

Total- und Semisynthese neuer Carolacton-Derivate

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation

von

Jonas Ammermann, M.Sc.

geboren am 04.01.1988 in Bremen

2017

Referent: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Markus Kalesse

Tag der Promotion: 30.10.2017

Gewidmet meiner Familie

Zusammenfassung

Jonas Ammermann

Total- und Semisynthese neuer Carolacton-Derivate

Schlagwörter: Carolacton, Derivat, Totalsynthese, Makrolactam, Biofilm

Der Sekundärmetabolit Carolacton wurde 1998 am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig durch Fermentation aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* So ce960 isoliert. Carolacton inhibiert Biofilme des Karies- und Endocarditis-assoziierten Bakteriums *Streptococcus mutans* bereits in nanomolaren Konzentrationen und zeigt darüber hinaus eine antibiotische Aktivität gegen planktonische Kulturen von *Streptococcus pneumoniae*.

Basierend auf der im Jahre 2012 von Schmidt entwickelten Totalsynthese von Carolacton sollten neue Naturstoff-Derivate synthetisiert werden, um weitere Einblicke in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erhalten. In der vorliegenden Dissertation wurden insgesamt fünf neue Carolacton-Analoga total- und semisynthetisch hergestellt. Dabei lag der Fokus auf der Synthese von desmethylierten Carolacton-Derivaten sowie auf der Darstellung eines stabileren Lactam-Derivats. Im Rahmen dieser Arbeit konnte zudem die Synthese von Carolacton im Vergleich zur publizierten Synthese verkürzt werden, indem die finalen Schritte der Syntheseroute modifiziert wurden.

Die Schlüsselschritte bestanden aus einer Nickel-katalysierten Negishi-Kupplung, einer Ley-Aldolreaktion, einer Marshall-Reaktion, einer Duthaler-Hafner-Aldolreaktion sowie einer asymmetrischen Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion. Die Einführung der Stickstoff-Funktionalität zur Darstellung des Lactam-Derivats erfolgte durch eine Mitsunobu-Reaktion.

Des Weiteren wurde die biologische Aktivität der synthetisierten Carolacton-Derivate in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) und dem Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) untersucht. Das vereinfachte Carolacton-Analagon 10-Desmethyl-Carolacton zeigt die höchste antibiotische Aktivität aller getesteten Derivate. Dieses ist zugleich das Derivat mit der kürzesten Syntheseroute.

Abstract

Jonas Ammermann

Total- and Semisynthesis of New Carolacton Derivates

Keywords: carolacton, derivative, total synthesis, macrolactam, biofilm

The secondary metabolite carolacton was isolated by fermentation of the myxobacterium *Sorangium cellulosum* So ce960 at the Helmholtz Centre for Infection Research in Braunschweig (HZI) in 1998. Carolacton inhibits biofilms of the caries- and endocarditis-associated bacterium *Streptococcus mutans* even at nanomolar concentrations and shows antibacterial activity against planktonic cultures of *Streptococcus pneumoniae*.

The aim of the project was the synthesis of new natural product derivatives based on the first total synthesis of carolacton, developed by Schmidt in 2012, to gain further insights into structure-activity relationship. In this thesis, a total of five new carolacton derivatives were synthesised successfully using a total synthesis as well as a semisynthesis approach. The focus was on the synthesis of demethylated carolacton derivatives as well as on a stable lactam derivative. Moreover, within the framework of this thesis, a shorter synthesis of carolacton was carried out compared to the published synthesis by modifying the final steps of the synthetic route.

The key steps involved a nickel catalyzed Negishi coupling, a Ley aldol reaction, a Marshall reaction, a Duthaler-Hafner aldol reaction as well as an asymmetric Nozaki-Hiyama-Kishi reaction. The nitrogen functionality of the lactam derivative was installed by a Mitsunobu reaction.

Furthermore, the biological activity of all derivatives was tested in cooperation at the Hannover Medical School (MHH), the Helmholtz Centre for Infection Research (HZI) and the Helmholtz Institute for Pharmaceutical Research Saarland (HIPS). The simplified analogue 10-desmethyl-carolacton which is the derivative featuring the shortest synthetic pathway shows the highest antibacterial activity of all tested derivatives.

Inhaltsverzeichnis

ALLGEMEINER TEIL

1. Abkürzungen und Vorbemerkungen	1
1.1. Abkürzungen	1
1.2. Vorbemerkungen	4
2. Einleitung	5
2.1. Naturstoffe als Leitstrukturen für die Arzneimittelforschung	5
2.2. Biofilme	9
2.2.1 Definition	9
2.2.2 Bildung	9
2.2.3 Behandlung	11
2.3. Carolacton	13
2.3.1 Isolierung	13
2.3.2 Strukturaufklärung	14
2.3.3 Biologische Aktivität	16
2.3.4 Biologische Aktivität bekannter Carolacton-Derivate	19
2.3.5 Wirkmechanismus	20
3. Aufgabenstellung und Zielsetzung	22
3.1. Totalsynthese von Stereoisomeren und desmethylierten Carolacton-Derivaten	22
3.2. Synthese von Carolactam	23
3.3. Semisynthese neuer Carolacton-Derivate	23
4. Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse	24
4.1. Vorarbeiten und Retrosynthese von Carolacton	24
4.2. Syntheseplanung neuer Carolacton-Derivate	25
4.3. Synthese der Westfragmente	26
4.3.1 Vorarbeiten und Retrosynthese	26
4.3.2 Synthese des natürlichen Westfragments und dessen Diastereomers	27
4.3.3 Synthese des zweifach desmethylierten Westfragments	32
4.3.4 Synthese des einfach desmethylierten Westfragments	34
4.4. Synthese der Ostfragmente	35
4.4.1 Vorarbeiten und Retrosynthese	35
4.4.2 Synthese des natürlichen Ostfragments und dessen Diastereomers	35
4.5. Fragmentkupplungen und Makrolactonisierungen	41
4.6. Synthese von 3- <i>epi</i> -Carolacton	46
4.6.1 Diskussion spektroskopischer Daten	48
4.7. Untersuchungen zur Synthese von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton	50
4.8. Synthese von Carolacton	51

4.9.	Synthese von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton	52
4.9.1	Diskussion spektroskopischer Daten und molekulare Modellierungen	54
4.10.	Synthese von 10-Desmethyl-Carolacton	58
4.10.1	Diskussion spektroskopischer Daten und molekulare Modellierungen	59
4.11.	Synthese von Carolactam	62
4.11.1	Diskussion spektroskopischer Daten und molekulare Modellierungen	68
4.12.	Semisynthese von Carolacton-Derivaten	72
4.12.1	Vorarbeiten	72
4.12.2	Semisynthese neuer Carolacton-Derivate	72
4.13.	Biologische Aktivität neuer Carolacton-Derivate	75
5.	Zusammenfassung und Ausblick	79
5.1.	Zusammenfassung	79
5.2.	Ausblick	81
EXPERIMENTELLER TEIL		
<hr/>		
6.	Allgemeine Hinweise	84
6.1.	Instrumentelle Analytik	85
6.2.	Chromatographische Methoden	86
6.3.	Molekularberechnungen	87
7.	Allgemeine Arbeitsvorschriften	88
8.	Darstellung der Verbindungen	91
8.1.	Verbindungen des natürlichen Westfragments und dessen Diastereomers	91
8.2.	Verbindungen des zweifach desmethylierten Westfragments	106
8.3.	Verbindungen des einfach desmethylierten Westfragments	112
8.4.	Verbindungen des natürlichen Ostfragments und dessen Diastereomers	119
8.5.	Fragmentkupplungen und Makrolactonisierungen	133
8.6.	Synthese von 3- <i>epi</i> -Carolacton	154
8.7.	Synthese von Carolacton	160
8.8.	Synthese von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton	166
8.9.	Synthese von 10-Desmethyl-Carolacton	174
8.10.	Synthese von Carolactam	178
8.11.	Verbindungen durch Semisynthese	190
9.	Anhang	193
9.1.	Molecular Modeling	193
9.2.	NMR-Spektren	207

Allgemeiner Teil

1. Abkürzungen und Vorbemerkungen

1.1. Abkürzungen

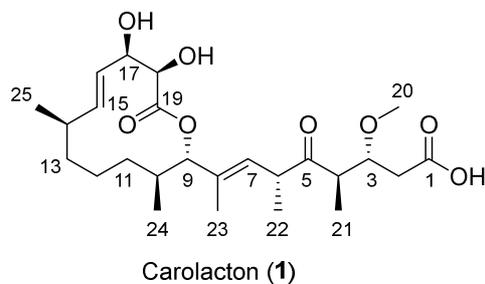
δ	chemische Verschiebung
Å	Ångström (0.1 nm)
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
AIP	<i>autoinducing peptide</i>
AHL	<i>N</i> -Acyl-L-Homoserin-Lacton
Äq.	Äquivalent
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
<i>brsm</i>	<i>based on recovered starting material</i>
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
<i>c</i>	Konzentration
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
cp	Cyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
d	Tag
DAG	Diaceton-D-Glukose
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIBAL-H	<i>Diisobutylaluminiumhydrid</i>
DIPEA	<i>Diisopropylethylamin</i>
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPPA	Diphenylphosphorylazid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen

dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et. al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
<i>ftp</i>	<i>freeze-pump-thaw</i> (Entgasungstechnik)
g	Gramm
gef.	gefunden
glyme	1,2-Dimethoxyethan
h	Stunde
HIPS	Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland
HMBC	<i>heteronuclear multiple-bond correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	<i>high pressure liquid chromatography</i>
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i>
HSQC	<i>heteronuclear single-quantum coherence</i>
Hz	Hertz
HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
L	Liter
LDA	Lithium <i>dis</i> opropylamin
Lit.	Literatur (Literaturvergleichsdaten)
M	molar (mol/L)
m	milli
μ	micro
Me	Methyl
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MHK	Minimale Hemm-Konzentration
MHz	Megahertz
min	Minute
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
MPLC	<i>medium pressure liquid chromatography</i>

Ms	Methansulfonyl
MTPA	α -Methoxy- α -trifluormethylphenylelessigsäure
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	<i>nuclear Overhauser effect</i>
NOESY	<i>nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
OD ₆₀₀	optische Dichte bei einer Wellenlänge von 600 nm
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonsäure
PyBox	Phenylbisoxazolin
quant.	quantitativ
R	Rest
R_f	Retentionsfaktor
<i>rac</i>	racemisch
RP	<i>reversed phase</i>
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
<i>t</i> -Bu	<i>tertiär</i> -Butyl
t_r	Retentionszeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilylg
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
Ts	Tosyl
UPLC	<i>ultra high performance liquid chromatography</i>
UV	Ultraviolett
z. B.	zum Beispiel

1.2. Vorbemerkungen

Die Nummerierung der Kohlenstoffatome der Moleküle in der vorliegenden Arbeit folgt nicht den IUPAC-Regeln, sondern orientiert sich an der Nummerierung von Carolacton (**1**) bzw. dessen Fragmenten. Die Zuordnung der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Signale im experimentellen Teil bezieht sich auf diese Nummerierung.



Das in der vorliegenden Dissertationsschrift beschriebene Lactam-Derivat von Carolacton (**1**) wird als Carolactam bezeichnet.

2. Einleitung

2.1. Naturstoffe als Leitstrukturen für die Arzneimittelforschung

Schon seit Jahrtausenden macht sich die Menschheit die therapeutische Wirkung von Naturstoffen zu Nutze.¹ So beruht die traditionelle Medizin größtenteils auf dem Einsatz natürlicher Pflanzenextrakte zur Wundheilung und Behandlung von Krankheiten. Mit fortschreitender Technologie konnten die wirksamen Bestandteile der natürlichen Extrakte isoliert und charakterisiert werden. Der Begriff Naturstoff wird heutzutage häufig als Synonym für Sekundärmetabolite verwendet. Dabei handelt es sich um Stoffwechselprodukte, die unter anderem von Pflanzen, Bakterien oder Pilzen produziert werden und, im Gegensatz zu Primärmetaboliten, zum Überleben des Organismus nicht essentiell sind. Die Funktionen von Sekundärmetaboliten sind vielfältig; sie dienen beispielsweise als Botenstoffe oder als chemisches Abwehrmittel zum Schutz vor konkurrierenden Organismen.² Die Bedeutung von Sekundärmetaboliten für die moderne Wirkstoffforschung ist spätestens seit der Entdeckung der antibiotischen Aktivität von Penicillin G (**2**) durch Alexander Fleming im Jahr 1928 ersichtlich (Abbildung 1).³

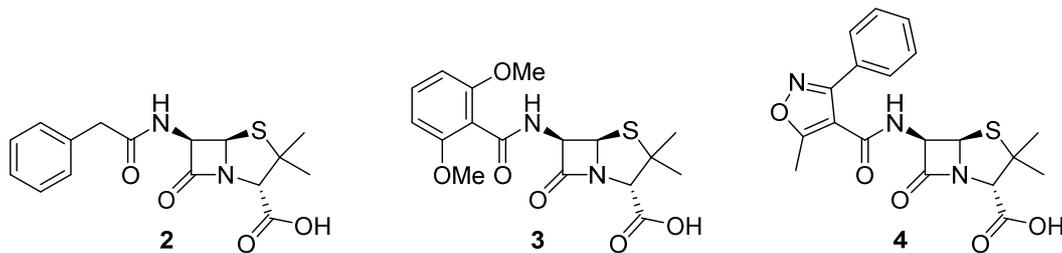


Abbildung 1: Strukturen des Naturstoffs Penicillin G (**2**) und der semisynthetischen β -Lactam-Antibiotika Methicillin (**3**) und Oxacillin (**4**).

Der aus dem Schimmelpilz *Penicillium chrysogenum* isolierte Sekundärmetabolit Penicillin G (**2**) wurde in den 1940er Jahren als erstes β -Lactam-Antibiotika eingeführt und die ursprünglich hohe Mortalitätsrate bei bakteriellen Infektionen konnte erfolgreich gesenkt werden.⁴ Im folgenden „goldenen Zeitalter“ wurde eine Vielzahl von Naturstoffen mit therapeutischer Wirkung isoliert, unter anderem die heute vielfach verwendeten Antibiotika Erythromycin A (Makrolid), Vancomycin (Glykopeptid) und Tetracyclin (Polyketid).⁵ Die Einführung der Antibiotika hat die moderne Medizin revolutioniert und Millionen von Leben gerettet.⁶ Der vermehrte Einsatz von antimikrobiellen Substanzen verursachte jedoch gleichermaßen zunehmend Probleme und bereits frühzeitig konnte die

¹ G. M. Cragg, D. J. Newmann, *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Sub.* **2013**, *1830*, 3670-3695.

² A. L. Demain, A. Fang, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **2000**, *69*, 1-39.

³ A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226-236.

⁴ 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.

⁵ J. Davies, *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* **2006**, *17*, 287-290.

⁶ I. M. Gould, A. M. Bal, *Virulence* **2013**, *4*, 185-191.

Bildung erster Resistenzen beobachtet werden. So führt beispielsweise in Penicillin-resistenten Bakterienstämmen eine hydrolytische Spaltung des β -Lactam-Rings durch eine Penicillinase zu einem Verlust der antibiotischen Wirksamkeit.⁷ Um diese Resistenzen zu bekämpfen und zusätzlich das Wirkungsspektrum zu erweitern, wurden durch chemische Modifizierungen des Naturstoffs weitere, Penicillinase-resistente, β -Lactam-Antibiotika eingeführt. Im Zuge der Evolution erwerben jedoch immer mehr Mikroorganismen Resistenzen gegen Antiinfektiva.⁸ So zeigen sich multiresistente Stämme des Gram-positiven Bakteriums *Staphylococcus aureus* zunehmend unempfindlich gegenüber den semisynthetischen β -Lactam-Antibiotika Methicillin (**3**) und Oxacillin (**4**).

Generell stellt das Auftreten von multiresistenten Keimen die Menschheit vor immense Probleme.⁹ Infektionskrankheiten sind in der heutigen Zeit die zweithäufigste Todesursache weltweit und die dritthäufigste Todesursache in Industrienationen.¹⁰ Unterdessen ist die Einführung neuer Antibiotikaklassen in den vergangenen Jahrzehnten stetig zurückgegangen.¹¹ Um die Herausforderungen in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten zu meistern, bedarf es mehrerer Ansätze. Da jeder Einsatz eines Antibiotikums unweigerlich zur Bildung von Resistenzen führt, ist zum einen die verantwortungsbewusste Anwendung unerlässlich. Zum anderen ist die Entdeckung und Entwicklung weiterer antimikrobieller Substanzen mit neuen Wirkmechanismen essentiell.¹¹ In diesem Zusammenhang sind Naturstoffe als Quelle neuer Wirkstoffe prädestiniert, da die Sekundärmetabolite Produkte ausgereifter und optimierter, evolutionärer Prozesse sind.

Das potentielle, therapeutische Anwendungsspektrum von Sekundärmetaboliten ist vielfältig und bezieht sich keinesfalls nur auf antibiotisch wirkende Substanzen. So zeigt das pflanzliche Sesquiterpen Artemisinin (**5**) Antimalaria-Aktivität gegen den multiresistenten Erreger *Plasmodium falciparum* und wird heute erfolgreich zur Bekämpfung der tropischen Infektionskrankheit eingesetzt (Abbildung 2).¹² Die Bakterienspezies *Streptomyces avermitilis* produziert hingegen Sekundärmetabolite der Avermectin-Familie und die Makrolide Avermectin B_{1a} (**6a**) und Avermectin B_{1b} (**6b**) zeigen anthelminthische Aktivität.¹³ In diesem Bezug wurde der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2015 an Youyou Tu „für ihre Entdeckungen betreffend eine neuartige Therapie für Malaria“ und an William C. Campbell und Satoshi Ōmura „für ihre Entdeckungen betreffend eine neuartige

⁷ J. Davies, D. Davies, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2010**, *74*, 417-433.

⁸ F. M. Walsh, S. G. Amyes, *Curr. Opin. Microbiol.* **2004**, *7*, 439-444.

⁹ M. Leeb, *Nature* **2004**, *431*, 892-893.

¹⁰ C. Nathan, *Nature* **2004**, *431*, 899-902.

¹¹ C. Walsh, *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 65-70.

¹² a) Y. Tu, *Nature Medicine* **2011**, *17*, 1217-1220, b) Y. Tu, M. Ni, Y. Zhong, L. Li, S. Cui, M. Zhang, X. Wang, X. Liang, *Yao Xue Xue Bao* **1981**, *16*, 366-370 (chinesische Originalpublikation).

¹³ a) J. R. Egerton, D. A. Ostlind, L. S. Blair, C. H. Eary, D. Suhayda, S. Cifelli, R. F. Riek, W. C. Campbell, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 372-378; b) R. W. Burg, B. M. Miller, E. E. Baker, J. Birnbaum, S. A. Currie, R. Hartman, Y.-I. Kong, R. L. Monaghan, G. Olson, I. Putter, J. B. Tunac, H. Wallick, E. O. Stapley, R. Oiwa, S. Ōmura, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 361-367.

Therapie für von Fadenwürmern verursachten Infektionen“ verliehen.¹⁴ Diese Auszeichnung unterstreicht die Bedeutung von Naturstoffen für die Wirkstoffforschung auch lange nach dem „goldenen Zeitalter“.¹⁵

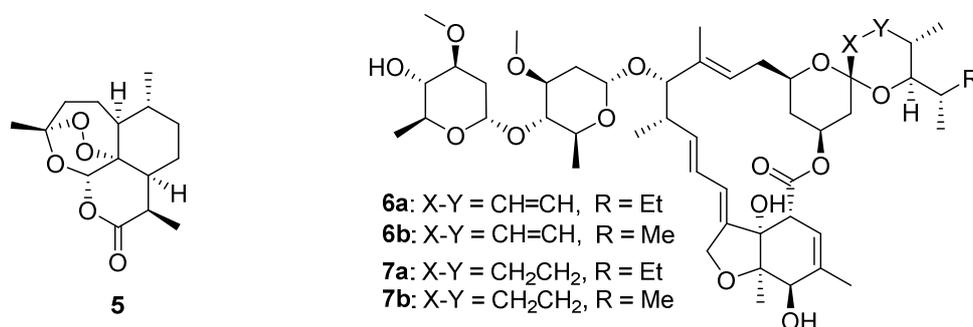


Abbildung 2: Strukturen von Artemisinin (**5**), Avermectin B_{1a} (**6a**), Avermectin B_{1b} (**6b**) und der semisynthetischen Analoga **7a** und **7b**.

Wie bereits am Beispiel der β -Lactam-Antibiotika erläutert, besteht, neben der Isolierung von Sekundärmetaboliten als Quelle neuer Wirkstoffe, eine weitere Strategie in der chemischen Modifizierung bereits bekannter, biologisch aktiver Naturstoffe, um die Bildung von Resistenzen zu bekämpfen, die Aktivität zu erhöhen oder das Wirkungsspektrum zu erweitern. Der Naturstoff dient somit als Leitstruktur für weitere Wirkstoffe.¹⁶ So konnten beispielsweise Avermectin B_{1a} (**6a**) und Avermectin B_{1b} (**6b**) durch selektive Hydrierung der *cis*-Doppelbindung in die semisynthetischen Analoga **7a** und **7b** überführt werden, welche als Breitband-Antiparasitikum unter dem Namen Ivermectin eingesetzt werden (Abbildung 2).¹⁷

Die Entwicklung eines neuen Wirkstoffs setzt dabei eine detaillierte Analyse der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen voraus. Ein nützliches Werkzeug ist dabei die Total- und Semisynthese von Naturstoff-Derivaten, um das Pharmakophor zu bestimmen und den potentiellen Wirkstoff zu optimieren. Im Falle von Epothilon B (**8**) konnte durch einen Austausch der Lacton-Einheit gegen eine Lactam-Funktionalität Ixabepilon (**9**) erhalten werden (Abbildung 3).¹⁸ Im Vergleich mit dem Naturstoff weist Ixabepilon (**9**) eine erhöhte metabolische Stabilität und eine verringerte Toxizität bei annähernd gleichbleibender Aktivität auf und wird seit 2007 unter dem Namen Ixempra[®] von der Firma Bristol-Myers Squibb vermarktet und zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt.¹⁹

¹⁴ The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014. Web. 28 Jun 2017. <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/>

¹⁵ a) B. Shen, *Cell* **2015**, *163*, 1297-1300; b) J. H. McKerrow, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1610-1611.

¹⁶ P. M. Wright, I. B. Seiple, A. G. Myers, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8984-9014; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8840-8869.

¹⁷ W. C. Campbell, M. H. Fisher, E. O. Stapley, G. Albers-Schönberg, T. A. Jacob, *Science* **1983**, *221*, 823-828.

¹⁸ R. M. Borzilleri, X. Zheng, R. J. Schmidt, J. A. Johnson, S.-H. Kim, J. D. DiMarco, C. R. Fairchild, J. Z. Gougoutas, F. Y. F. Lee, B. H. Long, G. D. Vite, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8890-8897.

¹⁹ D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325-2333.

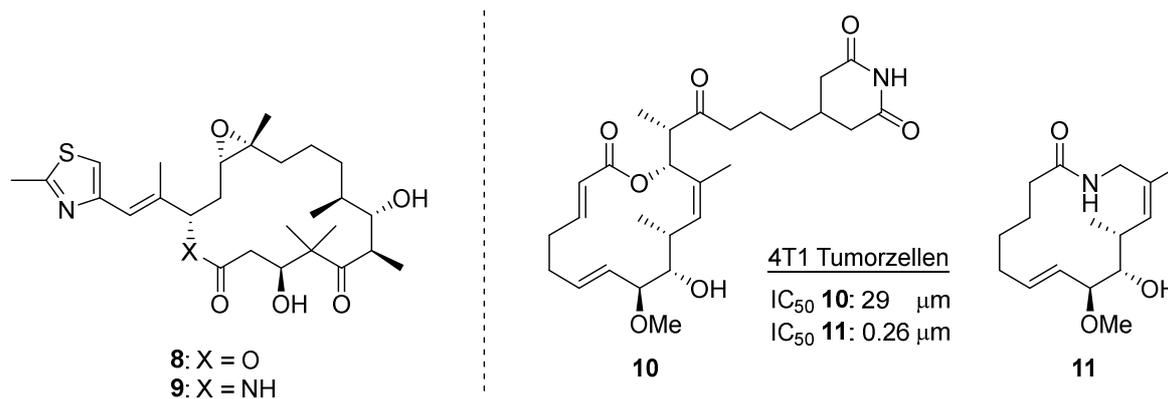


Abbildung 3: Strukturen der Naturstoffe Epothilon B (**8**) und Migrastatin (**10**) sowie der hochaktiven, synthetischen Analoga Ixabepilone (**9**) und Lactam **11**.

Ixabepilone (**9**) gilt als Paradebeispiel für ein Naturstoff-Derivat, dessen Wirkung durch die Implementierung einer Lactam-Einheit optimiert wurde und dient seither als Inspiration für zahlreiche weitere Lactam-modifizierte Makrolide.²⁰ So zeigt beispielsweise der Naturstoff Migrastatin (**10**) Aktivität gegen 4T1-Brustkrebszellen. Durch Vereinfachung der Struktur und Austausch der Lacton- gegen eine Lactamfunktion wurde das Derivat **11** totalsynthetisch hergestellt, dessen biologische Aktivität im Vergleich zum Naturstoff deutlich erhöht ist (Abbildung 3).²¹

Der Naturstoff Epothilon B (**8**) wurde ursprünglich aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert.²² Myxobakterien sind Gram-negative, stäbchenförmige Bodenbakterien und produzieren eine Vielzahl biologisch aktiver Sekundärmetabolite²³ wie das antibiotisch wirkende Disciformycin B (**12**)²⁴ oder den Hepatitis-C-Virus-Inhibitor Noricumazol A (**13**) (Abbildung 4).²⁵

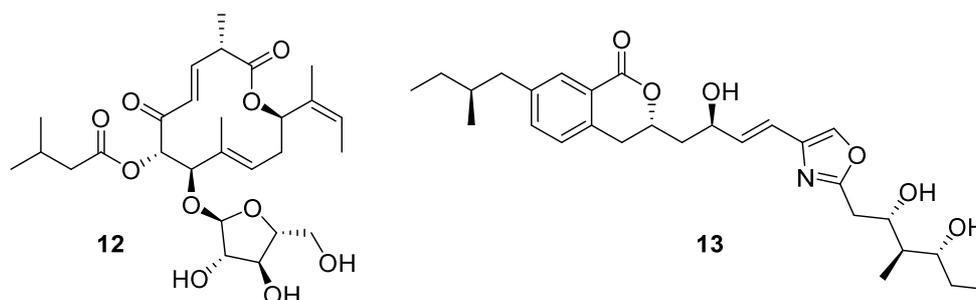


Abbildung 4: Strukturen der Sekundärmetabolite Disciformycin B (**12**) und Noricumazol A (**13**).

²⁰ H. M. Hügel, A. T. Smith, M. A. Rizzacasa, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11301-11316.

²¹ N. Lecomte, J. T. Njardarson, P. Nagorny, G. Yang, R. Downey, O. Ouerfelli, M. A. S. Moore, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 15074-15078.

²² G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671-1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567-1569.

²³ a) H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149-156.; b) T. F. Schäberle, F. Lohr, A. Schmitz, G. M. König, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 953-972.

²⁴ F. Surup, K. Viehrig, K. I. Mohr, J. Herrmann, R. Jansen, R. Müller, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13806-13809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13588-13591.

²⁵ J. Barbier, R. Jansen, H. Irschik, S. Benson, K. Gerth, B. Böhlendorf, G. Höfle, H. Reichenbach, J. Wegner, C. Zeilinger, A. Kirschning, R. Müller, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1282-1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1256-1260.

2.2. Biofilme

2.2.1 Definition

Biofilme sind Oberflächen-assoziierte Kolonien von Mikroorganismen, die von einer extrazellulären, polymeren Matrix umschlossen sind.²⁶ Diese besteht hauptsächlich aus eigenproduzierten Proteinen, Lipiden, Nukleinsäuren und Polysacchariden, welche die Nahrungsversorgung der Zellen und somit das Zellwachstum innerhalb des Biofilms begünstigen. Darüber hinaus bietet die Biofilmmatrix den Mikroorganismen Schutz gegenüber äußeren Umwelteinflüssen wie Temperatur- und pH-Wert-Schwankungen. Studien haben zudem ergeben, dass Bakterien innerhalb eines Biofilms bis zu 1000fach weniger anfällig gegenüber Antibiotika sind als in ihrer planktonischen Form.²⁷ Auf Grund der erhöhten Resistenzen stellen Biofilm-assoziierte Infektionen ein ernst zu nehmendes Problem in der heutigen Medizin dar.²⁸

2.2.2 Bildung

Biofilme können von nahezu allen Bakterienarten ausgebildet werden²⁹ und wachsen sowohl auf natürlichem Gewebe als auch auf abiotischen Oberflächen. Die Bildung von Biofilmen lässt sich vereinfacht in fünf Phasen einteilen (Abbildung 5).³⁰

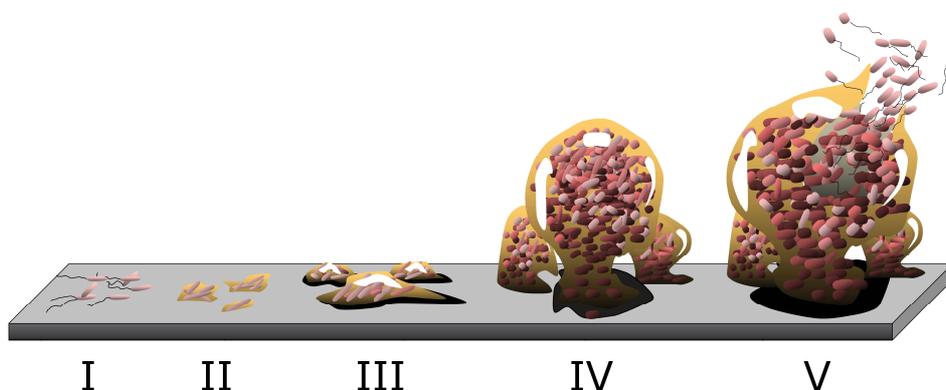


Abbildung 5: Die verschiedenen Phasen der Biofilmbildung. (Originalbild wurde verändert)³⁰

In der Induktionsphase (I, II) lagern sich Mikroorganismen (z. B. Bakterien) zunächst reversibel an einer Oberfläche an (I). Diese erste Besiedlung der Oberfläche begünstigt die irreversible Adhäsion von weiteren Zellen (II). In der folgenden Wachstumsphase (III, IV) bildet sich die dreidimensionale Struktur des Biofilms aus (III) und das Volumen des Biofilms nimmt durch Zellwachstum und

²⁶ R. M. Donlan, J. W. Costerton, *Clin. Microbiol. Rev.* **2002**, *15*, 167-193.

²⁷ a) H. Ceri, M. E. Olson, C. Stremick, R. R. Read, D. Morck, A. Buret, *J. Clin. Microbiol.* **1999**, *37*, 1771-1776; b) P. S. Stewart, J. W. Costerton, *Lancet* **2001**, *358*, 135-138.

²⁸ J. W. Costerton, P. S. Stewart, E. P. Greenberg, *Science* **1999**, *284*, 1318-1322.

²⁹ J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 343-369.

³⁰ D. Monroe, *PLoS Biol.* **2007**, *5*, e307.

Produktion der extrazellulären, polymeren Substanzen zu (IV). In der abschließenden Dispersionsphase (V) hat sich ein Gleichgewicht zwischen Wachstum und Abbau des Biofilms eingestellt. Zellen können den Biofilm verlassen und weitere Oberflächen besiedeln.³¹

Damit sich ein Biofilm ausbilden kann, ist eine ausgeprägte Zell-Zell-Kommunikation erforderlich.²⁹ Eine Möglichkeit zur Kommunikation zwischen den Bakterien besteht in der Produktion, der Aussendung und der Detektion von Signalmolekülen, sogenannten *Autoinducern*. Dieser Kommunikationsprozess wird als *quorum sensing* bezeichnet.³² Die Anzahl der Signalmoleküle ist dabei proportional zur Bakterienpopulation.³³ *Quorum sensing* dient den Bakterien somit unter anderem zur Messung der Populationsdichte. Sobald eine bestimmte Bakterienpopulation erreicht ist, führt die Bindung der *Autoinducer* an die Rezeptoren zu einer Veränderung der Genexpression der Bakterien. In Folge dessen wird die Produktion der für die Biofilmmatrix benötigten, extrazellulären, polymeren Substanzen angeregt. Darüber hinaus steuert *quorum sensing* eine Vielzahl biologischer Prozesse, wie die Nährstoffversorgung innerhalb des Biofilms, die Sporulation, die Kompetenz-Entwicklung zur DNA-Aufnahme oder Virulenzfaktoren.³⁴ Auf Grund dieser ausgeprägten Zell-Zell-Kommunikation weisen Biofilme deutliche, phänotypische Unterschiede gegenüber planktonischen Bakterien auf.

Die *quorum sensing*-Systeme in Bakterien lassen sich in verschiedene Klassen einordnen. Gram-negative Bakterien kommunizieren typischerweise über die Aussendung von *N*-Acyl-L-Homoserin-Lactonen **14** (AHL) als Signalmoleküle (Abbildung 6).²⁹ Die Natur der Acylseitenkette ist dabei speziesspezifisch. Gram-positive Bakterien verwenden häufig Oligopeptide (*autoinducing peptide*, AIP) als *Autoinducer*.³² Diese Peptide bestehen typischerweise aus 5-25 Aminosäuren und sind ebenfalls artenspezifisch. Ein weiteres Signalmolekül in *quorum sensing*-Systemen ist der als *Autoinducer-2* (AI-2) bezeichnete Furanosyl-borat-diester **15**. AI-2 wird sowohl von Gram-positiven als auch Gram-negativen Bakterien zur Zell-Zell-Kommunikation verwendet und ist der einzig bekannte, nicht-speziesspezifische *Autoinducer*. Dieser dient in heterogenen Biofilmen zur Zell-Zell-Kommunikation zwischen verschiedenen Bakterienspezies.³³

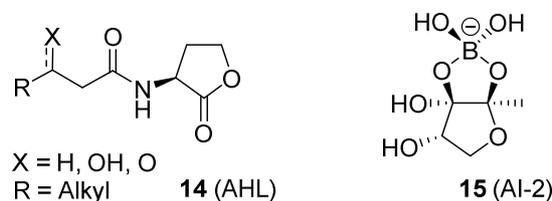


Abbildung 6: Allgemeine Struktur von AHL als *Autoinducer* in *quorum sensing*-Systemen Gram-negativer Bakterien und Struktur des *Autoinducers* AI-2.

³¹ L. Hall-Stoodley, J. W. Costerton, P. Stoodley, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 95-108.

³² Y.-H. Li, X. Tian, *Sensors* **2012**, *12*, 2519-2538.

³³ M. E. Taga, B. L. Bassler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 14549-14554.

³⁴ C. D. Nadell, J. B. Xavier, S. A. Levin, K. R. Foster, *PLoS Biol.* **2008**, *6*, e14.

2.2.3 Behandlung

Bakterielle Biofilme können auf einer Vielzahl von Oberflächen gebildet werden und stellen auf Grund ihrer erhöhten Resistenz aus medizinischer Sicht ein großes Problem dar. Es wird angenommen, dass etwa 80 % der Infektionen im menschlichen Körper durch Biofilme verursacht werden.³⁵ Diese Problematik spielt insbesondere in der Medizintechnik eine entscheidende Rolle, da sich Mikroorganismen auch auf Kathetern, Herzschrittmachern oder Implantaten ansiedeln und Biofilmgemeinschaften ausbilden können.²⁶ Die in der Folge entstehenden Entzündungsreaktionen können zu einem Funktionsverlust des Implantats und somit zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

Eine Möglichkeit zur Vermeidung von Biofilm-assoziierten Infektionen besteht in der Prävention der Biofilmbildung. Dies kann zum einen durch den frühzeitigen Einsatz von Antibiotika geschehen, solange der Biofilm noch nicht vollständig ausgereift ist.³⁶ Zum anderen können Oberflächen physisch und biochemisch modifiziert werden, um die Adhäsion von Mikroorganismen zu erschweren.³⁷

Ein weiterer Ansatz besteht in der Behandlung von Biofilmen mit Naturstoffen oder niedermolekularen Verbindungen (*small molecules*). Der marine Naturstoff Bromoageliferin (**16**) zeigt Antibiofilm-Aktivität gegen das Gram-negative Bakterium *Rhodospirillum salexigens*.³⁸ Im Zuge von Untersuchungen zur Struktur-Aktivitätsbeziehung konnte die 2-Aminoimidazol-Einheit als Pharmakophor identifiziert werden. Die vereinfachten, synthetischen Derivate **17a** und **17b** zeigen ebenfalls biologische Aktivität gegen Biofilme des artverwandten Bakteriums *Pseudomonas aeruginosa* (Abbildung 7).³⁹

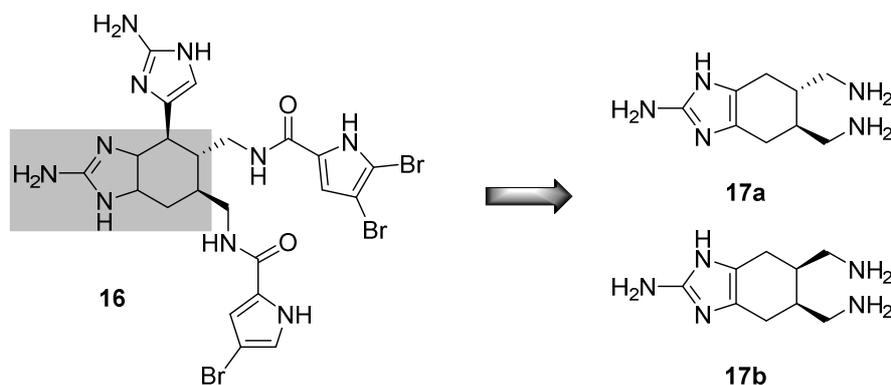


Abbildung 7: Bromoageliferin (**16**) und vereinfachte Derivate **17a** und **17b** als natürliche bzw. synthetische Biofilminhibitoren.

³⁵ D. Davies, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 114-122.

³⁶ N. Høiby, O. Ciofu, H. K. Johansen, Z.-j. Song, C. Moser, P. Ø. Jensen, S. Molin, M. Givskov, T. Tolker-Nielsen, T. Bjarnsholt, *Int. J. Oral Sci.* **2011**, *3*, 55-65.

³⁷ K. Bazaka, M. V. Jacob, R. J. Crawford, E. P. Ivanova, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, *95*, 299-311.

³⁸ A. Yamada, H. Kitamura, K. Yamaguchi, S. Fukuzawa, C. Kamijima, K. Yazawa, M. Kuramoto, G.-Y.-S. Wang, Y. Fujitani, D. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 3061-3069

³⁹ R. W. Huisgen III, J. J. Richards, G. Parise, T. E. Ballard, W. Zheng, R. Deora, C. Melander, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6966-6967.

Wenngleich der genaue Wirkmechanismus noch nicht bekannt ist, hat sich die 2-Aminoimidazol-Einheit als Leitstruktur für die Entwicklung einer Vielzahl von Biofilminhibitoren für Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien entwickelt.⁴⁰

Ein besonders interessanter Ansatz besteht in der Behandlung von Biofilmen mit chemischen Substanzen, die das *quorum sensing*-System der Bakterien stören. Dieser Prozess wird als *quorum quenching* bezeichnet und eignet sich je nach Wirkmechanismus sowohl zur Prävention als auch zur Bekämpfung ausgereifter Biofilme.⁴¹ Im Falle Gram-negativer Bakterien besteht die Möglichkeit, die biofilmbildenden Bakterien mit synthetischen Analoga des *Autoinducers* AHL zu behandeln. Diese konkurrieren mit den natürlichen AHL um die Protein-Rezeptoren und beeinflussen somit direkt das *quorum sensing*-System.⁴² Darüber hinaus weisen auch einige Naturstoffe die Eigenschaft auf, die Bildung von Biofilmen durch *quorum quenching* zu hemmen. Das pflanzliche Auxin 3-Indolylacetonitril (**18**) inhibiert Biofilme der Bakterien *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* durch eine Störung der *quorum sensing*-Systeme.⁴³ Ein weiteres Beispiel ist das Phytoalexin Resveratrol (**19**), welches ebenfalls die Zell-Zell-Kommunikation Gram-negativer Bakterien durch *quorum quenching* beeinflusst und die Biofilm-Bildung inhibiert.⁴⁴

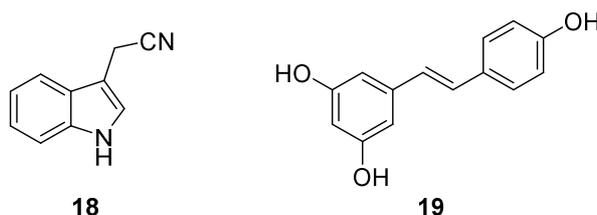


Abbildung 8: Pflanzliche Biofilminhibitoren, dessen Wirkmechanismus auf *quorum-quenching* beruht.

Auf Grund der Brisanz von Biofilm-assoziierten Infektionen ist die Isolierung, die Strukturaufklärung und die Synthese von weiteren Biofilminhibitoren mit spezifischen Wirkmechanismen ein erstrebenswertes Ziel. Die Bekämpfung von Biofilmen durch Inhibition des *quorum sensing*-Systems ist dabei von besonderem Interesse, da dieser Wirkmechanismus in das Kommunikationssystem der Bakterien eingreift und nicht die Bakterien an sich abtötet. Es wird vermutet, dass somit die Entwicklung von Resistenzen weniger schnell auftritt.⁴⁵

⁴⁰ a) R. Frei, A. S. Breitbach, H. E. Blackwell, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5316-5319; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5226-5229; b) S. A. Rogers, R. W. Huisgens III, C. Melander, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9868-9869.

⁴¹ C. Grandclément, M. Tannières, S. Moréra, Y. Dessaux, D. Faure, *FEMS Microbiol. Rev.* **2016**, *40*, 86-116.

⁴² G. D. Geske, J. C. O'Neill, H. E. Blackwell, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1432-1447.

⁴³ J.-H. Lee, M. H. Cho, J. Lee, *Environ. Microbiol.* **2011**, *13*, 62-73.

⁴⁴ a) L. Fulghesu, C. Giallorenzo, D. Savoia, *J. Chemother.* **2007**, *19*, 388-391; b) J.-H. Lee, H. S. Cho, S. W. Joo, S. C. Regmi, J.-A. Kim, C.-M. Ryu, S. Y. Ryu, M. H. Cho, J. Lee, *Biofouling* **2013**, *29*, 1189-1203.

⁴⁵ N. Rabin, Y. Zheng, C. Opoku-Temeng, Y. Du, E. Bonsu, H. O. Sintim, *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 647-671.

2.3. Carolacton

Carolacton (**1**) wurde erstmals 1988 im Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig im Zuge von Bioaktivitätstests in einem Extrakt des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* So ce960 entdeckt.⁴⁶ Der polyketidische Naturstoff zeichnet sich durch eine Reihe interessanter Strukturmerkmale aus. Neben acht stereogenen Zentren, einem 12-gliedrigen Makrolacton-Ring und zwei *trans*-konfigurierten Doppelbindungen besitzt Carolacton (**1**) eine doppelt α -chirale Ketofunktion, eine 1,2-Dioleinheit sowie eine freie Carboxylgruppe (Abbildung 9). Die planare Struktur von Carolacton (**1**) wurde 2002 von dem japanischen Nahrungsmittelkonzern Ajinomoto Co., Inc. patentiert.⁴⁷ Der Biosyntheseweg des Naturstoffs wurde bisher nicht publiziert.

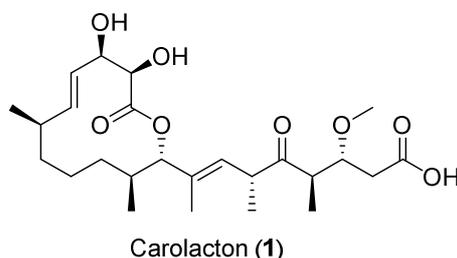


Abbildung 9: Struktur von Carolacton (**1**).

Im Folgenden soll die Isolierung, die Strukturaufklärung und die biologische Aktivität von Carolacton (**1**) sowie von bereits bekannten Carolacton-Derivaten genauer beschrieben werden.

2.3.1 Isolierung

Die Isolierung des Sekundärmetaboliten erfolgte durch eine Großfermentation unter Zugabe des Adsorberharz Amberlite XAD 16 am HZI Braunschweig. Nach Filtration der Fermentationsbrühe wurde das Harz zunächst zur Abtrennung der Zellen mit Wasser gewaschen. Polare Bestandteile wurden mit einem Methanol/Wasser-Gemisch entfernt. Nach Elution mit Methanol wurden stark unpolare Bestandteile durch Extraktion mit *n*-Hexan abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohextrakt anschließend durch Gel-Permeations-Chromatographie und RP-MPLC gereinigt, um Carolacton (**1**) zu erhalten (Abbildung 10)⁴⁸

⁴⁶ G. Höfle, *Scientific Annual Report of the GBF* (Ed.: H.-J. Walsdorff), **1998**, p. 101.

⁴⁷ M. Hara, T. Iizuka, R. Fudou, S. Yamanaka, M. Ojika, Y. Suzuki, Y. Sakagami, WO 02/099113, **2002** [AN 138:13531 CA].

⁴⁸ R. Jansen, H. Irschik, V. Huch, D. Schummer, H. Steinmetz, M. Bock, T. Schmidt, A. Kirschning, R. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1284-1289.

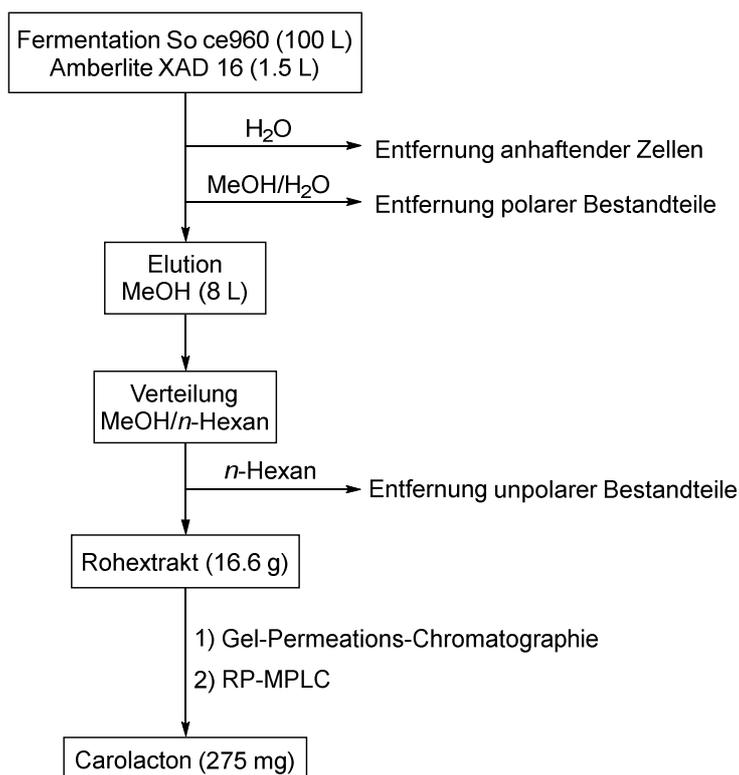


Abbildung 10: Isolierung und Reinigung von Carolacton (1) aus einer Fermentation von *Sorangium cellulosum* So ce960.

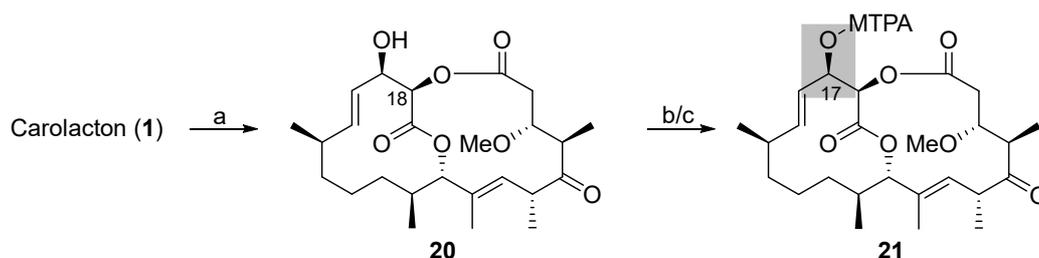
2.3.2 Strukturaufklärung

Die Struktur von Carolacton (1) konnte mit Hilfe verschiedener spektroskopischer Methoden aufgeklärt werden.⁴⁸ Zunächst wurden durch hochaufgelöste Massenspektrometrie mögliche Summenformeln errechnet und die molekulare Zusammensetzung $C_{25}H_{40}O_8$ mit NMR-spektroskopischen Daten verglichen. Die Analyse eines IR-Spektrums im Zusammenspiel mit einem ^{13}C -NMR-Spektrum deutete auf das Vorhandensein einer Ketogruppe sowie eine Ester- oder Lactonfunktion hin. Mit Hilfe zweidimensionaler NMR-Korrelationsspektroskopie konnte schließlich die Konstitution des Polyketids bestimmt werden.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Carolacton (1) erfolgte von Schmidt⁴⁹ im Arbeitskreis Kirschning in Zusammenarbeit mit dem HZI Braunschweig.⁴⁸ Schmidt konnte zeigen, dass sich Carolacton (1) durch selektive Makrolactonisierung in den Bizyklus 20 überführen lässt (Schema 1). Dies ermöglichte die Mosher-Veresterung der verbliebenen freien Hydroxygruppe an C17. Durch anschließende Analyse der 1H -NMR-Spektren der Mosher-Ester 21 konnte die absolute Konfiguration dieses stereogenen Zentrums bestimmt werden.⁵⁰

⁴⁹ T. Schmidt, *Diplomarbeit*, Leibniz Universität Hannover, 2009.

⁵⁰ Das Prinzip der Mosher-Ester-Analyse zur Bestimmung der absoluten Konfiguration stereogener Zentren wird in Kapitel 4.11 ausführlich erläutert.



Schema 1: Bildung des Bicyklus **20** sowie des Mosher-Esters **21** zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an C17. Reaktionsbedingungen: a) 4-Brombenzoylchlorid, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, -10 °C, 2.5 h, 71 %; b) (*R*)-MTPA-Cl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 30 °C, 23 h, 89 %; c) (*S*)-MTPA-Cl, Pyridin, RT→ 36 °C, 24 h, 21 % (97 % brsm).

Die Bildung des Bicyklus **20** bot darüber hinaus noch einen weiteren Vorteil. Durch den zusätzlichen 13-gliedrigen Lacton-Ring wurde eine rigidere Molekülstruktur erhalten, welche durch ergänzende NMR-Experimente im Zusammenspiel mit molekularen Modellierungsexperimenten den Erhalt weiterer Informationen über die Konfigurationen der verbliebenen stereogenen Zentren ermöglichte. Ursprünglich wurden energieminierten Strukturen verschiedener Isomere des 12-gliedrigen Lacton-Rings von Carolacton (**1**) berechnet und die erhaltenen Konformere mit den winkelabhängigen Kopplungskonstanten des ¹H-NMR-Spektrums verglichen. Dadurch konnten erste Informationen über die mögliche relative Konformation der stereogenen Zentren innerhalb des 12-gliedrigen Lacton-Rings erhalten werden. Die Bildung des Bicyklus **20** ermöglichte durch molekulare Modellierungen anschließend auch den Vergleich der Kopplungskonstanten der Seitenkette mit energieminierten Konformeren. Darüber hinaus wurde ein NOESY-Spektrum von **20** angefertigt und die abstandsabhängigen Kontakte mit den Ergebnissen der molekularen Berechnungen verglichen. Insgesamt lieferte die Analyse dieser Daten starke Hinweise auf die in Abbildung 11 dargestellte absolute Konfiguration.

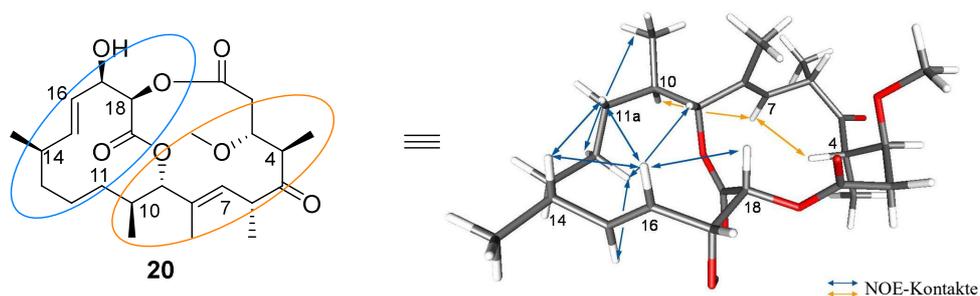


Abbildung 11: Energieminimierte Struktur von **20**. Die beobachteten NOE-Kontakte innerhalb der Domänen sind durch Pfeile gekennzeichnet.⁵¹ Dargestellt ist das Isomer, welches in Bezug auf die winkelabhängigen Kopplungskonstanten und NOE-Kontakte die höchste Übereinstimmung zeigte.

⁵¹ Die Grafik wurde entnommen aus: R. Jansen, H. Irschik, V. Huch, D. Schummer, H. Steinmetz, M. Bock, T. Schmidt, A. Kirschning, R. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1284-1289. Die kolorierte Fassung wurde vom Autor (T. Schmidt) zur Verfügung gestellt.

Durch eine Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von Carolacton (**1**) konnte die absolute Konfiguration schließlich verifiziert werden. Die Kristallstruktur zeigte dabei eine hohe Übereinstimmung mit der berechneten, energieminierten Konformation. In der vorliegenden Dissertationsschrift wird ebenfalls eine Kombination aus molekularen Modellierungsexperimenten und verschiedenen NMR-Techniken beschrieben, um Informationen über die mögliche Konformation und Konfiguration der Zielmoleküle zu erhalten.

2.3.3 Biologische Aktivität

Carolacton (**1**) zeigte in einem ersten Screening antibiotische Aktivität gegen *Escherichia coli* Stamm tolC.⁴⁶ (Tabelle 1, Eintrag 1). Dieser Stamm zeichnet sich durch eine Veränderung des tolC Proteins in der äußeren Membran aus und ist besonders sensitiv gegenüber Antibiotika.⁵² Darüber hinaus konnte eine moderate antifungale Aktivität gegen die Organismen *Pythium debaryanum*, *Sclerotinia sclerotiorum* und *Aspergillus niger* beobachtet werden (Eintrag 2-4).⁴⁸ Die Zytotoxizität von Carolacton (**1**) wurde im Hinblick auf die Zellproliferation der Maus-Fibroblasten-Zelllinie L929 untersucht. Nach 18 Stunden Inkubationszeit konnte keine Inhibierung der metabolischen Aktivität festgestellt werden.⁵³

Tabelle 1: Antibiotische und antifungale Aktivität von Carolacton (**1**).⁴⁸

#	Organismus	MHK [$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$]
1	<i>Escherichia coli</i> tolC	0.06
2	<i>Pythium debaryanum</i>	16
3	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	20
4	<i>Aspergillus niger</i>	20
5	<i>Escherichia coli</i> , W	>40
6	<i>Micrococcus luteus</i>	>40
7	<i>Staphylococcus aureus</i>	>40
8	<i>Mucor hiemalis</i>	>40
9	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	>40
10	<i>Rhodotorula glutinis</i>	>40

In einem weiteren Screening wurde festgestellt, dass Carolacton (**1**) Biofilme des Bakteriums *Streptococcus mutans* inhibiert.^{53,54} Bereits eine geringe Konzentration von 10 nM führt zu einem Tod

⁵² A. Sharff, C. Fanutti, J. Shi, C. Calladine, B. Luisi, *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 5011-5026.

⁵³ B. Kunze, M. Reck, A. Dötsch, A. Lemme, D. Schummer, H. Irschik, H. Steinmetz, I. Wagner-Döbler, *BMC Microbiology* **2010**, *10*, 199.

⁵⁴ B. Kunze, I. Wagner-Döbler, H. Irschik, H. Steinmetz (HZI), WO **2009/030773 A1**, **2009**.

von 35% der Zellen innerhalb des Biofilms. Im Konzentrationsbereich von 53 nM bis 53 µM beträgt die Schädigung des Biofilms annähernd konstant 60%.

Streptococcus mutans zählt zu den Gram-positiven, fakultativ anaeroben Bakterien und ist Bestandteil des Zahnbelags (Plaque), einer komplexen Biofilmgemeinschaft aus über 500 Mikroorganismen.⁵⁵ Das Bakterium metabolisiert Kohlenhydrate zu Milchsäure, in dessen Folge der pH-Wert auf etwa 3.5 abfällt. Dies hat eine Demineralisierung des Zahnschmelzes zur Folge und führt letztendlich zu Karies.⁵⁶ *Streptococcus mutans* gilt als Hauptpathogen für Zahnkaries⁵⁷ und kann zudem Entzündungen der Herzinnenhaut (Endokarditis) verursachen.⁵⁸

Studien am HZI Braunschweig haben gezeigt, dass Carolacton (**1**) auch auf weitere Bakterien innerhalb der Mundhöhle wirkt.⁵⁹ Ein Behandlung von Biofilmen der Gram-positiven Bakterien *Streptococcus gordonii* und *Streptococcus oralis* sowie des Gram-negativen Bakteriums *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* führte zu einer Verlängerung der Zellen innerhalb des Biofilms. Im Falle von *Streptococcus oralis* konnte zudem eine Hemmung des Biofilmwachstums beobachtet werden.

Neben dieser besonderen Eigenschaft als Biofilminhibitor zeigt Carolacton (**1**) eine antibiotische Aktivität gegen planktonische Kulturen von *Streptococcus pneumoniae*.⁶⁰ Die auch als Pneumokokken bezeichneten, Gram-positiven Bakterien besiedeln die Schleimhäute des Nasenrachens und gelten als Verursacher für Lungenentzündungen (Pneumonie), Hirnhautentzündungen (Meningitis) und Entzündungen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis).⁶¹

Infektionen durch Pneumokokken führen jährlich allein in der Vereinigten Staaten zu etwa 500.000 Krankenhausaufenthalten und 22.000 Todesfällen⁶² und stellen auf Grund sich entwickelnder Multiresistenzen insbesondere für Säuglinge und Kleinkinder eine ernst zu nehmende Gefahr dar.⁶³

⁵⁵ B. J. Paster, S. K. Boches, J. L. Galvin, R. E. Ericson, C. N. Lau, V. A. Levanos, A. Sahasrabudhe, F. E. Dewhirst, *J. Bacteriol.* **2001**, *183*, 3770-3783.

⁵⁶ W. J. Loesche, *Microbiol. Rev.* **1986**, *50*, 353-380.

⁵⁷ D. Ajdić, W. M. McShan, R. E. McLaughlin, G. Savić, J. Chang, M. B. Carson, C. Primeaux, R. Tian, S. Kenton, H. Jia, S. Lin, Y. Qian, S. Li, H. Zhu, F. Najjar, H. Lai, J. White, B. A. Roe, J. J. Ferretti, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 14434-14439.

⁵⁸ T. J. Mitchell, *Nat Rev Microbiol.* **2003**, *1*, 219-230.

⁵⁹ N. Stumpp, P. Premnath, T. Schmidt, J. Ammermann, G. Dräger, M. Reck, R. Jansen, M. Stiesch, I. Wagner-Döbler, A. Kirschning, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5765-5774.

⁶⁰ J. Donner, M. Reck, S. Bergmann, A. Kirschning, R. Müller, I. Wagner-Döbler, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 29677.

⁶¹ G. Regev-Yochay, M. Raz, R. Dagan, N. Porat, B. Shainberg, E. Pinco, N. Keller, E. Runbinstein, *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 632-639.

⁶² S. S. Huang, K. M. Johnson, G. T. Ray, P. Wroe, T. A. Lieu, M. R. Moore, E. R. Zell, J. A. Linder, C. G. Grijalva, J. P. Metlay, J. A. Finkelstein, *Vaccine* **2011**, *29*, 3398-3412.

⁶³ C. G. Whitney, M. M. Farley, J. Hadler, L. H. Harrison, C. Lexau, A. Reingold, L. Lefkowitz, P. C. Cieslak, M. Cetron, E. R. Zell, J. H. Jorgenson, A. Schuchat, *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 1917-1924.

Die Infektionen sind dabei hauptsächlich auf besonders antibiotikaresistente Stämme des Serotyps 19A zurückzuführen.⁶⁴

Die antibiotische Aktivität von Carolacton (**1**) wurde gegen den Stamm TIGR4 (Serotyp 4) sowie gegen verschiedene, klinische Isolate des Serotyps 19A getestet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Antibiotische Aktivität von Carolacton (**1**) gegen verschiedene Stämme von *Streptococcus pneumoniae*.⁶⁰

#	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Stamm	MHK [$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$]
1	TIGR4	0.06
2	Sp49	≤ 0.03
3	Sp61	64
4	Sp64	64

Carolacton (**1**) inhibiert das Wachstum von planktonischen Kulturen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae* TIGR4 sehr effektiv und wirkt bakterizid (Tabelle 2, Eintrag 1). Darüber hinaus wurde die antibiotische Aktivität von Carolacton (**1**) auf die klinischen Isolate Sp49, Sp61 und Sp64 des Serotyps 19A untersucht. Diese Stämme unterscheiden sich in ihrer Anfälligkeit gegenüber klassischen Antibiotika. Interessanterweise wirkt Carolacton (**1**) hocheffektiv gegenüber Sp49, einem Stamm, welcher Resistenzen gegenüber dem Antibiotikum Oxacillin (**4**) und der Antibiotikakombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol aufweist (Tabelle 2, Eintrag 2). Zudem inhibiert Carolacton (**1**) in geringerem Ausmaß das bakterielle Wachstum der multiresistenten (\geq fünf Antibiotikaklassen) Stämme Sp61 und Sp64 (Tabelle 2, Eintrag 3 und 4).

Diese Ergebnisse zeigen das mögliche Potential des Naturstoffs zur Behandlung von Pneumokokken-Infektionen. Die zusätzliche Eigenschaft als Biofilm-Inhibitor machen Carolacton (**1**) zu einer hochinteressanten biologisch aktiven Verbindung.

⁶⁴ a) J. C. McNeil, K. G. Hulten, E. O. Mason, S. L. Kaplan, *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2009**, 28, 766-768.; b) L. J. Ricketson, O. G. Vanderkooi, M. L. Wood, J. Leal, J. D. Kellner, *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* **2014**, 25, e71-e75.

2.3.4 Biologische Aktivität bekannter Carolacton-Derivate

Carolacton (**1**) wurde erstmals 2012 von Schmidt in der Arbeitsgruppe Kirschning synthetisiert.^{65,66,67} Im Verlauf der Synthese sowie der vorangegangenen Strukturaufklärung konnten bereits einige Carolacton-Derivate erhalten werden (Abbildung 12).

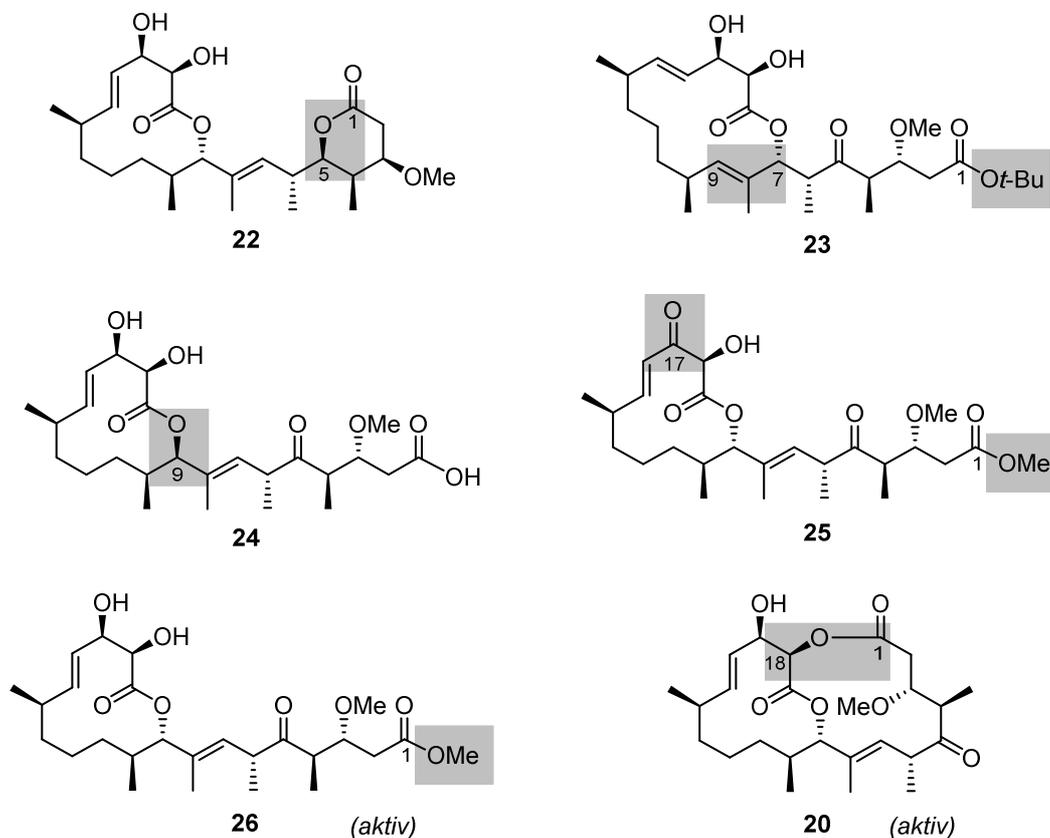


Abbildung 12: Strukturen des bisher bekannten Carolacton-Derivate. Der Vermerk „aktiv“ bezieht sich auf die Inhibierung von *Streptococcus mutans*-Biofilme.

Die in Abbildung 12 dargestellten Carolacton-Analoga wurden auf ihre biologische Aktivität untersucht, um erste Erkenntnisse über die Struktur-Wirkungsbeziehungen zu erhalten. Die Derivate **22** und **23** resultierten ursprünglich aus Nebenprodukten der ersten Totalsynthese von Carolacton (**1**).⁶⁶ Die Verbindung **22** zeichnet sich durch eine zusätzliche 6-Ring-Lactoneinheit aus, während **23** einen erweiterten, 14-gliedrigen Makrozyklus und einen *tert*-Butylester aufweist. Das Derivat 9-*epi*-Carolacton **24** wurde von Schmidt gezielt synthetisiert, um den Einfluss der Stereochemie an C9 innerhalb des Makrozyklus auf die biologische Aktivität zu untersuchen. Die Derivate **25**, **26** und **20** wurden im Rahmen der Strukturaufklärung von Carolacton (**1**) semisynthetisch hergestellt.⁴⁹

⁶⁵ T. Schmidt, A. Kirschning, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1087-1091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1063-1066.

⁶⁶ T. Schmidt, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2012**.

⁶⁷ Die Totalsynthese von Carolacton (**1**) wird in Kapitel 4 und entsprechenden Unterkapiteln diskutiert.

Die Verbindungen wurden auf ihr Potential untersucht, Biofilme des Bakteriums *Streptococcus mutans* zu schädigen.⁵⁹ Dabei zeigten nur das Methylester-Derivat **26** sowie der bereits beschriebene Bizyklus **20** eine nennenswerte inhibierende Wirkung. Die Behandlung der Biofilme mit diesen beiden Derivaten führte bereits bei einer Konzentration von 50 nM zum Tod von 60% der Zellen innerhalb des Biofilms. Die Aktivität ist somit vergleichbar mit natürlichem Carolacton (**1**). Es wird vermutet, dass eine enzymatisch bedingte Hydrolyse des Methylesters von **26** bzw. des 13-gliedrigen-Lactons von **20** zur Freisetzung von Carolacton (**1**) führt.

Interessant ist, dass die Veränderung der Stereochemie an C9 in **24** sowie die Oxidation der Hydroxygruppe an C17 in **25** zu einem Verlust der biologischen Aktivität führt. Die strukturelle Beschaffenheit des Makrozyklus scheint daher für den Wirkmechanismus eine große Rolle zu spielen.

Die Verbindung 9-*epi*-Carolacton **23** wurde zusätzlich gegen *Streptococcus pneumoniae* TIGR4 getestet, es konnte jedoch keine bakteriostatische Wirkung festgestellt werden.⁶⁰

2.3.5 Wirkmechanismus

Carolacton (**1**) besitzt die bemerkenswerte Eigenschaft, Biofilme des Karies- und Endokarditis-assoziierten Bakteriums *Streptococcus mutans* zu inhibieren. Der Wirkmechanismus ist Gegenstand aktueller Forschung und zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurde das molekulare Target von Carolacton (**1**) noch nicht publiziert. Es wird vermutet, dass der Naturstoff indirekt das *quorum sensing*-System sowie die Signaltransduktion in *Streptococcus mutans* beeinflusst.^{53,68} Die Zell-Zell-Kommunikation in *Streptococcus mutans* ist äußerst komplex, da Streptokokken zwei miteinander vernetzte *quorum sensing*-Systeme aufweisen.⁶⁹

Die Signaltransduktion in *Streptococcus mutans* basiert im Allgemeinen auf der Phosphorylierung von Proteinen.⁷⁰ Die Bakterien reagieren auf Umwelteinflüsse über ein Zweikomponenten-Signaltransduktions-System (TCS), welches aus einer Histidinkinase als Sensor und einem *Response Regulator*-Protein besteht. Ein Signal aus der Umwelt, beispielsweise eine Änderung des pH-Werts in der Umgebung, wird durch eine Histidinkinase als Transmembranprotein detektiert, indem ein Signalmolekül gebunden wird. Der Histidin-Rest wird anschließend autophosphoryliert und die Phosphatgruppe wird auf einen Asparagin-Rest des *Response Regulator*-Proteins innerhalb der Zelle übertragen. Dies führt letztlich zur Transkription bestimmter Gene. Neben dem TCS verläuft die Signaltransduktion in Streptokokken über Serin/Threonin-Proteinkinasen (STPK) als Ein-komponenten- Signaltransduktions-System.⁷¹ *Streptococcus mutans* besitzt insgesamt 14 TCS und

⁶⁸ P. Sudhakar, M. Reck, W. Wang, F. Q. He, I. Wagner-Döbler, A.-P. Zeng, *BMC Genom.* **2014**, *15*, 362.

⁶⁹ M. Reck, J. Tomasch, I. Wagner-Döbler, *PLoS Genet.* **2015**, *11*, e1005353.

⁷⁰ A. M. Stock, V. L. Robinson, P. L. Goudreau, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 183-215.

⁷¹ M. J. Canova, V. Molle, *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 9473-9479.

eine STPK, welche typische zelluläre Funktionen sowie Virulenzfaktoren wie Biofilmbildung, Säuretoleranz oder die Produktion von Bakteriocinen regulieren.⁷²

Studien am HZI Braunschweig haben gezeigt, dass Carolacton (**1**) die Signaltransduktion der membrangebundenen STPK PknB beeinflusst.⁷³ PknB reguliert unter anderem die Kompetenzentwicklung, die Produktion von Bakteriocinen, den Zellwandmetabolismus und die Biofilmbildung.⁷⁴ Die Behandlung von *Streptococcus mutans*-Biofilmen mit Carolacton (**1**) führt zu einem Defekt in der Zellteilung, einer Veränderung der Zellwandmorphologie und einer Schädigung der Zellmembran.^{73,75} Dabei kann die Membranschädigung nur in proliferierenden Zellen bei niedrigem pH-Wert beobachtet werden. Durch die Schwächung kann die Zellwand dem Tugordruck nicht standhalten und platzt. In Folge dessen kommt es zur Ausströmung von zytoplasmatischen Inhalt, wie DNA und Proteinen und somit zum Zelltod (Abbildung 13).

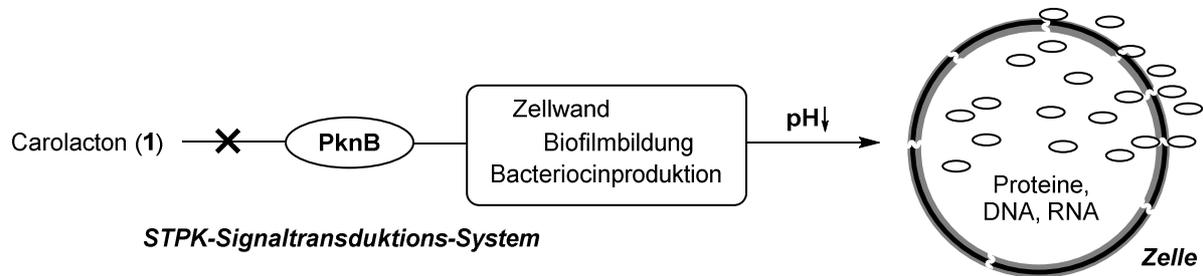


Abbildung 13: Vereinfachtes Modell zum postulierten Wirkmechanismus von Carolacton (**1**).^{66,73}

⁷² C. M. Lévesque, R. W. Mair, J. A. Perry, P. C. Y. Lau, Y.-H. Li, D. G. Cvitkovitch, *Lett. Appl. Microbiol.* **2007**, *45*, 398-404.

