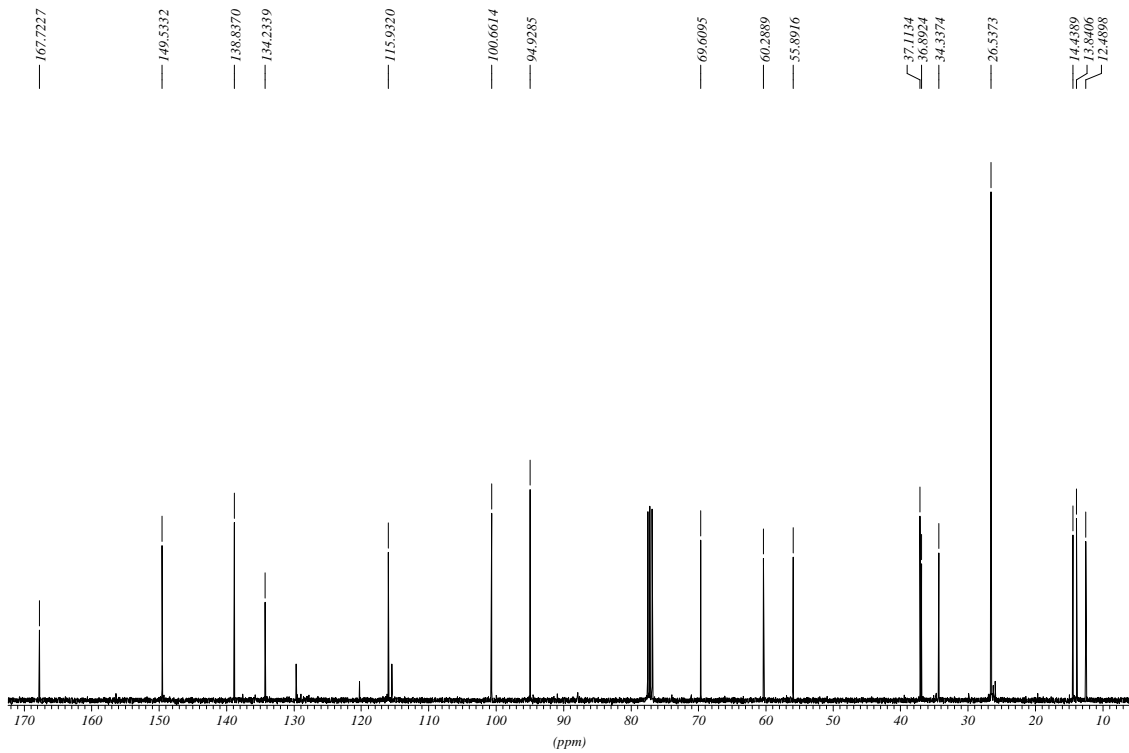
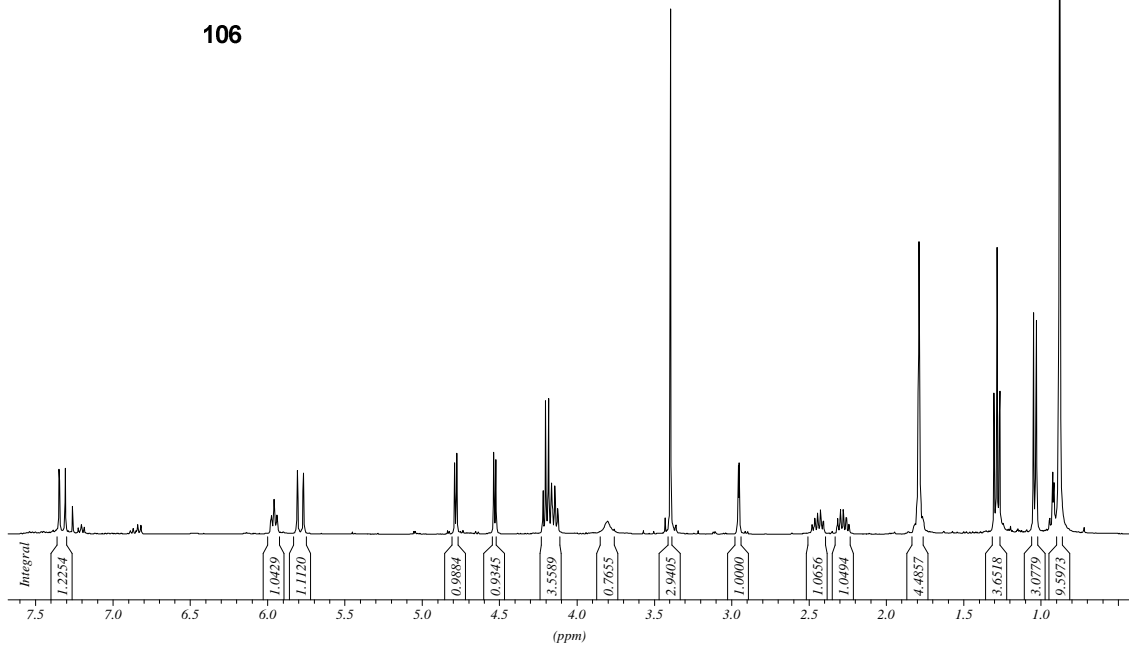


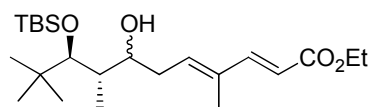




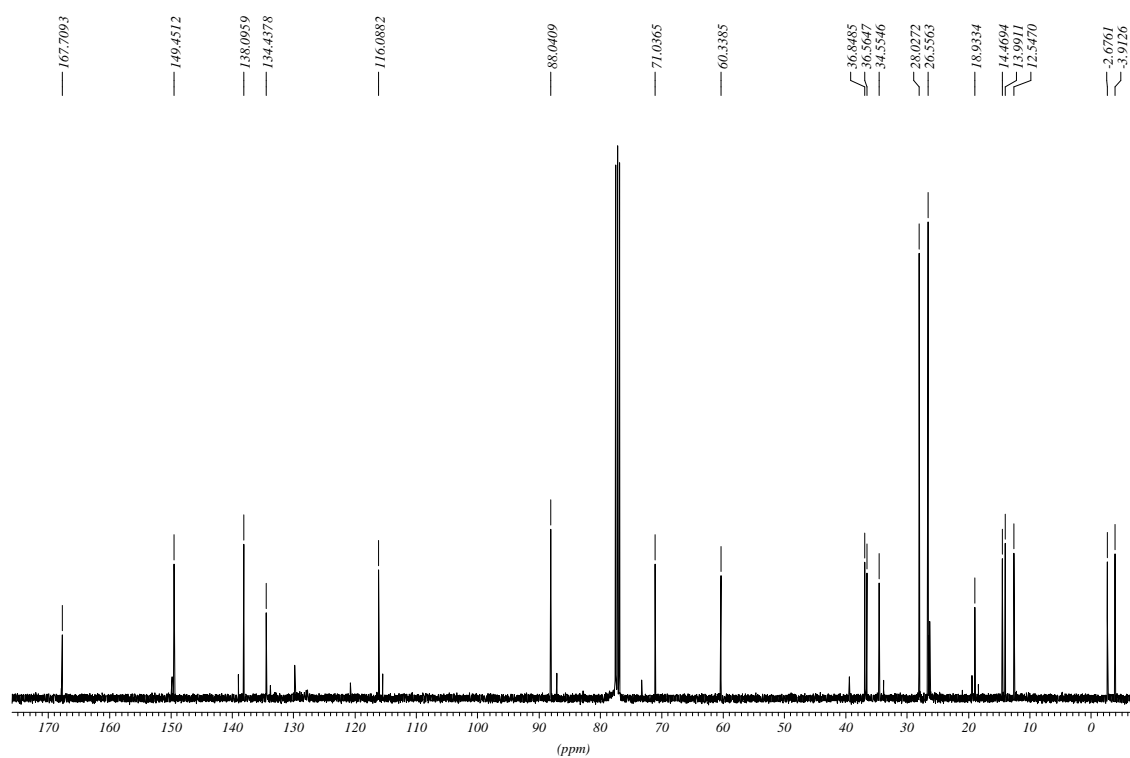
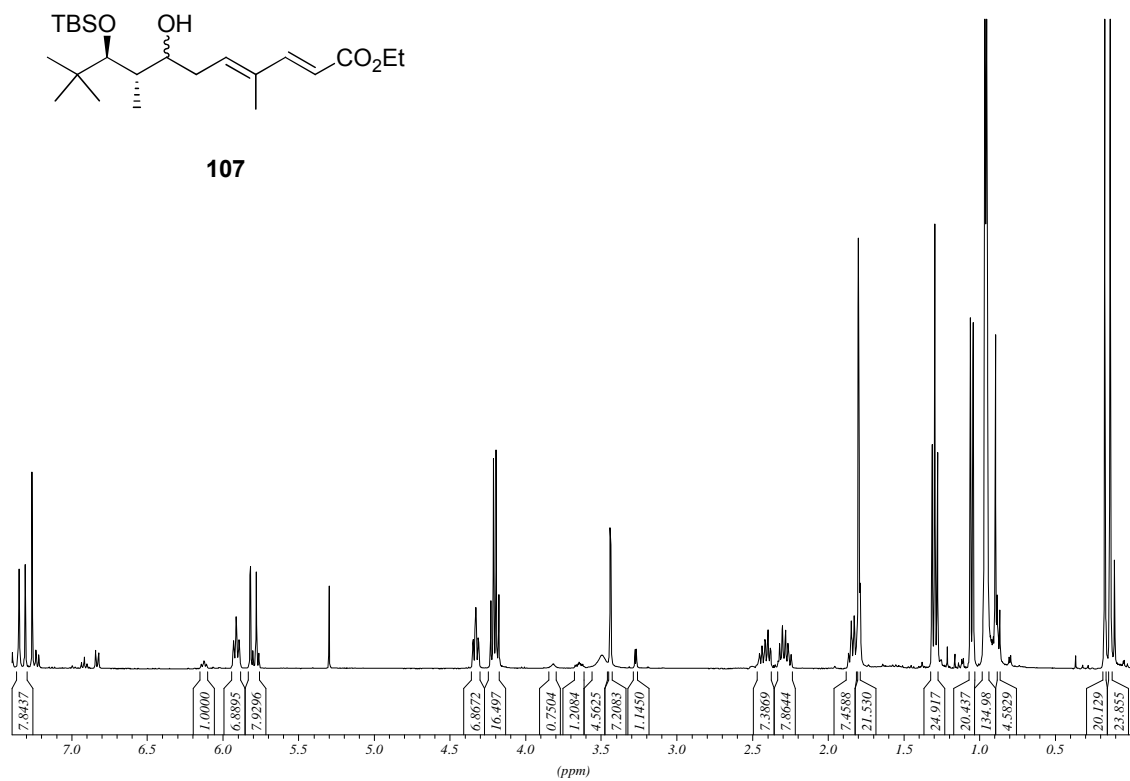


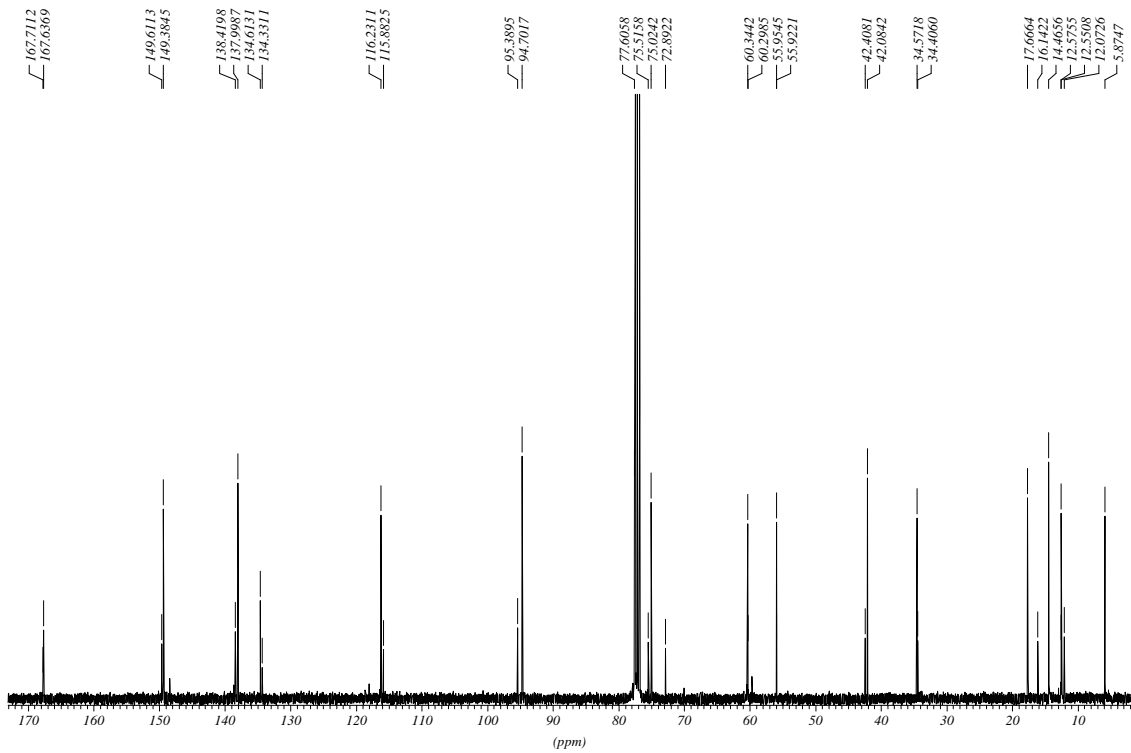
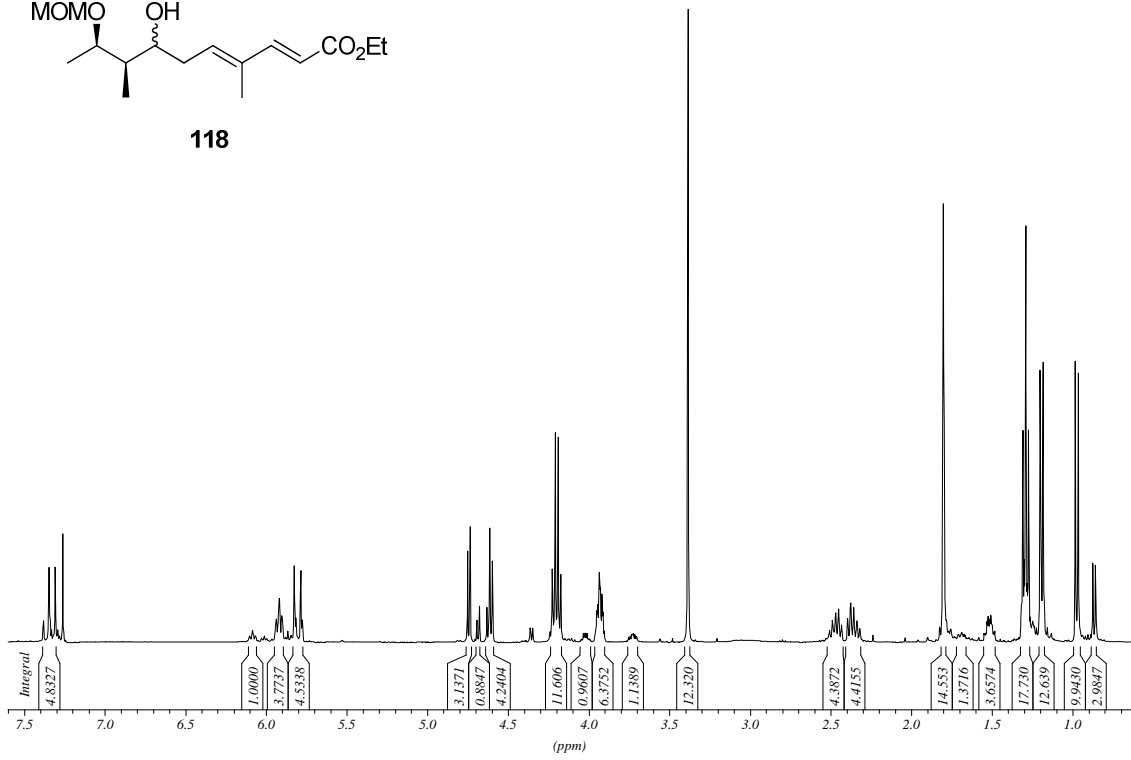
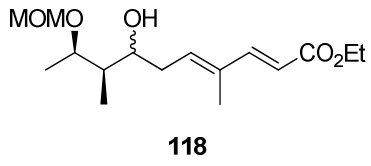
106

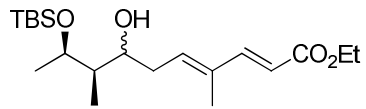




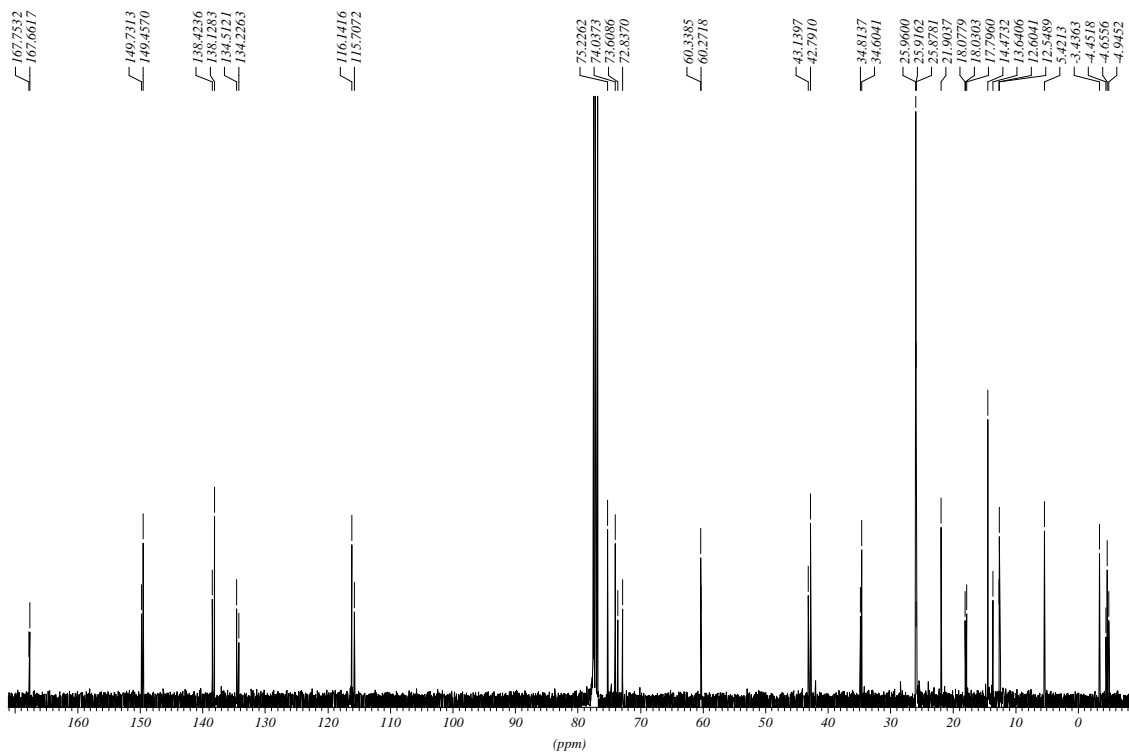
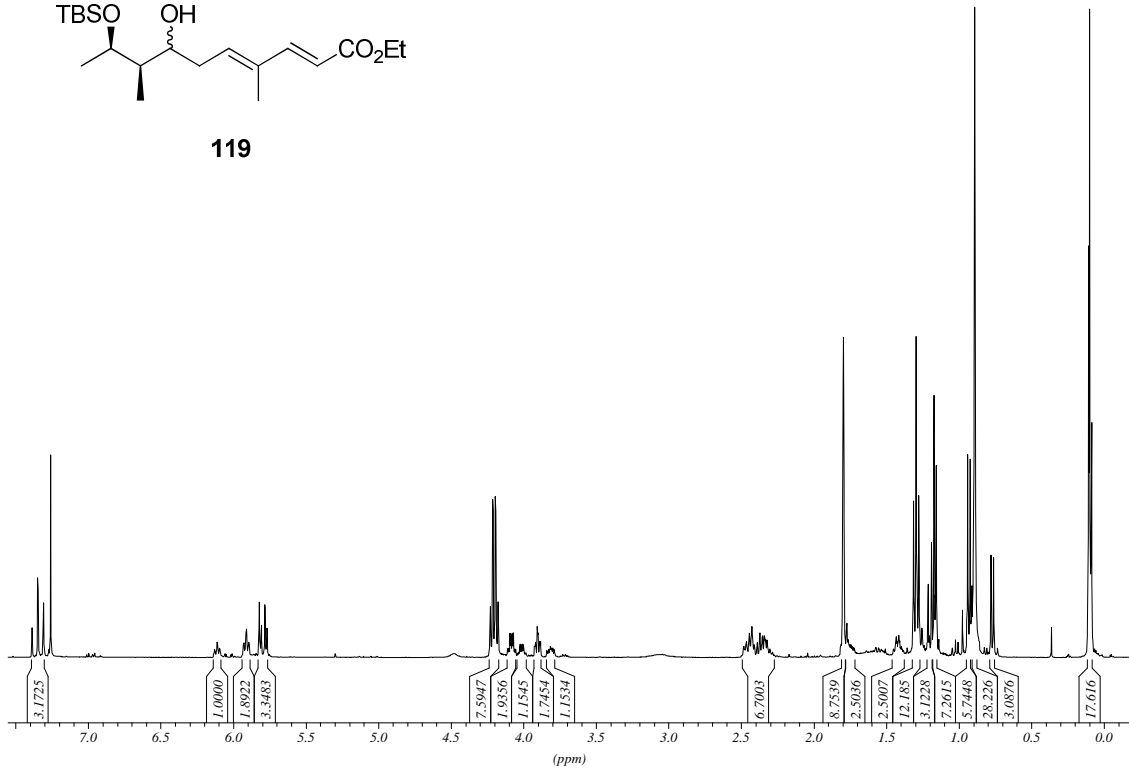
107

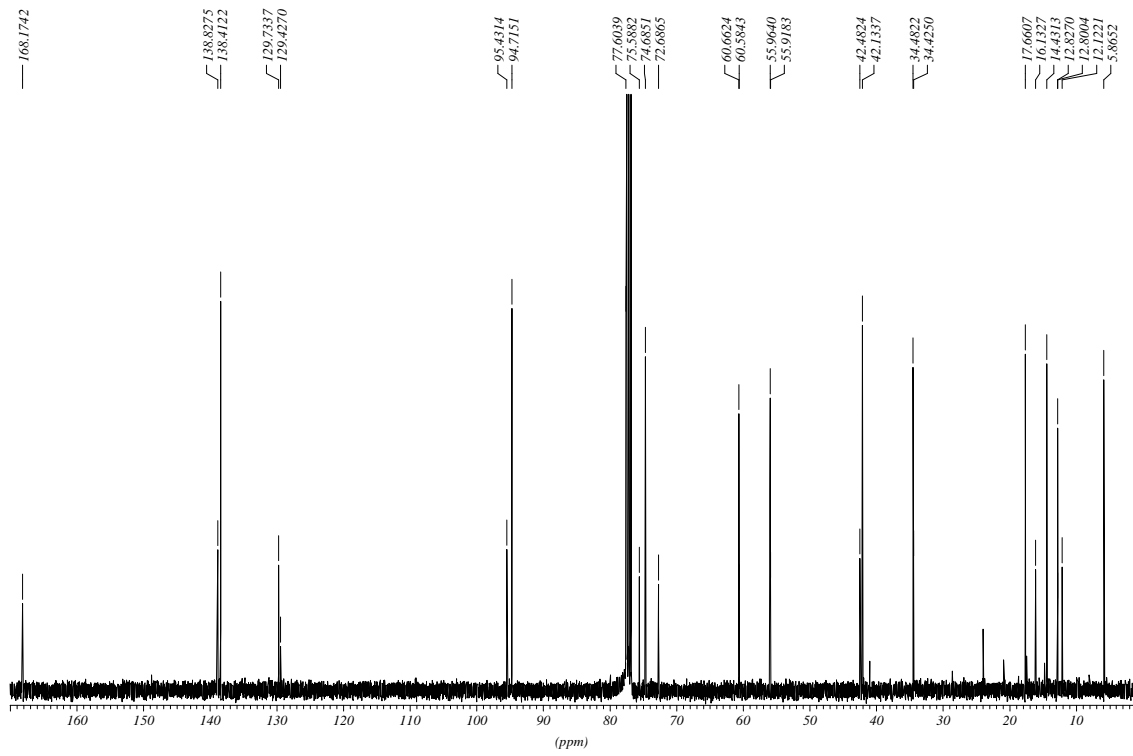
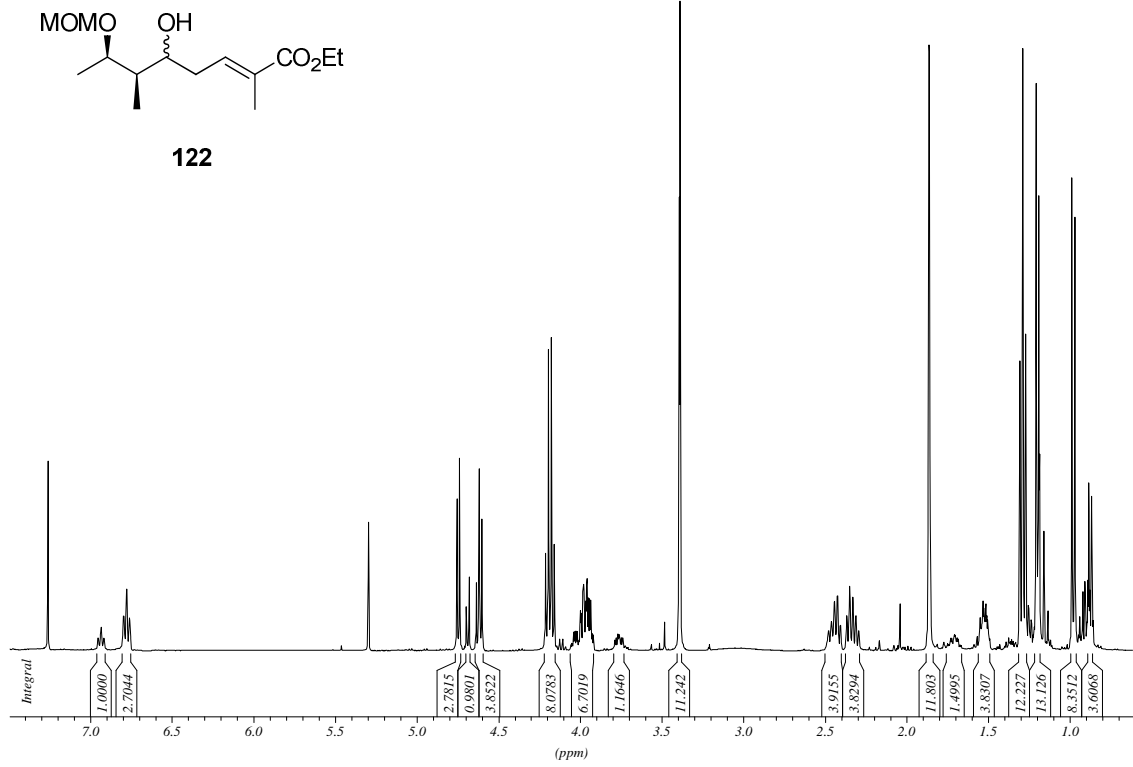


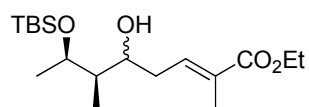




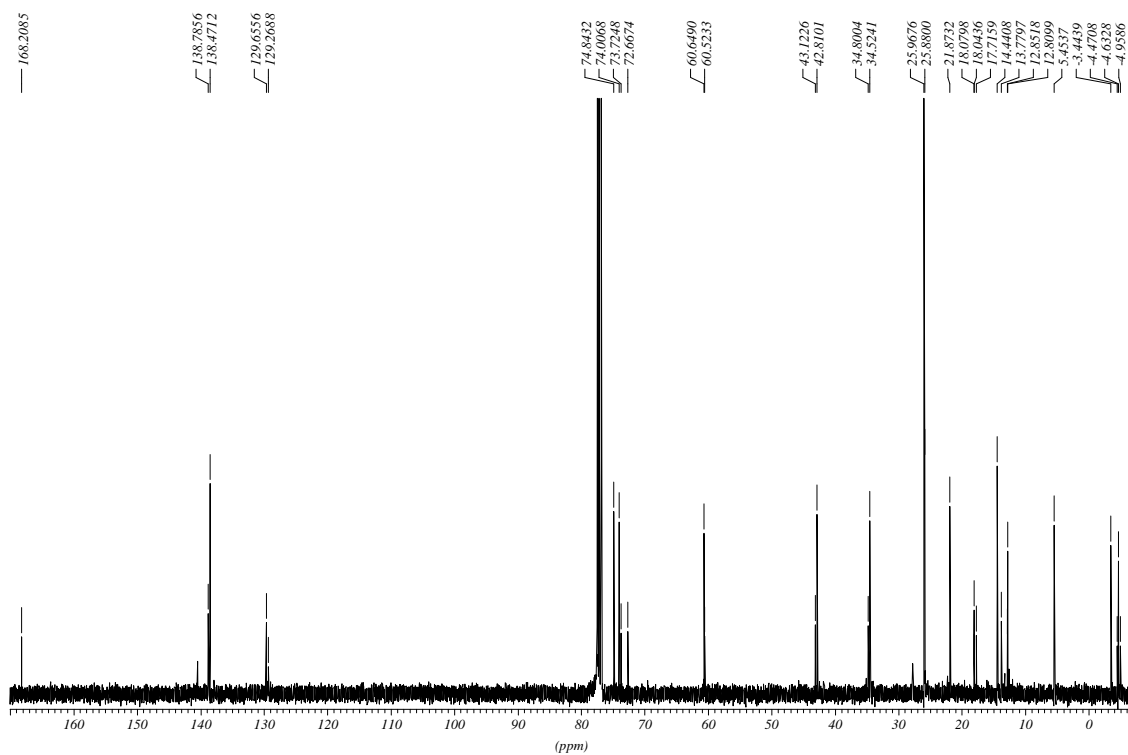
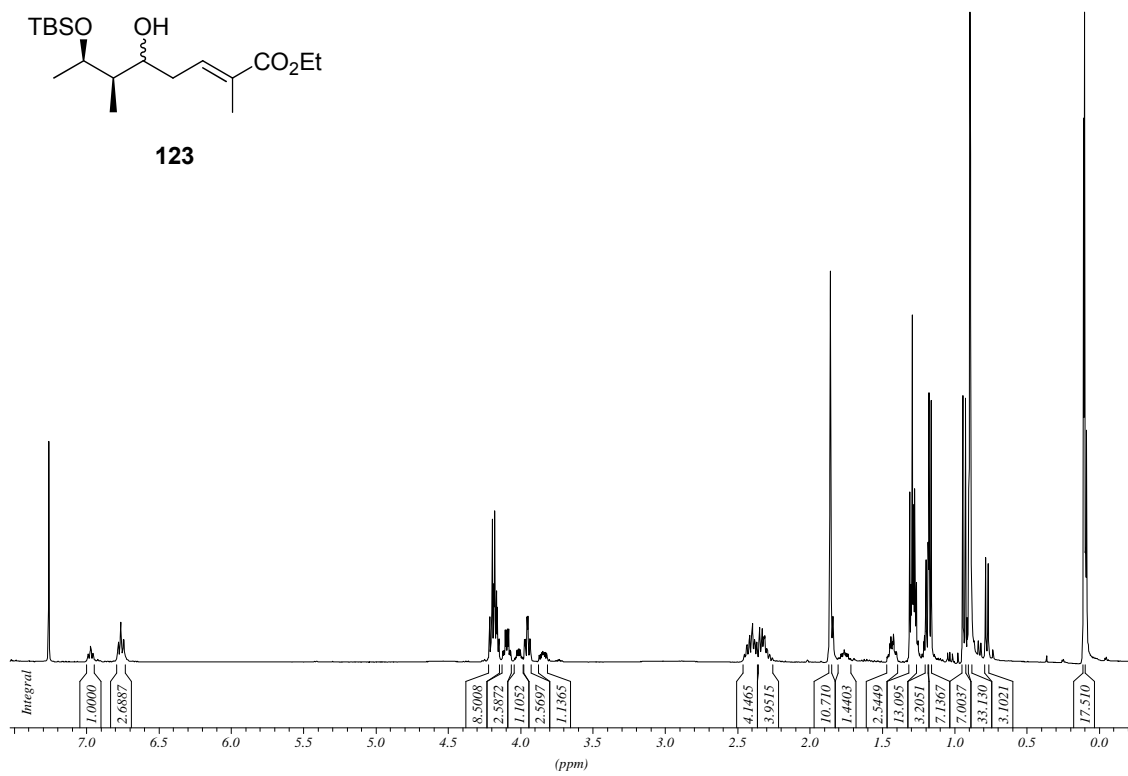
119