⁷³ M. Reck, K. Rutz, B. Kunze, J. Tomasch, S. K. Surapaneni, S. Schulz, I. Wagner-Döbler, *J. Bacteriol.* **2011**, *193*, 5692-5706.

⁷⁴ a) H. Hussain, P. Branny, E. Allan, *J. Bacteriol.* **2006**, *188*, 1628-1632; b) L. D. Banu, G. Conrads, H. Rehrauer, H. Hussain, E. Allan, J. R. v. d. Ploeg, *Infect Immun.* **2010**, *78*, 2209-2220.

⁷⁵ M. Reck, I. Wagner-Döbler, *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 684.

3. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese neuer Analoga des Biofilminhibitors Carolacton (**1**). Die biologische Aktivität sämtlicher synthetisierter Carolacton-Derivate soll anschließend in Kooperation mit der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) und dem Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) untersucht werden. Dadurch sollen neue Erkenntnisse über die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gewonnen werden. Insgesamt lässt sich die vorliegende Dissertationsschrift in drei Abschnitte gliedern.

3.1. Totalsynthese von Stereoisomeren und desmethylierten Carolacton-Derivaten

Durch die Synthese von Stereoisomeren von Carolacton (**1**) sollen Informationen über das mögliche Pharmakophor des Naturstoffs gewonnen werden. Zum einen soll der Einfluss der aliphatischen Seitenkette auf die biologische Aktivität untersucht werden, indem **27** synthetisiert wird, dessen Stereozentrum an C3 invertiert ist. Zum anderen soll durch die Synthese von **28** die Bedeutung der Stereochemie der 1,2-Dioleinheit im Makrozyklus hinsichtlich der biologischen Aktivität aufgeklärt werden (Abbildung 14, links).

Darüber hinaus sollen die desmethylierten Carolacton-Derivate **29** und **30** totalsynthetisch dargestellt werden (Abbildung 14, rechts). Dies soll neue Erkenntnisse bezüglich des Einflusses der Methylverzweigungen auf die Konformation des Makrozyklus und auf die Funktion selbiger hinsichtlich des Wirkungsspektrums liefern.

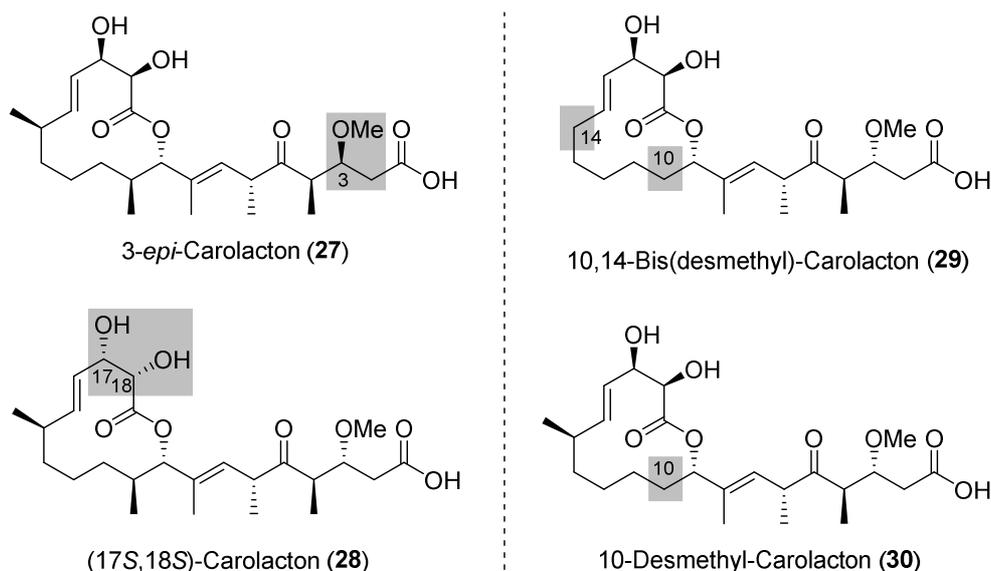
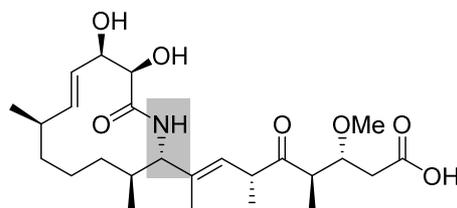


Abbildung 14: Desmethylierte Carolacton-Derivate **29** und **30** und Stereoisomere **27** und **28** von Carolacton (**1**).

3.2. Synthese von Carolactam

Im Hinblick auf eine mögliche Erhöhung der metabolischen Stabilität und der biologischen Aktivität soll die Lactonfunktion von Carolacton (**1**) durch eine Lactamfunktion ersetzt werden. Das Ziel besteht somit in der Synthese des stickstoffhaltigen Carolacton-Derivats Carolactam (**31**) (Abbildung 15).

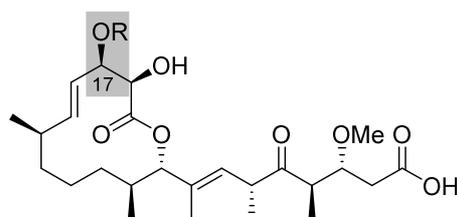


Carolactam (**31**)

Abbildung 15: Struktur des Carolacton-Derivats Carolactam (**31**).

3.3. Semisynthese neuer Carolacton-Derivate

Ausgehend von Carolacton (**1**) sollen gezielte Modifikationen einzelner funktioneller Gruppen erfolgen, um Zugang zu neuen Derivaten des Naturstoffs zu erhalten. Der Fokus liegt hierbei insbesondere auf der Manipulation der allylischen Hydroxyfunktion an C17, um die Eignung dieser Position zur Anbringung eines Fluorophors zu untersuchen. Ein fluoreszenzmarkiertes Carolacton-Derivat könnte zukünftig neue Einblicke in den Wirkmechanismus von Carolacton (**1**) gewähren.



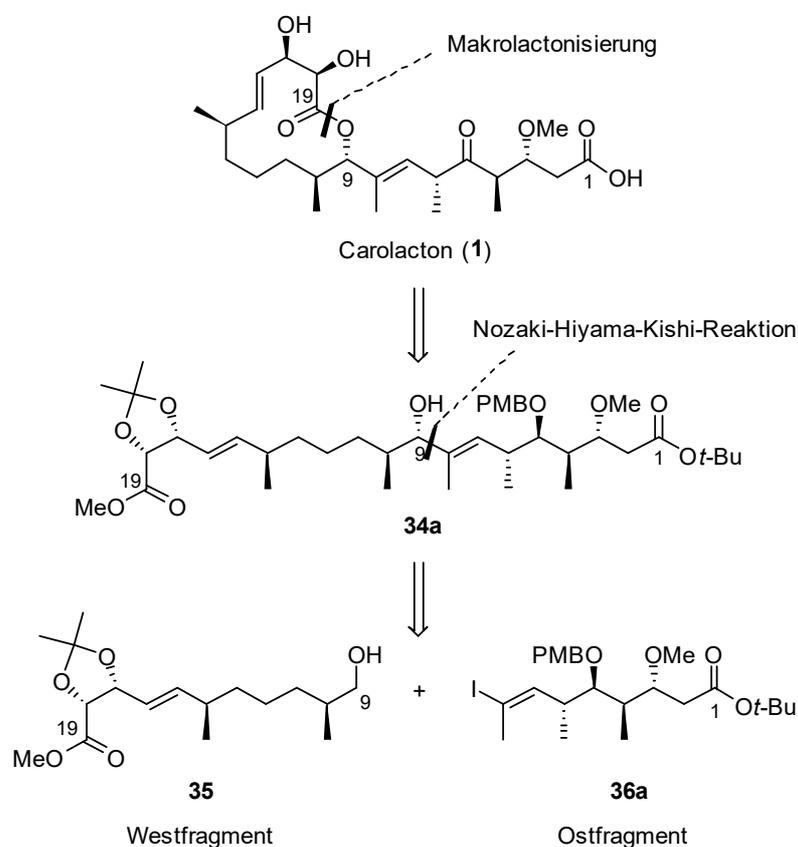
32: R = Ac
33: R = Me

Abbildung 16: Denkbare Zielstrukturen für semisynthetisch erzeugte Carolacton-Derivate.

4. Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse

4.1. Vorarbeiten und Retrosynthese von Carolacton

Carolacton (**1**) wurde erstmals 2012 von Schmidt in der Arbeitsgruppe Kirschning synthetisiert.^{65,66} Darüber hinaus existieren neben der im Jahre 2014 von Phillips *et al.*⁷⁶ und der 2017 von Goswami *et al.*⁷⁷ publizierten Totalsynthesen von Carolacton (**1**) einige Fragment- und Formalsynthesen.⁷⁸ Die vorliegende Arbeit baut auf der von Schmidt entwickelten Syntheseroute auf (Schema 2). Diese wurde gezielt modular und konvergent gestaltet, um den Zugang zu Derivaten zu ermöglichen. Carolacton (**1**) kann retrosynthetisch auf den offenkettigen Vorläufer **34a** zurückgeführt werden. Der Schlüsselschritt der Synthese beruht auf einer asymmetrischen Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion, welche Westfragment **35** und Ostfragment **36a** zusammenführt.



Schema 2: Ausschnitt der Retrosynthese von Carolacton (**1**) nach Schmidt.

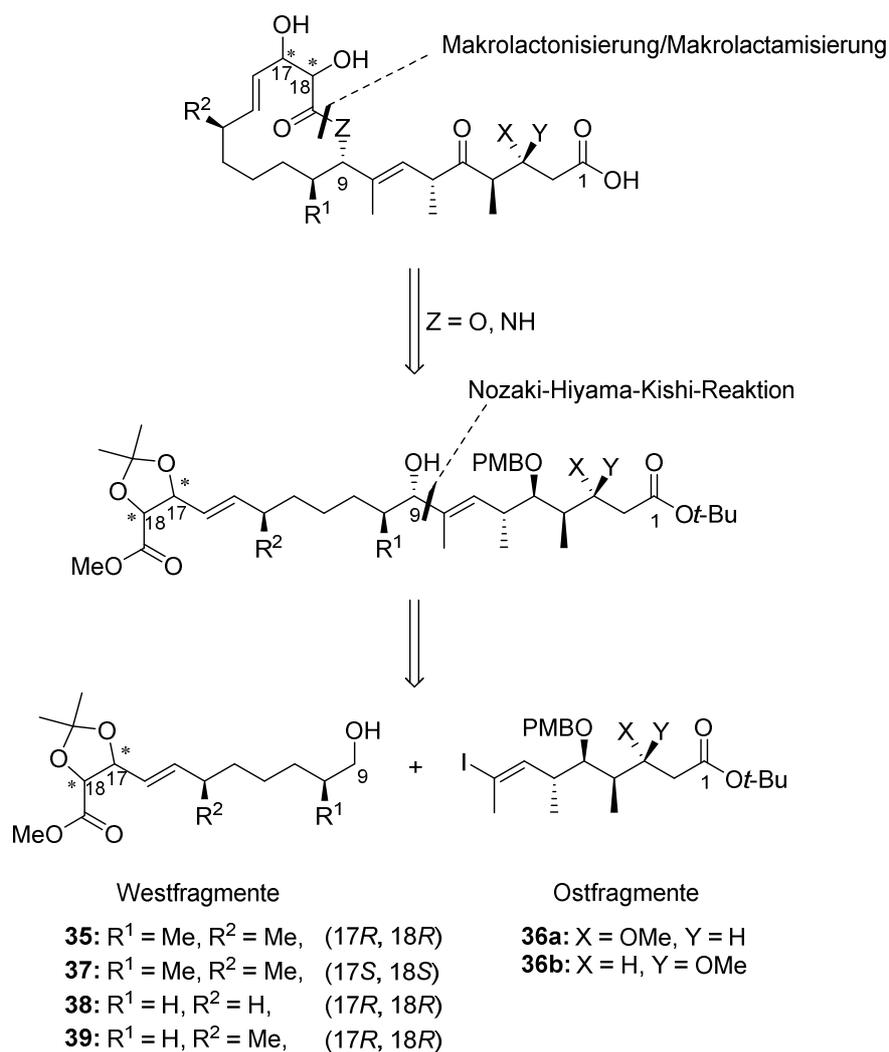
⁷⁶ M. S. Hallside, R. S. Brzozowski, W. M. Wuest, A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1148-1151.

⁷⁷ T. K. Kuilya, R. K. Goswami, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2366-2369.

⁷⁸ a) G. Sabitha, K. Shankaraiah, M. N. Prasad, J. S. Yadav, *Synthesis* **2013**, *45*, 251-259; b) G. V. M. Sharma, S. V. Reddy, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 21759-21762; c) K. S. Rao, S. Ghosh, *Synthesis* **2013**, *45*, 2745-2751; d) S. V. Reddy, K. P. Kumar, K. V. S. Ramakrishna, G. V. M. Sharma, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2018-2022.

4.2. Syntheseplanung neuer Carolacton-Derivate

Um Zugang zu neuen Carolacton-Derivaten zu erhalten, sollen die Westfragmente **35** und **37-39** sowie die Ostfragmente **36a** und **36b** synthetisiert und anschließend zusammengeführt werden. Die Einführung der Stickstoff-Funktionalität zur Darstellung von Carolactam (**31**) soll erst nach der Fragmentkupplung erfolgen, sodass auch die bereits bekannten Fragmente **35** und **36a** synthetisiert und miteinander verknüpft werden sollen. Eine anschließende Makrolactonisierung bzw. Makrolactamisierung, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppen und Oxidation an C5, soll die Totalsynthese der Carolacton-Derivate abschließen.



Schema 3: Ausschnitt der Retrosynthese neuer Carolacton-Derivate.

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht der zu synthetisierenden Carolacton-Derivate und der dafür benötigten Ost- und Westfragmente.

Tabelle 3: Carolacton-Derivate und benötigte Fragmente.

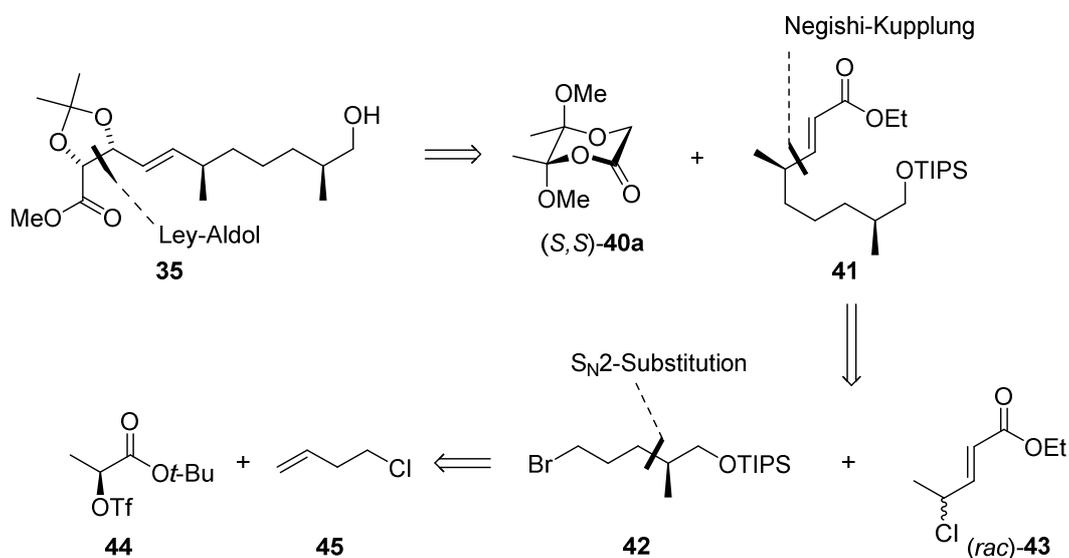
Carolacton-Derivat	Westfragment	Ostfragment
3- <i>epi</i> -Carolacton (27)	35	36b
(17 <i>S</i> ,18 <i>S</i>)-Carolacton (28)	37 (17 <i>S</i> , 18 <i>S</i>)	36a
10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (29)	38	36a
10-Desmethyl-Carolacton (30)	39	36a
Carolactam (31)	35	36a

4.3. Synthese der Westfragmente

4.3.1 Vorarbeiten und Retrosynthese

Im Rahmen der ersten Totalsynthese von Carolacton (**1**) wurde die Synthese des Westfragments **35** bereits von Schmidt ausgearbeitet.^{65,66} Die wichtigsten retrosynthetischen Schnitte sind in Schema 4 dargestellt.

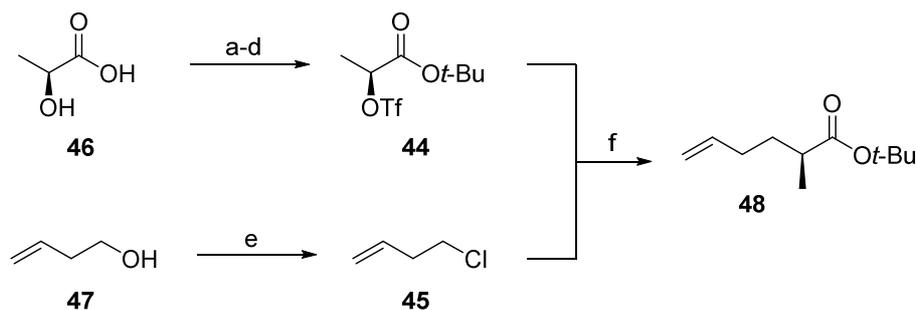
Die 1,2-Dioleinheit des Westfragments **35** wurde durch eine Ley-Aldolreaktion zwischen dem chiralen Diacetal (*S,S*)-**40a** und dem aus Ester **41** abgeleiteten Aldehyd aufgebaut. Ester **41** konnte durch eine stereokonvergente Negishi-Kupplung zwischen Alkylbromid **42** und dem racemischen Allylchlorid (*rac*)-**43** erhalten werden. Alkylbromid **42** ließ sich auf das aus (L)-Milchsäure abgeleitete Triflat **44** und Homoallylchlorid **45** zurückführen.



Schema 4: Retrosynthese des Westfragments **35** nach Schmidt.

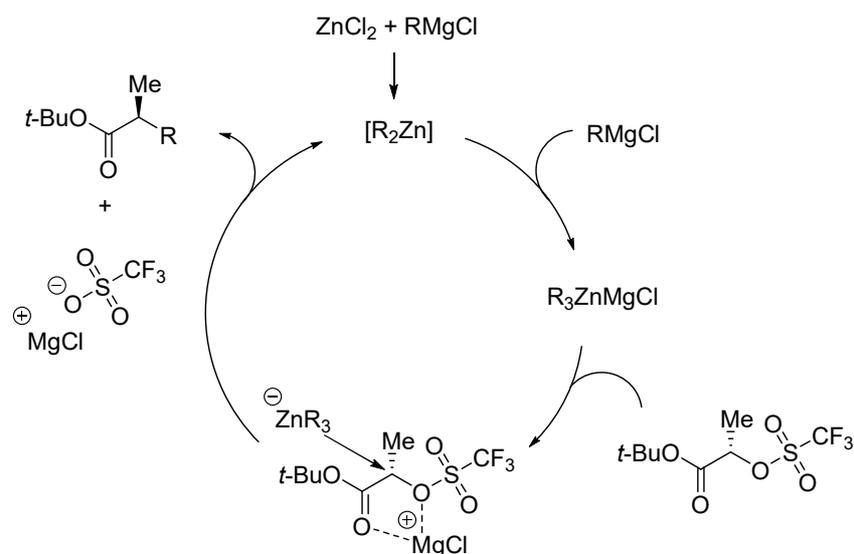
4.3.2 Synthese des natürlichen Westfragments und dessen Diastereomers

Die Synthese des Westfragments **35** startete wie von Schmidt beschrieben ausgehend von (L)-Milchsäure (**46**), welche in vier Stufen in das Triflat **44** überführt wurde (Schema 5). Homoallylalkohol **47** wurde zunächst zum entsprechenden Chlorid **45** umgesetzt und in einer anschließenden Zink-katalysierten Grignard-Reaktion nach einem Protokoll von Breit *et al.*⁷⁹ mit Triflat **44** gekuppelt, um den *tert*-Butylester **48** unter vollständiger Inversion des stereogenen Zentrums zu erhalten.



Schema 5: Grignard-Reaktion nach Breit. Reaktionsbedingungen: a) AcCl, AcOH, 0 °C → RT, 16 h, 60 %; b) *t*-BuOH, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 16 h, 72 %; c) K₂CO₃, H₂O/MeOH (3/2), 0 °C, 45 min, 67 %; d) Tf₂O, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 92 %; e) i. SOCl₂, Pyridin, 0 °C, 5 h, ii. Rückfluss, 50 min, 90 %; f) i. **45**, Mg, I₂, Et₂O, Rückfluss, 30 min, ii. ZnCl₂, THF, -10 °C, 16 h, 81 %.

In dem von Breit *et al.* postulierten Reaktionsmechanismus⁸⁰ reagiert die Grignard-Verbindung zunächst mit Zink(II)-Chlorid im Sinne einer Transmetallierung zu einer neutralen Diorganozink-Spezies (Schema 6).



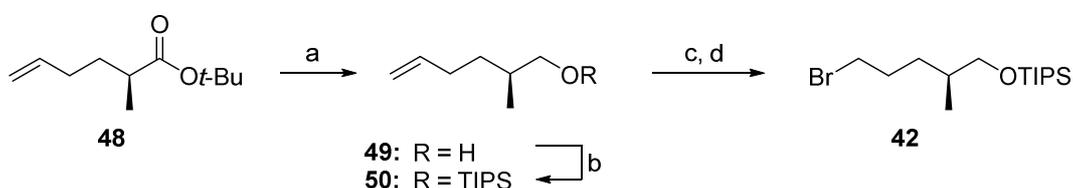
Schema 6: Postulierter Reaktionsmechanismus der Breit-Substitution.

⁷⁹ C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5531-5535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451-5455.

⁸⁰ a) G. J. Brand, C. Studte, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4668-4670; b) M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998-9999.

Durch Reaktion mit einem weiteren Grignard-Molekül bildet sich anschließend die aktive Triorganozink-Verbindung aus. Die erhöhte Nucleophilie dieser Verbindung begünstigt einen S_N2 -Angriff auf das α -Kohlenstoffatom des Triflats. Zudem wird vermutet, dass die Magnesium-Ionen komplexierend wirken, da durch Substitution der Grignard-Verbindung mit entsprechenden Lithiumorganyle keine Produktbildung zu beobachten war.⁷⁹ Im abschließenden Schritt wird die Diorganozink-Spezies regeneriert und das Produkt wird freigesetzt.

Die anschließende Reduktion des *tert*-Butylesters **48** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte den primären Alkohol **49**, welcher direkt als TIPS-Ether geschützt wurde. Durch Ozonolyse der terminalen Doppelbindung mit reduktiver Aufarbeitung gefolgt von einer Appel-Reaktion⁸¹ konnte das Alkyl-Bromid **42** in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 7).



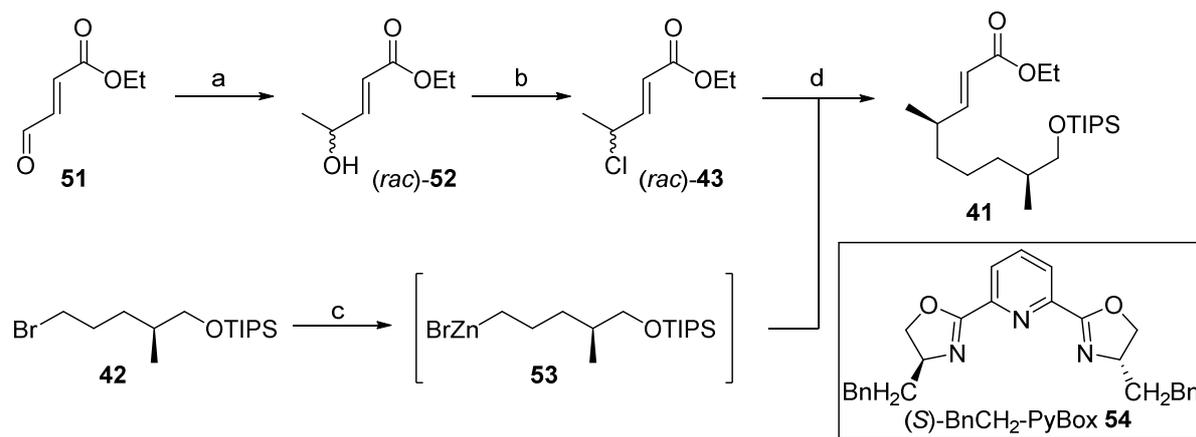
Schema 7: Darstellung des Bromids **42**. Reaktionsbedingungen: a) LiAlH_4 , Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1.5 h; b) TIPSCl , Imidazol, CH_2Cl_2 , RT, 16 h, 90 % über 2 Stufen; c) i. O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (8/5), -78°C , ii. NaBH_4 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, 84 %; d) CBr_4 , PPh_3 , 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , RT, 20 h, 84 %.

Der Schlüsselschritt der Westfragmentsynthese bestand aus einer Nickel-katalysierten Negishi-Kupplung nach einem Protokoll von Fu *et al.*⁸² Das benötigte Allylchlorid (*rac*)-**43** wurde in 2 Stufen ausgehend von **51** dargestellt. Bromid **42** wurde in die entsprechende Organozink-Verbindung **53** überführt⁸³ und anschließend mit dem racemischen Allylchlorid (*rac*)-**43** gekuppelt (Schema 8).

⁸¹ R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863-874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801-811.

⁸² a) S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756-2757; b) G. C. Fu, S. Lou, *Org. Synth.* **2010**, *87*, 317-329.

⁸³ S. Huo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423-425.



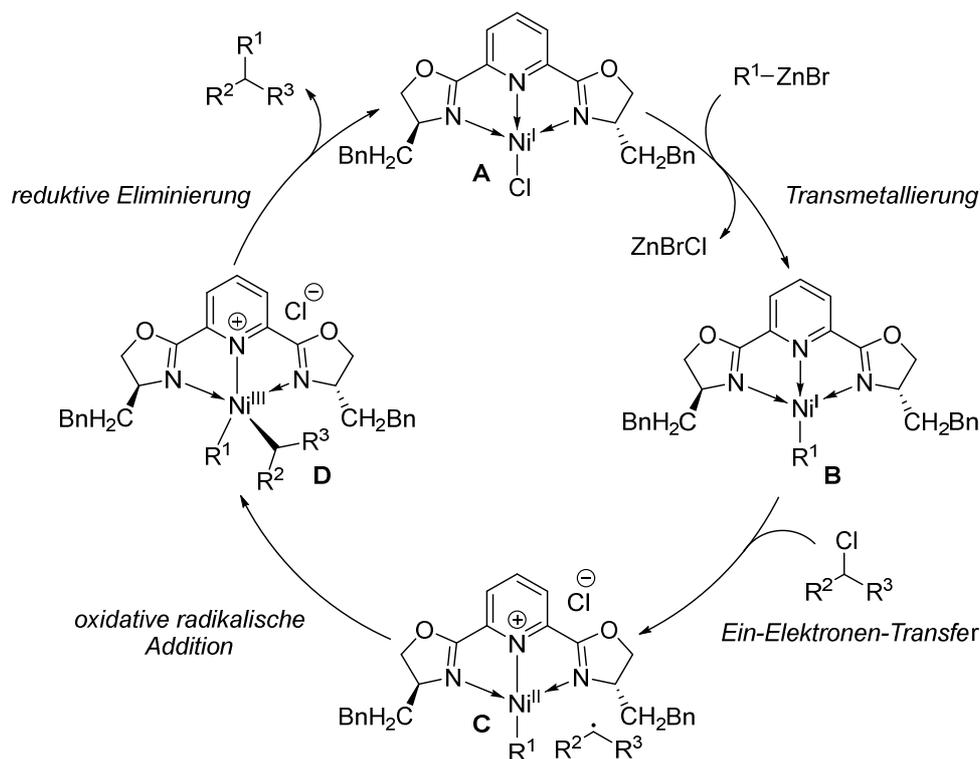
Schema 8: Negishi-Fu-Kupplung; Reaktionsbedingungen: a) MeMgBr, Et₂O, -78 °C → 0 °C, 7 h, 79 %; b) NCS, PPh₃, CH₂Cl₂, -20 °C → 0 °C, 2 h, 84 %; c) Zn, I₂, DMA, 70 °C, 15 h; d) i. NiCl₂·glyme, (S)-BnCH₂-PyBox **54**, NaCl, DMA/DMF (1/1), 40 °C, 30 min, ii. (rac)-**43**, **53**, -5 °C, 23 h, 79 %, *dr* > 10/1.

Die gewünschte Zielverbindung **41** konnte in einer Ausbeute von 79 % mit exzellenter Diastereoselektivität (*dr* > 10/1) erhalten werden. Die Stereoinduktion erfolgte dabei durch den kommerziell erhältlichen PyBox-Liganden **54**. Die absolute Konfiguration der Verbindung **41** konnte durch einen Vergleich der ¹H-NMR-Daten sowie des spezifischen Drehwinkels α mit den in der Literatur angegebenen Daten bestätigt werden.^{65,66}

Bei der vorliegenden Reaktion handelt es sich um eine Nickel-katalysierte Alkyl-Alkyl-Negishi-Kupplung unter Verwendung eines dreizähligen Liganden.⁸⁴ Vicic *et al.* postulierte für derartige Transformationen einen Katalysezyklus unter Verwendung eines Terpyridin-Liganden, welcher auch für PyBox-Liganden gültig sein sollte (Schema 9).⁸⁵ Im ersten Schritt wird der Alkyl-Rest der Organozink-Spezies durch Transmetallierung auf die katalytisch aktive Nickel-(I)-Spezies **A** übertragen. Der resultierende Nickel-(I)-Alkyl-Komplex **B** wird durch einen Ein-Elektronen-Transfer zur Nickel-(II)-Spezies **C** oxidiert. Das dabei generierte, sekundäre Alkyl-Radikal befindet sich in der Nähe des Metallzentrums. Durch eine sich anschließende, oxidative radikalische Addition des Alkyl-Radikals wird der Nickel-(III)-Komplex **D** ausgebildet. Im abschließenden Schritt führt eine reduktive Eliminierung zur Regeneration der Katalysator-Spezies **A** und zur Bildung des Alkyl-Alkyl-Kupplungsprodukts.

⁸⁴ Für eine Übersicht über Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplungen siehe: a) E. Geist, A. Kirschning, T. Schmidt, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 441-448; b) J. Choi, G. C. Fu, *Science* **2017**, *356*, DOI 10.1126/science.aaf7230.

⁸⁵ a) T. J. Anderson, G. D. Jones, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8100-8101; b) G. D. Jones, J. L. Martin, C. McFarland, O. R. Allen, R. E. Hall, A. D. Haley, R. J. Brandon, T. Konvalova, P. J. Desrochers, P. Pulay, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175-13783.



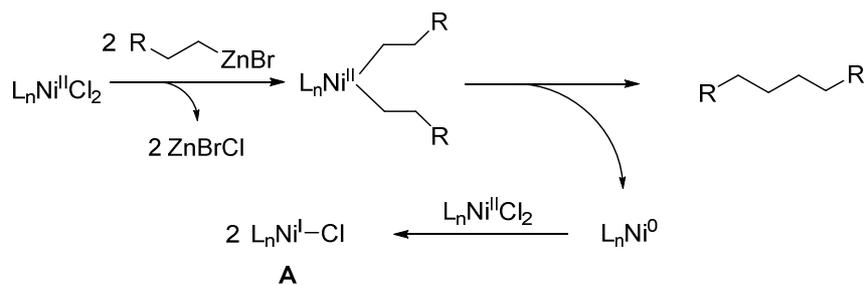
Schema 9: Postulierter Katalysezyklus der Nickel-katalysierten Alkyl-Alkyl-Negishi-Kupplung unter Verwendung des chiralen PyBox-Liganden **54**.

Da der Reaktionsmechanismus radikalisch verläuft, ist die absolute Konfiguration des eingesetzten Allylchlorids nicht von Bedeutung. Es handelt sich somit um eine stereokonvergente Reaktion, in deren Verlauf die Stereoinformation des C_2 -symmetrischen Liganden während der oxidativen Addition auf den Alkylsubstituenten übertragen wird. Der dreizählige PyBox-Ligand unterdrückt zudem die oft unerwünschte β -Hydrid-Eliminierung.⁸⁶

Die Bildung der katalytisch aktiven Nickel-(I)-Spezies **A** erfolgt vermutlich *in situ* durch eine Sequenz bestehend aus zweifacher Transmetalierung, reduktiver Eliminierung und anschließender Komproportionierung (Schema 10).^{85b,87} Dieser Mechanismus erklärt, warum das Zinkorganyl in leichtem Überschuss eingesetzt werden sollte. Die Verwendung äquimolarer Mengen des Zinkorganyls in Bezug auf das eingesetzte Elektrophil führte zu einer deutlichen Verringerung der Ausbeute.

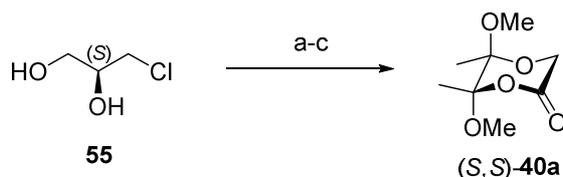
⁸⁶ S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299-309.

⁸⁷ R. Soler-Yanes, I. Arribas-Álvarez, M. Guisán-Ceinos, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1584-1590.



Schema 10: Bildung der katalytisch aktiven Nickel-(I)-Spezies A.

Nach der erfolgreichen Negishi-Kupplung sollte die 1,2-Diol-Funktionalität des Westfragmentes **35** durch eine stereoselektive Ley-Aldolreaktion eingeführt werden.⁸⁸ Der benötigte Baustein wurde nach einem Protokoll von Ley *et al.*⁸⁹ ausgehend von **55** in 3 Stufen synthetisiert (Schema 11) und dient neben der Stereoinduktion zugleich als C₂-Verlängerungseinheit. Die axiale Position der beiden Methoxygruppen in (*S,S*)-**40a** ist auf den thermodynamischen, anomeren Effekt zurückzuführen. Im Hinblick auf das Carolacton-Derivat **28** wurde auch das Enantiomer (*R,R*)-**40b** ausgehend von (*R*)-3-Chlorpropan-1,2-diol auf analoge Weise hergestellt.



Schema 11: Darstellung des Diacetals (*S,S*)-**40a** nach Ley. Reaktionsbedingungen: a) 2,3-Butandion, Trimethylorthoformiat, (±)-CSA, MeOH, Rückfluss, 3 h; b) KO^tBu, THF, Rückfluss, 4 h; c) i. O₃, CH₂Cl₂/Aceton (4/1), -78 °C, ii. Pyridin, SMe₂, -78 °C → RT, 16 h, 59 % über 3 Stufen.

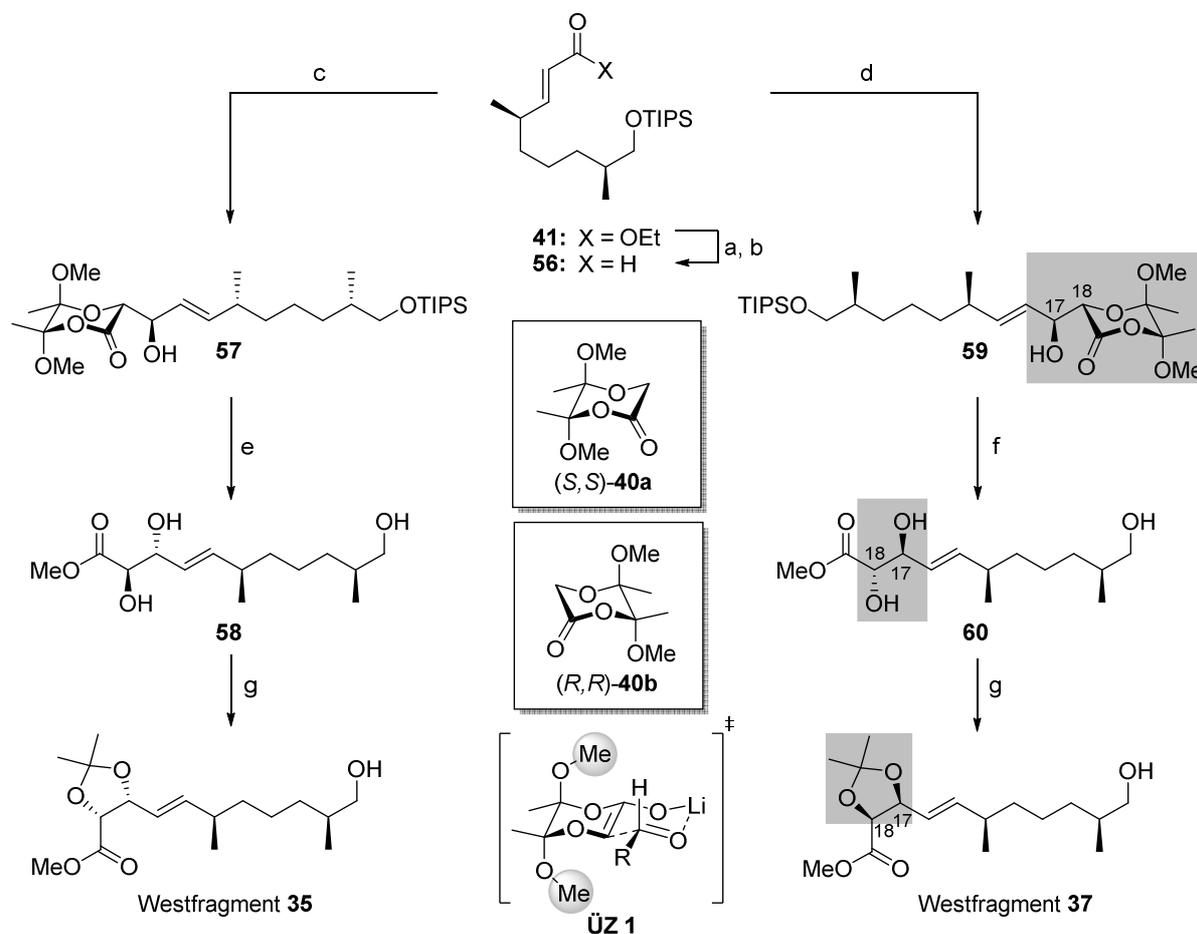
Für die anschließende Aldolreaktion wurde Ester **41** zunächst mit DIBAL-H zum Alkohol reduziert und mit Braunstein zum gewünschten Aldehyd **56** oxidiert (Schema 12). Die Umsetzung mit (*S,S*)-**40a** lieferte den allylischen Alkohol **57** als einziges Diastereomer mit einer Ausbeute von 66 %. Die Ley-Aldolreaktion verläuft in Abwesenheit von Chiralitätszentren am α-Kohlenstoffatom des Aldehyds reagenzkontrolliert. Im sechsgliedrigen Übergangszustand (ÜZ **1**, bezogen auf den Einsatz von (*S,S*)-**40a**) wirkt das Lithium-Ion chelatisierend, die Alkylkette des Aldehyds nimmt auf Grund von repulsiven Wechselwirkungen mit den Methoxygruppen eine äquatoriale Position ein. Der Angriff des Enolats erfolgt von der *Si*-Seite.

Anschließend wurde unter sauren Bedingungen sowohl das Diacetal als auch der TIPS-Ether gespalten und Triol **58** erhalten. Die Schützung der Diol-Funktionalität als Acetonid vervollständigte die Synthese des Westfragmentes **35**. Zur Darstellung des Westfragmentes **37** wurde die Ley-Aldolreaktion

⁸⁸ D. J. Dixon, S. V. Ley, A. Polara, T. Sheppard, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3749-3752.

⁸⁹ S. V. Ley, E. Diez, D. J. Dixon, R. T. Guy, P. Michel, G. L. Natrass, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3608-3617.

mit dem entsprechenden Diacetal (*R,R*)-**40b** durchgeführt und das Aldoladdukt **59** auf analoge Weise in zwei Stufen in das gewünschte Acetonid **37** überführt.

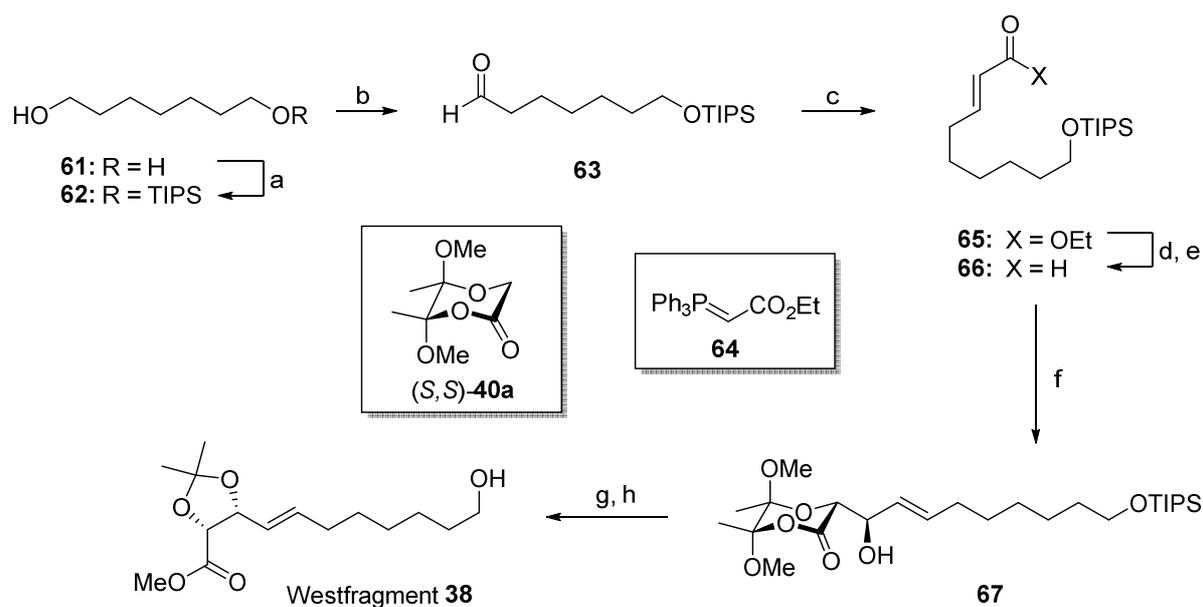


Schema 12: Ley-Aldolreaktionen und Vervollständigung der Westfragmente **35** und **37**. Reaktionsbedingungen: a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 1.5 h, quant.; b) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 2.5 h, 95 %; c) i. (*S,S*)-**40a**, LiHMDS, THF, -78 °C, 25 min, ii. **56**, -78 °C, 30 min, 66 %; d) i. (*R,R*)-**40b**, LiHMDS, THF, -78 °C, 25 min, ii. **56**, -78 °C, 30 min, 50 %; e) (±)-CSA, MeOH, 45 °C, 8 h, 72 %; f) (±)-CSA, MeOH, RT, 16 h, 68 %; g) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 16 h, ii. 1 M HCl, RT, 1 h, 75 % für **35**, 86 % für **37**.

4.3.3 Synthese des zweifach desmethylierten Westfragments

Der Zugang zu neuen, desmethylierten Carolacton-Derivaten **29** und **30** sollte über eine Modifizierung der entsprechenden Westfragmente verlaufen. Da im Carolacton-Derivat **29** im Vergleich zum natürlichen Carolacton (**1**) zwei Methylgruppen und somit zwei stereogene Zentren entfernt werden sollten, eignete sich für die Darstellung des entsprechend benötigten Westfragments **38** eine kurze lineare Synthese.

Den Ausgangspunkt bildete kommerziell erhältliches 1,7-Heptandiol (**61**), welches zunächst in den Silylether **62** überführt wurde (Schema 13).⁹⁰ Der primäre Alkohol wurde mittels Swern-Oxidation⁹¹ zum Aldehyd **63** oxidiert, um anschließend in einer Wittig-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ethylester **65** umgesetzt zu werden. Analog zur Darstellung des Westfragments **34** wurde Ester **65** in einer Reduktions-Oxidationssequenz in den Aldehyd **66** überführt und in einer Ley-Aldolreaktion mit (*S,S*)-**40a** zum allylischen Alkohol **67** umgesetzt. Die Entschützung des Silylethers und Spaltung des Acetals gefolgt von der Acetonid-Schützung der Diol-Einheit führte zum zweifach desmethylierten Westfragment **38**.



Schema 13: Darstellung des Westfragmentes **38** ausgehend von **61**. Reaktionsbedingungen: a) TIPSCl, Imidazol, CH₂Cl₂/DMF (2/1), RT, 20 h, 84 %; b) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → -40 °C, 1 h, 94 %; c) **64**, CH₂Cl₂, RT, 15 h, 81 %; d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, quant.; e) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 93 %; f) i. (*S,S*)-**40a**, LiHMDS, THF, -78 °C, 25 min, ii. **66**, -78 °C, 30 min, 87 %, g) (±)-CSA, MeOH, RT, 18 h, 59 %, h) i. 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 16 h, ii. 1 M HCl, RT, 1 h, 85 %.

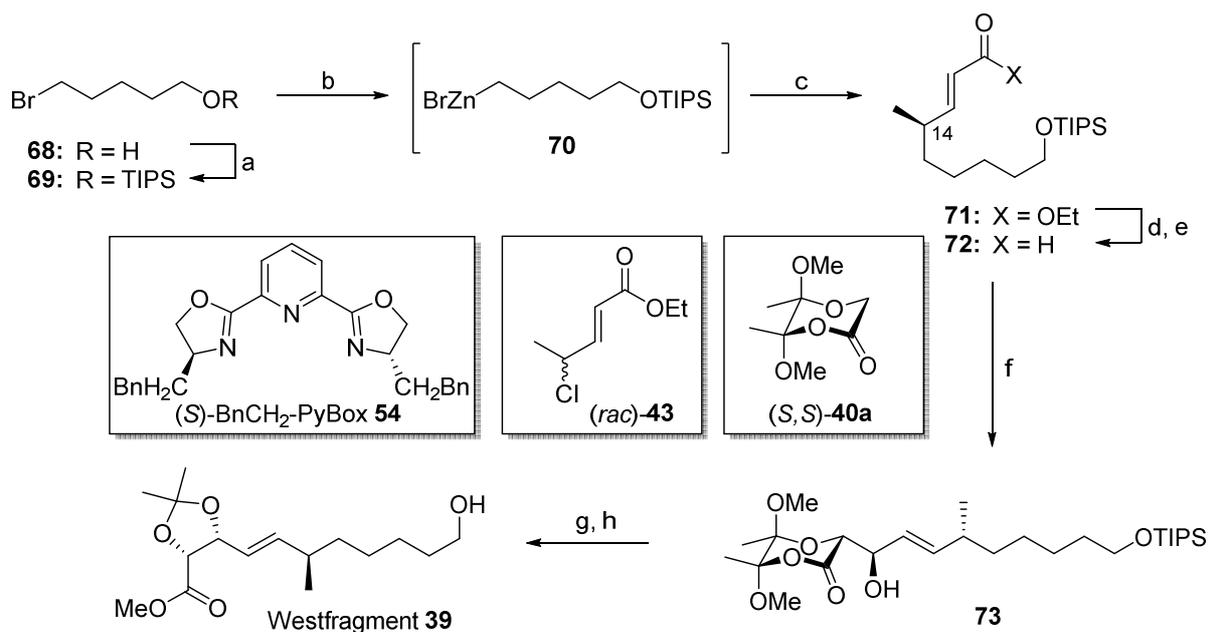
Ausgehend von 1,7-Heptandiol (**61**) konnte das desmethylierte Westfragment **38** in acht Stufen synthetisiert werden. Verglichen mit der Darstellung des natürlichen Westfragmentes **35** (15 Stufen in der längsten linearen Sequenz) konnte die Synthesesequenz somit nahezu halbiert werden.

⁹⁰ J. Bergueiro, J. Montenegro, C. Saá, S. López, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 14475-14479.

⁹¹ a) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660; b) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482; c) A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4148-4150.

4.3.4 Synthese des einfach desmethylierten Westfragments

Die Synthese des für das Carolacton-Derivat **30** benötigten, einfach desmethylierten Westfragments **39**, startete mit 5-Brom-1-pentanol **68** (Schema 14). Die Hydroxyfunktion wurde zunächst als TIPS-Ether geschützt. Für die Einführung der chiralen Methylgruppe an C14 wurde anschließend auf die bereits im Abschnitt 4.3.2 beschriebene Negishi-Fu-Kupplung zurückgegriffen. Bromid **69** wurde in die entsprechende Organozink-Verbindung **70** überführt und mit dem racemischen Allylchlorid (*rac*)-**43** gekuppelt, um **71** in einer Ausbeute von 60 % zu erhalten. Der Ethylester **71** wurde anschließend mit DIBAL-H zum Alkohol reduziert. An dieser Stelle wurde die stereochemische Reinheit der Verbindung überprüft, indem der allylische Alkohol mit (*R*)-MTPA-Chlorid verestert wurde. Der *ee* wurde auf > 95 % bestimmt, da das entsprechende ¹H-NMR-Spektrum nur eine Verbindung zeigte. Die Einführung der Diol-Funktionalität erfolgte ebenfalls durch eine Ley-Aldolreaktion mit (*S,S*)-**40a**. Das Aldoladdukt **73** wurde anschließend in zwei Stufen nach bekanntem Protokoll in das Westfragment **39** überführt. Das einfach desmethylierte Westfragment **39** konnte somit ausgehend von 5-Brom-1-pentanol (**68**) in lediglich sieben Stufen dargestellt werden.

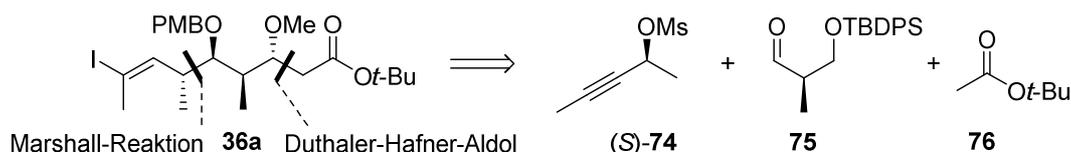


Schema 14: Darstellung des Westfragmentes **39** ausgehend von **68**. Reaktionsbedingungen: a) TIPSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, RT, 16 h, 95 %; b) Zn, I₂, DMA, 70 °C, 16 h; c) i. NiCl₂-glyme, (*S*)-BnCH₂-PyBox **54**, NaCl, DMA/DMF (1/1), 40 °C, 30 min, ii. (*rac*)-**43**, **70**, -5 °C, 23 h, 60 %, *ee* > 95 %; d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 1.5 h, 97 %; e) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 2.5 h, 87 %; f) i. (*S,S*)-**40a**, LiHMDS, THF, -78 °C, 25 min, ii. **72**, -78 °C, 30 min, 70 %; g) (±)-CSA, MeOH, RT, 16 h, 74 %, h) i. 2,2-Dimethoxypropan, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 3 h, ii. 1 M HCl, RT, 1 h, 87 %.

4.4. Synthese der Ostfragmente

4.4.1 Vorarbeiten und Retrosynthese

Ein Großteil der zu synthetisierenden Carolacton-Derivate erfolgte über eine Modifizierung des entsprechenden Westfragments. Das für die Fragmentkupplung benötigte Ostfragment **36a** sollte aufbauend auf Vorarbeiten synthetisiert werden.^{65,66} Die Schlüsselschritte bestanden in einer Marshall-Reaktion zwischen Mesylat **74** und Aldehyd **75** sowie einer Acetat-Aldolreaktion nach einem Protokoll von Duthaler und Hafner (Schema 15).



Schema 15: Retrosynthese des Ostfragments **36a** nach Schmidt.

4.4.2 Synthese des natürlichen Ostfragments und dessen Diastereomers

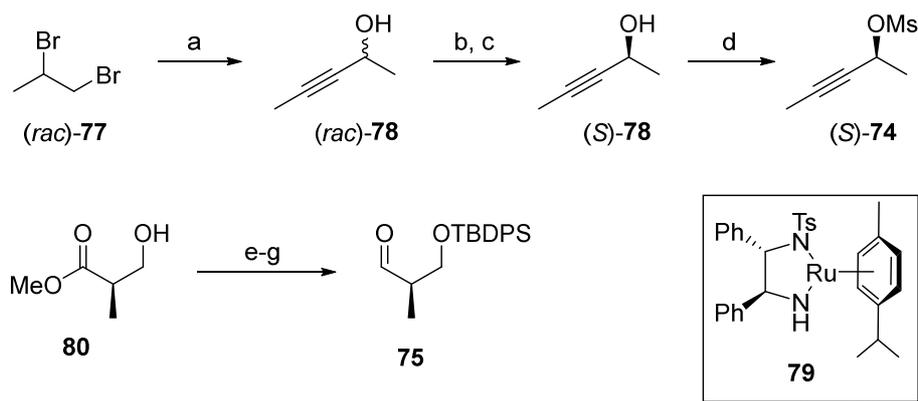
Die Synthese der Ostfragmente **36a** und **36b** startete von 1,2-Dibrompropan ((*rac*)-**77**)), welches zunächst nach einem literaturbekannten Protokoll zum racemischen Propargylalkohol (*rac*)-**78** umgesetzt wurde (Schema 16).⁹² Dieser wurde mit Braunstein oxidiert⁹³ und anschließend in einer asymmetrischen Transferhydrierung mit dem Noyori-Katalysator **79** in das gewünschte Stereoisomer (*S*)-**78** überführt.⁹⁴ Die nachfolgende Umsetzung mit Methansulfonsäureanhydrid lieferte schließlich das benötigte Mesylat (*S*)-**74**. Dieses erwies sich als instabil und wurde daher direkt in der Marshall-Reaktion eingesetzt.

Der für die Marshall-Reaktion benötigte Aldehyd **75** wurde aus dem (*R*)-Roche-Ester **80** in einer dreistufigen Sequenz bestehend aus der TBDPS-Schützung der freien Hydroxyfunktion, Reduktion des Methylesters zum primären Alkohol und anschließender Swern-Oxidation dargestellt.

⁹² G. W. Gribble, H. H. Joyner, F. L. Switzer, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2997-3002.

⁹³ R. S. Coleman, X. Lu, I. Modolo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3826-3827.

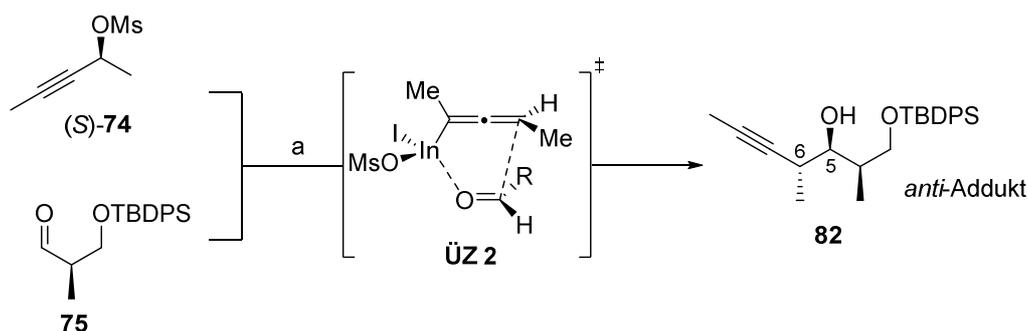
⁹⁴ a) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739; b) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297-300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285-288.



Scheme 16: Darstellung des Mesylats (*S*)-74 und des Aldehyds 75. Reaktionsbedingungen: a) i. LDA, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, ii. Acetaldehyd, THF, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, 69 %; b) MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT, 20 h; c) 79, *i*-PrOH, RT, 40 h, 50 % über 2 Stufen; d) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, quant.; e) TBDPS-Cl , Imidazol, DMAP, THF, RT, 24 h; f) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 h, 69 % über 2 Stufen; g) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, quant.

Der Aufbau des C3-C8-Kohlenstoffgerüsts sowie die Installation der stereogenen Zentren an C5 und C6 der Ostfragmente erfolgte über eine Marshall-Reaktion (Schema 17).⁹⁵ Dabei handelt es sich um eine Addition von chiralen Metall-Allenyl-Verbindungen an Aldehyde. Der stereochemische Verlauf der Reaktion ist dabei abhängig vom verwendeten Metall und vom Einsatz geeigneter Lewisäuren.

Im vorliegenden Fall wurde Mesylat (*S*)-74 *in situ* zur reaktiven Allenylindium-Spezies 81 umgesetzt und an Aldehyd 75 addiert.⁹⁶ Im postulierten Übergangszustand ÜZ 2 ist das Indiumatom dem Carbonylsauerstoff zugewandt und der sterisch anspruchsvolle Rest des Aldehyds liegt auf der gegenüberliegenden Seite der Methylgruppe des Allens, um sterische Wechselwirkungen zu minimieren.⁹⁷ Das gewünschte *Anti*-Addukt 82 konnte in 79 % Ausbeute erhalten werden.



Scheme 17: Marshall-Reaktion und postulierter Übergangszustand. Reaktionsbedingungen: a) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, InI , THF/HMPA (3/1), RT, 19 h, 79 %.

Darüber hinaus wurde eine weitere Variante der Marshall-Reaktion getestet, in welcher Indiumiodid durch preiswerteres Diethylzink substituiert und auf den Einsatz von toxischem HMPA verzichtet

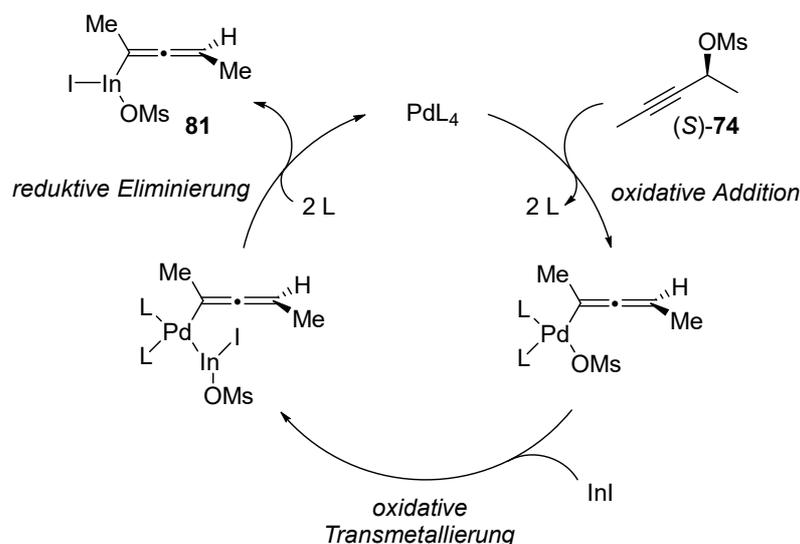
⁹⁵ Für eine Übersicht über die Marshall-Reaktion siehe: J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8153-8166.

⁹⁶ J. A. Marshall, C. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 696-697.

⁹⁷ J. A. Marshall, H. R. Chobanian, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8357-8360.

wurde.⁹⁸ Dabei konnte allerdings lediglich eine komplexe Isomerenmischung von **82** in geringer Ausbeute erhalten werden, sodass auf die bereits etablierte, Indium-basierte Variante zurückgegriffen wurde.

Die Bildung der Allenylindium-Spezies **81** erfolgt Palladium-katalysiert (Schema 18).^{95,99} Zunächst erfolgt eine stereospezifische, S_N2'-artige oxidative Addition des chiralen Mesylats (*S*)-**74** an den Palladium-Katalysator unter Ausbildung einer Allenylpalladium-Spezies. In einer anschließenden oxidativen Transmetallierung inseriert das Indium in die Palladium-Sauerstoff-Bindung. Durch die nachfolgende reduktive Eliminierung wird der Katalysator schließlich regeneriert und die chirale Indium-Allenyl-Verbindung **81** freigesetzt.



Schema 18: Mechanismus der Palladium-katalysierten Allenylindium-Formation.

Der Silylether des Homoprogargylalkohols **82** wurde mit TBAF gespalten und das resultierende 1,3-Diol **83** zunächst als PMP-Acetal geschützt (Schema 19). Dieses wurde unter reduktiven Bedingungen geöffnet, um den primären Alkohol freizusetzen und PMB-Ether **85** zu erhalten.¹⁰⁰ Die Einführung des C1-C2-Kohlenstoffsegments des Ostfragments sowie der Aufbau des stereogenen Zentrums an C3 erfolgte über eine Aldol-Reaktion nach einem Protokoll von Duthaler und Hafner.¹⁰¹ Dabei handelt es sich um eine Acetat-Aldol-Reaktion auf Basis des chiralen Titankomplexes **86**,

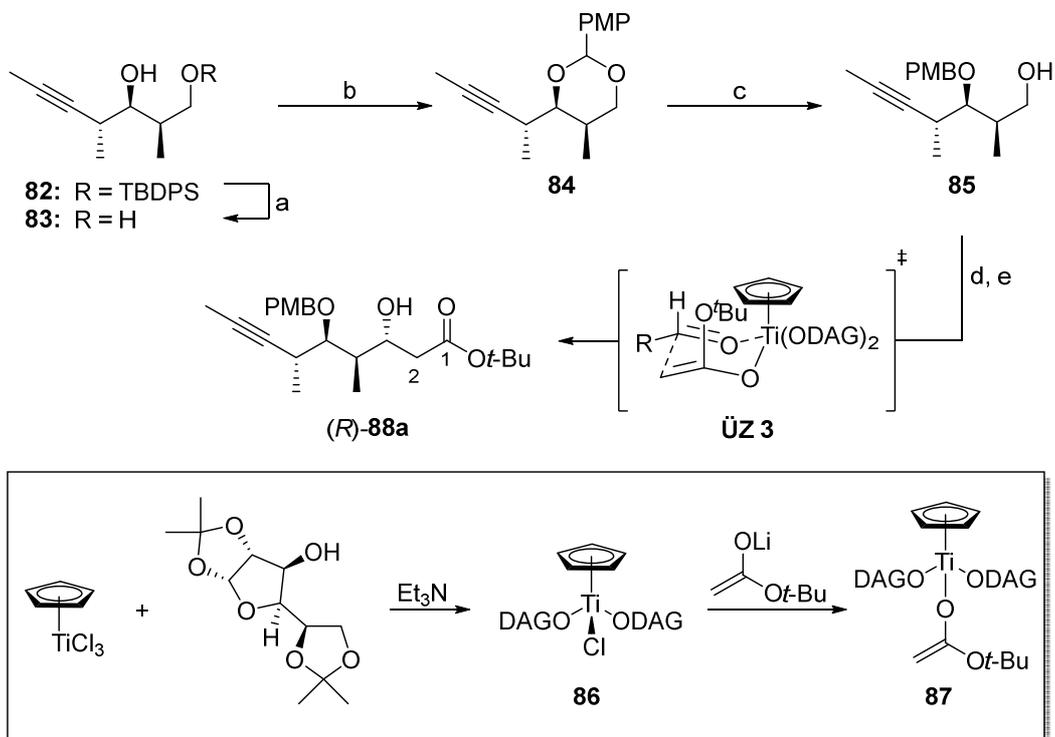
⁹⁸ a) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812-3813; b) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5201-5204.

⁹⁹ a) J. Tsuji, T. Mandai, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2830-2854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2589-2612.; b) L.-N. Guo, X.-H. Duan, Y.-M. Liang, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 111-122.

¹⁰⁰ S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1593-1596.

¹⁰¹ a) R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 490-491; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 495-497 b) R. O. Duthaler, P. Herold, S. Wyler-Helfer, M. Riediker, *Helv. Chim. Acta*, **1990**, *73*, 659-673. c) R. O. Duthaler, A. Hafner, P. L. Alsters, G. Bold, G. Rihs, P. Rothe-Streit, B. Wyss, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 95-113.

welcher aus kommerziell erhältlichem Cyclopentadienyltitantrichlorid und Diaceton-D-Glukose (DAG) generiert wird.^{101,102}



Schema 19: Duthaler-Hafner-Aldolreaktion und Bildung des benötigten Titanenolats **87**. Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, RT, 24 h, 93 %; b) Anisaldehyd-dimethylacetal, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 1 h; c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h, 84 % über 2 Stufen; d) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C → -40 °C, 1 h; e) **87**, Et₂O, -65 °C, 16 h, 89 % über 2 Stufen, *dr* > 10/1.

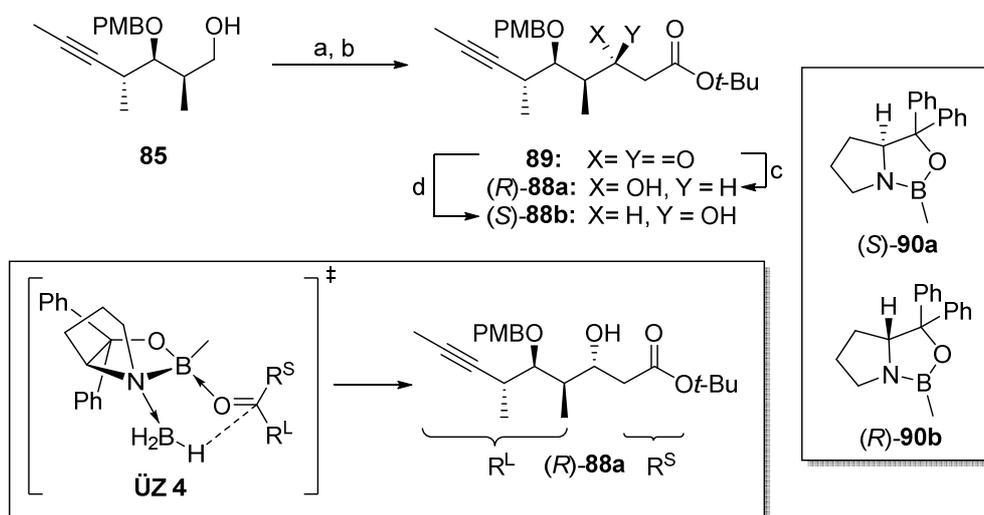
Alkohol **85** wurde zunächst unter Swern-Bedingungen oxidiert und anschließend mit dem chiralen Titanenolat **87** umgesetzt. Im postulierten Übergangszustand **ÜZ 3** ordnet sich die Alkylkette des Aldehyds in äquatorialer Position an, das Titan-Ion wirkt chelatisierend. Der nukleophile Angriff des Enolats erfolgt somit von der *Re*-Seite. Das Aldoladdukt (*R*)-**88a** konnte in einer Ausbeute von 89 % mit exzellenter Diastereoselektivität (*dr* > 10/1) erhalten werden. An dieser Stelle sei angemerkt, dass das Resultat der Duthaler-Hafner-Aldolreaktion stark von der Qualität des eingesetzten Cyclopentadienyltitantrichlorids abhängt. Dies konnte bereits in früheren Arbeiten in der Arbeitsgruppe Kirschning beobachtet werden.¹⁰³ Während die Aldolreaktion zu Beginn nur mit geringer Ausbeute und Selektivität verlief, konnten diese durch den Einsatz einer neuen Charge Cyclopentadienyltitantrichlorids im Vergleich zu Vorgängerarbeiten (88 % Ausbeute, *dr* = 5.5/1)^{65,66} deutlich verbessert werden. Dieses Ergebnis ließ sich im Anschluss problemlos reproduzieren.

Da die Duthaler-Hafner-Aldolreaktion zunächst nicht zufriedenstellend verlief, wurde parallel zu den Optimierungsarbeiten ein alternativer Zugang zu (*R*)-**88** in Betracht gezogen. Der primäre Alkohol **85**

¹⁰² M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 488-490; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 494-495.

¹⁰³ A. Meyer, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, **2006**.

wurde zunächst zum Aldehyd oxidiert und anschließend in einer Roskamp-Reaktion¹⁰⁴ zum β -Keto-Ester **89** umgesetzt (Schema 20). Durch asymmetrische, reagenzkontrollierte CBS-Reduktion¹⁰⁵ unter Verwendung der chiralen Oxazaborolidin-Katalysatoren (*S*)-**90a** bzw. (*R*)-**90b** konnten sowohl (*R*)-**88a** als auch das für das Ostfragment **36b** benötigte Epimer (*S*)-**88b** diastereoselektiv erhalten werden.



Schema 20: Roskamp-Reaktion und CBS-Reduktion. Reaktionsbedingungen: a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; b) *tert*-Butyldiazoacetat, SnCl_2 , CH_2Cl_2 , $35\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h, 83 % über 2 Stufen; c) (*S*)-**90a**, $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -40\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, 35 % (67 % brsm); d) (*R*)-**90b**, $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -40\text{ }^\circ\text{C}$, 24 h, 54 % (68 % brsm).

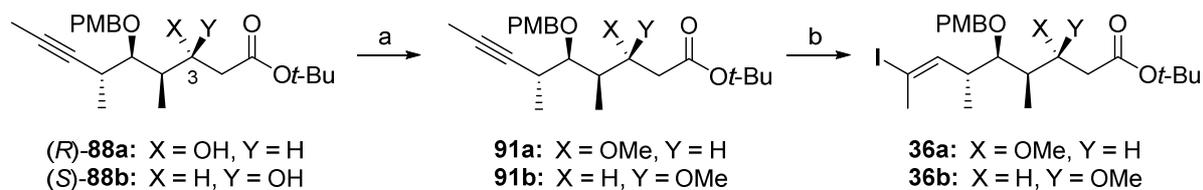
Die Ausbeuten der CBS-Reduktion verringerten sich jedoch in größerem Reaktionsmaßstab. Es wird vermutet, dass die Carbonylgruppe des Esters die im Übergangszustand (ÜZ 4, bezogen auf den Einsatz von (*S*)-**90a**) erforderliche Koordination zwischen der Keto-Gruppe und dem Bor-Atom inhibiert. Dennoch konnten auf diese Weise ausreichende Substanzmengen des Alkohols (*S*)-**88b** synthetisiert werden. Zeitgleich waren auch die Optimierungsarbeiten der Duthaler-Hafner-Aldolreaktion abgeschlossen und somit die Fertigstellung der Ostfragmente **36a** und **36b** möglich.

Dafür wurde die Hydroxylfunktion an C3 zunächst mit Meerweinsalz methyliert. Das Alkin wurde anschließend einer Hydrozirkonierung¹⁰⁶ unterzogen, wobei die Organozirkonium-Spezies *in situ* in das entsprechende Vinyljodid überführt wurde (Schema 21).

¹⁰⁴ a) C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260; b) C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4991-4994.

¹⁰⁵ a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553, b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926; c) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092-2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.

¹⁰⁶ a) D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116; b) J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 402-409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333-340.



Schema 21: Vervollständigung der Ostfragmente **36a** und **36b**. Reaktionsbedingungen: a) 1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)naphtalin, Me_3OBF_4 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h, 90 % für **91a**, 84 % für **91b**; b) i. Cp_2ZrHCl , C_6H_6 , $55\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min, ii. I_2 , $\text{C}_6\text{H}_6/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3/1), $-25\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min, 77 % für **36a**, 72 % für **36b**.

Die Synthese aller erforderlichen Ost- und Westfragmente war somit abgeschlossen, sodass im Anschluss mit den Fragmentkupplungen fortgefahren werden konnte.

4.5. Fragmentkupplungen und Makrolactonisierungen

Einer der Schlüsselschritte zur Darstellung neuer Carolacton-Derivate stellte die Fragmentkupplung der synthetisierten Ost- und Westfragmente dar. Diese sollte, in Anlehnung an die erste Totalsynthese von Carolacton (**1**)^{65,66}, durch eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion (NHK) erfolgen.¹⁰⁷

Die NHK-Reaktion ermöglicht die Chrom-vermittelte, nukleophile Addition von Aryl-, Alkenyl- und Alkynyl-Halogeniden an Aldehyde und Ketone. In der klassischen Variante werden überstöchiometrische Mengen an Chrom-(II)-Salzen verwendet und Nickel-(II)-Salze katalytisch eingesetzt. Fürstner und Shi konnten allerdings zeigen, dass der Einsatz der toxischen Chrom-(II)-Salze auch auf katalytische Mengen reduziert werden kann, wenn preiswertes Mangan als Reduktionsmittel verwendet wird.¹⁰⁸ Auf Grund der ausgezeichneten Chemoselektivität und hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen hat sich die NHK-Reaktion als vielseitiges Werkzeug zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung in der Naturstoffsynthese bewährt.¹⁰⁹ Dabei sind asymmetrische Varianten der NHK-Reaktion unter Verwendung chiraler Liganden von besonders großem Interesse.¹¹⁰

Im vorliegenden Fall wurde der primäre Alkohol der Westfragmente **35**, **37**, **38** und **39** zunächst zum Aldehyd oxidiert und anschließend in einer asymmetrischen NHK-Reaktion mit dem Ostfragment **36a** bzw. **36b** gekuppelt (Schema 22). Dabei wurde auf ein Protokoll von Kigoshi *et al.*¹¹¹ zurückgegriffen, die durch den Einsatz des von Kishi *et al.*¹¹² entwickelten, chiralen Sulfonamid-Liganden (*R*)-**92** gute Stereoselektivitäten erzielten.

¹⁰⁷ a) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181, b) T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 561-568; c) H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644-5646; d) Für eine Übersicht über die NHK-Reaktion siehe: A. Fürstner, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 991-1046.

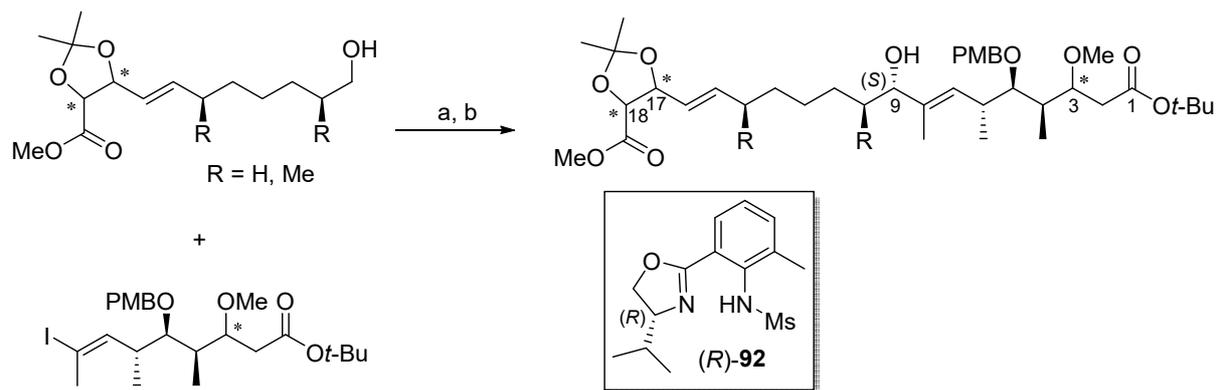
¹⁰⁸ a) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533-2534; b) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349-12347.

¹⁰⁹ Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 343-350.

¹¹⁰ Für eine Übersicht über asymmetrische NHK-Reaktionen siehe: a) G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407-2424; b) Q. Tian, G. Zhang, *Synthesis* **2016**, *48*, 4038-4049.

¹¹¹ K. Kobayashi, Y. Fujii, I. Hayakawa, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 900-903.

¹¹² a) Z.-K. Wan, H.-w. Choi, F.-A. Kang, K. Nakajima, D. Demeke, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4431-4434; b) H.-w. Choi, K. Nakajima, D. Demeke, F.-A. Kang, H.-S. Jun, Z.-K. Wan, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4435-4438; c) K. Namba, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5031-5033; d) H. Guo, C.-G. Dong, D.-S. Kim, D. Urabe, J. Wang, J. T. Kim, X. Liu, T. Sasaki, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15387-15393.



Scheme 22: Asymmetrische Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion. Allgemeine Reaktionsbedingungen: a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; b) i. CrCl_2 , 1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)naphthalin, (*R*)-**92**, CH_3CN , RT, 2 h, ii. Aldehyd, Vinyljodid, $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$, CH_3CN , RT, 14-18 h.

Eine Übersicht über die durchgeführten NHK-Reaktionen und der resultierenden Kupplungsprodukte ist in Tabelle 4 dargestellt. Der (*S*)-konfigurierte Allylalkohol konnte jeweils in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Lediglich im Falle des Westfragments **37** verlief die Reaktion zum gewünschte NHK-Produkt **94a** in deutlich geringerer Ausbeute. Der Einfluss der stereogenen Zentren an C17 und C18 sollte wegen der Entfernung zum reaktiven Zentrum an C9 für den Reaktionsverlauf vernachlässigbar sein. Die verringerte Ausbeute könnte mit der Verwendung älterer Chargen des Nickel-Präkatalysators sowie des luftempfindlichen und hygroskopischen Chrom-(II)-Chlorids zusammenhängen. Die Durchführung unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluss sowie eine hohe Reinheit der eingesetzten Chemikalien war für ein Gelingen der Reaktion essentiell.

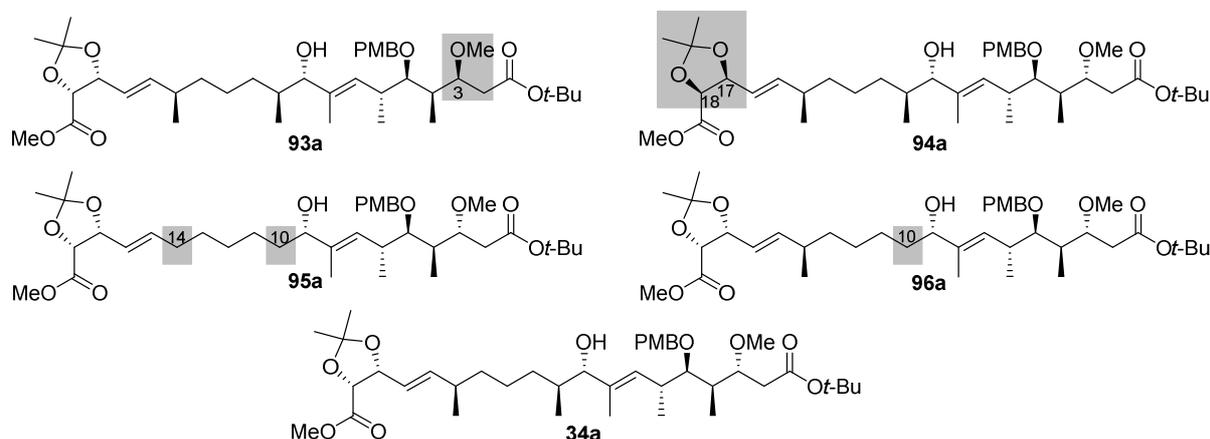


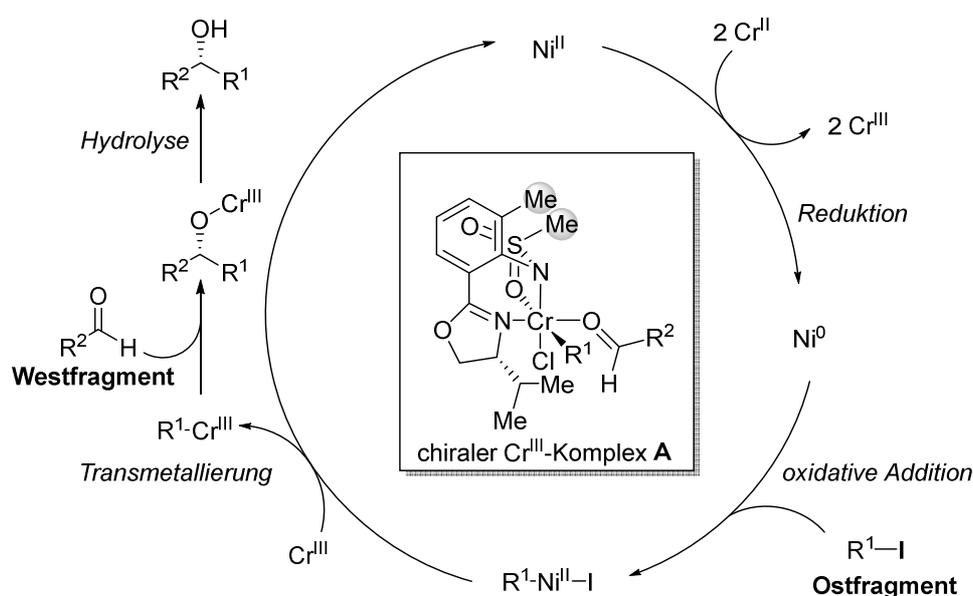
Tabelle 4: Übersicht über die durchgeführten Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktionen.

Westfragment	Ostfragment	NHK-Produkt	Ausbeute	<i>dr</i> [(<i>S</i>):(<i>R</i>)] ^a
35	36b	93a	83 %	4.5:1
37 (17<i>S</i>, 18<i>S</i>)	36a	94a	56 %	5:1
38	36a	95a	91 %	5.5:1
39	36a	96a	76 %	5:1
35	36a	34a	81 %	5:1

a) Bestimmt durch ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts.

Die Stereochemie an C9 des NHK-Produkts **34a** wurde durch einen Vergleich des ^1NMR -Spektrums dieser Verbindung mit den in der Literatur angegebenen Daten bestimmt.^{65,66} Die Konfiguration dieses Stereozentrums des Hauptdiastereomers der NHK-Produkte **93a**, **94a**, **95a** und **96a** wurde anschließend in Analogie dazu als (*S*) angenommen, da die stereochemische Induktion reagenzkontrolliert erfolgt.

Der allgemeine Reaktionsmechanismus der NHK-Reaktion ist in Schema 23 dargestellt.¹¹³ Zunächst wird der Nickel-(II)-Präkatalysator durch Chrom-(II)-Chlorid zur katalytisch aktiven Nickel-(0)-Spezies reduziert. Diese inseriert in einer anschließenden oxidativen Addition in die Kohlenstoff-Iod-Bindung des Ostfragments. Durch die darauffolgende Transmetallierung wird der Vinyl-Rest der Organonickel-Verbindung auf die Chrom-(III)-Spezies übertragen und der Nickel-(II)-Präkatalysator wird regeneriert. Die Organochrom-Verbindung greift die Aldehydfunktion des Westfragments nukleophil an; die Bildung der Chrom-Sauerstoffbindung ist zugleich die thermodynamische Triebkraft der Reaktion. Im letzten Schritt wird der sekundäre Alkohol durch Hydrolyse freigesetzt.



Schema 23: Allgemeiner Mechanismus der Nickel-katalysierten NHK-Reaktion und der für die Stereoinduktion verantwortliche, postulierte chirale Chrom-(III)-Komplex **97**. Die Koordination weiterer Liganden und Solvensmoleküle ist aus Gründen der Übersicht nicht dargestellt.

In der vorliegenden asymmetrischen Variante der NHK-Reaktion erfolgt die Stereoinduktion durch den chiralen Sulfonamid-Liganden (*R*)-**92**. Der exakte Übergangszustand ist hierbei nicht bekannt. Untersuchungen von Kishi *et al.*^{112a}, die auf Röntgenstrukturanalysen von Chrom-(III)-Sulfonamidkomplexen beruhen, lassen allerdings auf die Bildung eines chiralen, oktaedrischen Chrom-(III)-Komplex vom Typ **A** schließen. In diesem fungiert die Sulfonamid-Spezies als dreizähliger Ligand und das Sauerstoffatom des Sulfonamids steht *trans* zum Vinylsubstituenten (R^1)

¹¹³ K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048-6050.

des Ostfragments. Die Stereodifferenzierung der asymmetrischen NHK-Reaktion ergibt sich aus der Koordination des Aldehyds des Westfragments. Dieser ordnet sich entgegen der sterisch anspruchsvollen Methylgruppen an, sodass der Angriff auf die Carbonylfunktion von der *Re*-Seite erfolgt.

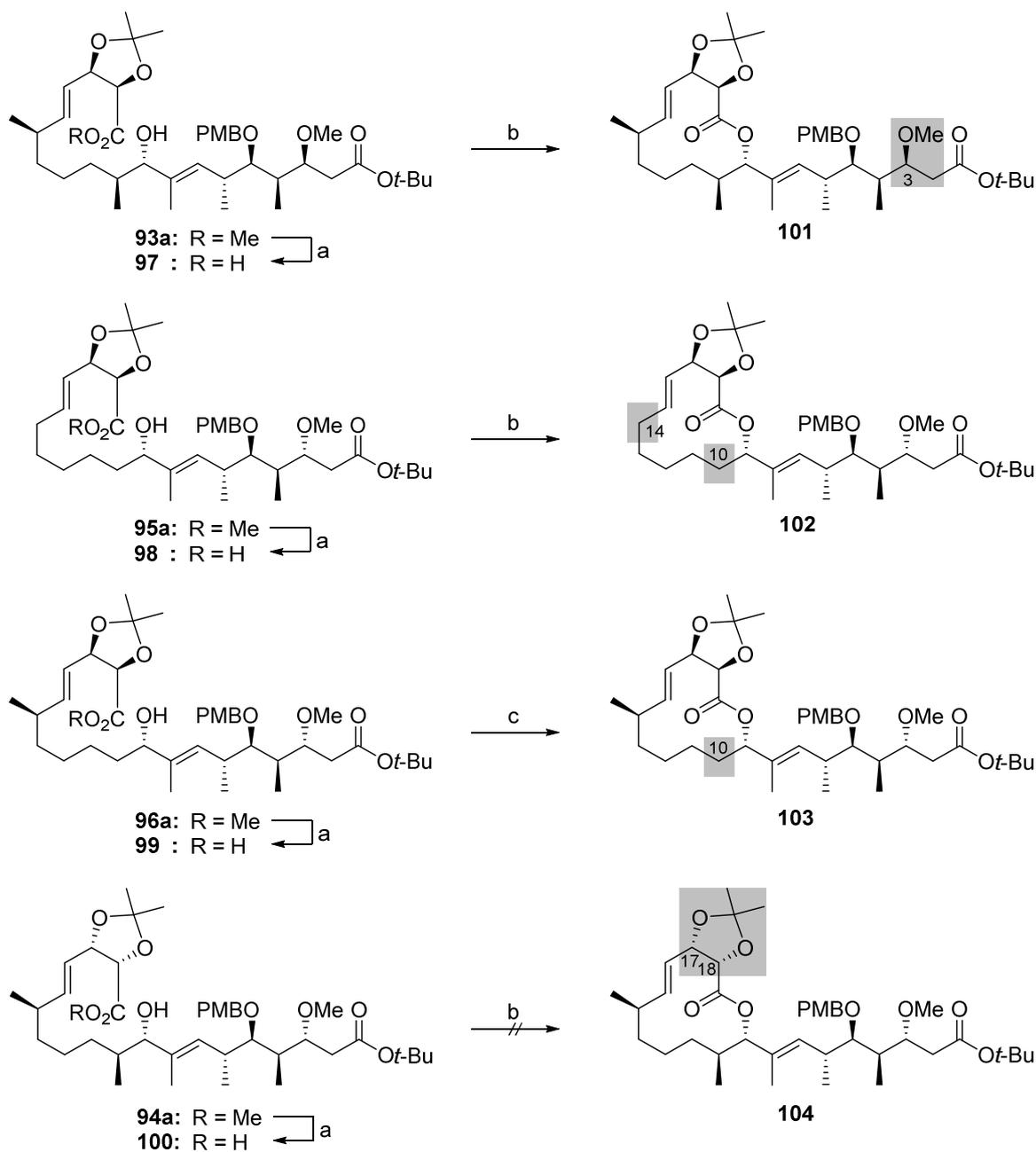
Im Anschluss an die Fragmentkupplungen lag der Fokus zunächst auf der Finalisierung der Stereoisomere **27** und **28** sowie der desmethylierten Carolacton-Derivate **29** und **30**. Die Darstellung des Stickstoff-Analogons Carolactam (**31**) wird in Kapitel 4.11 diskutiert.

Die Methylester der NHK-Produkte **93a**, **94a**, **95a** und **96a** wurden zunächst in jeweils quantitativer Ausbeute verseift (Schema 24). Die entsprechenden *seco*-Säuren wurden anschließend jeweils in gemischte Anhydride überführt und in hoher Verdünnung einer Makrolactonisierung unterzogen. Im Falle der *seco*-Säuren **97** und **98** konnten dabei die höchsten Ausbeuten unter Verwendung des Shiina-Protokolls erzielt werden.¹¹⁴ Die Makrolactonisierung der *seco*-Säure **99** zum Makrolacton **103** wurde unter klassischen Yamaguchi-Bedingungen durchgeführt.¹¹⁵ Der Versuch, *seco*-Säure **94a** unter Shiina-Bedingungen in Makrolacton **104** zu überführen, verlief nicht erfolgreich. Es konnte lediglich eine komplexe Produktmischung in geringer Ausbeute erhalten werden. Nach anschließender HPLC-Reinigung war die Substanzmenge zu gering, um eine qualifizierte Aussage über den Reaktionsverlauf treffen zu können. Es ist nicht auszuschließen, dass die Invertierung der stereogenen Zentren an C17 und C18 die für die Makrolactonisierung erforderliche Präorganisation des Moleküls unter diesen Reaktionsbedingungen nicht gestattet.¹¹⁶ Für eine Optimierung der Reaktionsbedingungen reichten die vorliegenden Substanzmengen allerdings nicht mehr aus.

¹¹⁴ a) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830; b) D. Schweitzer, J. J. Kane, D. Strand, P. McHenry, M. Tenniswood, P. Helquist, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4619-4622.

¹¹⁵ J. Inanga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

¹¹⁶ V. M.-Centelles, M. D. Pandey, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736-8834.



Schema 24: Methyl ester-Verseifung und Makrolactonisierung. Reaktionsbedingungen: a) 1 M LiOH, THF/H₂O (10/1), RT, 18 h, quant.; b) i. MNBA, DMAP, 4Å Molekularsieb, Toluol, 55 °C, ii. Zugabe *seco*-Säure über 2 h, 55 °C, dann 55 °C, 17 h, 64 % für **101**, 79 % für **102**; c) i. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, DIPEA, THF, RT, 3 h, ii. Zugabe Aktivester über 2 h zu: DMAP, Toluol, 80 °C, dann 80 °C, 1 h, 62 %.

4.6. Synthese von 3-*epi*-Carolacton

Nach der erfolgreichen Makrolactonisierung und Erhalt der Makrolactone **101**, **102** und **103** verblieben nur noch wenige Schritte, um die Darstellung der Carolacton-Derivate **27**, **29** und **30** abzuschließen. Diese sollten zunächst auf den Makrozyklus **101** angewendet werden, um 3-*epi*-Carolacton (**27**) zu erhalten. Da sich die Zielverbindung **27** von Carolacton (**1**) lediglich in der Konfiguration des stereogenen Zentrums an C3 unterscheidet, sollten die finalen Schritte analog zur Totalsynthese von Carolacton (**1**) erfolgen (Abbildung 17).^{65,66} Zunächst sollte der *tert*-Butylester an C1 gespalten werden. Dabei sollten klassische, saure Reaktionsbedingungen (z.B. TFA) gezielt vermieden werden, um nicht auch das Acetonid an C17/C18 zu spalten. Die Freisetzung der Diol-Funktionalität würde eine spätere, selektive Oxidation an C5 nahezu unmöglich machen. Daher sollte die Carboxylfunktion in einem zweistufigen Prozess freigesetzt werden, indem der *tert*-Butylester zunächst in einen Silyl-Ester überführt und dieser anschließend unter milden Bedingungen gespalten wird (I, II). Die anschließende Entfernung der PMB-Schutzgruppe an C5 gefolgt von der Oxidation des sekundären Alkohols (III, IV) und Acetonid-Entschützung (V) sollten die Totalsynthese von 3-*epi*-Carolacton (**27**) abschließen.

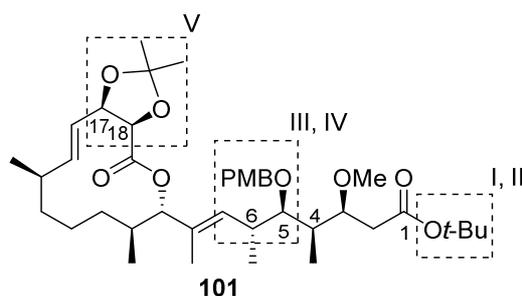


Abbildung 17: Verbliebene Schutzgruppen-Manipulationen und Transformationen zur Finalisierung von 3-*epi*-Carolacton (**27**). Die Reihenfolge der Transformationen ist mit römischen Ziffern gekennzeichnet.

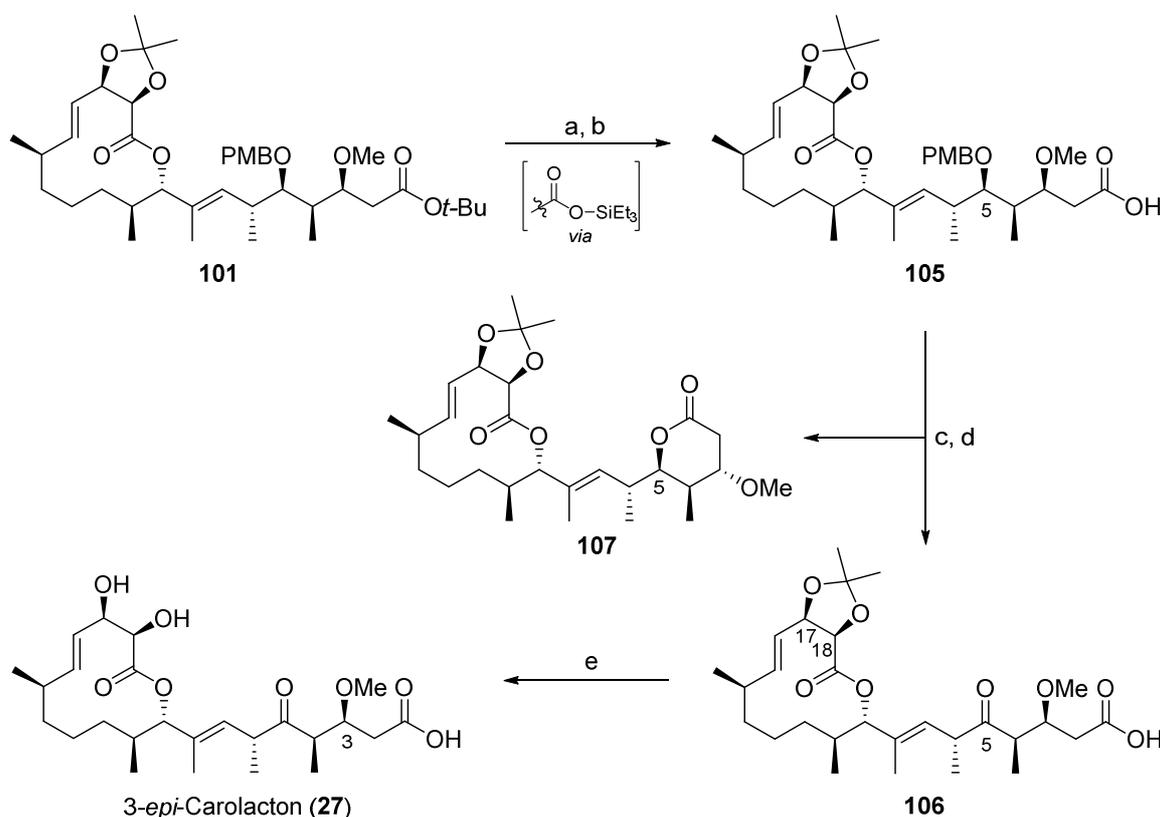
Es bestünde auch die Möglichkeit, zuerst die PMB-Gruppe zu entfernen und den Alkohol an C5 zu oxidieren. In diesem Fall bringt die anschließende *tert*-Butylester-Spaltung sowie die Entschützung des Acetonids im sauren Milieu allerdings die Gefahr der Epimerisierung der Stereozentren an C4 oder C6 mit sich. Aus diesem Grund wurden die finalen Schritte wie in Abbildung 17 dargestellt durchgeführt.

Zunächst wurde der *tert*-Butylester von **101** in den entsprechenden Triethylsilylester überführt.¹¹⁷ Dieser wurde direkt durch Zugabe von TBAF gespalten, um die Carbonsäure **105** zu erhalten (Schema 25). Die Ausbeute dieser Sequenz ist mit 42 % über 2 Stufen vergleichsweise gering, da sich die Chromatographie von **105** auf Grund der hohen Polarität der Verbindung als Herausforderung

¹¹⁷ a) T. M. Kamenecka, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3166-3168, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2995-2998; b) C. B. Lee, Z. Wu, F. Zhang, M. D. Chappell, S. J. Stachel, T.-C. Chou, Y. Guan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5249-5259.

darstellte. Anschließend wurde die PMB-Schutzgruppe an C5 oxidativ entfernt und der sekundäre Alkohol wurde mit DMP oxidiert, um Keton **106** zu erhalten. Im Zuge dieser Reaktionssequenz konnte auch die Bildung des unerwünschten Nebenprodukts **107** in Spuren beobachtet werden. Dabei handelte es sich um eine spontane Zyklisierung des freigesetzten sekundären Alkohols an C5 zum 6-Ring-Lacton.

Als letzter Reaktionsschritt verblieb die Spaltung des Acetonids an C17/C18. Da bereits bekannt war, dass die Entschützung im sauren Milieu in Methanol zu einer Veresterung der Carbonsäure führen kann und die Entschützung in *iso*-Propanol sehr lange Reaktionszeiten mit sich bringt^{65,66}, wurde auf ein alternatives Protokoll von Phillips *et al.* zurückgegriffen.⁷⁶ Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen verlief die Acetonid-Entschützung unter dem Einsatz von HF·Pyridin bei Raumtemperatur in 67 % Ausbeute. Die Totalsynthese von 3-*epi*-Carolacton (**27**) war somit abgeschlossen.



Schema 25: Finale Schritte zur Darstellung von 3-*epi*-Carolacton (**27**). Reaktionsbedingungen: a) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 18 h; b) TBAF, THF, 0 °C → RT, 50 min, 42 % über 2 Stufen; c) DDQ, CH₂Cl₂/pH7-Puffer (6/1), 0 °C, 1 h; d) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 16 h, 71 % über 2 Stufen für **106**; e) HF·Pyridin, CH₃CN, RT, 18 h, 67 %.

4.6.1 Diskussion spektroskopischer Daten

Die spektroskopischen Daten der synthetisierten Verbindung **27** wurden anschließend mit denen von Carolacton (**1**) verglichen (Abbildung 18, Tabelle 5).¹¹⁸

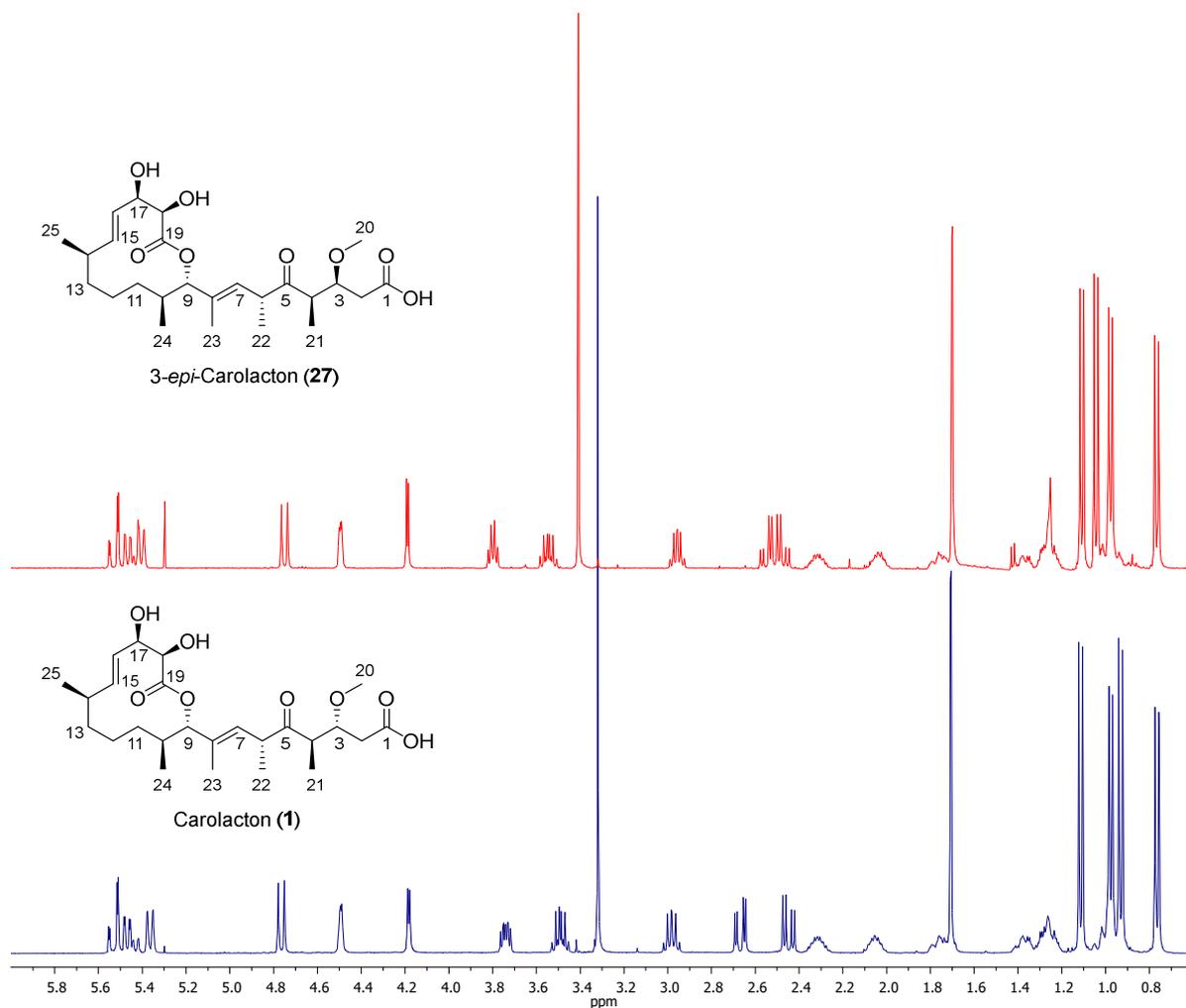


Abbildung 18: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von 3-epi-Carolacton (**27**) (rot, CDCl₃, 400 MHz) mit Carolacton (**1**) (blau, CDCl₃, 500 MHz). Dargestellt ist der Bereich der chemischen Verschiebung von 6,0-0,6 ppm. Das vollständige NMR-Spektrum sowie weitere spektroskopische Daten sind im Anhang zu finden.

Die ¹H-NMR-Spektren beider Verbindungen sind erwartungsgemäß sehr ähnlich. Lediglich in der Nähe des stereogenen Zentrums an C3 treten einige signifikante Unterschiede auf. So sind die Protonen an C3 und C6 sowie die Methylgruppe an C21 und die Methoxygruppe von 3-epi-Carolacton (**27**) im Vergleich zu Carolacton (**1**) zu tieferem Feld verschoben. Eines der beiden diastereotopen Protonen der Methyleinheit an C2 weist hingegen eine Hochfeldverschiebung auf. Die übrigen Signale beider Verbindungen, insbesondere innerhalb des Makrozyklusses, resonieren bei

¹¹⁸ Wir danken Dr. Rolf Müller (HIPS, Saarbrücken) und Dr. Rolf Jansen (HZI, Braunschweig) für eine natürliche Probe von Carolacton (**1**). Das aufgenommene Spektrum sowie die zugehörigen NMR-Daten entsprechen einer Mischprobe bestehend aus natürlichem und synthetischem Carolacton (**1**).

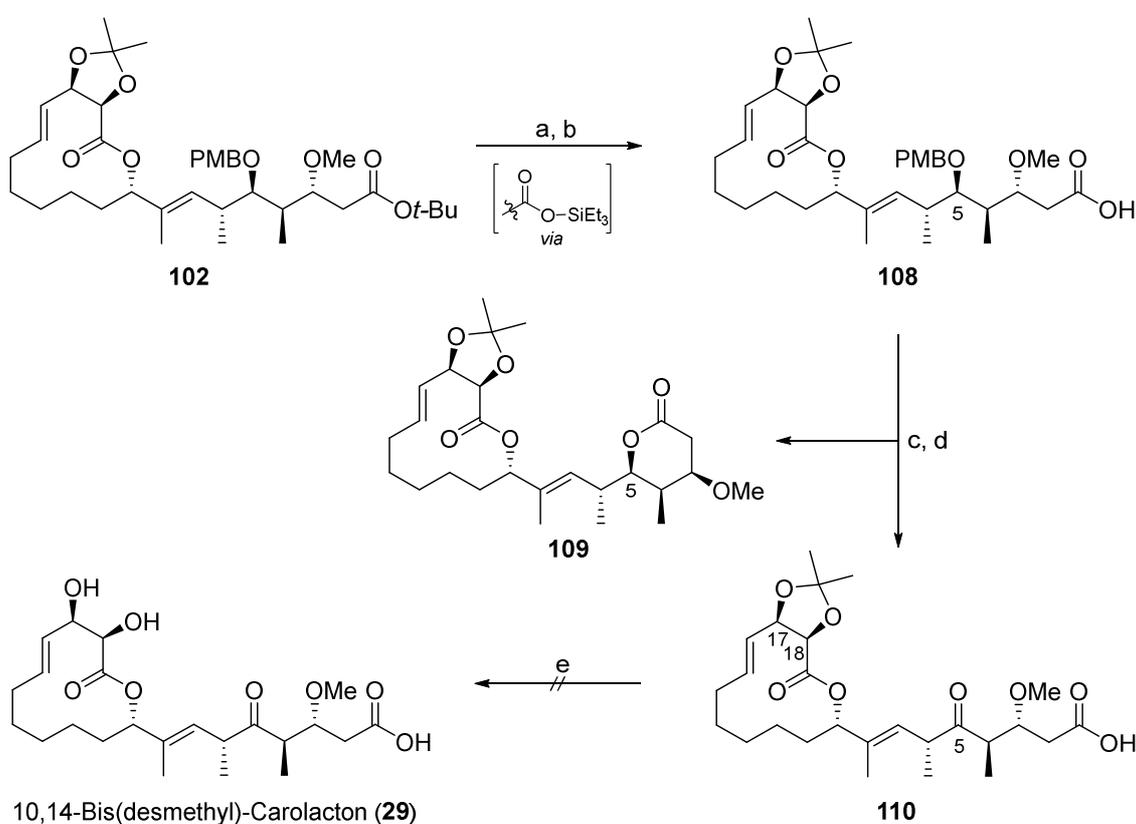
nahezu identischen chemischen Verschiebungen. Die spektroskopischen Daten lassen darauf schließen, dass die Makrozyklen beider Verbindungen in Lösung eine ähnliche Konformation aufweisen und sich das synthetisierte Epimer vom Naturstoff lediglich in der Konformation und Konfiguration der Seitenkette unterscheidet.

Tabelle 5: Vergleich der ^1H -NMR-Daten von 3-*epi*-Carolacton (**27**) mit Carolacton (**1**). Relevante Unterschiede zwischen den chemischen Verschiebungen in der Seitenkette (oben) und im Makrozyklus (unten) sind fett markiert. Mögliche Unterschiede zwischen den Kopplungskonstanten sowie ^{13}C -NMR-Daten sind aus Gründen der Übersicht nicht aufgeführt.

#	1 δ_H [ppm]	27 δ_H [ppm]	$\Delta(\delta_1 - \delta_{27})$ [ppm]
2	2.68 (H _a)	2.55 (H _a)	+0.13
	2.46 (H _b)	2.47(H _b)	-0.01
	3.75	3.80	-0.05
4	2.98	2.96	+0.02
6	3.49	3.55	-0.06
7	5.37	5.41	-0.04
20-OMe	3.33	3.41	-0.08
21-Me	0.94	1.05	-0.11
22-Me	1.12	1.11	+0.01
23-Me	1.71	1.70	+0.01
9	4.77	4.75	+0.02
10	2.05	2.06	-0.01
11	1.76 (H _a)	1.76 (H _a)	+0.00
	0.97 (H _b)	0.99 (H _b)	-0.02
12	1.26 (H _a)	1.26 (H _a)	+0.00
	0.98 (H _b)	0.98 (H _b)	+0.00
13	1.38 (H _a)	1.37 (H _a)	+0.01
	1.26 (H _b)	1.26 (H _b)	+0.00
14	2.33	2.32	+0.01
15	5.45	5.46	-0.01
16	5.54	5.53	+0.01
17	4.49	4.50	-0.01
18	4.18	4.19	-0.01
24-Me	0.77	0.77	+0.00
25-Me	0.98	0.98	+0.00

4.7. Untersuchungen zur Synthese von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton

Nachdem die Totalsynthese von 3-*epi*-Carolacton (**27**) abgeschlossen war, sollte ausgehend vom zweifach desmethylierten Makrolacton **102** die Synthese von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) auf analoge Weise komplettiert werden (Schema 26). Zunächst wurde der *tert*-Butylester umgeestert und der gebildete Silylester wurde mit TBAF gespalten, um Carbonsäure **108** zu erhalten. Nach der anschließenden Sequenz bestehend aus PMB-Entschützung und Oxidation an C5 konnte zunächst ausschließlich die Bildung des Bislactons **109** beobachtet werden. Aus diesem Grund wurden die ersten beiden Reaktionsschritte beginnend von Makrozyklus **102** wiederholt. Die Reinigung der Carbonsäure **108** gestaltete sich erneut schwierig; selbst nach mehrfacher Säulenchromatographie an Kieselgel konnte die Zielverbindung nicht sauber erhalten werden.¹¹⁹



Schema 26: Versuch der Komplettierung von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**). Reaktionsbedingungen: a) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 18 h; b) TBAF, THF, 0 °C → RT, 30 min, 36 % über 2 Stufen; c) DDQ, CH₂Cl₂/pH7-Puffer (6/1), 0 °C, 40 min; d) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2 h, 20 % über 2 Stufen für **110**; e) HF-Pyridin, CH₃CN, RT, 18 h, Zersetzung.

Die PMB-Gruppe an C5 wurde anschließend mit DDQ entfernt und der Alkohol wurde mit DMP zum Keton **110** oxidiert.¹²⁰ Beim Versuch, das Acetonid an C17/C18 unter den zuvor erprobten

¹¹⁹ Bei der Verunreinigung handelte es sich um Tetrabutylammonium-Salze. Der Versuch, den intermediär gebildeten Silylester anstelle von TBAF mit 1 M HCl zu entschützen, führte lediglich zur Zersetzung des Startmaterials.

¹²⁰ Es wurde eine neue Charge DMP verwendet. Dieses wurde vor der Verwendung 1 h am Hochvakuum evakuiert, um eventuell vorhandene Säurereste möglichst vollständig zu entfernen und die Bildung des Bislactons **109** zu unterdrücken.

Bedingungen zu spalten, wiesen dünnschichtchromatographische Untersuchungen zwar auf einen kompletten Umsatz hin, das gewünschte Carolacton-Derivat **29** konnte nach der Aufarbeitung allerdings nicht isoliert werden.

4.8. Synthese von Carolacton

Da die zuvor beschriebene Sequenz zur Darstellung von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) nicht erfolgreich verlief, sollte für die finalen Schritte ein alternatives Szenario erprobt werden (Abbildung 19).

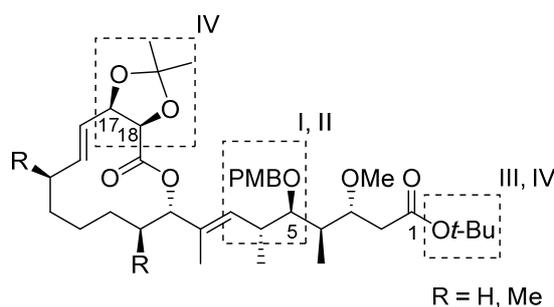
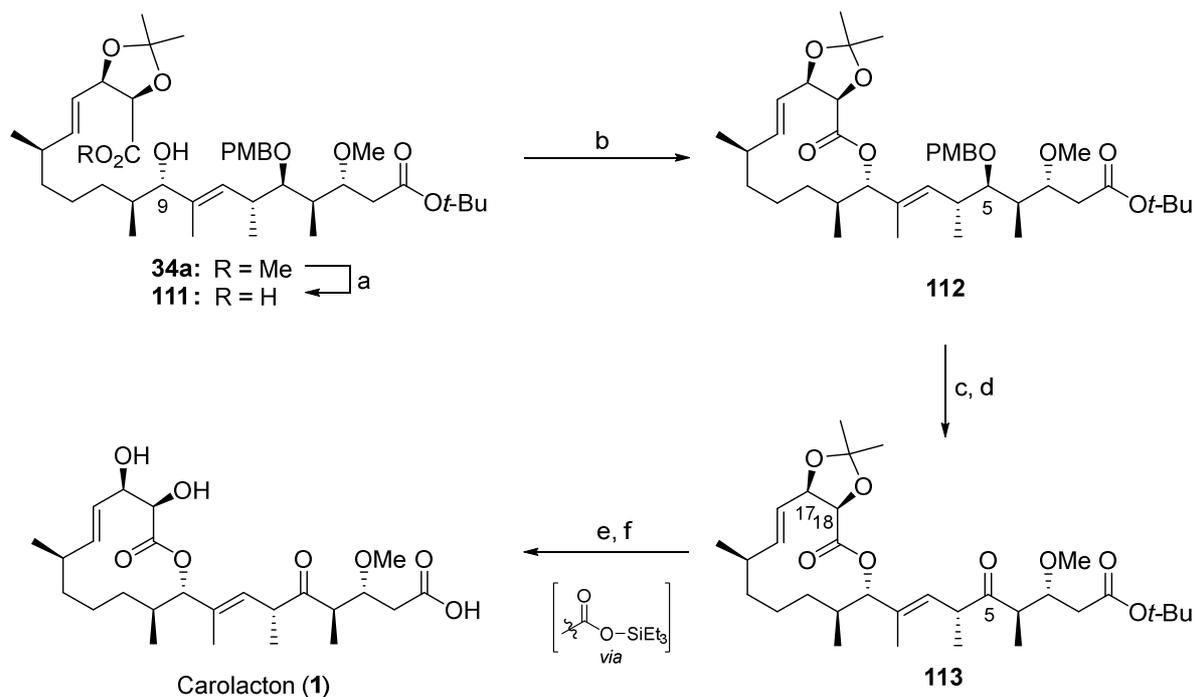


Abbildung 19: Verbliebene Schutzgruppen-Manipulationen und Transformationen zur Finalisierung weiterer Carolacton-Derivate. Die Reihenfolge der Transformationen ist mit römischen Ziffern gekennzeichnet.

Als erstes sollte der PMB-Ether an C5 gespalten und der resultierende Alkohol zum Keton oxidiert werden (I, II). Anschließend sollte der *tert*-Butylester an C1 in einen entsprechenden Silylester umgewandelt werden (III). Im letzten Schritt sollten der Silylester und das Acetonid an C17/C18 simultan gespalten werden (IV). Der Vorteil dieser Strategie liegt in einer Verkürzung der benötigten Reaktionsschritte. Zudem wird die Carboxylfunktion erst im letzten Schritt freigesetzt. Dadurch kann zum einen das Problem der Handhabung und der Reinigung der freien Säure umgangen werden. Zum anderen wird die Bildung des zuvor beobachteten, unerwünschten 6-Ring-Lactons verhindert. Der Nachteil besteht hingegen in der frühen Freisetzung der doppelt α -chiralen Ketofunktion. Die Überführung des *tert*-Butylesters an C1 in einen Silylester (III) kann auch zur Silylenolether-Bildung an C5 führen. Die anschließende Hydrolyse des Silylenolethers könnte eine Epimerisierung der stereogenen Zentren an C4 oder C6 bewirken. Dabei ist die Position an C6 besonders gefährdet, da sich bei der Silylenolether-Bildung ein konjugiertes Dien bilden kann.

Da es sich bei allen Carolacton-Derivaten um neue Verbindungen handelt, ist ein exakter Nachweis der Stereochemie an C4 und C6 nur über eine Röntgenstrukturanalyse möglich. Aus diesem Grund sollte die oben aufgeführte Entschützungssequenz zunächst erprobt werden, um Carolacton (**1**) zu synthetisieren (Schema 27). Ein anschließender Vergleich der spektroskopischen Daten mit den in der Literatur angegebenen Daten⁴⁸ sollte Aufschluss über die Effizienz dieser Syntheseroute geben.



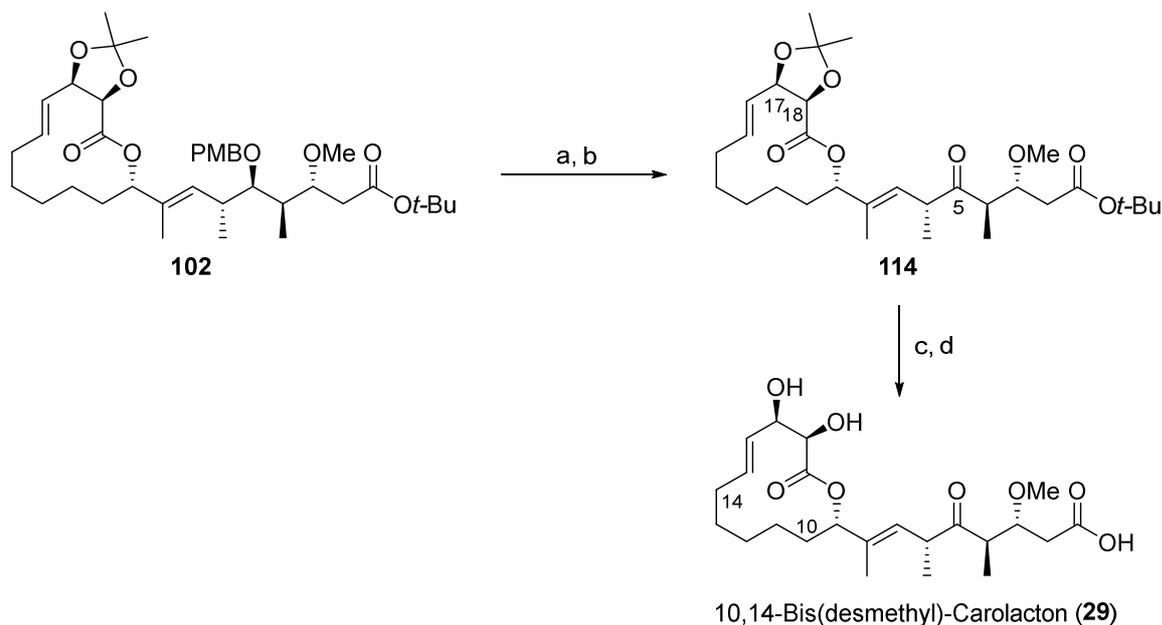
Schema 27: Synthese von Carolacton (**1**), ausgehend von NHK-Produkt **34a**. Reaktionsbedingungen: a) 1 M LiOH, THF/H₂O (10/1), RT, 5 h, quant.; b) i. MNBA, DMAP, 4Å Molekularsieb, Toluol, 55 °C, ii. Zugabe *seco*-Säure über 2.5 h, 55 °C, dann 55 °C, 17 h, 75 %; c) DDQ, CH₂Cl₂/pH7-Puffer (10/1), 0 °C, 2 h; d) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2 h, 72 % über 2 Stufen; e) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 18 h; f) HF·Pyridin, CH₃CN, 0 °C → RT, 2 h, 34 % über 2 Stufen.

Der Methylester von NHK-Produkt **34a** wurde zunächst verseift und die anschließende Makrolactonisierung wurde nach dem Shiina-Protokoll durchgeführt (Schema 27). Die Entfernung der PMB-Schutzgruppe an C5 von **112** und DMP-Oxidation des sekundären Alkohols lieferten Keton **113** in 72 % Ausbeute über 2 Stufen. Anschließend wurde der *tert*-Butylester zum Triethylsilylester umgeestert. Im letzten Schritt wurden sowohl die Carboxylfunktion an C1 als auch die Diol-Funktionalität an C17/C18 freigesetzt. Nach HPLC-Reinigung des Rohproduktes konnte Carolacton (**1**) als einzige Verbindung isoliert werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angebenen Daten überein.⁴⁸ Die Authentizität der Verbindung konnte zudem durch ¹H-NMR und ¹³C-NMR spektroskopische Analyse einer Mischprobe bestehend aus synthetischem und natürlichem Carolacton (**1**) bestätigt werden.

4.9. Synthese von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton

Durch die Änderung der Reihenfolge der finalen Schutzgruppenmanipulationen konnte bei der Synthese von Carolacton (**1**) keine unerwünschte Isomerisierung an C4 oder C6 beobachtet werden. Daher sollte die erprobte Strategie auf den Makrozyklus **102** übertragen werden, um die Synthese von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) zu vervollständigen (Schema 28). Die Überführung des PMB-geschützten Alkohols **102** in Keton **114** erfolgte in einer sehr guten Ausbeute von 82 %. Die

verbliebenen Schutzgruppen an C1 und C17/C18 wurden wie zuvor beschrieben entfernt, indem der *tert*-Butylester umgeestert wurde und der Silylester zusammen mit dem Acetonid simultan mit HF·Pyridin gespalten wurden. Das zweifach desmethylierte Carolacton-Derivat **29** konnte nach anschließender HPLC-Reinigung in einer Ausbeute von 24 % über 2 Stufen erhalten werden.



Schema 28: Finale Schritte zur Darstellung von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**). Reaktionsbedingungen: a) DDQ, CH₂Cl₂/pH7-Puffer (10/1), 0 °C, 2 h; b) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 1 h, 82 % über 2 Stufen; c) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 16 h; d) HF·Pyridin, CH₃CN, 0 °C → RT, 4 h, 24 % über 2 Stufen.

Die Ausbeute dieser Sequenz ist im Vergleich zu den finalen Schritten von 3-*epi*-Carolacton (**27**) sowie weiteren Carolacton-Derivaten (siehe nachfolgende Kapitel) relativ gering. Die Tatsache, dass bereits beim vorherigen Versuch zur Darstellung von **29** Zersetzung beobachtet wurde, legt die Vermutung nahe, dass die Methylgruppen im Makrozyklus von Carolacton (**1**) eine stabilisierende Wirkung auf den Naturstoff ausüben, welche im zweifach desmethylierten Derivat nicht gegeben ist.

4.9.1 Diskussion spektroskopischer Daten und molekulare Modellierungen

Durch einen Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ spektroskopischen Daten von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) mit Carolacton (**1**) sollten weitere Erkenntnisse in Bezug auf die Stereochemie an C4 und C6 erhalten und mögliche Rückschlüsse auf die Konformation des Makrozyklus gezogen werden (Abbildung 20, Tabelle 6).

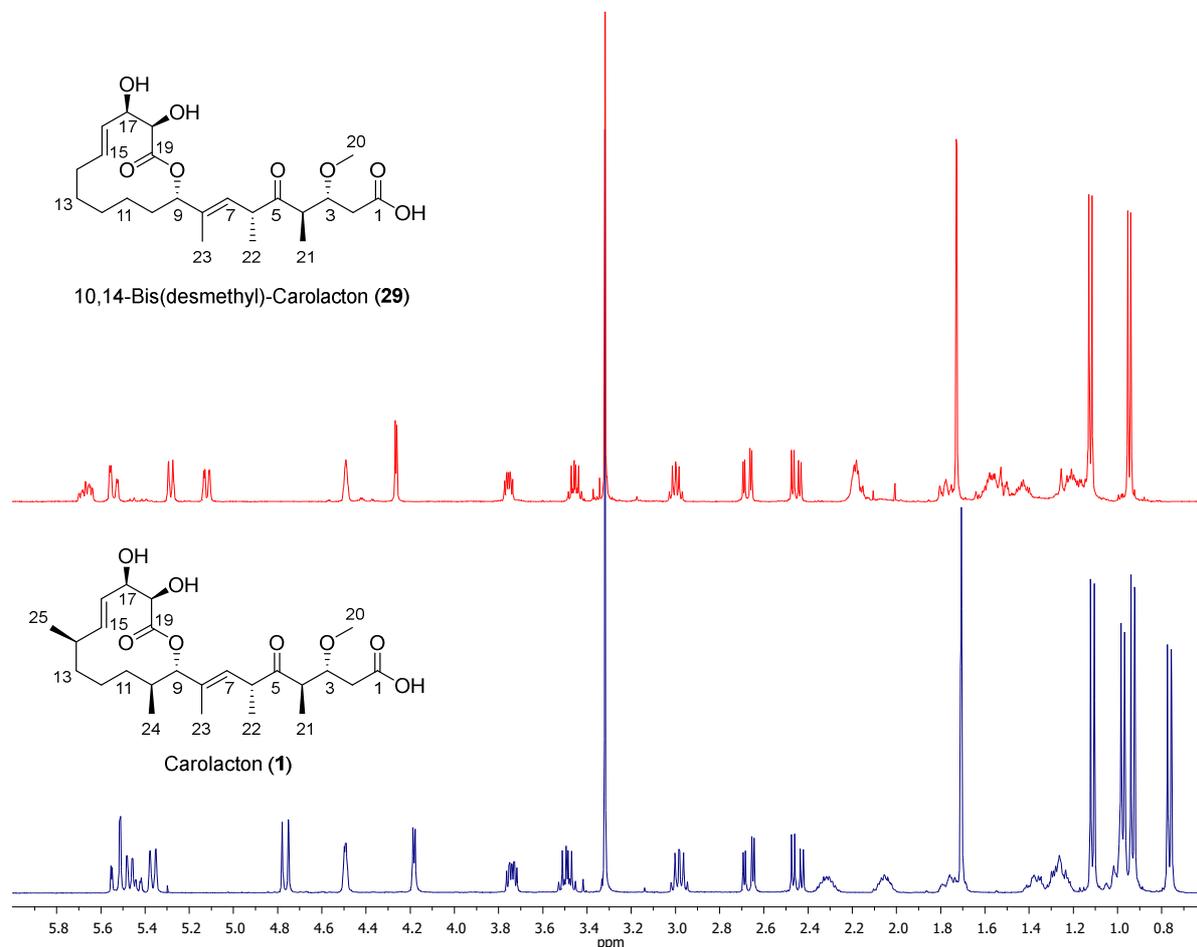


Abbildung 20: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3 , 500 MHz) von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) (rot) mit Carolacton (**1**) (blau). Dargestellt ist der Bereich der chemischen Verschiebung von 6.0-0.6 ppm. Das vollständige NMR-Spektrum sowie weitere spektroskopische Daten sind im Anhang zu finden.

Durch Analyse beider Spektren wird deutlich, dass die chemischen Verschiebungen der Signale der Seitenkette eine hohe Übereinstimmung aufweisen. Die Protonen an C4 und C6 sowie die zugehörigen Methylgruppen an C21 und C22 resonieren bei nahezu identischen chemischen Verschiebungen. Dies legt die Vermutung nahe, dass die stereochemische Umgebung der doppelt α -chiralen Ketofunktion nicht verändert wurde und keine unerwünschte Isomerisierung an C4 oder C6 erfolgt ist. Erwähnenswert ist, dass das Proton an C7 von **29** im Vergleich zu Carolacton (**1**) zu merklich höherem Feld verschoben ist. Dies könnte entweder auf eine unterschiedliche Konformation des Makrozyklus hinweisen, durch die das allylische Proton eine höhere Abschirmung erfährt oder auf einen Einfluss der Methylgruppe an C10 zurückzuführen sein.

Innerhalb der Makrolacton-Einheit sind die Signale an C16-C18 besonders interessant. Das Proton an C18 ist im Vergleich zu Carolacton (**1**) zu tieferem Feld verschoben, während für 16-H und 17-H keine Änderungen zu beobachten sind. Die Protonen an C9 bis C15 sind nicht geeignet, um eine Aussage über eine mögliche Konformationsänderung des Makrozyklus auf Grundlage der Differenz der chemischen Verschiebungen treffen zu können, da diese auch auf die Methylsubstituenten an C10 und C14 zurückzuführen sein könnte.

Tabelle 6: Vergleich der ^1H -NMR-Daten von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) mit Carolacton (**1**). Relevante Unterschiede zwischen den chemischen Verschiebungen in der Seitenkette (oben) und im Makrozyklus (unten) sind fett markiert. Mögliche Unterschiede zwischen den Kopplungskonstanten sowie ^{13}C -NMR-Daten sind aus Gründen der Übersicht nicht aufgeführt.

#	1 δ_H [ppm]	29 δ_H [ppm]	$\Delta(\delta_1 - \delta_{29})$ [ppm]
2	2.68 (H _a)	2.67 (H _a)	+0.01
	2.46 (H _b)	2.45 (H _b)	+0.01
3	3.75	3.76	-0.01
4	2.98	3.00	-0.02
6	3.49	3.46	+0.03
7	5.37	5.28	+0.09
20-OMe	3.33	3.32	+0.01
21-Me	0.94	0.95	-0.01
22-Me	1.12	1.12	+0.00
23-Me	1.71	1.73	-0.02
9	4.77	5.12	-0.35
10		1.78 (H _a)	+0.27
		1.49 (H _b)	+0.56
11	1.76 (H _a)	1.58 (H _a)	+0.18
	0.97 (H _b)	1.17 (H _b)	-0.20
12	1.26 (H _a)	1.23 (2H)	+0.03
	0.98 (H _b)		-0.25
13	1.38 (H _a)	1.58 (H _a)	-0.20
	1.26 (H _b)	1.42 (H _b)	-0.16
14	2.33	2.17 (2H)	+0.16
15	5.45	5.67	-0.22
16	5.54	5.54	+0.00
17	4.49	4.49	+0.00
18	4.18	4.26	-0.08

Um weitere Informationen über die mögliche Konformation des Makrozyklus von **29** zu erhalten, wurden NOE-Experimente durchgeführt (Abbildung 21) und die nachweisbaren Kontakte mit molekularen Modellierungsexperimenten verglichen.

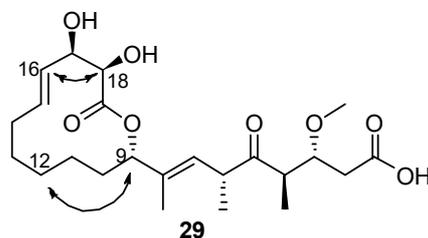


Abbildung 21: Ausgewählte NOE-Kontakte innerhalb des Makrozyklus von **29**.

Die Auswertung der NOE-Daten deutet auf eine Konformation des Makrozyklus, die der stabilsten, berechneten Konformation **29-1** ähnelt (Abbildung 22). Zum Vergleich dient die nächst stabilere Konformation **29-2**, in welcher die NOE-Kontakte zwischen 9-H und 12-H auf Grund des erhöhten Atomabstandes (4.57 Å in **29-2** verglichen mit 2.25 Å in **29-1**) nicht auftreten sollten. Ein weiteres Indiz für die bevorzugte Konformation **29-1** des Naturstoff-Derivats liefert der NOE-Kontakt zwischen 16-H und 18-H. Auch dieser Kontakt sollte in der Konformation **29-2** auf Grund des Abstandes zwischen den beiden Protonen (3.92 Å in **29-2** verglichen mit 2.87 Å in **29-1**) nicht sichtbar sein. Weitere energieminierte Strukturen sind an dieser Stelle nicht aufgeführt, da sich die nächst stabileren Konformationen von **29-1** lediglich in der Orientierung der Wasserstoffbrücken-Bindungen und der OH-Protonen unterscheiden.

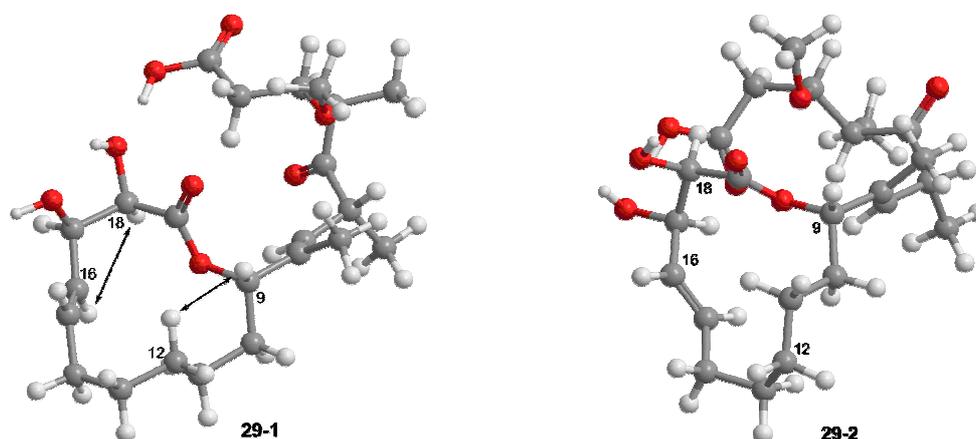


Abbildung 22: Ergebnisse der molekularen Modellierung von **29**. Dargestellt ist das berechnete, stabilste Konformer **29-1** (-50.19 kJ/mol, links) sowie das nächst stabilere Konformer **29-2** (-46.83 kJ/mol, rechts).

Es sei angemerkt, dass die Analyse der NOE-Daten im Zusammenspiel mit molekularen Modellierungen lediglich Hinweise auf eine bevorzugte Anordnung der Atome liefern können und keine absolute Aussage über die tatsächliche Konformation getroffen werden kann. Dies liegt zum einen an der Tatsache, dass sämtliche Konformationen in Lösung im Gleichgewicht vorliegen, sodass

auch NOE-Kontakte auftreten können, welche nicht mit einer bevorzugten Konformation in Übereinstimmung stehen. Zum anderen resonieren im vorliegenden Fall die Protonen innerhalb des Makrozyklus bei sehr ähnlichen chemischen Verschiebungen. Dadurch kann nicht sichergestellt werden, dass bei den einzelnen NOE-Experimenten einzig das gewünschte Proton angeregt wurde. Dies erschwert die Auswertung der NOE-Daten. Um letzteres Problem zu umgehen, wurde ein NOESY-Spektrum aufgenommen. Die Auflösung und die Anzahl der Kontakte war allerdings zu gering, um dieses für eine detaillierte Konformationsanalyse verwenden zu können.

Um die Qualität der Ergebnisse der molekularen Modellierung besser einschätzen zu können, wurde zudem die stabilste Konformation von Carolacton (**1**) berechnet und mit der publizierten Kristallstruktur verglichen (Abbildung 23). Die berechnete Konformation weist im Bereich der 12-gliedrigen Lacton-Einheit eine hohe Übereinstimmung auf sowohl in Bezug auf die Kristallstruktur als auch auf die berechnete Konformation vom zweifach desmethylierten Derivat **29**. Insgesamt liegen somit starke Indizien dafür vor, dass die Konformation des Makrozyklusses des desmethylierten Derivats **29** in Lösung der Konformation der 12-gliedrigen Lacton-Einheit des Naturstoffs ähnelt.

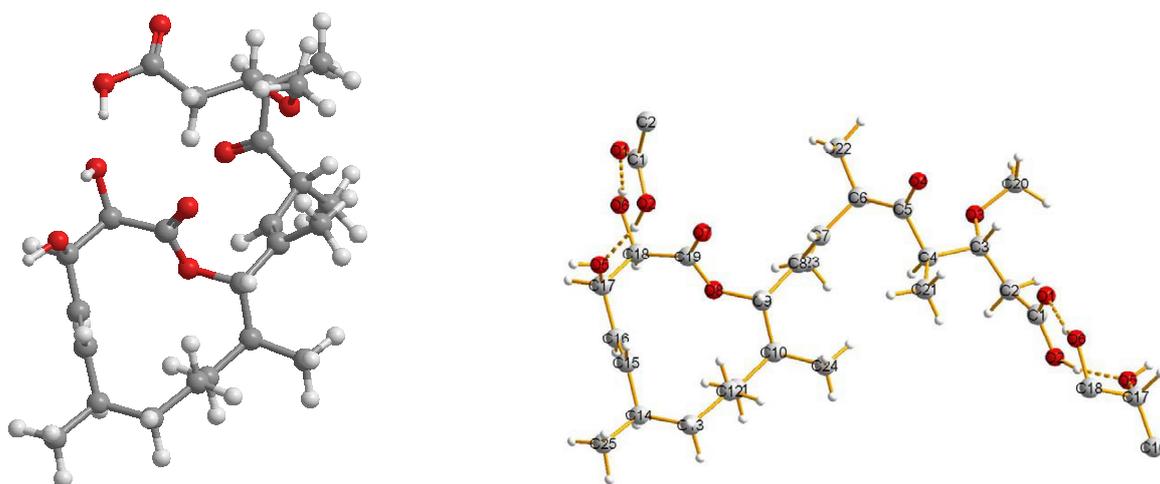
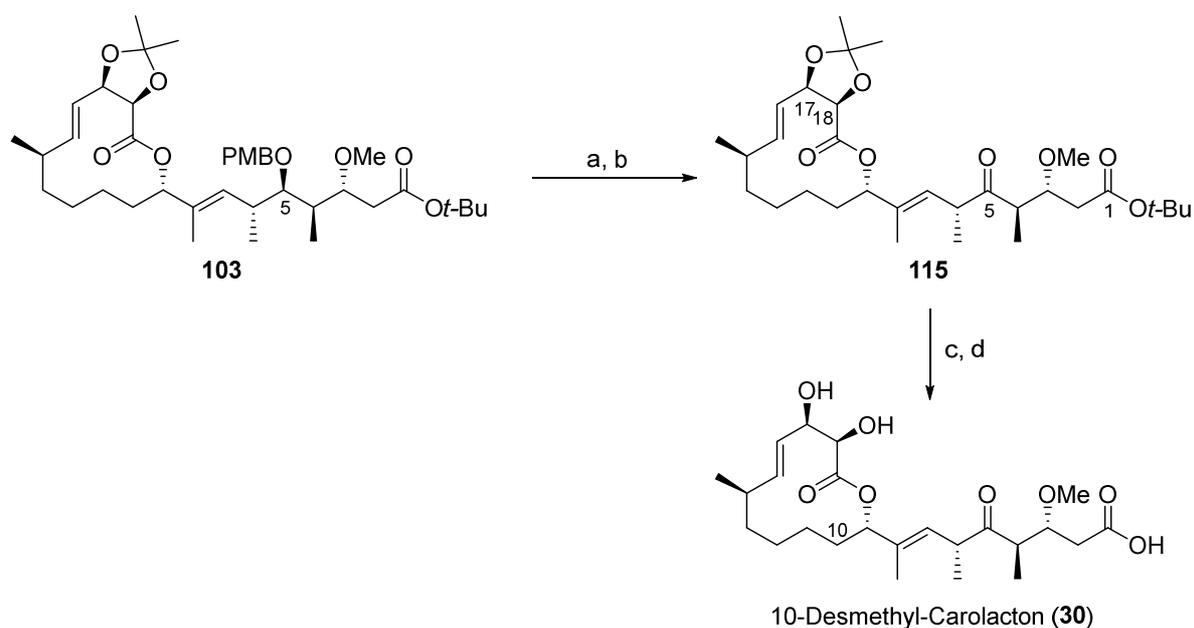


Abbildung 23: Vergleich der berechneten Struktur von Carolacton (**1**) (links) mit der publizierten Kristallstruktur (rechts).¹²¹

¹²¹ Die Grafik wurde entnommen aus: R. Jansen, H. Irschik, V. Huch, D. Schummer, H. Steinmetz, M. Bock, T. Schmidt, A. Kirschning, R. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1284-1289.

4.10. Synthese von 10-Desmethyl-Carolacton

Die Vervollständigung der Synthese von 10-Desmethyl-Carolacton (**30**) erfolgte analog zur Synthese des zweifach desmethylierten Derivats **29** (Schema 29). Zunächst wurde die Ketofunktion an C5 freigesetzt, indem die PMB-Schutzgruppe von **103** gespalten und der sekundäre Alkohol mit DMP oxidiert wurde. Anschließend wurde der *tert*-Butylester von **115** an C1 zum Silylester umgestert und mit HF·Pyridin als Fluorid-Quelle entfernt. Unter den sauren Bedingungen wurde ebenfalls das Acetonid an C17/C18 gespalten. Nach HPLC-Reinigung konnte die Zielverbindung **30** als einziges Isomer in einer guten Ausbeute von 61 % über 2 Stufen isoliert werden.



Schema 29: Finale Schritte zur Darstellung von 10-Desmethyl-Carolacton (**30**). Reaktionsbedingungen: a) DDQ, CH₂Cl₂/pH7-Puffer (10/1), 0 °C, 2 h; b) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 1 h, 82 % über 2 Stufen; c) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 16 h; d) HF·Pyridin, CH₃CN, 0 °C → RT, 2 h, 61 % über 2 Stufen.

4.10.1 Diskussion spektroskopischer Daten und molekulare Modellierungen

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 10-Desmethyl-Carolacton (**30**) wurde anschließend mit dem Spektrum von Carolacton (**1**) verglichen (Abbildung 24, Tabelle 7). Dabei lag der Fokus auf einer möglichen Bestimmung der Konformation des Makrozyklus sowie der Stereochemie an C4 und C6.

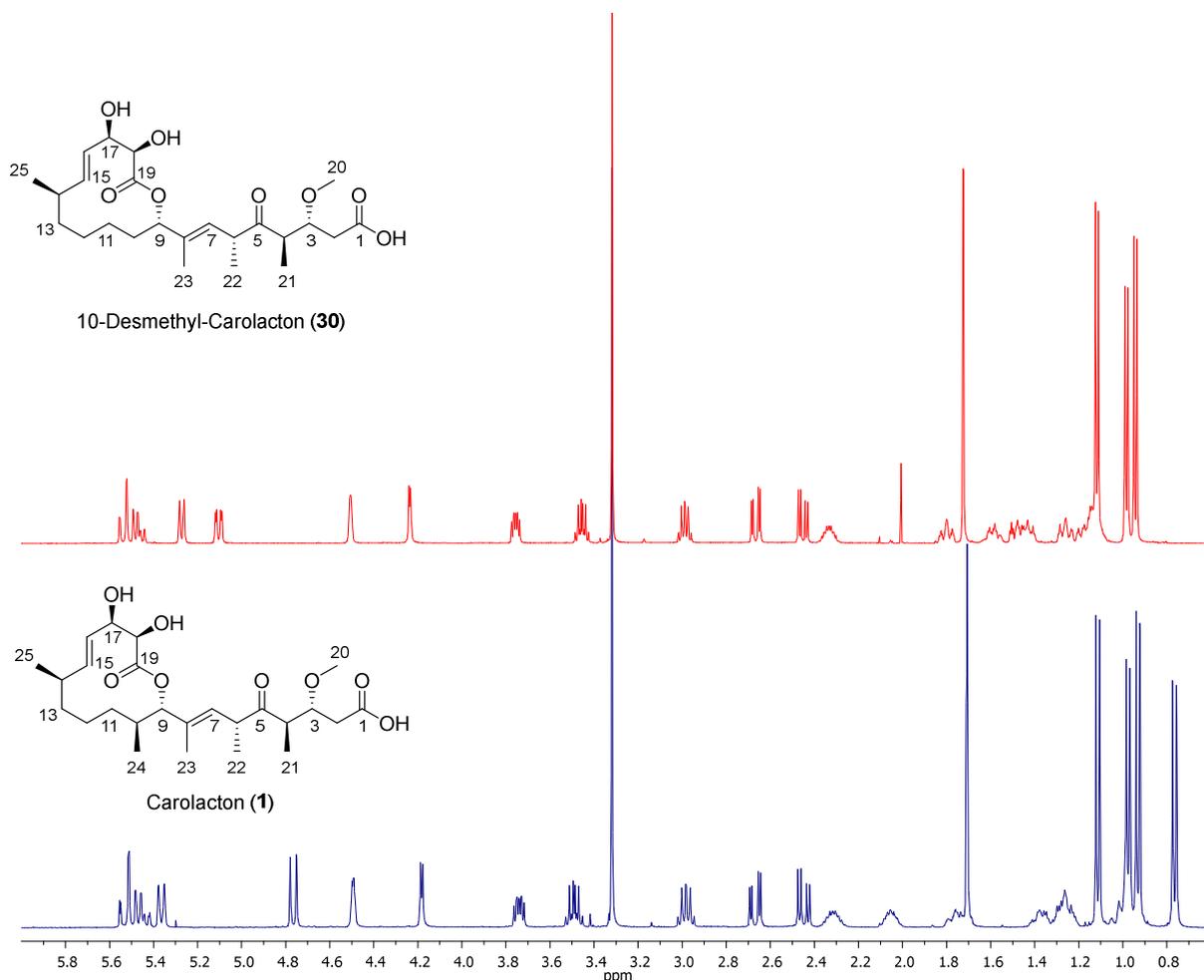


Abbildung 24: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl₃, 500 MHz) von 10-Desmethyl-Carolacton (**30**) (rot) mit Carolacton (**1**) (blau). Dargestellt ist der Bereich der chemischen Verschiebung von 6.0-0.6 ppm. Das vollständige NMR-Spektrum sowie weitere spektroskopische Daten sind im Anhang zu finden.

Die chemischen Verschiebungen beider Verbindungen innerhalb der Seitenkette sind nahezu identisch. Wie bereits beim zweifach desmethylierten Derivat **29** ist auch dies ein starkes Indiz dafür, dass die angegebene Stereochemie an C4 und C6 korrekt ist. Das Proton an C7 ist im Vergleich zum analogen Proton in Carolacton (**1**) ebenfalls zu höherem Feld verschoben.

Innerhalb des 12-gliedrigen Lactons resonieren die Protonen an C13 bis C17 sowie an C25 von **30** verglichen mit denen in Carolacton (**1**) bei annähernd identischen chemischen Verschiebungen. Die Protonen an C9-C12 sowie an C18 von **30** weisen zudem Resonanzen auf, die mit denen des zweifach desmethylierten Derivats **29** vergleichbar sind (Seite 55, Tabelle 6). Dies führt zu der Annahme, dass

Carolacton (**1**) und die desmethylierten Derivate **29** und **30** in Lösung eine ähnliche Vorzugskonformation der Makrolacton-Einheit aufweisen.

Tabelle 7: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 10-Desmethyl-Carolacton (**30**) mit Carolacton (**1**). Relevante Unterschiede zwischen den chemischen Verschiebungen in der Seitenkette (oben) und im Makrozyklus (unten) sind fett markiert. Mögliche Unterschiede zwischen den Kopplungskonstanten sowie $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten sind aus Gründen der Übersicht nicht aufgeführt.