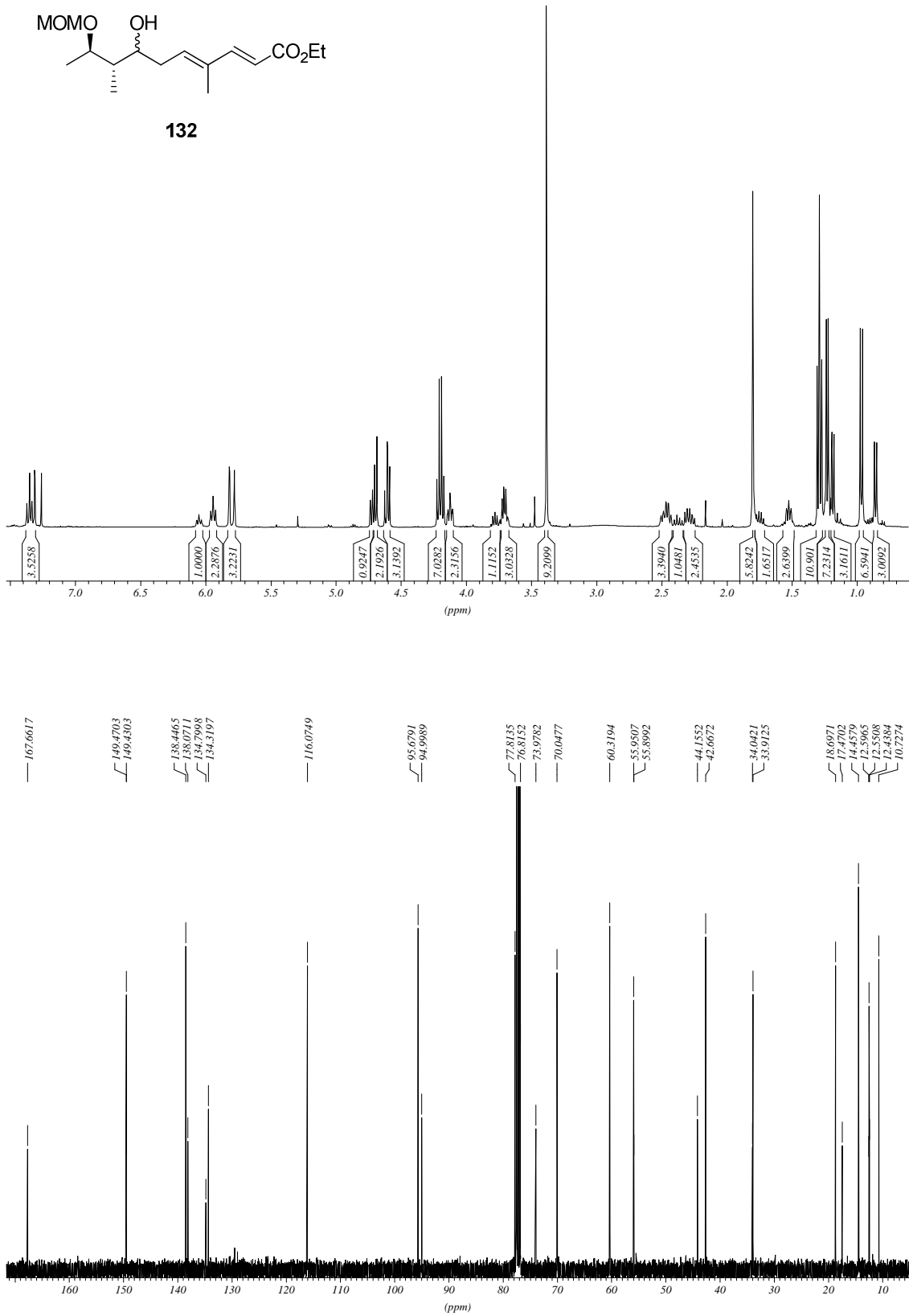


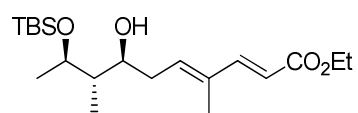
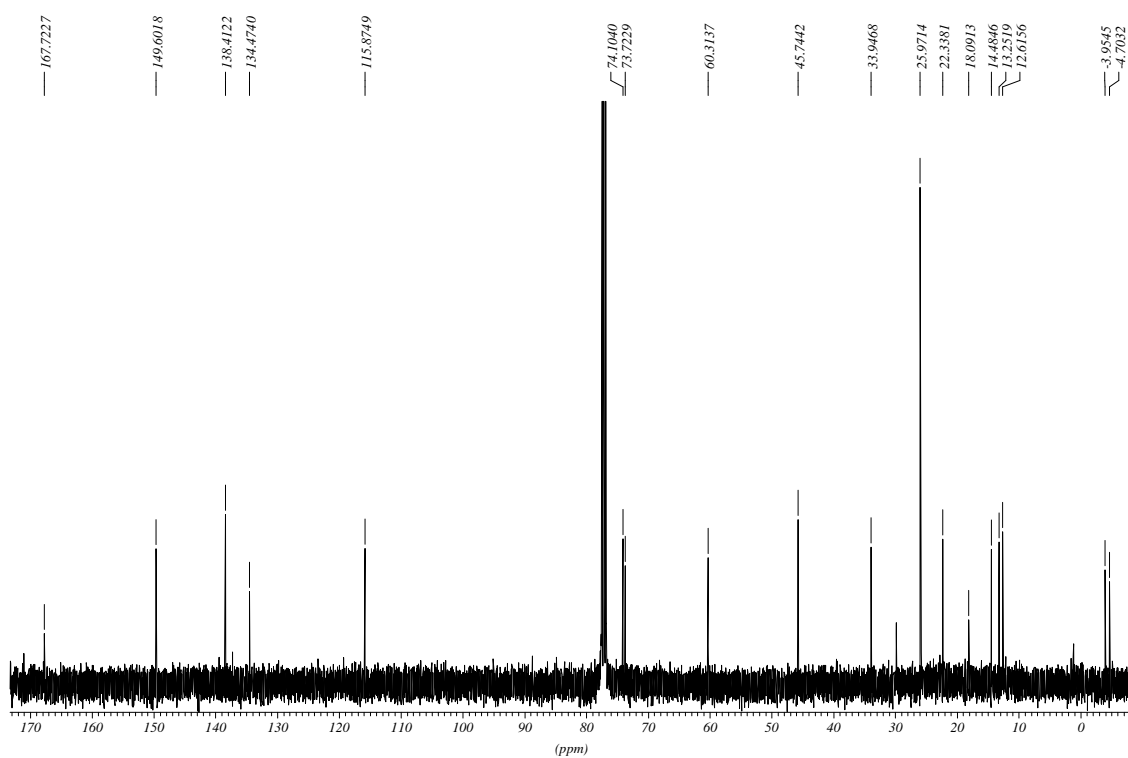
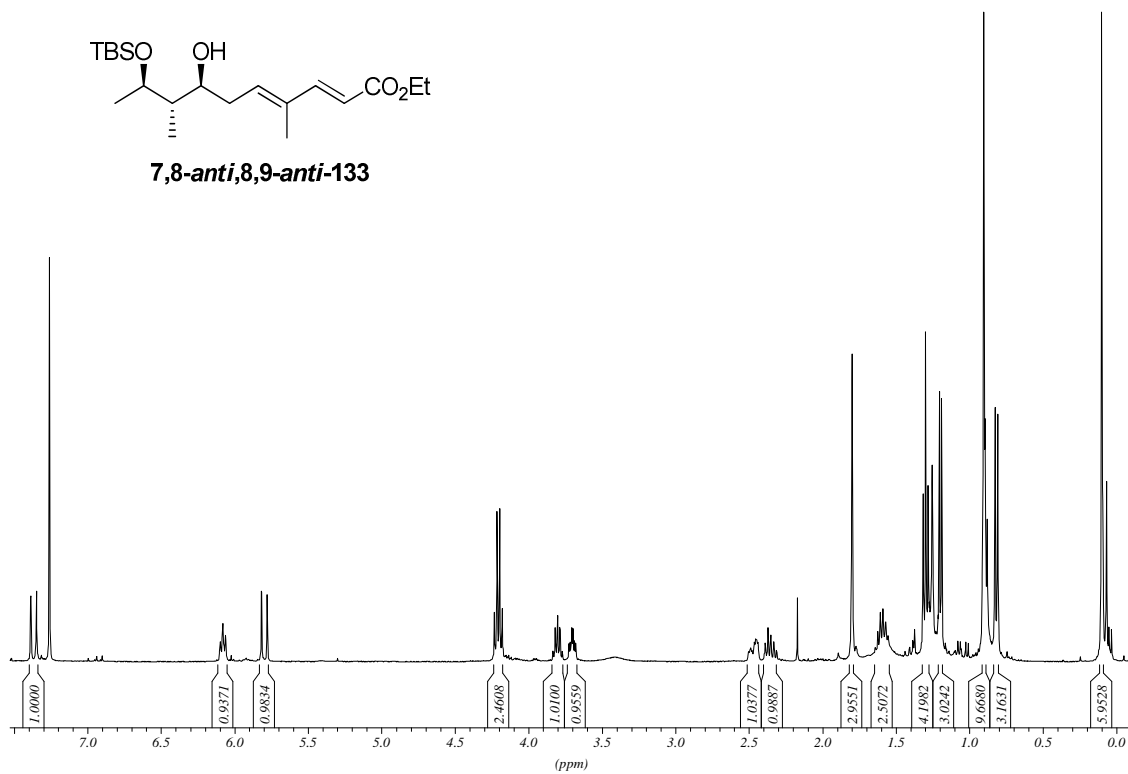


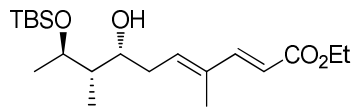
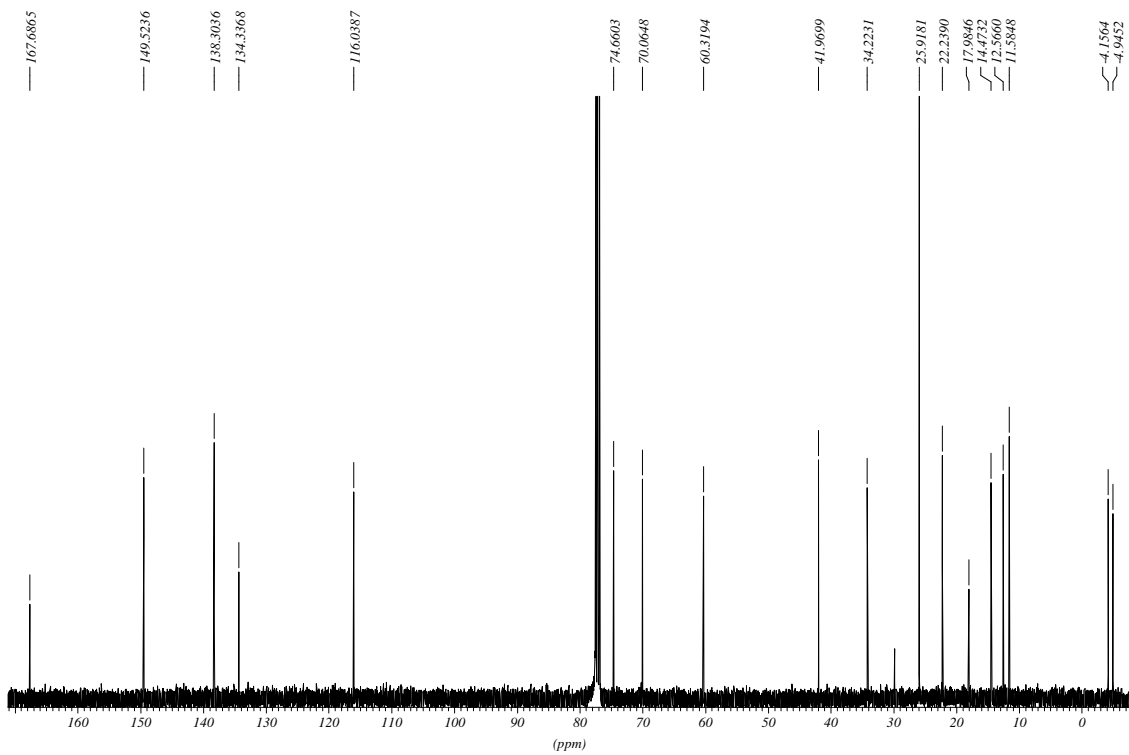
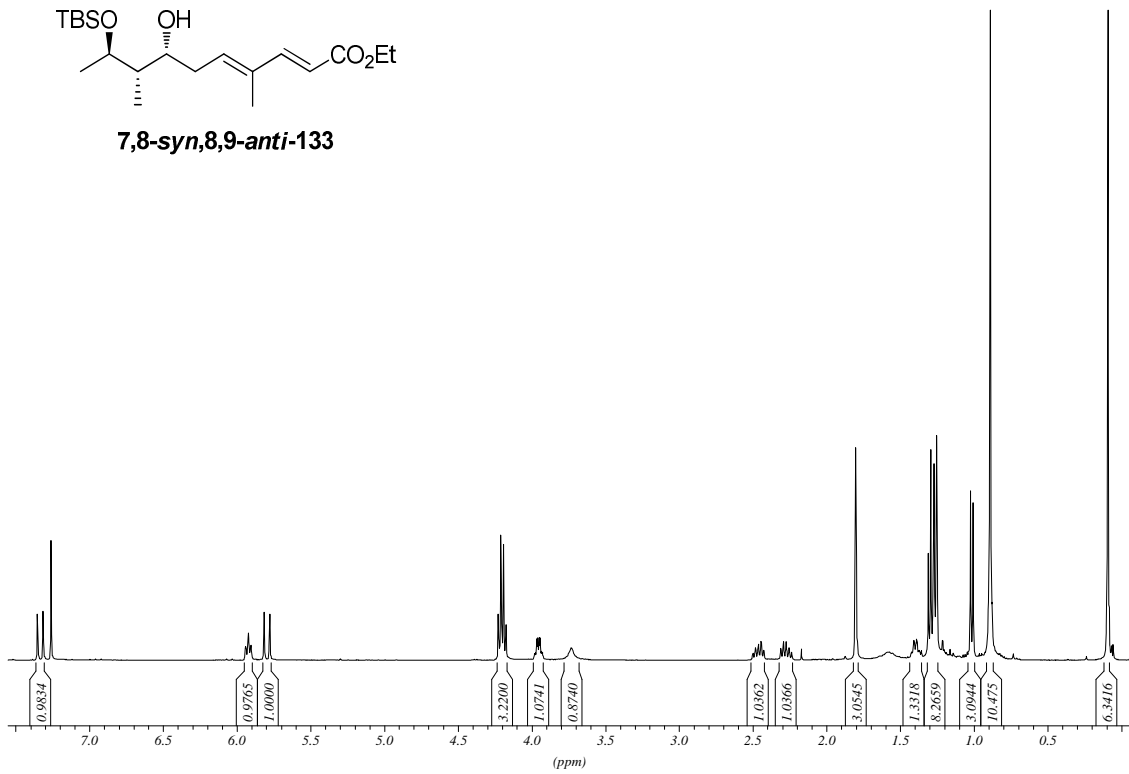


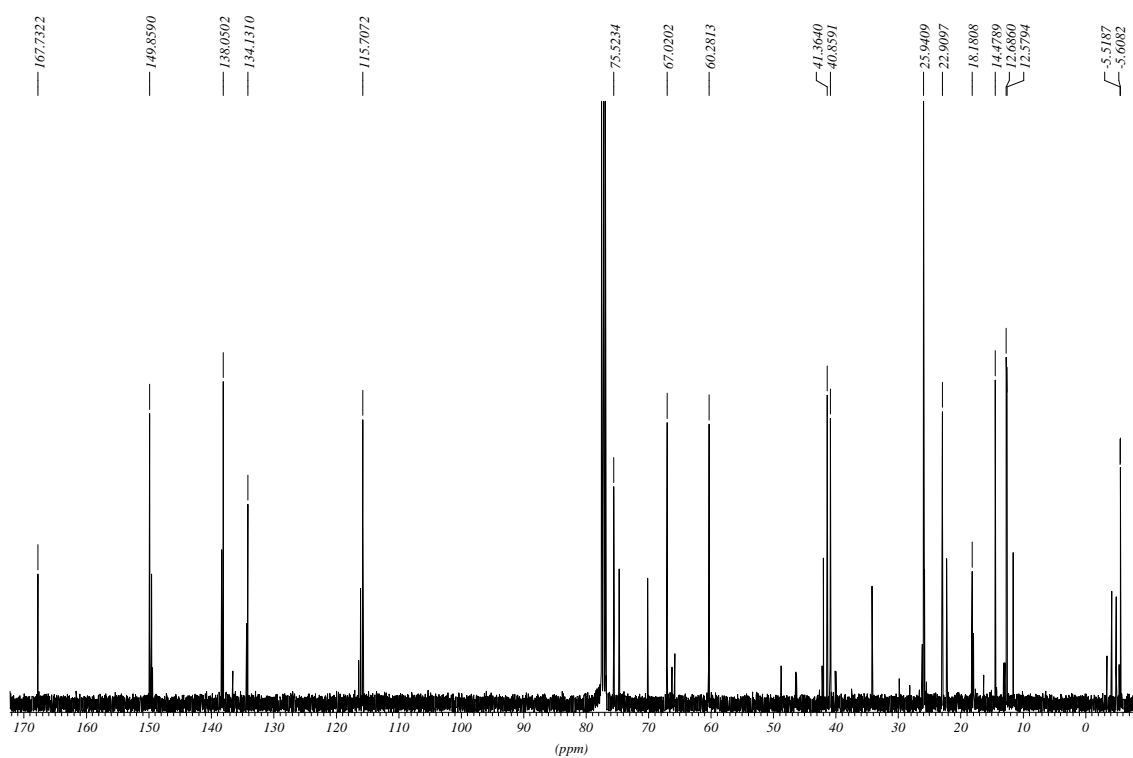
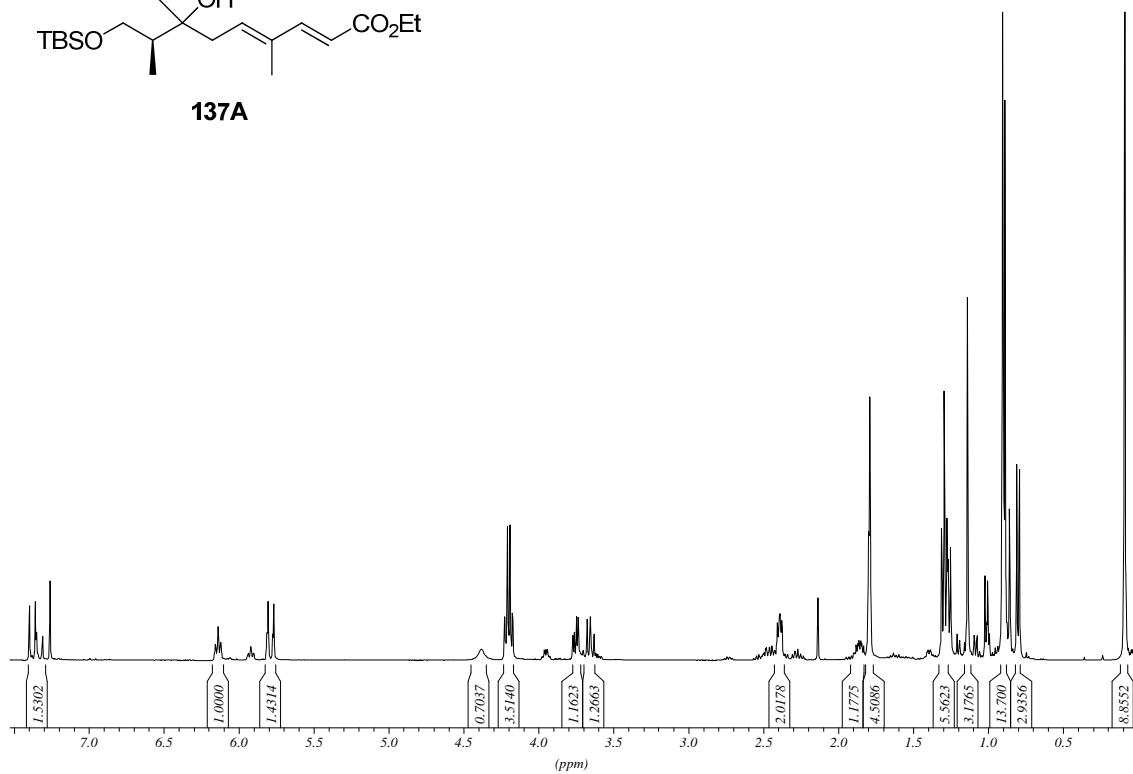
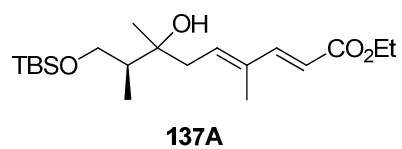
123

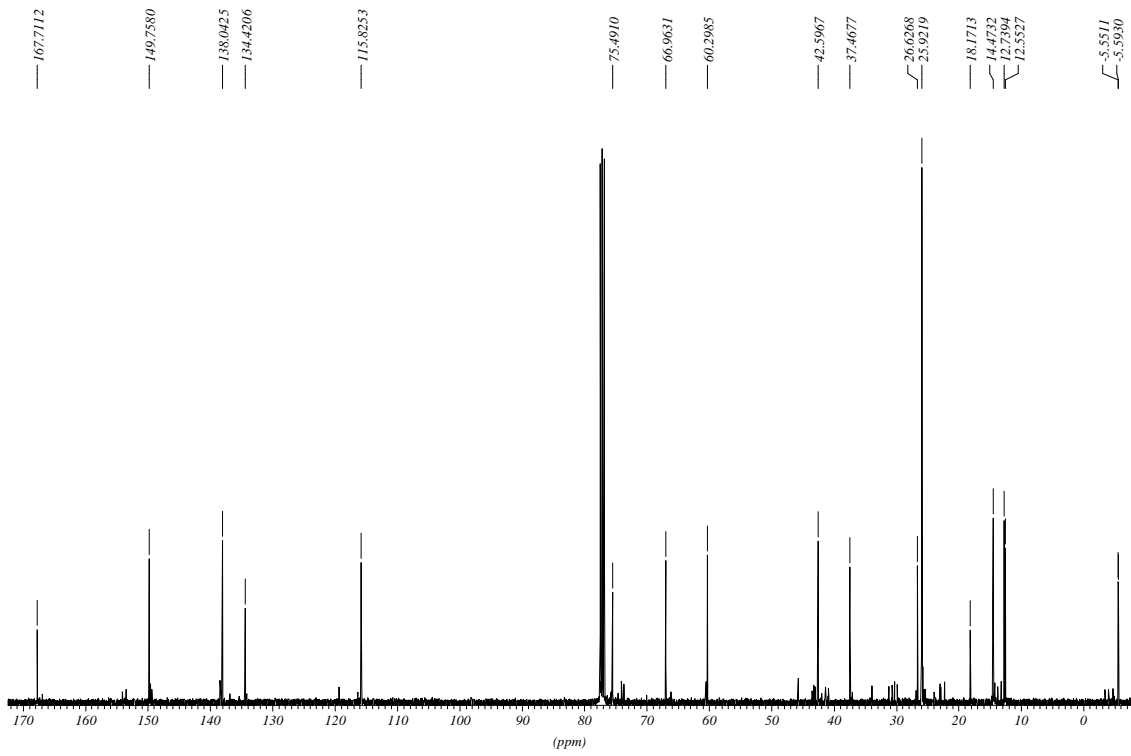
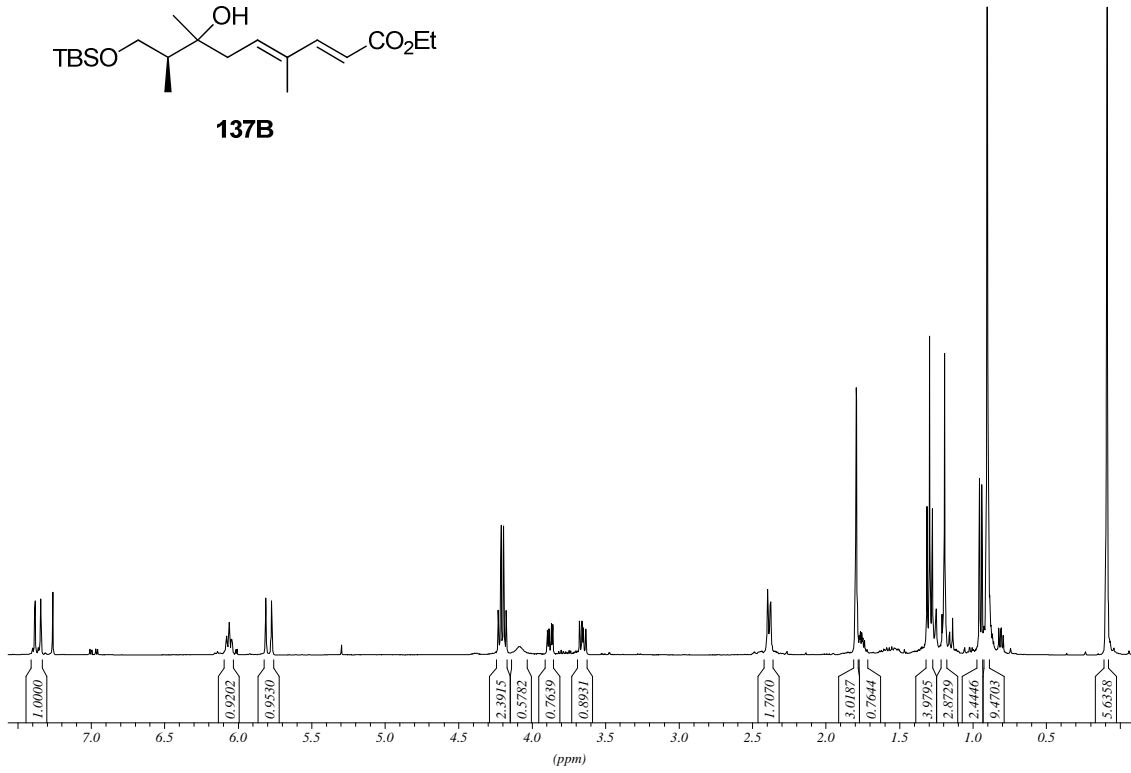
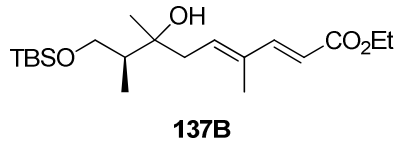


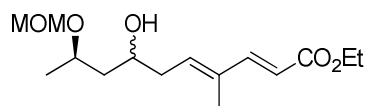


**7,8-anti,8,9-anti-133**

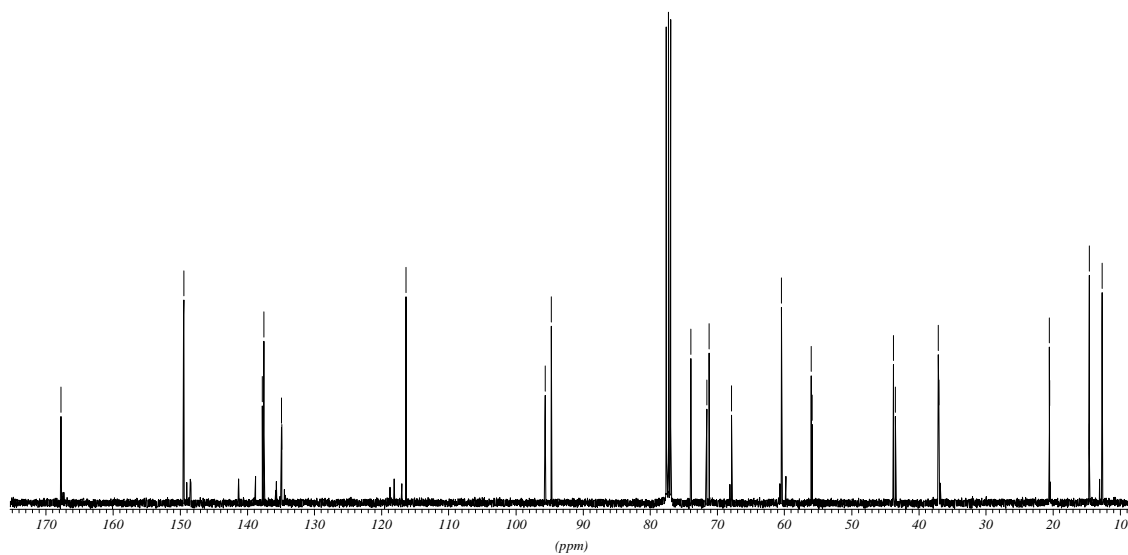
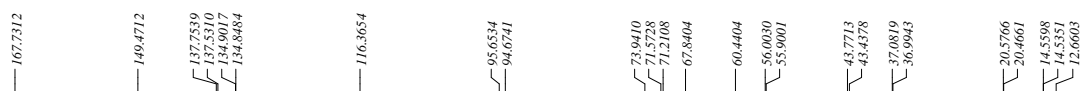
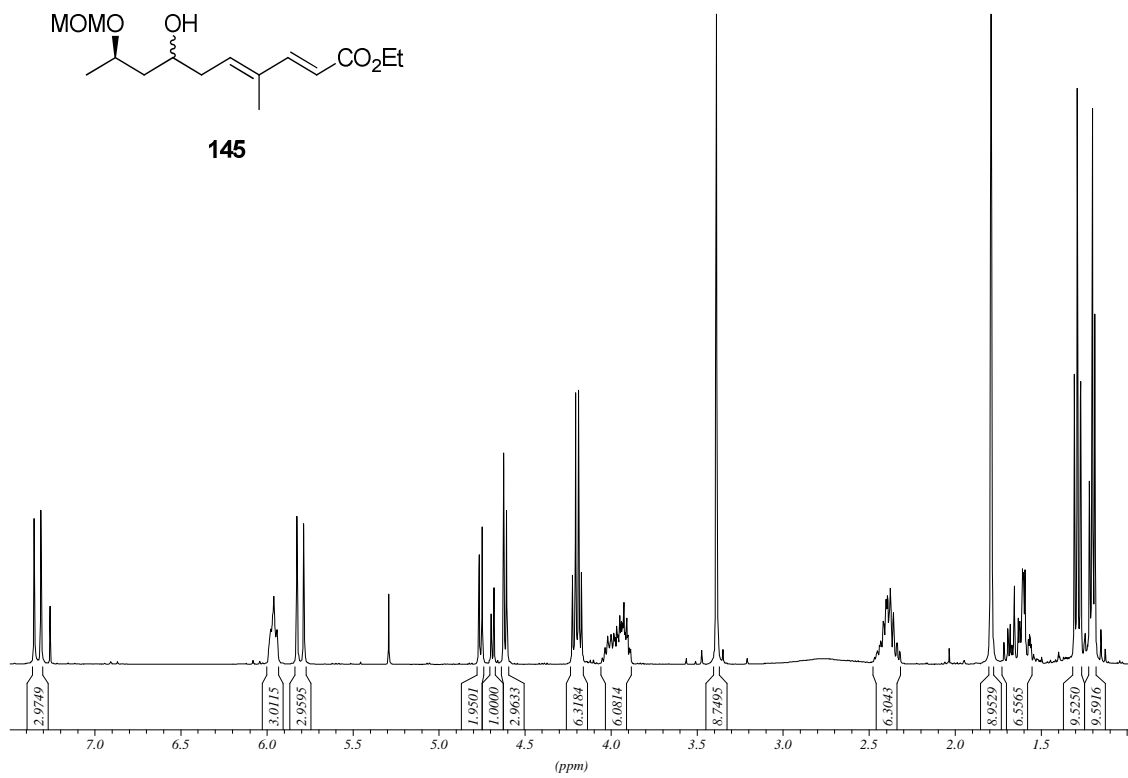
**7,8-syn,8,9-anti-133**

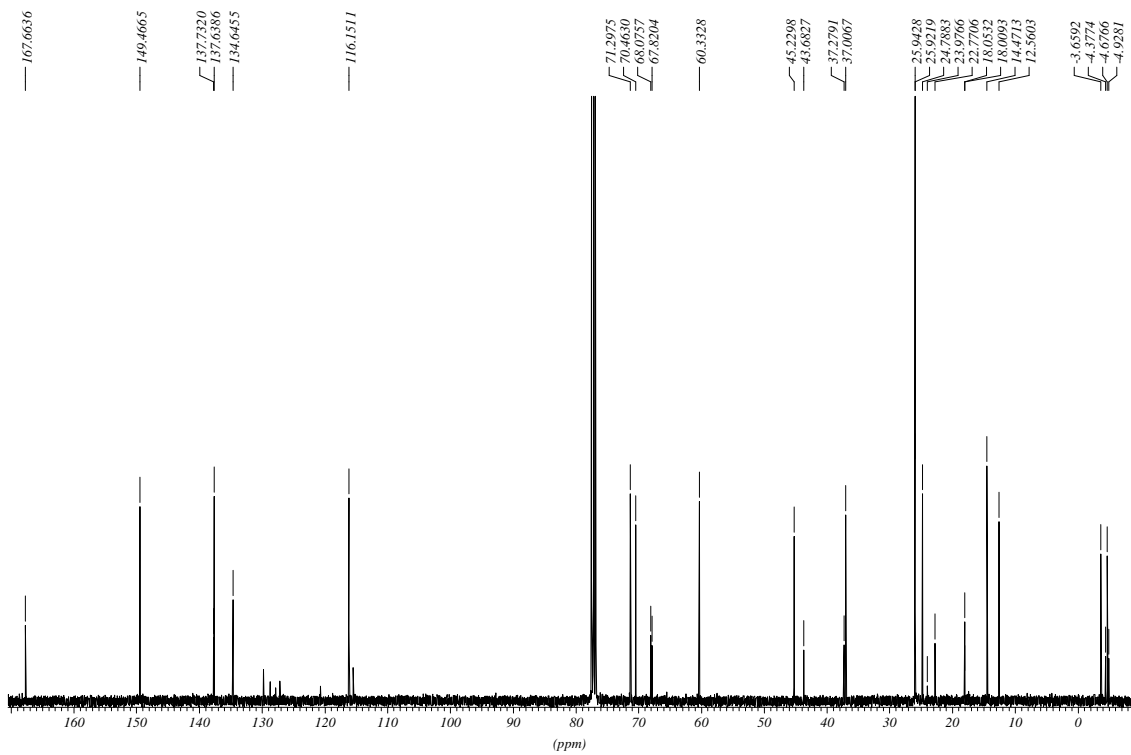
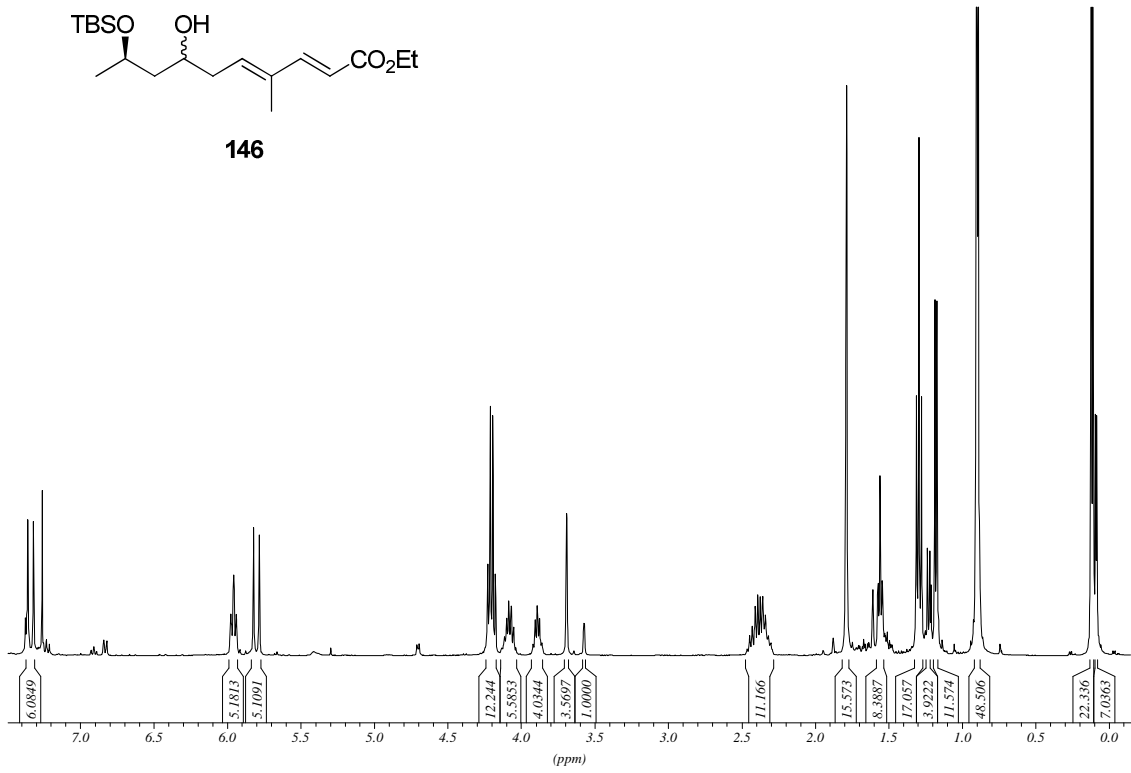