#	1 δ_H [ppm]	30 δ_H [ppm]	$\Delta(\delta_1 - \delta_{30})$ [ppm]
2	2.68 (H _a)	2.67 (H _a)	+0.01
	2.46 (H _b)	2.45 (H _b)	+0.01
3	3.75	3.76	-0.01
4	2.98	2.99	-0.01
6	3.49	3.45	+0.04
7	5.37	5.27	+0.10
20-OMe	3.33	3.32	+0.01
21-Me	0.94	0.94	+0.00
22-Me	1.12	1.12	+0.00
23-Me	1.71	1.72	-0.01
9	4.77	5.10	-0.33
10	2.05	1.81 (H _a)	+0.24
		1.49 (H _b)	+0.56
11	1.76 (H _a)	1.59 (H _a)	+0.17
	0.97 (H _b)	1.10 (H _b)	-0.13
12	1.26 (H _a)	1.17 (2H)	+0.09
	0.98 (H _b)		-0.19
13	1.38 (H _a)	1.43 (H _a)	-0.05
	1.26 (H _b)	1.26 (H _b)	+0.00
14	2.33	2.33	+0.00
15	5.45	5.47	-0.02
16	5.54	5.54	+0.00
17	4.49	4.51	-0.02
18	4.18	4.24	-0.06
24-Me	0.77	-	-
25-Me	0.98	0.98	+0.00

Um diese Annahme zu überprüfen, wurden molekulare Modellierungsexperimente durchgeführt. Die stabilste, berechnete Konformation von 10-Desmethyl-Carolacton (**30**) wurde mit der in Kapitel 4.9.1 diskutierten, energieminierten Struktur von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) verglichen (Abbildung 25).

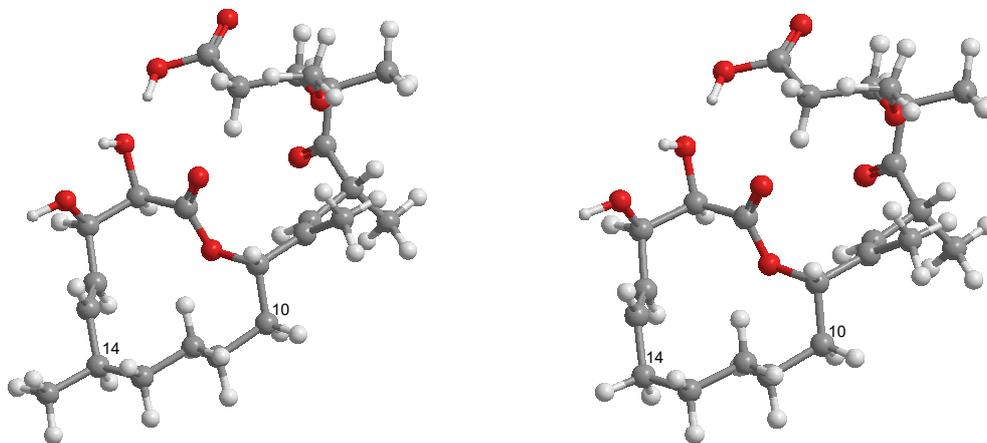


Abbildung 25: Vergleich der energieminierten Strukturen von 10-Desmethyl-Carolacton (**30**) (links) und 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) (rechts).

Die beiden berechneten Strukturen sind praktisch identisch. In NMR-Experimenten von **30** konnten zudem die selben NOE-Kontakte zwischen 9-H und 12-H sowie zwischen 16-H und 18-H beobachtet werden (Abbildung 21). Diese Kontakte sind mit der berechneten Struktur konform. Die nächststabileren, berechneten Konformere von **30** sind an dieser Stelle nicht aufgeführt, da sich diese lediglich in der Orientierung der OH-Protonen unterscheiden.

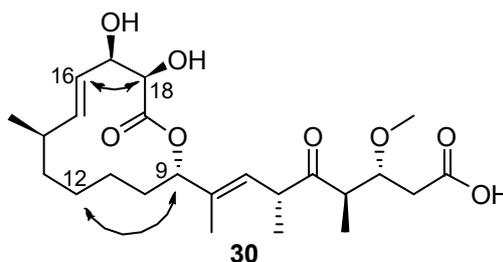
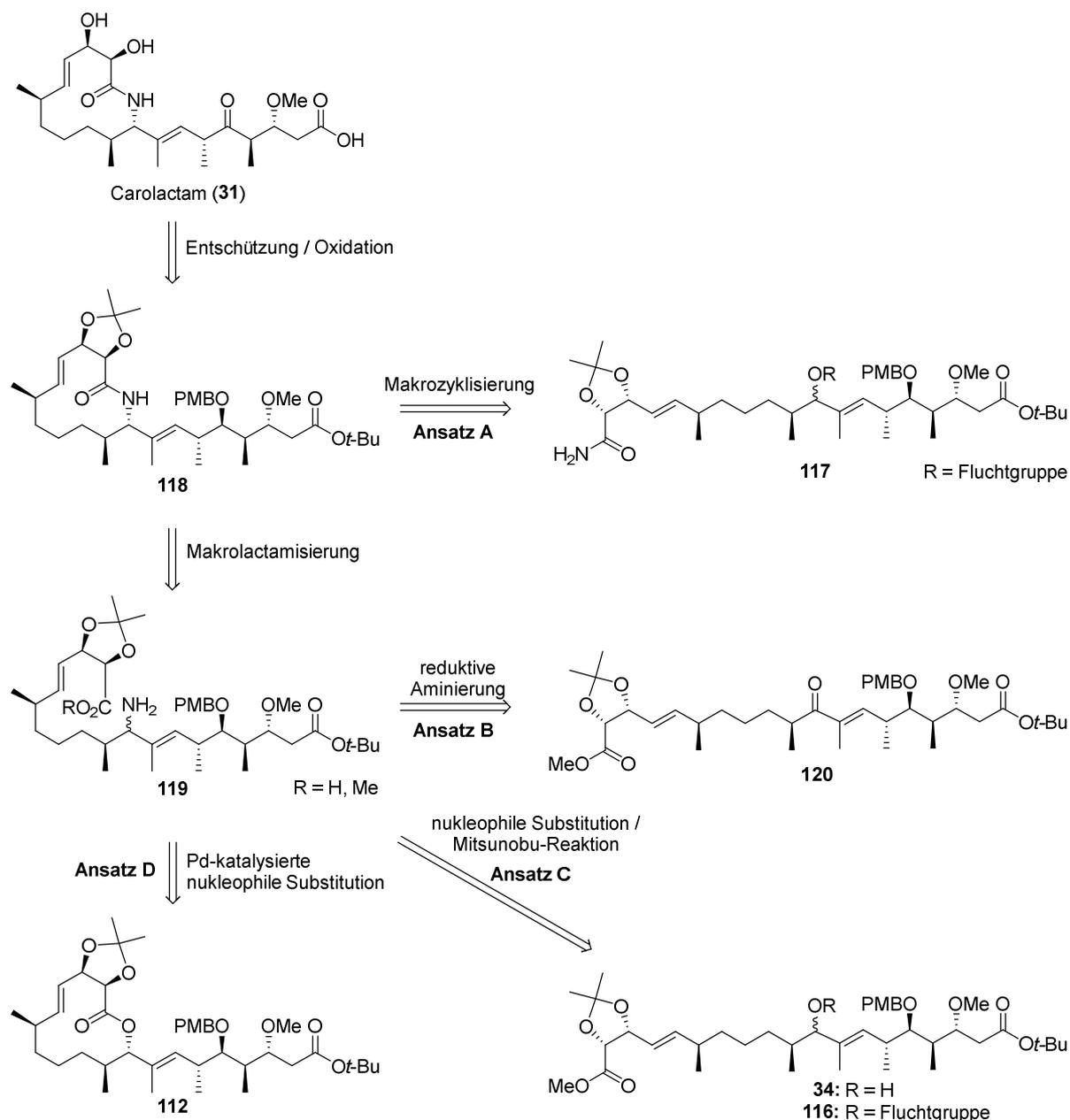


Abbildung 26: Ausgewählte NOE-Kontakte innerhalb des Makrozyklus von **30**.

Die Analyse der spektroskopischen Daten im Zusammenspiel mit den molekularen Berechnungen der Verbindungen **1**, **29** und **30** geben insgesamt deutliche Hinweise auf eine konformelle Ähnlichkeit der Makrozyklen aller drei Verbindungen.

4.11. Synthese von Carolactam

Nachdem sowohl 3-*epi*-Carolacton (**27**) als auch 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) und 10-Desmethyl-Carolacton (**30**) erfolgreich synthetisiert wurden, sollte die Darstellung des Stickstoff-Derivats Carolactam (**31**) vervollständigt werden. Die Basis hierfür wurde durch die bereits synthetisierten Verbindungen **34** (NHK-Produkt, Kapitel 4.5) und **112** (Makrolacton, Kapitel 4.8) geschaffen. Für die Einführung der Stickstoff-Funktionalität wurden unterschiedliche Herangehensweisen in Betracht gezogen (Schema 30).



Schema 30: Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von Carolactam (**31**).

Die allylische Hydroxygruppe von NHK-Produkt **34** könnte in eine Fluchtgruppe überführt und der Methylester zum Amid umgewandelt werden, um Amid **117** zu erhalten. Eine anschließende

Makrozyklisierung sollte das 12-gliedrige Makrolactam **118** liefern. Nach der Entfernung der Schutzgruppen und Oxidation an C5 sollte Carolactam (**31**) erhalten werden (Ansatz A). Alternativ ließe sich das Schlüsselintermediat **118** durch eine Makrolactamisierung von Amin **119** generieren. Dieser offenkettige Vorläufer könnte sowohl durch eine reduktive Aminierung¹²² von Keton **120** (Ansatz B) als auch durch eine Mitsunobu-Reaktion¹²³ bzw. nukleophile Substitutionsreaktion ausgehend von NHK-Produkt **34** bzw. **116** zugänglich sein (Ansatz C). Ein unkonventionellerer Zugang zum Amin **119** bestünde in der Palladium-katalysierten Ringöffnung von Makrolacton **112** (Ansatz D).¹⁸

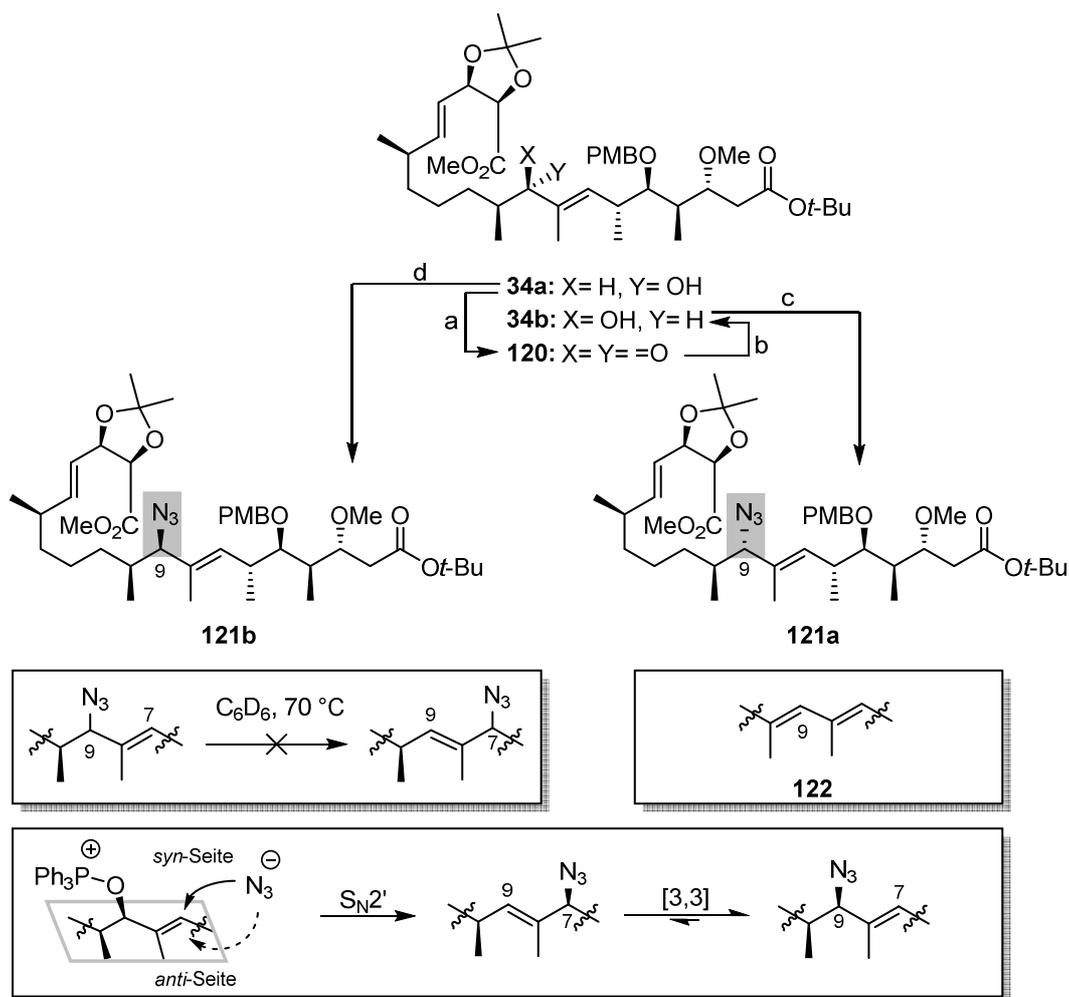
Nach der Durchführung mehrerer Testreaktionen erwies sich die Einführung der Stickstoff-Funktionalität durch eine Mitsunobu-Reaktion (Ansatz C) insgesamt als am vielversprechendsten. Das NHK-Produkt **34a** wurde zunächst zum Keton **120** oxidiert und unter Luche-Bedingungen¹²⁴ reduziert (Schema 31). Das Epimer **34b** konnte in einer exzellenten Ausbeute von 94 % über 2 Stufen diastereoselektiv ($dr = 10/1$) erhalten werden.¹²⁵

¹²² E. G. Klauber, N. Mittal, T. K. Shah, D. Seidel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2464-2467.

¹²³ a) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2380-2382; b) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28; c) Für eine Übersicht über die Mitsunobu-Reaktion siehe: K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551-2651.

¹²⁴ a) J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227; b) A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459;

¹²⁵ Die Bildung des *anti*-Felkin-Produkts wurde bereits von Schmidt beschrieben. Die Ausbeute konnte im Vergleich zu Vorgängerarbeiten verbessert werden.



Scheme 31: Mitsunobu-Reaktion zur Darstellung der Azide **121a** und **121b** und denkbarer Mechanismus zur Bildung des Retentions-Produktes **121b** ausgehend von **34b**. Reaktionsbedingungen: a) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 2 h; b) NaBH₄, CeCl₃·7 H₂O, CH₂Cl₂, -50 °C → -30 °C, 30 min, 94 % über 2 Stufen, *dr* = 10/1; c) DEAD, PPh₃, DPPA, THF, 0 °C → RT, 16 h, 79 %, *dr* = 5/1; d) DEAD, PPh₃, DPPA, THF, 0 °C → RT, 16 h, 74 %, *dr* = 2/1).

Die anschließende Mitsunobu-Reaktion wurde ausgehend von **34b** mit DPPA als Azid-Quelle durchgeführt.¹²⁶ Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde zunächst ein komplexes Produktgemisch erhalten. Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums deutete auf die Bildung der Azide **121a** und **121b** (*dr* = 5/1) hin. Zudem deuteten ¹H-NMR spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen die Bildung eines Eliminierungsprodukts vom Typ **122** an.

Es ist bekannt, dass allylische Alkohole in Mitsunobu-Reaktionen ein besonderes Substratmotiv darstellen. Neben dem klassischen S_N2-Mechanismus ist auch ein Reaktionsverlauf nach einem S_N2'-Mechanismus möglich.¹²⁷ Dieser verläuft in der Regel nicht stereospezifisch, sodass die Reaktion

¹²⁶ a) B. Lal, B. N. Pramanik, M. S. Manhas, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1977-1980; b) J. P. Scott, M. Alam, N. Bremeyer, A. Goodyear, T. Lam, R. D. Wilson, G. Zhou, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1116-1123.

¹²⁷ a) A. Sobti, G. A. Sulikowski, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3661-3664; b) A. B. Charette, B. Côté, S. Monroc, S. Prescott, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6888-6894; c) N. G. Ramesh, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 255-272.

sowohl unter Inversion als auch unter Retention verlaufen kann.¹²⁸ Die Regio- und Stereoselektivität von S_N2' -Prozessen ist substratabhängig, wobei sowohl sterische als auch elektronische Faktoren den Reaktionsverlauf beeinflussen. Zudem kann auch die Wahl des Lösungsmittels und damit verbundene Solvenseffekte für die Produktzusammensetzung eine Rolle spielen.¹²⁹ Schließlich handelt es sich im vorliegenden Fall bei den Reaktionsprodukten um allylische Azide, welche in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung thermisch isomerisieren können.¹³⁰

Das aus **34b** erhaltene Produktgemisch wurde daher zunächst in deuteriertem Benzol erhitzt, um Informationen über die thermische Stabilität und das Isomerisierungspotential der Verbindungen zu erhalten.¹³¹ Die Analyse des ¹H-NMR-Spektrums zeigte jedoch keine Änderung der Produktzusammensetzung. Zudem konnte durch COSY-NMR-Experimente die Konnektivität der Verbindungen (Azid-Gruppe an C9) nachgewiesen werden, sodass es sich bei den Produkten **121a** und **121b** um Epimere handeln musste. Der genaue Mechanismus, der zur Bildung von **121b** führt, ist unklar. Möglich wäre ein S_N2' -Prozess, in dessen Folge das Azid-Anion das Allylsystem von der *syn*-Seite angreift (Schema 31, unten).^{128a,132} Eine sich spontan anschließende, konzertierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung würde **121b** unter Retention der Stereochemie liefern.¹³³ Dementsprechend könnte das erwartete Inversions-Produkt **121a** anstelle aus einer klassischen S_N2 -Reaktion auch aus einer Sequenz bestehend aus einem S_N2' -Prozess mit einem Angriff von der *anti*-Seite gefolgt von einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung resultieren. Weitere mechanistische Untersuchungen wurden an dieser Stelle nicht unternommen. Interessanterweise lieferte die Mitsunobu-Reaktion ausgehend von **34a** ebenfalls die beiden Epimere **121b** und **121a**; in diesem Fall jedoch im Verhältnis 2/1.

Die allylischen Azide **121a** und **121b** konnten schließlich durch mehrfache HPLC-Reinigung voneinander getrennt werden.

Die Stereochemie an C9 wurde anschließend mit der Mosher-Methode untersucht.¹³⁴ Dieses Verfahren wird hauptsächlich verwendet, um die absolute Konfiguration sekundärer Alkohole zu bestimmen, die Methode lässt sich allerdings auch auf α -chirale, primäre Amine übertragen.^{134b,135} Bei der

¹²⁸ a) R. L. Yates, N. D. Epiotis, F. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6615-6621; b) R. M. Magid, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901-1930; c) W.-D. Stohrer, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 642-643; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 613-614; d) V. Farina, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6645-6648; e) T. Borrmann, W.-D. Stohrer, *Liebigs Ann.* **1996**, 1593-1597; f) J. Mulzer, G. Funk, *Synthesis* **1995**, 101-112.

¹²⁹ B. K. Shull, T. Sakai, J. B. Nichols, M. Koreeda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8294-8303.

¹³⁰ a) A. Gagneux, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5956-5957; b) J. S. Panek, M. Yang, I. Muler, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4063-4064.

¹³¹ B. M. Trost, S. R. Pulley, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8737-8740.

¹³² C. L. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 523-526.

¹³³ a) A. Padwa, M. M. Sà, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5087-5090; b) D. Gagnon, S. Lauzon, C. Godbout, C. Spino, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769-4771.

¹³⁴ a) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549; b) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519; c) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096; d) T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nature Prot.* **2007**, *2*, 2451-2454.

¹³⁵ T. Kusumi, T. Fukushima, I. Ohtani, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2939-2942.

Mosher-Methode wird ein chiraler Alkohol bzw. ein Amin mit beiden Enantiomeren von α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetat (MTPA) in die entsprechenden Mosher-Ester bzw. Mosher-Amide überführt. In der relevanten Konformation eines (*R*)-Mosher-Amids liegen die CF_3 -Gruppe, die Amid-Funktion (CONH) und das Methin-Wasserstoffatom (H_α) in einer Ebene (Abbildung 27). Der Phenylring bewirkt auf Grund des Ringstromeffekts eine Abschirmung der Protonen der R^1 -Alkylkette (β , γ , δ), sodass diese im ^1H -NMR-Spektrum im Vergleich zu den Protonen der R^2 -Alkylkette (β' , γ' , δ') zu höherem Feld verschoben sind. Im Falle eines (*S*)-Mosher-Amids sind die Verschiebungsverhältnisse dementsprechend umgekehrt. Durch Differenzbildung der chemischen Verschiebungen der relevanten Protonen beider Mosher-Amide lässt sich somit die absolute Konfiguration des stereogenen Zentrum ermitteln.

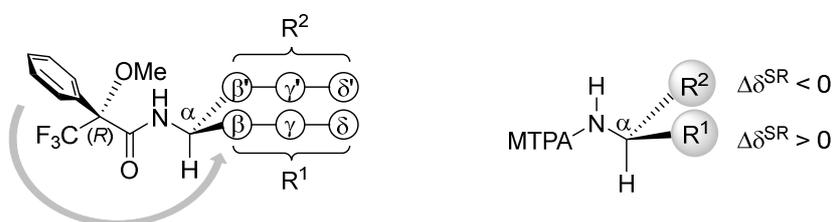
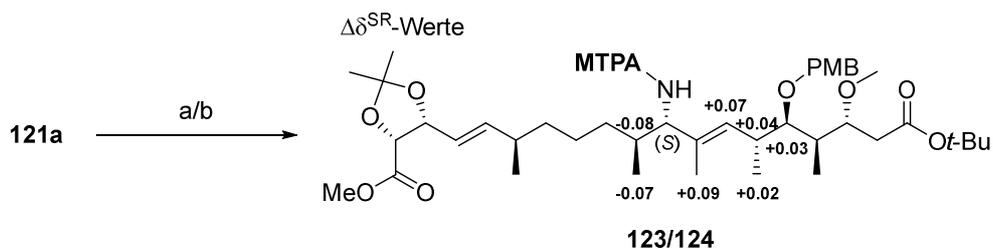


Abbildung 27: Relevante Konformation eines (*R*)-Mosher-Amids. Der abschirmende Effekt des Phenylsubstituenten ist durch einen grauen Pfeil dargestellt. Die absolute Konfiguration wird durch Differenzbildung der chemischen Verschiebungen der Protonen beider Mosher-Amide bestimmt.

Azid **121a** wurde unter Staudinger-Bedingungen¹³⁶ zum Amin reduziert und direkt in die Mosher-Amide überführt. Die Analyse der ^1H -NMR-Spektren zeigte, dass das stereogene Zentrum an C9 die gewünschte (*S*)-Konfiguration aufwies (Schema 32).

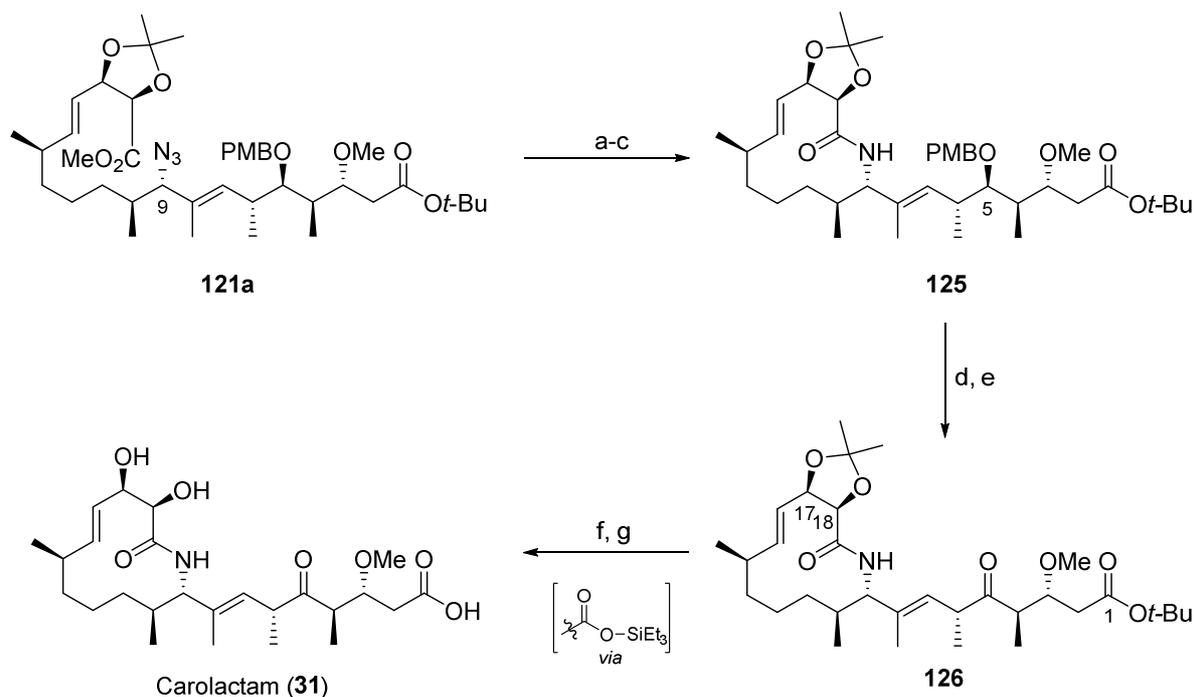


Schema 32: Staudinger-Reduktion und Mosher-Amid-Bildung; Reaktionsbedingungen: a) i. PMe_3 , THF/ H_2O (1/1), 45°C , 2.5 h, ii. (*R*)-MTPA-Cl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, 67 % über 2 Stufen; b) i. PMe_3 , THF/ H_2O (1/1), 45°C , 2.5 h, ii. (*S*)-MTPA-Cl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 3.5 h, 59 % über 2 Stufen.

Um die Synthese von Carolactam (**31**) abzuschließen, wurde Azid **121a** erneut unter Staudinger-Bedingungen reduziert (Schema 33). Da sich die Chromatographie des Amins als Herausforderung darstellte, wurde der Methylester des Rohprodukts direkt verseift und die *seco*-Säure wurde verschiedenen Makrolactamisierungs-Protokollen unterworfen. Dabei erwies sich die Kombination

¹³⁶ a) H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635-646; b) Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353-1406.

aus HOBt und EDCI als besonders effektiv.¹³⁷ Makrolactam **125** konnte unter diesen Bedingungen in einer Ausbeute von 64 % über 3 Stufen erhalten werden. Die finalen Schritte wurden im Anschluss analog zur Synthese der bereits beschriebenen Carolacton-Derivate durchgeführt. Die PMB-Gruppe an C5 wurde mit DDQ entfernt und der sekundäre Alkohol wurde oxidiert, um Keton **126** zu erhalten. Der *tert*-Butylester an C1 wurde mit Triethylsilyl-Triflat umgeestert und der Silylester sowie das Acetonid an C17/C18 wurden mit HF·Pyridin simultan gespalten. Nach HPLC-Reinigung konnte die Zielverbindung Carolactam (**31**) in 69 % Ausbeute erhalten werden.



Schema 33: Finale Schritte zur Synthese von Carolactam (**31**). Reaktionsbedingungen: a) PMe_3 , THF/ H_2O (1/1), 45 °C, 2 h; b) 1 M LiOH, THF/ H_2O (10/1), RT, 16 h; c) EDCI·HCl, HOBt, CH_2Cl_2 /DMF (5/1), 0 °C → RT, 18 h, 64 % über 3 Stufen; d) DDQ, CH_2Cl_2 /pH7-Puffer (10/1), 0 °C, 1.5 h; e) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C → RT, 1.5 h, 72 % über 2 Stufen; f) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , -78 °C → RT, 16 h; g) HF·Pyridin, CH_3CN , 0 °C → RT, 3 h, 69 % über 2 Stufen.

¹³⁷ a) W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798; b) B. Cao, H. Park, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 520-521.

4.11.1 Diskussion spektroskopischer Daten und molekulare Modellierungen

Im Folgenden werden die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Carolacton (**1**) und Carolactam (**31**) verglichen. Dabei werden die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der chemischen Verschiebungen in der Seitenkette sowie im Makrozyklus diskutiert (Abbildung 28, Tabelle 8).

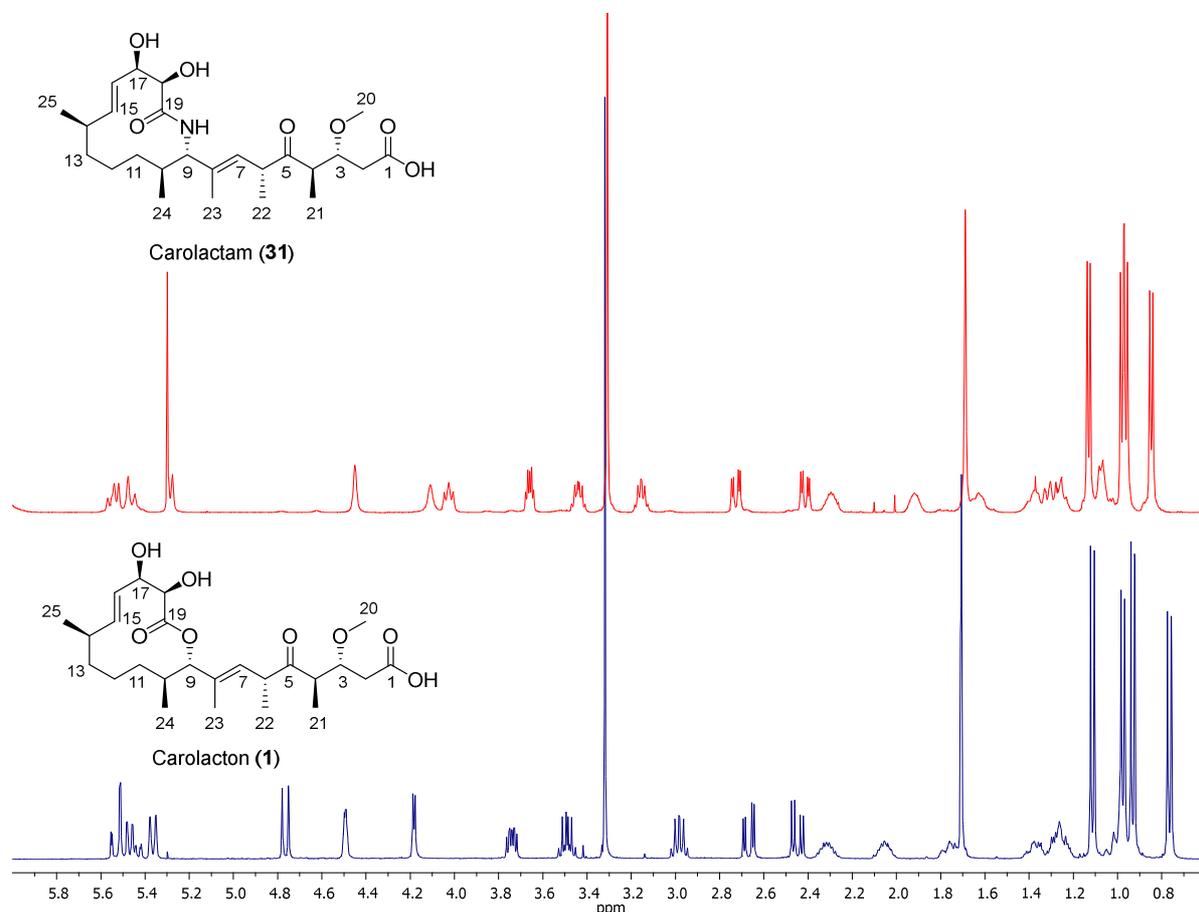


Abbildung 28: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl₃, 500 MHz) von Carolactam (**31**) (rot) mit Carolacton (**1**) (blau). Dargestellt ist der Bereich der chemischen Verschiebung von 6,0-0,6 ppm. Das vollständige NMR-Spektrum sowie weitere spektroskopische Daten sind im Anhang zu finden.

Die Protonen an C2, C3, C6 und C7 von Carolactam (**31**) weisen im Vergleich mit denen von Carolacton (**1**) eine Hochfeldverschiebung auf. Diese ist im Fall des Protons an C3 mit 0,09 ppm am stärksten ausgeprägt. Ein weiterer signifikanter Unterschied besteht in der chemischen Verschiebung des Protons an C4, welches in Carolactam um 0,17 ppm zu tieferem Feld verschoben ist. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die *tert*-Butylester-Entschützung mit Triethylsilyl-Triflat unter basischen Bedingungen eine Epimerisierung des stereogenen Zentrums an C4 bewirkt hat. Dagegen sprechen allerdings folgende Argumente:

- I. Die chemischen Verschiebungen der Protonen der Methylgruppen an C20, C21 und C22 von Carolactam (**31**) sind verglichen mit denen von Carolacton (**1**) nahezu unverändert. Im Falle von 3-*epi*-Carolacton (**27**) führte die Invertierung der Methoxygruppe an C3 zu einer deutlichen Tieffeldverschiebung der C21-Methylgruppe.

II. Carolacton (**1**) sowie die desmethylierten Derivate **29** und **30** wurden unter identischen Reaktionsbedingungen synthetisiert. Eine mögliche Isomerisierung an C4 konnte bisher bei keiner der drei Verbindungen beobachtet werden.

Innerhalb des Makrozyklus sind ebenfalls Abweichungen in den chemischen Verschiebungen zu verzeichnen. Dies betrifft insbesondere die Protonen an C9, C10 und C11, sowie an C18 und C24 in unmittelbarer Umgebung der Lactamfunktion. Darüber hinaus erscheinen sämtliche Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Carolactam (**31**) verbreitert. Interessant ist zudem, dass das Proton an C15 im Vergleich zu Carolacton (**1**) zu tieferem Feld verschoben ist, während das Proton an C16 eine höhere Abschirmung erfährt. Diese Beobachtungen könnten auf eine Veränderung der Konformation des Makrozyklus hinweisen.

Tabelle 8: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Daten von Carolactam (**31**) mit Carolacton (**1**). Relevante Unterschiede zwischen den chemischen Verschiebungen in der Seitenkette (oben) und im Makrozyklus (unten) sind fett markiert. Mögliche Unterschiede zwischen den Kopplungskonstanten sowie $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten sind aus Gründen der Übersicht nicht aufgeführt.

#	1 δ_H [ppm]	31 δ_H [ppm]	$\Delta(\delta_1 - \delta_{31})$ [ppm]
2	2.68 (H _a)	2.73 (H _a)	-0.05
	2.46 (H _b)	2.41 (H _b)	+0.05
3	3.75	3.66	+0.09
4	2.98	3.15	-0.17
6	3.49	3.44	+0.05
7	5.37	5.29	+0.08
20-OMe	3.33	3.31	+0.02
21-Me	0.94	0.96	-0.02
22-Me	1.12	1.13	-0.01
23-Me	1.71	1.69	+0.02
9	4.77	4.03	+0.74
10	2.05	1.92	+0.13
11	1.76 (H _a)	1.63 (H _a)	+0.13
	0.97 (H _b)	1.07 (H _b)	-0.10
12	1.26 (H _a)	1.25 (H _a)	+0.01
	0.98 (H _b)	1.07 (H _b)	-0.09
13	1.38 (H _a)	1.39 (H _a)	-0.01
	1.26 (H _b)	1.31 (H _b)	-0.05
14	2.33	2.30	+0.03
15	5.45	5.54	-0.09
16	5.54	5.46	+0.08
17	4.49	4.45	+0.04
18	4.18	4.11	+0.07
24-Me	0.77	0.85	-0.08
25-Me	0.98	0.98	+0.00

Mit Hilfe von molekularen Modellierungen wurde die energieminierte Struktur von Carolactam (**31**) berechnet und mit dem stabilsten, berechneten Konformer von Carolacton (**1**) verglichen (Abbildung 29). Dabei weist Carolactam (**31**) insgesamt zwei zusätzliche Wasserstoffbrücken-Bindungen auf. Die in Carolacton (**1**) vorhandenen Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen dem C1-Carboxyl-Proton und dem C18-Sauerstoffatom sowie dem C18-Hydroxyl-Proton und dem C17-Sauerstoffatom existieren ebenfalls in der energieminierten Struktur von Carolactam (**31**). Zusätzlich sind im Lactam-Derivat Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen dem C17-Hydroxyl-Proton und der C19-Carbonyl-Gruppe sowie zwischen dem NH-Proton und dem C1-Sauerstoff-Atom zu beobachten.

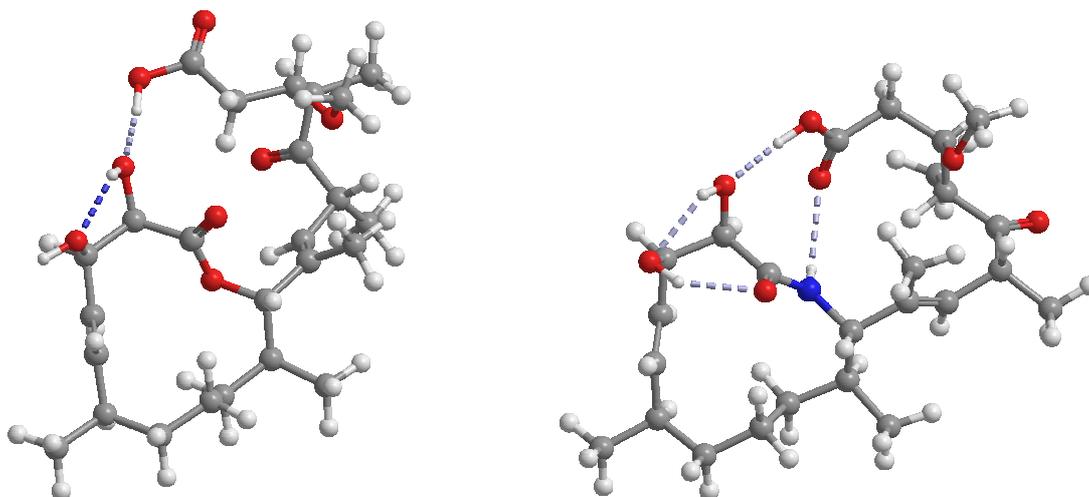


Abbildung 29: Vergleich der energieminierten Strukturen von Carolacton (**1**) (links) und Carolactam (**31**) (rechts). Wasserstoffbrücken-Bindungen sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Dies führt zu einer unterschiedlichen Faltung des Moleküls im Bereich C17 bis C19. Zum anderen nimmt die aliphatische Seitenkette eine stark veränderte Konformation ein. Das Auftreten der zusätzlichen Wasserstoffbrücken-Bindungen sowie der damit einhergehenden Konformationsänderung der Seitenkette könnte zu veränderten Anisotropieeffekten führen und somit eine Erklärung für die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen in beiden Bereichen des Moleküls liefern. Die Konformation des Makrozyklus im Bereich C10 bis C16 sowie die räumliche Anordnung der Methylgruppen an C24 und C25 ist in beiden berechneten Strukturen ähnlich.¹³⁸

Um weitere Informationen über die mögliche Konformation des Makrozyklus von **31** zu erhalten, sollte die berechnete Struktur zudem mit NOE-Daten verglichen werden. Trotz zahlreich durchgeführter NMR-Experimente konnten allerdings keine auswertbaren NOE-Spektren erhalten werden.

¹³⁸ Die Struktur von Carolactam (**31**) wurde im Vergleich zu Carolacton (**1**) zur besseren Visualisierung der Wasserstoffbrücken-Bindungen um die C9-C10-Bindung gedreht.

Auf Grund der bisherigen Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass das stereogene Zentrum an C4 von Carolactam (**31**) wie im Naturstoff Carolacton (**1**) trotz unterschiedlicher chemischer Verschiebungen in der Seitenkette eine (*R*)-Konfiguration aufweist. Ein endgültiger Beweis steht allerdings zurzeit noch aus und könnte zukünftig durch eine Kristallstrukturanalyse erbracht werden.

4.12. Semisynthese von Carolacton-Derivaten

4.12.1 Vorarbeiten

Im Rahmen der Strukturaufklärung von Carolacton (**1**) wurden bereits die Carolacton-Derivate **20** und **26** semisynthetisch hergestellt (Abbildung 30).^{48,49} Das Bislacton **20** ermöglichte die Veresterung der allylischen Hydroxyfunktion an C17 mit beiden Enantiomeren von α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetat (MTPA). Die anschließende Analyse der Mosher-Ester führte zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs. Interessanterweise zeigten sowohl der Methylester **26** als auch das Bislacton **20** verglichen mit Carolacton (**1**) dieselbe biologische Aktivität in Bezug auf die Inhibierung von *Streptococcus mutans*-Biofilmen. Es wird vermutet, dass eine enzymatisch bedingte Hydrolyse des Methylesters bzw. des C1-Lactons zur Freisetzung von Carolacton (**1**) führt.⁵⁹

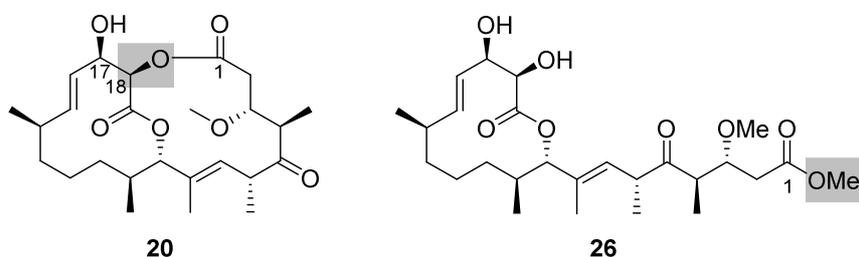


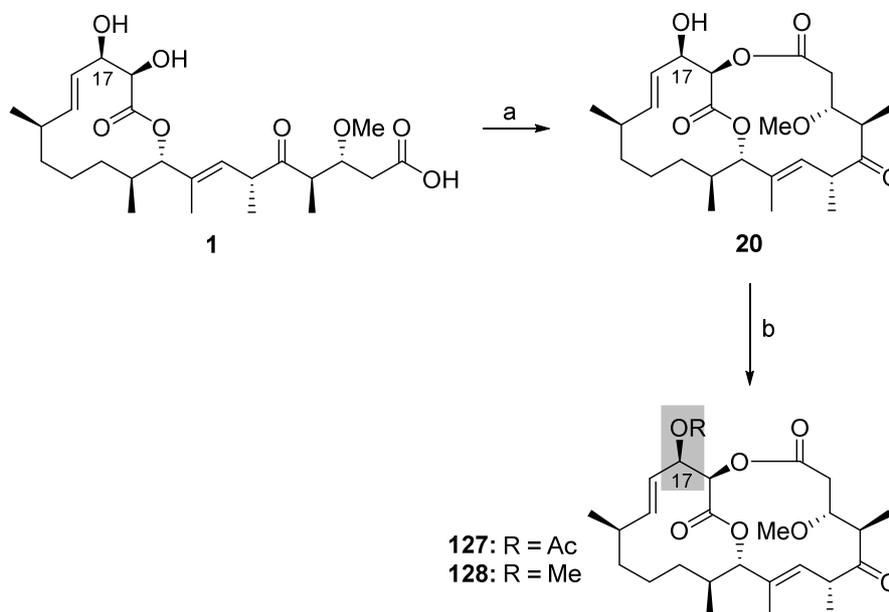
Abbildung 30: Strukturen der durch Semisynthese erhaltenen Carolacton Derivate **20** und **26**.

4.12.2 Semisynthese neuer Carolacton-Derivate

Auf Grund der biologischen Aktivität des Bislactons **20** und der Annahme der *in vivo* Umwandlung zu Carolacton (**1**) sollten sich **20** sowie davon abgeleitete Derivate als *Prodrug* eignen.⁵⁹ Als *Prodrug* werden bioreversible Derivate eines Wirkstoffs bezeichnet, die, beispielsweise enzymatisch, *in vivo* in den aktiven Wirkstoff überführt werden und so ihre Wirkung entfalten können. Dabei können *Prodrugs* unter anderem bessere pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen als der Wirkstoff selbst.¹³⁹ Im vorliegenden Fall sollte die zusätzliche Lactonfunktion zwischen C1 und C18 von **20** den Vorteil der selektiven Funktionalisierung der C17-Hydroxygruppe bieten. Falls sich C17-modifizierte Carolacton-Derivate als biologisch aktiv erweisen sollten, so könnte die C17-Hydroxygruppe in zukünftigen Arbeiten als Ausgangspunkt zur Darstellung eines fluoreszenzmarkierten Carolacton-Derivats dienen. Die Anbringung eines Fluorophors könnte neue Einblicke in den Wirkmechanismus von Carolacton (**1**) gewähren.

¹³⁹ J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 255-270.

Für semisynthetische Untersuchungen standen geringe Mengen einer natürlichen Probe von Carolacton (**1**) zur Verfügung.¹⁴⁰ Diese wurde durch eine HPLC-Reinigung zunächst von Puffer-Salzen befreit und anschließend nach bekanntem Protokoll in das Bislacton **20** überführt (Schema 34).^{48,49}



Schema 34: Semisynthetische Darstellung neuer Carolacton-Derivate. Reaktionsbedingungen: a) 4-Brombenzoylchlorid, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, -20 °C, 2,5 h, 49 %; b) siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Durchgeführte Reaktionen zur Manipulation der C17-Hydroxygruppe.

#	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Ac ₂ O, DMAP, Et ₃ N, RT, 15 h, 35 °C, 6 h	127 (73 % Ausbeute) ^a
2	1,8-Bis(<i>N,N</i> -dimethylamino)naphthalin, Me ₃ OBF ₄ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 4 d	128 (~50 % Umsatz) ^b

a) isolierte Ausbeute nach HPLC-Reinigung, b) bestimmt durch LC-MS-Analyse.

Die anschließende Umsetzung mit frisch destilliertem Essigsäureanhydrid ergab das C17-acetylierte Derivat **127** in 73 % Ausbeute (Tabelle 9, Eintrag 1). Darüber hinaus wurde die Möglichkeit einer Methylierung der C17-Hydroxygruppe im analytischen Maßstab erprobt (Eintrag 2). Nach vier Tagen Reaktionszeit konnte durch LC-MS-Analyse ein Umsatz von ca. 50 % beobachtet werden, welcher auch durch weitere Zugabe des Methylierungsreagenz nicht erhöht werden konnte. Da zu diesem Zeitpunkt nur noch kleinste Mengen des Bislactons **20** vorlagen und auch keine weiteren Substanzmengen von Carolacton (**1**) vorhanden waren, konnte die Reaktion nicht im (semi)präparativen Maßstab wiederholt werden, sodass **128** bisher nicht isoliert werden konnte.

Die Synthese des acetylierten Bislactons **127** ermöglicht einen interessanten, semisynthetischen Zugang zu neuen Carolacton-Derivaten. Da parallel zu diesen Arbeiten das biologische Target von

¹⁴⁰ Wir danken Dr. Rolf Müller (HIPS, Saarbrücken) und Dr. Rolf Jansen (HZI, Braunschweig) für eine natürliche Probe von Carolacton (**1**).

Carolacton (**1**) durch eine Protein-Cokristallstruktur bekannt wurde¹⁴¹, wurde die Strategie der Synthese eines fluoreszenzmarkierten Carolacton-Derivats nicht weiterverfolgt.

¹⁴¹ persönliche Mitteilung von Dr. Rolf Müller (HIPS, Saarbrücken)

4.13. Biologische Aktivität neuer Carolacton-Derivate

Sämtliche synthetisierten Carolacton-Derivate wurden auf ihre biologische Aktivität untersucht. Zunächst wurde das Potential der Carolacton-Analoga, Biofilme des Bakteriums *Streptococcus mutans* zu inhibieren, überprüft.¹⁴² Die Unterscheidung zwischen lebenden und toten Zellen erfolgte dabei nach dem Prinzip der Vital-Fluoreszenz-Doppelfärbung.¹⁴³ Aufgetragen ist die prozentuale Schädigung des Biofilms (Y-Achse) als Funktion der Konzentration des entsprechenden Carolacton-Derivats (X-Achse) (Abbildung 31 u. Abbildung 32).

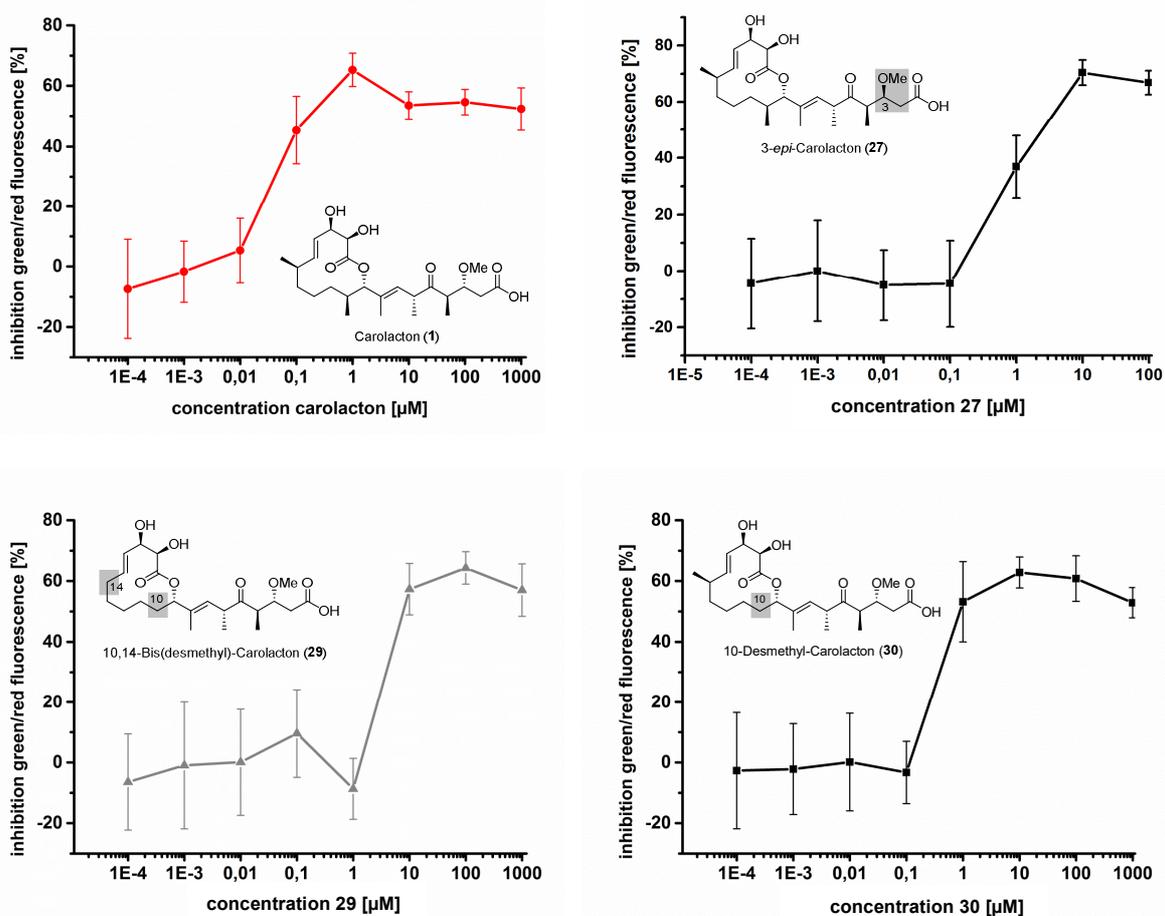


Abbildung 31: Schädigung von *Streptococcus mutans*-Biofilmen durch die Carolacton-Derivate **27**, **29** und **30** verglichen mit Carolacton (**1**).

Sowohl 3-*epi*-Carolacton (**27**) als auch 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) zeigen im Vergleich mit Carolacton (**1**) eine verminderte biologische Aktivität (Abbildung 31). Um eine Schädigung des Biofilms von etwa 60% zu erreichen, ist eine bis zu zehnfach höhere Konzentration des potentiellen

¹⁴² Die biologischen Tests wurden von Dr. Michael Reck (HZI, Braunschweig) durchgeführt. Für die Durchführung der Experimente, siehe: B. Kunze, M. Reck, A. Dötsch, A. Lemme, D. Schummer, H. Irschik, H. Steinmetz, I. Wagner-Döbler, *BMC Microbiology* **2010**, *10*, 199.

¹⁴³ a) L. Boulos, M. Prévost, B. Barbeau, J. Coallier, R. Desjardins, *J. Microbiol. Methods* **1999**, *37*, 77-86; b) M. Berney, F. Hammes, F. Bosshard, H.-U. Weilenmann, T. Egli, *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *73*, 3283-3290.

Wirkstoffs nötig. 3-*epi*-Carolacton (**27**) zeigt allerdings im Gegensatz zu 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) bereits bei einer Konzentration von 1 μM eine Schädigung des Biofilms von etwa 40%. Besonders interessant ist, dass 10-Desmethyl-Carolacton (**30**) eine ähnlich hohe Aktivität aufweist wie Carolacton (**1**) selbst.

Carolactam (**31**) sowie das semisynthetische Derivat **127** zeigen hingegen ein deutlich geringeres Potential zur Biofilm-Inhibition. Eine moderate Schädigung des Biofilms kann erst bei sehr hohen Konzentrationen des entsprechenden Derivats beobachtet werden (Abbildung 32).

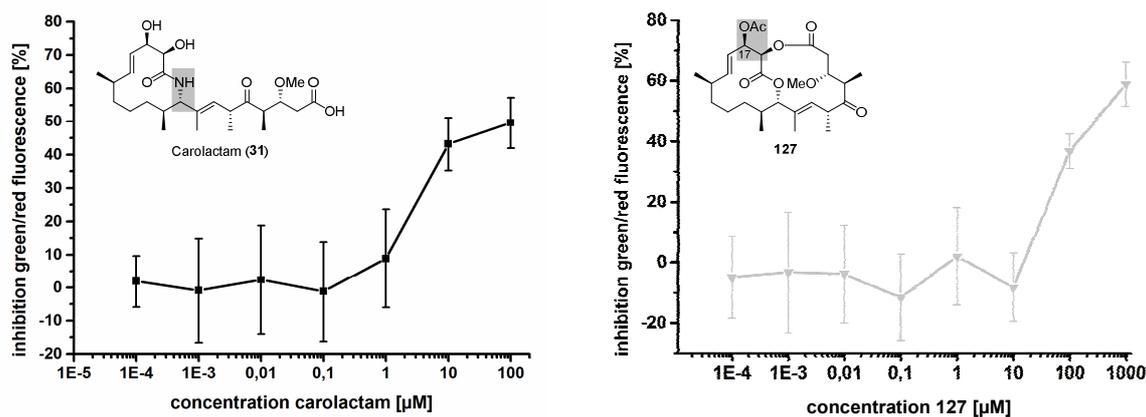


Abbildung 32: Schädigung von *Streptococcus mutans*-Biofilmen durch Carolactam (**31**) sowie **127**.

Darüber hinaus wurden sämtliche Carolacton-Derivate auf ihre antibiotische Aktivität gegenüber planktonischen Kulturen des Bakteriums *Streptococcus pneumoniae* Stamm TIGR4 getestet.¹⁴⁴ Die Inhibition des Zellwachstums wurde überprüft, indem die optische Dichte als Maß für die Zellpopulation nach Behandlung mit den entsprechenden Carolacton-Derivaten bestimmt wurde (Abbildung 33).

¹⁴⁴ Die biologischen Tests wurden von Jannik Donner (HZI, Braunschweig) durchgeführt. Für die Durchführung der Experimente, siehe: J. Donner, M. Reck, S. Bergmann, A. Kirschning, R. Müller, I. Wagner-Döbler, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 29677.

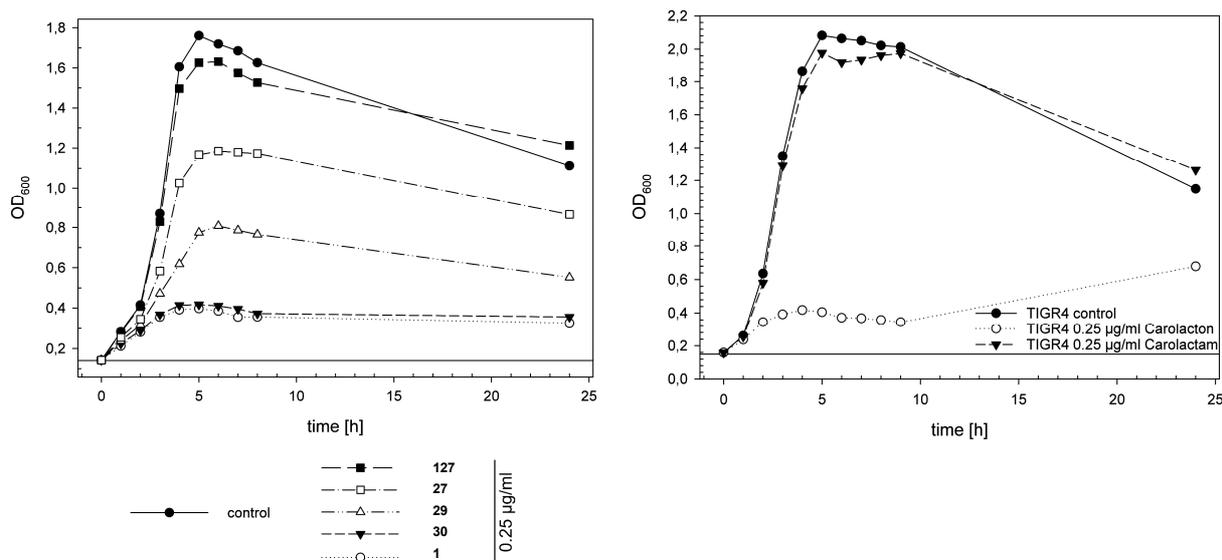


Abbildung 33: Einfluss von Carolacton (1) und Derivaten 127, 27, 29 und 30 (links) sowie von Carolactam (31) (rechts) auf das Wachstum von planktonischen Kulturen von *Streptococcus pneumoniae* Stamm TIGR4.

10-Desmethyl-Carolacton (30) zeigt auch in diesem Experiment eine vergleichbar hohe Aktivität wie der Naturstoff selbst. Das zweifach desmethylierte Derivat 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (29) sowie 3-*epi*-Carolacton (27) weisen eine leicht verminderte biologische Aktivität auf. Das semisynthetische Derivat 127 sowie Carolactam (31) zeigen hingegen keine antibiotische Wirkung gegen *Streptococcus pneumoniae*.

Die Experimente zeigen, dass sowohl Veränderungen in der Seitenkette des Naturstoffs als auch das selektive Entfernen der Methylgruppen innerhalb des Makrozyklus die biologische Aktivität beeinflussen können. In der Literatur sind Beispiele zu finden, bei denen die Entfernung von Methylgruppen innerhalb von Makrozyklen zu einem Verlust der antibiotischen Aktivität des Makrolids führen.¹⁴⁵ Im vorliegenden Fall zeigt das einfach desmethylierte Carolacton-Analogon 10-Desmethyl-Carolacton (30) jedoch die höchste antibiotische Aktivität aller getesteten Derivate. Interessanterweise ist dieses zugleich das Derivat mit der kürzesten Syntheseroute.

Die deutlich verminderte Aktivität von Carolactam (31) könnte auf eine veränderte Konformation des Makrozyklus zurückzuführen sein (Kapitel 4.11.1). Es sei allerdings angemerkt, dass im Falle von Ixabepilon (9) molekulare Modellierungsexperimente ebenfalls auf eine Änderung der Konformation sowie auf eine veränderte Orientierung der Wasserstoffbrücken-Bindungen verglichen mit Epothilon B (8) hindeuten und dass Ixabepilon (9) eine bessere *in vivo*-Aktivität aufweist, als der

¹⁴⁵ a) V. Velvadapu, I. Glassford, M. Lee, T. Paul, C. DeBrosse, D. Klepacki, M. C. Small, A. D. MacKerell, R. B. Andrade, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 211-215; b) B. Wagh, T. Paul, C. DeBrosse, D. Klepacki, M. C. Small, A. D. MacKerell, R. B. Andrade, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 1114-1118; c) R. B. Andrade, *Synlett* **2015**, 26, 2199-2215.

ursprüngliche Naturstoff.¹⁴⁶ Um die verminderte biologische Aktivität von Carolactam (**31**) genauer erklären zu können, ist daher die Analyse des molekularen Targets von Carolacton (**1**) erforderlich.

Mit Hilfe der in diesem Kapitel beschriebenen, biologischen Daten konnten neue Erkenntnisse über die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Carolacton (**1**) gewonnen werden. Diese wurden mit den bereits publizierten Ergebnissen⁵⁹ zusammengefasst und sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 34).

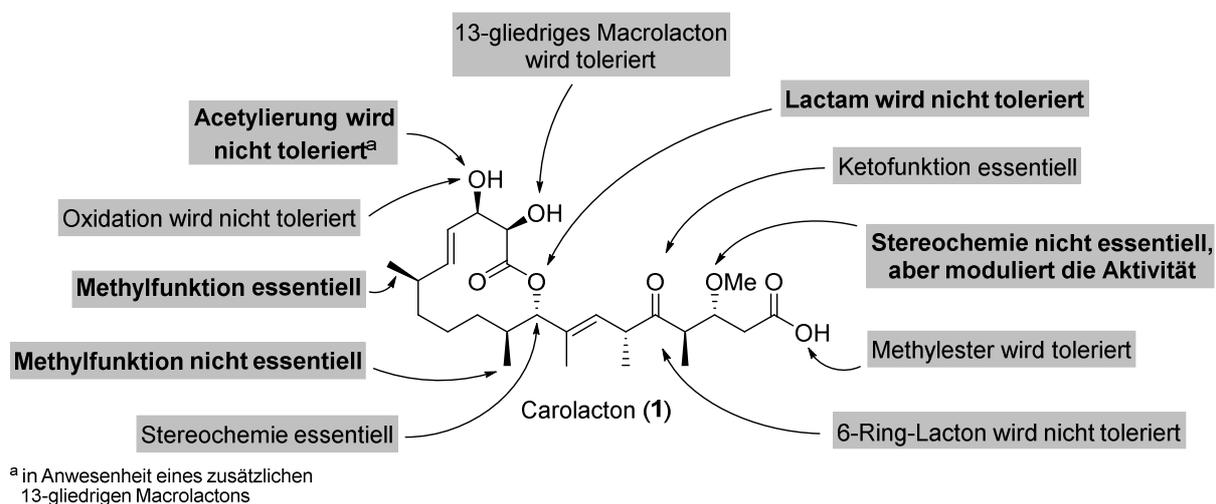


Abbildung 34: Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Carolacton (**1**). Neue Erkenntnisse sind fett markiert.

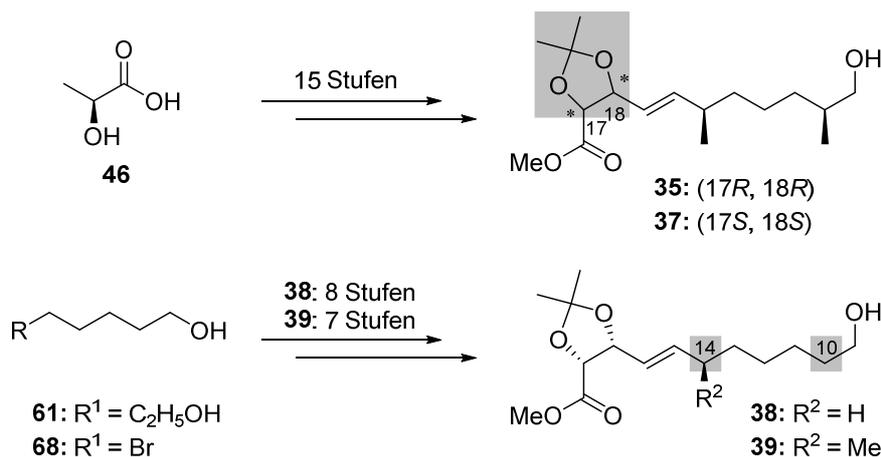
¹⁴⁶ M. Lozynski, *J. Phys. Chem. B*, **2012**, *116*, 7605-7617.

5. Zusammenfassung und Ausblick

5.1. Zusammenfassung

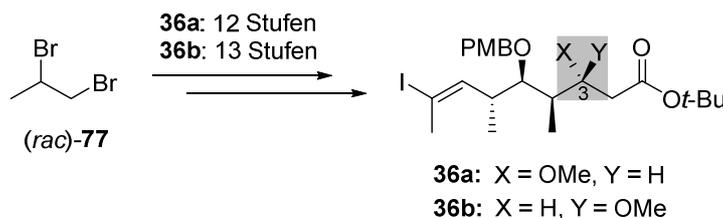
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese neuer Derivate des Biofilminhibitors Carolacton (**1**), um weiterführende Erkenntnisse über die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erhalten. Dabei sollten der Einfluss einzelner stereogener Zentren sowie der Methylgruppen innerhalb des Makrozyklus auf die biologische Aktivität untersucht werden. Zudem sollte die Lactonfunktion von Carolacton (**1**) durch eine Lactamfunktion ersetzt werden. Der Zugang zu neuen Analoga des Naturstoffs erfolgte sowohl semisynthetisch als auch totalsynthetisch durch die gezielte Modifizierung der Ost- und Westfragmente.

Die Schlüsselschritte in der Synthese der Westfragmente **35** und **37** bestanden in einer stereokonvergenten Alkyl-Alkyl-Negishi-Kupplung sowie einer Ley-Aldolreaktion (Schema 35). Durch die Synthese der desmethylierten Westfragmente **38** und **39** konnte die Anzahl der benötigten Stufen bis zur Fragmentkupplung um etwa die Hälfte reduziert werden.



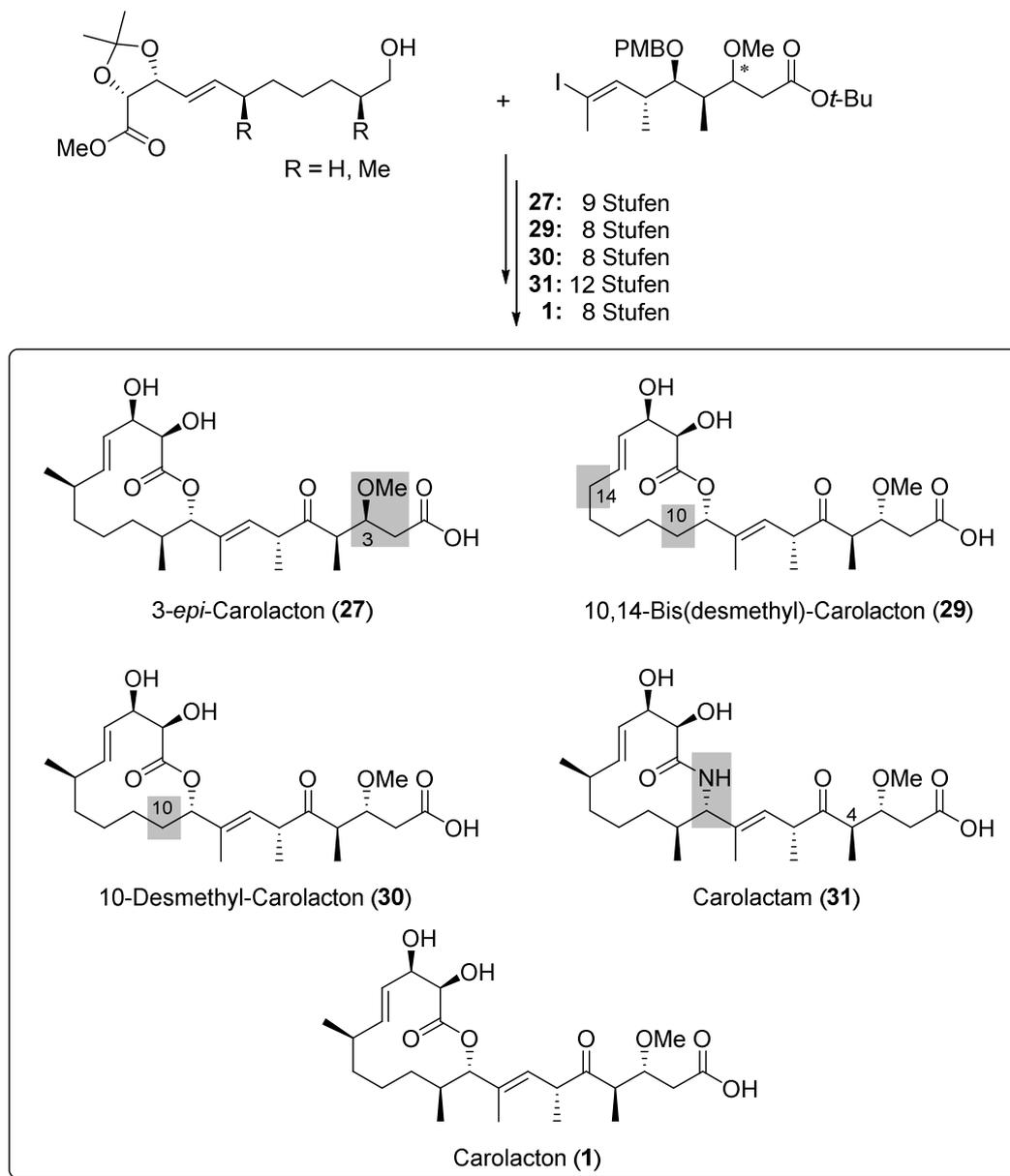
Schema 35: Darstellung der Westfragmente.

Die Ostfragmente **36a** und **36b** konnten ausgehend von 1,2-Dibrompropan ((*rac*)-**77**) unter Verwendung einer Marshall-Reaktion sowie einer optimierten Duthaler-Hafner-Aldolreaktion in 12 bzw. 13 Stufen dargestellt werden (Schema 36).



Schema 36: Darstellung der Ostfragmente.

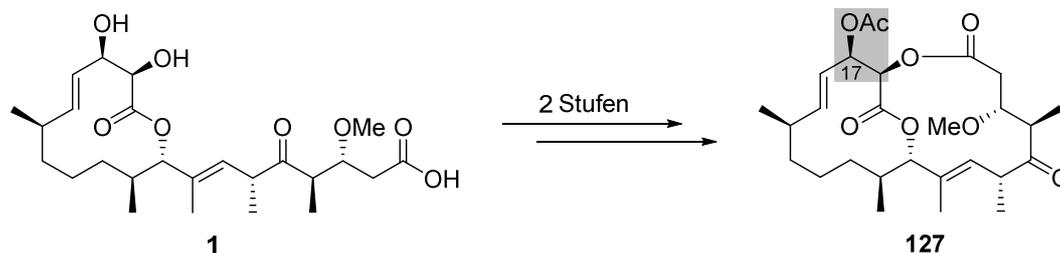
Die anschließende Fragmentkupplung erfolgte durch eine asymmetrische Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion (Schema 37). Die für die Synthese von Carolactam (**31**) erforderliche Stickstoff-Funktionalität wurde durch eine Mitsunobu-Reaktion eingeführt. Darüber hinaus konnte die Anzahl der benötigten Schritte nach der Makrolactonisierung im Vergleich zur publizierten Totalsynthese von Carolacton (**1**) verringert werden. Carolacton (**1**) wurde ebenfalls totalsynthetisch dargestellt.



Schema 37: Fragmentkupplung und Übersicht über die totalsynthetisch dargestellten Carolacton-Derivate.

Die Analyse der spektroskopischen Daten im Zusammenspiel mit molekularen Modellierungen deuten an, dass die Konformationen der Makrozyklen der desmethylierten Derivate **29** und **30** sowie von *3-epi*-Carolacton (**27**) große Übereinstimmungen mit der entsprechenden Konformation im Naturstoff Carolacton (**1**) aufweisen. Die Konfiguration des stereogenen Zentrums an C4 von Carolactam (**31**) konnte bisher nicht eindeutig bestimmt werden. Auf Grund der bisherigen Erkenntnisse wird allerdings durchweg eine (*R*)-Konfiguration angenommen.

Darüber hinaus wurde der acetylierte Bizyklus **127** ausgehend von Carolacton (**1**) in 2 Stufen semisynthetisch hergestellt (Schema 38).



Schema 38: Semisynthetische Darstellung des acetylierten Bizyklus **127**.

Sämtliche Carolacton-Derivate wurde auf ihre biologische Aktivität untersucht. Das vereinfachte Carolacton-Analogon 10-Desmethyl-Carolacton (**30**) zeigt die höchste antibiotische Aktivität aller getesteten Derivate. Dieses ist zugleich das Derivat mit der kürzesten Syntheseroute.

5.2. Ausblick

Durch die Darstellung der desmethylierten Carolacton-Derivate **29** und **30** konnte bereits der Einfluss der Methylgruppen innerhalb des Makrozyklus auf die biologische Aktivität untersucht werden. Der Zugang zu diesen Derivaten erfolgte dabei durch eine Modifizierung des Westfragments.

Die Synthese modifizierter Ostfragmente sollte die Darstellung von weiteren desmethylierten Carolacton-Derivaten **129** und **130** ermöglichen, um den Einfluss der Methylgruppen in der aliphatischen Seitenkette zu analysieren (Abbildung 35). Um die Bedeutung der Stereochemie der allylischen Methylgruppe an C6 zu ergründen, ist auch die Synthese eines entsprechenden Epimers **131** denkbar.

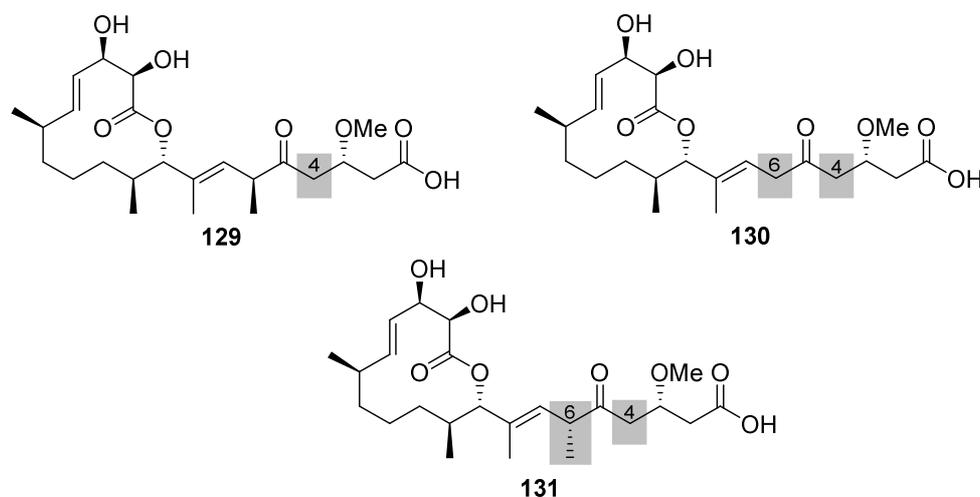


Abbildung 35: Desmethylierte Carolacton-Derivate **129**, **130** und **131**.

Vor kurzem veröffentlichten Wuest *et al.* chemische und biologische Studien zu Carolacton-Derivaten mit vereinfachten Seitenketten.¹⁴⁷ In Anlehnung an diese neuen Erkenntnisse könnten die Derivate **132** und **133** attraktive Synthesziele darstellen (Abbildung 36). Das Derivat **132** zeichnet sich durch eine zusätzliche Methylenbrücke zwischen den ursprünglichen Methylgruppen an C4 und C6 aus während in **133** die dreifachsubstituierte Doppelbindung durch einen Aromaten ersetzt wird. Die biologischen Daten der somit erhaltenen, rigideren Strukturen könnten weitere Erkenntnisse über den Einfluss der Seitenkette von Carolacton (**1**) hinsichtlich des Wirkungsspektrums liefern.

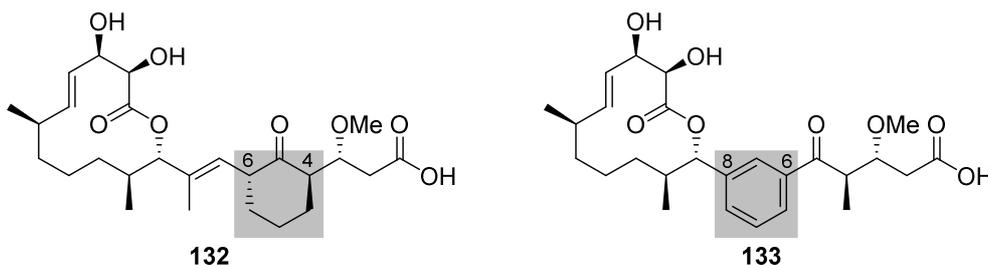
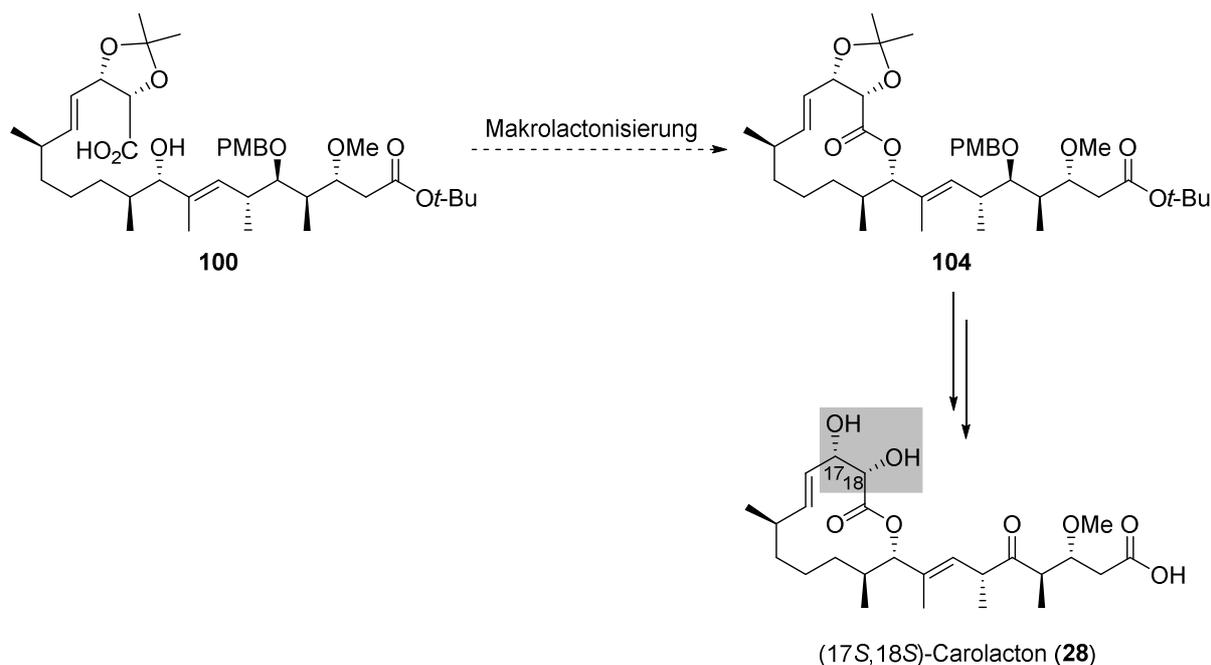


Abbildung 36: Denkbare Zielstrukturen für Carolacton-Derivate mit modifizierter Seitenkette.

In der vorliegenden Arbeit konnte (17*S*,18*S*)-Carolacton (**28**) bisher nicht synthetisiert werden, da die Makrolactonisierung der *seco*-Säure **100** unter den gewählten Bedingungen nicht erfolgreich verlief. Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen¹⁴⁸ sollte Makrolacton **104** liefern, welches in wenigen Schritten in das gewünschte Carolacton-Derivat (**28**) überführt werden kann (Schema 39). Anschließende biologische Tests könnten Informationen über den Einfluss der Stereochemie der Diol-Funktionalität auf die antibakterielle Wirksamkeit liefern.

¹⁴⁷ A. E. Solinski, A. B. Koval, R. S. Brzozowski, K. R. Morrison, A. J. Fraboni, C. E. Carson, A. R. Eshraghi, G. Zhou, R. G. Quivey, V. A. Voelz, B. A. Buttaro, W. M. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7188-7191.

¹⁴⁸ Für eine Übersicht über verschiedene Methoden zur Makrolactonisierung siehe: A. Parenty, X. Moreau, G. Niel, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1-PR40.



Schema 39: Mögliche Syntheseroute zu (17S,18S)-Carolacton (28).

Das semisynthetische Carolacton-Derivat **127** zeigte nur eine sehr geringe biologische Aktivität. Dabei ist unklar, ob der Aktivitätsverlust direkt auf die Acylierung der C17-Hydroxygruppe zurückzuführen ist oder ob die Acetatfunktion die zuvor beobachtete *in vivo*-Hydrolyse des 13-gliedrigen Makrolactons verhindert. Um dies zu überprüfen, könnte das acetylierte Carolacton-Derivat **32** synthetisiert und die biologische Aktivität untersucht werden (Abbildung 37). Um eine mögliche *Prodrug*-Strategie genauer zu untersuchen, sollte die Methylierung der C17-Hydroxygruppe im semipräparativen Maßstab wiederholt werden, um Derivat **128** isolieren zu können. Im Hinblick auf eine genauere Untersuchung des Wirkmechanismus könnte zudem eine der beiden freien Hydroxyfunktionen von Carolacton (**1**) an C17 und C18 selektiv mit einem Fluorophor versehen werden, um fluoreszenzmarkierte Carolacton-Derivate vom Typ **134** und **135** zu erhalten.

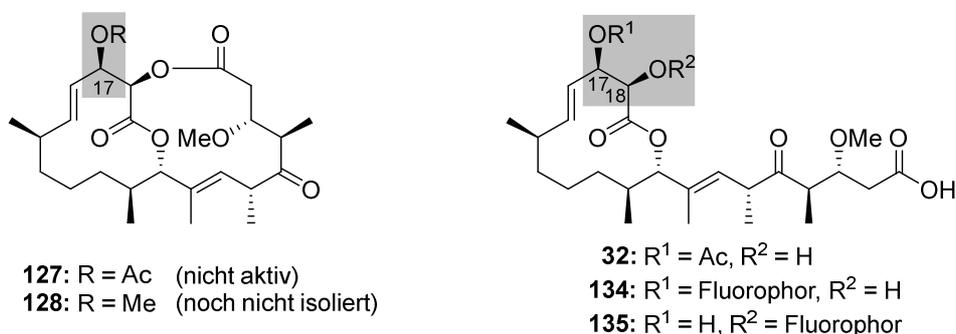


Abbildung 37: Denkbare Zielstrukturen (semi)synthetischer Carolacton-Derivate und mögliche Positionen zur Einführung eines Fluorophors.

Die Synthese des stickstoffhaltigen Carolacton-Derivats Carolactam (**31**) wurde in dieser Arbeit bereits erfolgreich durchgeführt. Durch die Züchtung eines Einkristalls und anschließender Kristallstrukturanalyse könnte die absolute Konfiguration der Verbindung verifiziert werden.

Experimenteller Teil

6. Allgemeine Hinweise

Die in den Reaktionen verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders angegeben, wie gekauft verwendet und nicht weiter gereinigt. Die Lösungsmittel Petrolether (Sdp. = 40-60 °C) und Essigsäureethylester wurden generell vor Benutzung destilliert. Dichlormethan wurde aus einer mit einer Trocknungskartusche versehenen MB SPS-Apparatur (M. BRAUN) entnommen. Tetrahydrofuran wurde über Natrium getrocknet (mit Benzophenon als Indikator) und frisch destilliert verwendet oder ebenfalls einer MB SPS-Apparatur entnommen. Übrige wasserfreie Lösungsmittel wurden direkt vom Hersteller bezogen. Triethylamin und Diisopropylamin wurden vor Verwendung über KOH getrocknet und destilliert. Sämtliche Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden unter Luftausschluss mit im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter einer Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Die Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen erfolgte unter Verwendung eines Kryostaten (JULABO FT902) oder üblichen Kältemischungen (z.B. Trockeneis/Aceton).

freeze-pump-thaw-Technik (fpt): Sofern nötig wurde zur Entgasung von Lösungsmitteln die *fpt*-Methode angewandt. Dazu wurde das entsprechende Lösungsmittel in einen im Vakuum ausgeheizten und mit Inertgas (Stickstoff oder Argon) gespülten Schlenk-Kolben überführt. Dieser wurde mit einem gefetteten Glasstopfen verschlossen und der seitliche Hahn mit der Vakuumlinie verbunden. Anschließend wurde das Lösungsmittel in einem Kältebad mit flüssigem Stickstoff eingefroren. Nachdem das Lösungsmittel vollständig gefroren war, wurde der Schlenk-Kolben durch Öffnen des Hahns für ca. 5 min evakuiert. Der Hahn wurde wieder geschlossen und das Kältebad entfernt. Es wurde gewartet, bis das Lösungsmittel vollständig aufgetaut war. Während des Tauvorgangs konnte das Entweichen von Gas aus dem Lösungsmittel beobachtet werden. Sobald das Lösungsmittel vollständig aufgetaut war, wurde der Prozess beginnend mit dem Einfrieren so oft wiederholt, bis keine Gasentweichung mehr beim Tauvorgang beobachtet werden konnte. Der Schlenk-Kolben wurde anschließend mit Inertgas (Stickstoff oder Argon) geflutet und das Lösungsmittel wurde direkt für die jeweilige Reaktion verwendet.

pH7-Phosphatpufferlösung: KH_2PO_4 (8.489 g) und Na_2HPO_4 (13.958 g) wurden in Wasser (2500 mL) gelöst.

pH4-Acetatpufferlösung: Essigsäure (60 g) und Natriumacetat (14.6 g) wurden in Wasser (1000 mL) gelöst.

6.1. Instrumentelle Analytik

Kernresonanzspektroskopie: ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200 (200 MHz), DPX-400 (400 MHz), AVS-400 (400 MHz) sowie DRX-500 (500 MHz) der Firma Bruker bei Raumtemperatur aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in parts per million (ppm) angegeben und wurden im ^1H -NMR-Spektrum auf das Restprotonensignal des jeweiligen Lösungsmittels referenziert.¹⁴⁹ Im ^{13}C -NMR-Spektrum diente das deuteriumgekoppelte Signal des Lösungsmittels als Referenz.¹⁴⁹ Die verwendeten Lösungsmittel sind den analytischen Daten zu entnehmen. Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Spektren wurden computergestützt mit dem Programm MestReNova der Firma Mestrelab Research ausgewertet. In den ^1H -NMR-Spektren ist die Multiplizität der Signale in Klammern aufgeführt und wurde wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, s_{br} = breites Singulett, d_{br} = breites Dublett, m_c = symmetrisches Multipllett. Die Spektren wurden entsprechend erster Ordnung interpretiert.

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden als ^1H -Breitband-entkoppelte Spektren aufgenommen. Die angegebene Multiplizität entspricht denen nicht entkoppelter Spektren und wurde wie folgt abgekürzt: s = Singulett (entspricht quartärem C-Atom), d = Dublett (entspricht tertiärem C-Atom), t = Triplett (entspricht sekundärem C-Atom), q = Quartett (entspricht primärem C-Atom). Sofern nötig wurden für eine vollständige Interpretation ^1H - ^1H -Korrelationsspektren (COSY) sowie ^1H - ^{13}C -Korrelationspektren (HSQC, HMBC) aufgenommen.

Massenspektrometrie: Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit einem Micromass LCT mit Lock-Spray-Einheit gemessen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma WATERS (Alliance 2695). Alternativ wurden die Messungen an einer Acquity-UPLC Anlage (WATERS) gekoppelt mit einem Q-Tof Premier Massenspektrometer (WATERS) im Lock-Spray-Modus gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI) oder durch chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (APCI). Angegeben sind die berechnete und die gefundene Masse.

Drehwerte: Spezifische optische Rotationen $[\alpha]$ wurden bei der angegebenen Temperatur in einer 10 cm Quarzglasküvette mit einem Polarimeter Typ 341 der Firma PerkinElmer bei $\lambda = 589.3$ nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $10^{-1} \cdot \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$, wobei die Konzentration c definitionsgemäß in 10 mg mL^{-1} angegeben ist.

¹⁴⁹ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

6.2. Chromatographische Methoden

Säulenchromatographie: Normalphasen-Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firma MACHEREY-NAGEL (Korngröße 40-63 μm) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Das Eluentenverhältnis ist den entsprechenden Versuchsvorschriften zu entnehmen.

Dünnschichtchromatographie: Analytische Chromatographie zur Reaktionskontrolle wurde mit kieselgelbeschichteten DC-Fertigfolien ALUGRAM[®] Xtra SIL G/UV₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma MACHEREY-NAGEL durchgeführt. Angegeben sind R_f -Werte (Laufhöhe Substanz/Laufhöhe Lösungsmittelfront). Neben der UV-Detektion (254 nm) diente eine Kaliumpermanganat-Lösung (300 mL Wasser, 5 mL 5%-ige Natriumhydroxid-Lösung, 20 g K_2CO_3 , 3 g KMnO_4) sowie eine Vanillin-Schwefelsäure-Lösung (900 mL Methanol, 100 mL Essigsäure, 30 mL konz. H_2SO_4 und 5.0 g Vanillin) mit anschließender Wärmebehandlung als Anfärbereagenz.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie: Für Umkehrphasen-HPLC-Anwendungen wurde membran-filtriertes und anschließend bidestilliertes Wasser verwendet, sowie kommerziell erhältliche HPLC-Qualität-Lösungsmittel der Firma Acros oder Honeywell. Für analytische und semi-präparative HPLC-Anwendungen wurde dem bidestillierten Wasser zusätzlich Ameisensäure hinzugefügt ($\varphi = 0.1\%$).

Analytische LC-MS wurde an einer Hewlett Packard Series 1100 HPLC-Anlage mit UV-Detektor ($\lambda = 305\text{ nm}$) durchgeführt. Als stationäre Phase wurde folgende Säule der Firma MACHEREY-NAGEL verwendet: Nucleoshell RP-18 (2.7 μm , 100 mm, \varnothing 2 mm, mit Vorfilter). Zur Massendetektion wurde ein LCT Massenspektrometer der Firma Micromass eingesetzt.

Semipräparative HPLC wurde an einer Alliance 2695 HPLC-Anlage der Firma WATERS mit einem WATERS 996 Photodioden Array Detektor ($\lambda = 200\text{-}350\text{ nm}$) durchgeführt. Hierfür kam folgende stationäre Phase der Firma MACHEREY-NAGEL zum Einsatz: Nucleodur C18 HTec (5 μm , 250 mm, \varnothing 8 mm). Sofern nicht anders angegeben erfolgte die Massendetektion mit einem WATERS Quattro *micro* API Massenspektrometer im negativen Ionisierungsmodus.

Präparative HPLC wurde an einer Gilson HPLC-Anlage (Pumpe 331/332) mit zusätzlicher Merck Hitachi Split-Pumpe (L-6200A, UV-VIS Detektor L-4250) durchgeführt. Hierfür kam folgende stationäre Phase der Firma MACHEREY-NAGEL zum Einsatz: Nucleodur C18 ISIS (5 μm , 250 mm, \varnothing 21 mm mit entsprechender Vorsäulenkartusche, 40 mm, \varnothing 21 mm). Die Massendetektion erfolgte mit einem WATERS Micromass ZQ Massenspektrometer im positiven Ionisierungsmodus.

Das Eluentenverhältnis, der Lösungsmittelgradient und die Retentionszeit t_r sind den jeweiligen Versuchsbeschreibungen zu entnehmen.

6.3. Molekularberechnungen

Für die Durchführung von Molekularberechnungen wurden die entsprechenden Moleküle zunächst mit dem Programm Chemdraw Pro 15.1 der Firma PerkinElmer Informatics gezeichnet und mit dem Programm Chem3D Pro 14.0 vorminimiert und als mol2 Datei gespeichert. Das eigentliche Modeling erfolgte mit dem Programm Maestro 9.8 der Firma Schrödinger. Für die Konformationssuche wurde *mixed low-frequency-mode conformational search* (LCMS) mit einem OPLS2005 Kraftfeld verwendet. Als Lösungsmittelhintergrund diente Chloroform. Die Limitierung der Stufen betrug maximal 42000 mit 200 gespeicherten Konformeren.

7. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1: Ley-Aldolreaktion

Eine Lösung von Butan-2,3-diacetal (*S,S*)-**40a** bzw. (*R,R*)-**40b** (1.05-1.12 Äq.) in trockenem THF (17 mL/mmol, bezogen auf den Alkohol) wurde bei -78 °C tropfenweise mit LiHMDS (1 M in THF, 1.10-1.18 Äq.) versetzt. Es wurde 25 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend eine Lösung des Aldehyds (1.00 Äq.) in THF (1.6 mL/mmol) hinzuge tropft. Nach 30 min wurde die Reaktion bei -78 °C durch Zugabe einer wässr. pH7-Phosphatpuffer-Lsg. beendet. Es wurde auf RT erwärmt und H₂O und EtOAc hinzugefügt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

AAV2: Acetonid-Schützung

Eine Lösung von Triol (1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (6-10 mL/mmol) wurde auf 0 °C gekühlt und mit PPTS (0.10 Äq.) und trockenem 2,2-Dimethoxypropan (6-10 mL/mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 3-16 h gerührt. Es wurde H₂O hinzugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit einer wässr. 1 M HCl-Lsg. versetzt und 1 h bei RT gerührt, um das an C-9 intermediär gebildete Acetal abzuspalten und den primären Alkohol freizusetzen. Es wurde eine ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. hinzugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

AAV3: Swern-Oxidation

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (2.00-3.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (2.6 mL/mmol, bezogen auf den Alkohol) wurde bei -78 °C DMSO (3.00-4.00 Äq.) getropft. Es wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend eine Lösung des Alkohols (1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (2.6 mL/mmol) tropfenweise hinzugefügt. Es wurde 30 min bei -78 °C und 1 h bei -40 °C gerührt. Et₃N (7.00-8.70 Äq.) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. beendet und es wurde mit Et₂O verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde entweder säulenchromatographisch gereinigt oder mit Benzol azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar) und anschließend direkt in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

AAV4: Asymmetrische Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion

Einer Vorschrift von Kigoshi *et al.*¹⁵⁰ folgend wurde eine Lösung von wasserfreiem CrCl₂ (6.00 Äq.), 1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)naphthalin (6.00 Äq.) und Sulfonamid-Ligand (*R*)-**92**¹⁵⁰ (6.00 Äq.) in trockenem, entgastem CH₃CN (40 mL/mmol, bezogen auf den Aldehyd, 3 x fpt) 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus Aldehyd (1.00 Äq.), Vinyljodid (1.60-1.97 Äq.) und NiCl₂(dppp) (0.17-0.18 Äq.) in trockenem, entgastem CH₃CN (15 mL/mmol, bezogen auf den Aldehyd, 3 x fpt) zügig hinzugetropft und es wurde 14-18 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. und H₂O beendet, es wurde mit EtOAc verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit EtOAc extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

AAV5: Verseifung von Methylestern

Zu einer Lösung aus Alkohol (1.00 Äq.) in THF (40 mL/mmol) wurde eine wässr. 1 M LiOH-Lsg (3.6 mL/mmol) und H₂O (4.0 mL/mmol) gegeben und es wurde 5-18 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und mit einer wässr. 1 M HCl-Lsg. (5.4 mL/mmol) versetzt. Nach Zugabe einer ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. und EtOAc wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

AAV6: PMB-Entschützung und DMP-Oxidation

Eine Lösung aus PMB-geschütztem Alkohol (1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (80 mL/mmol) wurde mit wässr. pH7-Phosphatpuffer-Lsg. (8 mL/mmol) versetzt und auf 0°C gekühlt. Es wurde eine Lösung von DDQ (2.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (8 mL/mmol) tropfenweise hinzugefügt und 1-2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. und H₂O beendet und es wurde mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (100 mL/mmol, bezogen auf den Alkohol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden nacheinander NaHCO₃ (20.0 Äq.) und DMP (7.00 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 1-2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden eine ges. wässr. Na₂S₂O₃-Lsg. und eine ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. hinzugefügt und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand anschließend säulenchromatographisch gereinigt.

¹⁵⁰ Der chirale Sulfonamid-Ligand (*R*)-**92** wurde von Dr. Thomas Schmidt zur Verfügung gestellt kann und ausgehend von D-Valin in 4 Stufen dargestellt werden: Z.-K. Wan, H.-w. Choi, F.-A. Kang, K. Nakajima, D. Dameke, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4431-4434.

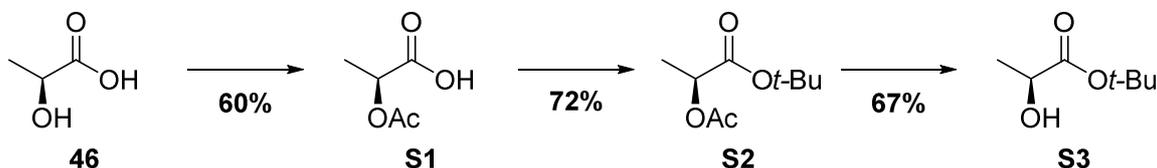
AAV7: *tert*-Butylester- und Acetonid-Entschützung

Zu einer Lösung von *tert*-Butylester (1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (120 mL/mmol) wurde bei -78 °C nacheinander 2,6-Lutidin (20.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (10.0 Äq.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt, auf RT erwärmt und weitere 14-16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. und H₂O bei 0 °C beendet und es wurde mit EtOAc verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit einer wässr. pH7-Phosphatpuffer-Lsg. gewaschen und die wässrige Phase mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH₃CN (0.3-0.4 mL, HPLC-Qualität) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit HF (100-120 µL, 70 wt% in Pyridin) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 2-4 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Anschluss direkt über eine Schicht Kieselgel filtriert und mit CH₂Cl₂/MeOH (10/1) eluiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels semipräparativer HPLC gereinigt.

8. Darstellung der Verbindungen

8.1. Verbindungen des natürlichen Westfragments und dessen Diastereomers

(*S*)-*tert*-Butyl-2-hydroxypropanoat (**S3**)



(*S*)-2-Acetoxypropansäure (**S1**)

Ausgehend von L-(-)-Milchsäure (**46**) (750 mmol) wurde (*S*)-2-Acetoxypropansäure (**S1**) nach einem Protokoll von Breit *et al.* als farblose Flüssigkeit (59.2 g, 448 mmol, 60 %) erhalten.⁷⁹

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 9.07 (s_{br}, 1 H, C(O)OH), 5.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H, CHCH₃), 2.14 (s, 3 H, C(O)CH₃), 1.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CHCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁹

(*S*)-*tert*-Butyl-2-acetoxypropanoat (**S2**)

Der *tert*-Butylester **S2** wurde ausgehend von (*S*)-2-Acetoxypropansäure (**S1**) (445 mmol) nach einem Protokoll von Breit *et al.* in 72 % Ausbeute (60.3 g, 321 mmol) dargestellt.⁷⁹

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 4.94 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H, CHCH₃), 2.12 (s, 3 H, C(O)CH₃), 1.46 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CHCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁹

(*S*)-*tert*-Butyl-2-hydroxypropanoat (**S3**)

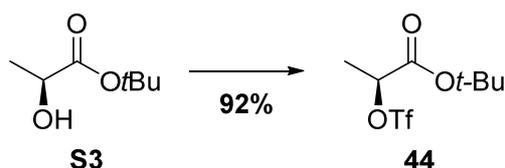
Zu einer Lösung von K₂CO₃ (133 g, 963 mmol, 3.00 Äq.) in H₂O/MeOH (895 mL, 3/2) wurde bei 0 °C eine Lösung von *tert*-Butylester **S2** (60.3 g, 321 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (30 mL) zugetropft und es wurde 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH₂Cl₂ (400 mL) versetzt, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit CH₂Cl₂ (4 x 200mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus *n*-Pentan (-20 °C) umkristallisiert, um die Zielverbindung **S3** in Form farbloser Nadeln (31.5 g, 216 mmol, 67 %) zu erhalten.

$[\alpha]_D^{24} = -6.2^\circ$ (c = 1.00, CDCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{21} = -5.2^\circ$ (c = 2.05, CHCl₃)];

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 1 H, CHCH₃), 2.85 (s_{br}, 1 H, OH), 1.48 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CHCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁹

(S)-tert-Butyl-2-[(trifluormethyl)sulfonyl]oxypropanoat (44)



Nach einem Protokoll von Breit *et al.* wurde Triflat **44** ausgehend von (L)-Milchsäure-*tert*-butylester (**S3**) (50.6 mmol) in einer Ausbeute von 92 % (13.0 g, 46.6 mmol) dargestellt.⁷⁹

DC R_f = 0.86 (PE/CH₂Cl₂ 1/1);

$[\alpha]_D^{23}$ = -39.6° (c = 1.51, CHCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = -43.6° (c = 2.45, CHCl₃)];

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 1 H, CHCH₃), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, CHCH₃), 1.51 (s, 9 H, C(CH₃)₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁷⁹

4-Chlorbut-1-en (45)



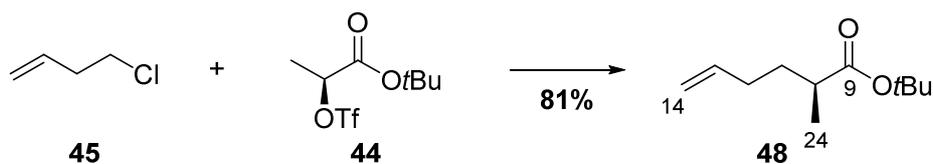
Homoallylchlorid **45** wurde ausgehend von Homoallylalkohol **47** (124 mmol) nach einem Protokoll von Roberts und Mazur in einer Ausbeute von 90 % (10.1 g, 112 mmol) dargestellt.¹⁵¹

Sdp.: 73 °C (Lit: Sdp.: 73-74 °C);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.82 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1 H, CH₂CH(CH₂)₂Cl), 5.20-5.08 (m, 2 H, CH₂CH(CH₂)₂Cl), 3.56 (t, J = 6.9 Hz, 2 H, CH₂CHCH₂CH₂Cl), 2.52 (qt, J = 6.9, 1.3 Hz, 2 H, CH₂CHCH₂CH₂Cl).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁵¹

¹⁵¹ J. D. Roberts, R. H. Mazur, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2509-2520.

(2S)-tert-Butyl-2-methylhex-5-enoat (48)

Herstellung des Grignard-Reagenz: Magnesium-Späne (5.40 g, 222 mmol, 5.66 Äq.) wurden mit einer wässr. 1 M HCl-Lsg. versetzt und 15 min bei RT gerührt. Die Magnesium-Späne wurden abfiltriert, gründlich mit H₂O und Aceton gewaschen und anschließend in einem Schlenk-Kolben 1 h am Hochvakuum getrocknet. Nach Belüftung mit Argon wurde Iod (9.95 mg, 39.2 μmol, 0.1 mol%) hinzugefügt und 10 min bei RT trocken gerührt. Es wurde Et₂O (15 mL) hinzugefügt und frisch destilliertes 4-Chlorbut-1-en (**45**) (0.2 mL, für 10 s am Hochvakuum evakuiert) hinzuge tropft. Nachdem die Lösung zu sieden begonnen hatte, wurde mit Et₂O (40 mL) verdünnt und eine Lösung des restlichen 4-Chlorbut-1-en (**45**) (insgesamt 5.40 g, 59.7 mmol, 1.52 Äq.) in Et₂O (5 mL) tropfenweise hinzugegeben, um Homoallylmagnesiumchlorid zu generieren.

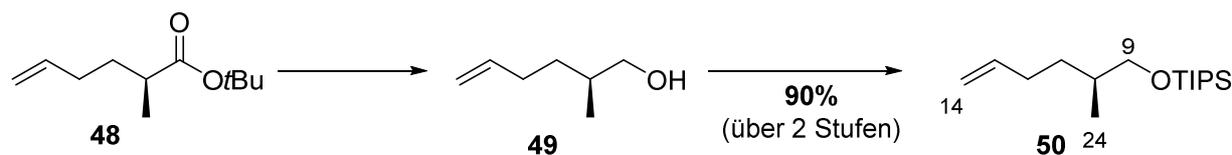
Umsetzung des Grignard-Reagenzes: Nach einer Vorschrift von Breit *et al.*⁷⁹ wurde zu einer Suspension von trockenem ZnCl₂ (554 mg, 4.06 mmol, 0.10 Äq.) in trockenem THF (100 mL) Triflat **44** (10.9 g, 39.2 mmol, 1.00 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde auf -10 °C gekühlt und Homoallylmagnesiumchlorid (~1.52 Äq.) in Et₂O wurde über einen Zeitraum von 30 min hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei -10 °C gerührt und die Reaktion wurde anschließend bei 0 °C durch Zugabe einer ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. (50 mL) beendet. Es wurde auf RT erwärmt und mit H₂O (10 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit PE (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck (40 °C, 250 mbar) entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/Et₂O 100/1), um den Ester **48** (5.86 g, 31.8 mmol, 81 %) als farbloses Öl zu erhalten.

DC $R_f = 0.48$ (PE/Et₂O 50/1);

$[\alpha]_D^{26} = +17.6^\circ$ (c = 0.95, CHCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +20.2^\circ$ (c = 2.65, CHCl₃)];

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.80 (ddt, $J = 16.8, 10.1, 6.6$ Hz, 1 H, 13-H), 5.08-4.92 (m, 2 H, 14-H_{cis}, 14-H_{trans}), 2.34 (m_c, 1 H, 10-H), 2.12-1.99 (m, 2 H, 12-H₂), 1.83-1.64 (m, 1 H, 11-H_a), 1.46-1.41 (m, 1 H, 11-H_b), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 24-H₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(S)-Triisopropyl[(2-methylhex-5-en-1-yl)oxy]silan (50)**(S)-2-Methylhex-5-en-1-ol (49)**

Eine Suspension von LiAlH_4 (2.60 g, 68.5 mmol, 1.40 Äq.) in trockenem Et_2O (60 ml) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ über einen Zeitraum von 5 min mit einer Lösung von Ester **48** (9.02 g, 48.9 mmol) in trockenem Et_2O (70 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (2.6 ml) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ beendet. Es wurde 2 M NaOH-Lsg. (5.2 mL) und H_2O (5.2 ml) hinzugefügt, auf RT erwärmt und 15 min gerührt. Das Gemisch wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck ($40\text{ }^\circ\text{C}$, 400 mbar) entfernt. Der Alkohol **49** (7.03 g) wurde als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 5.81 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.6$ Hz, 1 H, 13-H), 5.07-4.89 (m, 2 H, 14- H_{cis} , 14- H_{trans}), 3.53-3.41 (m, 2 H, 9- H_a , 9- H_b), 2.19-1.98 (m, 2 H, 12- H_2), 1.64-1.44 (m, 2 H, 10-H, 11- H_a), 1.32 (s_{br}, 1 H, OH), 1.25-1.15 (m, 1 H, 11- H_b), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 24- H_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁵²

(S)-Triisopropyl[(2-methylhex-5-en-1-yl)oxy]silan (50)

Zu einer Lösung von Alkohol **49** (7.03 g, ~48.9 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (100 mL) wurden Imidazol (5.00 g, 73.4 mmol, 1.50 Äq.) und Triisopropylchlorsilan (10.4 g, 54.1 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und es wurde 16 h bei RT gerührt. H_2O (40 mL) wurde hinzugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , PE 100 %), um den Silylether **50** (11.9 g, 44.0 mmol, 90 % über 2 Stufen) als farbloses Öl zu erhalten.

DC $R_f = 0.60$ (PE 100 %);

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.52^\circ$ ($c = 1.73$, CH_2Cl_2); [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.22^\circ$ ($c = 2.34$, CH_2Cl_2)];

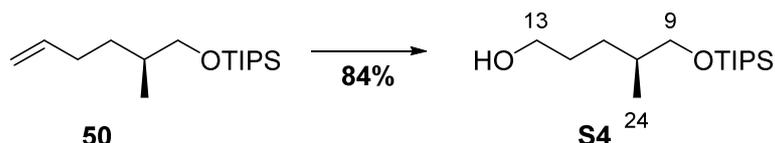
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 5.82 (ddt, $J = 16.8, 10.2, 6.6$ Hz, 1 H, 13-H), 5.07-4.88 (m, 2 H, 14- H_{cis} , 14- H_{trans}), 3.55 (dd, $J = 9.4, 5.6$ Hz, 1 H, 9- H_a), 3.47 (dd, $J = 9.4$,

¹⁵² K. Hori, N. Hikage, A. Inagaki, S. Mori, K. Nomura, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2888–2902.

5.9 Hz, 1 H, 9-H_b), 2.18-1.98 (m, 2 H, 12-H₂), 1.69-1.57 (m, 1 H, 10-H), 1.55-1.48 (m, 1 H, 11-H_a), 1.28-1.15 (m, 1 H, 11-H_b), 1.15-1.01 (m, 3 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 24-H₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(S)-4-Methyl-5-[(triisopropylsilyl)oxy]pentan-1-ol (S4)



Silylether **50** (5.07 g, 18.7 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂/MeOH (8/5, 60 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurde für 5 min Sauerstoff und anschließend für 30 min Ozon ($V = 1.8$ L/h, 5.5 kV) durch die Lösung geleitet, bis eine Blaufärbung zu erkennen war. Anschließend wurde erneut für 5 min Sauerstoff durch die Lösung geleitet, bis sie sich entfärbte. Es wurde über einen Zeitraum von 3 h auf RT erwärmt, wobei mehrfach NaBH₄ (5.67 g, 150 mmol, 8.02 Äq. bei -78 °C, 709 mg, 18.7 mmol, 1.00 Äq. bei -45 °C, 709 mg, 18.7 mmol, 1.00 Äq. bei -20 °C) portionsweise zugegeben wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NaCl-Lsg. (100 mL) beendet und es wurde mit CH₂Cl₂ (30 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (5 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, um Alkohol **S4** (4.30 g, 15.7 mmol, 84 %) als farbloses Öl ohne weitere Reinigung zu erhalten.

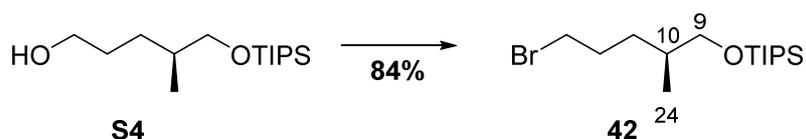
DC $R_f = 0.18$ (PE/Et₂O 3/1);

$[\alpha]_D^{25} = -3.62^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{29} = -1.0^\circ$ ($c = 1.22$, CHCl₃)];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H, 13-H₂), 3.53 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.49 (dd, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1 H, 9-H_b), 1.70-1.44 (m, 4 H, 10-H, 11-H_a, 12-H₂), 1.34 (s_{br}, 1 H, OH), 1.24-1.14 (m, 1 H, 11-H_b), 1.11-1.03 (m, 3 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, $J = 4.2$ Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 24-H₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁵³

¹⁵³ J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410–6424.

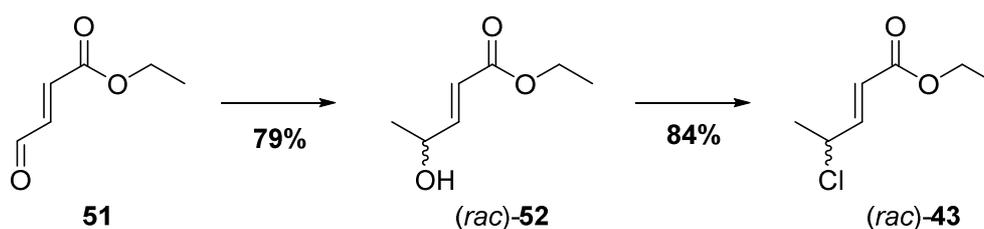
(S)-[(5-Brom-2-methylpentyl)oxy]triisopropylsilan (42)

Zu einer Lösung von Alkohol **S4** (4.30 g, 15.7 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (180 mL) wurden 2,6-Lutidin (3.36 g, 31.3 mmol, 2.00 Äq.), PPh_3 (6.98 g, 26.6 mmol, 1.70 Äq.) und CBr_4 (7.79 g, 23.5 mmol, 1.50 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Kieselgel (35 g) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , PE 100 %) gereinigt, um das Bromid **42** als gelbes Öl (4.45 g, 13.2 mmol, 84 %) zu erhalten.

DC R_f = 0.31 (PE 100%);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 3.52 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1 H, 9- H_a), 3.49 (dd, $J = 9.6, 5.9$ Hz, 1 H, 9- H_b), 3.41 (dt, $J = 12.0, 6.9$ Hz, 1 H, 13- H_a), 3.39 (dt, $J = 12.0, 6.9$ Hz, 1 H, 13- H_b), 2.00-1.80 (m, 2 H, 12- H_2), 1.70-1.53 (m, 2 H, 10- H , 11- H_a), 1.29-1.17 (m, 1 H, 11- H_b), 1.11-1.03 (m, 3 H, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$), 1.05 (d, $J = 4.1$ Hz, 18 H, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 24- H_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(E)-Ethyl-4-chlorpent-2-enoat (43)**(E)-Ethyl-4-hydroxypent-2-enoat (52)**

Der racemische allylische Alkohol (*rac*)-**52** wurde nach einem Protokoll von Fu *et al.* ausgehend von (*E*)-4-Oxo-2-butenolat (**51**) (117 mmol) in einer Ausbeute von 79 % (13.4 g, 92.9 mmol) dargestellt.^{82b}

DC R_f = 0.26 (PE/EtOAc 3/1);

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 6.95 (dd, $J = 15.7, 4.7$ Hz, 1 H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{OEt}$), 6.01 (dd, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1 H, $\text{CHCHC}(\text{O})\text{OEt}$), 4.57-4.39 (m, 1 H, CH_3CHCH),

4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, C(O)OCH₂CH₃), 1.80 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H, OH), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH₃CHCH), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, C(O)OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.¹⁵⁴

(*E*)-Ethyl-4-chlorpent-2-enoat (**43**)

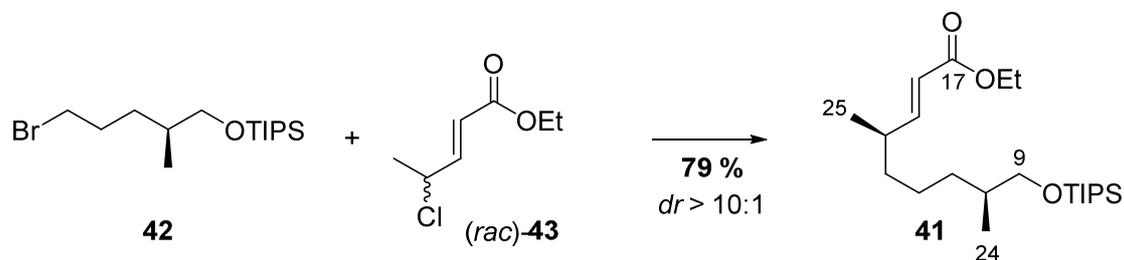
Eine Lösung von Allylalkohol (*rac*)-**52** (3.80 g, 26.3 mmol, 1.00 Äq.) und PPh₃ (9.67 g, 36.9 mmol, 1.40 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (300 mL) wurde auf -20 °C gekühlt und über einen Zeitraum von 40 min mit einer Lösung von NCS (4.93 g, 36.9 mmol, 1.40 Äq.) in CH₂Cl₂ (180 mL) versetzt. Nach weiteren 5 min wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (200 mL) und ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. (70 mL) beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck (40 °C, 300 mbar) eingengt. Der Rückstand wurde filtriert und der ausgefallene Feststoff wurde mehrmals mit PE/EtOAc (20/1) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 30/1), um die Zielverbindung (*rac*)-**43** als farblose Flüssigkeit (3.60 g, 22.1 mmol, 84 %) zu erhalten.

DC $R_f = 0.19$ (PE/EtOAc 30/1);

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.94 (dd, $J = 15.5, 6.8$ Hz, 1 H, CH₂CHC(O)OEt), 6.00 (dd, $J = 15.5, 1.2$ Hz, 1 H, CHCHC(O)OEt), 4.61 (pd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1 H, CH₃CHCH), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, C(O)OCH₂CH₃), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH₃CHCH), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, C(O)OCH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.^{82a}

(4*R*,8*S*,*E*)-Ethyl-4,8-dimethyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-enoat (**41**)



Herstellung des Organozink-Reagenzes:⁸³ Ein Schlenk-Finger wurde in der Glovebox mit Zinkpulver (844 mg, 12.9 mmol, 2.34 Äq., Körnung: -140+325 mesh) befüllt und es wurde unter Hochvakuum 1 h

¹⁵⁴ S. Rodríguez, A. Vidal, J. J. Monroig, F. V. González, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5359-5361

bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT und Belüftung mit Argon wurden DMA (6.46 mL) und Iod (49.2 mg, 194 µmol, 0.03 Äq.) hinzugefügt. Nachdem sich die Lösung entfärbt hatte, wurde Bromid **42** (2.18 g, 6.46 mmol, 1.17 Äq., für 30 min bei 100 °C am Hochvakuum in einer Kugelrohrdestille evakuiert) hinzugefügt. Der Schlenk-Finger wurde fest verschlossen und es wurde 15 h bei 70 °C intensiv gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Die erfolgreiche Insertionsreaktion wurde dünnschichtchromatographisch untersucht.

Umsetzung der Organozink-Verbindung: Nach einer Vorschrift von Fu *et al.*⁸² wurde ein Schlenk-Kolben in der Glovebox mit NiCl₂·glyme (66.7 mg, 304 µmol, 5.5 mol%) und (*S*)-BnCH₂-Pybox **54** (153 mg, 360 µmol, 6.5 mol%) beladen. Anschließend wurde wasserfreies NaCl (1.06 g, 18.2 mmol, 3.30 Äq., fein gemörsert und 16 h bei 120 °C am Hochvakuum getrocknet) hinzugefügt. Nach Zugabe von DMA (80 ml, 3 x fpt) und DMF (80 mL, 3 x fpt) wurde 30 min bei 40 °C gerührt. Es wurde auf RT gekühlt und frisch destilliertes Allylchlorid (*rac*)-**43** (898 mg, 5.52 mmol, 1.00 Äq., Sdp. = 74 °C (20 mbar)) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -5 °C gekühlt und das Organozink-Reagenz wurde durch einen Spritzenfilter filtriert und hinzugetropft. Es wurde 23 h bei -5 °C gerührt und die Reaktion wurde bei dieser Temperatur durch Zugabe von H₂O (80 mL) beendet. Es wurde mit Et₂O (50 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (5 x 30 mL) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 35/1 → 30/1), um die Zielverbindung **41** (1.67 g, 4.34 mmol, 79 %, *dr* > 10:1) als farbloses Öl zu erhalten.

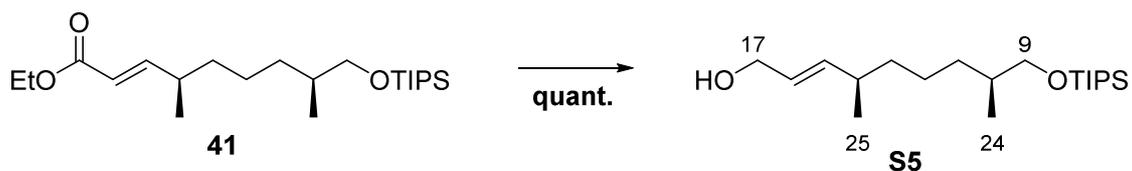
DC $R_f = 0.16$ (PE/Et₂O 30/1);

$[\alpha]_D^{24} = -20.8^\circ$ (c = 0.88, CDCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -20.5^\circ$ (c = 2.75, CH₂Cl₂)];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.86 (dd, $J = 15.7, 7.9$ Hz, 1 H, 15-H), 5.77 (dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1 H, 16-H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.50 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.45 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1 H, 9-H_b), 2.35-2.24 (m, 1 H, 14-H), 1.62-1.55 (m, 1 H, 10-H), 1.45-1.22 (m, 5 H, 11-H_a, 12-H₂, 13-H₂), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.10-1.02 (m, 4 H, 11-H_b, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 25-H₃), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 24-H₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 167.1 (s, C-17), 154.9 (d, C-15), 119.7 (d, C-16), 68.7 (t, C-9), 60.3 (t, OCH₂CH₃), 36.7 (d, C-14), 36.5 (t, C-13), 36.1 (d, C-10), 33.3 (t, C-11), 24.8 (t, C-12), 19.6 (q, C-25), 18.2 (q, Si[CH(CH₃)₂]₃), 16.9 (q, C-24), 14.4 (q, OCH₂CH₃), 12.2 (d, Si[CH(CH₃)₂]₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(4*R*,8*S*,*E*)-4,8-Dimethyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-en-1-ol (S5)

Zu einer Lösung von Ester **41** (1.42 g, 3.69 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (35 mL) wurde über einen Zeitraum von 5 min bei -78 °C DIBAL-H (9.22 mL, 1 M in Hexan, 2.50 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei -78 °C gerührt und die Reaktion wurde anschließend durch Zugabe von EtOAc (7 mL) beendet. Es wurde auf RT erwärmt und mit CH₂Cl₂ (45 mL) verdünnt. Rochelle-Salz-Lsg. (120 ml, 20 wt%) wurde hinzugefügt und es wurde 18 h intensiv gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um den Allylalkohol **S5** (1.26 g, 3.68 mmol, quant.) ohne weitere Reinigung als farbloses Öl zu erhalten.

DC $R_f = 0.50$ (PE/EtOAc 5/1);

$[\alpha]_D^{24} = -12.9^\circ$ ($c = 0.57$, CH₂Cl₂); [Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -12.8^\circ$ ($c = 1.95$, CH₂Cl₂)];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.64-5.53 (m, 2 H, 15-H, 16-H), 4.11-4.08 (m, 2 H, 17-H₂), 3.51 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.45 (dd, $J = 9.5, 6.3$ Hz, 1 H, 9-H_b), 2.19-2.07 (m, 1 H, 14-H), 1.62-1.55 (m, 1 H, 10-H), 1.43-1.35 (m, 1 H, 11-H_a), 1.34-1.21 (m, 4 H, 12-H₂, 13-H₂), 1.10-1.03 (m, 4 H, 11-H_b, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 25-H₃), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 24-H₃);

HRMS (ESI): m/z für C₂₀H₄₂O₂NaSi [M+Na]⁺: ber.: 365.2852, gef.: 365.2849.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(4*R*,8*S*,*E*)-4,8-Dimethyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-enal (56)

Zu einer Lösung von Alkohol **S5** (1.15 g, 3.35 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (35 mL) wurde MnO₂ (5.83 g, 67.0 mmol, 20.0 Äq.) gegeben und es wurde 2.5 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um den Aldehyd **56** (1.08 g,

3.17 mmol, 95 %) als farbloses Öl zu erhalten. Die Verbindung wurde ohne weitere Reinigung in den Ley-Aldolreaktionen eingesetzt.

DC R_f = 0.87 (PE/EtOAc 5/1);

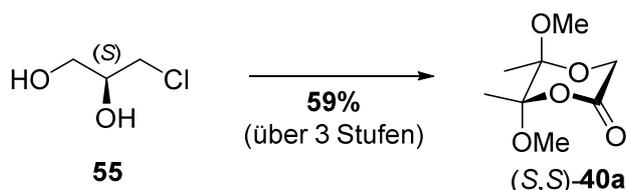
$[\alpha]_D^{24} = -17.4^\circ$ (c = 0.73, CDCl_3); [Lit.: $[\alpha]_D^{22} = -16.9^\circ$ (c = 1.07, CDCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 9.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, 17-H), 6.74 (dd, $J = 15.6, 7.7$ Hz, 1 H, 15-H), 6.08 (ddd, $J = 15.6, 7.9, 1.1$ Hz, 1 H, 16-H), 3.50 (dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1 H, 9- H_a), 3.47 (dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz, 1 H, 9- H_b), 2.50-2.40 (m, 1 H, 14-H), 1.63-1.56 (m, 1 H, 10-H), 1.49-1.24 (m, 5 H, 11- H_a , 12- H_2 , 13- H_2), 1.11-1.02 (m, 4 H, 11- H_b , $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 25- H_3), 1.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 18 H, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 24- H_3);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 363.2695, gef.: 363.2696.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(5*S*,6*S*)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (**40a**)



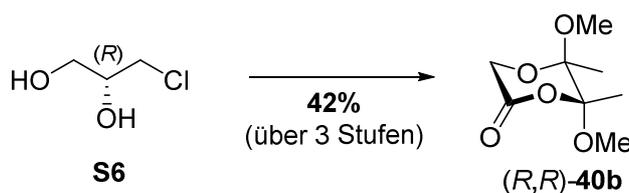
(*S,S*)-Butan-2,3-diacetal **40a** wurde ausgehend von (*S*)-3-Chlorpropan-1,2-diol (**55**) (90.4 mmol) in 3 Stufen nach einem Protokoll von Ley *et al.* in einer Gesamtausbeute von 59 % (10.1 g, 53.1 mmol) synthetisiert.⁸⁹

DC R_f = 0.32 (PE/EtOAc 4/1);

$[\alpha]_D^{22} = +178.5^\circ$ (c = 0.87, CHCl_3); [Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +213.3^\circ$ (c = 0.83, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 4.33 (d, $J = 17.7$ Hz, 1 H, CH), 4.15 (d, $J = 17.7$ Hz, 1 H, CH), 3.45 (s, 3 H, OCH_3), 3.32 (s, 3 H, OCH_3), 1.51 (s, 3 H, CH_3), 1.40 (s, 3 H, CH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁸⁹

(5*R*,6*R*)-5,6-Dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (40b)

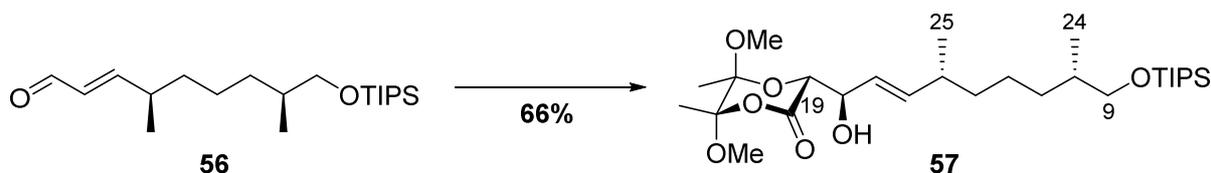
(*R,R*)-Butan-2,3-diacetal **40b** wurde analog nach einem Protokoll von Ley *et al.* ausgehend von (*R*)-3-Chlorpropan-1,2-diol (**S6**) (90.4 mmol) in 3 Stufen in einer Gesamtausbeute von 42 % (7.2 g, 38.1 mmol) synthetisiert.^{89,155}

DC R_f = 0.21 (PE/Et₂O/Et₃N 80/20/1);

$[\alpha]_D^{22}$ = -191.3° (c = 1.01, CHCl₃); [Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = -212.1° (c = 1.07, CHCl₃)];

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 4.32 (d, J = 17.7 Hz, 1 H, CH), 4.16 (d, J = 17.7 Hz, 1 H, CH), 3.46 (s, 3 H, OCH₃), 3.32 (s, 3 H, OCH₃), 1.51 (s, 3 H, CH₃), 1.40 (s, 3 H, CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁸⁹

(3*R*,5*S*,6*S*)-3-{{[1*R*,4*R*,8*S*,*E*]-1-Hydroxy-4,8-dimethyl-9-[(triisopropylsilyloxy]non-2-en-1-yl}}-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (57)

Aldehyd **56** (1.07 g, 3.14 mmol, 1.00 Äq.) wurde mit (*S,S*)-**40a** (670 mg, 3.52 mmol, 1.12 Äq.) und LiHMDS (3.69 mmol, 1.18 Äq.) gemäß **AAV1** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 9/1 + 1% Et₃N), um Acetal **57** (1.10 g, 2.07 mmol, 66 %) als farbloses Öl zu erhalten.

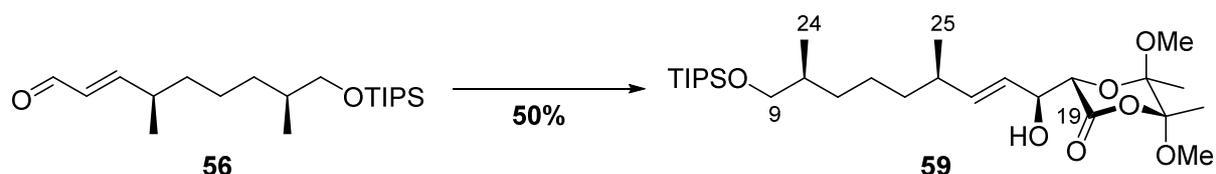
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.68 (dd, J = 15.5, 6.7 Hz, 1 H, 15-H), 5.62 (dd, J = 15.5, 6.5 Hz, 1 H, 16-H), 4.44 (dt, J = 6.5, 3.2 Hz, 1 H, 17-H), 4.18 (d, J = 3.2 Hz, 1 H, 18-H), 3.51 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.43 (dd, J = 9.5, 6.5 Hz, 1 H, 9-H_b), 3.43 (s, 3 H, OCH₃),

¹⁵⁵ Diese Verbindung wurde von H. Berneaud-Kötz im Rahmen einer Bachelorarbeit synthetisiert. Die analytischen Daten sind der Arbeit entnommen.

3.33 (s, 3 H, OCH₃), 3.22 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, OH), 2.17 (m, 1 H, 14-H), 1.61-1.56 (m, 1 H, 10-H), 1.50 (s, 3 H, CCH₃), 1.42 (s, 3 H, CCH₃), 1.40-1.34 (m, 1 H, 11-H_a), 1.36-1.20 (m, 4 H, 12-H₂, 13-H₂), 1.10-1.01 (m, 4 H, 11-H_b, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 25-H₃), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 24-H₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(3*S*,5*R*,6*R*)-3-[[1*R*,4*R*,8*S*,*E*]-1-Hydroxy-4,8-dimethyl-9-[(triisopropylsilyloxy)non-2-en-1-yl]-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (59)



Aldehyd **56** (393 mg, 1.15 mmol, 1.00 Äq.) wurde mit (*R,R*)-**40b** (246 mg, 1.29 mmol, 1.12 Äq.) und LiHMDS (1.35 mmol, 1.17 Äq.) gemäß **AAV1** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 6/1 + 1% Et₃N), um Acetal **59** (306 mg, 577 μmol, 50 %) als farbloses Öl zu erhalten.

DC $R_f = 0.24$ (PE/EtOAc 5/1 + 1% Et₃N);

$[\alpha]_D^{23} = -62.9^\circ$ ($c = 0.96$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.69 (dd, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1 H, 15-H), 5.61 (dd, $J = 15.6, 6.8$ Hz, 1 H, 16-H), 4.46-4.42 (m, 1 H, 17-H), 4.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, 18-H), 3.51 (dd, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 1 H, 9-H_a), 3.43 (dd, $J = 10.7, 5.3$ Hz, 1 H, 9-H_b), 3.43 (s, 3 H, OCH₃), 3.32 (s, 3 H, OCH₃), 3.32 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, OH), 2.20-2.12 (m, 1 H, 14-H), 1.61-1.56 (m, 1 H, 10-H), 1.50 (s, 3 H, CCH₃), 1.42 (s, 3 H, CCH₃), 1.38-1.23 (m, 5 H, 11-H_a, 12-H₂, 13-H₂), 1.11-1.02 (m, 4 H, 11-H_b, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 25-H₃), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 24-H₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 166.9 (s, C-19), 141.3 (d, C-15), 124.7 (d, C-16), 105.0 (s, CCH₃), 98.4 (s, CCH₃), 75.2 (d, C-18), 74.0 (d, C-17), 68.8 (t, C-9), 50.4 (q, OCH₃), 49.4 (q, OCH₃), 37.2 (t, C-13), 36.5 (d, C-14), 36.1 (d, C-10), 33.4 (t, C-11), 24.8 (t, C-12), 20.3 (q, C-25), 18.2 (q, Si[CH(CH₃)₂]₃), 18.1 (q, CCH₃), 17.0 (q, CCH₃), 16.9 (q, C-24), 12.2 (d, Si[CH(CH₃)₂]₃);

HRMS (ESI): m/z für C₂₈H₅₄O₇SiNa [M+Na]⁺: ber.: 553.3537, gef.: 553.3538.

(2R,3R,6R,10S,E)-Methyl-2,3,11-trihydroxy-6,10-dimethylundec-4-enoat (58)

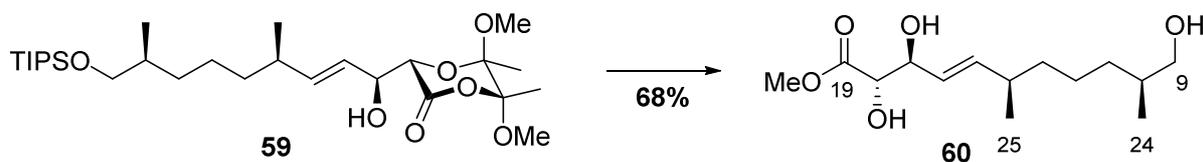
Zu einer Lösung von Acetal **57** (69.8 mg, 132 μmol , 1.00 Äq.) in MeOH (4 mL) wurde (\pm)-CSA (34.0 mg, 146 μmol , 1.11 Äq.) gegeben und es wurde 8 h bei 45 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc/PE 3/1 \rightarrow EtOAc), um das Triol **58** (26.1 mg, 95.1 μmol , 72 %) als farbloses Öl zu erhalten.

DC R_f = 0.23 (EtOAc/PE 3/1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ = -33.0° (c = 0.73, CDCl_3); [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -34.7° (c = 1.05, CDCl_3)];

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , CHCl_3 = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.60 (ddd, J = 15.4, 7.9, 0.8 Hz, 1 H, 15-H), 5.42 (ddd, J = 15.4, 6.7, 0.8 Hz, 1 H, 16-H), 4.38-4.31 (m, 2 H, 17-H, 18-H), 3.78 (s, 3 H, Me-Ester), 3.47 (dd, J = 10.5, 6.2 Hz, 1 H, 9- H_a), 3.44 (dd, J = 10.5, 6.1 Hz, 1 H, 9- H_b), 3.05 (s_{br}, 1 H, OH), 2.49 (s_{br}, 1 H, OH), 2.19-2.09 (m, 1 H, 14-H), 1.67-1.56 (m, 2 H, 10-H, OH), 1.42-1.22 (m, 5 H, 11- H_a , 12- H_2 , 13- H_2), 1.18-1.04 (m, 1 H, 11- H_b), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 25- H_3), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 24- H_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(2S,3S,6R,10S,E)-Methyl-2,3,11-trihydroxy-6,10-dimethylundec-4-enoat (60)

Zu einer Lösung von Acetal **59** (306 mg, 576 μmol , 1.00 Äq.) in MeOH (20 mL) wurde (\pm)-CSA (147 mg, 634 μmol , 1.10 Äq.) gegeben und es wurde 16 h bei RT gerührt. Toluol (7 mL) wurde zugegeben und die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , EtOAc/PE 3/1 \rightarrow EtOAc), um das Triol **60** (108 mg, 394 μmol , 68 %) als farbloses Öl zu erhalten.

DC R_f = 0.38 (EtOAc/PE 3/1);

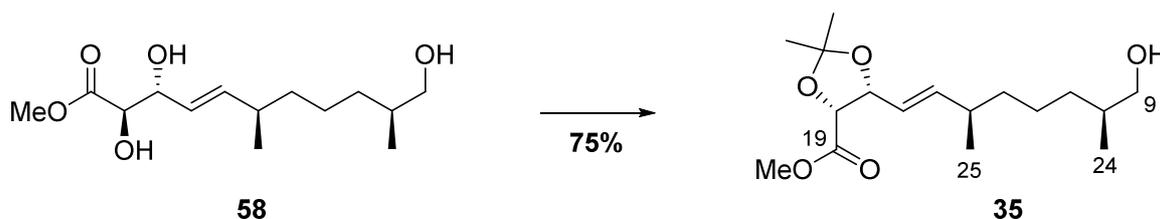
$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = $+5.2^\circ$ (c = 1.08, CH_2Cl_2);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.56 (ddd, J = 15.5, 7.8, 0.6 Hz, 1 H, 15-H), 5.43 (ddd, J = 15.5, 6.9, 0.6 Hz, 1 H, 16-H), 4.36-4.31 (m, 2 H, 17-H, 18-H), 3.77 (s, 3 H, Me-Ester), 3.47 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.42 (dd, J = 10.5, 6.2 Hz, 1 H, 9-H_b), 3.27 (s_{br}, 1 H, OH), 2.62 (s_{br}, 1 H, OH), 2.16-2.07 (m, 1 H, 14-H), 1.82 (s_{br}, 1 H, OH), 1.64-1.54 (m, 1 H, 10-H), 1.35-1.20 (m, 5 H, 11-H_a, 12-H₂, 13-H₂), 1.15-1.07 (m, 1 H, 11-H_b), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 25-H₃), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 24-H₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 172.8 (s, C-19), 140.9 (d, C-15), 124.9 (d, C-16), 74.4 (d, C-17), 74.2 (d, C-18), 68.2 (t, C-9), 52.6 (q, Me-Ester), 37.0 (t, C-13), 36.7 (d, C-14), 35.8 (d, C-10), 33.2 (t, C-11), 24.5 (t, C-12), 20.7 (q, C-25), 16.8 (q, C-24);

HRMS (ESI): m/z für C₁₄H₂₆O₅Na [M+Na]⁺: ber.: 297.1678, gef.: 297.1681.

(4*R*,5*R*)-Methyl-5-[(3*R*,7*S*,*E*)-8-hydroxy-3,7-dimethyloct-1-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (35**)**



Triol **58** (320 mg, 1.17 mmol, 1.00 Äq) wurde mit PPTS (29.3 mg, 117 μ mol, 0.10 Äq.) und 2,2-Dimethoxypropan gemäß **AAV2** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 2/1), um das Acetonid **35** (275 mg, 875 μ mol, 75 %) als farbloses Öl zu erhalten.

$[\alpha]_D^{24} = -65.0^\circ$ ($c = 0.99$, CH₂Cl₂); [Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -54.4^\circ$ ($c = 1.07$, CH₂Cl₂)];

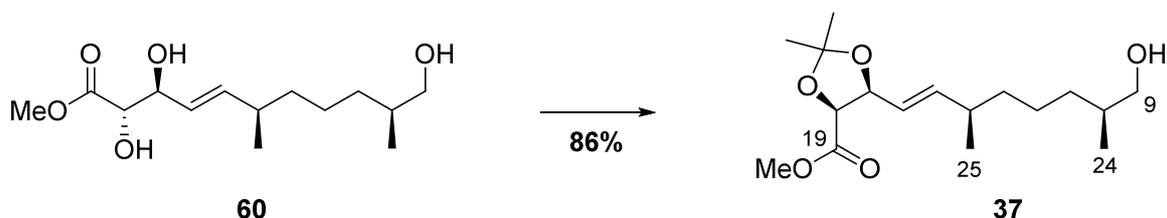
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.74 (ddd, J = 15.4, 7.5, 0.6 Hz, 1 H, 15-H), 5.27 (ddd, J = 15.4, 8.0, 1.2 Hz, 1 H, 16-H), 4.77 (m_c, 1 H, 17-H), 4.64 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, 18-H), 3.70 (s, 3 H, Me-Ester), 3.48 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 1 H, 9-H_a), 3.42 (dd, J = 10.5, 6.3 Hz, 1 H, 9-H_b), 2.20-2.09 (m, 1 H, 14-H), 1.63 (s, 3 H, Acetonid), 1.62-1.55 (m, 1 H, 10-H), 1.39 (s, 3 H, Acetonid), 1.37-1.24 (m, 5 H, 11-H_a, 12-H₂, 13-H₂), 1.13-1.04 (m, 1 H, 11-H_b), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 25-H₃), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 24-H₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 170.3 (s, C-19), 142.9 (d, C-15), 122.4 (d, C-16), 111.1 (s, Acetonid), 79.1 (d, C-17), 78.0 (d, C-18), 68.4 (t, C-9), 51.9 (q, Me-Ester), 36.9 (t, C-13), 36.4 (d, C-14), 35.8 (d, C-10), 33.3 (t, C-11), 27.2 (q, Acetonid), 25.7 (q, Acetonid), 24.6 (t, C-12), 20.3 (q, C-25), 16.7 (q, C-24);

HRMS (ESI): m/z für $C_{17}H_{30}O_5Na$ $[M+Na]^+$: ber.: 337.1991, gef.: 337.1994.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(4*S*,5*S*)-Methyl-5-[(3*R*,7*S*,*E*)-8-hydroxy-3,7-dimethyloct-1-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (37**)**



Triol **60** (42.7 mg, 156 μ mol, 1.00 \ddot{A} q.) wurde mit PPTS (3.91 mg, 15.6 μ mol, 0.10 \ddot{A} q.) und 2,2-Dimethoxypropan gemäß **AAV2** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , PE/EtOAc 2/1), um das Acetonid **37** (42.2 mg, 134 μ mol, 86 %) als farbloses Öl zu erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +35.7^\circ$ ($c = 0.77$, CH_2Cl_2);

DC $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 2/1);

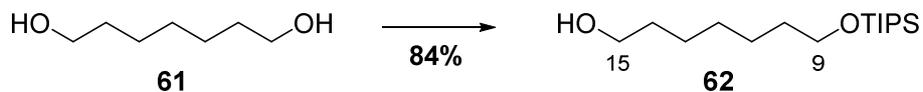
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 5.74 (ddd, $J = 15.4, 7.8, 0.6$ Hz, 1 H, 15-H), 5.26 (ddd, $J = 15.4, 8.0, 1.0$ Hz, 1 H, 16-H), 4.79-4.75 (m, 1 H, 17-H), 4.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 18-H), 3.70 (s, 3 H, Me-Ester), 3.49 (dd, $J = 10.5, 5.9$ Hz, 1 H, 9- H_a), 3.42 (dd, $J = 10.5, 6.3$ Hz, 1 H, 9- H_b), 2.16-2.10 (m, 1 H, 14-H), 1.63 (s, 3 H, Acetonid), 1.62-1.56 (m, 1 H, 10-H), 1.40 (s, 3 H, Acetonid), 1.38-1.24 (m, 5 H, 11- H_a , 12- H_2 , 13- H_2), 1.13-1.04 (m, 1 H, 11- H_b), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 25- H_3), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 24- H_3);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3 = 77.16$ ppm): δ [ppm] = 170.4 (s, C-19), 143.1 (d, C-15), 122.2 (d, C-16), 111.1 (s, Acetonid), 79.1 (d, C-17), 78.0 (d, C-18), 68.4 (t, C-9), 51.9 (q, Me-Ester), 37.0 (t, C-13), 36.7 (d, C-14), 35.8 (d, C-10), 33.3 (t, C-11), 27.1 (q, Acetonid), 25.7 (q, Acetonid), 24.7 (t, C-12), 20.4 (q, C-25), 16.8 (q, C-24);

HRMS (ESI): m/z für $C_{17}H_{30}O_5Na$ $[M+Na]^+$: ber.: 337.1991, gef.: 337.1993.

8.2. Verbindungen des zweifach desmethylierten Westfragments

7-[(Triisopropylsilyl)oxy]heptan-1-ol (**62**)



Zu einer Lösung von Heptan-1,7-diol (**61**) (8.23 g, 62.2 mmol, 3.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂/DMF (2:1, 75 mL) wurden Imidazol (2.12 g, 31.1 mmol, 1.50 Äq.) und Triisopropylchlorsilan (4.00 g, 20.8 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NaCl-Lsg. (40 mL) beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, PE/EtOAc 10/1 → 1/1) des Rohprodukts lieferte die Titelverbindung **62** (5.04 g, 17.5 mmol, 84 %) als farbloses Öl.

DC R_f = 0.17 (PE/EtOAc 10/1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 3.67 (t, J = 5.7 Hz, 2 H, 9-H₂), 3.63 (t, J = 5.8 Hz, 2 H, 15-H₂), 1.61-1.50 (m, 4 H, 10-H₂, 14-H₂), 1.39-1.32 (m, 7 H, 11-H₂, 12-H₂, 13-H₂, OH), 1.12-1.02 (m, 3 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, J = 4.1 Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 63.6 (t, C-9/C-15)*, 63.2 (t, C-9/C-15)*, 33.1 (t, C-10/C-14)*, 32.9 (t, C-10/C-14)*, 29.4 (t, C-12), 26.0 (t, C-11/C-13)*, 25.9 (t, C-11/C-13)*, 18.2 (q, Si[CH(CH₃)₂]₃), 12.2 (d, Si[CH(CH₃)₂]₃);

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig

HRMS (ESI): m/z für C₁₆H₃₆O₂SiNa [M+Na]⁺: ber.: 311.2382, gef.: 311.2384.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁹⁰

7-[(Triisopropylsilyl)oxy]heptanal (**63**)



Alkohol **62** (5.03 g, 17.4 mmol, 1.00 Äq.) wurde mit Oxalylchlorid (5.47 g, 43.1 mmol, 2.48 Äq.), DMSO (5.05 g, 64.6 mmol, 3.71 Äq.) und Et₃N (15.3 g, 151 mmol, 8.68 Äq.) gemäß AAV3 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO₂, PE/EtOAc 10/1) gereinigt, um den Aldehyd **63** (4.70 g, 16.4 mmol, 94 %) als gelbes Öl zu erhalten.

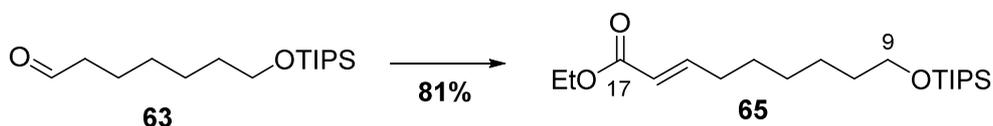
DC R_f = 0.55 (PE/EtOAc 15/1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 9.76 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H, 15-H), 3.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 9-H₂), 2.42 (td, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 2 H, 14-H₂), 1.69-1.59 (m, 2 H, 13-H₂), 1.56-1.49 (m, 2 H, 10-H₂), 1.41-1.33 (m, 4 H, 11-H₂, 12-H₂), 1.12-1.02 (m, 3 H, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$), 1.05 (d, $J = 4.1$ Hz, 18 H, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ [ppm] = 203.0 (d, C-15), 63.4 (t, C-9), 44.0 (t, C-14), 32.9 (t, C-10), 29.1 (t, C-12), 25.7 (t, C-11), 22.3 (t, C-13), 18.2 (q, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$), 12.2 (d, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ber.: 287.2406, gef.: 287.2404.