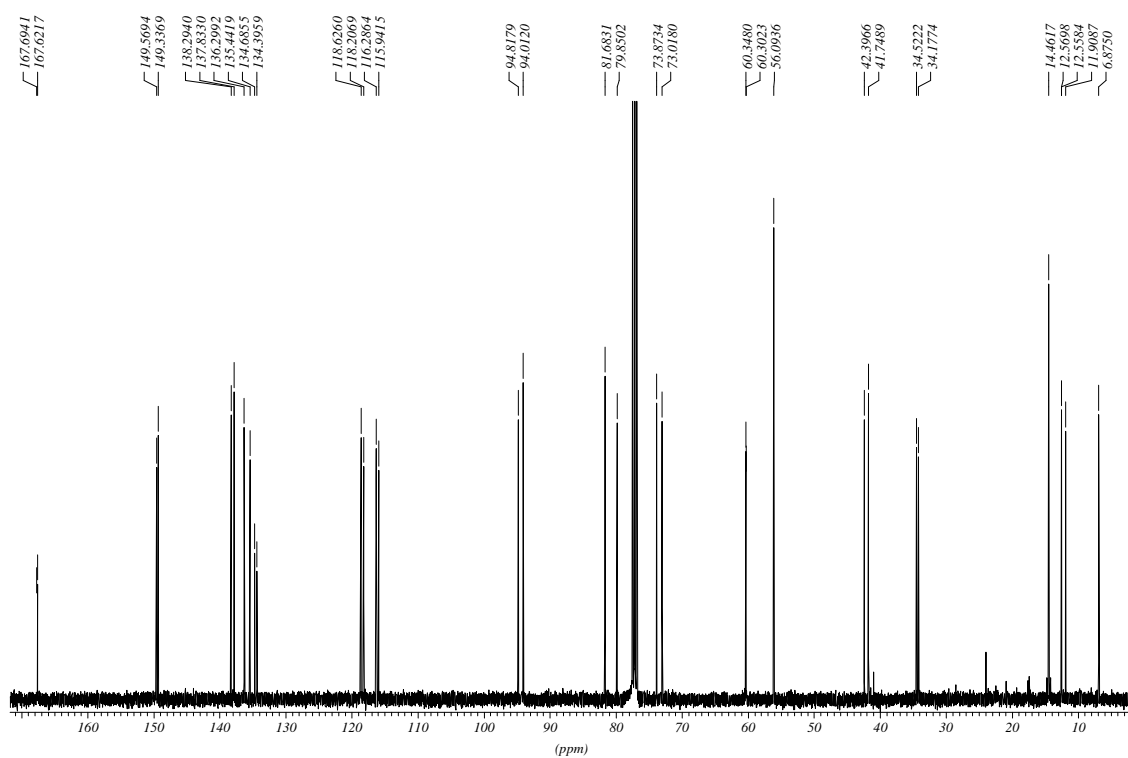
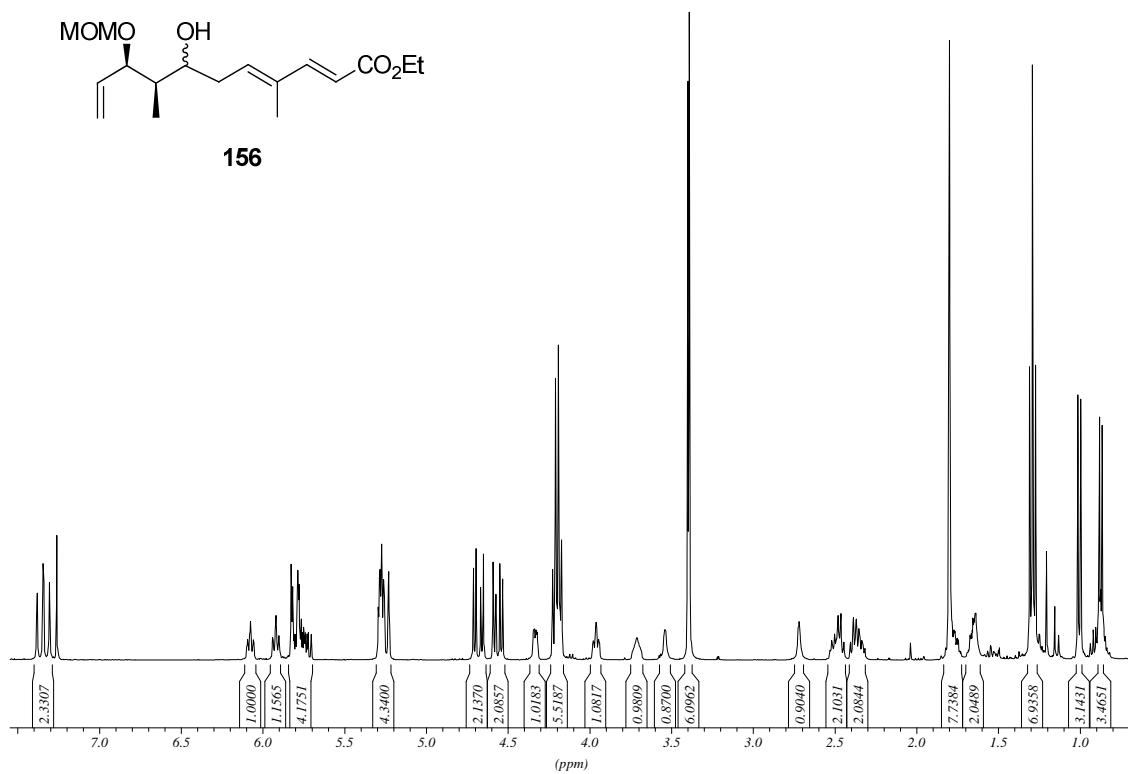
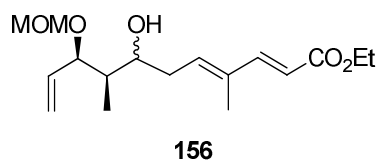


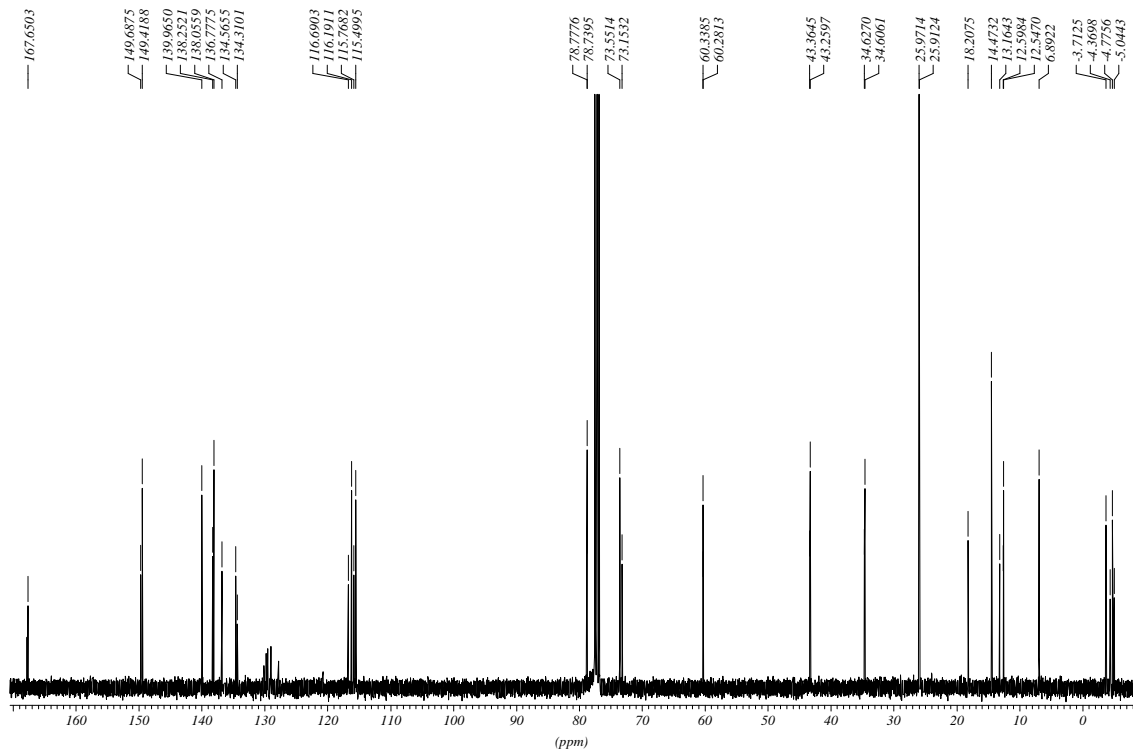
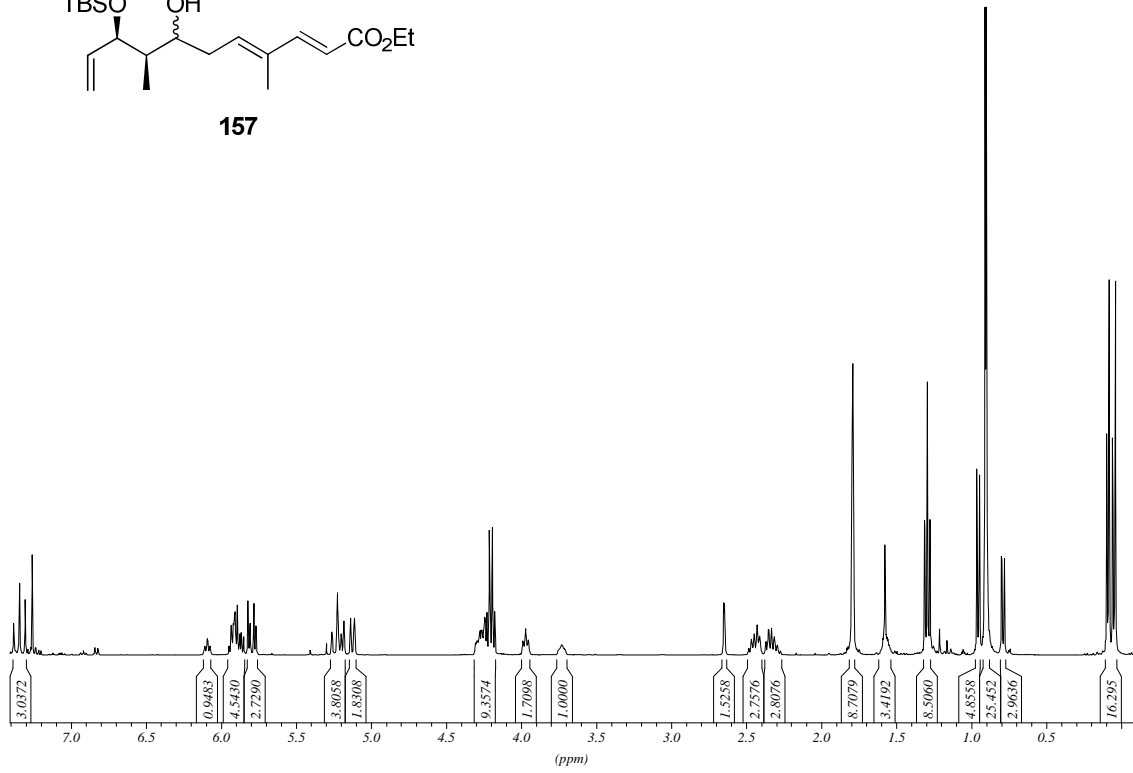
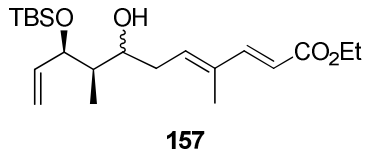


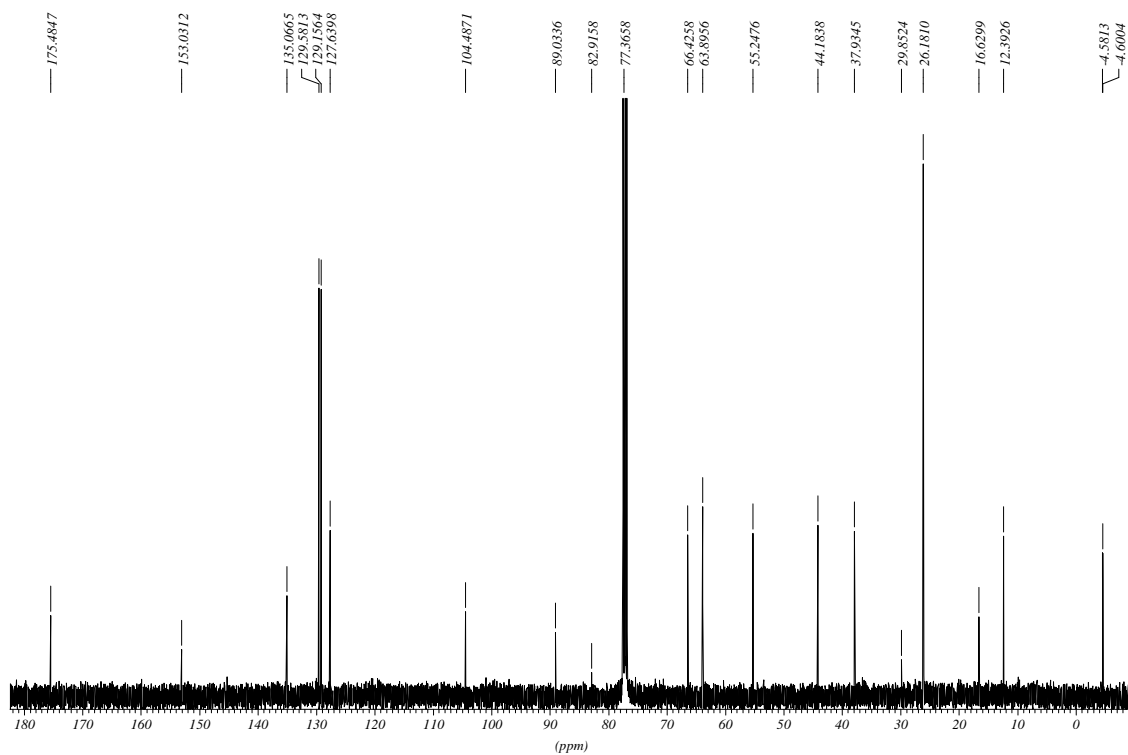
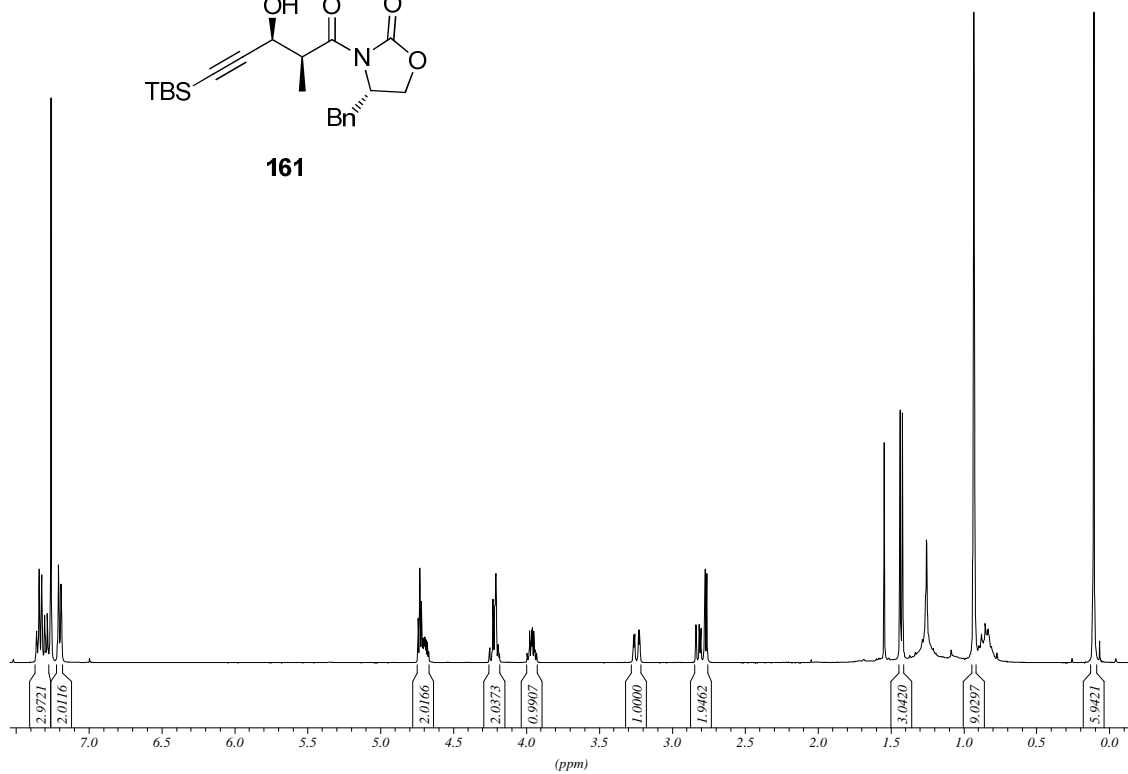
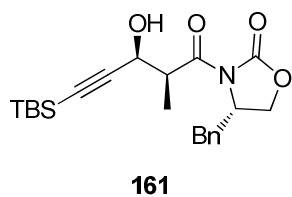
145

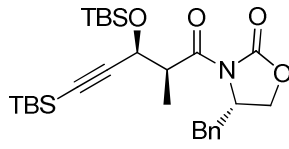
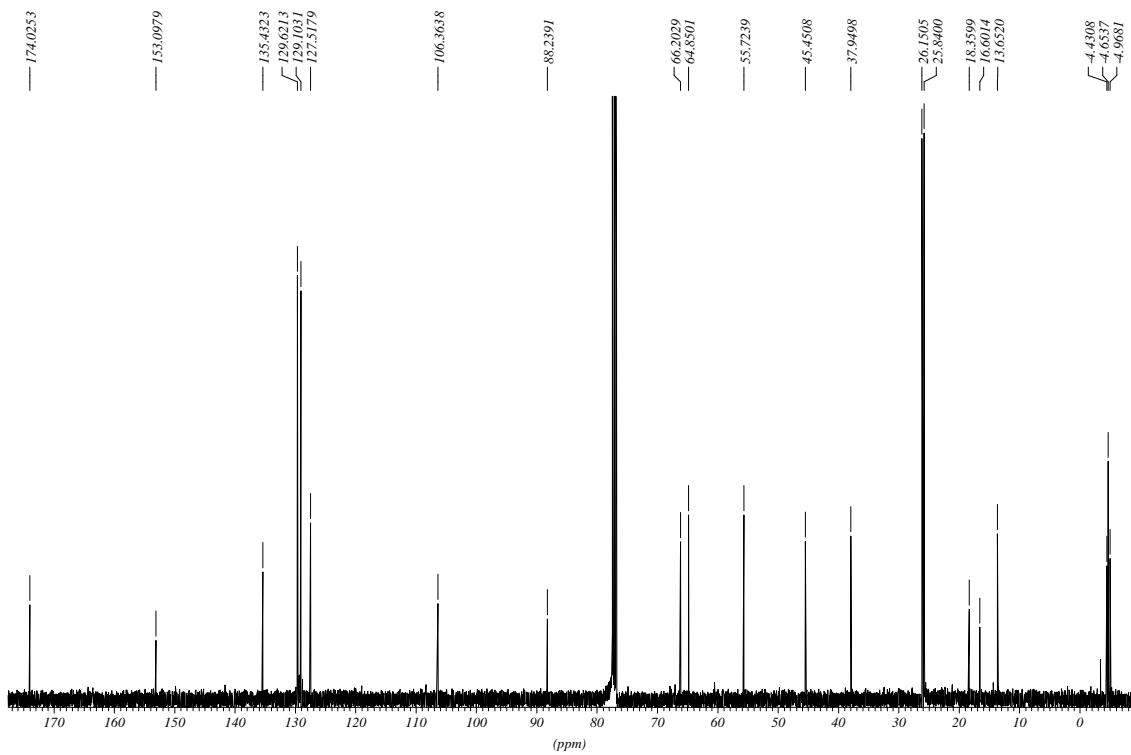
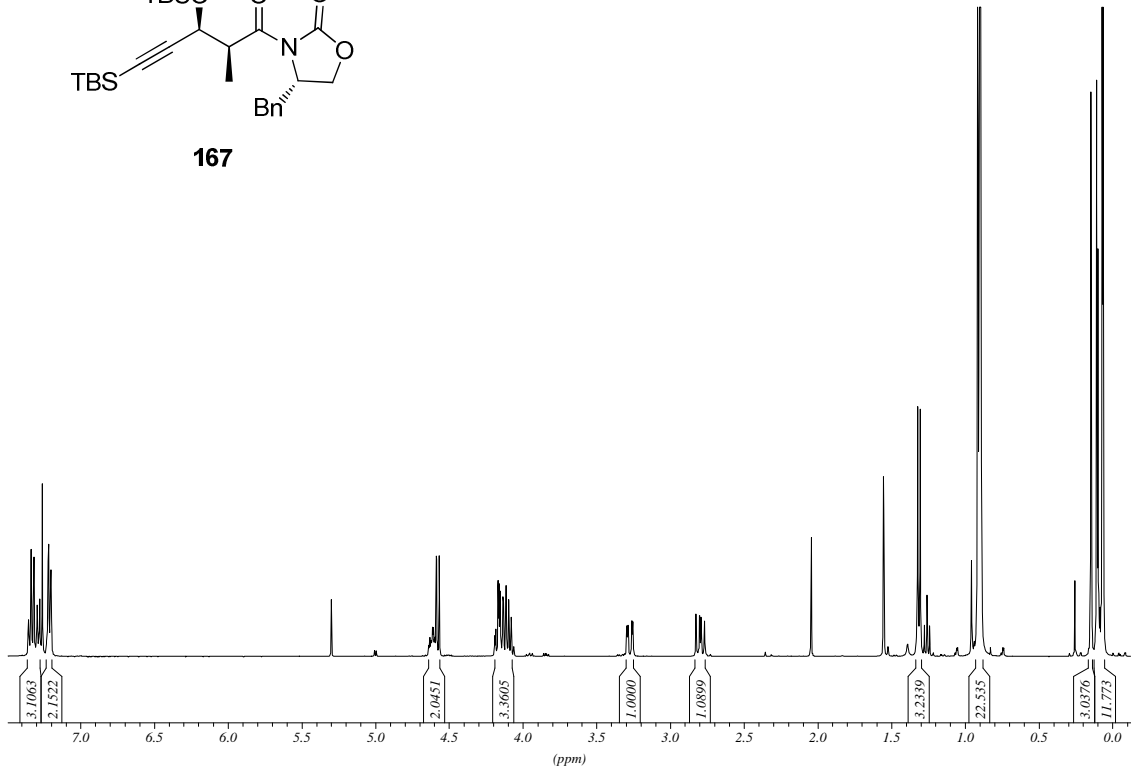


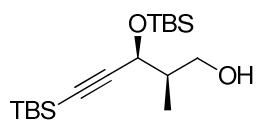




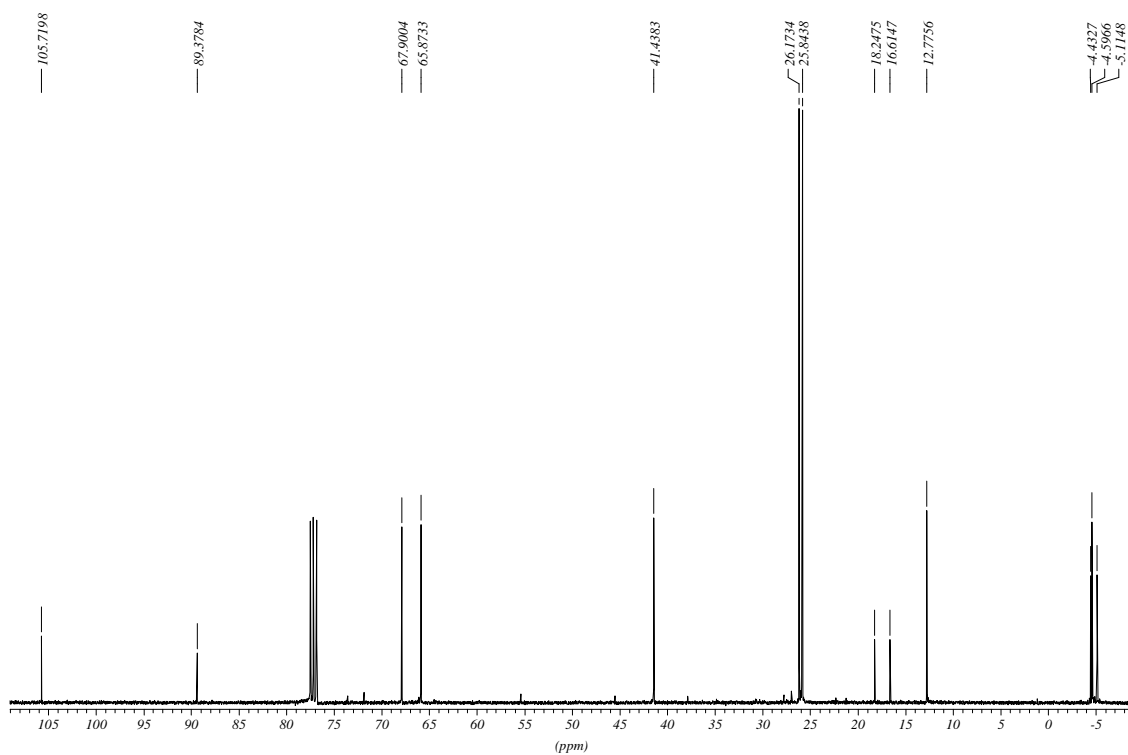
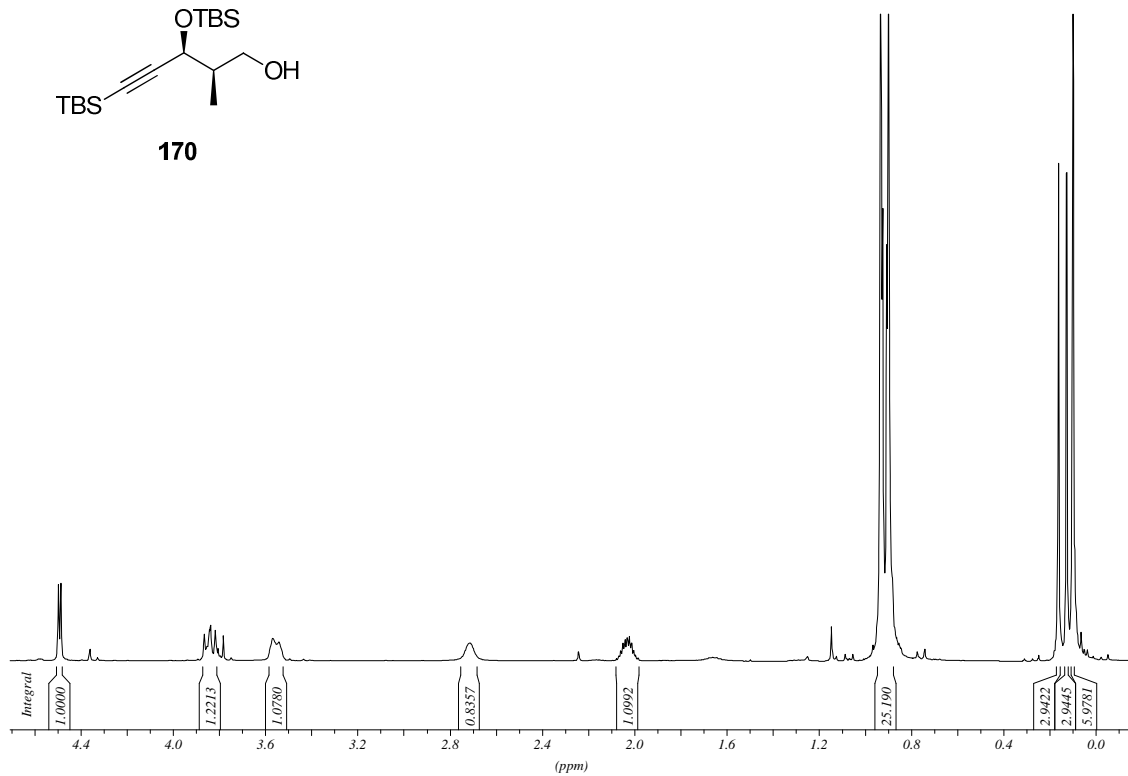


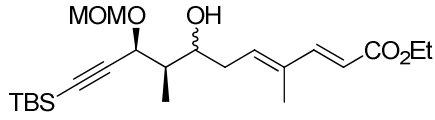


**167**

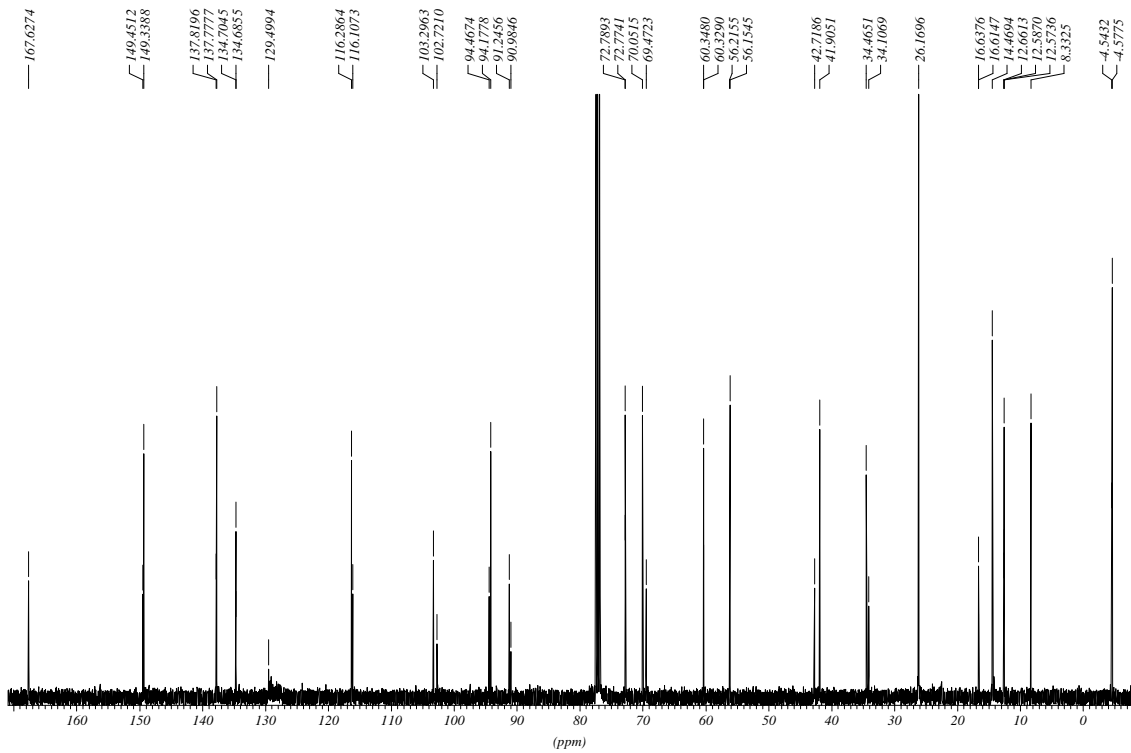


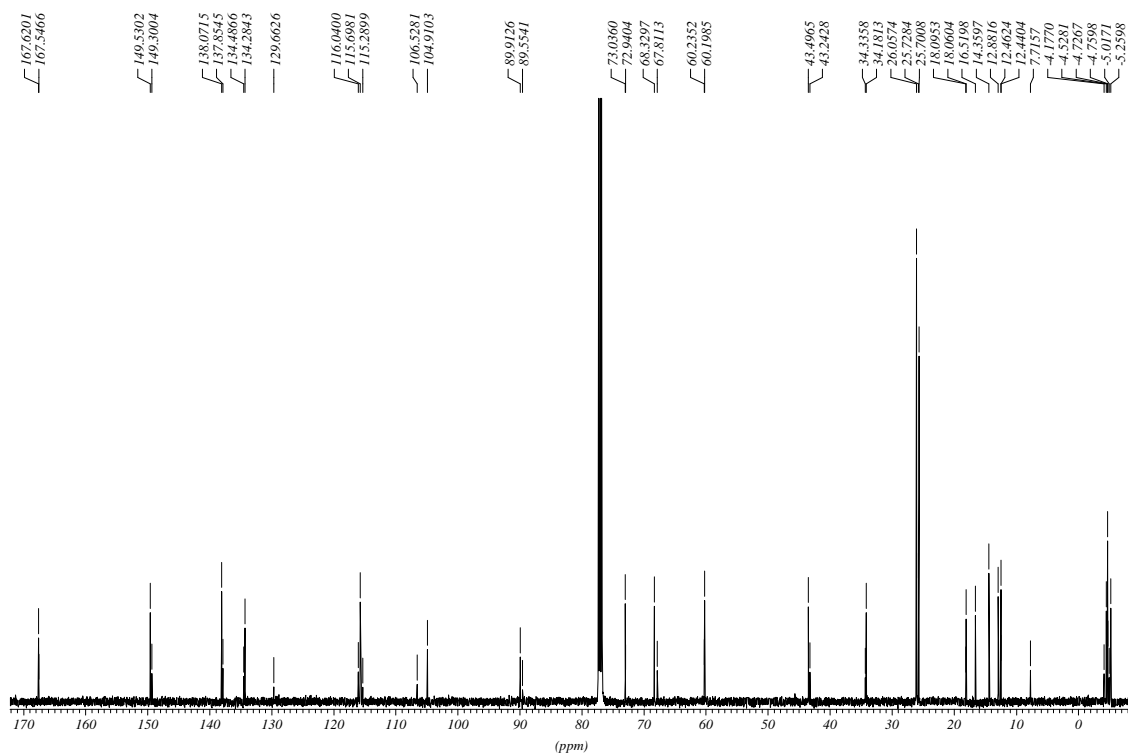
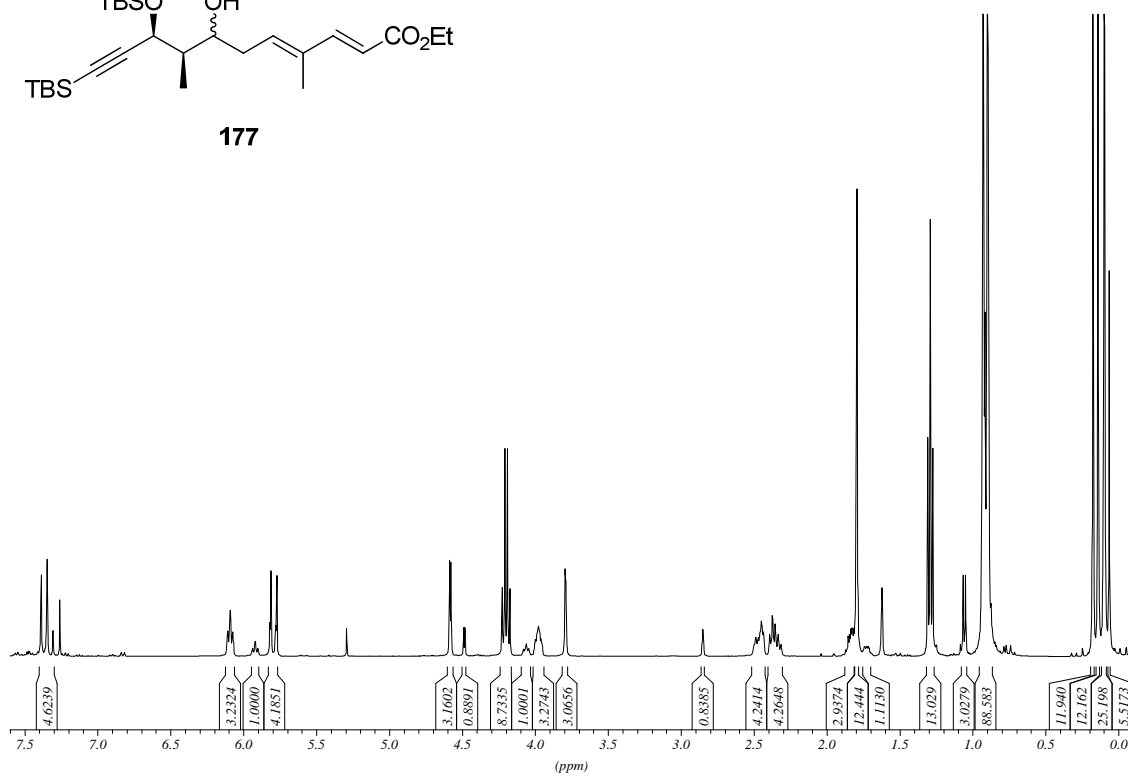
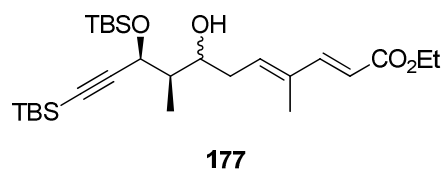
170

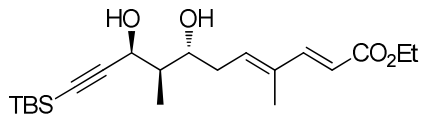
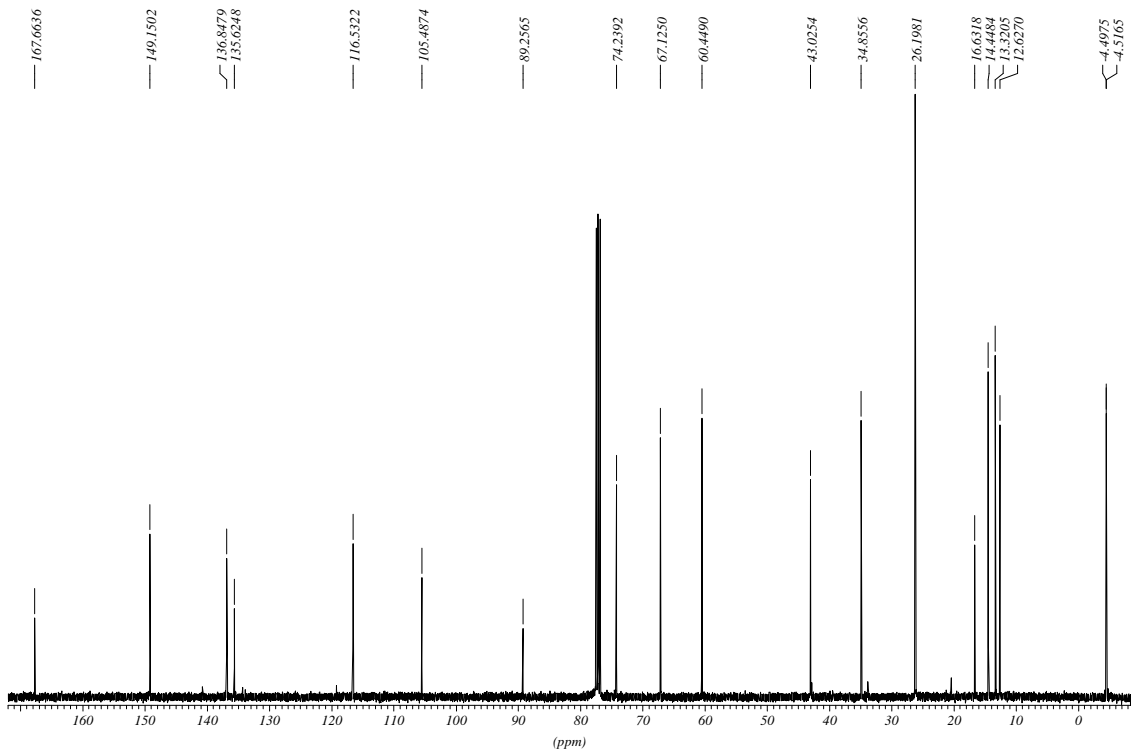
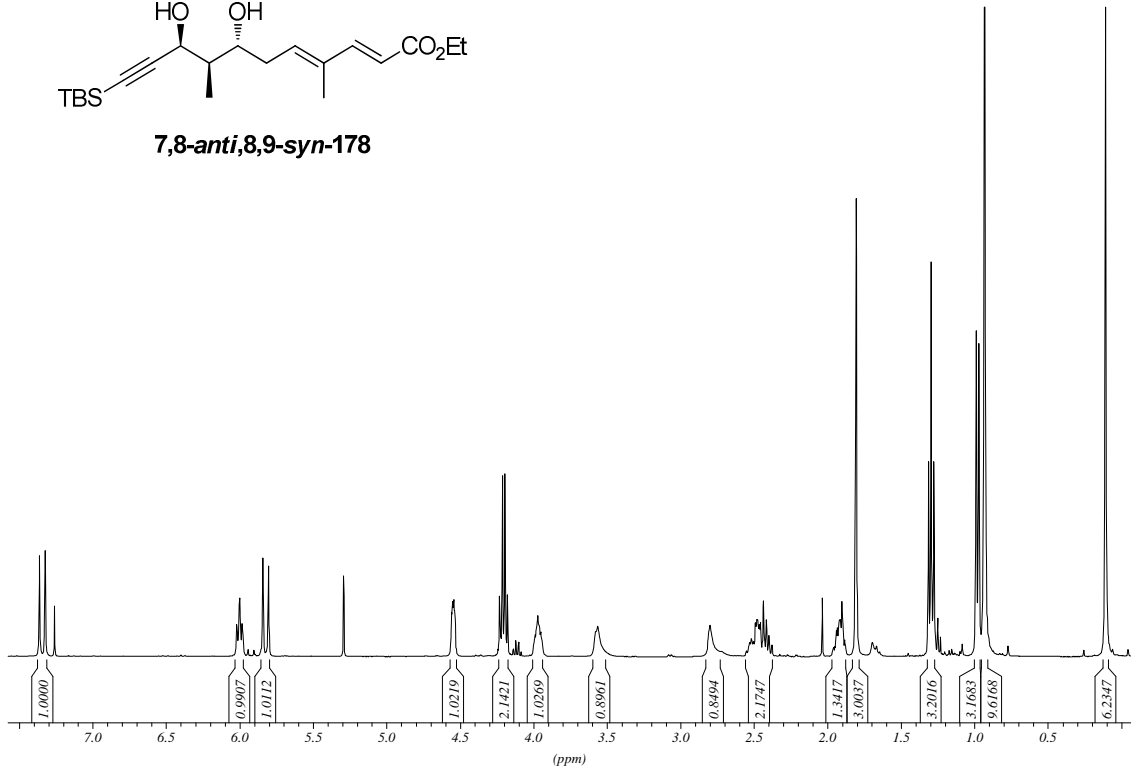


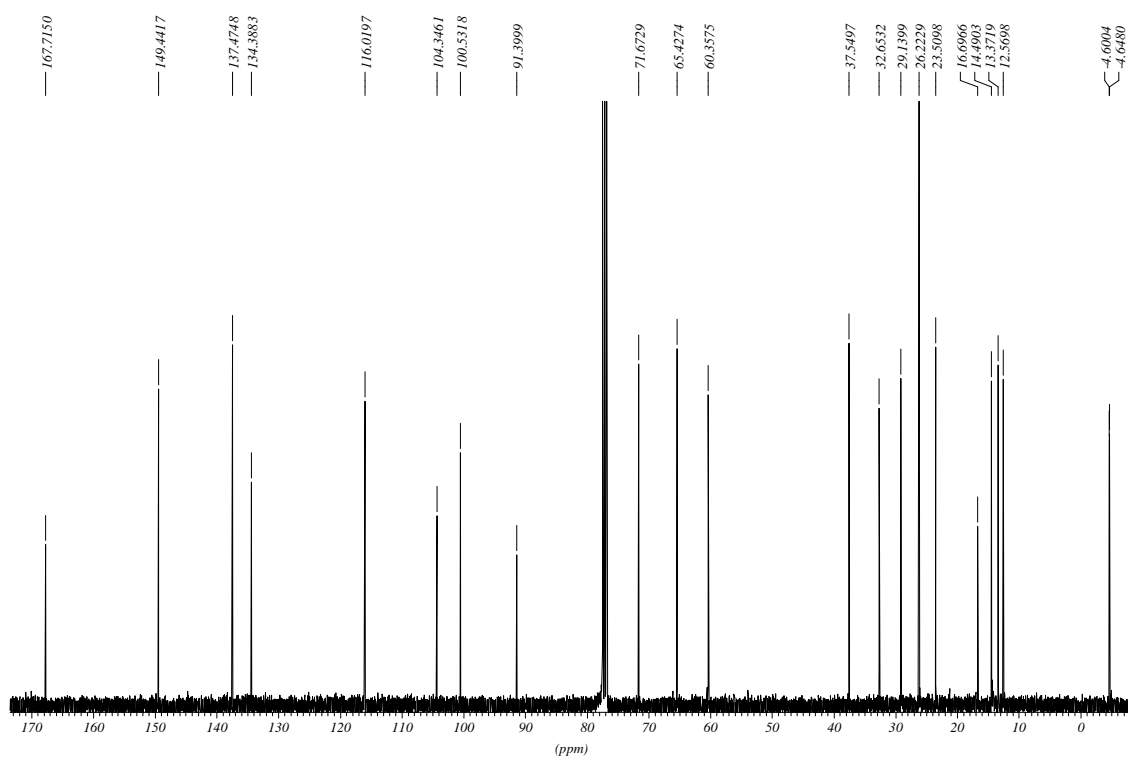
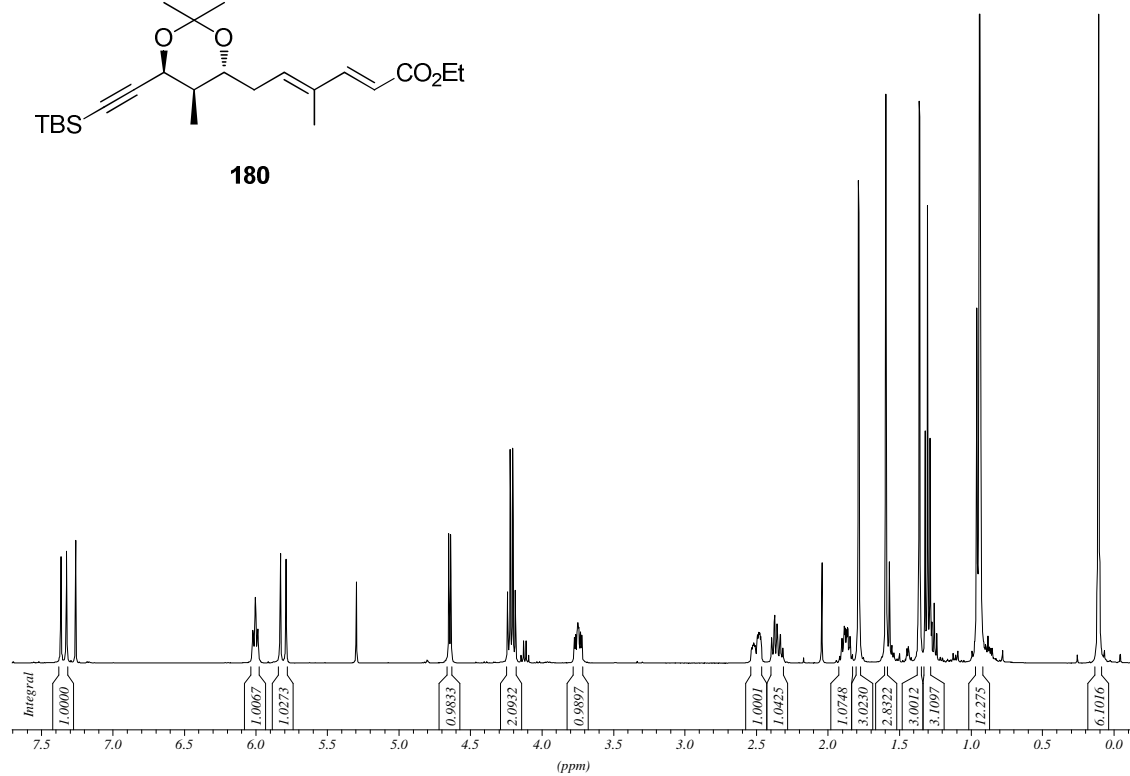
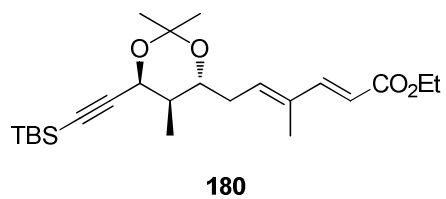


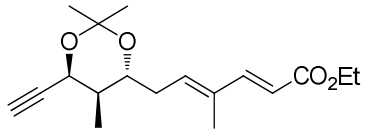
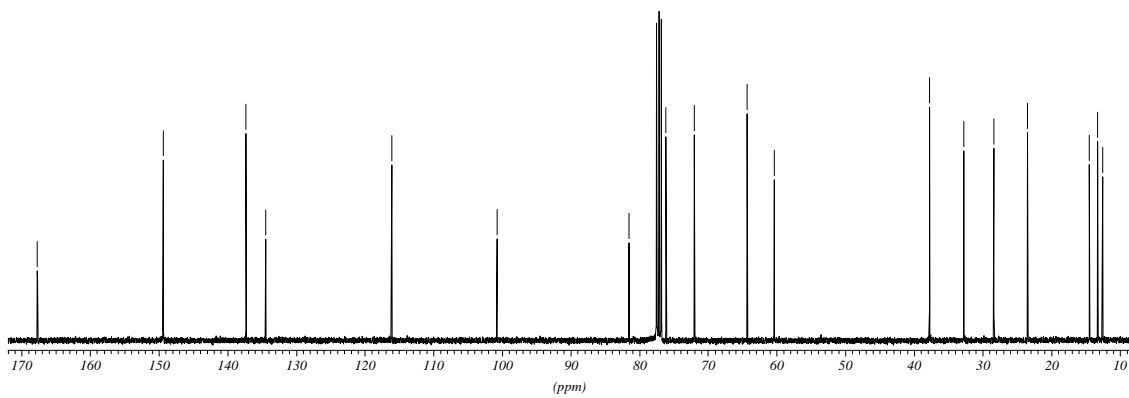
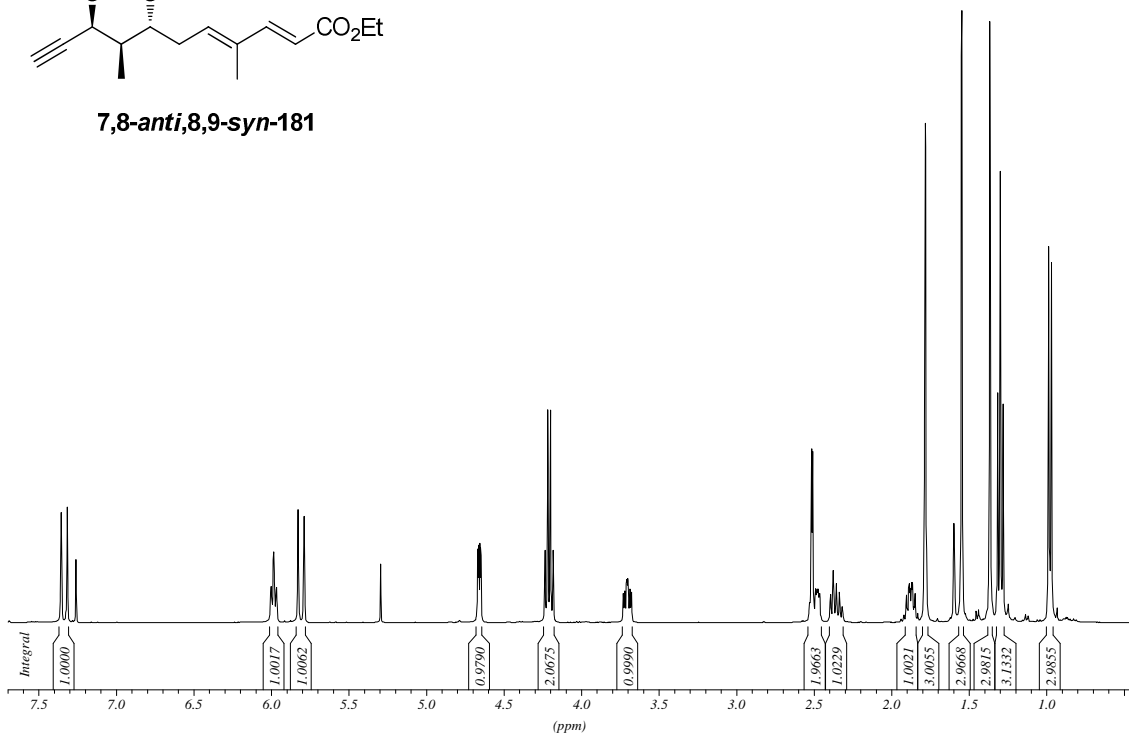
174

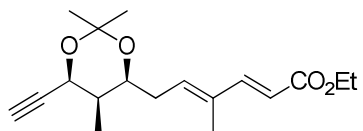
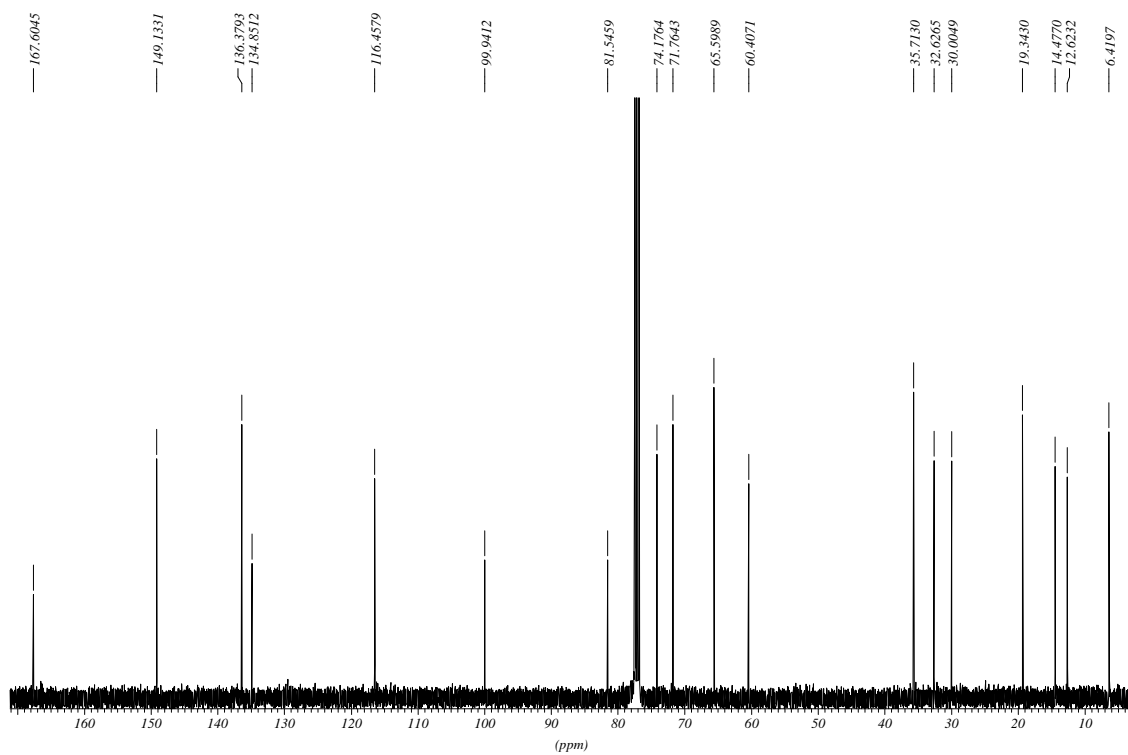
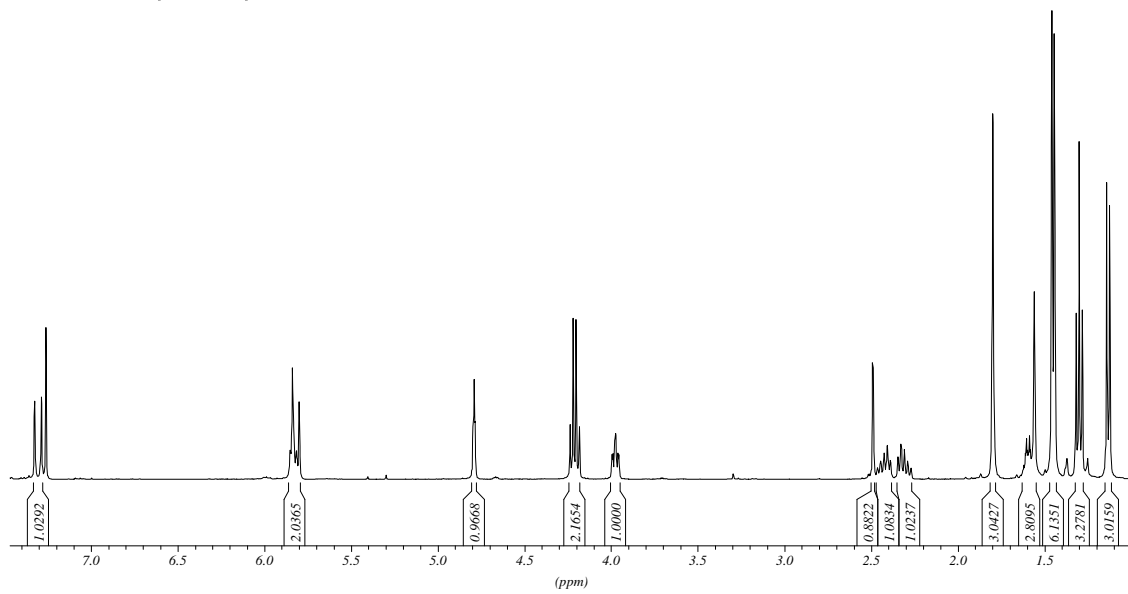


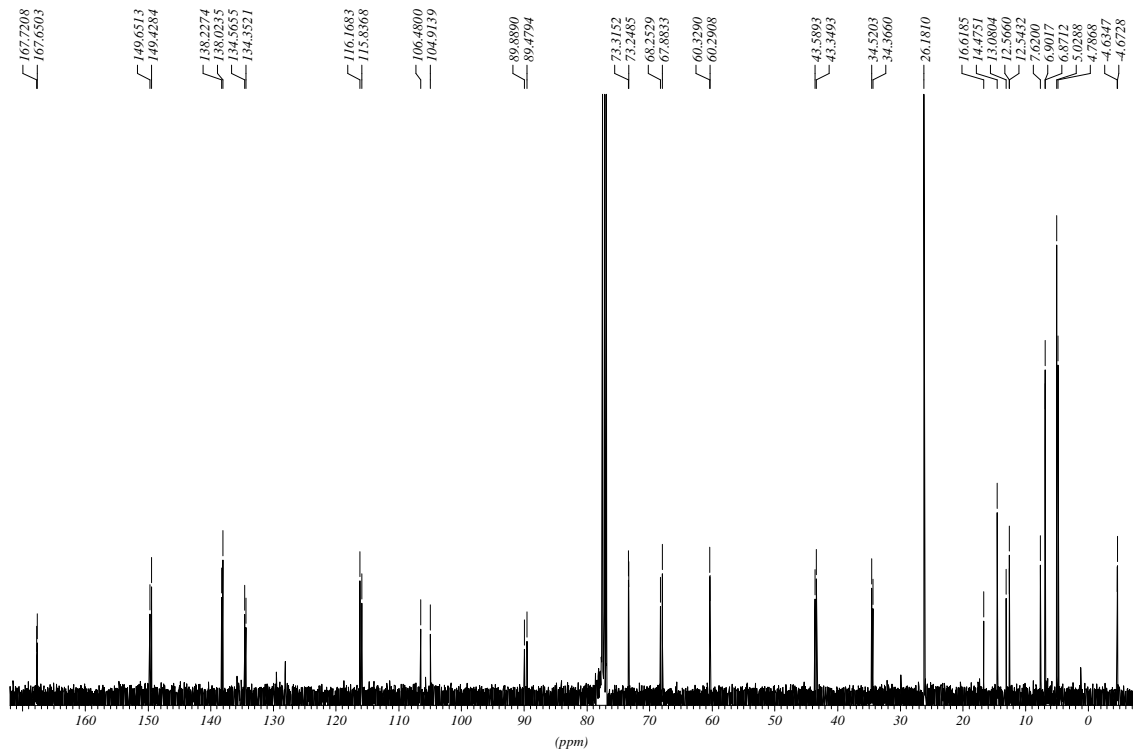
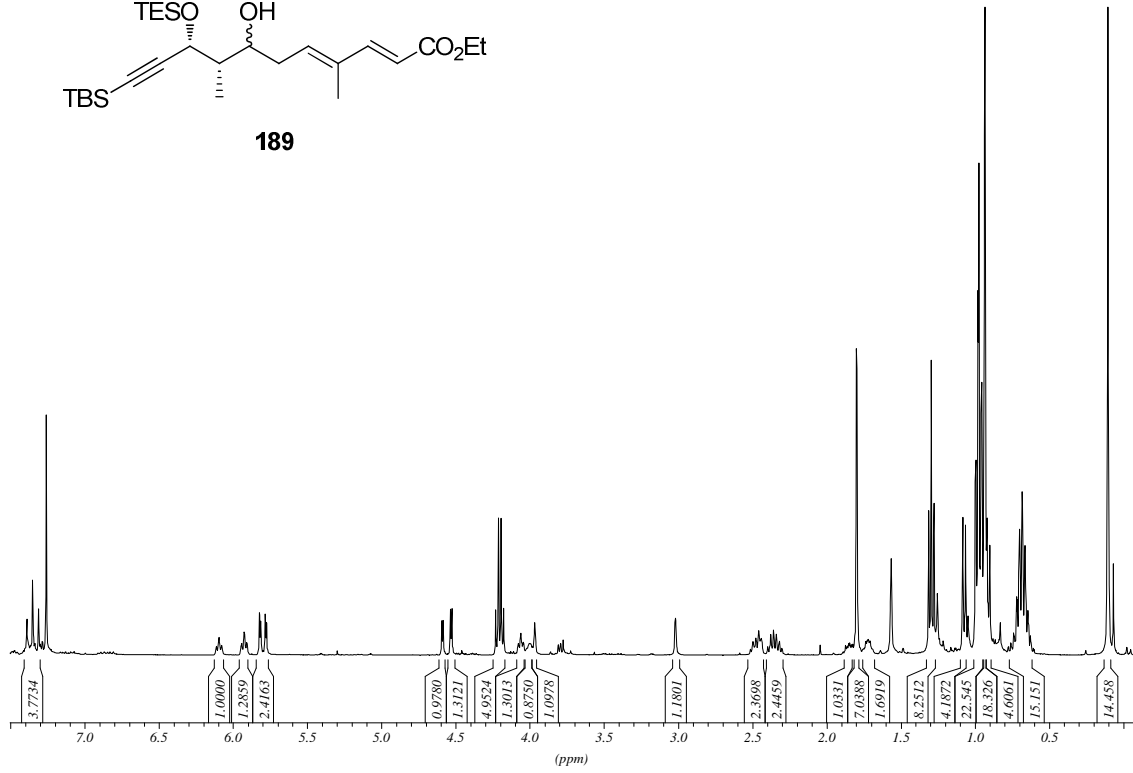
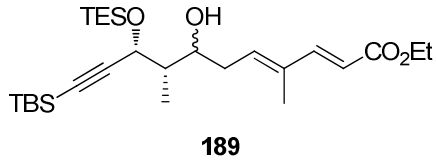


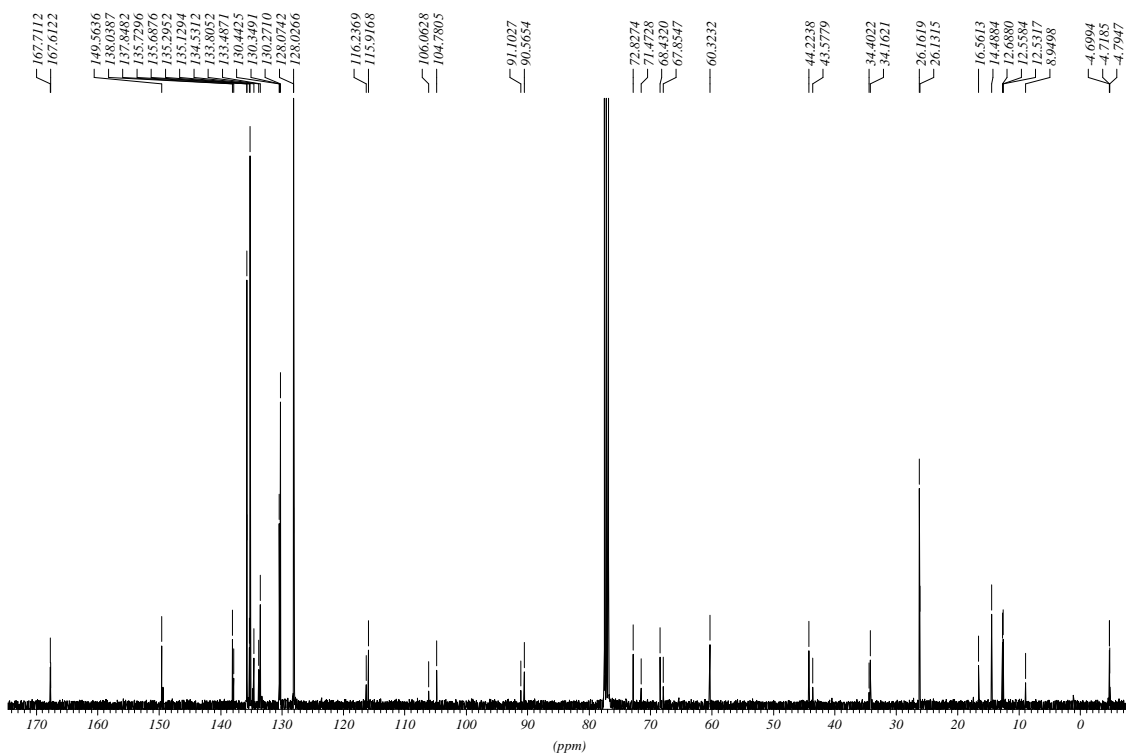
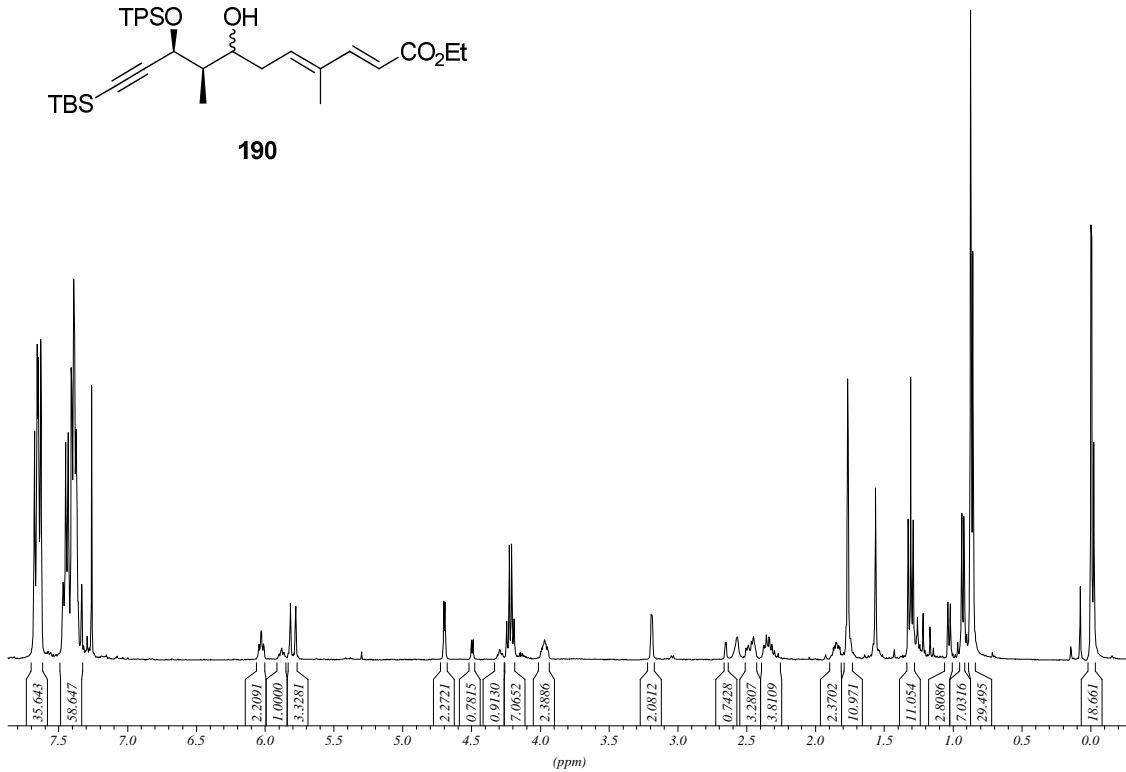
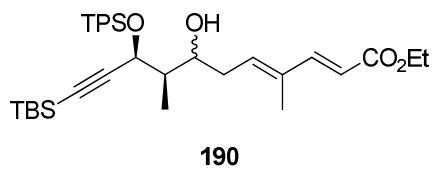
**7,8-anti,8,9-syn-178**