(E)-Ethyl-9-[(trisopropylsilyloxy]non-2-enoat (65)



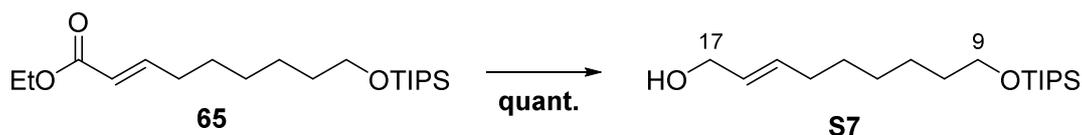
Eine Lösung von Aldehyd **63** (497 mg, 1.73 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (12 mL) wurde mit Phosphoran **64** (608 mg, 1.73 mol, 1.00 Äq.) versetzt und das Reaktionsgemisch wurde 15 h bei RT gerührt. Es wurde H_2O (10 mL) hinzugefügt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/EtOAc 100/1 \rightarrow 30/1) des Rohprodukts lieferte die Titelverbindung **65** (503 mg, 1.41 mmol, 81 %) als farbloses Öl.

DC R_f = 0.38 (PE/EtOAc 20/1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 6.96 (dt, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1 H, 15-H), 5.81 (dt, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1 H, 16-H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 9-H₂), 2.19 (m, 2 H, 14-H₂), 1.56-1.49 (m, 2 H, 10-H₂), 1.49-1.42 (m, 2 H, 13-H₂), 1.37-1.32 (m, 4 H, 11-H₂, 12-H₂), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.12-1.02 (m, 3 H, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$), 1.05 (d, $J = 4.1$ Hz, 18 H, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ [ppm] = 167.0 (s, C-17), 149.6 (d, C-15), 121.4 (d, C-16), 63.5 (t, C-9), 60.3 (t, OCH_2CH_3), 33.0 (t, C-10), 32.3 (t, C-14), 29.1 (t, C-12), 28.2 (t, C-13), 25.8 (t, C-11), 18.2 (q, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$), 14.4 (q, OCH_2CH_3), 12.2 (d, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 379.2644, gef.: 379.2644.

(E)-9-[(Triisopropylsilyl)oxy]non-2-en-1-ol (S7)

Eine Lösung von Ester **65** (484 mg, 1.36 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (15 mL) wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit DIBAL-H (6.80 mL, 1 M in Hexan, 5.00 Äq.) versetzt. Es wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EtOAc (5 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ beendet. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und mit CH_2Cl_2 (15 mL) verdünnt. Es wurde wässr. Rochelle-Salz-Lsg. (70 mL, 10 wt%) hinzugefügt und 18 h bei RT intensiv gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, um Allylkohol **S7** (427 mg, 1.36 mmol, quant.) ohne weitere Reinigung als farbloses Öl zu erhalten.

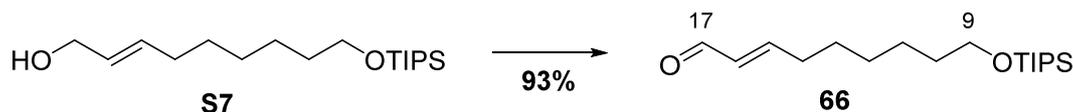
DC $R_f = 0.41$ (PE/EtOAc 5/1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 5.74-5.66 (m, 1 H, 15-H), 5.66-5.59 (m, 1 H, 16-H), 4.10-4.07 (m, 2 H, 17- H_2), 3.67 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, 9- H_2), 2.07-2.01 (m, 2 H, 14- H_2), 1.57-1.49 (m, 2 H, 10- H_2), 1.42-1.31 (m, 6 H, 11- H_2 , 12- H_2 , 13- H_2), 1.12-1.03 (m, 3 H, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$), 1.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 18 H, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ [ppm] = 133.7 (d, C-15), 129.0 (d, C-16), 64.0 (t, C-17), 63.6 (t, C-9), 33.1 (t, C-10), 32.3 (t, C-14), 29.3 (t, C-12/t, C-13)*, 29.2 (t, C-12/t, C-13)*, 25.8 (t, C-11), 18.2 (q, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$), 12.2 (d, $\text{Si}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$);

*Zuordnung der ^{13}C -Signale nicht eindeutig

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: ber.: 337.2539, gef.: 337.2537.

(E)-9-[(Triisopropylsilyl)oxy]non-2-enal (66)

Zu einer Lösung von Allylkohol **S7** (423 mg, 1.35 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (15 mL) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ MnO_2 (2.34 g, 26.9 mmol, 20.0 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde über Kieselgur abfiltriert und das

Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, um Aldehyd **66** (392 mg, 1.25 mmol, 93 %) ohne weitere Reinigung als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

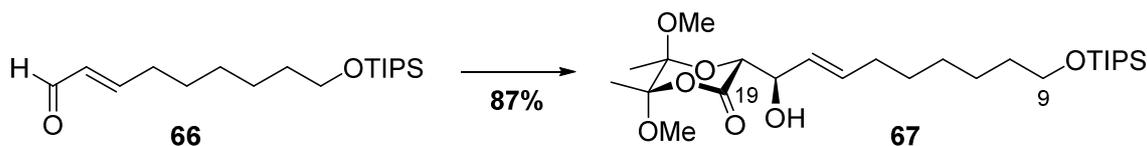
DC R_f = 0.66 (PE/EtOAc 5/1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , CHCl_3 = 7.26 ppm): δ [ppm] = 9.50 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, 17-H), 6.85 (dt, J = 15.6, 6.8 Hz, 1 H, 15-H), 6.12 (ddt, J = 15.6, 7.9, 1.5 Hz, 1 H, 16-H), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, 9-H₂), 2.37-2.30 (m, 2 H, 14-H₂), 1.57-1.49 (m, 4 H, 10-H₂, 13-H₂), 1.40-1.34 (m, 4 H, 11-H₂, 12-H₂), 1.11-1.03 (m, 3 H, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$), 1.05 (d, J = 4.1 Hz, 18 H, $\text{Si}[\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]_3$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77.16 ppm): δ [ppm] = 194.3 (d, C-17), 159.1 (d, C-15), 133.2 (d, C-16), 63.4 (t, C-9), 33.0 (t, C-10), 32.8 (t, C-14), 29.1 (t, C-12), 28.0 (t, C-13), 25.8 (t, C-11), 18.2 (q, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$), 12.2 (d, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: ber.: 313.2563, gef.: 313.2564.

(3*R*,5*S*,6*S*)-3-{[*R,E*]-1-Hydroxy-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-en-1-yl}-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (67**)**



Aldehyd **66** (2.10 g, 6.72 mmol, 1.00 Äq.) wurde mit (*S,S*)-**40a** (1.34 g, 7.05 mmol, 1.05 Äq.) und LiHMDS (7.39 mmol, 1.10 Äq.) gemäß **AAV1** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , PE/EtOAc 6/1 + 1% Et_3N), um Acetal **67** (2.95 g, 5.87 mmol, 87 %) als farbloses Öl zu erhalten.

DC R_f = 0.27 (PE/EtOAc 5/1);

$[\alpha]_D^{25}$ = +66.5° (c = 1.03, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , CHCl_3 = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.79 (dt, J = 15.4, 6.4 Hz, 1 H, 15-H), 5.67 (ddt, J = 15.4, 7.9, 1.1 Hz, 1 H, 16-H), 4.44 (m_c, 1 H, 17-H), 4.19 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, 18-H), 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, 9-H₂), 3.42 (s, 3 H, OCH_3), 3.33 (s, 3 H, OCH_3), 3.24 (d, J = 3.0 Hz, 1 H, OH), 2.07 (m_c, 2 H, 14-H₂), 1.55-1.51 (m, 2 H, 10-H₂), 1.50 (s, 3 H, CCH_3), 1.43 (s, 3 H, CCH_3), 1.41-1.36 (m, 2 H, 12-H₂), 1.36-1.30 (m, 4 H, 11-H₂, 13-H₂), 1.12-1.02 (m, 3 H, $\text{Si}[\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2]_3$), 1.05 (d, J = 4.0 Hz, 18 H, $\text{Si}[\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2]_3$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77.16 ppm): δ [ppm] = 166.9 (s, C-19), 135.5 (d, C-15), 126.5 (d, C-16), 105.0 (s, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$), 98.4 (s, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$), 75.2 (d, C-18), 74.1 (d, C-17), 63.6 (t, C-9), 50.3 (q,

OCH₃), 49.5 (q, OCH₃), 33.1 (t, C-10), 32.5 (t, C-14), 29.2 (t, C-12/t, C-13)*, 29.2 (t, C-12/t, C-13)*, 25.9 (t, C-11), 18.2 (q, Si[CH(CH₃)₂]₃), 18.1 (q, CCH₃), 17.0 (q, CCH₃), 12.2 (d, Si[CH(CH₃)₂]₃);

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig

HRMS (ESI): *m/z* für C₂₆H₅₀O₇SiNa [M+Na]⁺: ber.: 525.3224, gef.: 525.3223.

(2*R*,3*R*,*E*)-Methyl-2,3,11-trihydroxyundec-4-enoat (S8)



Zu einer Lösung von Acetal **67** (2.95 g, 5.87 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (200 mL, HPLC-Qualität) wurde (±)-CSA (273 mg, 1.17 mmol, 0.20 Äq.) gegeben und es wurde 18 h bei RT gerührt. Toluol (30 mL) wurde zugegeben und die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/PE 3/1 → EtOAc), um das Triol **S8** (857 mg, 3.48 mmol, 59 %) als farbloses Öl zu erhalten.

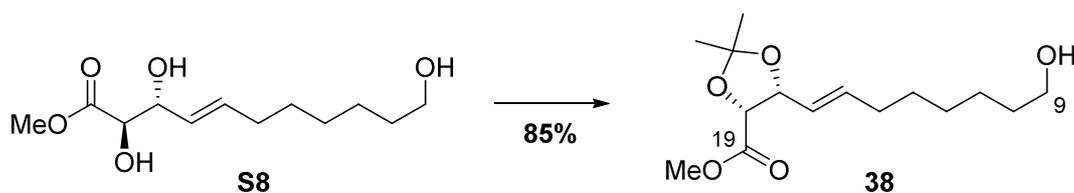
$[\alpha]_D^{24} = -22.0^\circ$ (*c* = 0.90, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.75 (dtd, *J* = 15.3, 6.8, 0.9 Hz, 1 H, 15-H), 5.47 (ddt, *J* = 15.3, 7.0, 1.4 Hz, 1 H, 16-H), 4.39-4.29 (m, 2 H, 17-H, 18-H), 3.79 (s, 3 H, Me-Ester), 3.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, 9-H₂), 3.00 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, OH), 2.40 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, OH), 2.09-2.00 (m, 2 H, 14-H₂), 1.61-1.50 (m, 3 H, OH, 10-H₂), 1.44-1.31 (m, 6 H, 11-H₂, 12-H₂, 13-H₂);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 172.8 (s, C-19), 135.4 (d, C-15), 126.5 (d, C-16), 74.2 (d, C-17/C-18)*, 74.1 (d, C-17/C-18)*, 63.0 (t, C-9), 52.7 (q, Me-Ester), 32.8 (t, C-10), 32.3 (t, C-14), 29.0 (d, C-12/C-13)*, 28.8 (d, C-12/C-13)*, 25.6 (t, C-11);

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig

HRMS (ESI): *m/z* für C₁₂H₂₂O₅Na [M+Na]⁺: ber.: 269.1365, gef.: 269.1360.

(4*R*,5*R*)-Methyl-5-[(*E*)-8-hydroxyoct-1-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (38**)**

Triol **S8** (858 mg, 3.48 mmol, 1.00 Äq) wurde mit PPTS (87.5 mg, 348 μ mol, 0.10 Äq.) und 2,2-Dimethoxypropan gemäß **AAV2** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 3/1 \rightarrow 2/1), um das Acetonid **38** 847 mg, 2.96 μ mol, 85 %) als farbloses Öl zu erhalten.

DC $R_f = 0.20$ (PE/EtOAc 2/1);

$[\alpha]_D^{24} = -66.3^\circ$ ($c = 0.90$, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.86 (dtd, $J = 15.3, 6.7, 0.6$ Hz, 1 H, 15-H), 5.31 (ddt, $J = 15.3, 8.0, 1.5$ Hz, 1 H, 16-H), 4.77 (m_c, 1 H, 17-H), 4.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H, 18-H), 3.70 (s, 3 H, Me-Ester), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, 9-H₂), 2.09-2.01 (m, 2 H, 14-H₂), 1.62 (s, 3 H, Acetonid), 1.60-1.51 (m, 2 H, 10-H₂), 1.46 (s_{br}, 1 H, OH), 1.39 (s, 3 H, Acetonid), 1.38-1.29 (m, 6 H, 11-H₂, 12-H₂, 13-H₂);

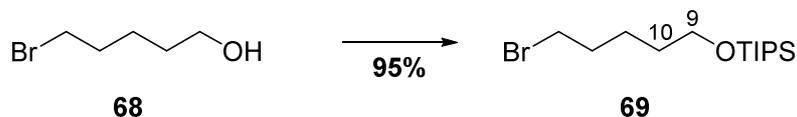
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 170.3 (s, C-19), 137.4 (d, C-15), 123.9 (d, C-16), 111.1 (s, Acetonid), 79.0 (d, C-17), 77.9 (d, C-18), 63.1 (t, C-9), 51.9 (q, Me-Ester), 32.8 (t, C-10), 32.3 (t, C-14), 29.0 (d, C-12/C-13)*, 28.9 (d, C-12/C-13)*, 27.1 (q, Acetonid), 25.7 (q, Acetonid), 25.7 (t, C-11);

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig

HRMS (ESI): m/z für C₁₅H₂₆O₅Na [M+Na]⁺: ber.: 309.1678, gef.: 309.1678.

8.3. Verbindungen des einfach desmethylierten Westfragments

[(5-Brompentyl)oxy]triisopropylsilan (**69**)



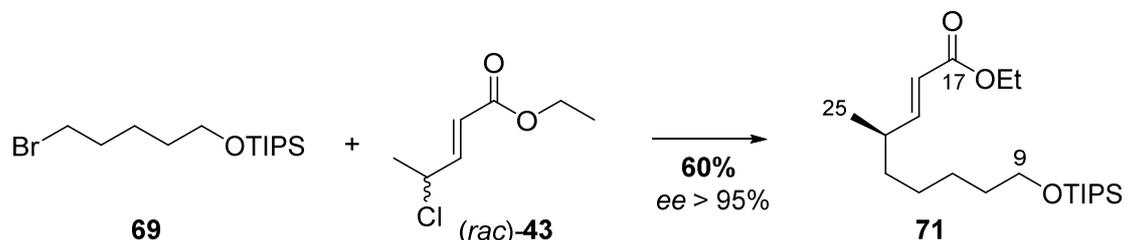
Der Silylether **69** wurde ausgehend von 5-Brompentan-1-ol (**68**) (29.9 mmol) nach einem Protokoll von Bittman *et al.* in einer Ausbeute von 95 % (9.17 g, 28.4 mmol) dargestellt.¹⁵⁶

DC R_f = 0.28 (PE 100%);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 3.69 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, 9-H₂), 3.42 (t, J = 6.9 Hz, 2 H, 13-H₂), 1.89 (m_c, 2 H, 12-H₂), 1.61-1.46 (m, 4 H, 10-H₂, 11-H₂), 1.11-1.03 (m, 3 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, J = 4.2 Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁵⁶

(*R*, *E*)-Ethyl-4-methyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-enoat (**71**)



Herstellung des Organozink-Reagenzes:⁸³ Ein Schlenk-Finger wurde in der Glovebox mit Zinkpulver (422 mg, 6.46 mmol, 2.34 Äq., Körnung: -140+325 mesh) befüllt und es wurde unter Hochvakuum 1 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT und Belüftung mit Argon wurden DMA (3.2 mL) und Iod (24.6 mg, 96.9 μ mol, 0.03 Äq.) hinzugefügt. Nachdem sich die Lösung entfärbt hatte, wurde Bromid **69** (1.04 g, 3.23 mmol, 1.17 Äq., für 30 min bei 100 °C am Hochvakuum in einer Kugelrohrdestille evakuiert) hinzugefügt. Der Schlenk-Finger wurde fest verschlossen und es wurde 16 h bei 70 °C intensiv gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Die erfolgreiche Insertionsreaktion wurde dünnschichtchromatographisch untersucht.

Umsetzung der Organozink-Verbindung: Nach einer Vorschrift von Fu *et al.*⁸² wurde ein Schlenk-Kolben in der Glovebox mit NiCl₂·glyme (33.4 mg, 152 μ mol, 5.5 mol%) und (*S*)-BnCH₂-Pybox **54**

¹⁵⁶ D. J. Baek, R. Bittman, *Chem. Phys. Lipids* **2013**, 175-176, 99-104.

(76.4 mg, 180 μ mol, 6.5 mol%) beladen. Anschließend wurde wasserfreies NaCl (532 mg, 9.11 mmol, 3.30 Äq., fein gemörsert und 16 h bei 120 °C am Hochvakuum getrocknet) hinzugefügt. Nach Zugabe von DMA (35 ml, 3 x fpt) und DMF (35 mL, 3 x fpt) wurde 30 min bei 40 °C gerührt. Es wurde auf RT gekühlt und frisch destilliertes Allylchlorid (*rac*)-**43** (449 mg, 2.76 mmol, 1.00 Äq., Sdp. = 74 °C (20 mbar)) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -5 °C gekühlt und das Organozink-Reagenz wurde durch einen Spritzenfilter filtriert und hinzugetropft. Es wurde 23 h bei -5 °C gerührt und die Reaktion wurde bei dieser Temperatur durch Zugabe von H₂O (40 mL) beendet. Es wurde mit Et₂O (25 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (5 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 30/1), um die Zielverbindung **71** (640 mg, 1.66 mmol, 60 %, *ee* > 95%) als farbloses Öl zu erhalten.

DC R_f = 0.62 (PE/Et₂O 10/1);

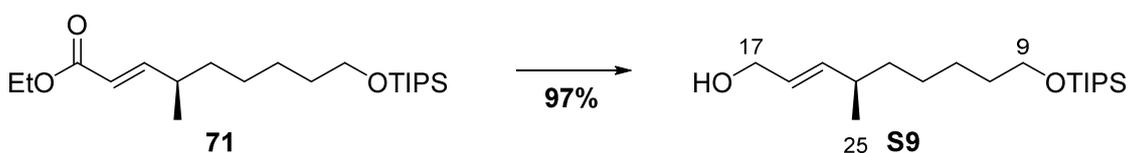
$[\alpha]_D^{19}$ = -16.6° (c = 0.80, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 6.86 (dd, *J* = 15.7, 7.9 Hz, 1 H, 15-H), 5.76 (dd, *J* = 15.7, 1.2 Hz, 1 H, 16-H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.66 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, 9-H₂), 2.34-2.24 (m, 1 H, 14-H), 1.55-1.48 (m, 2 H, 10-H₂), 1.40-1.27 (m, 6 H, 11-H₂, 12-H₂, 13-H₂), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.11-1.02 (m, 3 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, *J* = 3.8 Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, 25-H₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 167.1 (s, C-17), 154.8 (d, C-15), 119.7 (d, C-16), 63.5 (t, C-9), 60.3 (t, OCH₂CH₃), 36.7 (d, C-14), 36.2 (t, C-13), 33.1 (t, C-10), 27.2 (t, C-12), 26.0 (t, C-11), 19.6 (q, C-25), 18.2 (q, Si[CH(CH₃)₂]₃), 14.4 (q, OCH₂CH₃), 12.2 (d, Si[CH(CH₃)₂]₃).

HRMS (ESI): *m/z* für C₂₁H₄₂O₃NaSi [M+Na]⁺: ber.: 393.2801, gef.: 393.2797.

(*R, E*)-4-Methyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-en-1-ol (S9)



Zu einer Lösung von Ester **71** (536 mg, 1.45 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (15 mL) wurde über einen Zeitraum von 5 min bei -78 °C DIBAL-H (3.62 mL, 1 M in Hexan, 2.50 Äq.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei -78 °C gerührt und die Reaktion wurde anschließend durch Zugabe

von EtOAc (3 mL) beendet. Es wurde auf RT erwärmt und mit CH₂Cl₂ (15 mL) verdünnt. Rochelle-Salz-Lsg. (60 ml, 20 wt%) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde 40 h intensiv gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 10/1), um Allylkohol **S9** (464 mg, 1.41 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

DC $R_f = 0.55$ (PE/EtOAc 5/1);

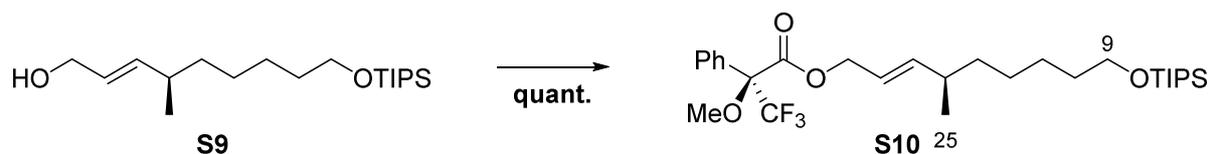
$[\alpha]_D^{19} = -10.2^\circ$ (c = 0.98, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.63-5.52 (m, 2 H, 15-H, 16-H), 4.11-4.06 (m, 2 H, 17-H₂), 3.66 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, 9-H₂), 2.17-2.08 (m, 1 H, 14-H), 1.56-1.49 (m, 2 H, 10-H₂), 1.35-1.26 (m, 6 H, 11-H₂, 12-H₂, 13-H₂), 1.11-1.03 (m, 3 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 25-H₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 139.5 (d, C-15), 127.2 (d, C-16), 64.1 (t, C-17), 63.6 (t, C-9), 37.0 (t, C-13), 36.5 (d, C-14), 33.2 (t, C-10), 27.3 (t, C-12), 26.1 (t, C-11), 20.5 (q, C-25), 18.2 (q, Si[CH(CH₃)₂]₃), 12.2 (d, Si[CH(CH₃)₂]₃);

HRMS (ESI): m/z für C₁₉H₄₀O₂NaSi [M+Na]⁺: ber.: 351.2695, gef.: 351.2693.

(*R,E*)-(*S*)-4-Methyl-9-[(triisopropylsilyloxy]non-2-en-1-yl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (S10**)**



Zu einer Lösung von Allylkohol **S9** (7.10 mg, 21.6 μ mol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (1 mL) wurden nacheinander Et₃N (5.68 mg, 56.2 μ mol, 2.60 Äq.), DMAP (0.13 mg, 1.08 μ mol, 0.05 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (6.55 mg, 25.9 μ mol, 1.20 Äq.) gegeben und es wurde 18 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/ EtOAc 50/1), um das Mosher-Ester-Derivat **S10** (11.6 mg, 21.3 μ mol, quant.) als farbloses Öl zu erhalten.

DC $R_f = 0.41$ (PE/EtOAc 50/1);

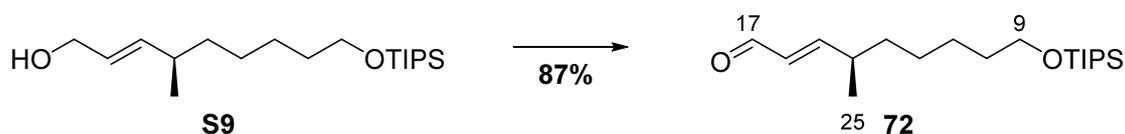
$[\alpha]_D^{20} = -40.2^\circ$ (c = 1.08, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.55-7.50 (m, 2 H, Ar-H), 7.42-7.36 (m, 3 H, Ar-H), 5.72 (ddt, J = 15.4, 7.8, 0.9 Hz, 1 H, 15-H), 5.54 (dtd, J = 15.4, 6.6, 0.9 Hz, 1 H, 16-H), 4.75 (m_c, 2 H, 17-H₂), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, 9-H₂), 3.56 (m_c, 3 H, OCH₃), 2.13 (m_c, 1 H, 14-H), 1.55-1.45 (m, 2 H, 10-H₂), 1.34-1.23 (m, 6 H, 11-H₂, 12-H₂, 13-H₂), 1.12-1.02 (m, 3 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, J = 3.9 Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 25-H₃);

HRMS (ESI): m/z für C₂₉H₄₇F₃O₄SiNa [M+Na]⁺: ber.: 567.3093, gef.: 567.3096;

Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte nur ein Diastereomer → Alkohol **S9**: $ee > 95$ %.

(*R,E*)-4-Methyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-enal (72**)**



Zu einer Lösung von Allylalkohol **S9** (312 mg, 949 μ mol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (11 mL) wurde MnO₂ (2.48 g, 28.5 mmol, 30.0 Äq.) gegeben und es wurde 2.5 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um den ungesättigten Aldehyd **72** (269 mg, 824 μ mol, 87 %) als farbloses Öl zu erhalten. Die Verbindung wurde ohne weitere Reinigung in der Ley-Aldolreaktion eingesetzt.

DC R_f = 0.64 (PE/EtOAc 5/1);

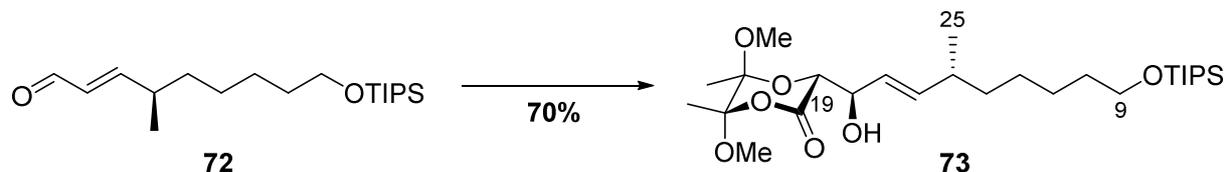
$[\alpha]_D^{23}$ = -13.1° (c = 0.39, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 9.51 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, 17-H), 6.74 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 1 H, 15-H), 6.08 (ddd, J = 15.7, 7.9, 1.1 Hz, 1 H, 16-H), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, 9-H₂), 2.44 (m_c, 1 H, 14-H), 1.57-1.49 (m, 2 H, 10-H₂), 1.47-1.39 (m, 2 H, 13-H₂), 1.38-1.30 (m, 4 H, 11-H₂, 12-H₂), 1.13-1.02 (m, 3 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 25-H₃), 1.05 (d, J = 4.0 Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 194.5 (d, C-17), 164.4 (d, C-15), 131.4 (d, C-16), 63.4 (t, C-9), 37.1 (d, C-14), 36.1 (t, C-13), 33.0 (t, C-10), 27.2 (t, C-12), 26.0 (t, C-11), 19.3 (q, C-25), 18.2 (q, Si[CH(CH₃)₂]₃), 12.2 (d, Si[CH(CH₃)₂]₃).

HRMS (ESI): m/z für C₁₉H₃₈O₂NaSi [M+Na]⁺: ber.: 349.2539, gef.: 349.2538.

(3*R*,5*S*,6*S*)-3-{{[1*R*,4*R*,*E*]-1-Hydroxy-4-methyl-9-[(triisopropylsilyl)oxy]non-2-en-1-yl}-5,6-dimethoxy-5,6-dimethyl-1,4-dioxan-2-on (73)



Aldehyd **72** (53.5 mg, 164 μmol , 1.00 Äq.) wurde mit (*S,S*)-**40a** (32.7 mg, 172 μmol , 1.05 Äq.) und LiHMDS (180 μmol , 1.10 Äq.) gemäß **AAV1** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , PE/EtOAc 9/1 + 1% Et_3N), um Acetal **73** (59.2 mg, 115 μmol , 70 %) als farbloses Öl zu erhalten.

DC $R_f = 0.33$ (PE/EtOAc 5/1);

$[\alpha]_D^{22} = +54.4^\circ$ ($c = 1.10$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 5.68 (dd, $J = 15.5, 6.7$ Hz, 1 H, 15-H), 5.61 (dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 1 H, 16-H), 4.44 (dt, $J = 6.5, 3.2$ Hz, 1 H, 17-H), 4.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, 18-H), 3.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H, 9-H₂), 3.43 (s, 3 H, OCH₃), 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 3.23 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, OH), 2.16 (m, 1 H, 14-H), 1.57-1.51 (m, 2 H, 10-H₂), 1.50 (s, 3 H, CCH₃), 1.42 (s, 3 H, CCH₃), 1.34-1.27 (m, 6 H, 11-H₂, 12-H₂, 13-H₂), 1.11-1.01 (m, 3 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 1.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 18 H, Si[CH(CH₃)₂]₃), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 25-H₃);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ [ppm] = 166.9 (s, C-19), 141.2 (d, C-15), 124.8 (d, C-16), 105.0 (s, CCH₃), 98.4 (s, CCH₃), 75.3 (d, C-18), 74.1 (d, C-17), 63.7 (t, C-9), 50.4 (q, OCH₃), 49.4 (q, OCH₃), 36.9 (t, C-13), 36.7 (d, C-14), 33.2 (t, C-10), 27.2 (t, C-12), 26.1 (t, C-11), 20.4 (q, C-25), 18.2 (q, Si[CH(CH₃)₂]₃), 18.1 (q, CCH₃), 17.0 (q, CCH₃), 12.2 (d, Si[CH(CH₃)₂]₃);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{NaSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: ber.: 539.3380, gef.: 539.3381.

(2*R*,3*R*,6*R*,*E*)-Methyl-2,3,11-trihydroxy-6-dimethylundec-4-enoat (S11)



Zu einer Lösung von Acetal **73** (59.2 mg, 115 μmol , 1.00 Äq.) in MeOH (4 mL, HPLC-Qualität) wurde (\pm)-CSA (29.3 mg, 126 μmol , 1.10 Äq.) gegeben und es wurde 16 h bei RT gerührt. Toluol

(5 mL) wurde zugegeben und die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/PE 3/1 → EtOAc), um das Triol **S11** (22.1 mg, 84.6 μmol, 74 %) als farbloses Öl zu erhalten.

DC R_f = 0.22 (EtOAc/PE 3/1);

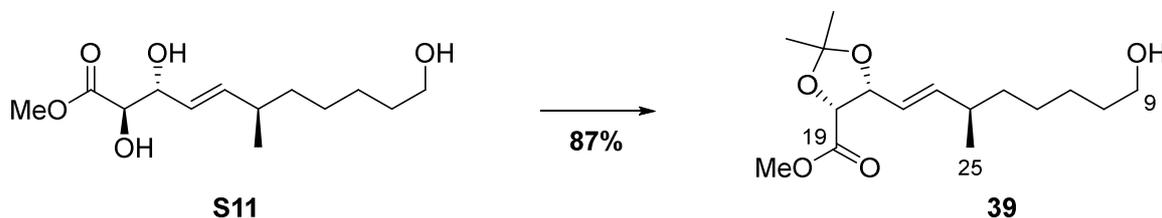
$[\alpha]_D^{21}$ = -27.5° (c = 1.08, CH₂Cl₂);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.60 (ddd, J = 15.5, 7.9, 0.8 Hz, 1 H, 15-H), 5.42 (ddd, J = 15.5, 6.7, 0.8 Hz, 1 H, 16-H), 4.37-4.31 (m, 2 H, 17-H, 18-H), 3.77 (s, 3 H, Me-Ester), 3.62 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, 9-H₂), 2.37 (s_{br}, 3 H, OH), 2.13 (m_c, 1 H, 14-H), 1.59-1.49 (m, 2 H, 10-H₂), 1.37-1.21 (m, 6 H, 11-H₂, 12-H₂, 13-H₂), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 25-H₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 172.8 (s, C-19), 140.9 (d, C-15), 124.8 (d, C-16), 74.3 (d, C-17), 74.1 (d, C-18), 63.9 (t, C-9), 52.7 (q, Me-Ester), 36.6 (t, C-13), 36.6 (d, C-14), 32.7 (t, C-10), 27.0 (t, C-12), 25.7 (t, C-11), 20.7 (q, C-25);

HRMS (ESI): m/z für C₁₃H₂₄O₅Na [M+Na]⁺: ber.: 283.1521, gef.: 283.1522.

(4R,5R)-Methyl-5-[(3R,E)-8-hydroxy-3-methyloct-1-enyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (39)



Triol **S11** (18.3 mg, 70.3 μmol, 1.00 Äq) wurde mit PPTS (1.77 mg, 7.03 μmol, 0.10 Äq.) und 2,2-Dimethoxypropan gemäß **AAV2** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 3/1 → 2/1), um das Acetonid **39** (18.4 mg, 61.3 μmol, 87 %) als farbloses Öl zu erhalten.

DC R_f = 0.33 (PE/EtOAc 2/1);

$[\alpha]_D^{24}$ = -71.8° (c = 0.87, CH₂Cl₂);

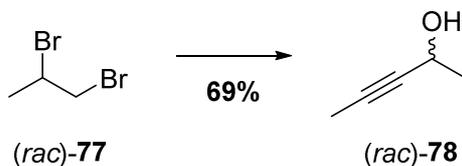
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.74 (ddd, J = 15.4, 7.5, 0.8 Hz, 1 H, 15-H), 5.27 (ddd, J = 15.4, 7.9, 1.1 Hz, 1 H, 16-H), 4.77 (ddd, J = 7.9, 7.2, 0.8 Hz, 1 H, 17-H), 4.64 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, 18-H), 3.70 (s, 3 H, Me-Ester), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, 9-H₂), 2.18-2.10 (m, 1 H, 14-H), 1.63 (s, 3 H, Acetonid), 1.59-1.51 (m, 2 H, 10-H₂), 1.40 (s, 3 H, Acetonid), 1.35-1.23 (m, 6 H, 11-H₂, 12-H₂, 13-H₂), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 25-H₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 170.3 (s, C-19), 142.9 (d, C-15), 122.3 (d, C-16), 111.1 (s, Acetonid), 79.1 (d, C-17), 78.0 (d, C-18), 63.0 (t, C-9), 51.9 (q, Me-Ester), 36.6 (t, C-13), 36.4 (d, C-14), 32.8 (t, C-10), 27.1 (q, Acetonid), 27.0 (t, C-12), 25.9 (t, C-11), 25.7 (q, Acetonid), 20.3 (q, C-25);

HRMS (ESI): m/z für C₁₆H₂₈O₅Na [M+Na]⁺: ber.: 323.1834, gef.: 323.1831.

8.4. Verbindungen des natürlichen Ostfragments und dessen Diastereomers

(*rac*)-Pent-3-in-2-ol (**78**)



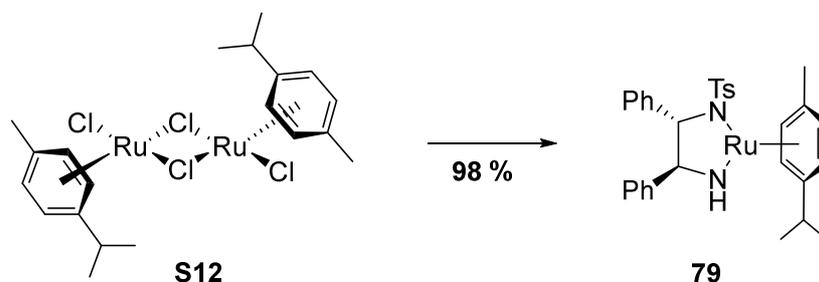
Der racemische Propargylalkohol (*rac*)-**78** wurde ausgehend von (*rac*)-1,2-Dibrompropan ((*rac*)-**77**) (120 mmol) nach einem Protokoll von Gribble *et al.* in einer Ausbeute von 69 % (6.92 g, 82.3 mmol) dargestellt.⁹²

DC R_f = 0.41 (PE/EtOAc 5/1);

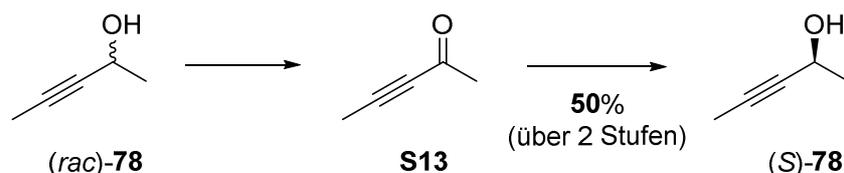
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 4.56-4.41 (m, 1 H, CHOH), 1.83 (d, J = 2.1 Hz, 3 H, CCH₃), 1.74 (d, J = 4.2 Hz, 1 H, OH), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 1 H, CHOHCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁹²

(1*S*,2*S*)-(+)-*N*-Tosyl-1,2-diphenylethan-1,2-diamin[(η^6 -1-isopropyl-4-methylbenzol)ruthenium(II)] (**79**)



Der Ruthenium-Katalysator **79** wurde ausgehend von (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-*p*-Tosyl-1,2-diphenylethylendiamin (**S12**) (322 μ mol) nach einer Vorschrift von Noyori *et al.* in einer Ausbeute von 98 % (190 mg, 317 μ mol) dargestellt.^{99b}

(S)-Pent-3-in-2-ol (78)**Pent-3-in-2-on (S13)**

In Anlehnung an ein Protokoll von Coleman *et al.*⁹³ wurde zu einer Lösung von Propargylalkohol (*rac*)-**78** (2.70 g, 32.2 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (140 mL) MnO_2 (56.0 g, 644 mmol, 20.0 Äq.) gegeben und es wurde 20 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel wurde über eine Vigreux-Kollone destillativ entfernt. Der Rückstand (~6.00 g) wurde ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reduktion eingesetzt.

DC $R_f = 0.63$ (PE/EtOAc 5/1);

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 2.31 (s, 3 H, C(O)CH_3), 2.01 (s, 3 H, CCH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁹³

(S)-Pent-3-in-2-ol ((S)-78)

Nach einer Vorschrift von Coleman *et al.*⁹³ wurde das obige Rohprodukt in *i*-PrOH (160 ml, HPLC-Qualität) gelöst und eine Lösung von Ruthenium-Katalysator **79** (190 mg, 317 μmol , 1 mol%) in trockenem CH_2Cl_2 (2 mL) wurde hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 40 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde über eine Vigreux-Kolonnen destillativ entfernt und der Rückstand wurde fraktioniert destilliert, um den chiralen Alkohol (*S*)-**78** (1.36 g, 16.2 mmol, 50 % über zwei Stufen) als farblose Flüssigkeit zu erhalten.

$[\alpha]_D^{21} = -32.6^\circ$ ($c = 1.17$, CH_2Cl_2) [Lit.¹⁵⁷: $[\alpha]_D^{23} = -32.5^\circ$ ($c = 0.6$, CHCl_3)];

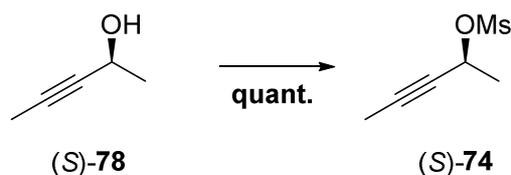
Sdp.: 65 °C / 70 mbar [Lit.¹⁵⁷: Sdp.: 50 °C/ 20 mbar];

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 4.57-4.41 (m, 1 H, CHOH), 1.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 3 H, CCH_3), 1.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, OH), 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H, CHOHCH_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁵⁸

¹⁵⁷ T. Brodmann, *Dissertation*, Leibniz Universität Hannover, 2010.

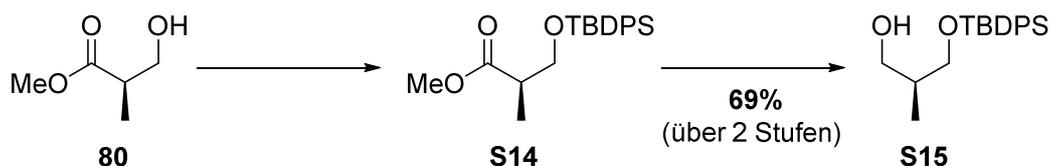
¹⁵⁸ J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Let.* **2005**, 7, 1529-1532.

(S)-Pent-3-in-2-ylmethansulfonat (74)

Zu einer Lösung von Propargylalkohol (S)-78 (937 mg, 11.1 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (75 mL) wurde Et₃N (5.63 g, 55.6 mmol, 5.00 Äq.) hinzugefügt und die Lösung wurde anschließend auf -78 °C gekühlt. Methansulfonylchlorid (2.55 g, 22.2 mmol, 2.00 Äq.) wurde tropfenweise hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. (15 mL) bei -78 °C beendet. Es wurde auf RT erwärmt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit H₂O (2 x 20 mL) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde anschließend bei vermindertem Druck (40 °C, 150 mbar) entfernt, um Mesilat (S)-74 (1.81 g, 11.1 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit zu erhalten. Diese wurde für 5 s am Hochvakuum evakuiert und anschließend direkt in der Marshall-Reaktion eingesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 5.22 (m, 1 H, CHOMs), 3.07 (s, 3 H, SCH₃), 1.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 3 H, CCH₃), 1.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, CHOMsCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(S)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylpropan-1-ol (S15)**(R)-Methyl-3-[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylpropanoate (S14)**

Zu einer Lösung von (*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-propionat (80) (5.95 g, 50.4 mmol, 1.00 Äq.) in THF (140 mL) wurden Imidazol (4.10 g, 60.2 mmol, 1.20 Äq.) und DMAP (318 mg, 2.60 mmol, 0.05 Äq.) gegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und über einen Zeitraum von 10 min mit *tert*-Butyldiphenylchlorsilan (15.4 g, 56.0 mmol, 1.11 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde über Kieselgur und MgSO₄ filtriert und das Filtrat wurde mit wässr. 1 M HCl-Lsg. (40 mL) gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (1 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen

Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **S14** wurde direkt in der nächsten Reaktion verwendet.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.69-7.62 (m, 4 H, TBDPS), 7.44-7.36 (m, 6 H, TBDPS), 3.83 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1 H, CH_aOSi), 3.72 (dd, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1 H, CH_bOSi), 3.69 (s, 3 H, Me-Ester), 2.72 (m, 1 H, CH), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.03 (s, 9 H, TBDPS).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁵⁹

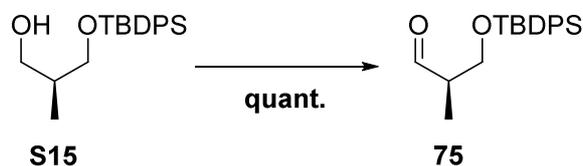
(*S*)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylpropan-1-ol (**S15**)

Zu einer Lösung von **S14** (50.4 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (500 mL) wurde über einen Zeitraum von 70 min bei -78 °C DIBAL-H (156 mL, 1 M in Hexan, 3.10 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 5 h auf -30 °C erwärmt. Anschließend wurde erneut auf -78 °C gekühlt und die Reaktion wurde durch Zugabe von EtOAc (10 mL) beendet. Es wurde wässr. Rochelle-Salz-Lsg. (500 mL, 20 wt%) hinzugefügt und 48 h bei RT intensiv gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, PE/EtOAc 7/1 → 5/1) lieferte Silylether **S15** (11.4 g, 34.7 mmol, 69 % über 2 Stufen) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.70-7.65 (m, 4 H, TBDPS), 7.47-7.37 (m, 6 H, TBDPS), 3.73 (dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1 H, CH_aOSi), 3.68 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H, CH₂OH), 3.60 (dd, *J* = 10.0, 7.8 Hz, 1 H, CH_bOSi), 2.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H, OH), 2.05-1.94 (m, 1 H, CH), 1.06 (s, 9 H, TBDPS), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁵⁹

(*R*)-3-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-methylpropanal (**75**)



Alkohol **S15** (3.05 g, 9.28 mmol, 1.00 Äq.) wurde mit Oxalylchlorid (2.36 g, 18.6 mmol, 2.00 Äq.), DMSO (2.18 g, 27.8 mmol, 3.00 Äq.) und Et₃N (6.58 g, 65.0 mmol, 7.00 Äq.) gemäß **AAV3**

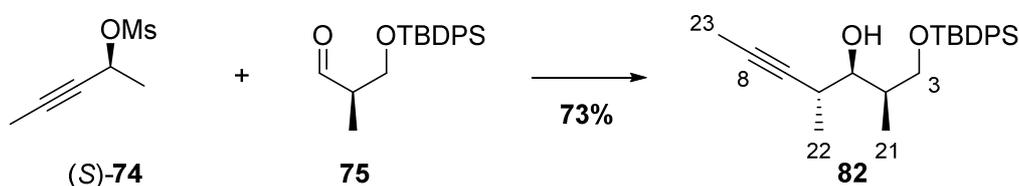
¹⁵⁹ J. M. Clough, H. Dube, B. J. Martin, G. Pattenden, K. S. Reddy, I. R. Waldron, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2906-2911.

umgesetzt. Der Aldehyd **75** (3.03 g, 9.28 mmol, quant.) wurde mit Benzol (8 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar) und anschließend direkt in der Marshall-Reaktion eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 9.77 (d, *J* = 1.6 Hz, C(O)H), 7.68-7.61 (m, 4 H, TBDPS), 7.49-7.36 (m, 6 H, TBDPS), 3.90 (dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1 H, CH_aOSi), 3.84 (dd, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1 H, CH_bOSi), 2.61-2.52 (m, 1 H, CH), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.04 (s, 9 H, TBDPS).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.¹⁵⁹

(2*R*,3*R*,4*R*)-1-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2,4-dimethylhept-5-in-3-ol (82**)**

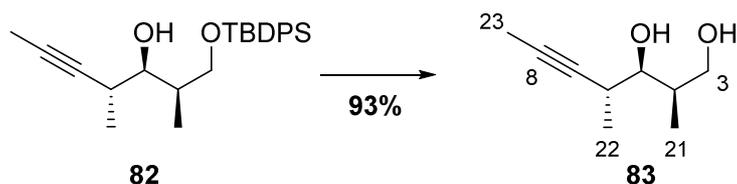


Zu einer Lösung von Aldehyd **75** (3.03 g, 9.28 mmol, 1.00 Äq.) und Mesilat (*S*)-**74** (1.81 g, 11.1 mmol, 1.20 Äq.) in trockenem THF/HMPA (3.1/1, 37 mL) wurden nacheinander Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (379 mg, 464 μmol, 0.05 Äq.) und InI (3.14 g, 13.0 mmol, 1.40 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 19 h bei RT intensiv gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (30 mL) beendet. Es wurde mit Et₂O (50 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (7 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 20/1 → 2/1 → 1/1 → EtOAc), um den homopropargylischen Alkohol **82** (2.66 g, 6.74 mmol, 73 %) als farbloses Öl zu erhalten.

DC *R_f* = 0.64 (PE/EtOAc 5/1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.69-7.63 (m, 4 H, TBDPS), 7.46-7.36 (m, 6 H, TBDPS), 3.71 (dd, *J* = 10.0, 5.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.65 (dd, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.55 (dt, *J* = 6.3, 5.2 Hz, 1 H, 5-H), 2.61 (mc, 1 H, 6-H), 2.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H, OH), 1.87-1.78 (m, 1 H, 4-H), 1.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H, 23-H₃), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 22-H₃), 1.06 (s, 9 H, TBDPS), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 21-H₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(2*R*,3*R*,4*R*)-2,4-Dimethylhept-5-in-1,3-diol (83)

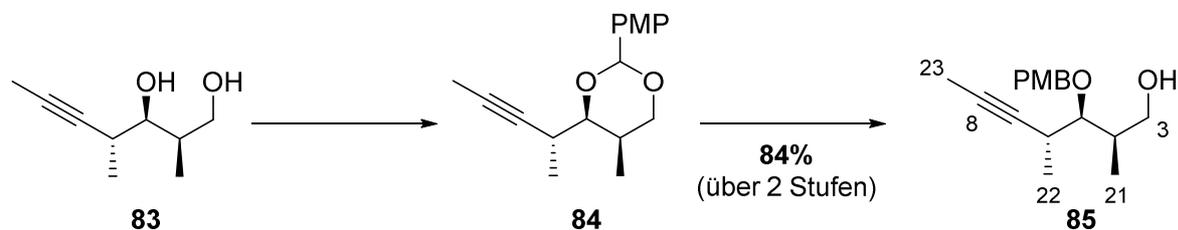
Eine Lösung von Silylether **82** (3.03 g, 7.68 mmol, 1.00 Äq.) in THF (60 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und über einen Zeitraum von 30 min mit TBAF (12.8 mL, 1 M in THF, 1.67 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 24 h gerührt. Es wurde eine ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. (75 mL) und EtOAc (30 mL) zugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, PE/EtOAc 3/1 → 2/1 → 1/1 → EtOAc) wurde das Diol **83** (1.12 g, 7.17 mmol, 93 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{22} = +2.6^\circ$ (c = 1.02, CH₂Cl₂); [Lit.: $[\alpha]_D^{26} = +2.3^\circ$ (c = 1.3, CH₂Cl₂)];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 3.73 (dd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.68 (dd, *J* = 10.7, 5.5 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.53 (dt, *J* = 7.2, 3.4 Hz, 1 H, 5-H), 2.66-2.56 (m, 1 H, 6-H), 2.37 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H, OH), 2.25 (s_{br}, 1 H, OH), 1.86-1.78 (m, 1 H, 4-H), 1.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H, 23-H₃), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 22-H₃), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 21-H₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm): δ [ppm] = 80.4 (s, C-7), 79.1 (s, C-8), 77.2 (d, C-5), 67.3 (t, C-3), 37.0 (d, C-4), 31.3 (d, C-6), 17.8 (q, C-22), 9.8 (q, C-21), 3.4 (q, C-23).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(2*R*,3*R*,4*R*)-3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylhept-5-in-1-ol (85)**(4*R*,5*R*)-2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-4-[(*R*)-pent-3-in-2-yl]-1,3-dioxan (84)**

Eine Suspension von Diol **83** (1.11 g, 7.10 mmol, 1.00 Äq.) und Molekularsieb 3 Å (600 mg) in trockenem CH₂Cl₂ (30 mL) wurde mit Anisaldehyd-dimethylacetal (3.51 mL, 20.6 mmol, 2.90 Äq.)

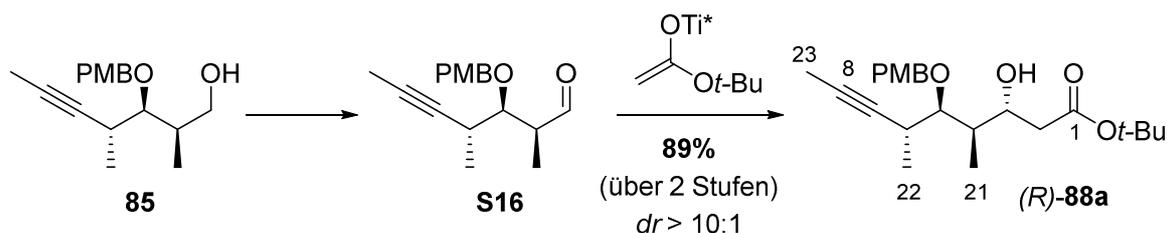
und PPTS (535 mg, 2.13 mmol, 0.30 Äq.) versetzt und es wurde 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und es wurde Et₃N (2.5 mL) hinzugefügt. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde mit PE (30 mL) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde über Kieselgur abfiltriert. Das Filtrat wurde mit einer ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit PE (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Acetal **84** wurde mit Benzol (3 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar) und direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

(2R,3R,4R)-3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylhept-5-in-1-ol (85)

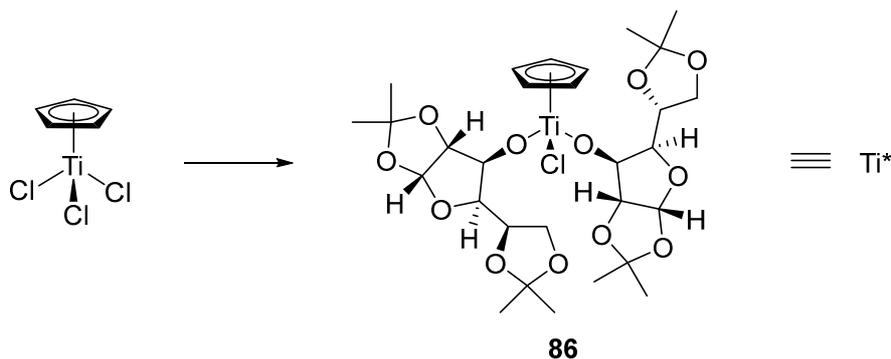
Eine Lösung von Acetal **84** in trockenem CH₂Cl₂ (50 mL) wurde auf -78 °C gekühlt und über einen Zeitraum von 20 min mit DIBAL-H (28.4 mL, 1 M in Hexan, 4.00 Äq.) versetzt. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von EtOAc (4 mL) bei -78 °C beendet. Die Lösung wurde auf 0 °C erwärmt und mit CH₂Cl₂ (25 mL), ges. wässr. Rochelle-Salz-Lsg. (50 ml) und H₂O (50 mL) versetzt. Die Lösung wurde unter intensivem Rühren über Nacht auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 4/1 → 3/1 → EtOAc), um die Zielverbindung **85** (1.66 g, 6.00 mmol, 84% über 2 Stufen) als farbloses Öl zu erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-PMB), 4.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, PMB-CH_a), 4.56 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, PMB-CH_b), 3.80 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.64 (dd, *J* = 10.1, 5.7 Hz, 1 H, 3-H_a), 3.60 (dd, *J* = 10.1, 4.1 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.41 (dd, *J* = 6.0, 4.3 Hz, 1 H, 5-H), 2.77 (m_c, 1 H, 6-H), 1.99 (m_c, 1 H, 4-H), 1.87 (s_{br}, 1 H, OH), 1.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H, 23-H₃), 1.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, 22-H₃), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 21-H₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-tert-Butyl-3-hydroxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethylnon-7-inoat ((*R*)-88a)**(2*S*,3*R*,4*R*)-3-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-2,4-dimethylhept-5-inal (S16)**

Alkohol **85** (600 mg, 2.17 mmol, 1.00 Äq.) wurde mit Oxalylchlorid (551 mg, 4.34 mmol, 2.00 Äq.), DMSO (509 mg, 6.51 mmol, 3.00 Äq.) und Et₃N (1.54 g, 15.2 mmol, 7.00 Äq.) gemäß **AAV3** umgesetzt. Der Aldehyd **S16** wurde mit Benzol (3 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar) und anschließend direkt in der Aldol-Reaktion eingesetzt.

Chiraler Titankomplex 86

Ein Schlenk-Kolben wurde in der Glovebox mit CpTiCl₃ (1.19 g, 5.43 mmol, 1.00 Äq.) und 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucopyranose (2.83 g, 10.9 mmol, 2.00 Äq.) befüllt. Es wurde trockener Diethylether (43.4 mL) hinzugefügt und 5 min bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Et₃N (1.21 g, 11.9 mmol, 2.20 Äq.) in trockenem Et₂O (14 mL) über einen Zeitraum von 20 min hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde unter Argon-Atmosphäre abfiltriert und es wurde mit Et₂O (2 mL) nachgespült. Die gelbe Katalysator-Lösung wurde direkt in der Aldol-Reaktion eingesetzt.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-tert-Butyl-3-hydroxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethylnon-7-inoat ((*R*)-88a)

Zu einer Lösung von *i*Pr₂NH (549 mg, 5.43 mmol, 2.50 Äq.) in trockenem Et₂O (22 mL) wurde bei -78 °C *n*-BuLi (2.10 mL, 2.5 M in Hexan, 2.40 Äq) tropfenweise hinzugefügt. Die Lösung wurde 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend erneut auf -78 °C gekühlt. Es wurde eine Lösung von Essigsäure-*tert*-butylester (605 mg, 5.21 mmol, 2.40 Äq.) in trockenem Et₂O (2.8 mL) hinzuge tropft und 40 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung des chiralen Titan-Komplexes **86**

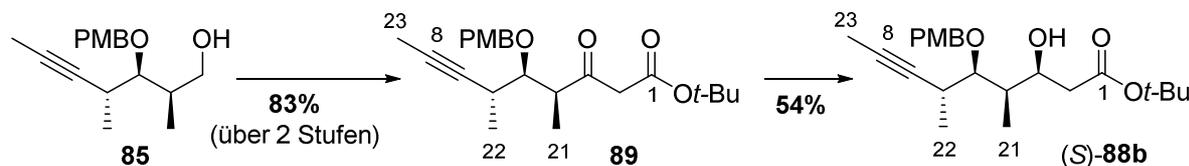
(2.50 Äq.) über einen Zeitraum von 40 min hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, innerhalb von 30 min auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und nochmals für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Enolat-Lösung auf $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit einer Lösung von Aldehyd **S16** (2.17 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Et_2O (17 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von THF/ H_2O (1/1, 25 mL) bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ beendet. Es wurde auf RT erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde über Kieselgur filtriert und das Filtrat wurde mit einer ges. wässr. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/ EtOAc 10/1 \rightarrow 7/1) des Rohprodukts lieferte Alkohol (*R*)-**88a** (750 mg, 1.92 mmol, 89 % über 2 Stufen, *dr* > 10:1) als farbloses Öl.

Das Diastereomerenverhältnis wurde durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Analyse des Rohproduktes bestimmt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 4.83 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, PMB- CH_a), 4.58 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, PMB- CH_b), 3.97-3.91 (m, 1 H, 3-H), 3.79 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.72 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 3.34 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H, OH), 2.71 (m_c, 1 H, 6-H), 2.53 (dd, $J = 16.1, 3.1$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.31 (dd, $J = 16.1, 9.0$ Hz, 1 H, 2- H_b), 1.82-1.76 (m, 1 H, 4-H), 1.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 3 H, 23- H_3), 1.46 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 22- H_3), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 21- H_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-tert-Butyl-3-hydroxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethylnon-7-inoat ((*S*)-88b**)**



(4*S*,5*R*,6*R*)-tert-Butyl-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethyl-3-oxonon-7-inoat (89**)**

Ein Schlenk-Kolben wurde in der Glovebox mit SnCl_2 (34.3 mg, 181 μmol , 0.50 Äq.) befüllt. Nach Zugabe von trockenem CH_2Cl_2 (8 mL) wurden nacheinander *tert*-Butyldiazoacetat (103 mg, 724 μmol , 2.00 Äq.) und eine Lösung von Aldehyd **S16** (~ 362 μmol , 1.00 Äq., frisch synthetisiert nach **AAV3**) in trockenem CH_2Cl_2 (1.5 mL) tropfenweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde

säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 12/1), um Keton **89** (117 mg, 301 μmol, 83 % über 2 Stufen) als gelbliches Öl zu erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, Ar-PMB), 4.59 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, PMB-CH_a), 4.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, PMB-CH_b), 3.80 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.60 (dd, *J* = 6.4, 4.7 Hz, 1 H, 5-H), 3.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.44 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 2-H_b), 3.09 (m_c, 1 H, 4-H), 2.69-2.61 (m, 1 H, 6-H), 1.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H, 23-H₃), 1.46 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 21-H₃), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, 22-H₃).

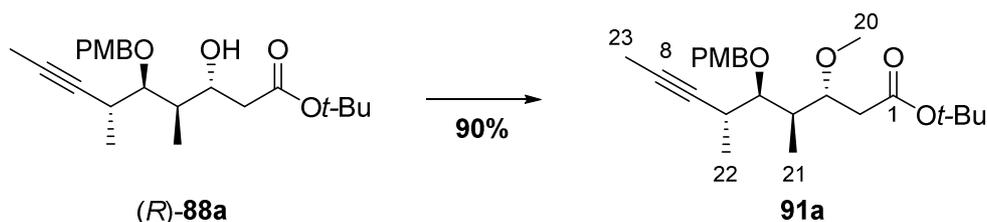
Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁶

(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-tert-Butyl-3-hydroxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethylnon-7-inoat ((*S*)-88b**)**

Zu einer Lösung von Keton **89** (20.0 mg, 51.5 μmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (2.6 mL) wurde (*R*)-(+)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin (154 μL, 1 M in Toluol, 3.00 Äq.) bei -78 °C gegeben und es wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt. BH₃·SMe₂ (39.1 mg, 515 μmol, 10.0 Äq.) wurde tropfenweise hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde auf -40 °C erwärmt und 24 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MeOH (1 mL) bei -40 °C beendet und es wurde auf RT erwärmt. Nach Zugabe von Kieselgel (280 mg) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, PE/EtOAc 8/1) gereinigt, um Alkohol (*S*)-**88b** (10.9 mg, 27.9 μmol, 54 %) als gelbes Öl zu erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ [ppm] = 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-PMB), 4.78 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H, PMB-CH_a), 4.52 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H, PMB-CH_b), 4.21 (m_c, 1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.18 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, OH), 2.83 (m_c, 1 H, 6-H), 2.46 (dd, *J* = 15.8, 8.7 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.34 (dd, *J* = 15.8, 4.5 Hz, 1 H, 2-H_b), 1.90-1.82 (m, 1 H, 4-H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H, 23-H₃), 1.46 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 22-H₃), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 21-H₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-tert-Butyl-3-methoxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethylnon-7-inoat (91a)

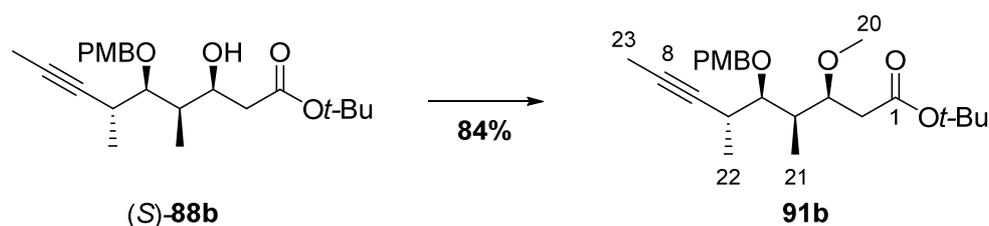
Zu einer Lösung von 1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)naphthalin (2.68 g, 12.5 mmol, 8.00 Äq.) und Trimethyloxoniumtetrafluorborat (1.85 g, 12.5 mmol, 8.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (94 mL) wurde eine Lösung von Alkohol (*R*)-**88a** (610 mg, 1.56 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (3 mL) bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 20 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. (35 mL) und H_2O (5 mL) beendet. Nach Zugabe von Et_2O (150 mL) wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden bis zur Entfärbung mit einer wässr. 1.5 M KHSO_3 -Lsg. (7×20 mL) und anschließend mit einer ges. wässr. NaCl -Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/EtOAc 10/1 \rightarrow 7/1) lieferte Methylether **91a** (569 mg, 1.41 mmol, 90 %) als gelbes Öl.

DC $R_f = 0.35$ (PE/EtOAc 7/1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -7.8^\circ$ ($c = 1.15$, CH_2Cl_2); [Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.4^\circ$ ($c = 1.67$, CH_2Cl_2)];

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 4.76 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, PMB- CH_a), 4.46 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, PMB- CH_b), 3.80 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.68 (ddd, $J = 7.7, 6.1, 3.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.41 (dd, $J = 6.5, 4.2$ Hz, 1 H, 5-H), 3.34 (s, 3 H, 20- H_3), 2.73 (m_c , 1 H, 6-H), 2.42 (dd, $J = 15.4, 3.9$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.34 (dd, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.12 (m_c , 1 H, 4-H), 1.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 3 H, 23- H_3), 1.46 (s, 9 H, C(CH_3) $_3$), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 22- H_3), 0.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 21- H_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-tert-Butyl-3-methoxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethylnon-7-inoat (91b)

Der Methylether **91b** wurde analog zur Verbindung **91a** synthetisiert. Ausgehend von Alkohol (*S*)-**88b** (384 μmol) wurde die Zielverbindung **91b** (131 mg, 324 μmol , 84 %) als orangefarbenes Öl erhalten.

DC $R_f = 0.47$ (PE/EtOAc 8/1);

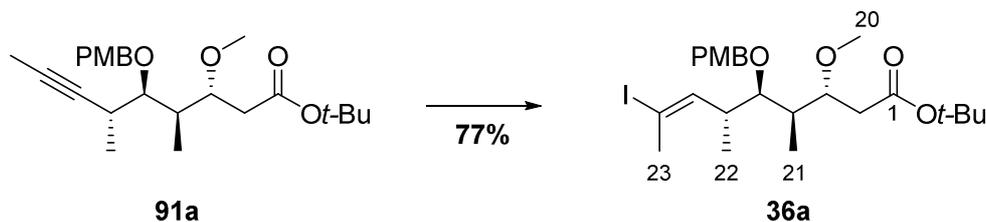
$[\alpha]_D^{21} = -14.4^\circ$ ($c = 1.13$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): δ [ppm] = 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 4.63 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, PMB- $\underline{\text{CH}}_a$), 4.48 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, PMB- $\underline{\text{CH}}_b$), 3.80 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.71-3.65 (m, 1 H, 3-H), 3.43 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 3.36 (s, 3 H, 20- H_3), 2.87-2.79 (m, 1 H, 6-H), 2.45 (dd, $J = 14.8, 4.8$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.39 (dd, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.19-2.09 (m, 1 H, 4-H), 1.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 3 H, 23- H_3), 1.46 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 22- H_3), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 21- H_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm): δ [ppm] = 171.7 (s, C-1), 159.2 (s, Ar-PMB), 131.2 (s, Ar-PMB), 129.5 (d, 2C, Ar-PMB), 113.8 (d, 2C, Ar-PMB), 81.5 (s, C-7), 81.3 (d, C-5), 80.5 (s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 80.4 (d, C-3), 77.2 (s, C-8), 73.0 (t, PMB- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 57.7 (q, C-20), 55.4 (q, PMB-OMe), 38.4 (t, C-2), 38.1 (d, C-4), 29.7 (d, C-6), 28.2 (q, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 17.6 (q, C-22), 10.7 (q, C-21), 3.9 (q, C-23);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 427.2460, gef.: 427.2457.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*,*E*)-tert-Butyl-8-iod-3-methoxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethylnon-7-enoat (36a)



Eine Lösung von Cp_2ZrHCl (218 mg, 845 μmol , 2.50 Äq.) (9 mL) und Methylether **91a** (137 mg, 338 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem Benzol (9 mL) wurde 45 min bei 55 °C unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit CH_2Cl_2 (4 mL) verdünnt und anschließend auf -25 °C gekühlt. Es wurde eine Lösung von Iod (172 mg, 677 μmol , 2.00 Äq.) in Benzol/ CH_2Cl_2 (2.8/1, 4.6 mL) tropfenweise hinzugefügt, bis sich die Reaktionslösung rot färbte. Die Reaktion wurde direkt durch Zugabe einer ges. wässr. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (8 mL) beendet und es wurde innerhalb von 30 min auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl -Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , PE/ EtOAc 20/1 \rightarrow 15/1 \rightarrow 10/1), um Vinyljodid **36a** (138 mg, 259 μmol , 77 %) als rotes Öl zu erhalten

DC R_f = 0.31 (PE/EtOAc 10/1);

$[\alpha]_D^{21} = +31.9^\circ$ ($c = 0.98$, CH_2Cl_2); [Lit.: $[\alpha]_D^{22} = +29.2^\circ$ ($c = 1.32$, CH_2Cl_2)];

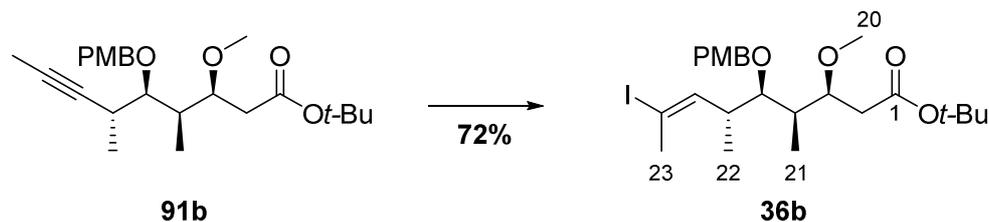
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ [ppm] = 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.27 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1 H, 7-H), 4.48 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, PMB- $\underline{\text{C}}_a$), 4.38 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, PMB- $\underline{\text{C}}_b$), 3.72 (m_c, 1 H, 3-H), 3.31 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.23 (s, 3 H, 20- H_3), 3.23 (dd, $J = 11.4, 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 2.54 (m_c, 1 H, 6-H), 2.42-2.39 (m, 2 H, 2- H_a , 2- H_b), 2.26 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H, 23- H_3), 1.98-1.92 (m, 1 H, 4-H), 1.40 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 21- H_3), 0.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 22- H_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ [ppm] = 171.2 (s, C-1), 159.8 (s, Ar-PMB), 144.5 (d, C-7), 131.7 (s, Ar-PMB), 129.7 (d, 2C, Ar-PMB), 114.1 (d, 2C, Ar-PMB), 95.0 (s, C-8), 82.8 (d, C-5), 80.0 (s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 79.8 (d, C-3), 75.0 (t, PMB- $\underline{\text{C}}_2$), 56.6 (q, C-20), 54.8 (q, PMB-OMe), 39.4 (d, C-6), 39.3 (d, C-4), 38.0 (t, C-2), 28.3 (q, C-23), 28.2 (q, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 17.1 (q, C-22), 9.8 (q, C-21);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{IO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 555.1583, gef.: 555.1581.

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

(3*S*,4*R*,5*R*,6*R*,*E*)-tert-Butyl-8-iod-3-methoxy-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-4,6-dimethylnon-7-enoat (36b)



Das Vinyljodid **36b** wurde analog zur Verbindung **36a** synthetisiert. Ausgehend von Methyl ether **91b** (314 μmol) wurde die Zielverbindung **36b** (120 mg, 225 μmol , 72 %) als rotes Öl erhalten.

DC $R_f = 0.18$ (PE/EtOAc 15/1);

$[\alpha]_D^{27} = +21.5^\circ$ ($c = 1.03$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ [ppm] = 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.35 (d_{br}, $J = 9.9$ Hz, 1 H, 7-H), 4.38 (s, 2 H, PMB- $\underline{\text{CH}}_2$), 3.72 (m_c, 1 H, 3-H), 3.31 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.22 (s, 3 H, 20- H_3), 2.71-2.63 (m, 1 H, 6-H), 2.49 (dd, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.39 (dd, $J = 15.2, 4.7$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.29 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, 23- H_3), 1.85 (m_c, 1 H, 4-H), 1.40 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 21- H_3), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 22- H_3);

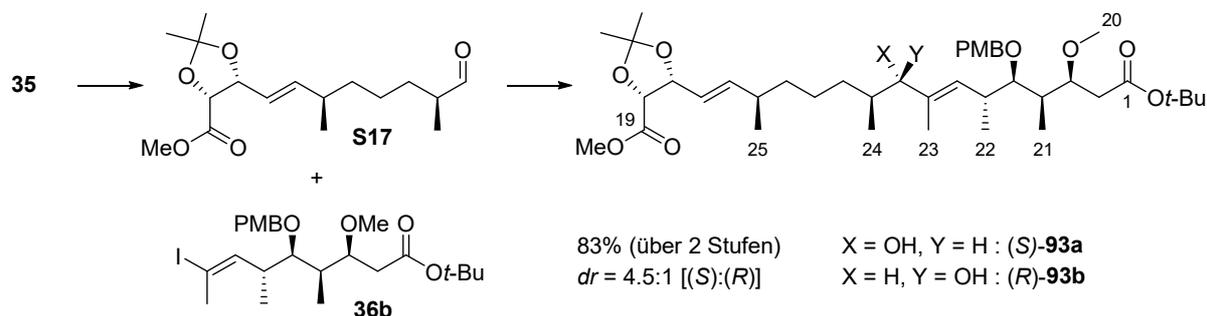
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.06$ ppm): δ [ppm] = 171.3 (s, C-1), 159.7 (s, Ar-PMB), 143.9 (d, C-7), 131.5 (s, Ar-PMB), 129.6 (d, 2C, Ar-PMB), 114.1 (d, 2C, Ar-PMB), 94.7 (s, C-8), 82.8 (d, C-5), 80.1 (d, C-3/s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3^*$), 80.0 (d, C-3/s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3^*$), 74.4 (t, PMB- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 57.6 (q, C-20), 54.8 (q, PMB-OMe), 39.6 (d, C-6), 39.3 (d, C-4), 38.6 (t, C-2), 28.2 (q, C-23), 28.2 (q, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 17.5 (q, C-22), 10.5 (q, C-21);

*Zuordnung der ^{13}C -Signale nicht eindeutig

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{IO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 555.1583, gef.: 555.1583.

8.5. Fragmentkupplungen und Makrolactonisierungen

Allylische Alkohole (*S*)-93a und (*R*)-93b



Westfragment-Aldehyd S17:

Alkohol **35** (35.8 mg, 114 μmol , 1.00 Äq.) wurde mit Oxalylchlorid (28.9 mg, 228 μmol , 2.00 Äq.), DMSO (35.8 mg, 456 μmol , 4.00 Äq.) und Et_3N (80.7 mg, 798 μmol , 7.00 Äq.) gemäß **AAV3** umgesetzt. Der Aldehyd **S17** wurde mit Benzol (1 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar) und anschließend direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Allylische Alkohole (*S*)-93a und (*R*)-93b

Aldehyd **S17** (114 μmol , 1.00 Äq.) wurde mit Vinyljodid **36b** (120 mg, 225 μmol , 1.97 Äq.), $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (10.5 mg, 19.4 μmol , 0.17 Äq.), Sulfonamid-Ligand (*R*)-**92** (203 mg, 683 μmol , 6.00 Äq.), CrCl_2 (84.0 mg, 683 μmol , 6.00 Äq.) und 1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)naphtalin (147 mg, 683 μmol , 6.00 Äq.) gemäß **AAV4** umgesetzt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/EtOAc 4/1 \rightarrow 3/1) lieferte die epimeren Alkohole (*S*)-**93a** und (*R*)-**93b** (insgesamt 68.0 mg, 94.6 μmol , 83 % über 2 Stufen, $dr = 4.5:1$ [(*S*):(*R*)] als farblose Öle.