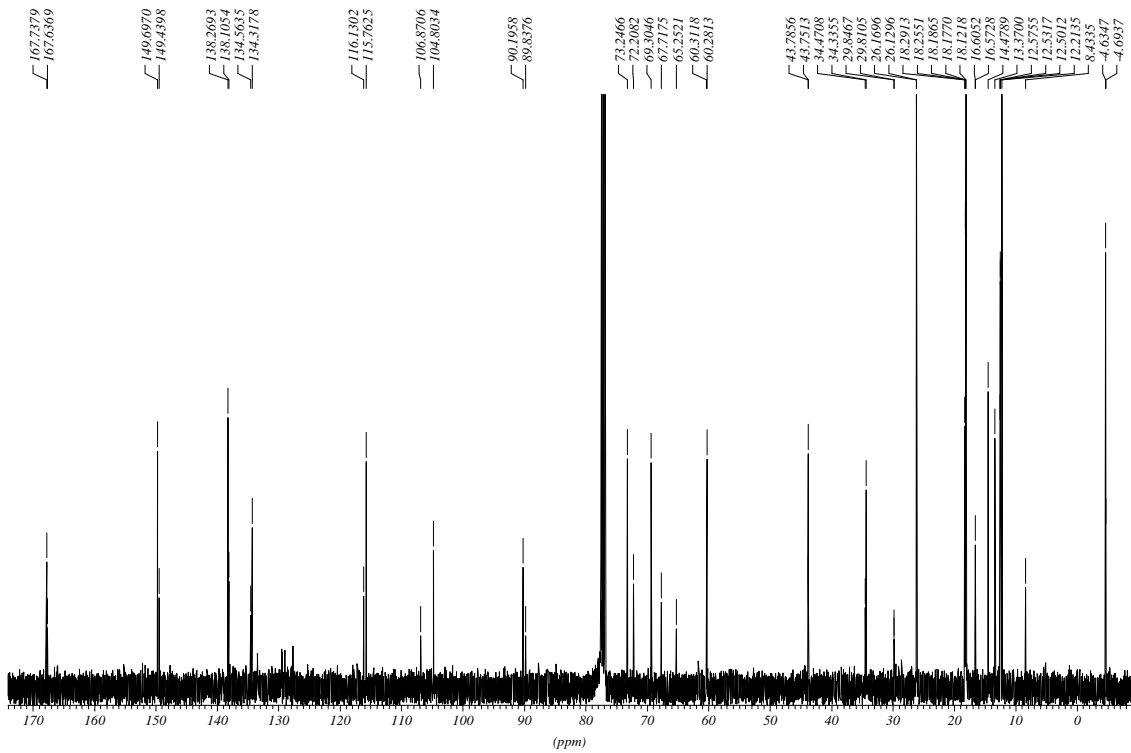
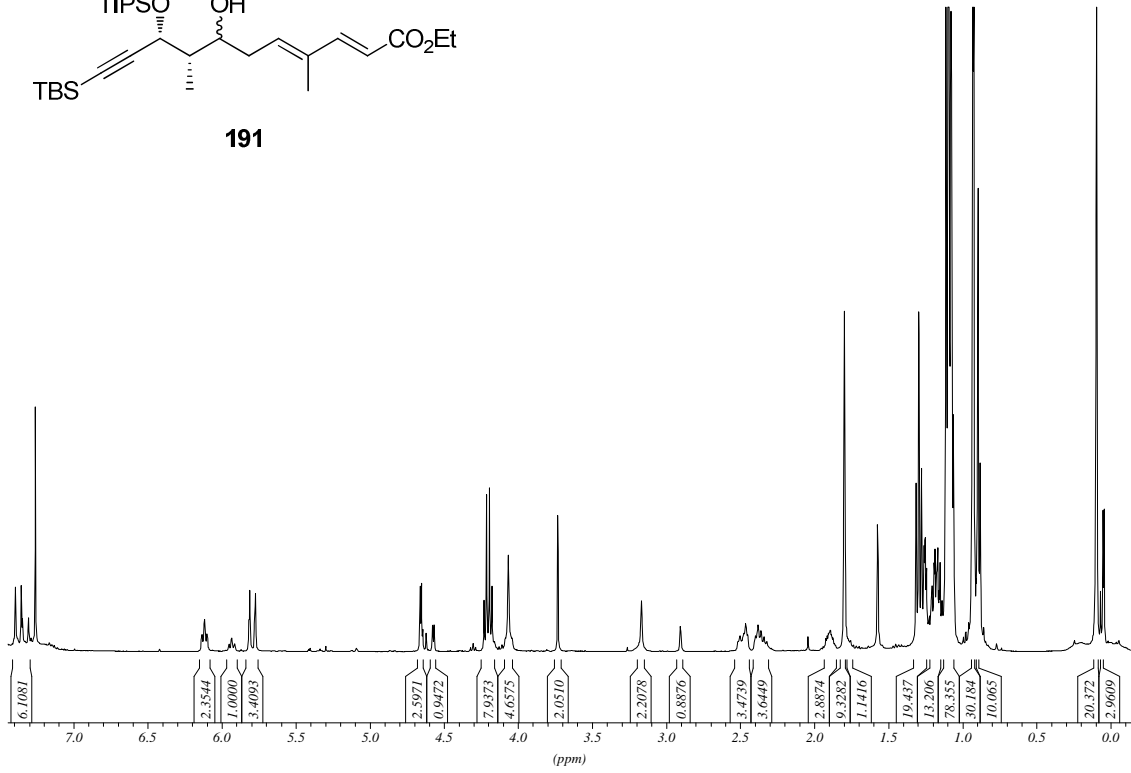
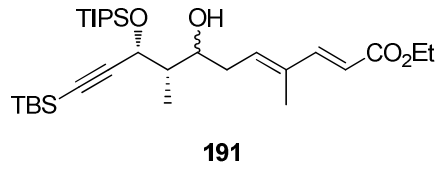


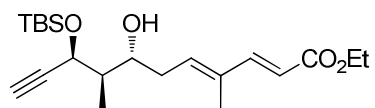
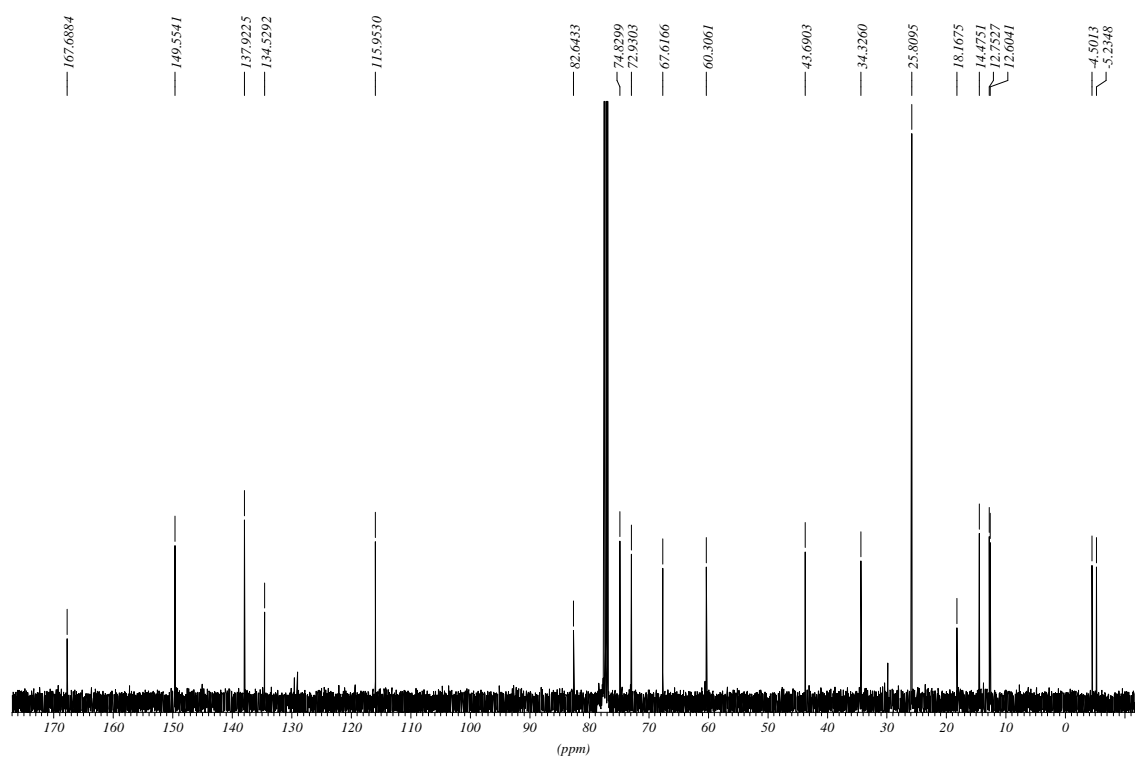
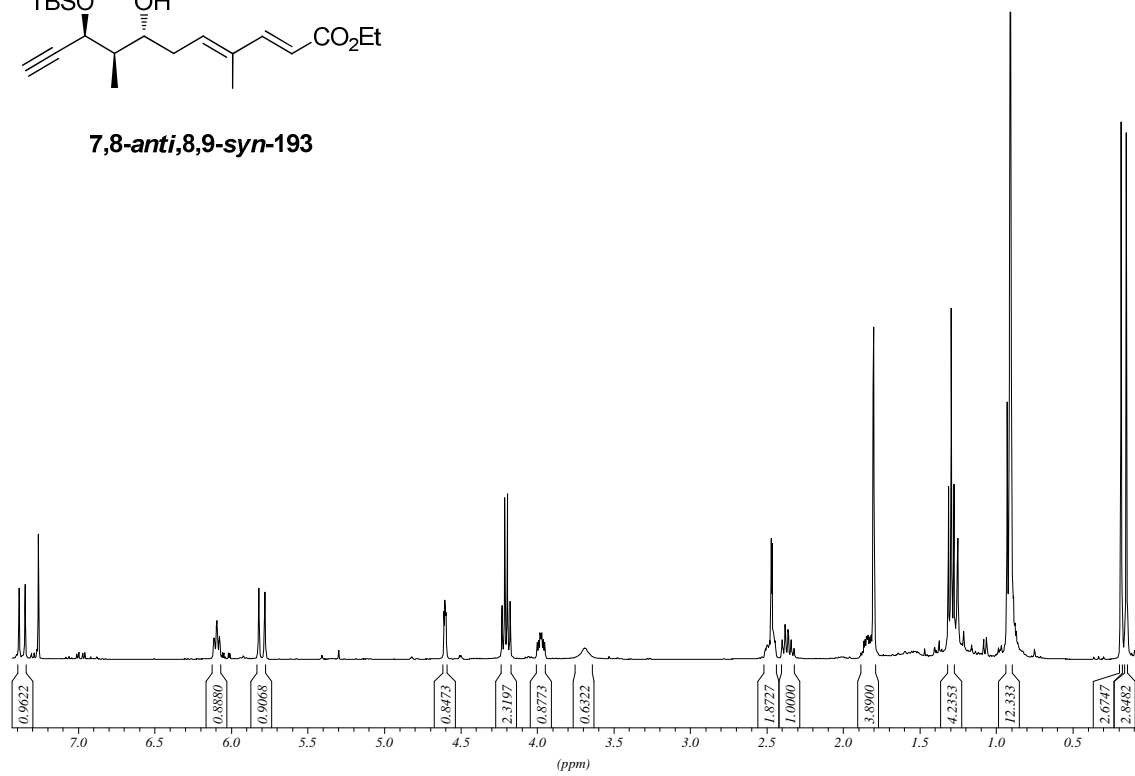
**7,8-anti,8,9-syn-181**

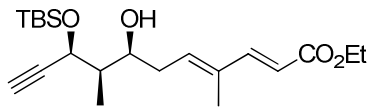
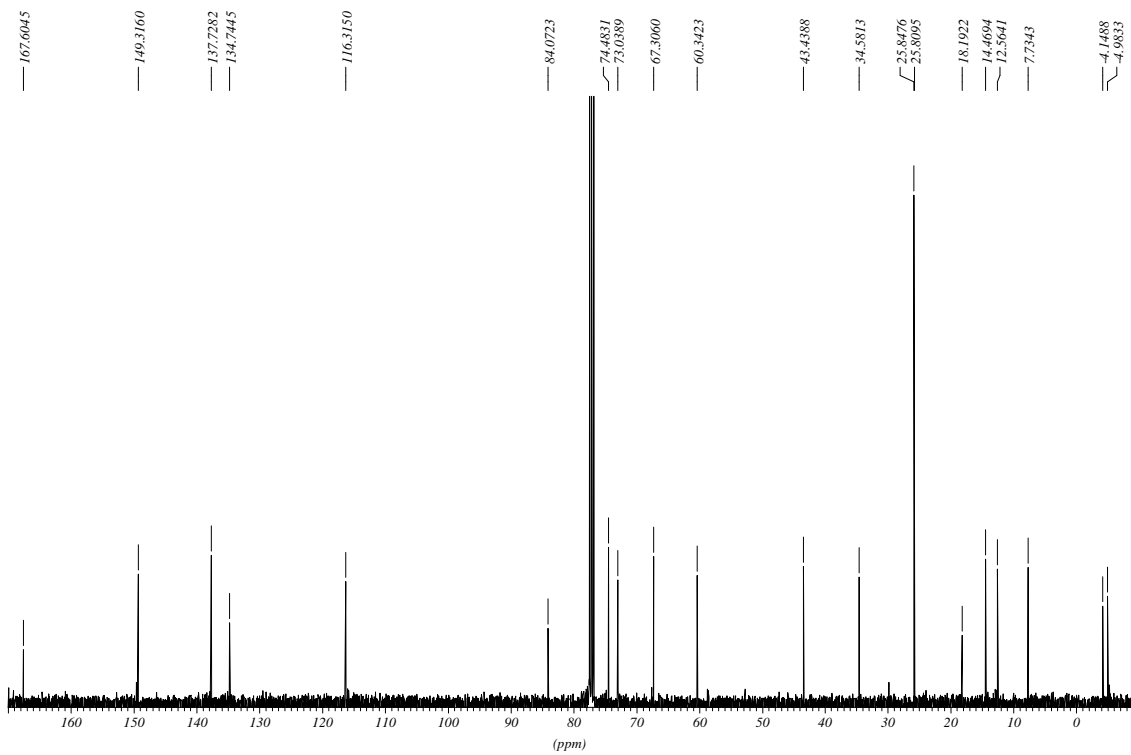
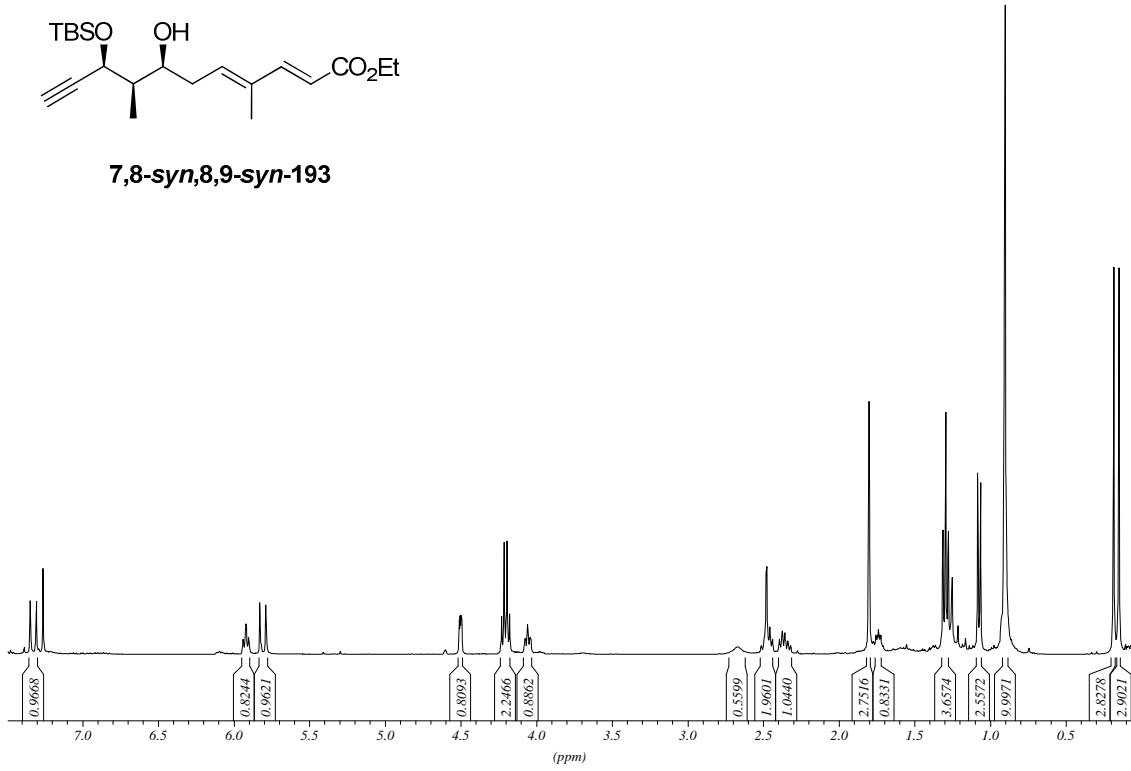
**7,8-syn,8,9-syn-181**

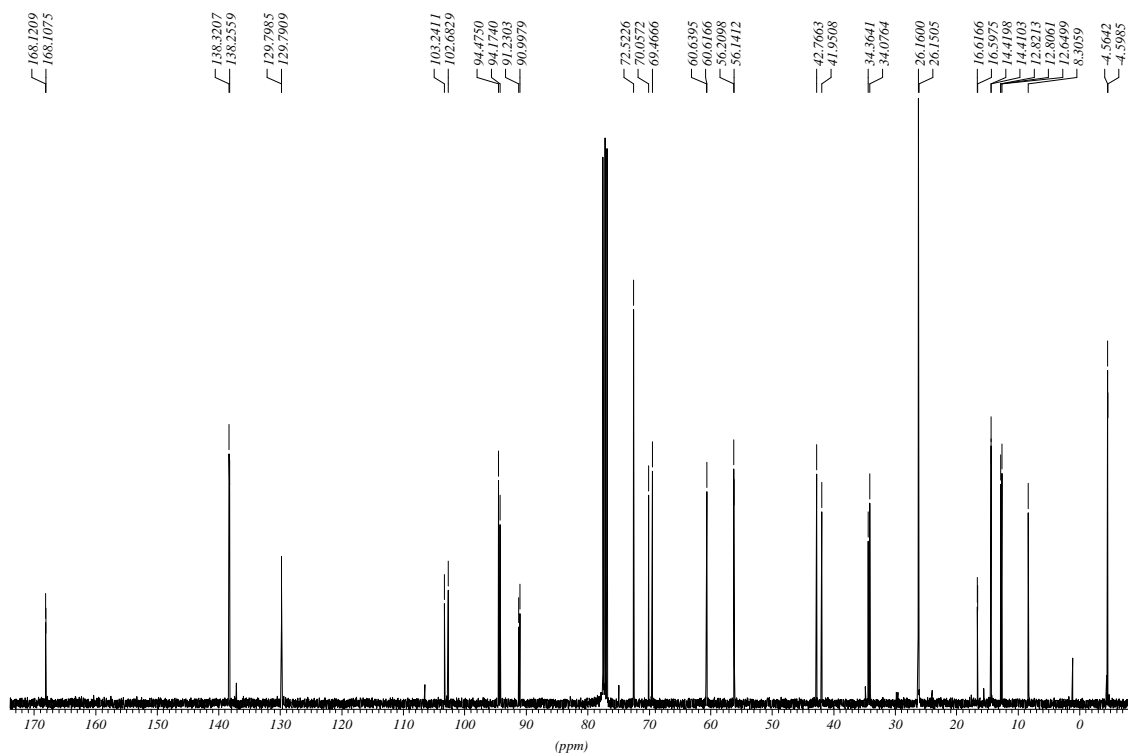
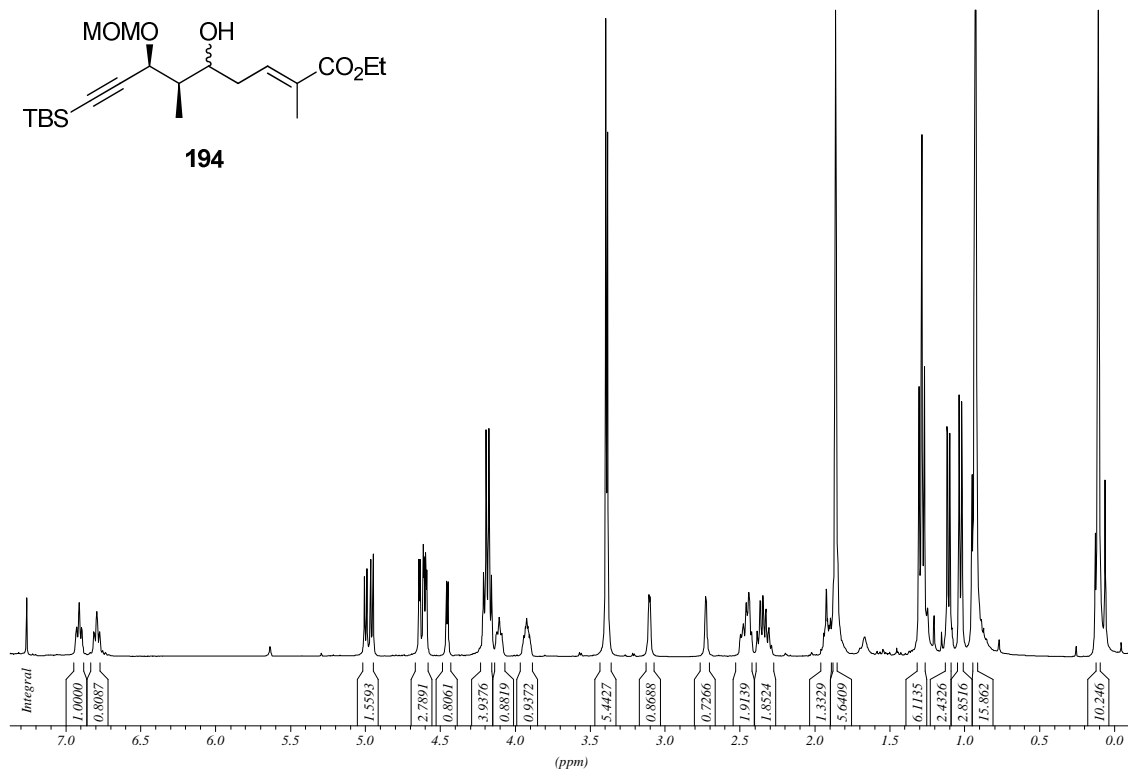
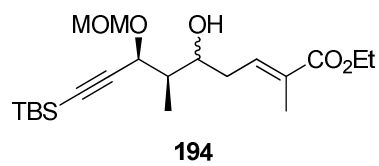


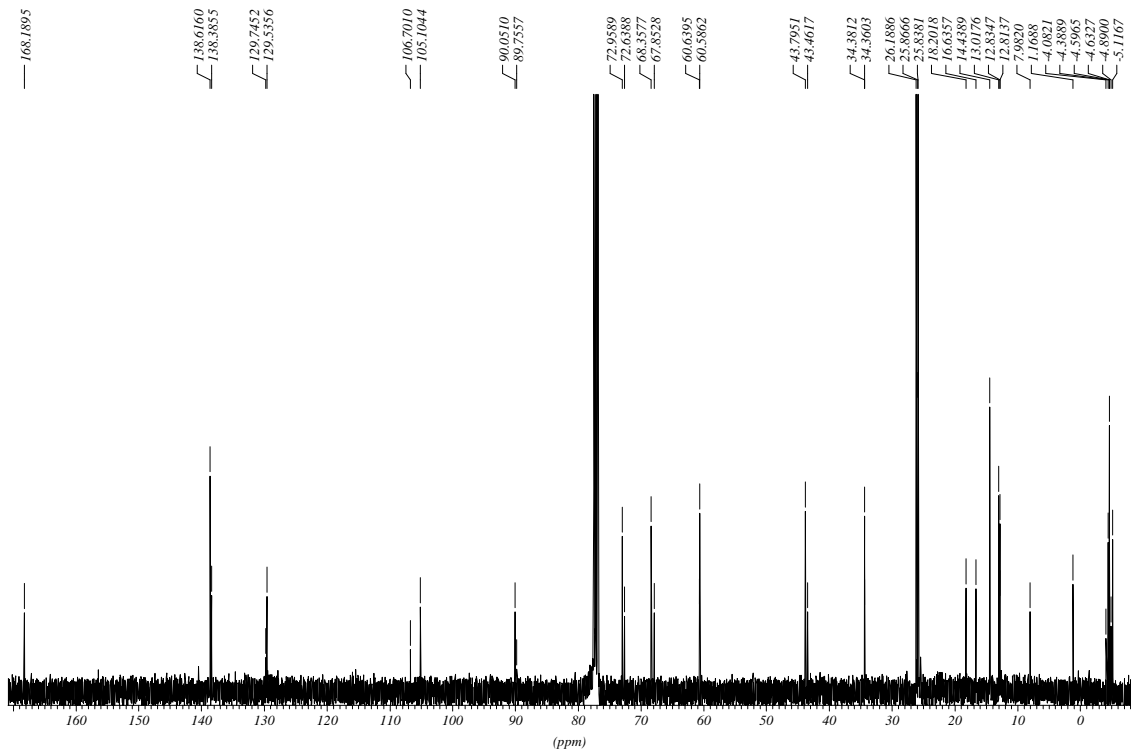
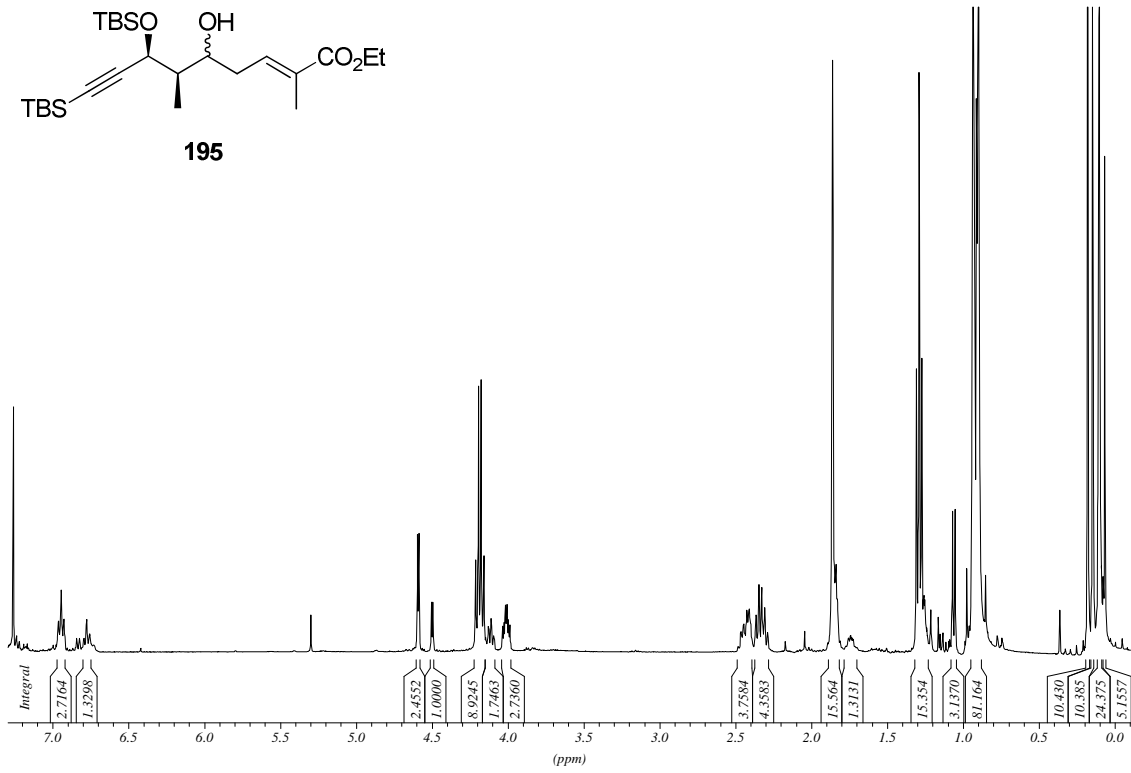
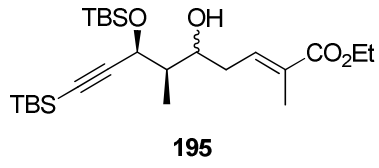


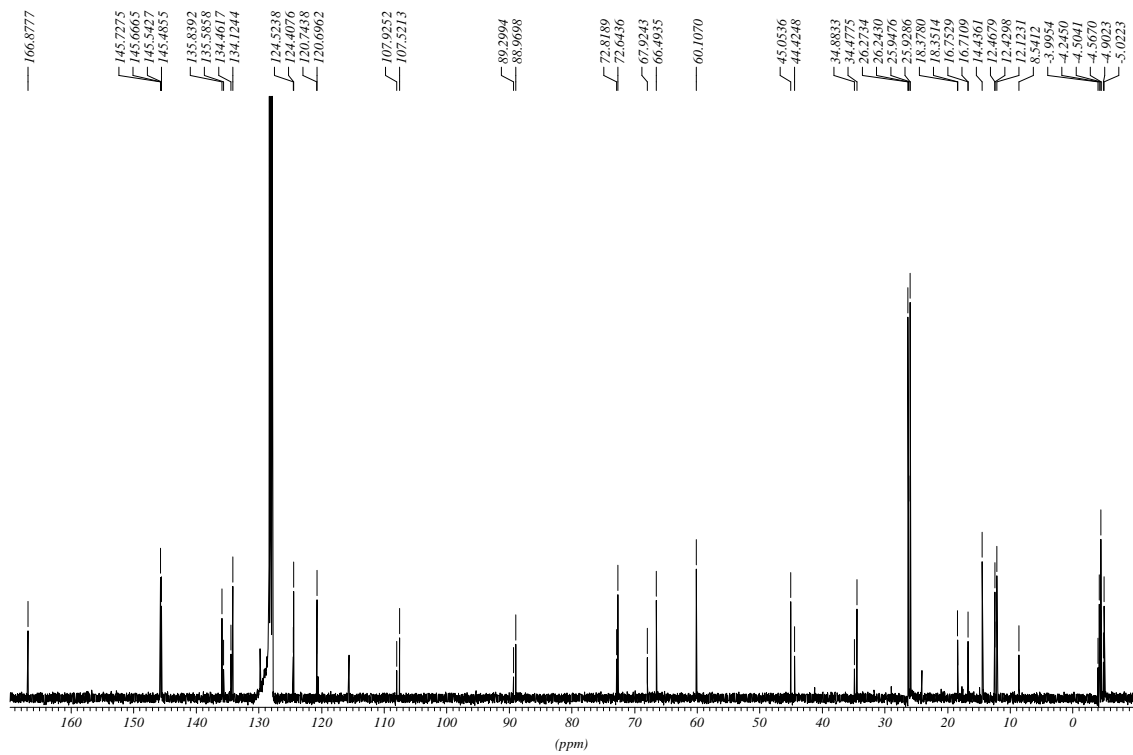
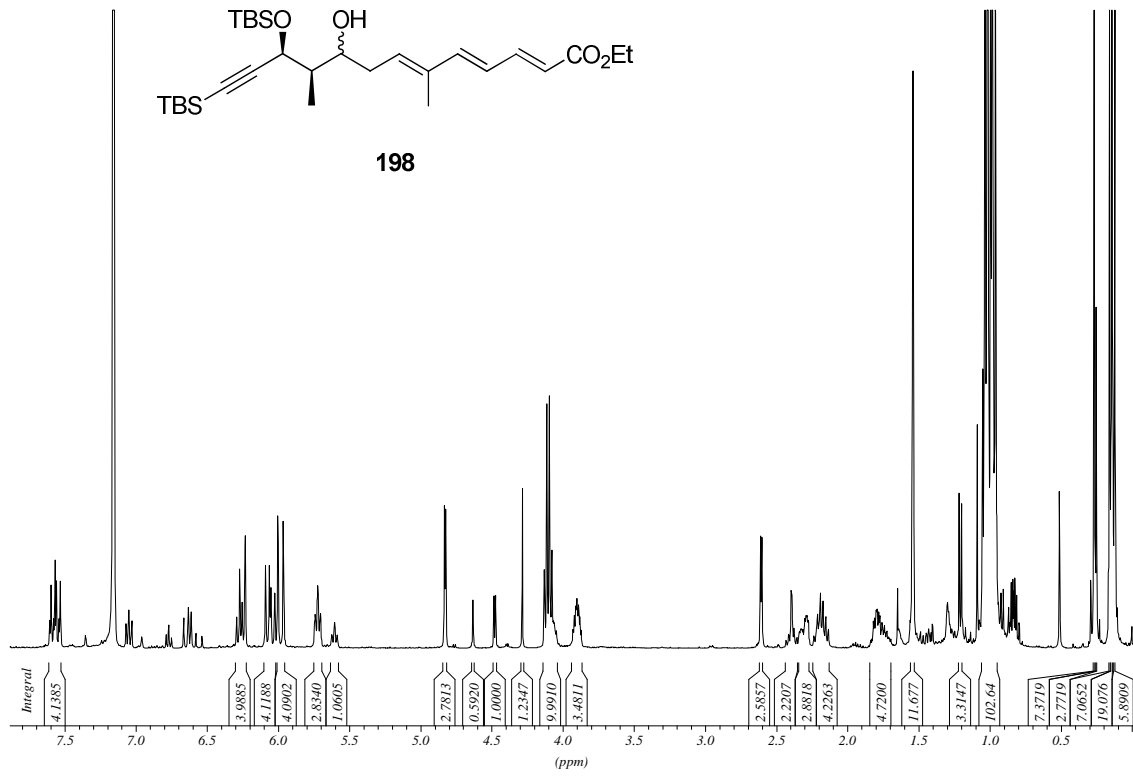


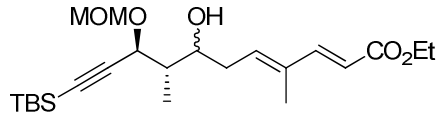
**7,8-anti,8,9-syn-193**

**7,8-syn,8,9-syn-193**

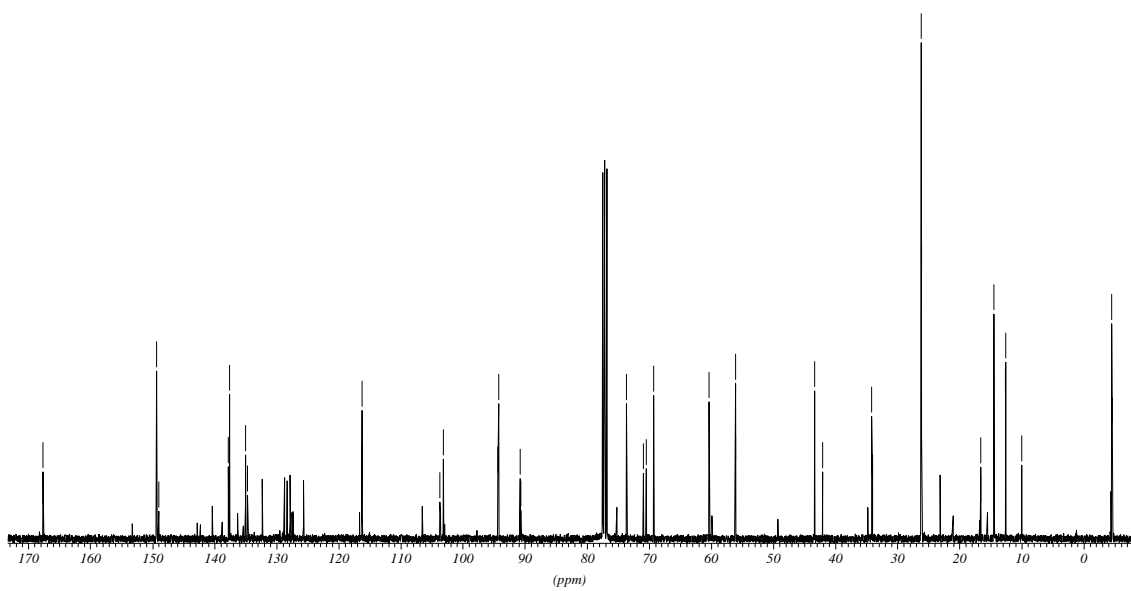
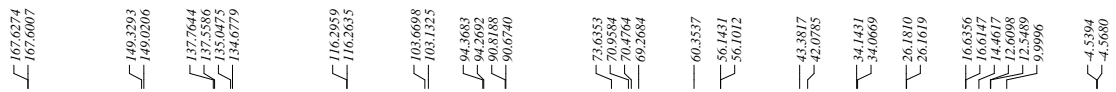


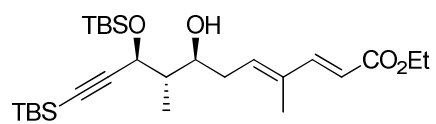
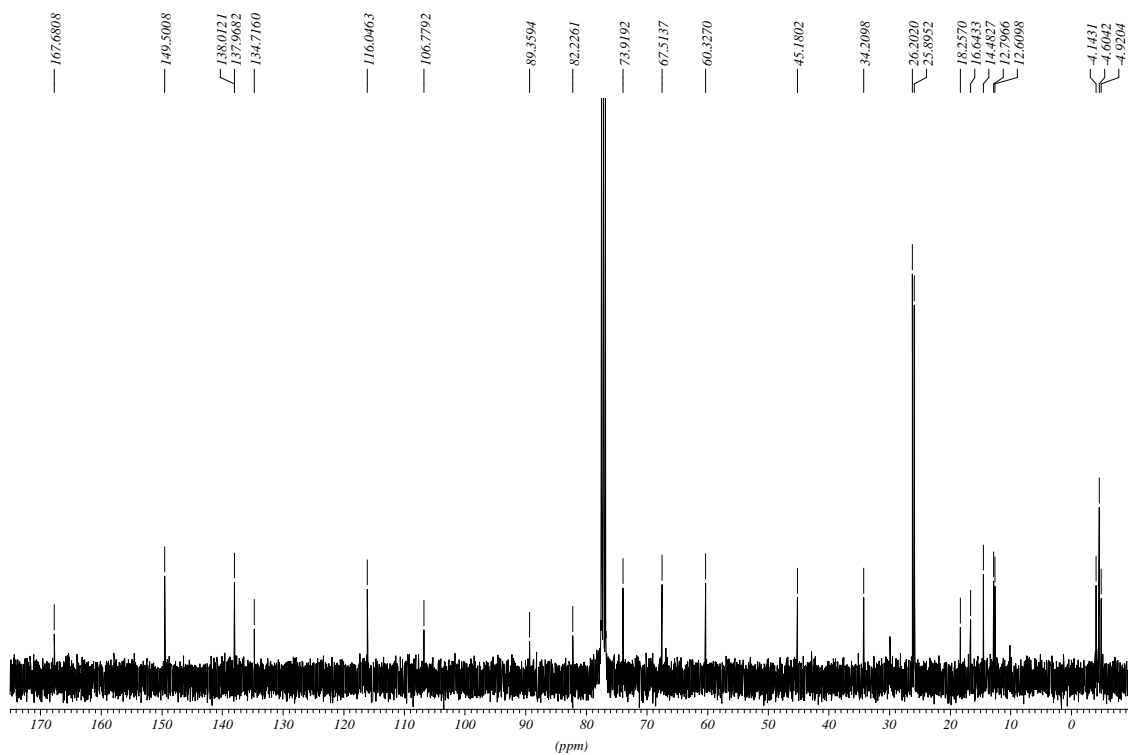
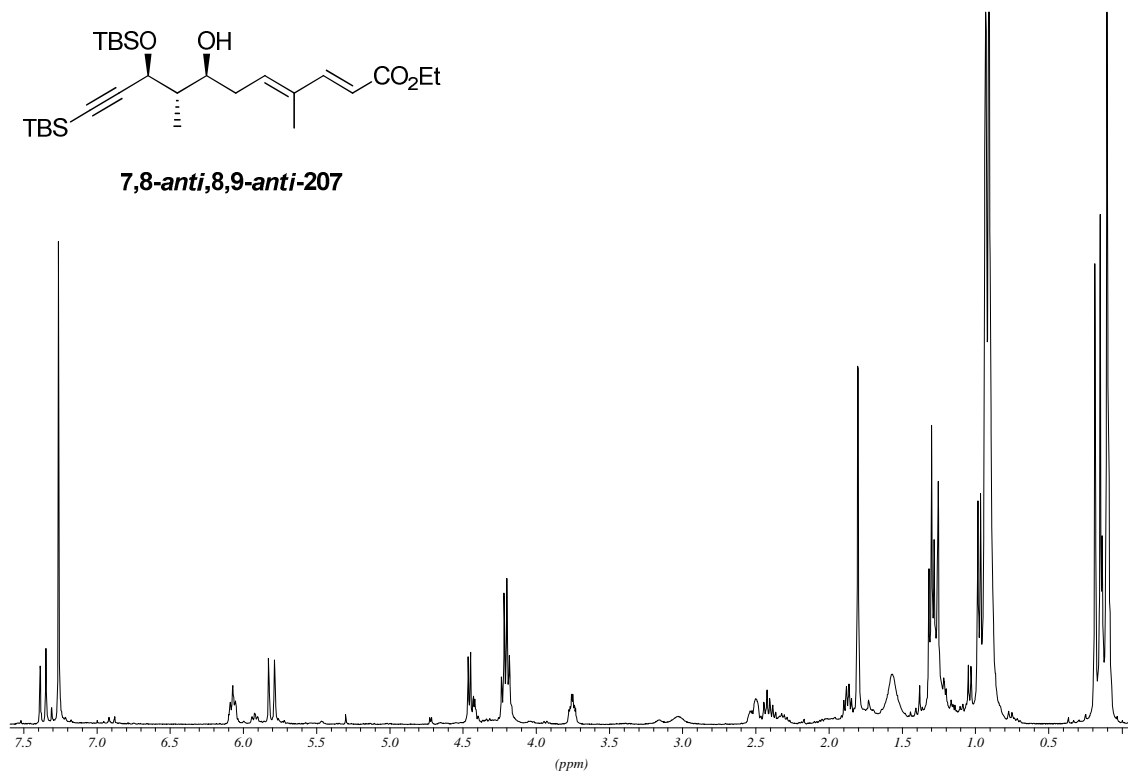


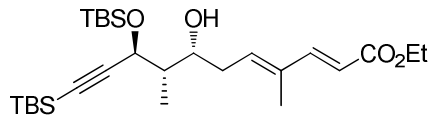
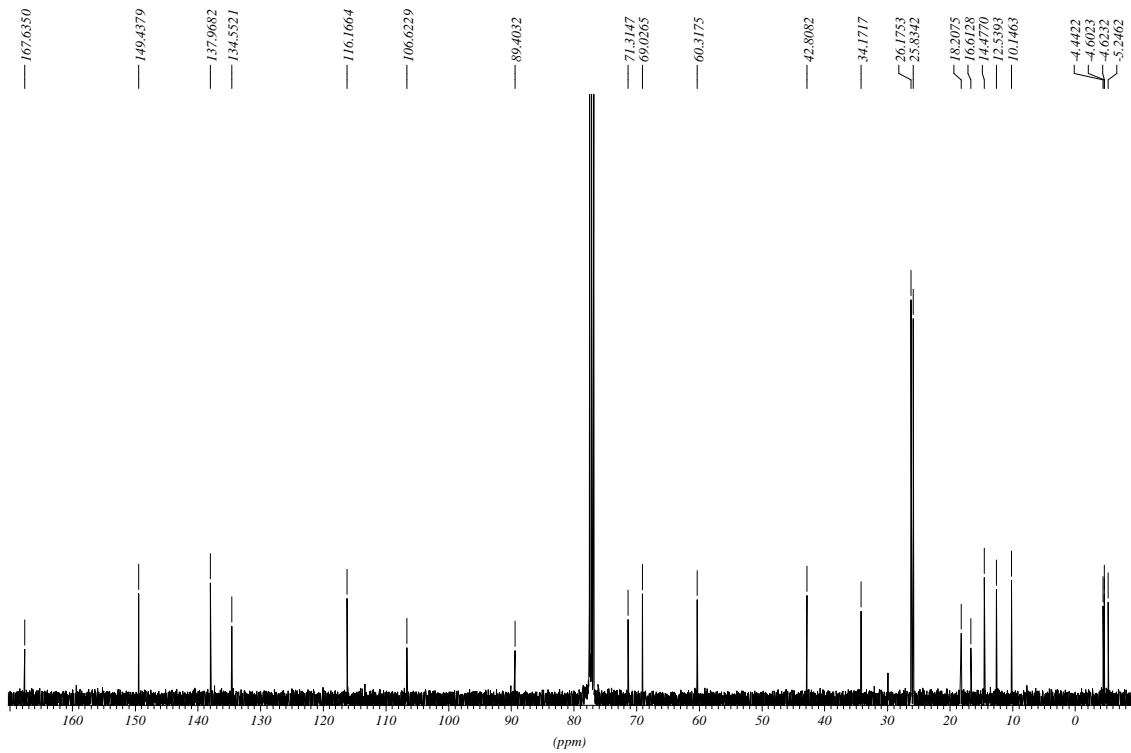
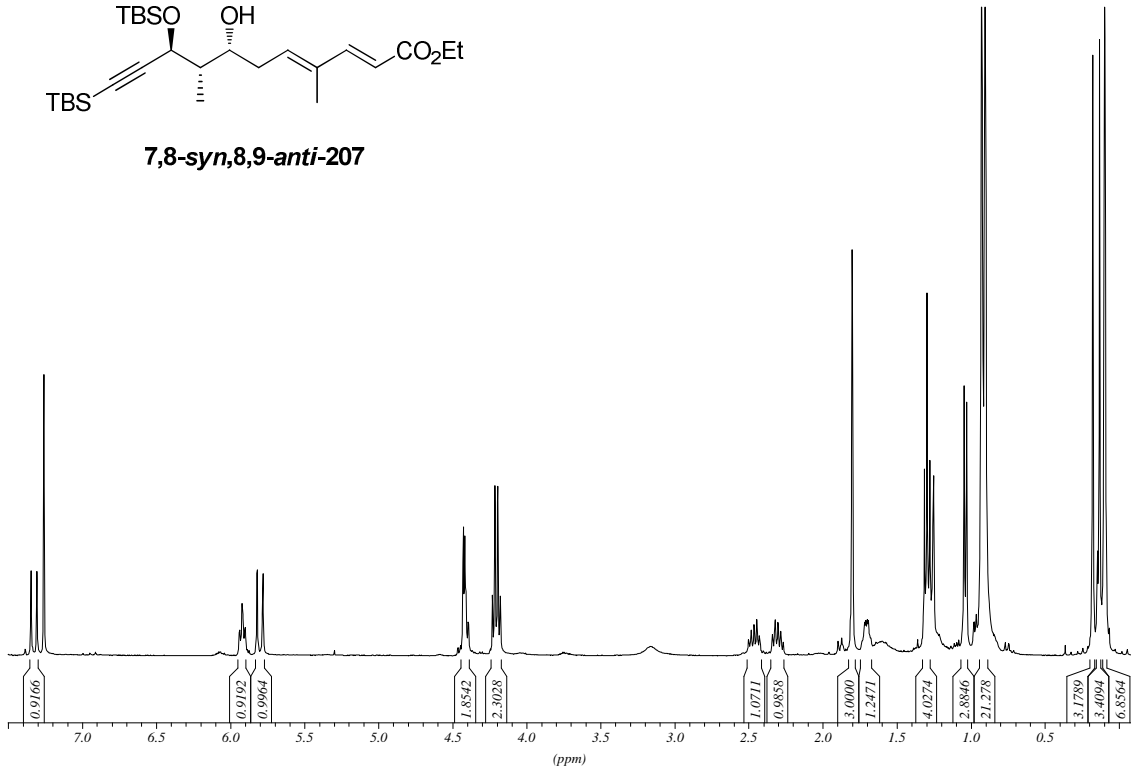


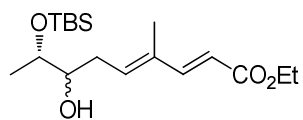


206

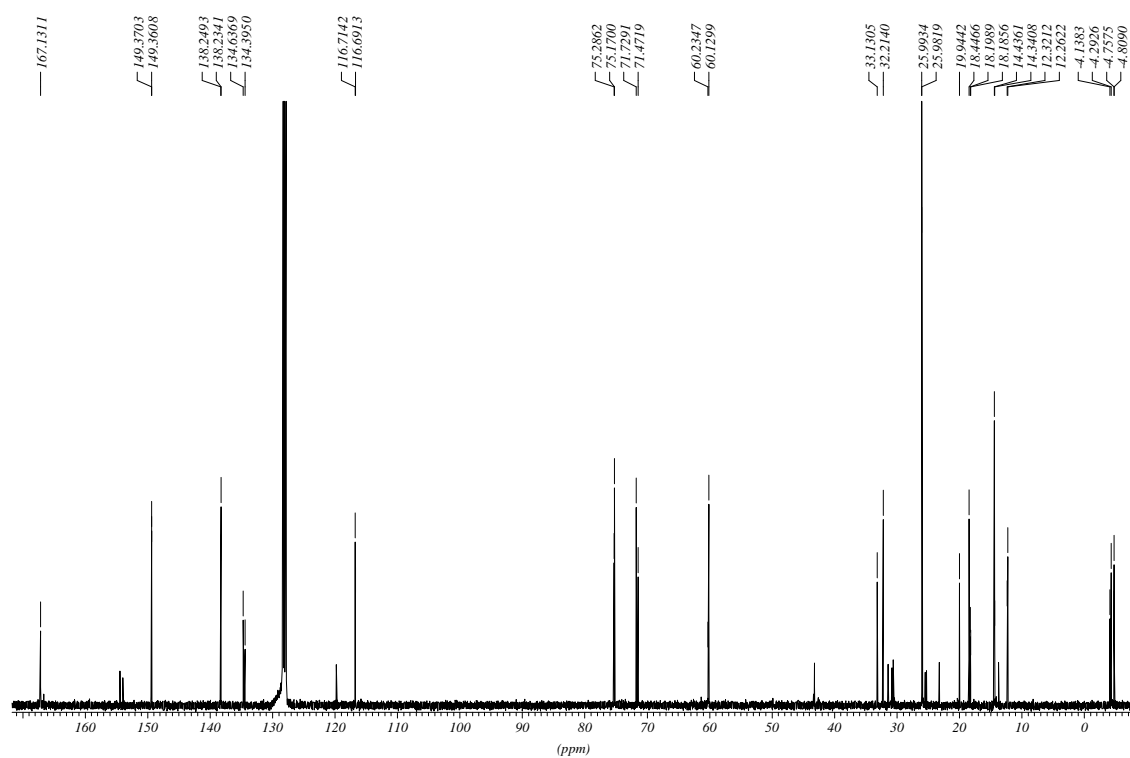
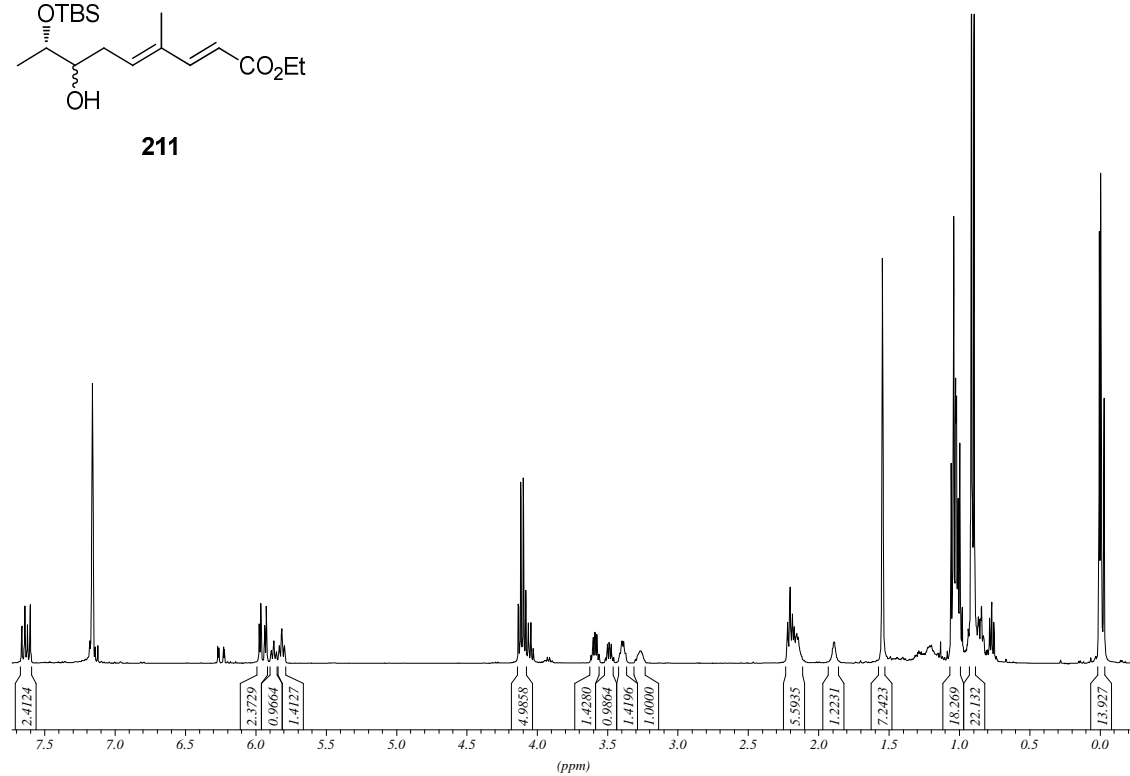


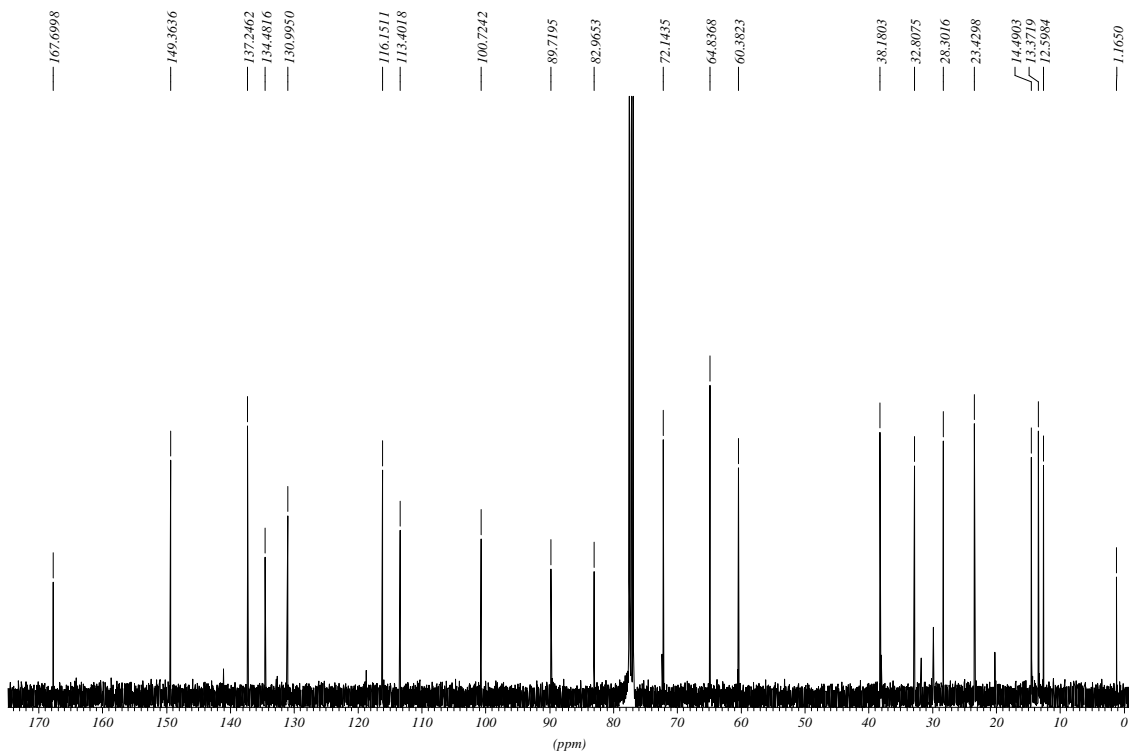
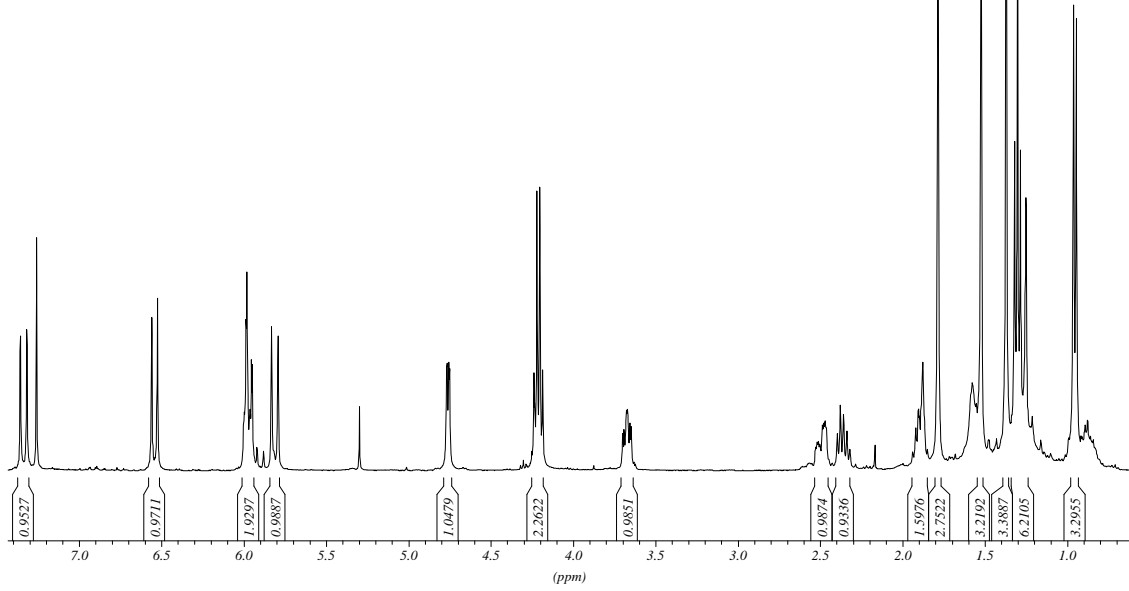
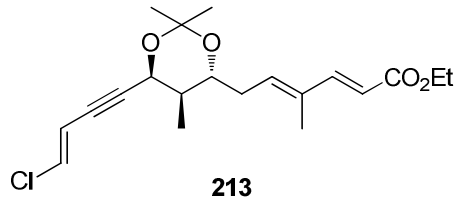
**7,8-anti,8,9-anti-207**

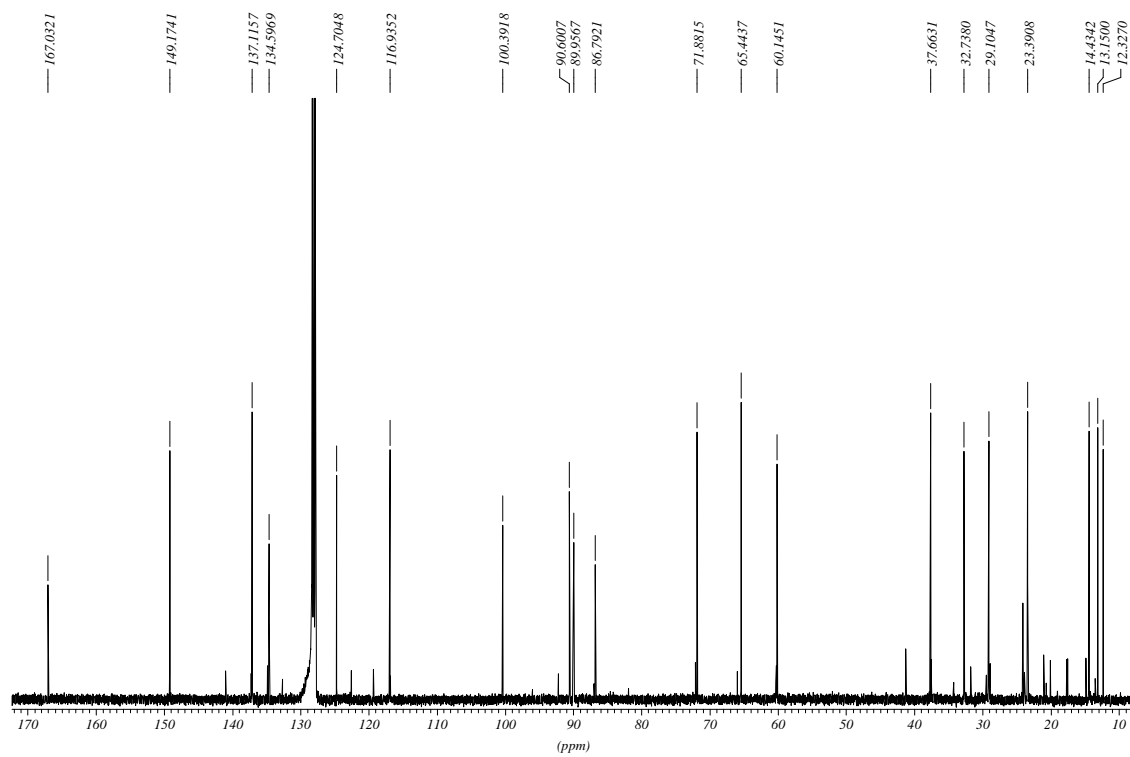
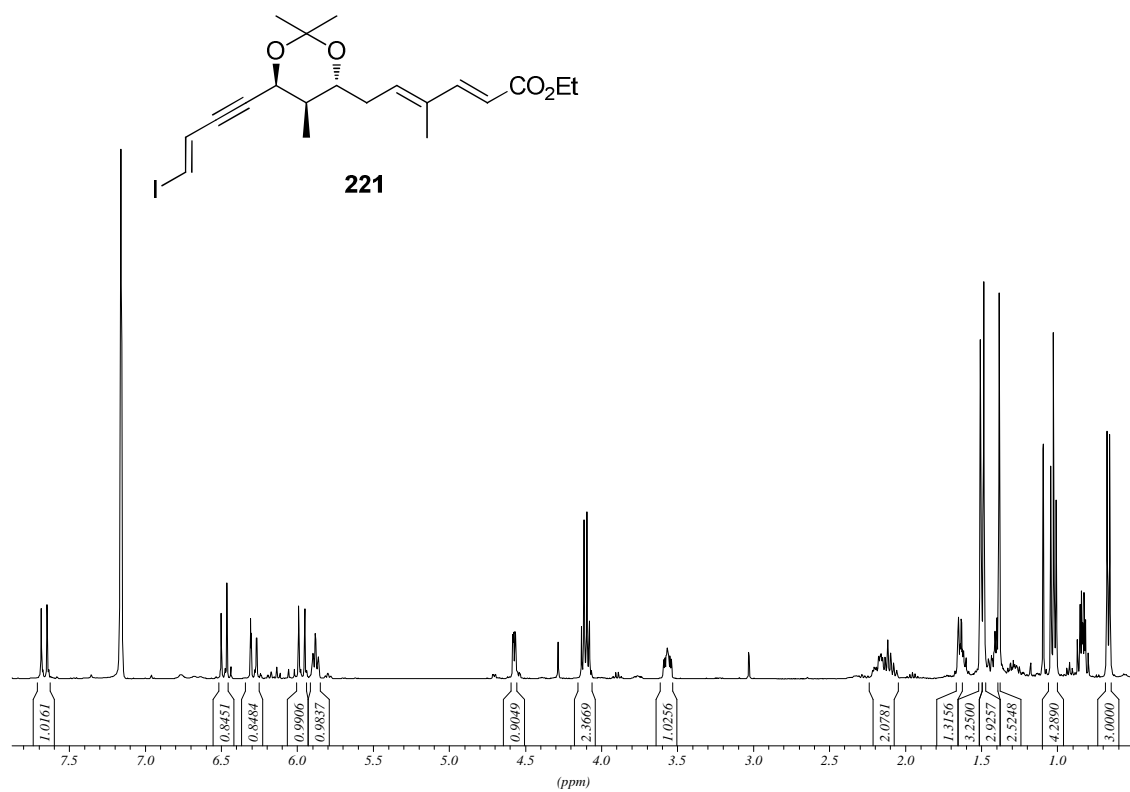
**7,8-syn,8,9-anti-207**

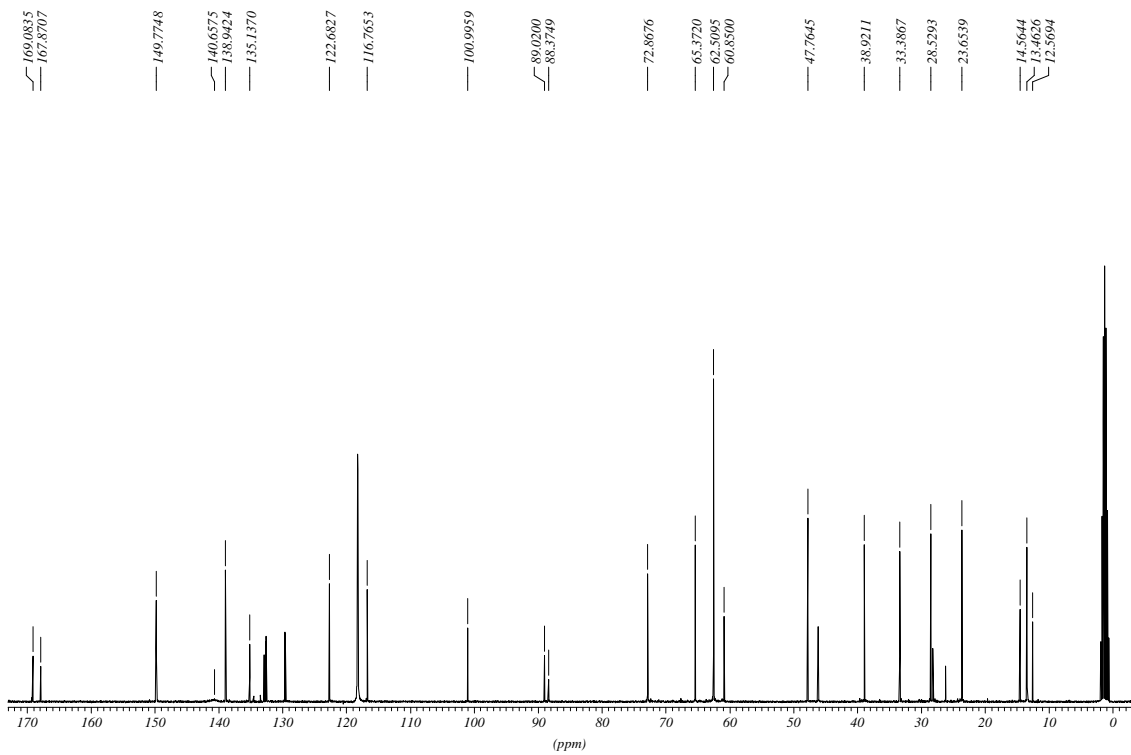
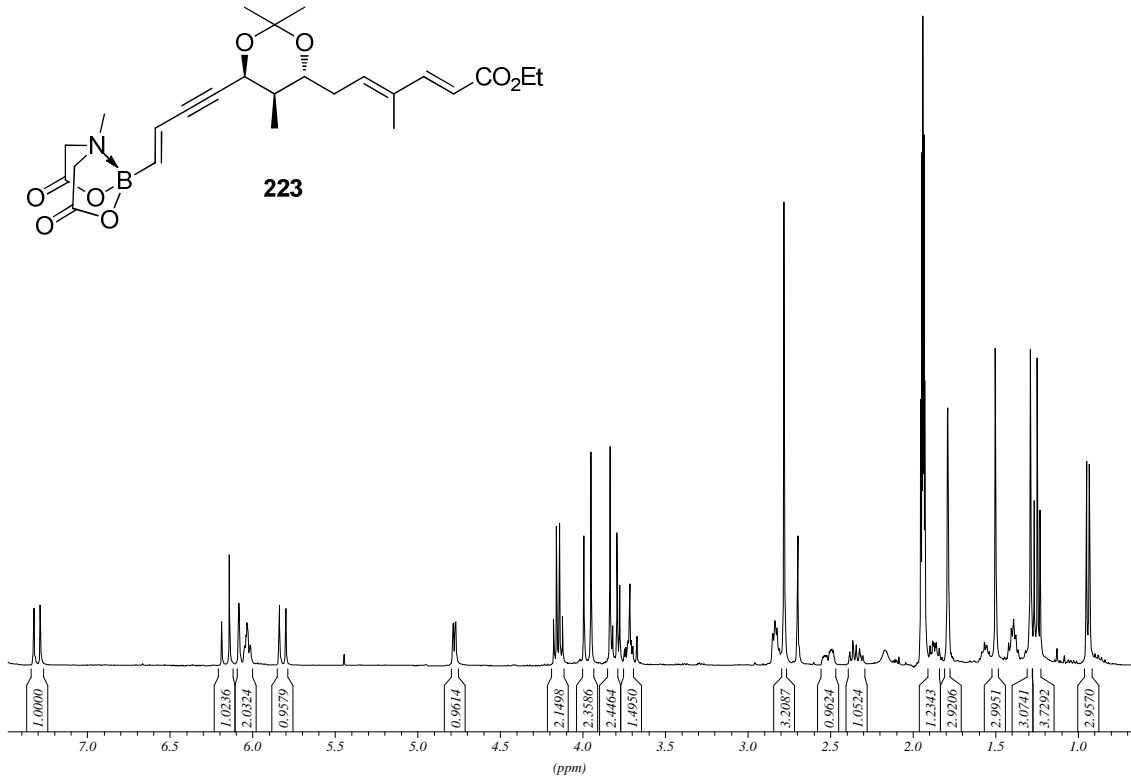