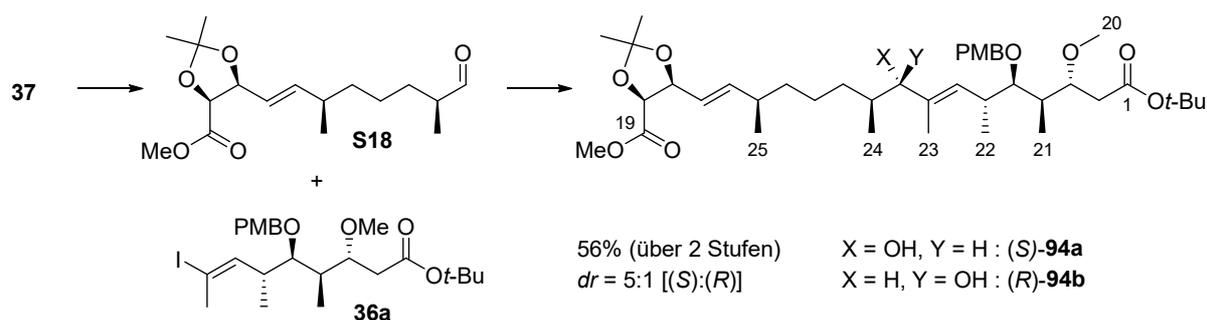
Das Diastereomerenverhältnis wurde durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Analyse des Rohproduktes bestimmt.¹⁶⁰ Angegeben sind die analytischen Daten des gewünschten Alkohols (*S*)-**93a**.

¹⁶⁰ Anmerkung: Die epimeren Alkohole (*S*)-**93a** und (*R*)-**93b** sind in CDCl_3 nicht dauerhaft beständig und sollten für NMR-spektroskopische Untersuchungen in C_6D_6 gelöst werden.

Alkohol (S)-**93a**:DC R_f = 0.63 (PE/EtOAc 2/1);HRMS (ESI): m/z für $C_{41}H_{66}O_{10}Na$ $[M+Na]^+$: ber.: 741.4554, gef.: 741.4549; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, $CHCl_3$ = 7.26 ppm); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, $CDCl_3$ = 77.16 ppm):

δ_C [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	J [Hz]
171.85	1	s	-	-	-
170.28	19	s	-	-	-
159.12	Ar-PMB	s	-	-	-
143.17	15	d	5.74	ddd	15.4, 7.5, 0.5
136.79	8	s	-	-	-
131.38	Ar-PMB	s	-	-	-
129.37	7	d	5.48	d _{br}	9.8
129.21 (2C)	Ar-PMB	d	7.27	d, 2H	8.8
122.23	16	d	5.26	ddd	15.4, 8.0, 1.0
113.81 (2C)	Ar-PMB	d	6.87	d, 2H	8.8
111.06	Acetonid	s	-	-	-
83.95	5	d	3.35-3.31	m	-
82.49	3	d	3.66-3.61	m	-
80.66	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.42	9	d	3.66-3.61	m	-
79.19	17	d	4.76	m _c	-
77.97	18	d	4.63	d	7.2
74.31	PMB-CH ₂	t	4.54 (H _a)	d	10.7
			4.49 (H _b)	d	10.7
58.25	20-OMe	q	3.35	s, 3H	-
55.43	PMB-OMe	q	3.80	s, 3H	-
51.88	Me-Ester	q	3.69	s, 3H	-
40.94	4	d	1.62-1.60	m	-
39.40	2	t	2.42 (H _a)	dd	15.5, 8.1
			2.32 (H _b)	dd	15.5, 4.1
37.03	6	d	2.82-2.73	m	-
36.36	13	t	1.37-1.24	m, 2H	-
36.00	14	d	2.19-2.11	m	-
35.75	10	d	1.77-1.72	m	-
32.20	11	t	1.37-1.24	m, 2H	-
28.23	<i>tert</i> -Butyl	q	1.44	s, 9H	-
27.16	Acetonid	q	1.62	s, 3H	-
25.71	Acetonid	q	1.39	s, 3H	-
24.52	12	t	1.37-1.24	m, 2H	-
20.31	25-Me	q	0.95	d, 3H	6.7
18.47	22-Me	q	1.07	d, 3H	6.9
16.36	24-Me	q	0.72	d, 3H	6.9
12.18	23-Me	q	1.64	d, 3H	1.2
10.72	21-Me	q	0.98	d, 3H	7.0

Allylische Alkohole (*S*)-94a und (*R*)-94b



Westfragment-Aldehyd S18:

Alkohol **37** (34.3 mg, 109 μ mol, 1.00 Äq.) wurde mit Oxalylchlorid (27.7 mg, 218 μ mol, 2.00 Äq.), DMSO (25.6 mg, 327 μ mol, 3.00 Äq.) und Et₃N (77.3 mg, 764 μ mol, 7.00 Äq.) gemäß **AAV3** umgesetzt. Der Aldehyd **S18** wurde mit Benzol (1 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar) und anschließend direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Allylische Alkohole (*S*)-94a und (*R*)-94b

Aldehyd **S18** (109 μ mol, 1.00 Äq.) wurde mit Vinyljodid **36a** (93.4 mg, 175 μ mol, 1.60 Äq.), NiCl₂(dppp) (10.6 mg, 19.6 μ mol, 0.18 Äq.), Sulfonamid-Ligand (*R*)-**92** (194 mg, 655 μ mol, 6.00 Äq.), CrCl₂ (80.4 mg, 655 μ mol, 6.00 Äq.) und 1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)naphtalin (140 mg, 655 μ mol, 6.00 Äq.) gemäß **AAV4** umgesetzt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO₂, PE/EtOAc 4/1 \rightarrow 3/1) lieferte die epimeren Alkohole (*S*)-**94a** und (*R*)-**94b** (insgesamt 43.7 mg, 60.8 μ mol, 56 % über 2 Stufen, $dr = 5.0:1$ [(*S*):(*R*)] als farblose Öle.

Das Diastereomerenverhältnis wurde durch ¹H-NMR spektroskopische Analyse des Rohproduktes bestimmt. Angegeben sind die analytischen Daten des gewünschten Alkohols (*S*)-**94a**.

DC $R_f = 0.53$ (PE/EtOAc 2/1);

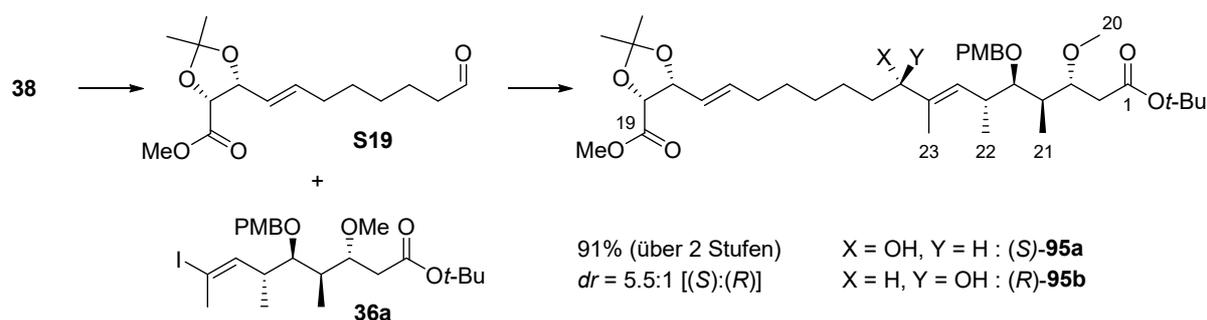
$[\alpha]_D^{23} = +13.0^\circ$ ($c = 1.22$, CH₂Cl₂);

HRMS (ESI): m/z für C₄₁H₆₆O₁₀Na [M+Na]⁺: ber.: 741.4554, gef.: 741.4554.

Alkohol (S)-**94a**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
171.56	1	s	-	-	-
170.28	19	s	-	-	-
159.66	Ar-PMB	s	-	-	-
141.94	15	d	5.64	ddd	15.4, 7.9, 0.6
137.57	8	s	-	-	-
131.84	Ar-PMB	s	-	-	-
129.78	7	d	5.58	d _{br}	9.5
129.24 (2C)	Ar-PMB	d	7.32	d, 2H	8.7
123.12	16	d	5.42	ddd	15.4, 7.3, 0.7
114.08 (2C)	Ar-PMB	d	6.84	d, 2H	8.7
111.13	Acetonid	s	-	-	-
83.79	5	d	3.34-3.31	m	-
82.49	9	d	3.60	d _{br}	7.6
80.04	3	d	3.80	ddd	7.5, 5.9, 3.9
79.89	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.29	17	d	4.60	dd	7.1, 0.7
78.51	18	d	4.50	d	7.1
74.41	PMB-CH ₂	t	4.56 (H _a) 4.47 (H _b)	d d	10.8 10.8
56.86	20-OMe	q	3.27	s, 3H	-
54.81	PMB-OMe	q	3.32	s, 3H	-
51.12	Me-Ester	q	3.36	s, 3H	-
39.31	4	d	2.20-2.11	m	-
37.83	2	t	2.47 (H _a) 2.39 (H _b)	dd dd	15.3, 7.5 15.3, 3.9
37.47	13	t	1.26-1.20	m, 2H	-
36.99	14	d	2.08-1.98	m	-
36.21	10	d	1.69-1.63	m	-
36.08	6	d	2.82	m _c	-
32.36	11	t	1.79-1.70 (H _a) 1.20-1.16 (H _b)	m m	- -
28.16	<i>tert</i> -Butyl	q	1.41	s, 9H	-
27.37	Acetonid	q	1.75	s, 3H	-
25.94	Acetonid	q	1.27	s, 3H	-
25.02	12	t	1.35-1.30 (H _a) 1.26-1.20 (H _b)	m m	- -
20.68	25-Me	q	0.90	d, 3H	6.7
18.20	22-Me	q	1.07	d, 3H	6.9
16.91	24-Me	q	0.86	d, 3H	6.8
12.25	23-Me	q	1.67	d, 3H	1.2
10.67	21-Me	q	1.10	d, 3H	7.0

Allylische Alkohole (*S*)-95a und (*R*)-95b



Westfragment-Aldehyd S19:

Alkohol **38** (100 mg, 349 μmol , 1.00 Äq.) wurde mit Oxalylchlorid (88.6 mg, 698 μmol , 2.00 Äq.), DMSO (81.8 mg, 1.05 mmol, 3.00 Äq.) und Et_3N (247 mg, 2.44 mmol, 7.00 Äq.) gemäß **AAV3** umgesetzt. Der Aldehyd **S19** wurde mit Benzol (1 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar) und anschließend direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Allylische Alkohole (*S*)-95a und (*R*)-95b

Aldehyd **S19** (349 μmol , 1.00 Äq.) wurde mit Vinyljodid **36a** (335 mg, 629 μmol , 1.80 Äq.), $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (34.1 mg, 62.9 μmol , 0.18 Äq.), Sulfonamid-Ligand (*R*)-**92** (621 mg, 2.10 mmol, 6.00 Äq.), CrCl_2 (258 mg, 2.10 mmol, 6.00 Äq.) und 1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)naphtalin (449 mg, 2.10 mmol, 6.00 Äq.) gemäß **AAV4** umgesetzt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/EtOAc 3/1) lieferte die epimeren Alkohole (*S*)-**95a** und (*R*)-**95b** (insgesamt 218 mg, 316 μmol , 91 % über 2 Stufen, $dr = 5.5:1$ [(*S*):(*R*)] als farblose Öle.

Das Diastereomerenverhältnis wurde durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Analyse des Rohproduktes bestimmt.¹⁶¹ Angegeben sind die analytischen Daten des gewünschten Alkohols (*S*)-**95a**.

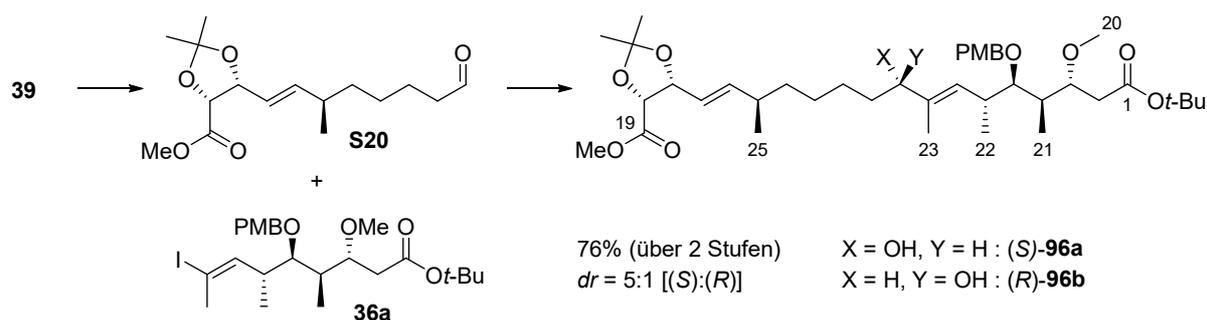
¹⁶¹ Anmerkung: Die epimeren Alkohole (*S*)-**95a** und (*R*)-**95b** sind in CDCl_3 nicht dauerhaft beständig und sollten für NMR-spektroskopische Untersuchungen in C_6D_6 gelöst werden.

Alkohol (*S*)-**95a**:DC R_f = 0.18 (PE/EtOAc 3/1); $[\alpha]_D^{23}$ = -28.8° (c = 0.86, CH₂Cl₂);HRMS (ESI): m/z für C₃₉H₆₂O₁₀Na [M+Na]⁺: ber.: 713.4241, gef.: 713.4238;¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm):

δ_C [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	J [Hz]
171.73	1	s	-	-	-
170.33	19	s	-	-	-
159.12	Ar-PMB	s	-	-	-
137.67	8	s	-	-	-
137.47	15	d	5.83	dt	14.8, 6.9
131.41	Ar-PMB	s	-	-	-
129.03 (2C)	Ar-PMB	d	7.24	d, 2H	8.6
128.78	7	d	5.47	d _{br}	9.5
123.87	16	d	5.29	ddt	14.8, 7.9, 1.3
113.82 (2C)	Ar-PMB	d	6.86	d, 2H	8.6
111.04	Acetonid	s	-	-	-
83.60	5	d	3.31-3.27	m	-
80.68	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.60	3	d	3.62-3.55	m	-
79.03	17	d	4.76	m _c	-
77.92	18	d	4.63	d	7.1
77.71	9	d	3.98-3.93	m	-
74.27	PMB-CH ₂	t	4.55 (H _a)	d	10.8
			4.44 (H _b)	d	10.8
56.93	20-OMe	q	3.28	s, 3H	-
55.42	PMB-OMe	q	3.80	s, 3H	-
51.92	Me-Ester	q	3.69	s, 3H	-
38.84	4	d	2.00-1.93	m	-
37.75	2	t	2.36-2.34 (H _a)	m	-
			2.34-2.32 (H _b)	m	-
35.73	6	d	2.75-2.64	m	-
35.02	10	t	1.50-1.43	m, 2H	-
32.33	14	t	2.05-1.98	m, 2H	-
29.25/28.91*	12	t	1.34-1.20	m, 2H	-
29.25/28.91*	13	t	1.34-1.20	m, 2H	-
28.24	<i>tert</i> -Butyl	q	1.45	s, 9H	-
27.13	Acetonid	q	1.62	s, 3H	-
25.82	11	t	1.34-1.20	m, 2H	-
25.72	Acetonid	q	1.39	s, 3H	-
18.03	22-Me	q	1.01	d, 3H	6.8
12.12	23-Me	q	1.64	d, 3H	1.1
10.21	21-Me	q	0.93	d, 3H	6.9

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig.

Allylische Alkohole (*S*)-96a und (*R*)-96b



Westfragment-Aldehyd S20:

Alkohol **39** (72.5 mg, 241 μmol , 1.00 Äq.) wurde mit Oxalylchlorid (61.3 mg, 482 μmol , 2.00 Äq.), DMSO (56.6 mg, 723 μmol , 3.00 Äq.) und Et_3N (171 mg, 1.69 mmol, 7.00 Äq.) gemäß **AAV3** umgesetzt. Der Aldehyd **S20** wurde mit Benzol (1 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar) und anschließend direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Allylische Alkohole (*S*)-96a und (*R*)-96b

Aldehyd **S20** (241 μmol , 1.00 Äq.) wurde mit Vinyljodid **36a** (231 mg, 434 μmol , 1.80 Äq.), $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (23.6 mg, 43.5 μmol , 0.18 Äq.), Sulfonamid-Ligand (*R*)-**92** (429 mg, 1.45 mmol, 6.00 Äq.), CrCl_2 (178 mg, 1.45 mmol, 6.00 Äq.) und 1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)naphtalin (310 mg, 1.45 mmol, 6.00 Äq.) gemäß **AAV4** umgesetzt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/EtOAc 4/1 \rightarrow 3/1) lieferte die epimeren Alkohole (*S*)-**96a** und (*R*)-**96b** (insgesamt 128 mg, 182 μmol , 76 % über 2 Stufen, $dr = 5.0:1$ [(*S*):(*R*)] als farblose Öle.

Das Diastereomerenverhältnis wurde durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Analyse des Rohproduktes bestimmt. Angegeben sind die analytischen Daten des gewünschten Alkohols (*S*)-**96a**.

DC $R_f = 0.35$ (PE/EtOAc 2/1);

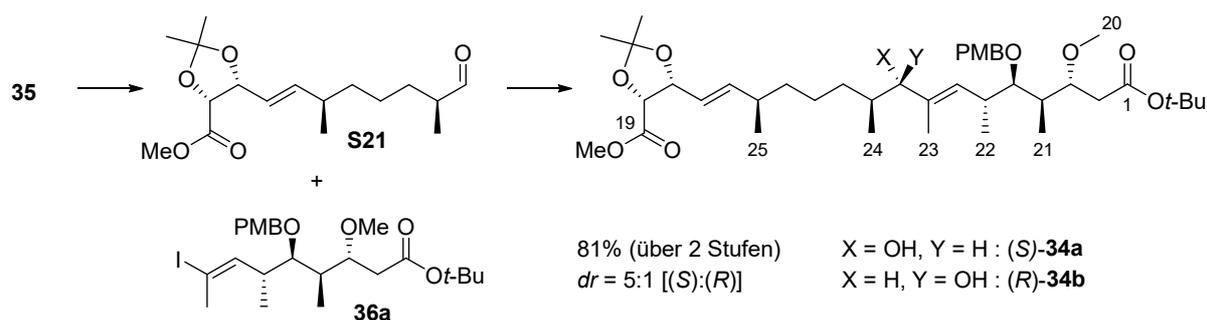
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -37.4^\circ$ ($c = 0.58$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 727.4397, gef.: 727.4392.

Alkohol (S)-**96a**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
171.53	1	s	-	-	-
170.17	19	s	-	-	-
159.65	Ar-PMB	s	-	-	-
141.78	15	d	5.64	ddd	15.5, 7.7, 0.8
138.58	8	s	-	-	-
131.92	Ar-PMB	s	-	-	-
129.22 (2C)	Ar-PMB	d	7.32	d, 2H	8.7
127.94	7	d	5.59	d _{br}	9.7
123.21	16	d	5.43	ddd	15.5, 7.2, 0.9
114.09 (2C)	Ar-PMB	d	6.85	d, 2H	8.7
111.18	Acetonid	s	-	-	-
83.88	5	d	3.33-3.30	m	-
80.03	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.78	3	d	3.80	ddd	7.6, 5.9, 3.9-
79.28	17	d	4.60	td	7.2, 0.8
78.48	18	d	4.51	d	7.2
77.43	9	d	3.90	dd	7.5, 5.0
74.52	PMB-CH ₂	t	4.56 (H _a)	d	10.8
			4.46 (H _b)	d	10.8
56.79	20-OMe	q	3.28	s, 3H	-
54.83	PMB-OMe	q	3.33	s, 3H	-
51.06	Me-Ester	q	3.33	s, 3H	-
39.14	4	d	2.19-2.11	m	-
37.82	2	t	2.47 (H _a)	dd	15.3, 7.6
			2.38 (H _b)	dd	15.3, 3.9
36.93	13	t	1.25-1.15	m, 2H	-
36.74	14	d	2.04-1.96	m	-
36.00	6	d	2.80	m _c	-
35.56	10	t	1.60-1.44	m, 2H	-
28.17	<i>tert</i> -Butyl	q	1.42	s, 9H	-
27.56	11	t	1.25-1.15	m, 2H	-
27.39	Acetonid	q	1.74	s, 3H	-
26.36	12	t	1.35-1.29	m, 2H	-
25.92	Acetonid	q	1.27	s, 3H	-
20.55	25-Me	q	0.88	d, 3H	6.7
18.09	22-Me	q	1.06	d, 3H	6.9
12.31	23-Me	q	1.71	d, 3H	1.2
10.55	21-Me	q	1.08	d, 3H	7.0

Allylische Alkohole (*S*)-34a und (*R*)-34b



Westfragment-Aldehyd S21:

Alkohol **35** (20.0 mg, 63.6 μmol , 1.00 Äq.) wurde mit Oxalylchlorid (16.1 mg, 127 μmol , 2.00 Äq.), DMSO (14.9 mg, 191 μmol , 3.00 Äq.) und Et_3N (45.1 mg, 445 μmol , 7.00 Äq.) gemäß **AAV3** umgesetzt. Der Aldehyd **S21** wurde mit Benzol (1 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar) und anschließend direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

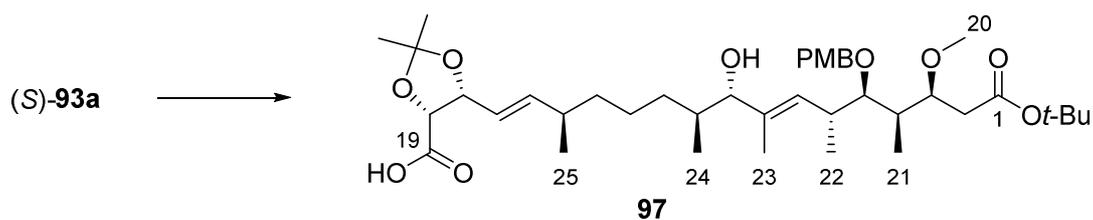
Allylische Alkohole (*S*)-34a und (*R*)-34b

Aldehyd **S21** (63.6 μmol , 1.00 Äq.) wurde mit Vinyljodid **36a** (61.0 mg, 114 μmol , 1.80 Äq.), $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (6.21 mg, 11.5 μmol , 0.18 Äq.), Sulfonamid-Ligand (*R*)-**92** (113 mg, 382 μmol , 6.00 Äq.), CrCl_2 (46.9 mg, 382 μmol , 6.00 Äq.) und 1,8-Bis-(*N,N*-dimethylamino)naphthalin (82.0 mg, 382 μmol , 6.00 Äq.) gemäß **AAV4** umgesetzt. Anschließend säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/EtOAc 4/1 \rightarrow 3/1) lieferte die epimeren Alkohole (*S*)-**34a** und (*R*)-**34b** (insgesamt 36.9 mg, 51.3 μmol , 81 % über 2 Stufen, dr = 5.0:1 [(*S*):(*R*)] als farblose Öle.

Das Diastereomerenverhältnis wurde durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Analyse des Rohproduktes bestimmt. Angegeben sind die analytischen Daten des gewünschten Alkohols (*S*)-**34a**.

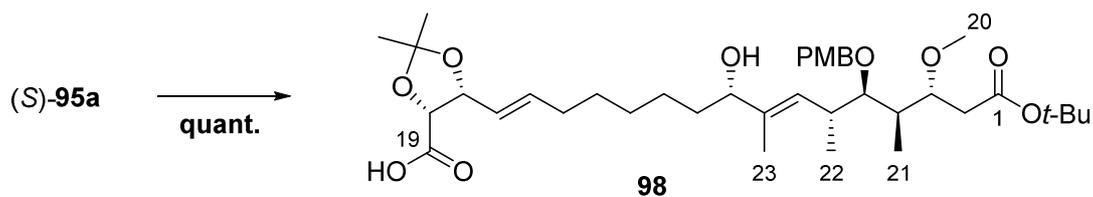
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ [ppm] = 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 5.64 (ddd, $J = 15.4, 7.6, 1.1$ Hz, 1 H, 15-H), 5.58 (d_{br}, $J = 9.6$ Hz, 1 H, 7-H), 5.45 (ddd, $J = 15.4, 7.5, 1.1$ Hz, 1 H, 16-H), 4.62-4.58 (m, 1 H, 17-H), 4.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, PMB-CH_a), 4.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 18-H), 4.46 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, PMB-CH_b), 3.81 (ddd, $J = 7.6, 5.8, 3.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 9-H), 3.33-3.30 (m, 1 H, 5-H), 3.33 (s, 3 H, Me-Ester), 3.32 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.28 (s, 3 H, 20-H₃), 2.82 (m_c, 1 H, 6-H), 2.48 (dd, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.39 (dd, $J = 15.2, 3.9$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.20-2.12 (m, 1 H, 4-H), 2.09-2.00 (m, 1 H, 14-H), 1.78-1.70 (m, 1 H, 11-H_a), 1.74 (s, 3 H, Acetonid), 1.71-1.61 (m, 1 H, 10-H), 1.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, 23-H₃), 1.42 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.42-1.36 (m, 1 H, 12-H_a), 1.35-1.15 (m, 2 H, 13-H₂), 1.27 (s, 3 H, Acetonid), 1.26-1.18 (m, 2 H, 11-H_b, 12-H_b), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 21-H₃), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 22-H₃), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 25-H₃), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 24-H₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

seco-Säure **97**

Alkohol (S)-**93a** (62.8 mg, 87.3 μmol , 1.00 Äq.) wurde gemäß **AAV5** umgesetzt, um die *seco*-Säure **97** (61.1 mg) als farbloses Öl ohne weitere Reinigung zu erhalten. Die Zielverbindung wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt. (Seite 148)

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{O}_{10}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 727.4397, gef.: 727.4395.

seco-Säure **98**

Alkohol (S)-**95a** (25.8 mg, 37.3 μmol , 1.00 Äq.) wurde gemäß **AAV5** umgesetzt, um die *seco*-Säure **98** (25.3 mg, 37.3 μmol , quant.) als farbloses Öl ohne weitere Reinigung zu erhalten.

Die analytischen Daten befinden sich auf der nachfolgenden Seite.

seco-Säure **98**:

DC R_f = 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 20/1);

$[\alpha]_D^{24}$ = -21.6° (c = 0.83, CH₂Cl₂);

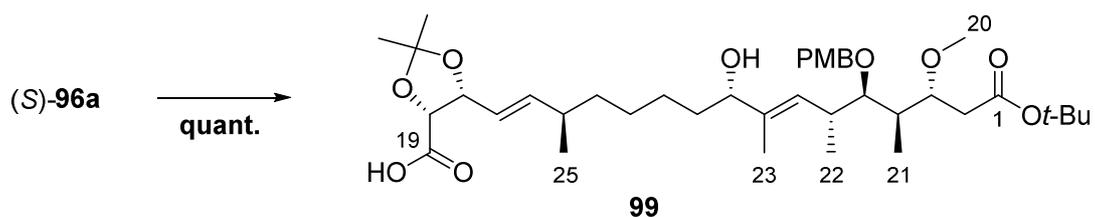
HRMS (ESI): m/z für C₃₈H₅₉O₁₀ [M-H]⁻: ber.: 675.4108, gef.: 675.4115;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, CD₂HOD = 3.31 ppm);

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD, CD₃OD = 49.00 ppm):

δ_C [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	J [Hz]
173.26	1	s	-	-	-
173.07	19	s	-	-	-
160.60	Ar-PMB	s	-	-	-
138.54	8	s	-	-	-
137.68	15	d	5.80	dt	15.4, 6.8
132.47	Ar-PMB	s	-	-	-
130.18	7	d	5.44	d _{br}	9.6
130.11 (2C)	Ar-PMB	d	7.24	d, 2H	8.7
125.92	16	d	5.34	dd	15.4, 8.1
114.65 (2C)	Ar-PMB	d	6.88	d, 2H	8.7
111.66	Acetonid	s	-	-	-
84.82	5	d	3.35	t	5.3
81.74	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
81.00	3	d	3.59	ddd	7.9, 6.2, 3.6
79.93	17	d	4.79	m _c	-
78.98	9	d	3.93	t	6.7
78.72	18	d	4.61	d	7.2
75.39	PMB-CH ₂	t	4.60 (H _a)	d	10.9
			4.44 (H _b)	d	10.9
57.12	20-OMe	q	3.28	s, 3H	-
55.70	PMB-OMe	q	3.78	s, 3H	-
39.73	4	d	2.03-1.97	m	-
38.38	2	t	2.45 (H _a)	dd	15.3, 3.6
			2.30 (H _b)	dd	15.3, 7.9
36.87	6	d	2.73	m _c	-
35.92	10	t	1.48-1.46	m, 2H	-
33.19	14	t	2.03-1.97	m, 2H	-
30.08/29.85*	12	t	1.30-1.27	m, 2H	-
30.08/29.85*	13	t	1.30-1.27	m, 2H	-
28.38	<i>tert</i> -Butyl	q	1.46	s, 9H	-
27.31	11	t	1.34-1.30	m, 2H	-
26.90	Acetonid	q	1.55	s, 3H	-
25.69	Acetonid	q	1.37	s, 3H	-
18.28	22-Me	q	1.01	d, 3H	6.8
11.62	23-Me	q	1.65	d, 3H	1.0
10.16	21-Me	q	0.92	d, 3H	7.0

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig.

seco-Säure **99**

Alkohol (S)-**96a** (92.4 mg, 131 μmol , 1.00 Äq.) wurde gemäß **AAV5** umgesetzt, um die *seco*-Säure **99** (90.2 mg, 131 μmol , quant.) als farbloses Öl ohne weitere Reinigung zu erhalten.

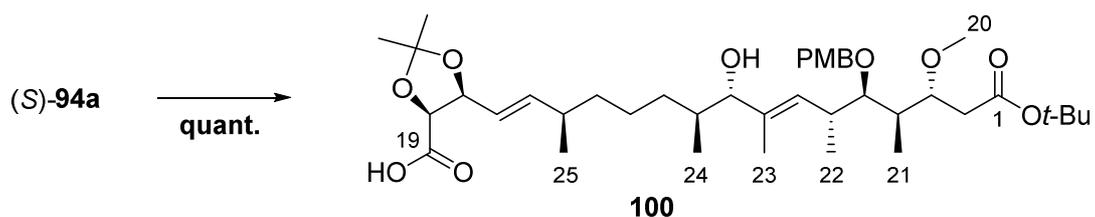
DC $R_f = 0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1);

$[\alpha]_D^{24} = -20.9^\circ$ ($c = 0.57$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{O}_{10}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: ber.: 689.4265, gef.: 689.4263.

seco-Säure **99**:¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, CD₂HOD = 3.31 ppm);¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD, CD₃OD = 49.00 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
173.26	1	s	-	-	-
173.03	19	s	-	-	-
160.59	Ar-PMB	s	-	-	-
143.29	15	d	5.67	ddd	15.4, 7.8, 0.6
138.52	8	s	-	-	-
132.49	Ar-PMB	s	-	-	-
130.29	7	d	5.43	d _{br}	9.7
130.10 (2C)	Ar-PMB	d	7.24	d, 2H	8.7
124.38	16	d	5.31	ddd	15.4, 8.0, 0.9
114.66 (2C)	Ar-PMB	d	6.88	d, 2H	8.7
111.68	Acetonid	s	-	-	-
84.81	5	d	3.36	dd	5.6, 4.9
81.73	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
81.06	3	d	3.61-3.56	m	-
79.95	17	d	4.78	ddd	8.0, 7.3, 0.6
78.97	9	d	3.96-3.88	m	-
78.80	18	d	4.61	d	7.3
75.37	PMB-CH ₂	t	4.60 (H _a)	d	10.9
			4.43 (H _b)	d	10.9
57.13	20-OMe	q	3.28	s, 3H	-
55.70	PMB-OMe	q	3.78	s, 3H	-
39.75	4	d	2.03-1.96	m	-
38.42	2	t	2.45 (H _a)	dd	15.3, 3.7
			2.30 (H _b)	dd	15.3, 7.8
37.75	13	t	1.34-1.20	m, 2H	-
37.62	14	d	2.12-2.05	m	-
36.89	6	d	2.74	m _c	-
35.92	10	d	1.49-1.42	m, 2H	-
30.13	11	d	1.34-1.20	m, 2H	-
28.39	<i>tert</i> -Butyl	q	1.46	s, 9H	-
28.27	12	t	1.34-1.20	m, 2H	-
27.36	Acetonid	q	1.55	s, 3H	-
25.70	Acetonid	q	1.37	s, 3H	-
20.72	25-Me	q	0.93	d, 3H	6.7
18.26	22-Me	q	1.01	d, 3H	6.8
11.59	23-Me	q	1.65	d, 3H	1.2
10.15	21-Me	q	0.92	d, 3H	7.0

seco-Säure **100**

Alkohol (*S*)-**94a** (31.5 mg, 43.8 μmol , 1.00 Äq.) wurde gemäß **AAV5** umgesetzt, um die *seco*-Säure **100** (30.9 mg, 43.8 μmol , quant.) als farbloses Öl ohne weitere Reinigung zu erhalten.

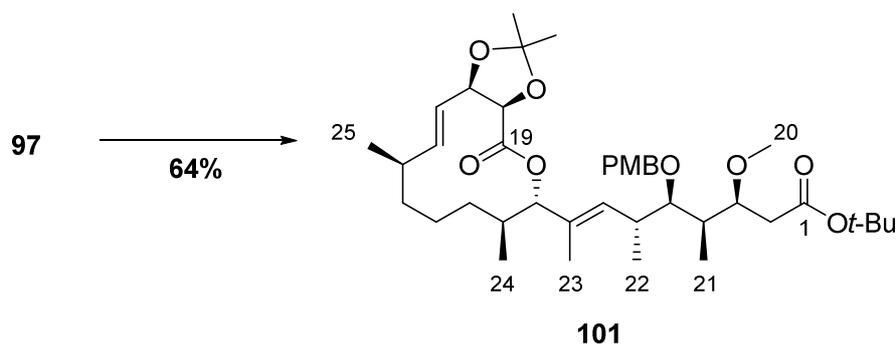
DC $R_f = 0.36$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20/1);

$[\alpha]_D^{22} = +8.1^\circ$ ($c = 1.20$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{O}_{10}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: ber.: 703.4421, gef.: 703.4420.

seco-Säure **100**:¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, CD₂HOD = 3.31 ppm);¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD, CD₃OD = 49.00 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
173.28	1	s	-	-	-
173.04	19	s	-	-	-
160.62	Ar-PMB	s	-	-	-
143.36	15	d	5.71	dd	15.5, 7.8
137.86	8	s	-	-	-
132.43	Ar-PMB	s	-	-	-
130.99	7	d	5.46	d _{br}	9.4
130.24 (2C)	Ar-PMB	d	7.25	d, 2H	8.7
124.22	16	d	5.34	ddd	15.5, 8.0, 0.6
114.64 (2C)	Ar-PMB	d	6.87	d, 2H	8.7
111.65	Acetonid	s	-	-	-
84.75	5	d	3.35	t	5.1
83.75	9	d	3.60	d _{br}	8.0
81.73	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
81.09	3	d	3.62-3.56	m	-
79.93	17	d	4.80	m _c	-
78.83	18	d	4.61	d	7.3
75.23	PMB-CH ₂	t	4.61 (H _a)	d	10.8
			4.45 (H _b)	d	10.8
57.17	20-OMe	q	3.27	s, 3H	-
55.68	PMB-OMe	q	3.78	s, 3H	-
39.77	4	d	2.05-1.97	m	-
38.39	2	t	2.43 (H _a)	dd	15.3, 3.7
			2.29 (H _b)	dd	15.3, 8.0
38.22	13	t	1.33-1.21	m, 2H	-
37.82	14	d	2.17-2.09	m	-
37.12	10	d	1.63-1.56	m	-
36.89	6	d	2.76	ddq	9.4, 5.4, 6.9
33.44	11	t	1.67-1.58 (H _a)	m	-
			1.08-1.00 (H _b)	m	-
28.38	<i>tert</i> -Butyl	q	1.46	s, 9H	-
27.32	Acetonid	q	1.55	s, 3H	-
25.71	Acetonid	q	1.37	s, 3H	-
25.66	12	t	1.33-1.21	m, 2H	-
20.81	25-Me	q	0.98	d, 3H	6.7
18.32	22-Me	q	1.03	d, 3H	6.9
17.16	24-Me	q	0.76	d, 3H	6.8
12.05	23-Me	q	1.64	d, 3H	1.0
10.30	21-Me	q	0.92	d, 3H	6.9

Lacton 101

Zu einer Suspension von 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (95.5 mg, 277 μmol , 3.20 Äq.), DMAP, (69.9 mg, 572 μmol , 6.60 Äq.) und 4Å Molekularsieb (300 mg) in trockenem Toluol (260 mL) wurde bei 55 °C eine Lösung von *seco*-Säure **97** (61.1 mg, 86.7 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (10 mL) über einen Zeitraum von 2 h hinzugegossen. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 17 h bei 55 °C gerührt. Es wurde auf RT abgekühlt, über Kieselgur filtriert und das Filtrat wurde mit einer ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl -Lsg (80 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/EtOAc 14/1 \rightarrow 10/1) des Rohprodukts lieferte die Titelverbindung **101** (38.0 mg, 55.3 μmol , 64 %) als farbloses Öl.

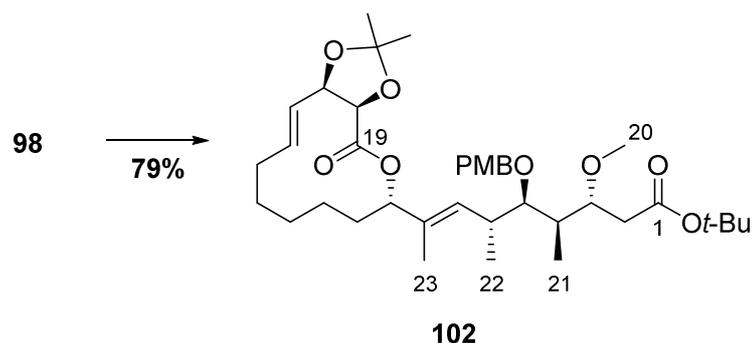
DC $R_f = 0.27$ (PE/EtOAc 10/1);

$[\alpha]_D^{24} = -46.3^\circ$ ($c = 2.1$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 709.4292, gef.: 709.4292.

Lacton **101**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_C [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	J [Hz]
171.68	1	s	-	-	-
169.17	19	s	-	-	-
159.58	Ar-PMB	s	-	-	-
135.17	15	d	5.79	ddd	15.4, 9.6, 1.5
134.17	7	d	5.88	dd	9.8, 1.0
132.55	8	s	-	-	-
131.82	Ar-PMB	s	-	-	-
129.32 (2C)	Ar-PMB	d	7.30	d, 2H	8.7
122.97	16	d	5.40	dd	15.4, 4.0
114.04 (2C)	Ar-PMB	d	6.81	d, 2H	8.7
111.03	Acetonid	s	-	-	-
83.88	5	d	3.40	dd	5.5, 4.5
82.61	9	d	5.25	d	11.5
79.86	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.75	3	d	3.84	m _c	-
78.93	18	d	4.40	d	6.1
77.64	17	d	4.56	ddd	6.1, 4.0, 1.5
74.44	PMB-CH ₂	t	4.51 (H _a)	d	10.8
			4.42 (H _b)	d	10.8
57.96	20-OMe	q	3.31	s, 3H	-
54.77	PMB-OMe	q	3.30	s, 3H	-
41.27	4	d	1.86-1.80	m	-
39.53	2	t	2.55 (H _a)	dd	15.8, 8.2
			2.40 (H _b)	dd	15.8, 3.5
36.53	6	d	2.86	m _c	-
36.15	14	d	2.25-2.17	m	-
34.31	13	t	1.19-1.15	m, 2H	-
32.84	10	d	2.14-2.06	m	-
29.26	11	t	1.88-1.80 (H _a)	m	-
			0.85-0.79 (H _b)	m	-
28.14	<i>tert</i> -Butyl	q	1.40	s, 9H	-
27.40	Acetonid	q	1.88	s, 3H	-
26.27	Acetonid	q	1.29	s, 3H	-
21.41	25-Me	q	0.94	d, 3H	6.6
18.47	12	t	1.15-1.10	m, 2H	-
18.14	22-Me	q	1.03	d, 3H	6.9
16.17	24-Me	q	0.76	d, 3H	7.0
12.28	23-Me	q	1.77	d, 3H	1.0
10.78	21-Me	q	1.13	d, 3H	7.0

Lacton 102

Zu einer Suspension von 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (42.3 mg, 123 μmol , 3.20 Äq.), DMAP, (31.0 mg, 254 μmol , 6.60 Äq.) und 4Å Molekularsieb (210 mg) in trockenem Toluol (110 mL) wurde bei 50 °C eine Lösung von *seco*-Säure **98** (26.0 mg, 38.4 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (8 mL) über einen Zeitraum von 2 h hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 18 h bei 50 °C gerührt. Es wurde auf RT abgekühlt, über Kieselgur filtriert und das Filtrat wurde mit einer ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl -Lsg (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/EtOAc 10/1 \rightarrow 5/1) des Rohprodukts lieferte die Titelverbindung **102** (20.0 mg, 30.4 μmol , 79 %) als farbloses Öl.

DC $R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 5/1);

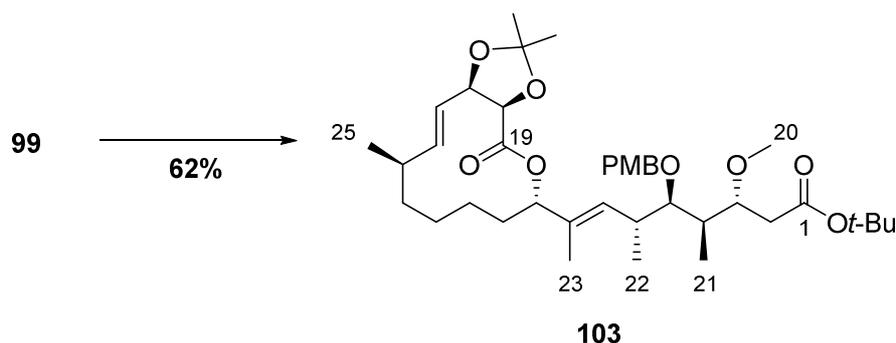
$[\alpha]_D^{23} = -38.2^\circ$ ($c = 1.8$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 681.3979, gef.: 681.3980.

Lacton **102**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_C [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
171.29	1	s	-	-	-
169.32	19	s	-	-	-
159.59	Ar-PMB	s	-	-	-
134.56	8	s	-	-	-
133.63	15	d	5.58-5.49	m	-
132.11	Ar-PMB	s	-	-	-
129.74	7	d	5.68	d _{br}	9.7
129.27 (2C)	Ar-PMB	d	7.39	d, 2H	8.5
126.67	16	d	5.46	dd	15.4, 6.8
114.04 (2C)	Ar-PMB	d	6.85	d, 2H	8.5
111.35	Acetonid	s	-	-	-
83.77	5	d	3.33	dd	5.9, 4.6
79.86	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.83	3	d	3.77	m _c	-
79.00	17	d	4.60-4.57	m	-
78.61	18	d	4.44	d	7.2
78.47	9	d	5.33	dd	11.7, 2.7
74.74	PMB-CH ₂	t	4.57 (H _a)	d	10.4
			4.44 (H _b)	d	10.4
56.74	20-OMe	q	3.29	s, 3H	-
54.79	PMB-OMe	q	3.31	s, 3H	-
39.29	4	d	2.12-2.04	m	-
37.98	2	t	2.46 (H _a)	dd	15.2, 7.2
			2.39 (H _b)	dd	15.2, 4.1
36.23	6	d	2.72	m _c	-
32.28	10	t	1.64-1.58 (H _a)	m	-
			1.58-1.51 (H _b)	m	-
31.27	14	t	2.02-1.93 (H _a)	m	-
			1.91-1.82 (H _b)	m	-
28.19	<i>tert</i> -Butyl	q	1.42	s, 9H	-
27.36	Acetonid	q	1.77	s, 3H	-
25.99/25.85*	13	t	1.46-1.39 (H _a)	m	-
			0.87-0.81 (H _b)	m	-
25.99/25.85*	12	t	1.31-1.28	m, 2H	-
25.48	Acetonid	q	1.27	s, 3H	-
23.16	11	t	1.14-1.09	m, 2H	-
18.01	22-Me	q	0.96	d, 3H	6.8
13.31	23-Me	q	1.68	d, 3H	1.0
10.21	21-Me	q	1.05	d, 3H	6.9

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig.

Lacton **103**

Zu einer Lösung von *seco*-Säure **99** (70.0 mg, 101 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem THF (1.2 mL) wurden nacheinander DIPEA (52.4 mg, 405 μmol , 4.00 Äq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (49.3 mg, 203 μmol , 2.00 Äq.) gegeben und es wurde 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgur filtriert und der Filterkuchen wurde mit trockenem THF gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in trockenem Toluol (60 mL) gelöst. Diese Lösung des Aktivesters wurde über einen Zeitraum von 2 h zu einer 80 °C heißen Lösung bestehend aus DMAP (124 mg, 1.01 mmol, 10.0 Äq.) in trockenem Toluol (11 mL) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 1 h bei 80 °C gerührt und anschließend auf RT abgekühlt. Die organische Phase wurde mit einer ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. (30 mL) gewaschen und die wässrige Phase wurde mit Et_2O (4 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/EtOAc 12/1 \rightarrow 8/1) des Rohprodukts lieferte Lacton **103** (42.1 mg, 62.6 μmol , 62 %) als farbloses Öl.

DC R_f = 0.46 (PE/EtOAc 5/1);

$[\alpha]_D^{26} = -47.1^\circ$ (c = 0.94, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 695.4135, gef.: 695.4138.

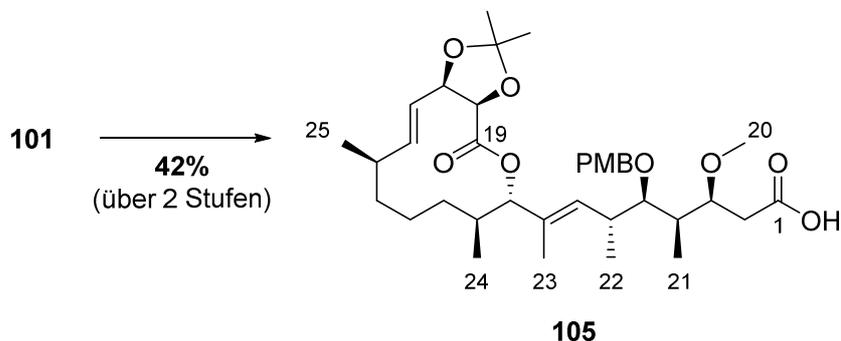
Lacton **103**:¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
171.27	1	s	-	-	-
169.47	19	s	-	-	-
159.61	Ar-PMB	s	-	-	-
135.43	15	d	5.79	ddd	15.4, 9.7, 1.6
134.65	8	d	-	-	-
132.11	Ar-PMB	s	-	-	-
129.83	7	s	5.69	d _{br}	9.7
129.27 (2C)	Ar-PMB	d	7.39	d, 2H	8.7
122.87	16	d	5.38	dd	15.4, 4.2
114.05 (2C)	Ar-PMB	d	6.86	d, 2H	8.7
111.08	Acetonid	s	-	-	-
83.73	5	d	3.34	dd	6.3, 4.5
79.85/79.83*	3	d	3.78	td	7.1, 4.1
79.85/79.83*	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
78.86	18	d	4.41	d	6.4
77.61	17	d	4.58-4.53	m	-
76.10	9	d	5.59	dd	12.2, 3.2
74.76	PMB-CH ₂	t	4.56 (H _a)	d	10.7
			4.44 (H _b)	d	10.7
56.72	20-OMe	q	3.29	s, 3H	-
54.78	PMB-OMe	q	3.31	s, 3H	-
39.31	4	d	2.07	m _c	-
37.97	2	t	2.46 (H _a)	dd	15.3, 7.1
			2.39 (H _b)	dd	15.3, 4.1
36.25	6	d	2.73	m _c	-
36.19	14	d	2.18	m _c	-
34.15	13	t	1.24-1.16 (H _a)	m	-
			1.16-1.10 (H _b)	m	-
31.75	10	t	1.80-1.73 (H _a)	m	-
			1.44-1.39 (H _b)	m	-
28.18	<i>tert</i> -Butyl	q	1.42	s, 9H	-
27.28	Acetonid	q	1.88	s, 3H	-
26.27	Acetonid	q	1.29	s, 3H	-
23.53	12	t	1.35-1.30 (H _a)	m	-
			0.98-0.94 (H _b)	m	-
22.01	11	t	1.56-1.49 (H _a)	m	-
			0.94-0.89 (H _b)	m	-
21.45	25-Me	q	0.92	d, 3H	6.6
17.96	22-Me	q	0.95	d, 3H	6.8
13.38	23-Me	q	1.69	d, 3H	1.2
10.21	21-Me	q	1.06	d, 3H	6.9

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig.

8.6. Synthese von 3-*epi*-Carolacton

Carbonsäure 105



Zu einer Lösung von Lacton **101** (26.0 mg, 37.8 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (5.0 mL) wurde bei 0 °C nacheinander 2,6-Lutidin (81.0 mg, 756 μmol , 20.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (99.9 mg, 378 μmol , 10.0 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und es wurde 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NH_4Cl -Lsg. (3 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit EtOAc (5 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in THF (4.0 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, und es wurde TBAF (567 μL , 1 M in THF, 15.0 Äq.) hinzugefügt, um den intermediär gebildeten TES-Ester zu spalten. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 50 min gerührt. Es wurde erneut auf 0 °C gekühlt und die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässr. pH4-Acetatpuffer-Lsg. (2.5 mL) beendet. Es wurde mit EtOAc (5 mL) verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (5 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 35/1), um die Carbonsäure **105** (9.9 mg, 15.7 μmol , 42 % über 2 Stufen) als farbloses Öl zu erhalten.

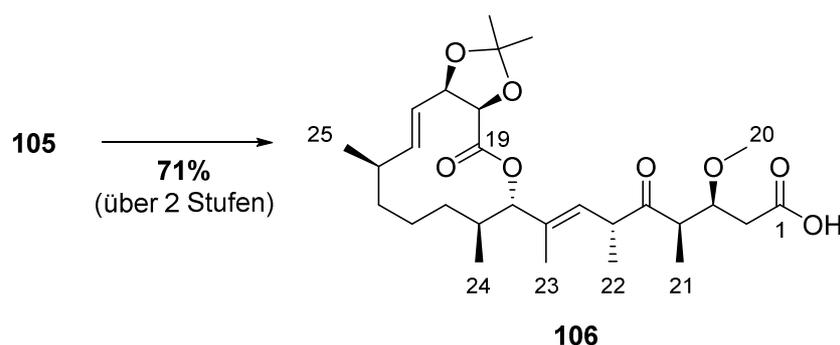
DC $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30/1);

$[\alpha]_D^{21} = -62.9^\circ$ ($c = 0.61$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 653.3666, gef.: 653.3665.

Carbonsäure **105**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_C [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	J [Hz]
174.56	1	s	-	-	-
169.28	19	s	-	-	-
159.63	Ar-PMB	s	-	-	-
135.37	15	d	5.74	ddd	15.4, 9.7, 1.5
134.49	8	s	-	-	-
131.96	7	d	5.92	dd	9.7, 1.2
131.65	Ar-PMB	s	-	-	-
129.39 (2C)	Ar-PMB	d	7.28	d, 2H	8.7
122.77	16	d	5.34	dd	15.5, 4.1
114.07 (2C)	Ar-PMB	d	6.78	d, 2H	8.7
111.30	Acetonid	s	-	-	-
84.20	5	d	3.43	dd	6.8, 3.6
81.37	9	d	5.10	d	11.4
79.14	3	d	3.68	m _c	-
78.65	18	d	4.36	d	6.4
77.58	17	d	4.53-4.49	m	-
74.99	PMB-CH ₂	t	4.50 (H _a)	d	10.9
			4.44 (H _b)	d	10.9
57.31	20-OMe	q	3.16	s, 3H	-
54.76	PMB-OMe	q	3.28	s, 3H	-
40.78	4	d	1.94	m _c	-
36.68	2	t	2.64 (H _a)	dd	14.7, 6.6
			2.46 (H _b)	dd	14.7, 6.4
36.12	14	d	2.25-2.14	m	-
35.98	6	d	2.82	m _c	-
34.67	10	d	2.10-2.02	m	-
34.22	13	t	1.19-1.14	m, 2H	-
29.32	11	t	1.83-1.77 (H _a)	m	-
			0.85-0.79 (H _b)	m	-
27.18	Acetonid	q	1.86	s, 3H	-
26.15	Acetonid	q	1.27	s, 3H	-
21.41	25-Me	q	0.92	d, 3H	6.6
18.43	12	t	1.15-1.10	m, 2H	-
18.34	22-Me	q	1.07	d, 3H	6.9
15.94	24-Me	q	0.74	d, 3H	7.0
14.82	23-Me	q	1.80	d, 3H	1.2
10.65	21-Me	q	1.22	d, 3H	6.9

Keton **106**

Eine Lösung der Carbonsäure **105** (9.90 mg, 15.7 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (1.4 mL) wurde mit einer wässr. pH7-Phosphatpuffer-Lsg. (0.25 mL) versetzt und auf 0°C gekühlt. Es wurde eine Lösung von DDQ (7.13 mg, 31.4 μmol , 2.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) tropfenweise hinzugefügt und 1 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. (1 mL) und H_2O (1 mL) beendet und es wurde mit EtOAc (2 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (5 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl -Lsg. (3 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde erneut mit EtOAc (3 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (4.5 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Es wurden nacheinander NaHCO_3 (63.0 mg, 750 μmol , 47.8 Äq.) und DMP (40.0 mg, 94.2 μmol , 6.00 Äq.) hinzugegeben, das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und für 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine ges. wässr. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (3 mL) hinzugefügt und 25 min bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (5 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20/1) um Keton **106** (5.7 mg, 11.2 μmol , 71 % über 2 Stufen) als farbloses Öl zu erhalten.

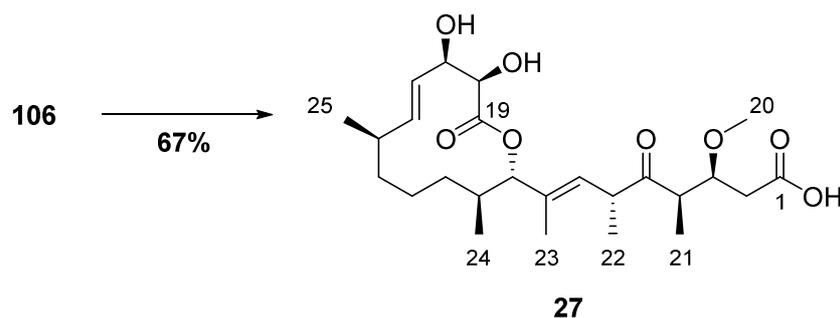
DC $R_f = 0.31$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20/1);

$[\alpha]_D^{25} = -197.0^\circ$ ($c = 0.45$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 531.2933, gef.: 531.2934.

Keton **106**:¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
212.82	5	s	-	-	-
174.44	1	s	-	-	-
169.20	19	s	-	-	-
136.40	15	d	5.66	ddd	15.5, 8.9, 1.3
135.44	8	s	-	-	-
129.82	7	d	5.37	dd	10.0, 1.3
122.16	16	d	5.54	dd	15.5, 4.6
111.13	Acetonid	s	-	-	-
82.27	9	d	4.97	d	11.4
79.42	3	d	3.78	ddd	7.1, 5.4, 4.8
78.46	18	d	4.57	d	6.6
77.36	17	d	4.84	ddd	6.6, 4.6, 1.3
58.36	20-OMe	q	3.41	s, 3H	-
47.09	4	d	3.01	dq	7.0, 5.4
46.42	6	d	3.52	dq	10.0, 6.7
36.08	2	t	2.56 (H _a)	dd	15.8, 4.8
			2.42 (H _b)	dd	15.8, 7.1
35.73	14	d	2.38-2.29	m	-
33.76	13	t	1.39-1.33	m, 2H	-
32.68	10	d	2.08-2.00	m	-
29.21	11	t	1.81-1.73 (H _a)	m	-
			1.01-0.95 (H _b)	m	-
26.99	Acetonid	q	1.71	s, 3H	-
25.98	Acetonid	q	1.42	s, 3H	-
20.83	25-Me	q	0.99	d, 3H	6.6
17.85	12	t	1.30-1.24	m, 2H	-
15.88	24-Me	q	0.75	d, 3H	7.0
15.75	22-Me	q	1.11	d, 3H	6.7
12.78	21-Me	q	1.03	d, 3H	7.0
12.06	23-Me	q	1.65	d, 3H	1.3

3-*epi*-Carolacton (27)

Eine Lösung von Keton **106** (2.1 mg, 4.12 μmol , 1.00 $\text{\AA}\text{q.}$) in CH_3CN (0.25 mL) wurde mit HF (100 μL , 70 wt% in Pyridin) versetzt und es wurde 18 h bei RT gerührt. Toluol (5 mL) wurde hinzugefügt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol gelöst, über eine Schicht Kieselgel filtriert und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10/1) eluiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde einer semipräparativen HPLC-Reinigung unterzogen (Laufzeit 80 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 70/30$ für 4 min, dann $70/30 \rightarrow 0/100$ in 66 min, $t_r = 23$ min). 3-*epi*-Carolacton (**27**) (1.3 mg, 2.77 μmol , 67 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

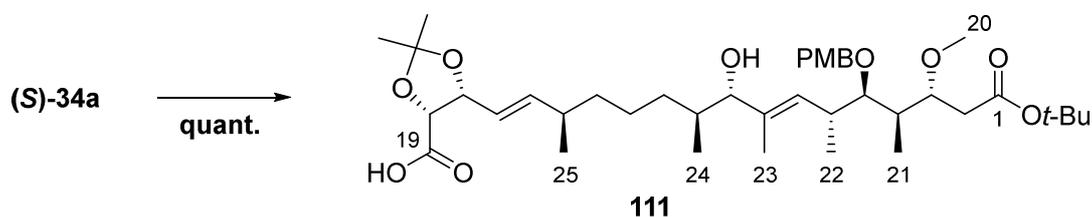
DC $R_f = 0.38$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 491.2621, gef.: 491.2621.

3-*epi*-Carolacton (**27**):¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
212.67	5	s	-	-	-
173.11	1	s	-	-	-
172.27	19	s	-	-	-
135.97	8	s	-	-	-
134.68	15	d	5.46	dd	15.4, 1.7
129.68	7	d	5.41	dd	10.2, 1.3
125.49	16	d	5.53	dd	15.4, 2.1
83.25	9	d	4.75	d	11.4
79.37	3	d	3.80	dt	6.5, 5.5
73.64	18	d	4.19	d	3.7
72.99	17	d	4.50	dt	3.7, 2.1
58.26	20-OMe	q	3.41	s	-
47.10	4	d	2.96	qd	7.0, 5.5
45.99	6	d	3.55	dq	10.2, 6.7
35.93	2	t	2.55 (H _a)	dd	15.4, 5.5
			2.47 (H _b)	dd	15.4, 6.5
35.84	14	d	2.38-2.26	m	-
34.52	13	t	1.43-1.32 (H _a)	m	-
			1.31-1.20 (H _b)	m	-
33.69	10	d	2.10-1.99	m	-
28.50	11	t	1.81-1.72 (H _a)	m	-
			1.02-0.93 (H _b)	m	-
21.81	25-Me	q	0.98	s, 3H	6.6
18.69	12	t	1.31-1.20 (H _a)	m	-
			1.02-0.93 (H _b)	m	-
15.67	22-Me	q	1.11	d, 3H	6.7
15.49	24-Me	q	0.77	d, 3H	7.0
13.24	23-Me	q	1.70	d, 3H	1.3
12.26	21-Me	q	1.05	d, 3H	7.0

8.7. Synthese von Carolacton

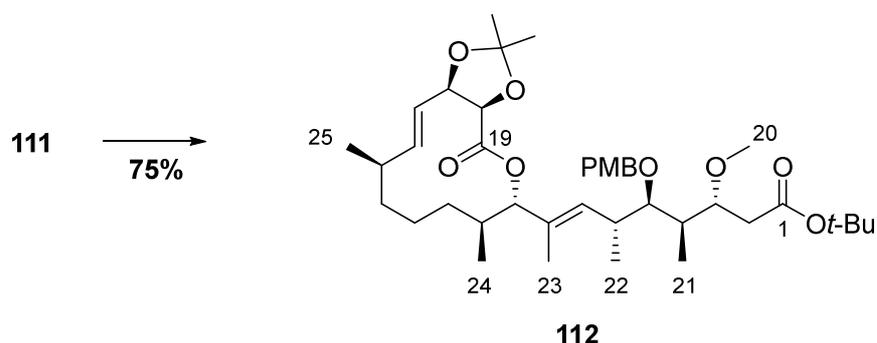
seco-Säure 111

Alkohol (S)-34a (11.4 mg, 15.9 μmol , 1.00 Äq.) wurde gemäß AAV5 umgesetzt, um die *seco*-Säure 111 (11.2 mg, 15.6 μmol , quant.) als farbloses Öl ohne weitere Reinigung zu erhalten.

DC $R_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20/1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , $\text{CD}_2\text{HOD} = 3.31$ ppm): δ [ppm] = 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 5.72 (ddd, $J = 15.4, 7.7, 0.7$ Hz, 1 H, 15-H), 5.45 (dbr, $J = 9.6$ Hz, 1 H, 7-H), 5.33 (ddd, $J = 15.4, 8.1, 1.1$ Hz, 1 H, 16-H), 4.80 (m_c , 1 H, 17-H), 4.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 18-H), 4.61 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, PMB- CH_a), 4.45 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, PMB- CH_b), 3.78 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.62-3.56 (m, 1 H, 3-H), 3.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, 9-H), 3.37-3.33 (m, 1 H, 5-H), 3.27 (s, 3 H, 20- H_3), 2.75 (m_c , 1 H, 6-H), 2.44 (dd, $J = 15.4, 3.7$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.29 (dd, $J = 15.4, 8.0$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.18-2.10 (m, 1 H, 14-H), 2.04-1.98 (m, 1 H, 4-H), 1.71-1.61 (m, 1 H, 11- H_a), 1.65-1.49 (m, 1 H, 10-H), 1.64 (d, $J = 1.3$ Hz, 3 H, 23- H_3), 1.54 (s, 3 H, Acetonid), 1.46 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.37 (s, 3 H, Acetonid), 1.35-1.15 (m, 4 H, 12- H_2 , 13- H_2), 1.10-1.02 (m, 1 H, 11- H_b) 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 22- H_3), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, 25- H_3), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 21- H_3), 0.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 24- H_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

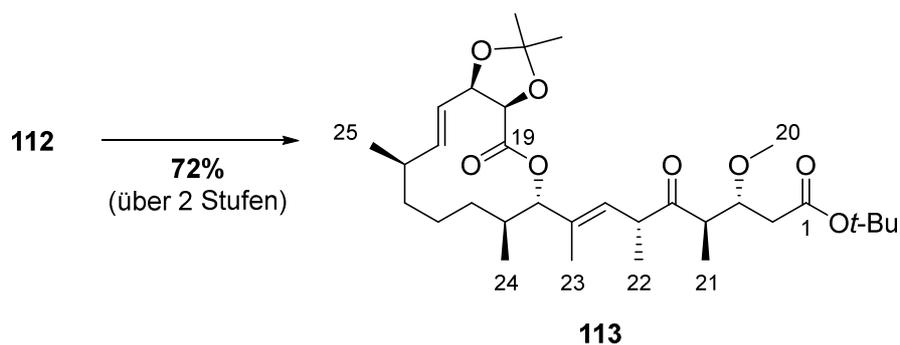
Lacton 112

Zu einer Suspension von 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (17.5 mg, 50.7 μmol , 3.20 Äq.), DMAP, (12.8 mg, 105 μmol , 6.60 Äq.) und 4Å Molekularsieb (60 mg) in trockenem Toluol (48 mL) wurde bei 55 °C eine Lösung von *seco*-Säure **111** (11.2 mg, 15.9 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (10 mL) über einen Zeitraum von 2.5 h hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 17 h bei 55 °C gerührt. Es wurde auf RT abgekühlt, über Kieselgur filtriert und das Filtrat wurde mit einer ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. (20 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl -Lsg (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2 , PE/EtOAc 7/1) des Rohprodukts lieferte Lacton **112** (8.20 mg, 11.9 μmol , 75 %) als farbloses Öl.

DC $R_f = 0.37$ (PE/EtOAc 5/1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ [ppm] = 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 5.82 (dd, $J = 9.6, 1.4$ Hz, 1 H, 7-H), 5.80 (ddd, $J = 15.4, 9.7, 1.7$ Hz, 1 H, 15-H), 5.40 (dd, $J = 15.4, 4.0$ Hz, 1 H, 16-H), 5.24 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 9-H), 4.58-4.54 (m, 1 H, 17-H), 4.54 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, PMB- CH_a), 4.41 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H, PMB- CH_b), 4.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H, 18-H), 3.77 (td, $J = 6.6, 4.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.35 (dd, $J = 5.4, 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 3.31 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.28 (s, 3 H, 20- H_3), 2.74 (m_c , 1 H, 6-H), 2.46 (dd, $J = 15.3, 6.6$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.41 (dd, $J = 15.3, 4.5$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.26-2.16 (m, 1 H, 14-H), 2.08-2.00 (m, 2 H, 4-H, 10-H), 1.89 (s, 3 H, Acetonid), 1.86-1.76 (m, 1 H, 11- H_a), 1.71 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, 23- H_3), 1.41 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.29 (s, 3 H, Acetonid), 1.22-1.08 (m, 4 H, 12- H_2 , 13- H_2), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 21- H_3), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 25- H_3), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 22- H_3), 0.87-0.80 (m, 1 H, 11- H_b), 0.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 24- H_3).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

Keton **113**

PMB-Alkohol **112** (7.9 mg, 11.5 μmol , 1.00 Äq.) wurde zunächst mit DDQ (5.22 mg, 23.0 μmol , 2.00 Äq.) und anschließend mit DMP (34.1 mg, 80.5 μmol , 7.00 Äq.) und NaHCO_3 (19.3 mg, 230 μmol , 20.0 Äq.) gemäß **AAV6** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 100 % \rightarrow PE/EtOAc 6/1), um Keton **113** (4.7 mg, 8.32 μmol , 72 % über 2 Stufen) als farbloses Öl zu erhalten.

DC $R_f = 0.37$ (PE/EtOAc 5/1);

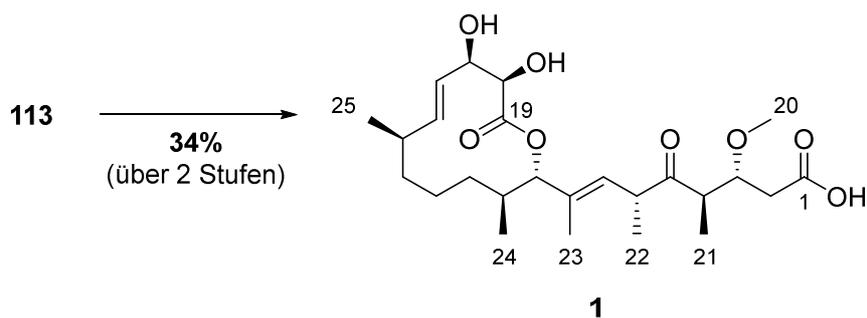
$[\alpha]_D^{21} = -205.7^\circ$ ($c = 0.37$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 587.3560, gef.: 587.3561.

Keton 113:

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	J [Hz]
211.78	5	s	-	-	-
170.41	1	s	-	-	-
169.13	19	s	-	-	-
135.62	8	s	-	-	-
135.20	15	d	5.79	ddd	15.4, 9.8, 1.6
130.56	7	d	5.47	dd	10.2, 1.3
122.88	16	d	5.39	dd	15.4, 4.1
111.10	Acetonid	s	-	-	-
81.90	9	d	5.16	d	11.4
80.79	3	d	3.88	ddd	8.1, 6.5, 4.3
80.10	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
78.85	18	d	4.34	d	6.2
77.60	17	d	4.56	ddd	6.2, 4.1, 1.6
57.91	20-OMe	q	3.19	s, 3H	-
47.94	4	d	2.99	dq	8.1, 6.8
47.78	6	d	3.50	dq	10.2, 6.7
37.86	2	t	2.41 (H _a) 2.27 (H _b)	dd dd	15.4, 4.3 15.4, 6.5
36.16	14	d	2.25-2.16	m	-
34.23	13	t	1.22-1.08	m, 2H	-
32.93	10	d	2.05-1.94	m	-
29.12	11	t	1.85-1.73 (H _a) 0.89-0.79 (H _b)	m m	- -
28.12	<i>tert</i> -Butyl	q	1.38	s, 9H	-
27.34	Acetonid	q	1.88	s, 3H	-
26.26	Acetonid	q	1.29	s, 3H	-
21.42	25-Me	q	0.95	d, 3H	5.9
18.41	12	t	1.22-1.08	m, 2H	-
15.94	24-Me	q	0.71	d, 3H	7.0
15.64	22-Me	q	1.14	d, 3H	6.7
12.93	21-Me	q	0.93	d, 3H	6.8
12.33	23-Me	q	1.66	d, 3H	1.3

Carolacton (**1**)

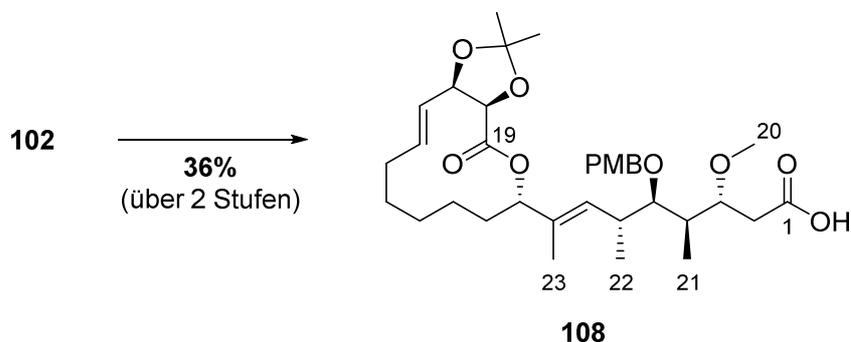
tert-Butylester **113** (4.30 mg, 7.61 μmol , 1.00 Äq.) wurde zunächst mit 2,6-Lutidin (16.3 mg, 152 μmol , 20.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (20.1 mg, 76.1 μmol , 10.0 Äq.) und anschließend mit HF (100 μL , 70 wt% in Pyridin) in CH_3CN (0.3 mL, HPLC-Qualität) gemäß **AAV7** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde direkt einer semipräparativen HPLC-Reinigung unterzogen (Laufzeit 80 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 70/30$ für 4 min, dann $70/30 \rightarrow 0/100$ in 70 min, $t_r = 35$ min). Carolacton (**1**) (1.2 mg, 2.56 μmol , 34 % über 2 Stufen) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Carolacton (**1**): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77.16$ ppm):

δ_{C} [ppm]	#	Mult.	δ_{H} [ppm]	Mult.	J [Hz]
213.17	5	s	-	-	-
173.51	1	s	-	-	-
172.04	19	s	-	-	-
135.83	8	s	-	-	-
134.71	15	d	5.45	ddd	15.3, 9.6, 1.9
129.61	7	d	5.37	dd	10.2, 1.3
125.55	16	d	5.54	dd	15.3, 2.3
83.44	9	d	4.77	d	11.4
80.10	3	d	3.75	ddd	8.7, 5.7, 4.2
73.65	18	d	4.18	d	3.7
73.08	17	d	4.49	dd	3.7, 1.9
58.28	20-OMe	q	3.33	s, 3H	-
47.54	4	d	2.98	dq	8.7, 6.9
47.33	6	d	3.49	dq	10.2, 6.7
35.83	14	d	2.38-2.37	m	-
35.37	2	t	2.68 (H_a)	dd	15.6, 4.2
			2.46 (H_b)	dd	15.6, 5.7
34.53	13	t	1.42-1.32 (H_a)	m	-
			1.31-1.21 (H_b)	m	-
33.38	10	d	2.10-1.99	m	-
28.51	11	t	1.81-1.71 (H_a)	m	-
			1.02-0.93 (H_b)	m	-
21.78	25-Me	q	0.98	d, 3H	6.5
18.97	12	t	1.31-1.21 (H_a)	m	-
			1.02-0.93 (H_b)	m	-
15.60	24-Me	q	0.77	d, 3H	7.0
15.47	22-Me	q	1.12	d, 3H	6.7
13.01	23-Me	q	1.71	d, 3H	1.3
12.99	21-Me	q	0.94	d, 3H	6.9

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴⁸

8.8. Synthese von 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton

Carbonsäure **108**

Zu einer Lösung von Lacton **102** (17.4 mg, 26.4 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (3.8 mL) wurde bei 0 °C nacheinander 2,6-Lutidin (56.6 mg, 528 μmol , 20.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (69.8 mg, 264 μmol , 10.0 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf RT erwärmt und 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NH_4Cl -Lsg. (3 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit EtOAc (4 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl -Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in THF (3.5 mL) gelöst und es wurde TBAF (83.0 mg, 264 μmol , 10.0 Äq.) hinzugefügt und 30 min bei RT gerührt, um den intermediär gebildeten TES-Ester zu spalten. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NH_4Cl -Lsg. (3 mL) beendet und es wurde mit EtOAc (5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25/1), um die Carbonsäure **108** (5.8 mg, 9.62 μmol , 36 % über 2 Stufen) als farbloses Öl zu erhalten.