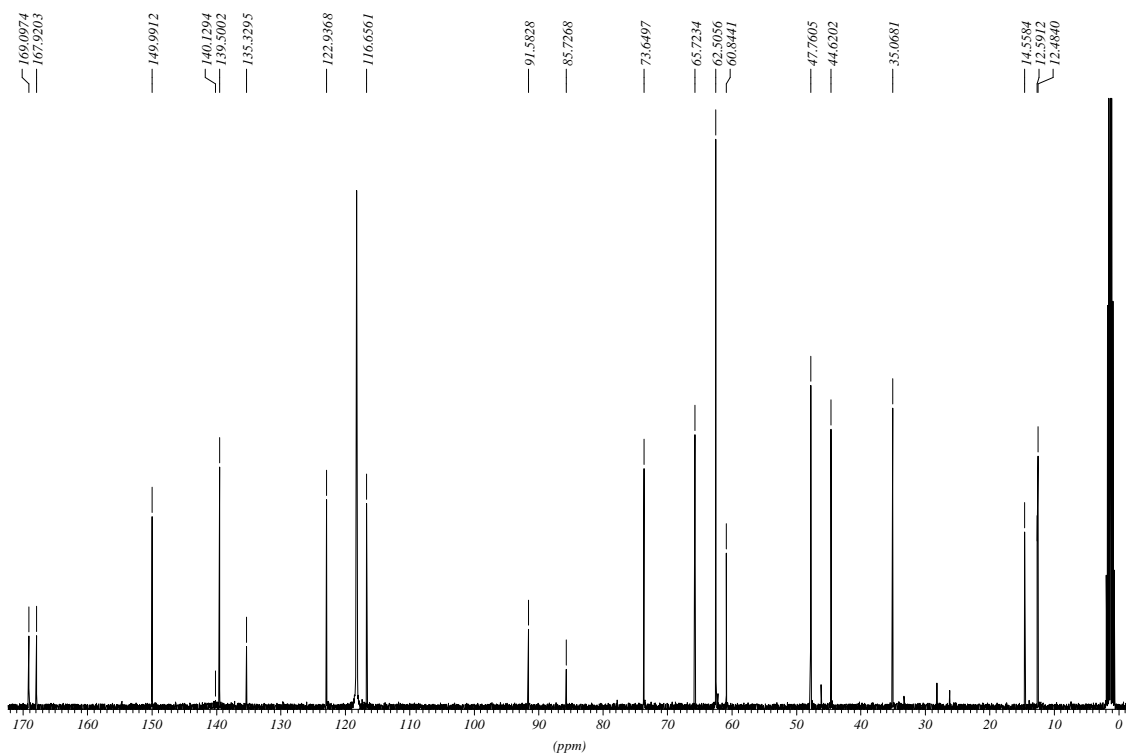
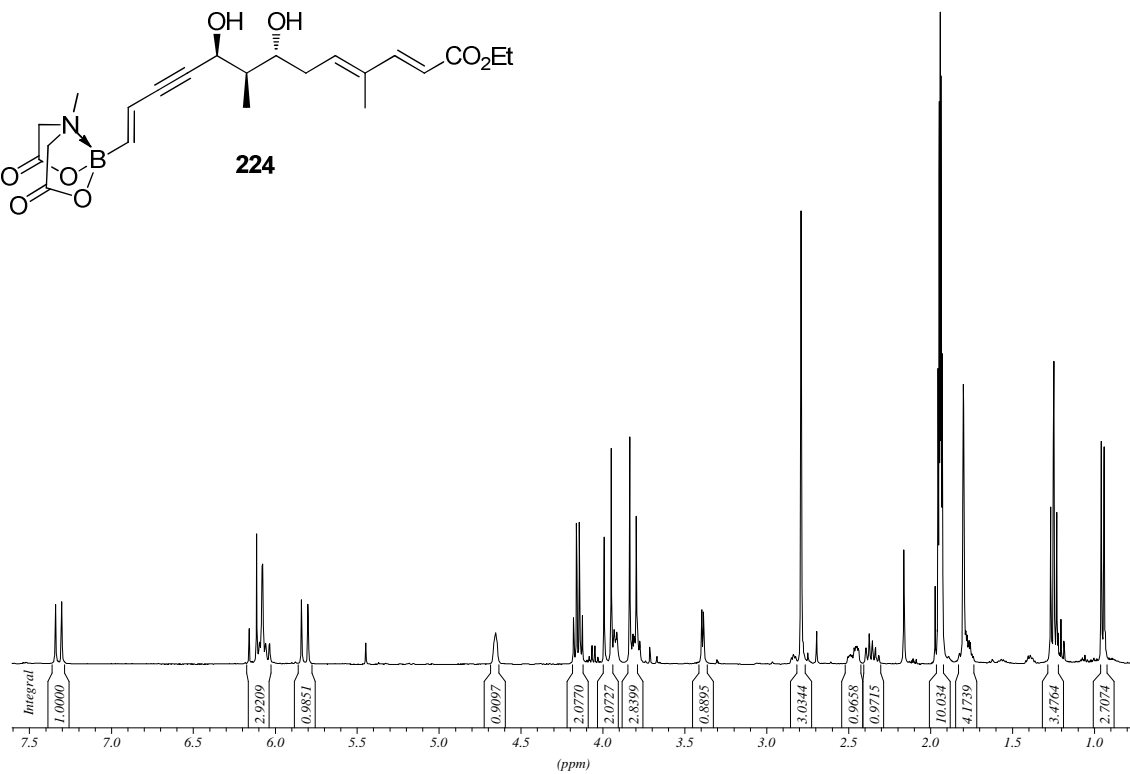
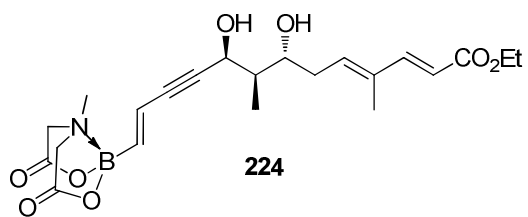
211

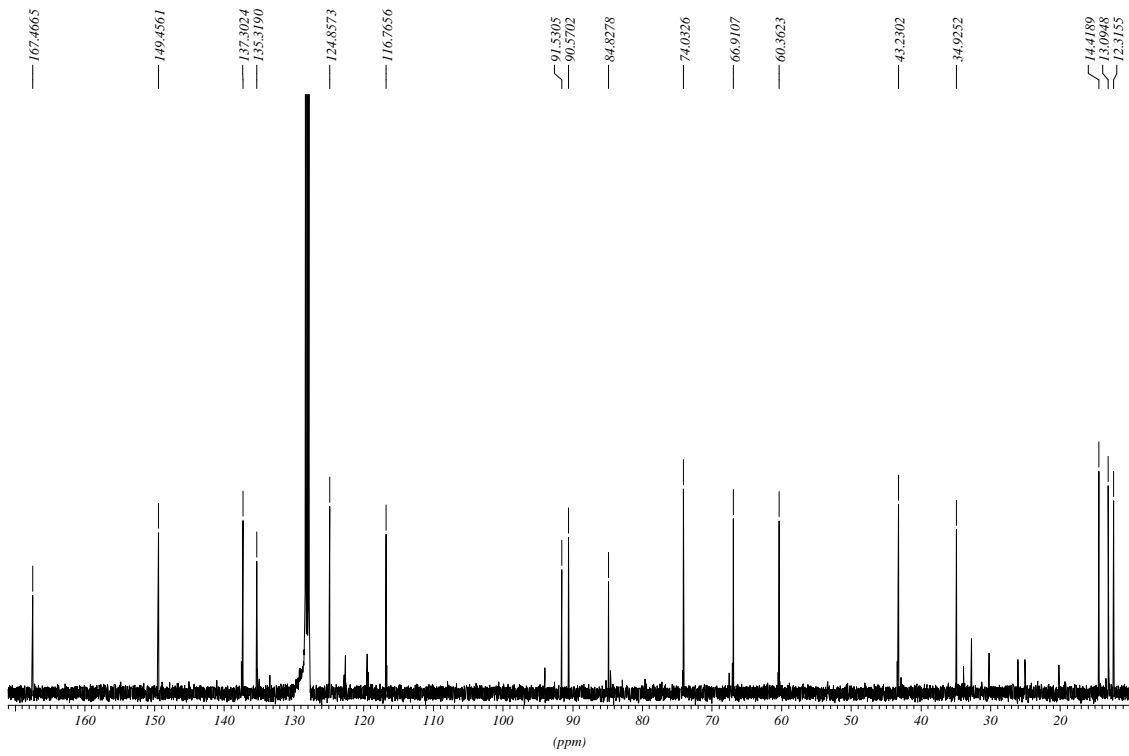
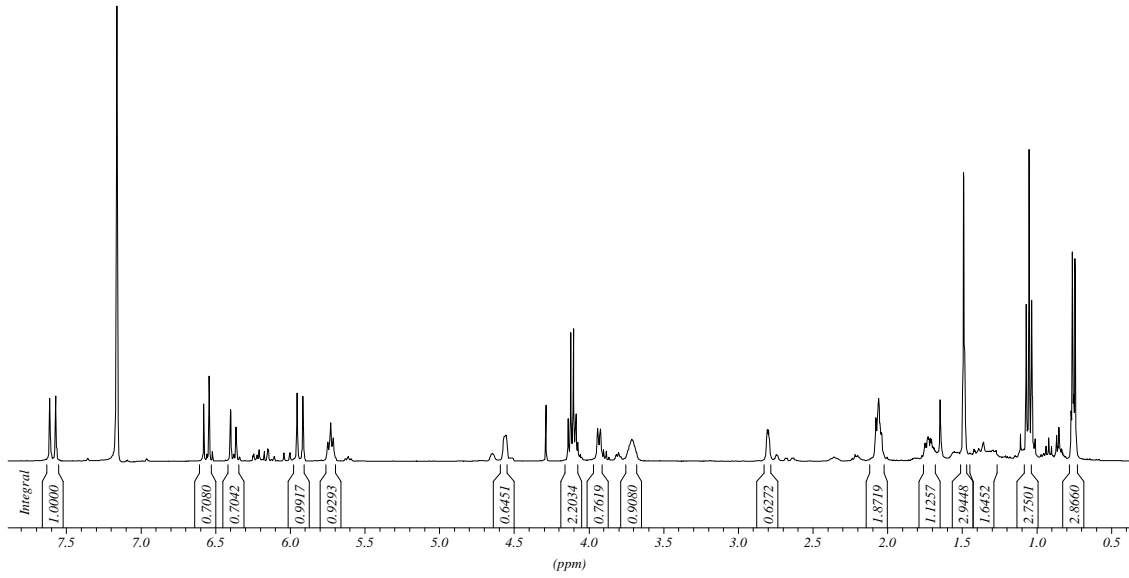
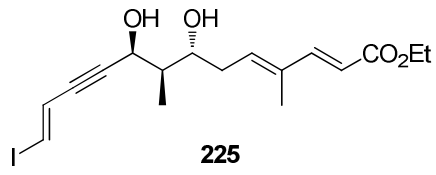


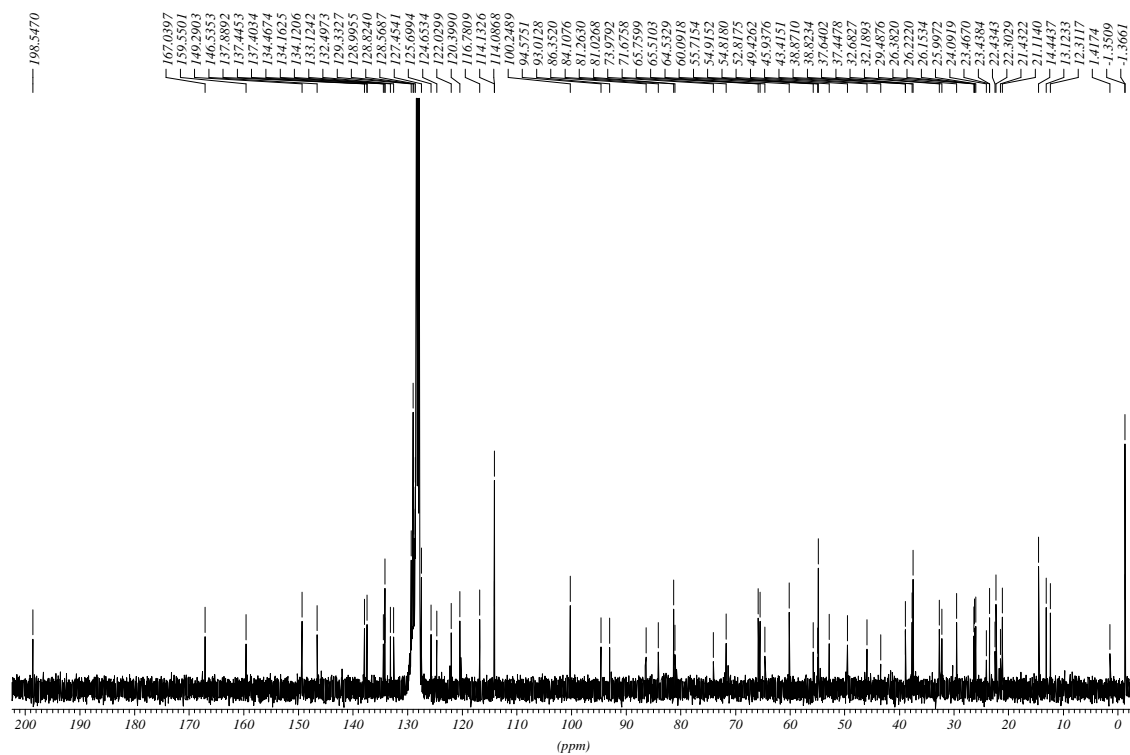
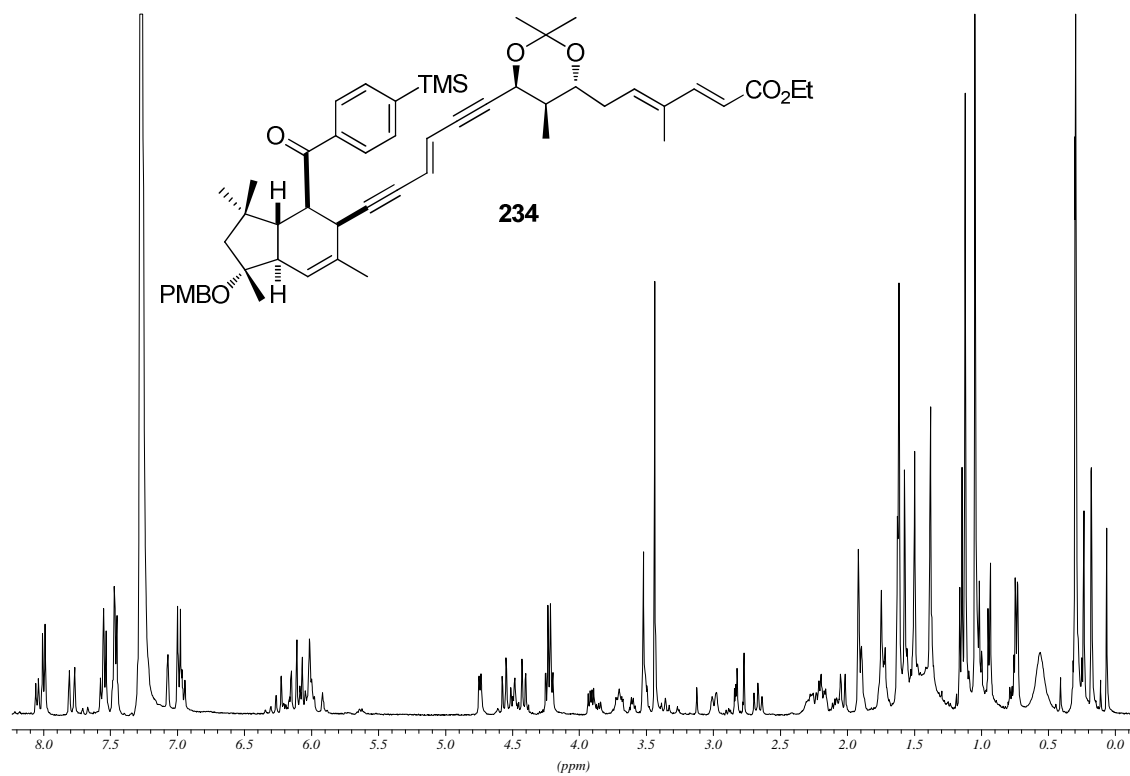


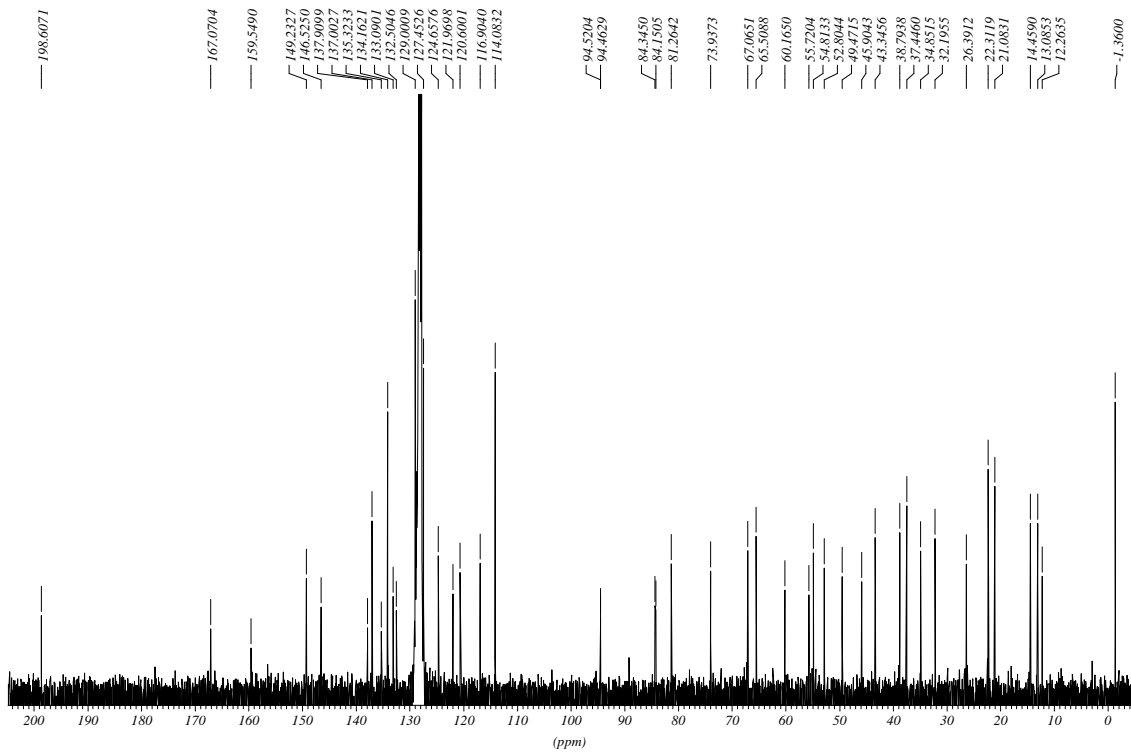
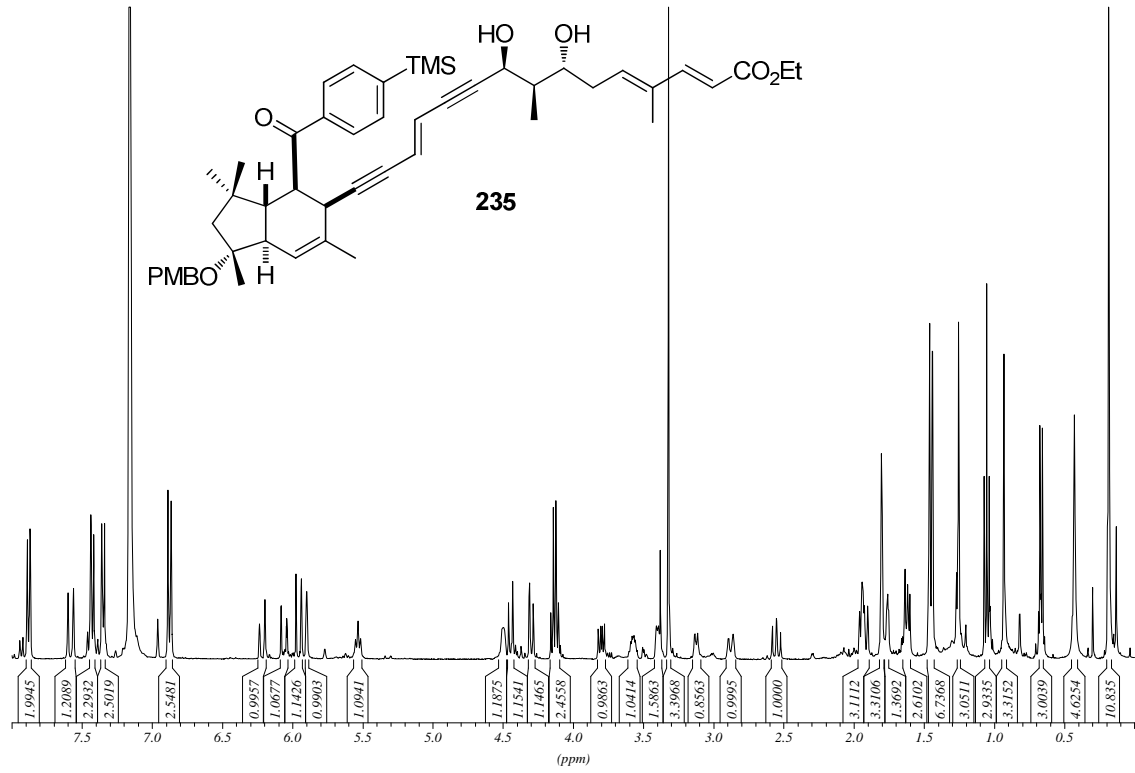


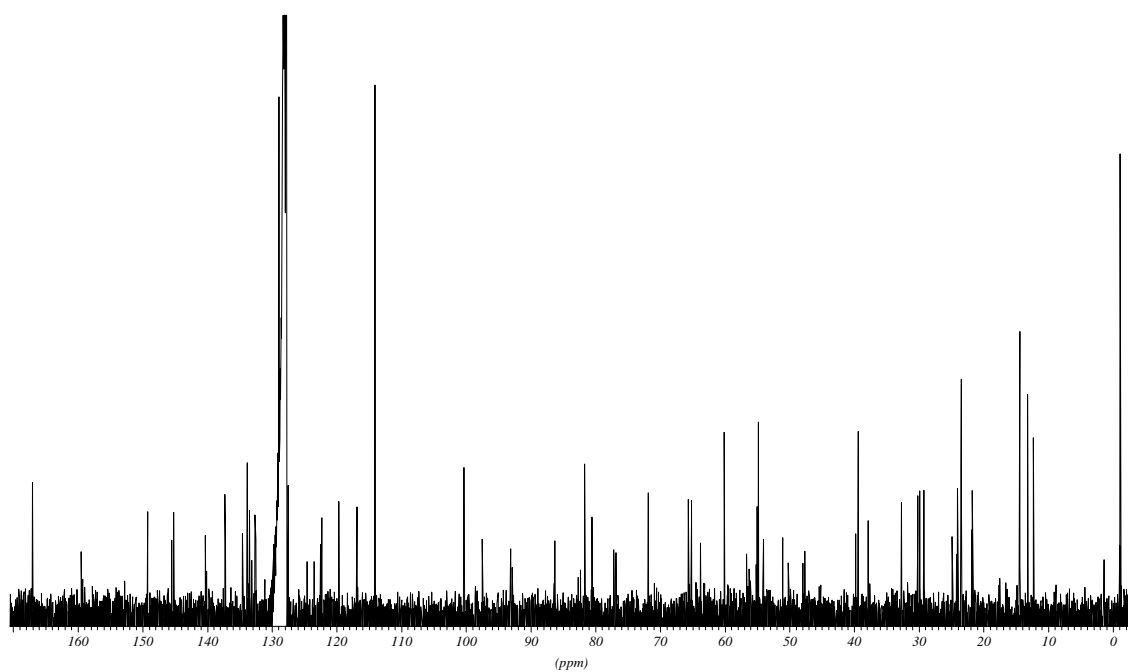
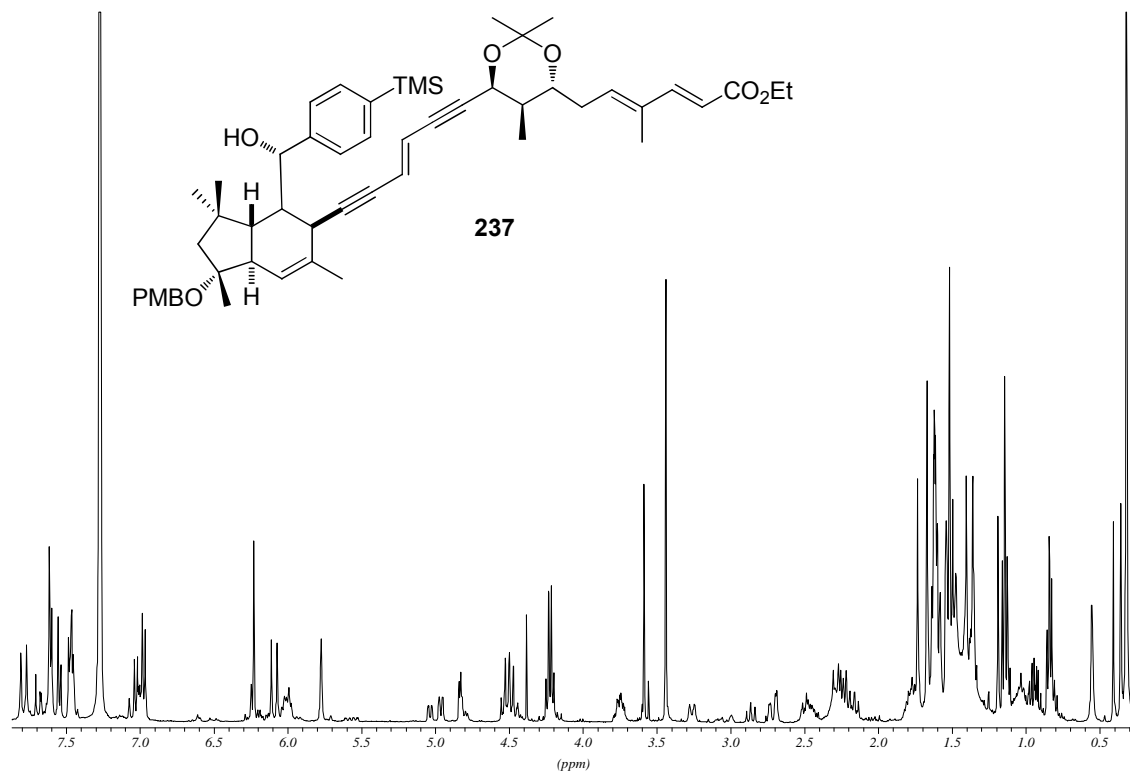


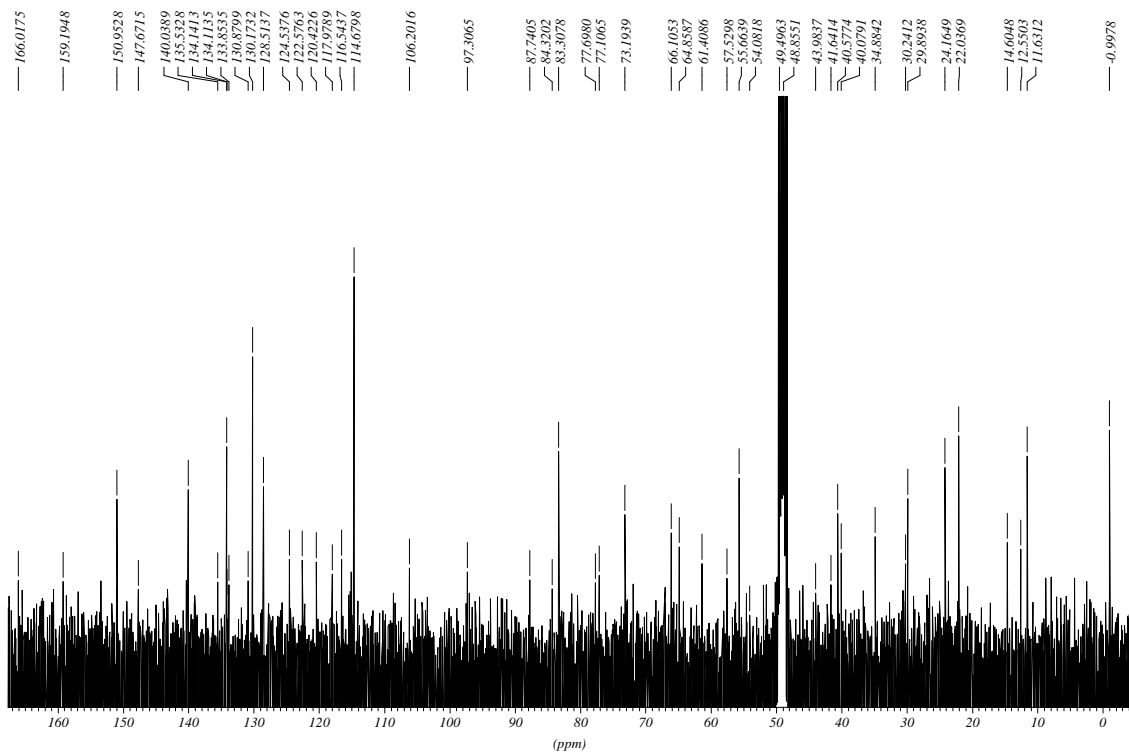
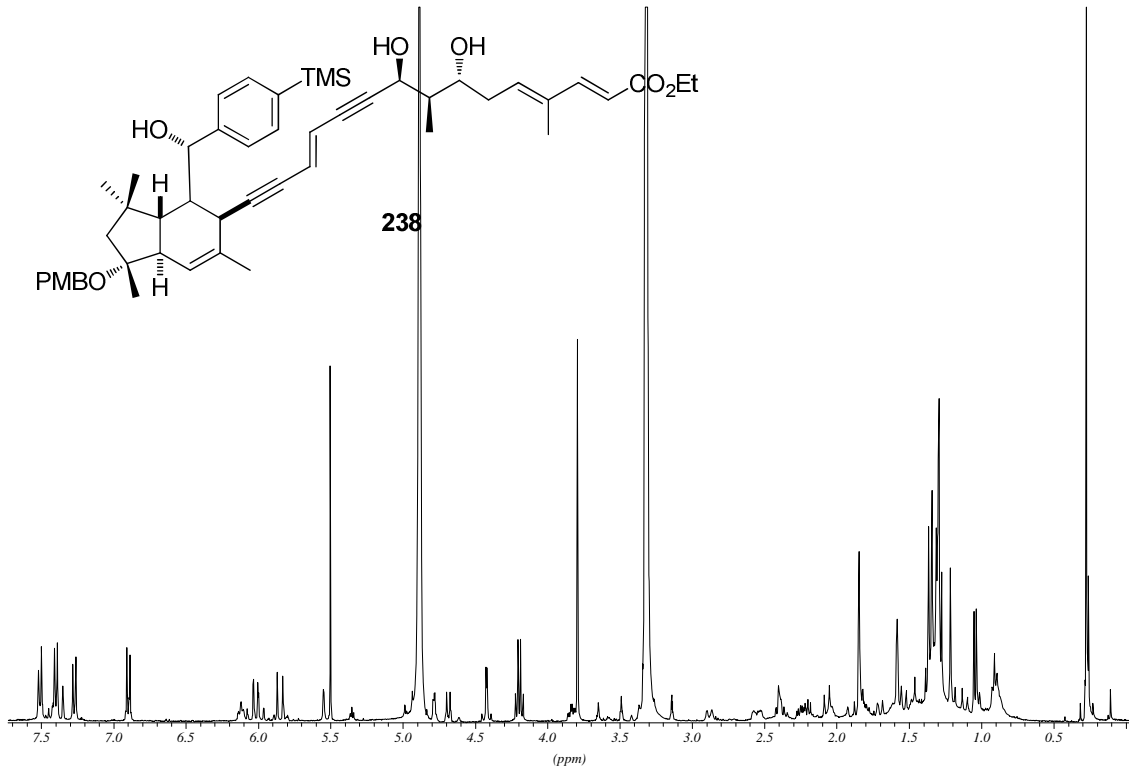


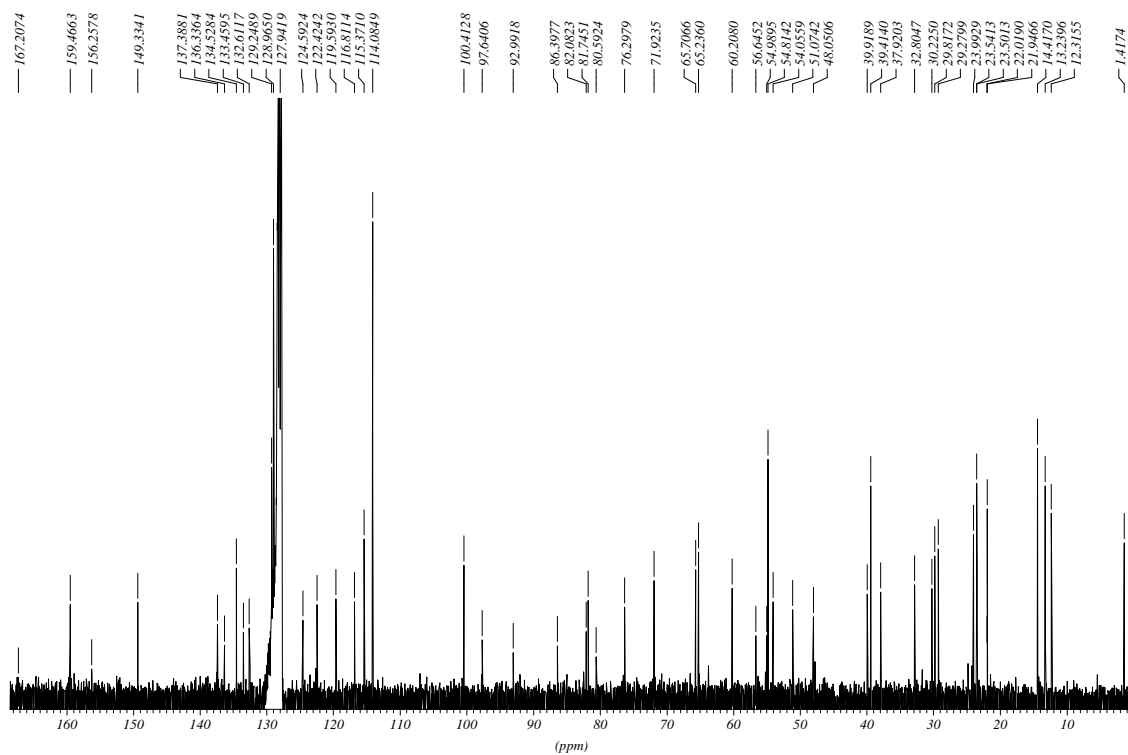
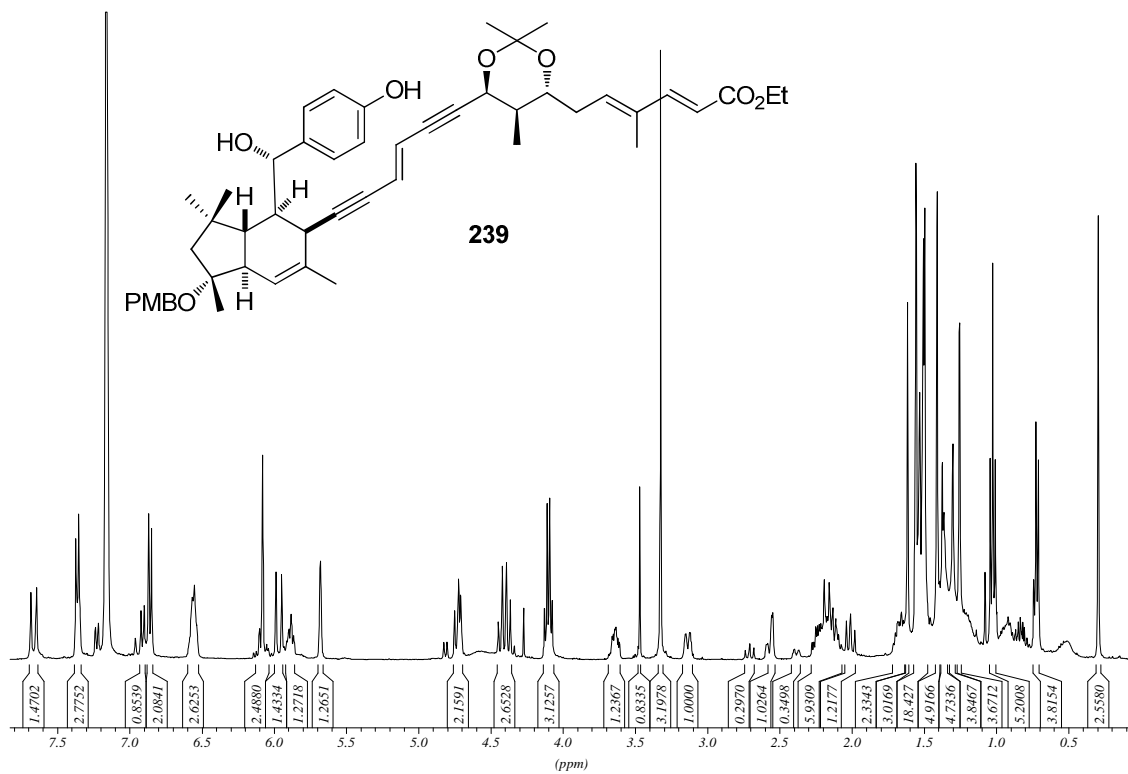


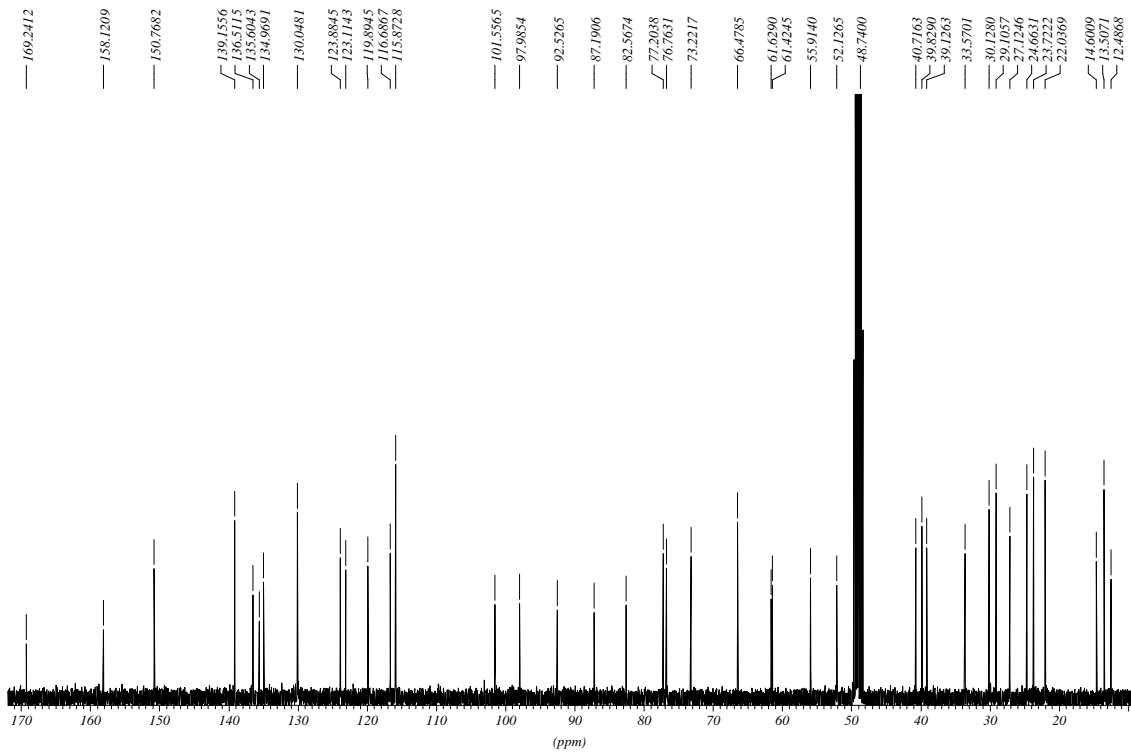
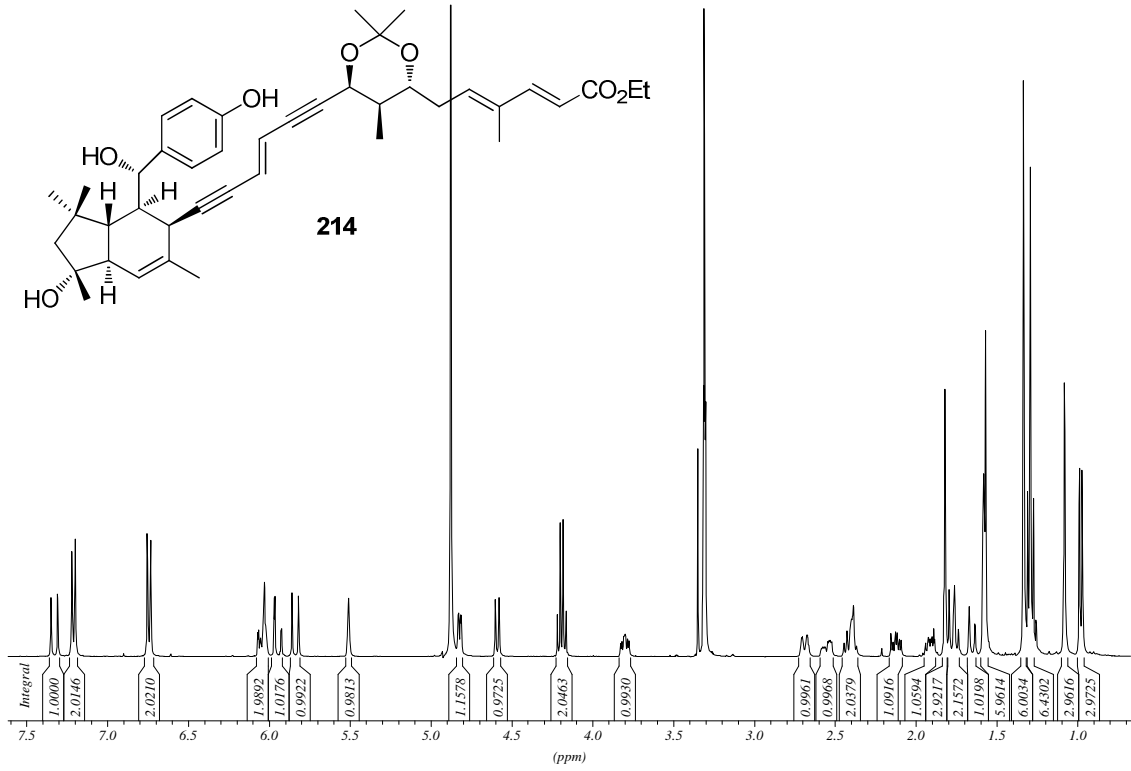


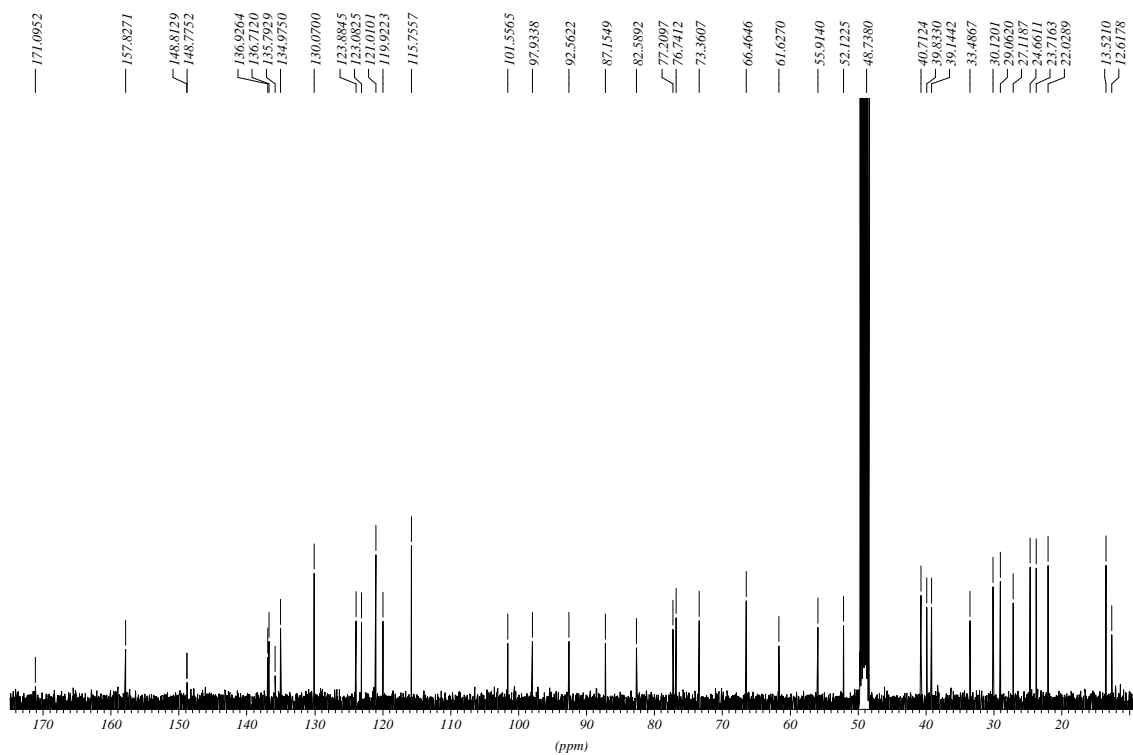
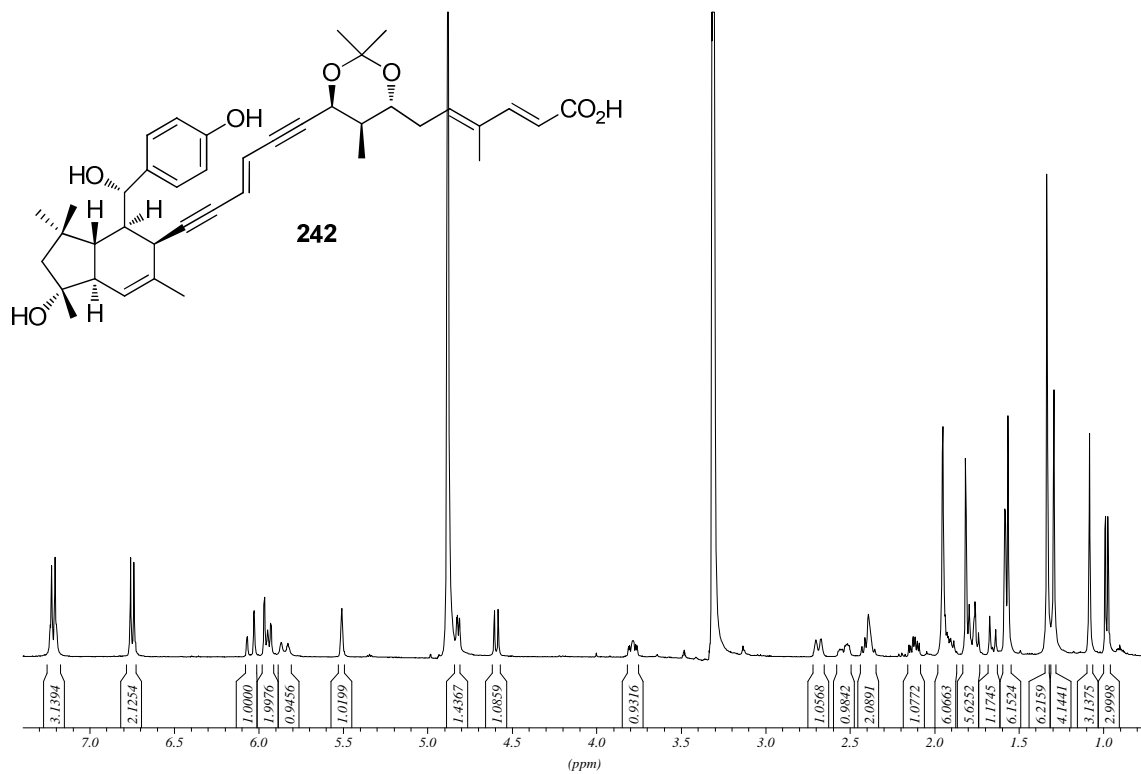


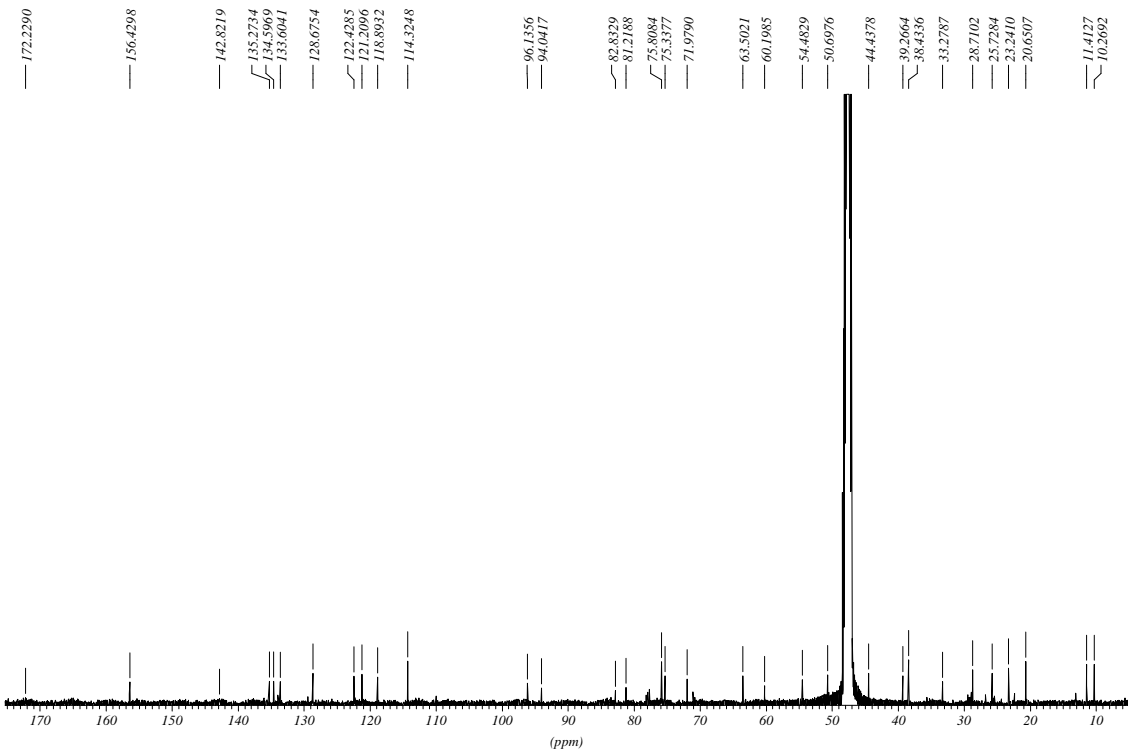
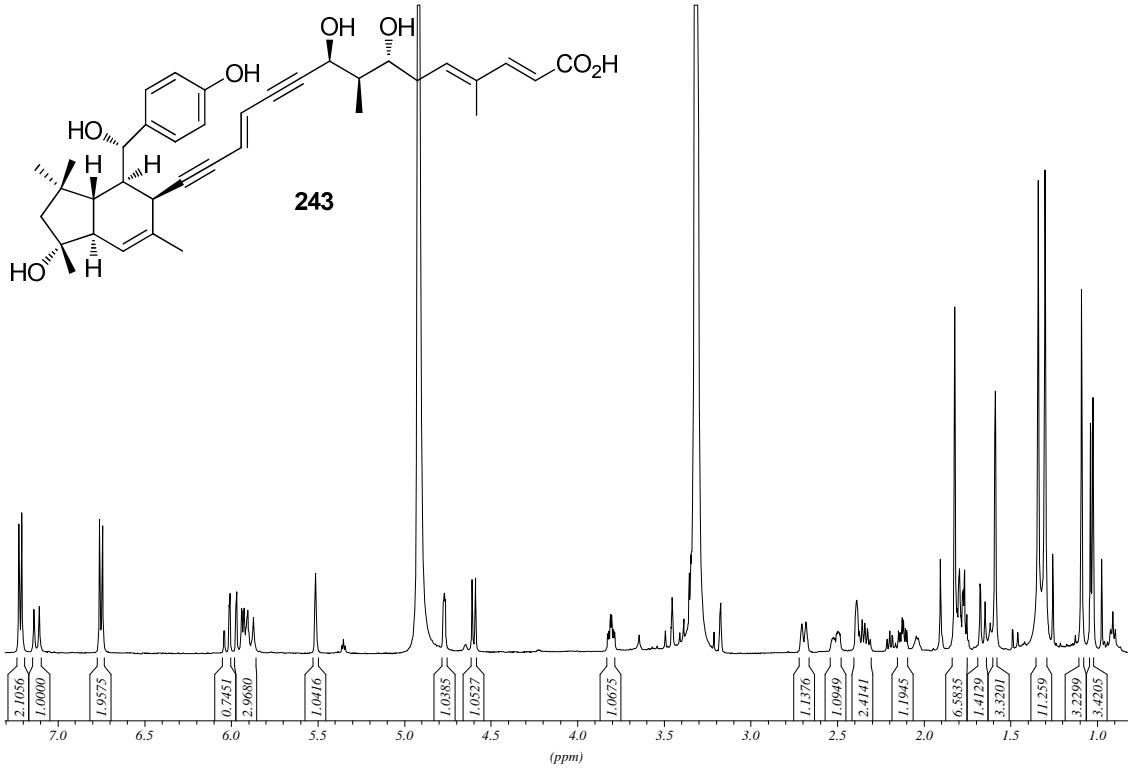


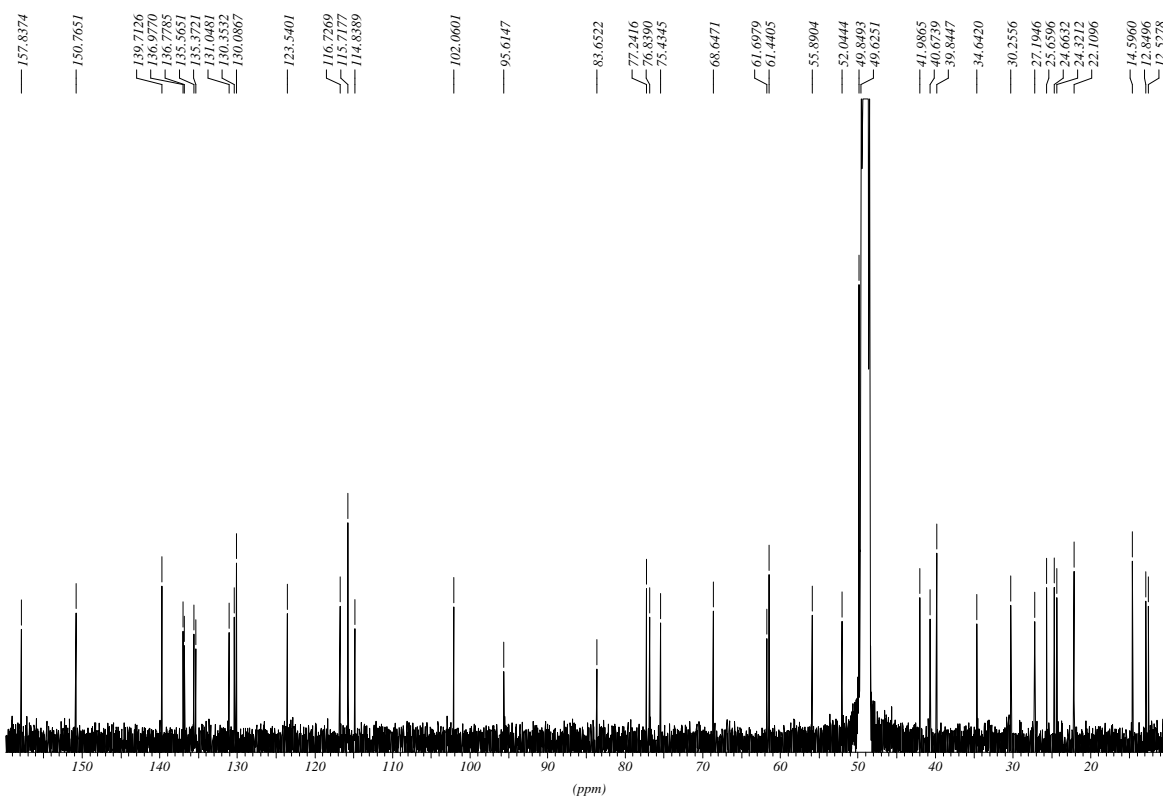
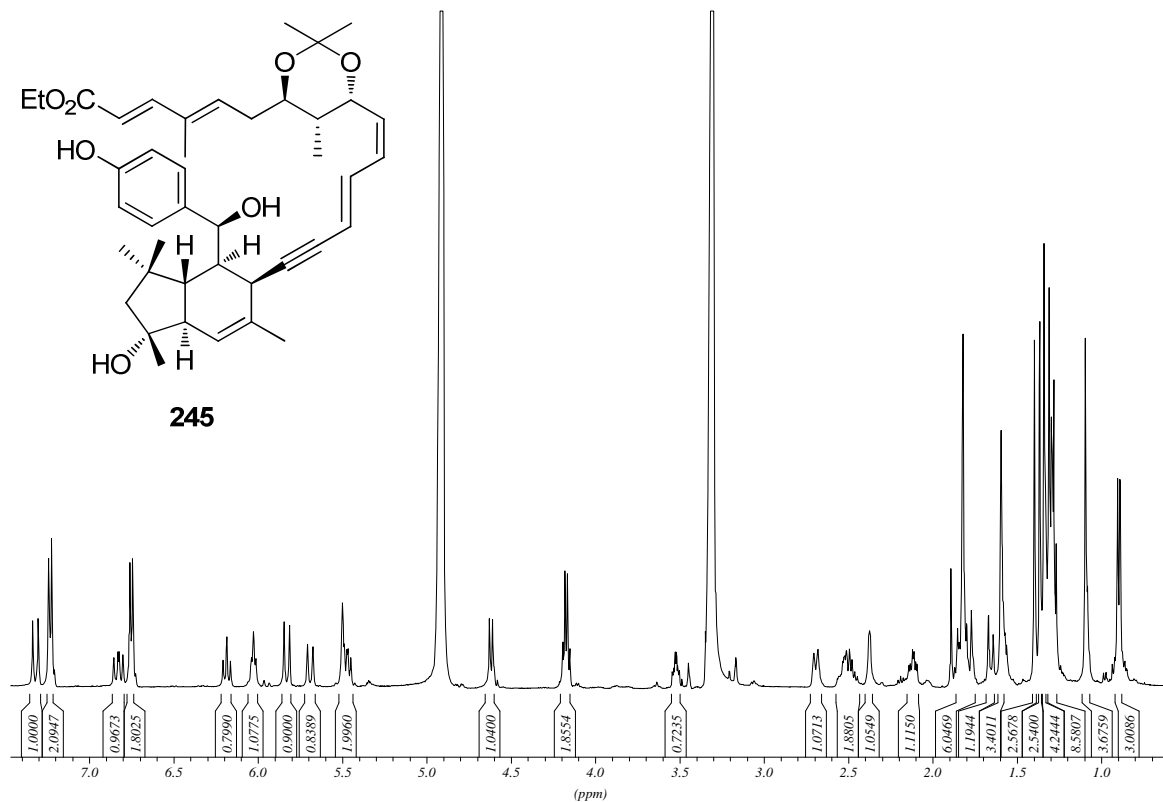


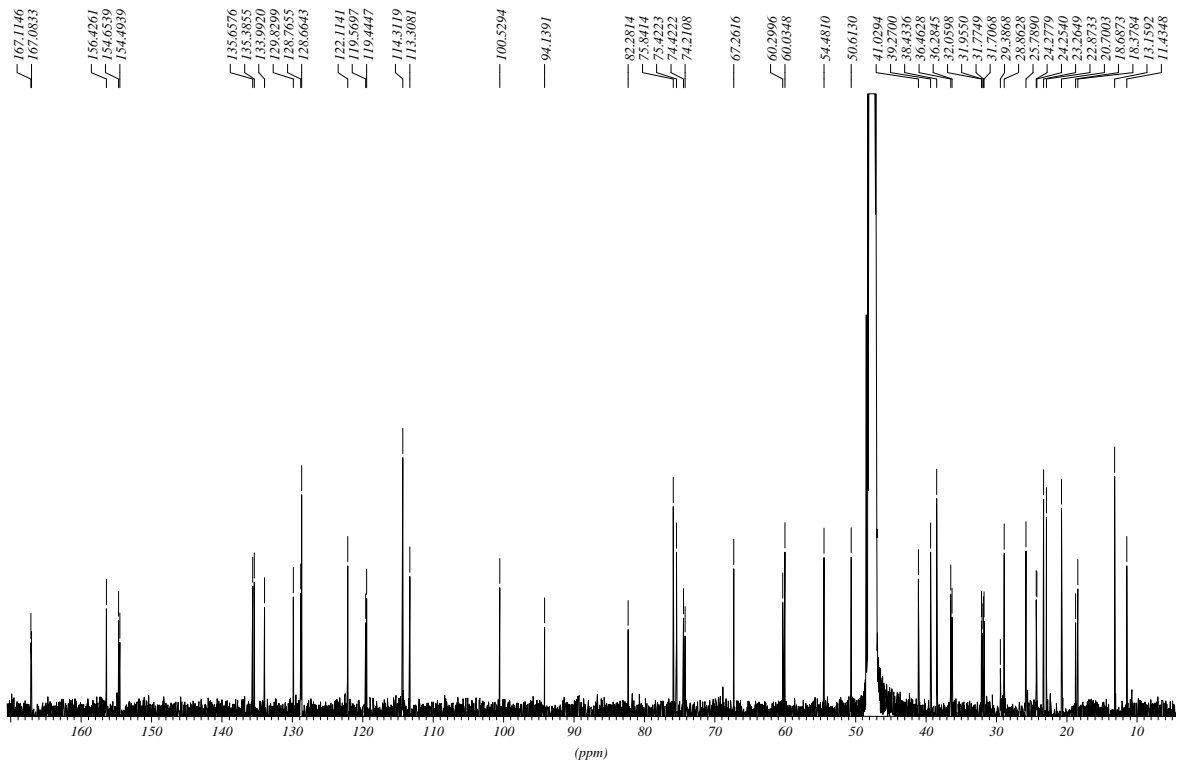
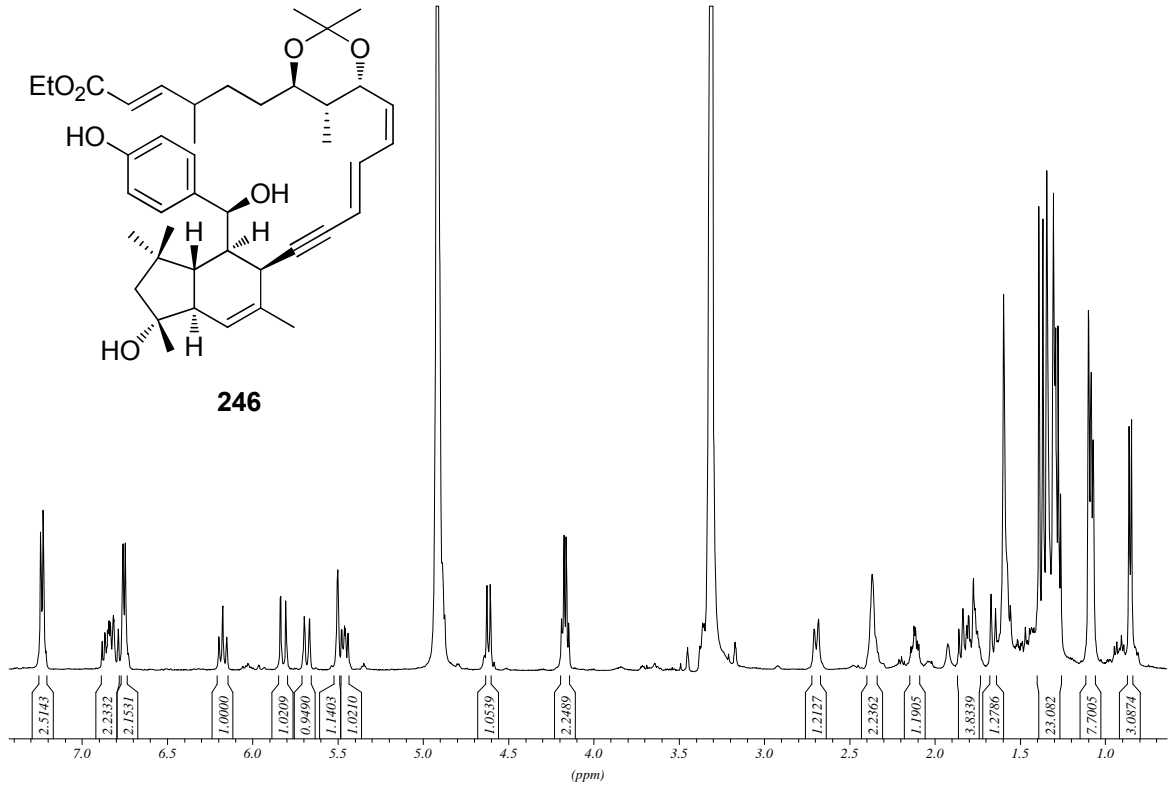












Danksagung

Herrn Prof. Dr. A. Kirschning möchte ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die Möglichkeit an einem interessanten Thema zu arbeiten und für die Unterstützung der letzten vier Jahre danken.

Des Weiteren möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Kalesse für die Übernahme der Korreferats danken.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. G. Dräger, ohne den vieles nicht so reibungslos funktionieren würde. Ich danke ihm für seine ständige Hilfsbereitschaft, seine geduldige Art bei Einweisungen und Erklärungen und die Unterstützung bei sämtlichen Fragen rund ums Bestellen.

Dem Sekretariat danke ich für den reibungslosen Ablauf aller bürokratischen Dinge. Monika Griese und Kristina Struckmeier möchte ich außerdem für zahlreiche Ausflüge zum Wollladen und die geduldige Einführung ins Stricken danken.

Dr. Jörg Fohrer, Dr. Edgar Hofer, Monika Rettstadt und Dagmar Körtje danke ich für die vielen NMR-Messungen und vor allem die „Last Minute“-Bereitschaft. Rainer Nöthel und Roswitha Reichel danke ich für die MS-Messungen. Mihail Astratov danke ich für die EI-Messungen und das Entgegennehmen der vielen, vielen Pakete.

Richard Dehn und Arne Weber danke ich für die erfolgreiche Zusammenarbeit an den Elansoliden und für die Bereitstellung der Westfragment-Derivate. Bastian Dieter danke ich für die Aufrechterhaltung der „Pipeline“ und für die Notfallsynthesen.

Andreas Kipke, Anja Heutling, Dr. Gerald Dräger, Jenny Barbier, Jens Wegner, Lena Möller, Olga Kufelt, Richard Dehn und Thomas Schmidt danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meiner langjährigen Abzugspartnerin Jenny Barbier möchte ich für die gute Zusammenarbeit und die schönen Gespräche danken, mit denen manche Säule nicht mehr so langweilig war. Außerdem danke ich Richard Dehn, Marina Wall, Gerrit Jürgens, Olena Mancuso und Arne Weber für die gute Laboratmosphäre.

Meinen Praktikanten danke ich fürs „Nachziehen“.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern möchte ich für die schöne Zeit danken; für alle interessanten und spaßigen Gespräche an der Uni, aber auch für die lustigen Stunden außerhalb beim „Paddeln“, Minigolfen, Bowlen oder auf Tagungen.

Für ihre Unterstützung, fürs Zuhören und für viele schöne Stunden außerhalb der Uni danke ich meinen Freunden.

Schlussendlich geht der größte Dank an meine Eltern und meine Schwestern Stefanie und Sabrina, ohne deren Unterstützung und Motivation vieles nicht möglich gewesen wäre. Danke, dass ihr mir das alles ermöglicht habt und immer für mich da seid.

Lebenslauf

Nadin Schläger

Persönliche Daten

Geboren 02. September 1981 in Hildesheim
Familienstand ledig

Akademischer Werdegang

03.2008-10.2011 **Promotion** bei Prof. Dr. A. Kirschning, Leibniz Universität Hannover
„Studien zur Synthese der Elansolide mit der Substrat-kontrollierten, asymmetrischen YAMAMOTO-Aldolreaktion als Schlüsselschritt“

06.2007-01.2008 **Diplomarbeit** bei Prof. Dr. A. Kirschning, Leibniz Universität Hannover, *„Studien zur Synthese des C1-C11-Fragments von Elansolid“*, Gesamtnote Diplom: „sehr gut“

03.2006-09.2006 **Auslandsaufenthalt** bei Prof. P. Leadlay
University of Cambridge, UK

09.2004 Vordiplom, Gesamtnote: „gut“

10.2002-06.2007 **Chemiestudium**, Leibniz Universität Hannover

06.2001 **Abitur**, Gymnasium Sarstedt, Gesamtnote: 1.9

Berufliche Tätigkeiten

Seit 03.2008 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin** am Institut für Organische Chemie, Leibniz Universität Hannover

11.2005-01.2006 **Wissenschaftliche Hilfskraft**, Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover, Betreuung von Studenten im Grundpraktikum

02.2001-12.2007 **Servicekraft**, Gutscafé zur Wildente, Giften

07.2001-06.2002 **Au Pair**, Cork, Irland, Sprachkurse an der „University of Cork“ und Ablegen der Prüfungen FCE (Grade A) und CAE (Grade B)

Ehrenamtliche Tätigkeiten

- 2002-2006 Mitarbeit im Fachschaftsrat Chemie/Biochemie/LifeScience
- 1998-2000 Ferienbetreuung von Kindern im „Pony Park Padenstedt“, bei
Neumünster

Stipendien

- 03.2006-09.2006 ERASMUS-Stipendium für Auslandsaufenthalt in Cambridge/UK

Wissenschaftliche Beiträge

Publikationen

- [1] H. Steinmetz, K. Gerth, R. Jansen, N. Schläger, R. Dehn, S. Reinecke, A. Kirschning, R. Müller, „*Elansolid A, a unique macrolide antibiotic from Chitinophaga sancti - isolated as two stable atropisomers*“, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 553-557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 532-536.
- [2] D.H. Kwan, M. Tosin, N. Schläger, F. Schulz, P.F. Leadlay, „*Insights into the stereospecificity of ketoreduction in a modular polyketide synthase*“, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2053-2056.

Posterbeiträge

- [1] 42nd IUPAC Congress, 2010, Glasgow, UK „*Chemistry and Biology of Elansolid A- a new Secondary Metabolite from Flexibacter*“.
- [2] ORCHEM, 2010, Weimar „*Towards the Total Synthesis of Elansolid A - A new Secondary Metabolite from Chitinophaga sancti*“.