DC $R_f = 0.52$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20/1);

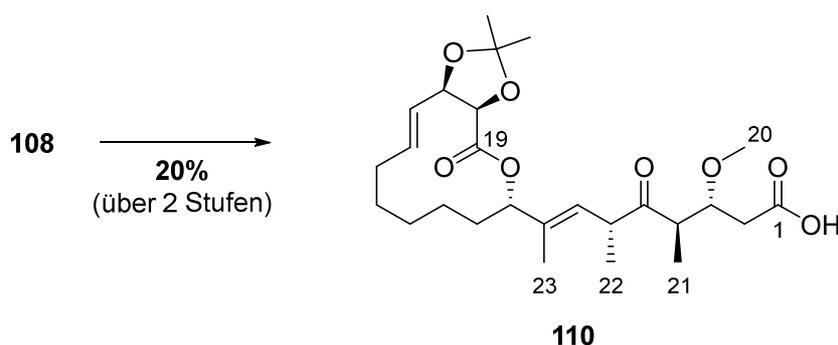
$[\alpha]_D^{23} = -34.8^\circ$ ($c = 0.58$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_9\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 625.3353, gef.: 625.3351.

Carbonsäure **108**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_C [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
176.29	1	s	-	-	-
169.34	19	s	-	-	-
159.65	Ar-PMB	s	-	-	-
134.75	8	s	-	-	-
133.69	15	d	5.59-5.50	m	-
131.93	Ar-PMB	s	-	-	-
129.36	7	d	5.65	d _{br}	9.5
129.25 (2C)	Ar-PMB	d	7.36	d, 2H	8.5
126.61	16	d	5.46	dd	15.5, 7.0
114.08 (2C)	Ar-PMB	d	6.86	d, 2H	8.5
111.39	Acetonid	s	-	-	-
83.45	5	d	3.26	dd	5.7, 4.7
79.52	3	d	3.66	m _c	-
79.00	17	d	4.58	t	7.0
78.58	18	d	4.44	d	7.0
78.38	9	d	5.30	dd	11.7, 2.5
74.54	PMB-CH ₂	t	4.56 (H _a)	d	10.8
			4.38 (H _b)	d	10.8
56.71	20-OMe	q	3.19	s, 3H	-
54.82	PMB-OMe	q	3.32	s, 3H	-
38.72	4	d	2.07-2.04	m	-
36.08/36.07*	2	t	2.44 (H _a)	dd	15.7, 7.1
			2.37 (H _b)	dd	15.7, 3.9
36.08/36.07*	6	d	2.68	m _c	-
32.27	10	t	1.60-1.51	m, 2H	-
31.27	14	t	2.02-1.94 (H _a)	m	-
			1.91-1.84 (H _b)	m	-
27.34	Acetonid	q	1.77	s, 3H	-
25.96/25.84*	13	t	1.34-1.31	m, 2H	-
25.96/25.84*	12	t	1.31-1.28	m, 2H	-
25.47	Acetonid	q	1.27	s, 3H	-
23.15	11	t	1.14-1.10	m, 2H	-
17.86	22-Me	q	0.95	d, 3H	6.8
13.33	23-Me	q	1.64	d, 3H	0.9
10.17	21-Me	q	1.00	d, 3H	6.9

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig.

Keton **110**

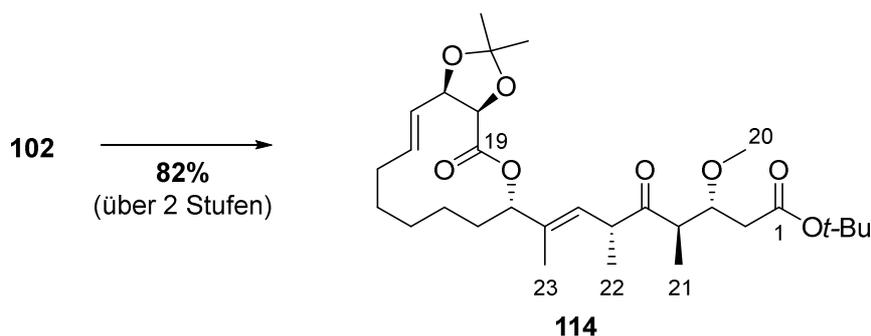
Eine Lösung der Carbonsäure **108** (10.8 mg, 17.9 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (1 mL) wurde mit einer wässr. pH7-Phosphatpuffer-Lsg. (0.25 mL) versetzt und auf 0°C gekühlt. Es wurde eine Lösung von DDQ (8.13 mg, 35.8 μmol , 2.00 Äq) in CH_2Cl_2 (1 mL) tropfenweise hinzugefügt und 40 min bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. (1 mL) und H_2O (1 mL) beendet und es wurde mit EtOAc (2 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (5 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit einer ges. wässr. NaCl -Lsg. (3 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde erneut mit EtOAc (3 x 2 mL) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (3 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Es wurden nacheinander NaHCO_3 (60.0 mg, 714 μmol , 40.0 Äq.) und DMP (76.0 mg, 179 μmol , 10.0 Äq.) hinzugegeben, das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine ges. wässr. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (3 mL) hinzugefügt und 35 min bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (5 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20/1 \rightarrow 10/1) und die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und anschließend einer HPLC-Reinigung unterzogen (Laufzeit 100 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ = 90/10 für 5 min, dann 90/10 \rightarrow 0/100 in 85 min, t_r = 68 min). Das Keton **110** (1.7 mg, 3.54 μmol , 20 % über 2 Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC R_f = 0.39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15/1);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 503.2621, gef.: 503.2623.

Keton **110**:¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
213.40	5	s	-	-	-
173.31	1	s	-	-	-
169.34	19	s	-	-	-
137.47	8	s	-	-	-
135.85	15	d	5.75	ddd	15.2, 9.3, 5.5
125.68	16	d	5.41	dd	15.2, 8.2
125.37	7	d	5.28	d _{br}	10.1
111.31	Acetonid	s	-	-	-
79.94	3	d	3.77	ddd	8.3, 5.7, 3.9
78.80	17	d	4.84	m _c	-
78.51	9	d	5.17	dd	11.7, 2.5
77.91	18	d	4.65	d	7.4
58.31	20-OMe	q	3.32	s, 3H	-
47.45	4	d	2.97	dq	8.3, 6.9
47.21	6	d	3.46	dq	9.9, 6.7
35.73	2	t	2.63 (H _a)	dd	15.8, 4.1
			2.44 (H _b)	dd	15.8, 6.1
32.18	10	t	1.68-1.63	m	-
			1.49-1.41	m	-
31.78	14	t	2.29-2.20 (H _a)	m	-
			2.09-2.02 (H _b)	m	-
27.08	Acetonid	q	1.64	s, 3H	-
25.85	12	t	1.30-1.18	m, 2H	-
25.58	Acetonid	q	1.37	s, 3H	-
25.19	13	q	1.61-1.49 (H _a)	m	-
			1.37-1.27 (H _b)	m	-
23.33	11	t	1.41-1.37 (H _a)	m	-
			1.37-1.27 (H _b)	m	-
15.95	22-Me	q	1.12	d, 3H	6.7
13.13	23-Me	q	1.70	d, 3H	1.3
13.11	21-Me	q	0.94	d, 3H	6.9

Keton **114**

PMB-Alkohol **102** (32.8 mg, 49.8 μmol , 1.00 Äq.) wurde zunächst mit DDQ (22.6 mg, 99.6 μmol , 2.00 Äq.) und anschließend mit DMP (148 mg, 349 μmol , 7.00 Äq.) und NaHCO_3 (83.6 mg, 996 μmol , 20.0 Äq.) gemäß **AAV6** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 100 % \rightarrow PE/EtOAc 5/1), um Keton **114** (21.8 mg, 40.6 μmol , 82 % über 2 Stufen) als farbloses Öl zu erhalten.

DC $R_f = 0.42$ (PE/EtOAc 5/1);

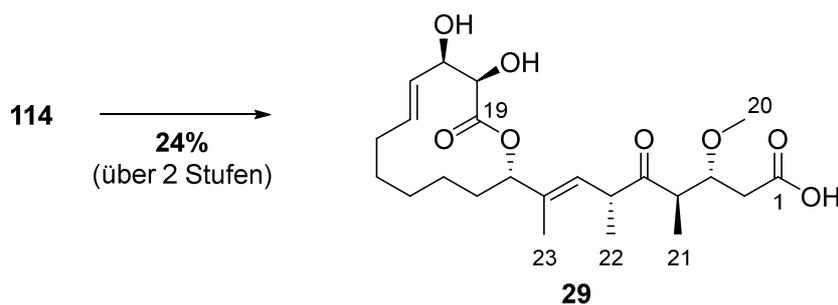
$[\alpha]_D^{28} = -148.3^\circ$ ($c = 1.20$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 559.3247, gef.: 559.3246.

Keton 114:

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	J [Hz]
212.12	5	s	-	-	-
170.50	1	s	-	-	-
169.30	19	s	-	-	-
137.98	8	s	-	-	-
133.73	15	d	5.56-5.48	m	-
126.60	16	d	5.43	dd	15.4, 7.2
125.54	7	d	5.39	dd	10.2, 1.3
111.41	Acetonid	s	-	-	-
80.75	3	d	3.92	ddd	8.2, 6.7, 4.2
80.06	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.03	17	d	4.57	t	7.1
78.49	18	d	4.34	d	7.1
77.95	9	d	5.18	dd	11.5, 3.0
57.91	20-OMe	q	3.23	s, 3H	-
47.89	4	d	3.02	dq	8.2, 6.9
47.55	6	d	3.52	dq	10.2, 6.7
37.96	2	t	2.41 (H _a)	dd	15.4, 4.2
			2.29 (H _b)	dd	15.4, 6.7
32.26	10	t	1.52-1.44 (H _a)	m	-
			1.38-1.33 (H _b)	m	-
31.19	14	t	2.02-1.93 (H _a)	m	-
			1.91-1.81 (H _b)	m	-
28.13	<i>tert</i> -Butyl	q	1.38	s, 9H	-
27.33	Acetonid	q	1.78	s, 3H	-
25.99	Acetonid	q	1.28	s, 3H	-
25.81	12	t	1.16-1.06 (H _a)	m, 2H	-
25.47	13	t	1.33-1.29 (H _a)	m	-
			1.16-1.06 (H _b)	m	-
23.10	11	t	1.26-1.22 (H _a)	m	-
			0.96-0.90 (H _b)	m	-
15.76	22-Me	q	1.20	d, 3H	6.7
13.44	23-Me	q	1.63	d, 3H	1.3
12.94	21-Me	q	0.98	d, 3H	6.9

10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (29)

tert-Butylester **114** (11.8 mg, 22.0 μmol , 1.00 Äq.) wurde zunächst mit 2,6-Lutidin (47.1 mg, 440 μmol , 20.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (58.1 mg, 220 μmol , 10.0 Äq.) und anschließend mit HF (120 μL , 70 wt% in Pyridin) in CH_3CN (0.4 mL, HPLC-Qualität) gemäß **AAV7** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde direkt einer semipräparativen HPLC-Reinigung unterzogen (Laufzeit 80 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 70/30$ für 4 min, dann $70/30 \rightarrow 0/100$ in 70 min, $t_r = 26$ min). 10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**) (2.3 mg, 5.22 μmol , 24 % über 2 Stufen) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC $R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1);

$[\alpha]_D^{26} = -143.3^\circ$ ($c = 0.21$, CH_2Cl_2);

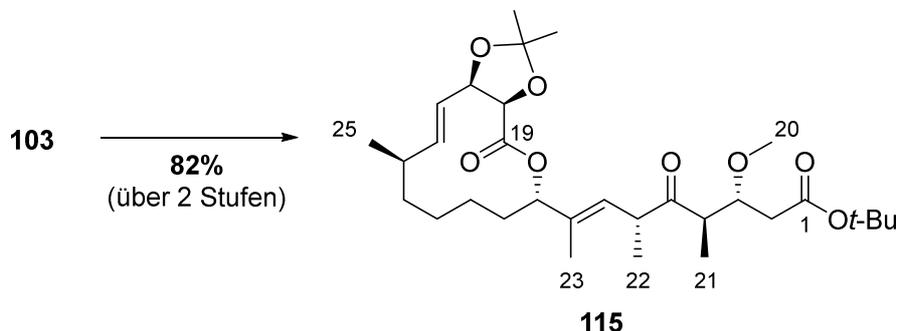
HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_8$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: ber.: 439.2332, gef.: 439.2332.

10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (**29**):¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
213.43	5	s	-	-	-
173.55	1	s	-	-	-
172.25	19	s	-	-	-
137.65	8	s	-	-	-
130.56	15	d	5.71-5.63	m	-
127.29	16	d	5.54	dd	15.4, 3.1
124.98	7	d	5.28	d _{br}	10.1
79.99	3	d	3.76	ddd	8.6, 5.5, 4.3
77.92	9	d	5.12	dd	11.7, 2.5
73.47	18	d	4.26	d	3.7
73.17	17	d	4.49	s _{br}	-
58.18	20-OMe	q	3.32	s, 3H	-
47.29	6	d	3.46	dq	10.0, 6.8
47.03	4	d	3.00	dq	8.6, 6.9
35.22	2	t	2.67 (H _a)	dd	15.6, 4.3
			2.45 (H _b)	dd	15.6, 5.6
31.85	10	t	1.81-1.75 (H _a)	m	-
			1.53-1.46 (H _b)	m	-
30.15	14	t	2.22-2.14	m, 2H	-
24.89	13	t	1.62-1.54 (H _a)	m	-
			1.46-1.39 (H _b)	m	-
24.03	12	t	1.27-1.20	m, 2H	-
21.05	11	t	1.62-1.54 (H _a)	m	-
			1.19-1.14 (H _b)	m	-
15.92	22-Me	q	1.12	d, 3H	6.8
13.75	23-Me	q	1.73	d, 3H	1.3
13.19	21-Me	q	0.95	d, 3H	6.9

8.9. Synthese von 10-Desmethyl-Carolacton

Keton **115**



PMB-Alkohol **103** (32.0 mg, 47.6 μmol , 1.00 Äq.) wurde zunächst mit DDQ (21.6 mg, 95.1 μmol , 2.00 Äq.) und anschließend mit DMP (141 mg, 332 μmol , 7.00 Äq.) und NaHCO_3 (79.9 mg, 951 μmol , 20.0 Äq.) gemäß **AAV6** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 100 % \rightarrow PE/EtOAc 8/1), um Keton **115** (21.6 mg, 39.2 μmol , 82 % über 2 Stufen) als farbloses Öl zu erhalten.

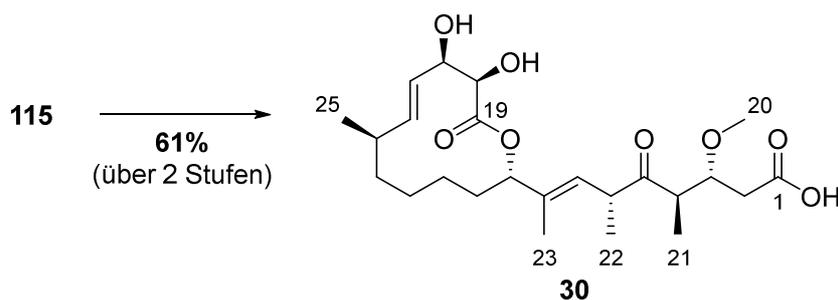
DC $R_f = 0.46$ (PE/EtOAc 5/1);

$[\alpha]_D^{24} = -214^\circ$ ($c = 0.54$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 573.3403, gef.: 573.3405.

Keton **115**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
212.06	5	s	-	-	-
170.46	1	s	-	-	-
169.38	19	s	-	-	-
137.90	8	s	-	-	-
135.45	15	d	5.77	ddd	15.4, 9.7, 1.6
125.77	7	d	5.40	d _{br}	10.2
122.82	16	d	5.37	dd	15.4, 4.1
111.09	Acetonid	s	-	-	-
80.72	3	d	3.91	ddd	8.2, 6.6, 4.2
80.07	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
78.72	18	d	4.32	d	6.2
77.59	17	d	4.55	ddd	6.2, 4.1, 1.6
75.50	9	d	5.48	dd	12.1, 3.1
57.90	20-OMe	q	3.21	s, 3H	-
47.92	4	d	3.00	dq	8.2, 6.9
47.60	6	d	3.51	dq	10.2, 6.7
37.88	2	t	2.40 (H _a)	dd	15.4, 4.2
			2.27 (H _b)	dd	15.4, 6.6
36.19	14	t	2.23-2.12	m	-
34.05	13	t	1.17-1.07	m, 2H	-
31.74	10	t	1.73-1.67 (H _a)	m	-
			1.36-1.31 (H _b)	m	-
28.13	<i>tert</i> -Butyl	q	1.38	s, 9H	-
27.27	Acetonid	q	1.87	s, 3H	-
26.25	Acetonid	q	1.29	s, 3H	-
23.45	12	t	1.27-1.21 (H _a)	m	-
			1.00-0.94 (H _b)	m	-
21.88	11	t	1.55-1.46 (H _a)	m	-
			0.94-0.90 (H _b)	m	-
21.46	25-Me	q	0.93	d, 3H	6.6
15.78	22-Me	q	1.18	d, 3H	6.7
13.37	23-Me	q	1.63	d, 3H	1.3
13.01	21-Me	q	0.96	d, 3H	6.9

10-Desmethyl-Carolacton (30)

tert-Butylester **115** (5.40 mg, 9.80 μmol , 1.00 Äq.) wurde zunächst mit 2,6-Lutidin (21.0 mg, 196 μmol , 20.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (25.9 mg, 98.1 μmol , 10.0 Äq.) und anschließend mit HF (100 μL , 70 wt% in Pyridin) in CH_3CN (0.3 mL, HPLC-Qualität) gemäß **AAV7** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde direkt einer semipräparativen HPLC-Reinigung unterzogen (Laufzeit 80 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 70/30$ für 4 min, dann $70/30 \rightarrow 0/100$ in 70 min, $t_r = 32$ min). 10-Desmethyl-Carolacton (**30**) (2.7 mg, 5.94 μmol , 61 % über 2 Stufen) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC $R_f = 0.33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1);

$[\alpha]_D^{26} = -178^\circ$ ($c = 0.30$, CH_2Cl_2);

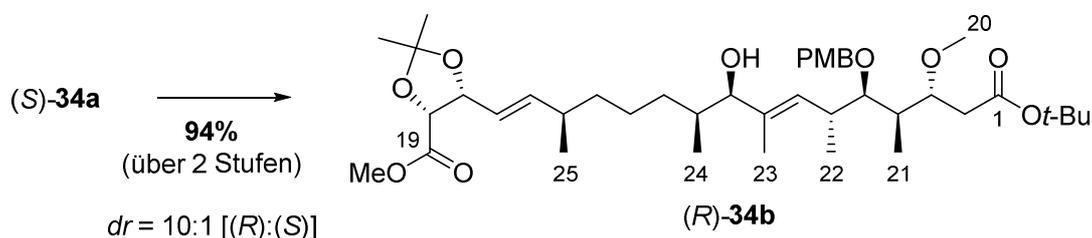
HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_8$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: ber.: 453.2488, gef.: 453.2499.

10-Desmethyl-Carolacton (**30**):¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
213.39	5	s	-	-	-
173.71	1	s	-	-	-
172.21	19	s	-	-	-
137.74	8	s	-	-	-
134.77	15	d	5.47	ddd	15.4, 9.6, 1.6
125.56	16	d	5.54	dd	15.4, 2.1
125.04	7	d	5.27	d _{br}	10.1
79.99	3	d	3.76	ddd	8.6, 5.7, 4.3
77.36	9	d	5.10	dd	12.1, 3.0
73.66	18	d	4.24	d	3.4
73.04	17	d	4.52-4.49	m	-
58.22	20-OMe	q	3.32	s, 3H	-
47.31	6	d	3.45	dq	10.1, 6.7
47.07	4	d	2.99	dq	8.6, 6.9
35.78	14	t	2.33	m _c	-
35.34	2	t	2.67 (H _a)	dd	15.6, 4.3
			2.45 (H _b)	dd	15.6, 5.7
34.37	13	t	1.46-1.39 (H _a)	m	-
			1.30-1.22 (H _b)	m	-
31.96	10	t	1.84-1.76 (H _a)	m	-
			1.52-1.46 (H _b)	m	-
23.72	12	t	1.21-1.13	m, 2H	-
21.76	25-Me	q	0.98	d, 3H	6.7
21.29	11	t	1.64-1.54 (H _a)	m	-
			1.13-1.07 (H _b)	m	-
15.88	22-Me	q	1.12	d, 3H	6.7
13.67	23-Me	q	1.72	d, 3H	1.3
13.15	21-Me	q	0.94	d, 3H	6.9

8.10. Synthese von Carolactam

Alkohol (*R*)-34b



Eine Lösung von Alkohol (*S*)-34a (248 mg, 345 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit NaHCO_3 (270 mg, 3.21 mmol, 9.30 Äq.) und DMP (249 mg, 587 μmol , 1.70 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde eine ges. wässr. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (5 mL) und eine ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. (2 mL) hinzugefügt und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde in MeOH (12.5 mL) gelöst und mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (193 mg, 518 μmol , 1.50 Äq.) versetzt und auf -50 °C gekühlt. NaBH_4 (32.6 mg, 863 μmol , 2.50 Äq.) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -50 °C gerührt. Anschließend wurde auf -30 °C erwärmt und die Reaktion durch Zugabe einer ges. wässr. NH_4Cl -Lsg. (5 mL) und H_2O (2 mL) beendet. Es wurde mit Et_2O (10 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (4 x 8 mL) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , PE/EtOAc 3/1) um Alkohol (*R*)-34b (232 mg, 323 μmol , 94 % über 2 Stufen) als farbloses Öl zu erhalten.

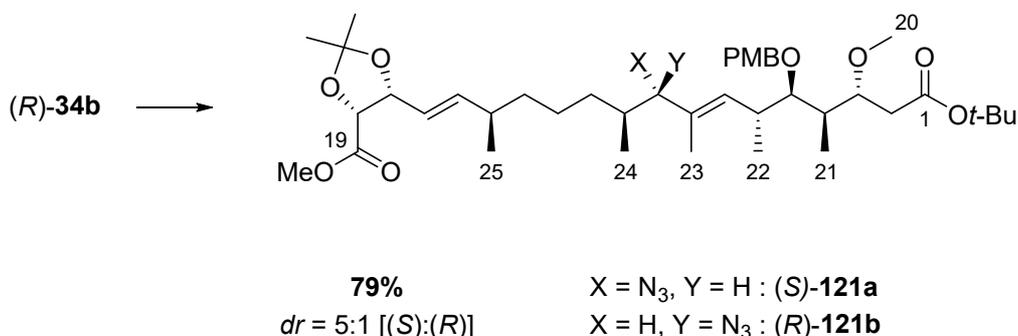
DC $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 3/1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ [ppm] = 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, Ar-PMB), 5.66 (ddd, $J = 15.4, 7.6, 1.0$ Hz, 1 H, 15-H), 5.50 (dbr, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 7-H), 5.44 (ddd, $J = 15.4, 7.3, 1.1$ Hz, 1 H, 16-H), 4.60 (td, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1 H, 17-H), 4.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, PMB- CH_a), 4.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 18-H), 4.49 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, PMB- CH_b), 3.82 (ddd, $J = 7.3, 5.9, 4.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, 9-H), 3.38-3.34 (m, 1 H, 5-H), 3.34 (s, 3 H, Me-Ester), 3.31 (s, 3 H, PMB-OMe), 3.28 (s, 3 H, 20- H_3), 2.82 (dq, $J = 9.1, 6.8, 4.2$ Hz, 1 H, 6-H), 2.47 (dd, $J = 15.2, 7.3$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.40 (dd, $J = 15.2, 4.2$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.21-2.13 (m, 1 H, 4-H), 2.06-1.97 (m, 1 H, 14-H), 1.75-1.72 (m, 1 H, 11- H_a), 1.74 (s, 3 H, Acetonid), 1.70-1.65 (m, 1 H, 10-H), 1.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 3 H, 23- H_3), 1.41 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.35-1.16 (m, 5 H, 11- H_b , 12- H_2),

13-H₂), 1.27 (s, 3 H, Acetonid), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, 21-H₃), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H, 24-H₃), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 22-H₃), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 25-H₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁶⁵

Allylische Azide (*S*)-121a und (*R*)-121b



Eine Lösung von Alkohol (*R*)-**34b** (231 mg, 321 μmol, 1.00 Äq.) und PPh₃ (211 mg, 803 μmol, 2.50 Äq.) in trockenem THF (5.3 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit DEAD (134 mg, 771 μmol, 2.40 Äq.) versetzt. Es wurde 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend DPPA (212 mg, 771 μmol, 2.40 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/EtOAc 9/1 → 6/1). Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und anschließend einer HPLC-Reinigung unterzogen (Laufzeit 100 min; H₂O/CH₃CN = 17/83 für 100 min, (*R*)-**121b** $t_r = 54.6$ min, (*S*)-**121a** $t_r = 56.8$ min), um die allylischen Azide (*S*)-**121a** und (*R*)-**121b** (insgesamt 188 mg, 253 μmol, 79 %, *dr* = 5.0:1 [(*S*):(*R*)]) als farblose Öle zu erhalten.

Das Diastereomerenverhältnis wurde durch ¹H-NMR spektroskopische Analyse nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel bestimmt.

Azid (*S*)-**121a**:

DC $R_f = 0.65$ (PE/EtOAc 3/1);

$[\alpha]_D^{24} = -21.3^\circ$ ($c = 2.21$, CH₂Cl₂);

HRMS (ESI): m/z für C₄₁H₆₅N₃O₉Na [M+Na]⁺: ber.: 766.4619, gef.: 766.4617.

Azid (*R*)-**121b**:

DC $R_f = 0.64$ (PE/EtOAc 3/1);

$[\alpha]_D^{25} = -27.4^\circ$ ($c = 0.70$, CH₂Cl₂);

HRMS (ESI): m/z für C₄₁H₆₅N₃O₉Na [M+Na]⁺: ber.: 766.4619, gef.: 766.4617.

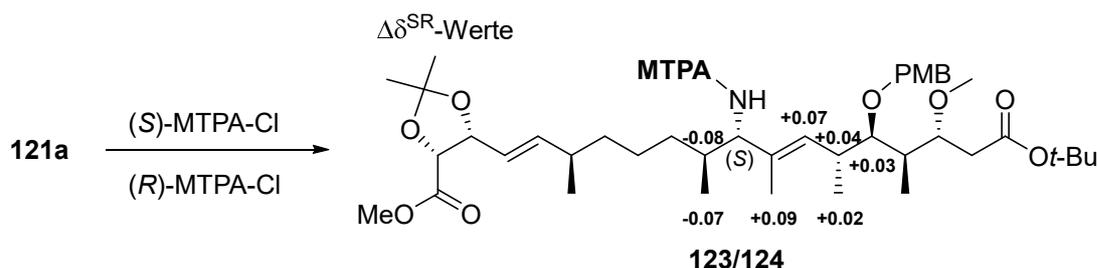
Die NMR-spektroskopischen Daten befinden sich auf den nachfolgenden Seiten.

Azid (*S*)-**121a**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
171.27	1	s	-	-	-
170.12	19	s	-	-	-
159.69	Ar-PMB	s	-	-	-
141.64	15	d	5.64	ddd	15.5, 7.7, 0.6
135.09	8	s	-	-	-
131.95	Ar-PMB	s	-	-	-
131.76	7	d	5.54	dd	9.8, 0.9
129.16 (2C)	Ar-PMB	d	7.32	d, 2H	8.6
123.49	16	d	5.46	ddd	15.5, 7.3, 0.8
114.11 (2C)	Ar-PMB	d	6.84	d, 2H	8.6
111.20	Acetonid	s	-	-	-
83.52	5	d	3.37-3.33	m	-
79.98	3	d	3.76	td	6.9, 4.2
79.94	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.28	17	d	4.61	td	7.3, 0.6
78.51	18	d	4.52	d	7.3
77.06	9	d	3.30	d	7.3
74.71	PMB-CH ₂	t	4.55 (H _a) 4.46 (H _b)	d d	10.8 10.8
56.79	20-OMe	q	3.27	s, 3H	-
54.82	PMB-OMe	q	3.31	s, 3H	-
51.03	Me-Ester	q	3.34	s, 3H	-
39.86	4	d	2.11-2.05	m	-
37.87	2	t	2.46 (H _a) 2.39 (H _b)	dd dd	15.4, 6.9 15.4, 4.2
37.27	13	t	1.25-1.18	m, 2H	-
36.82	6	d	2.76	m _c	-
36.73	14	d	2.06-1.95	m	-
34.68	10	d	1.52-1.46	m	-
33.56	11	t	1.67-1.62 (H _a) 0.97-0.92 (H _b)	m m	- -
28.17	<i>tert</i> -Butyl	q	1.42	s, 9H	-
27.39	Acetonid	q	1.73	s, 3H	-
25.90	Acetonid	q	1.27	s, 3H	-
24.64	12	t	1.18-1.12 (H _a) 1.04-0.99 (H _b)	m m	- -
20.66	25-Me	q	0.91	d, 3H	6.7
19.36	22-Me	q	1.08	d, 3H	6.9
16.64	24-Me	q	0.67	d, 3H	6.7
11.75	23-Me	q	1.60	d, 3H	0.9
10.48	21-Me	q	1.08	d, 3H	6.9

Azid (*R*)-**121b**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
171.30	1	s	-	-	-
170.08	19	s	-	-	-
159.76	Ar-PMB	s	-	-	-
141.52	15	d	5.63	ddd	15.4, 7.6, 0.5
133.55	7	d	5.54	d _{br}	9.2
132.62	8	s	-	-	-
131.77	Ar-PMB	s	-	-	-
129.47 (2C)	Ar-PMB	d	7.39	d, 2H	8.6
123.50	16	d	5.44	ddd	15.4, 7.3, 0.6
114.14 (2C)	Ar-PMB	d	6.86	d, 2H	8.6
111.23	Acetonid	s	-	-	-
83.69	5	d	3.36-3.33	m	-
79.98	3	d	3.83	ddd	7.4, 6.1, 4.0
79.83	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.21	17	d	4.63-4.60	m	-
78.50	18	d	4.52	d	7.0
77.25	9	d	3.29	d	9.5
75.10	PMB-CH ₂	t	4.60 (H _a) 4.50 (H _b)	d d	10.6 10.6
56.92	20-OMe	q	3.35	s, 3H	-
54.82	PMB-OMe	q	3.32	s, 3H	-
51.01	Me-Ester	q	3.34	s, 3H	-
39.84	4	d	2.19	m _c	-
37.93	2	t	2.50 (H _a) 2.40 (H _b)	dd dd	15.3, 7.4 15.3, 4.0
37.20	13	t	1.19-1.14 (H _a) 1.10-1.05 (H _b)	m m	- -
36.75	14	d	2.03-1.95	m	-
36.67	6	d	2.77	m _c	-
34.98	10	d	1.55-1.47	m	-
33.51	11	t	1.19-1.14 (H _a) 0.85-0.77 (H _b)	m m	- -
28.19	<i>tert</i> -Butyl	q	1.43	s, 9H	-
27.38	Acetonid	q	1.74	s, 3H	-
25.89	Acetonid	q	1.27	s, 3H	-
24.37	12	t	1.19-1.14 (H _a) 1.10-1.05 (H _b)	m m	- -
20.50	25-Me	q	0.89	d, 3H	6.8
18.49	22-Me	q	1.00	d, 3H	6.8
16.57	24-Me	q	0.94	d, 3H	6.5
12.21	23-Me	q	1.64	d, 3H	1.0
10.65	21-Me	q	1.12	d, 3H	6.9

Mosher Amide (*R*)-123 und (*S*)-124**(*R*)-MTPA-Amid 123**

Eine Lösung von Azid (*S*)-**121a** (22.1 mg, 29.7 μmol , 1.00 Äq.) in THF/H₂O (1/1, 1 mL) wurde tropfenweise mit PMe₃ (149 μL , 1 M in Toluol, 5.00 Äq.) versetzt und das Reaktionsgemisch wurde 2.5 h bei 45 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Benzol (4 x 1 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar).

Ein Viertel des Rohprodukts (~7.42 μmol , 1.00 Äq.) wurde in trockenem CH₂Cl₂ (0.3 mL) gelöst und nacheinander mit Et₃N (1.95 mg, 19.3 μmol , 2.60 Äq.), DMAP (0.05 mg, 371 nmol, 0.05 Äq.) und (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (2.44 mg, 9.65 μmol , 1.30 Äq.) versetzt und es wurde 3.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/ EtOAc 5/1), um (*R*)-MTPA-Amid **123** (4.1 mg, 4.39 μmol , 59 % bezogen auf 7.42 μmol) als farbloses Öl zu erhalten.

DC R_f = 0.46 (PE/EtOAc 3/1);

HRMS (ESI): m/z für C₅₁H₇₄F₃NO₁₁Na [M+Na]⁺: ber.: 956.5112, gef.: 956.5113.

(*S*)-MTPA-Amid 124

Eine Lösung von Azid (*S*)-**121a** (22.1 mg, 29.7 μmol , 1.00 Äq.) in THF/H₂O (1/1, 1 mL) wurde tropfenweise mit PMe₃ (149 μL , 1 M in Toluol, 5.00 Äq.) versetzt und das Reaktionsgemisch wurde 2.5 h bei 45 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Benzol (4 x 1 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar).

Ein Viertel des Rohprodukts (~7.42 μmol , 1.00 Äq.) wurde in trockenem CH₂Cl₂ (0.3 mL) gelöst und nacheinander mit Et₃N (1.95 mg, 19.3 μmol , 2.60 Äq.), DMAP (0.05 mg, 371 nmol, 0.05 Äq.) und (*R*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (2.44 mg, 9.65 μmol , 1.30 Äq.) versetzt und es wurde 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, PE/ EtOAc 5/1), um (*S*)-MTPA-Amid **124** (4.60 mg, 4.92 μmol , 67 % bezogen auf 7.42 μmol) als farbloses Öl zu erhalten.

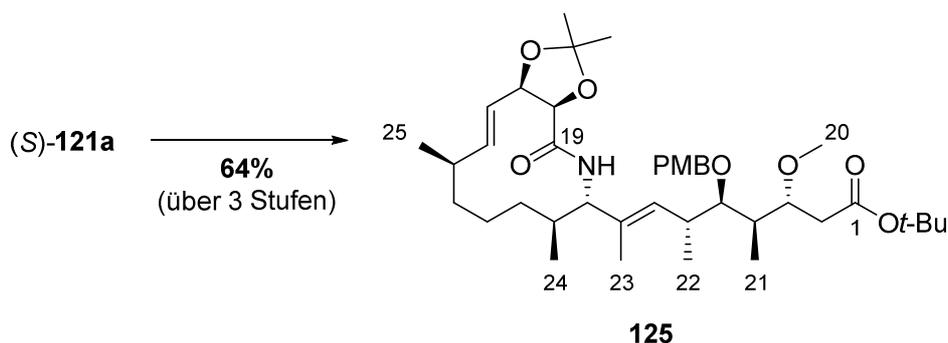
DC R_f = 0.45 (PE/EtOAc 3/1);

HRMS (ESI): m/z für $C_{51}H_{74}F_3NO_{11}Na$ $[M+Na]^+$: ber.: 956.5112, gef.: 956.5111.

Ausgewählte 1H -NMR-Daten, die für die Bestimmung der absoluten Konfiguration an C9 verwendet wurden:

CDCl ₃	(<i>R</i>)-MTPA-Amid 123	(<i>S</i>)-MTPA-Amid 124	$\Delta\delta^{SR}$
#	δ_H [ppm]	δ_H [ppm]	
C5	3.29	3.32	+0.03
C6	2.64	2.68	+0.04
C7	5.41	5.48	+0.07
C22	0.95	0.97	+0.02
C23	1.54	1.63	+0.09
C10	1.70	1.62	-0.08
C24	0.86	0.79	-0.07

Lactam **125**



Eine Lösung von Azid (*S*)-**121a** (100 mg, 134 μ mol, 1.00 Äq.) in THF/H₂O (1/1, 5 mL) wurde tropfenweise mit PMe_3 (672 μ L, 1 M in Toluol, 5.00 Äq.) versetzt und das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 45 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit Benzol (5 x 2 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar).

Das Rohprodukt wurde in THF (5.4 mL) gelöst, mit einer wässr. 1 M LiOH-Lsg. (480 μ L) und H₂O (540 μ L) versetzt und es wurde 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und es wurden eine wässr. 1 M HCl-Lsg. (730 μ L) und eine ges. wässr. NH₄Cl-Lsg. (2 mL) hinzugegeben und mit EtOAc (4 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (5 x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Benzol (2 x 1 mL) azeotrop destilliert (40 °C, 100 mbar) und die *seco*-Säure wurde direkt in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Ein Fünftel des Rohprodukts (~26.9 μmol , 1.00 Äq.) wurde mit HOBt (17.2 mg, 134 μmol , 5.00 Äq.) in trockenem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (5/1, 25 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von EDCl.HCl (24.4 mg, 134 μmol , 5.00 Äq.) in trockenem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (5/1, 1 mL) tropfenweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 0 °C gerührt, auf RT erwärmt und weitere 16 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (10 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden nacheinander mit einer wässr. 1 M HCl-Lsg. (10 mL), einer ges. wässr. NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) und einer ges. wässr. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , PE/EtOAc 4/1 \rightarrow 3/1), um das Lactam **125** (11.9 mg, 17.3 μmol , 64 % über 3 Stufen, bezogen auf 26.9 μmol) als farblosen Feststoff zu erhalten.

DC $R_f = 0.17$ (PE/EtOAc 4/1);

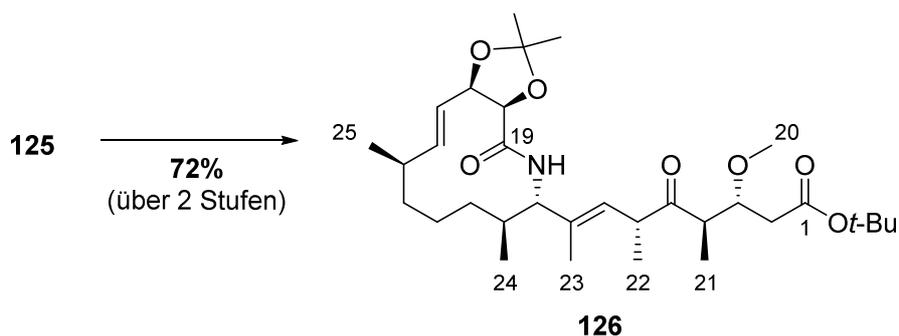
$[\alpha]_D^{23} = -34.9^\circ$ ($c = 0.35$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{NO}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 708.4451, gef.: 708.4457.

Lactam **125**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	J [Hz]
171.51	1	s	-	-	-
167.89	19	s	-	-	-
159.64	Ar-PMB	s	-	-	-
136.16	8	s	-	-	-
135.42	15	d	5.85	ddd	15.3, 9.9, 1.6
131.88	Ar-PMB	s	-	-	-
130.16	7	d	5.53	dd	9.4, 1.1
129.31 (2C)	Ar-PMB	d	7.32	d, 2H	8.7
123.24	16	d	5.44	dd	15.3, 3.8
114.08 (2C)	Ar-PMB	d	6.83	d, 2H	8.7
110.50	Acetonid	s	-	-	-
83.65	5	d	3.32-3.29	m	-
79.99/79.98*	3	d	3.77	ddd	7.6, 6.0, 3.9
79.99/79.98*	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.79	18	d	3.98	d	6.9
77.35	17	d	4.62	ddd	6.9, 3.8, 1.6
74.43	PMB-CH ₂	t	4.53 (H _a) 4.44 (H _b)	d d	10.9 10.9
61.23	9	d	3.86	m _c	-
56.96	20-OMe	q	3.30	s, 3H	-
54.78	PMB-OMe	q	3.30	s, 3H	-
39.30	4	d	2.14-2.06	m	-
37.89	2	t	2.46 (H _a) 2.37 (H _b)	dd dd	15.2, 7.6 15.2, 3.9
37.30	14	d	2.25-2.18	m	-
36.18	6	d	2.76	dqd	9.4, 6.9, 4.0
34.99	13	t	1.38-1.30 (H _a) 1.25-1.18 (H _b)	m m	- -
32.89	10	d	2.18-2.13	m	-
30.91	11	t	1.38-1.30 (H _a) 1.25-1.18 (H _b)	m m	- -
28.16	<i>tert</i> -Butyl	q	1.41	s, 9H	-
27.14	Acetonid	q	1.80	s, 3H	-
25.58	Acetonid	q	1.27	s, 3H	-
22.06	25-Me	q	0.99	d, 3H	6.6
20.52	12	t	1.38-1.30 (H _a) 1.25-1.18 (H _b)	m m	- -
17.91	22-Me	q	0.98	d, 3H	6.9
17.76	24-Me	q	0.84	d, 3H	6.8
14.95	23-Me	q	1.80	d, 3H	1.1
10.59	21-Me	q	1.09	d, 3H	7.0
-	NH	-	5.19	d _{br}	7.3

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig.

Keton **126**

PMB-Alkohol **125** (7.40 mg, 10.8 μmol , 1.00 Äq.) wurde zunächst mit DDQ (4.90 mg, 21.6 μmol , 2.00 Äq.) und anschließend mit DMP (32.0 mg, 75.5 μmol , 7.00 Äq.) und NaHCO_3 (18.1 mg, 216 μmol , 20.0 Äq.) gemäß **AAV6** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 100 % \rightarrow PE/EtOAc 5/2), um Keton **126** (4.40 mg, 7.80 μmol , 72 % über 2 Stufen) als farbloses Öl zu erhalten.

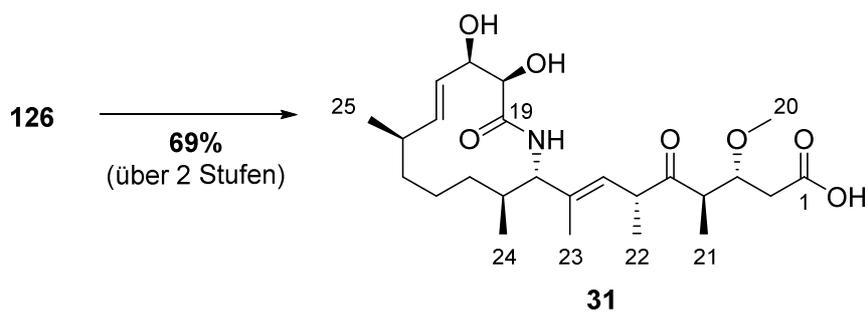
DC $R_f = 0.33$ (PE/EtOAc 2/1);

$[\alpha]_D^{27} = -174.0^\circ$ ($c = 0.44$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 586.3720, gef.: 586.3718.

Keton **126**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	J [Hz]
212.23	5	s	-	-	-
170.50	1	s	-	-	-
168.06	19	s	-	-	-
138.63	8	s	-	-	-
135.38	15	d	5.83	ddd	15.3, 9.9, 1.7
127.32	7	d	5.18	dd	10.1, 1.1
123.38	16	d	5.47	dd	15.3, 3.7
110.37	Acetonid	s	-	-	-
80.71	3	d	3.89	ddd	8.0, 6.6, 4.2
80.15	<i>tert</i> -Butyl	s	-	-	-
79.68	18	d	4.04	d	7.1
77.24	17	d	4.62	ddd	7.1, 3.7, 1.7
62.51	9	d	3.86	m _c	-
57.90	20-OMe	q	3.20	s, 3H	-
47.88	4	d	3.03	dq	8.0, 6.9
47.60	6	d	3.53	dq	10.1, 6.7
37.83	2	t	2.42 (H _a)	dd	15.4, 4.2
			2.28 (H _b)	dd	15.4, 6.6
37.62	14	d	2.27-2.15	m	-
34.97	13	t	1.35-1.30 (H _a)	m	-
			1.21-1.13 (H _b)	m	-
32.31	10	d	2.27-2.15	m	-
31.02	11	t	1.35-1.30 (H _a)	m	-
			1.21-1.13 (H _b)	m	-
28.12	<i>tert</i> -Butyl	q	1.38	s, 9H	-
27.10	Acetonid	q	1.74	s, 3H	-
25.30	Acetonid	q	1.25	s, 3H	-
22.10	25-Me	q	0.99	d, 3H	6.6
21.02	12	t	1.35-1.30 (H _a)	m	-
			1.21-1.13 (H _b)	m	-
17.61	24-Me	q	0.78	d, 3H	6.9
15.95	22-Me	q	1.15	d, 3H	6.7
13.82	23-Me	q	1.75	d, 3H	1.1
12.89	21-Me	q	0.96	d, 3H	6.9
-	NH	-	5.27	d _{br}	6.1

Carolactam (31)

tert-Butylester **126** (4.4 mg, 7.80 μmol , 1.00 Äq.) wurde zunächst mit 2,6-Lutidin (16.7 mg, 156 μmol , 20.0 Äq.) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (20.6 mg, 78.0 μmol , 10.0 Äq.) und anschließend mit HF (100 μL , 70 wt% in Pyridin) in CH_3CN (0.3 mL, HPLC-Qualität) gemäß **AAV7** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde direkt einer semipräparativen HPLC-Reinigung unterzogen (Laufzeit 80 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 75/25$ für 4 min, dann $75/25 \rightarrow 30/70$ in 70 min, $t_r = 34$ min). Carolactam (**31**) (2.5 mg, 5.35 μmol , 69 % über 2 Stufen) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC $R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1);

$[\alpha]_D^{23} = -164.4^\circ$ ($c = 0.26$, CH_2Cl_2);

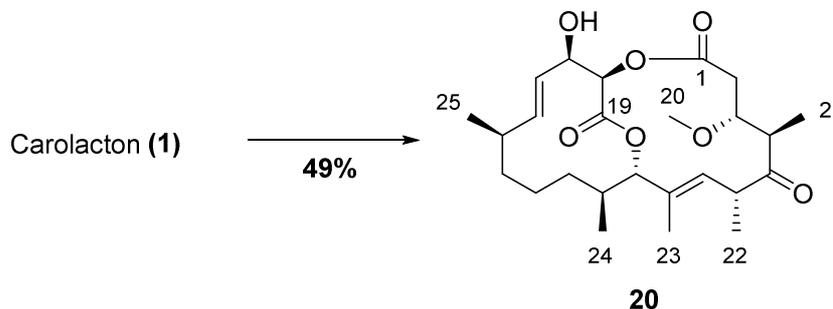
HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 490.2781, gef.: 490.2780.

Carolactam (**31**):¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77.16 ppm):

δ_c [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
214.28	5	s	-	-	-
173.52	1	s	-	-	-
171.23	19	s	-	-	-
137.18	8	s	-	-	-
136.10	15	d	5.54	dd	15.2, 9.7
126.69	7	d	5.29	d _{br}	10.1
125.60	16	d	5.46	d	15.2
80.46	3	d	3.66	dt	9.0, 4.5
73.49	18	d	4.11	s _{br}	7.1
73.33	17	d	4.45	s _{br}	-
58.78	9	d	4.03	m _c	-
57.78	20-OMe	q	3.31	s, 3H	-
47.54	6	d	3.44	dq	10.1, 6.9
46.14	4	d	3.15	dq	9.0, 6.8
36.05	14	d	2.34-2.26	m	-
35.13	13	t	1.43-1.35 (H _a)	m	-
			1.35-1.28 (H _b)	m	-
34.69	2	t	2.73 (H _a)	dd	15.0, 4.5
			2.41 (H _b)	dd	15.0, 4.5
33.26	10	d	1.96-1.88	m	-
29.63	11	t	1.68-1.58 (H _a)	m	-
			1.10-1.04 (H _b)	m	-
22.11	25-Me	q	0.98	d, 3H	6.6
19.34	12	t	1.28-1.22 (H _a)	m	-
			1.10-1.04 (H _b)	m	-
16.71	24-Me	q	0.85	d, 3H	6.7
16.04	22-Me	q	1.13	d, 3H	6.8
14.90	23-Me	q	1.69	s _{br}	-
13.28	21-Me	q	0.96	d, 3H	6.9
-	NH	-	5.82	s _{br}	-

8.11. Verbindungen durch Semisynthese

Bizyklus 20

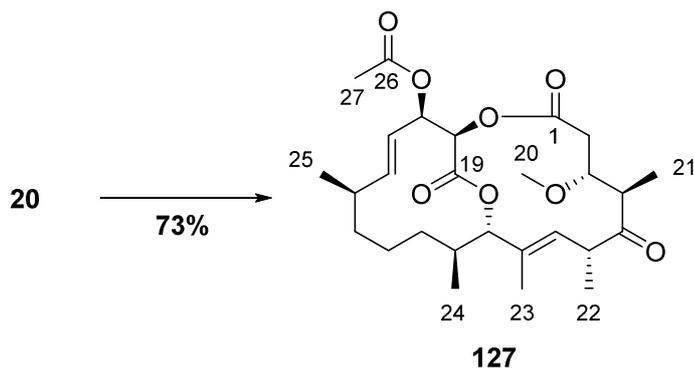


Eine Lösung von Carolacton (**1**) (8.5 mg, 18.1 μmol , 1.00 $\text{\AA}q.$) in trockenem CH_2Cl_2 (0.9 mL) wurde auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und nacheinander mit DMAP (0.4 mg, 3.27 μmol , 0.18 $\text{\AA}q.$), einer Lösung von *p*-Brombenzoylchlorid (4.0 mg, 18.1 μmol , 1.00 $\text{\AA}q.$) in trockenem CH_2Cl_2 (0.9 mL) und Et_3N (7.5 μL , 54.4 μmol , 3.00 $\text{\AA}q.$) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Eine ges. wässr. NH_4Cl -Lsg. (1 mL) wurde hinzugefügt und es wurde auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit einer ges. wässr. NaCl -Lsg. (1 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit CH_2Cl_2 (3 x 1 mL) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde einer semipräparativen HPLC-Reinigung unterzogen (Laufzeit 80 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 60/40$ für 4 min, dann $60/40 \rightarrow 0/100$ in 70 min, $t_r = 53$ min; die Massendetektion erfolgte im positiven Ionisierungsmodus). Der Bizyklus **20** (4.0 mg, 8.88 μmol , 49 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H} = 7.16$ ppm): δ [ppm] = 5.62 (s_{br}, 1 H, 18-H), 5.59 (ddd, $J = 15.3, 9.8, 1.9$ Hz, 1 H, 15-H), 5.45 (dq, $J = 9.4, 1.5$ Hz, 1 H, 7-H), 5.10 (dd, $J = 15.3, 2.6$ Hz, 1 H, 16-H), 4.90 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H, 9-H), 4.52 (ddd, $J = 9.8, 4.7, 2.6$ Hz, 1 H, 17-H), 4.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H, OH), 3.31 (dq, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 1 H, 6-H), 3.29 (s_{br}, 1 H, 3-H), 3.09 (dq, $J = 9.7, 6.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.02 (s, 3 H, 20-OMe), 2.49 (dd, $J = 12.5, 5.3$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.14 (m_c, 1 H, 14-H), 1.95-1.87 (m, 1 H, 10-H), 1.84 (dd, $J = 12.5, 1.4$ Hz, 1 H, 2-H_b), 1.74-1.65 (m, 1 H, 11-H_a), 1.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 3 H, 22-H₃), 1.24-1.12 (m, 2 H, 13-H₂), 1.12-1.04 (m, 1 H, 12-H_a), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 22-H₃), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 21-H₃), 0.95-0.87 (m, 1 H, 12-H_b), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, 25-H₃), 0.78-0.69 (m, 1 H, 11-H_b), 0.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 24-H₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein.⁴⁸

Acetylierter Bizyklus 127



Zu einer Lösung von Bizyklus **20** (3.9 mg, 8.66 μmol , 1.00 \AA q.) in trockenem CH_2Cl_2 (1.2 mL) wurden nacheinander Et_3N (30 μL , 216 μmol , 25.0 \AA q.), DMAP (0.1 mg, 0.82 μmol , 0.10 \AA q.) und frisch destilliertes Ac_2O (13.6 μL , 144 μmol , 16.6 \AA q.) gegeben und es wurde 15 h bei RT und anschließend 6 h bei 35 $^\circ\text{C}$ gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde einer semipräparativen HPLC-Reinigung unterzogen (Laufzeit 80 min; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 60/40$ für 4 min, dann $60/40 \rightarrow 0/100$ in 70 min, $t_r = 56$ min; die Massendetektion erfolgte im positiven Ionisierungsmodus). Der acetylierte Bizyklus **127** (3.1 mg, 6.29 μmol , 73 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC $R_f = 0.55$ (PE/EtOAc 2/1);

$[\alpha]_D^{21} = -50.0^\circ$ ($c = 0.31$, CH_2Cl_2);

HRMS (ESI): m/z für $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: ber.: 515.2621, gef.: 515.2621.

Acetylierter Bicyklus **127**:¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, C₆D₅H = 7.16 ppm); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆, C₆D₆ = 128.06 ppm):

δ_C [ppm]	#	Mult.	δ_H [ppm]	Mult.	<i>J</i> [Hz]
211.41	5	s	-	-	-
171.84	1	s	-	-	-
169.43	26	s	-	-	-
164.30	19	s	-	-	-
140.26	8	s	-	-	-
136.82	15	d	5.55	ddd	15.4, 10.0, 1.9
126.19	7	d	5.48	dq	9.6, 1.3
123.46	16	d	5.09	dd	15.4, 3.1
81.35	3	d	3.42	S _{br}	-
78.64	9	d	4.81	d	11.1
73.64	18	d	5.67	S _{br}	-
70.47	17	d	5.95	td	3.1, 1.9
57.13	20-OMe	q	3.06	s	-
48.43	6	d	3.34	dq	9.6, 7.1
44.11	4	d	2.95	m _c	-
37.94	10	d	1.99-1.92	m	-
35.92	14	d	2.12	m _c	-
35.37	13	t	1.26-1.16	m, 2H	-
33.75	2	t	2.46 (H _a)	dd	13.1, 5.6
			1.92-1.88 (H _b)	m	-
30.14	11	t	1.76 (H _a)	tt	13.1, 3.9
			0.81-0.73 (H _b)	m	-
22.45	25-Me	q	0.88	d, 3H	6.6
20.63	27-Me	q	1.83	s, 3H	-
18.66/18.69*	23-Me	q	1.66	d, 3H	1.3
18.66/18.69*	12	t	1.15-1.09 (H _a)	m	-
			1.00-0.94 (H _b)	m	-
17.96	22-Me	q	1.02	d, 3H	7.1
15.45	24-Me	q	0.73	d, 3H	7.1
14.81	21-Me	q	0.97	d, 3H	6.8

*Zuordnung der ¹³C-Signale nicht eindeutig

9. Anhang

9.1. Molecular Modeling

10,14-Bis(desmethyl)-Carolacton (29)

```
Final report; processing .tmp file:
2783 unique conformations found so far
2691 minimized with good convergence
Found      2 confs within 1.00 kcal/mol ( 4.18 kJ/mol) of glob. min.
Found      6 confs within 2.00 kcal/mol ( 8.37 kJ/mol) of glob. min.
Found     25 confs within 3.00 kcal/mol (12.55 kJ/mol) of glob. min.
Found    167 confs within 5.00 kcal/mol (20.92 kJ/mol) of glob. min.
Found   2783 confs within 10.00 kcal/mol (41.84 kJ/mol) of glob. min.
Global minimum E =   -50.19 found 168 times.
21000 steps performed so far, out of 21000
E of low-energy structures above global min [kJ/mol], and no. times found:
  E:  0.00  3.35  4.66  5.84  7.88  7.92  9.75  9.80 10.17 10.57 10.61 10.82
  No.: 168   72   56   32  104  144   40   48   64  120   56   56
```

Angegeben sind die energetischen Minima der ersten fünf berechneten Konformationen:

```
Input structure with title on the next line is given SerNo:      1
ja310a
Auto summary for input structure      1:
Total number of structures processed =      21000
Conformations with poor convergence marked with a *
Conformation      1 (   -50.18622      kJ/mol) was found 168 times
Conformation      2 (   -46.83147      kJ/mol) was found  72 times
Conformation      3 (   -45.52909      kJ/mol) was found  56 times
Conformation      4 (   -44.35023      kJ/mol) was found  32 times
Conformation      5 (   -42.31055      kJ/mol) was found 104 times
```

Die energieminierte, energetisch günstigste Konformation **29-1** (-50.18622 kJ/mol) aus Abbildung 22 ist im mol2-Dateiformat angegeben:

```
@<TRIPOS>MOLECULE
ja310a
67  67  1
SMALL
USER_CHARGES

@<TRIPOS>ATOM
  1 C1      -3.1802   -1.4513   -0.1852 C.3      1 UNK      -0.1200
  2 C2      -2.3530   -2.7423   -0.3584 C.3      1 UNK      -0.1200
  3 C3      -1.4564   -2.7852   -1.6124 C.3      1 UNK      -0.1200
  4 C4      -2.2255   -2.6284   -2.9388 C.3      1 UNK      -0.1200
  5 C5      -2.3502   -0.1869   -0.3133 C.2      1 UNK      -0.1150
  6 C6      -1.3307   -2.5435   -4.1916 C.3      1 UNK      -0.1200
  7 C7      -0.2779   -1.4166   -4.1575 C.3      1 UNK       0.2890
  8 O8      -0.8850   -0.1941   -3.7505 O.3      1 UNK     -0.3300
  9 C9      -0.1379    0.7656   -3.1736 C.2      1 UNK       0.5100
 10 C10     -0.9481    2.0365   -2.8460 C.3      1 UNK       0.2050
 11 C11     -1.7049    1.9962   -1.4887 C.3      1 UNK       0.2050
 12 C12     -2.5344    0.7377   -1.2745 C.2      1 UNK     -0.1150
 13 C13      0.4316   -1.2620   -5.4994 C.2      1 UNK     -0.0690
 14 C14     -0.0765   -0.4791   -6.4754 C.2      1 UNK     -0.1150
 15 C15      0.5462   -0.1392   -7.8209 C.3      1 UNK     -0.0600
 16 C16      0.5590    1.3908   -7.9667 C.2      1 UNK       0.4700
```

17	C17	1.9031	2.1385	-7.9887	C.3	1	UNK	-0.0600
18	C18	2.6181	2.2171	-6.6112	C.3	1	UNK	0.1700
19	C19	1.7707	2.8384	-5.4655	C.3	1	UNK	-0.1200
20	C20	1.4677	4.3317	-5.6274	C.2	1	UNK	0.5200
21	O21	-0.4990	2.0166	-8.0474	O.2	1	UNK	-0.4700
22	C22	-0.2333	-0.8013	-8.9688	C.3	1	UNK	-0.1800
23	C23	2.8295	1.6248	-9.1076	C.3	1	UNK	-0.1800
24	O24	1.9088	5.0184	-6.5460	O.2	1	UNK	-0.4400
25	O25	0.6724	4.8084	-4.6281	O.3	1	UNK	-0.5300
26	C26	1.7394	-2.0282	-5.6011	C.3	1	UNK	-0.1800
27	O27	-0.0787	3.1491	-2.7191	O.3	1	UNK	-0.6830
28	O28	-0.7791	2.2129	-0.4261	O.3	1	UNK	-0.6830
29	O29	1.0728	0.6935	-2.9465	O.2	1	UNK	-0.4300
30	O30	3.0463	0.9000	-6.2680	O.3	1	UNK	-0.4000
31	C31	4.1585	0.8389	-5.3853	C.3	1	UNK	0.1100
32	H32	-3.9951	-1.4315	-0.9098	H	1	UNK	0.0600
33	H33	-3.6552	-1.4528	0.7967	H	1	UNK	0.0600
34	H34	-1.7199	-2.8737	0.5203	H	1	UNK	0.0600
35	H35	-3.0281	-3.5992	-0.3650	H	1	UNK	0.0600
36	H36	-0.9093	-3.7288	-1.6259	H	1	UNK	0.0600
37	H37	-0.6977	-2.0083	-1.5196	H	1	UNK	0.0600
38	H38	-2.9192	-3.4622	-3.0518	H	1	UNK	0.0600
39	H39	-2.8460	-1.7341	-2.9065	H	1	UNK	0.0600
40	H40	-1.5494	-0.0750	0.4039	H	1	UNK	0.1150
41	H41	-1.9743	-2.4047	-5.0613	H	1	UNK	0.0600
42	H42	-0.8253	-3.4977	-4.3439	H	1	UNK	0.0600
43	H43	0.4764	-1.6860	-3.4161	H	1	UNK	0.0300
44	H44	-1.6477	2.2078	-3.6652	H	1	UNK	0.0600
45	H45	-2.4074	2.8315	-1.4705	H	1	UNK	0.0600
46	H46	-3.3287	0.5875	-1.9926	H	1	UNK	0.1150
47	H47	-1.0317	-0.0032	-6.2990	H	1	UNK	0.1150
48	H48	1.5764	-0.4832	-7.8524	H	1	UNK	0.0600
49	H49	1.6406	3.1585	-8.2698	H	1	UNK	0.0600
50	H50	3.5055	2.8373	-6.7545	H	1	UNK	0.0300
51	H51	0.8305	2.3015	-5.3624	H	1	UNK	0.0600
52	H52	2.2883	2.7308	-4.5139	H	1	UNK	0.0600
53	H53	-1.2778	-0.4863	-8.9795	H	1	UNK	0.0600
54	H54	0.2000	-0.5460	-9.9364	H	1	UNK	0.0600
55	H55	-0.2140	-1.8872	-8.8759	H	1	UNK	0.0600
56	H56	2.2954	1.5236	-10.0531	H	1	UNK	0.0600
57	H57	3.2637	0.6553	-8.8626	H	1	UNK	0.0600
58	H58	3.6536	2.3190	-9.2713	H	1	UNK	0.0600
59	H59	0.4260	4.1554	-3.9641	H	1	UNK	0.4500
60	H60	2.4506	-1.6380	-4.8729	H	1	UNK	0.0600
61	H61	1.5729	-3.0821	-5.3782	H	1	UNK	0.0600
62	H62	2.2023	-1.9725	-6.5837	H	1	UNK	0.0600
63	H63	0.2271	3.0306	-1.8168	H	1	UNK	0.4180
64	H64	-1.2699	2.3058	0.3799	H	1	UNK	0.4180
65	H65	4.4527	-0.2014	-5.2481	H	1	UNK	0.0300
66	H66	5.0187	1.3732	-5.7905	H	1	UNK	0.0300
67	H67	3.9251	1.2434	-4.4009	H	1	UNK	0.0300

@<TRIPOS>BOND

1	1	2	1
2	1	5	1
3	1	32	1
4	1	33	1
5	2	3	1
6	2	34	1
7	2	35	1
8	3	4	1
9	3	36	1
10	3	37	1
11	4	6	1
12	4	38	1
13	4	39	1
14	5	12	2
15	5	40	1
16	6	7	1
17	6	41	1

```

18  6  42  1
19  7   8  1
20  7  13  1
21  7  43  1
22  8   9  1
23  9  10  1
24  9  29  2
25 10  11  1
26 10  27  1
27 10  44  1
28 11  12  1
29 11  28  1
30 11  45  1
31 12  46  1
32 13  14  2
33 13  26  1
34 14  15  1
35 14  47  1
36 15  16  1
37 15  22  1
38 15  48  1
39 16  17  1
40 16  21  2
41 17  18  1
42 17  23  1
43 17  49  1
44 18  19  1
45 18  30  1
46 18  50  1
47 19  20  1
48 19  51  1
49 19  52  1
50 20  24  2
51 20  25  1
52 22  53  1
53 22  54  1
54 22  55  1
55 23  56  1
56 23  57  1
57 23  58  1
58 25  59  1
59 26  60  1
60 26  61  1
61 26  62  1
62 27  63  1
63 28  64  1
64 30  31  1
65 31  65  1
66 31  66  1
67 31  67  1
@<TRIPOS>SUBSTRUCTURE
  1 UNK          1 GROUP          0      ****      0 ROOT

```

Die energieminierte, energetisch nächst günstigere Konformation **29-2** (-46.83147 kJ/mol) aus Abbildung 22 ist im mol2-Dateiformat angegeben:

```

@<TRIPOS>MOLECULE
ja310a
67  67  1
SMALL
USER_CHARGES

@<TRIPOS>ATOM
  1 C1          -3.7321   -0.4276   -1.5797 C.3          1 UNK          -0.1200
  2 C2          -3.8258   -1.7962   -2.2888 C.3          1 UNK          -0.1200
  3 C3          -2.7315   -2.8251   -1.9246 C.3          1 UNK          -0.1200

```

4	C4	-1.2821	-2.4138	-2.2408	C.3	1	UNK	-0.1200
5	C5	-2.7842	0.5354	-2.2696	C.2	1	UNK	-0.1150
6	C6	-0.9769	-2.2325	-3.7426	C.3	1	UNK	-0.1200
7	C7	0.3873	-1.5651	-4.0197	C.3	1	UNK	0.2890
8	O8	0.3162	-0.2083	-3.6075	O.3	1	UNK	-0.3300
9	C9	0.9349	0.2291	-2.5067	C.2	1	UNK	0.5100
10	C10	0.6518	1.7116	-2.2206	C.3	1	UNK	0.2050
11	C11	-0.8286	2.1314	-2.3988	C.3	1	UNK	0.2050
12	C12	-1.8173	1.2430	-1.6597	C.2	1	UNK	-0.1150
13	C13	0.7450	-1.5995	-5.4981	C.2	1	UNK	-0.0690
14	C14	0.1055	-0.7998	-6.3774	C.2	1	UNK	-0.1150
15	C15	0.3609	-0.6490	-7.8683	C.3	1	UNK	-0.0600
16	C16	1.2524	0.5767	-8.1154	C.2	1	UNK	0.4700
17	C17	0.7948	1.9418	-7.5688	C.3	1	UNK	-0.0600
18	C18	1.8638	2.5636	-6.6276	C.3	1	UNK	0.1700
19	C19	1.5378	3.9822	-6.0835	C.3	1	UNK	-0.1200
20	C20	0.2758	4.0626	-5.2177	C.2	1	UNK	0.5200
21	O21	2.2820	0.4735	-8.7826	O.2	1	UNK	-0.4700
22	C22	-0.9513	-0.5741	-8.6661	C.3	1	UNK	-0.1800
23	C23	0.4398	2.8637	-8.7532	C.3	1	UNK	-0.1800
24	O24	-0.8353	3.6953	-5.5882	O.2	1	UNK	-0.4400
25	O25	0.5484	4.5531	-3.9787	O.3	1	UNK	-0.5300
26	C26	1.8697	-2.5552	-5.8585	C.3	1	UNK	-0.1800
27	O27	1.0329	2.0153	-0.8846	O.3	1	UNK	-0.6830
28	O28	-0.9007	3.4580	-1.9112	O.3	1	UNK	-0.6830
29	O29	1.6692	-0.4297	-1.7661	O.2	1	UNK	-0.4300
30	O30	2.0682	1.6913	-5.5141	O.3	1	UNK	-0.4000
31	C31	3.4139	1.6296	-5.0626	C.3	1	UNK	0.1100
32	H32	-4.7170	0.0411	-1.5912	H	1	UNK	0.0600
33	H33	-3.4636	-0.5508	-0.5296	H	1	UNK	0.0600
34	H34	-4.7831	-2.2420	-2.0147	H	1	UNK	0.0600
35	H35	-3.8834	-1.6593	-3.3689	H	1	UNK	0.0600
36	H36	-2.9505	-3.7672	-2.4292	H	1	UNK	0.0600
37	H37	-2.8034	-3.0427	-0.8580	H	1	UNK	0.0600
38	H38	-1.0558	-1.5083	-1.6836	H	1	UNK	0.0600
39	H39	-0.6036	-3.1676	-1.8395	H	1	UNK	0.0600
40	H40	-2.9089	0.6320	-3.3390	H	1	UNK	0.1150
41	H41	-1.7568	-1.6386	-4.2179	H	1	UNK	0.0600
42	H42	-1.0076	-3.2099	-4.2255	H	1	UNK	0.0600
43	H43	1.1689	-2.0980	-3.4754	H	1	UNK	0.0300
44	H44	1.2854	2.2890	-2.8947	H	1	UNK	0.0600
45	H45	-1.0884	2.1269	-3.4581	H	1	UNK	0.0600
46	H46	-1.6760	1.1515	-0.5921	H	1	UNK	0.1150
47	H47	-0.6753	-0.1594	-5.9915	H	1	UNK	0.1150
48	H48	0.9124	-1.5149	-8.2285	H	1	UNK	0.0600
49	H49	-0.1173	1.7719	-7.0003	H	1	UNK	0.0600
50	H50	2.7883	2.6420	-7.2043	H	1	UNK	0.0300
51	H51	2.3863	4.3548	-5.5098	H	1	UNK	0.0600
52	H52	1.4221	4.6839	-6.9086	H	1	UNK	0.0600
53	H53	-0.7550	-0.4487	-9.7318	H	1	UNK	0.0600
54	H54	-1.5307	-1.4898	-8.5467	H	1	UNK	0.0600
55	H55	-1.5767	0.2592	-8.3432	H	1	UNK	0.0600
56	H56	-0.1953	2.3545	-9.4792	H	1	UNK	0.0600
57	H57	1.3355	3.1991	-9.2775	H	1	UNK	0.0600
58	H58	-0.1079	3.7447	-8.4198	H	1	UNK	0.0600
59	H59	-0.2031	4.4568	-3.3948	H	1	UNK	0.4500
60	H60	2.7628	-2.3062	-5.2845	H	1	UNK	0.0600
61	H61	1.5841	-3.5783	-5.6129	H	1	UNK	0.0600
62	H62	2.1439	-2.5269	-6.9108	H	1	UNK	0.0600
63	H63	1.7027	1.3739	-0.6691	H	1	UNK	0.4180
64	H64	-0.3275	3.4369	-1.1449	H	1	UNK	0.4180
65	H65	3.7771	2.6065	-4.7429	H	1	UNK	0.0300
66	H66	3.4827	0.9518	-4.2118	H	1	UNK	0.0300
67	H67	4.0726	1.2479	-5.8439	H	1	UNK	0.0300

@<TRIPOS>BOND

1	1	2	1
2	1	5	1
3	1	32	1
4	1	33	1

5	2	3	1
6	2	34	1
7	2	35	1
8	3	4	1
9	3	36	1
10	3	37	1
11	4	6	1
12	4	38	1
13	4	39	1
14	5	12	2
15	5	40	1
16	6	7	1
17	6	41	1
18	6	42	1
19	7	8	1
20	7	13	1
21	7	43	1
22	8	9	1
23	9	10	1
24	9	29	2
25	10	11	1
26	10	27	1
27	10	44	1
28	11	12	1
29	11	28	1
30	11	45	1
31	12	46	1
32	13	14	2
33	13	26	1
34	14	15	1
35	14	47	1
36	15	16	1
37	15	22	1
38	15	48	1
39	16	17	1
40	16	21	2
41	17	18	1
42	17	23	1
43	17	49	1
44	18	19	1
45	18	30	1
46	18	50	1
47	19	20	1
48	19	51	1
49	19	52	1
50	20	24	2
51	20	25	1
52	22	53	1
53	22	54	1
54	22	55	1
55	23	56	1
56	23	57	1
57	23	58	1
58	25	59	1
59	26	60	1
60	26	61	1
61	26	62	1
62	27	63	1
63	28	64	1
64	30	31	1
65	31	65	1
66	31	66	1
67	31	67	1

@<TRIPOS>SUBSTRUCTURE

1	UNK	1	GROUP	0	****	0	ROOT
---	-----	---	-------	---	------	---	------

Carolacton (1)

```

Final report; processing .tmp file:
 2091 unique conformations found so far
 2053 minimized with good convergence
Found    1 confs within  1.00 kcal/mol ( 4.18 kJ/mol) of glob. min.
Found    3 confs within  2.00 kcal/mol ( 8.37 kJ/mol) of glob. min.
Found   16 confs within  3.00 kcal/mol (12.55 kJ/mol) of glob. min.
Found   87 confs within  5.00 kcal/mol (20.92 kJ/mol) of glob. min.
Found  2091 confs within 10.00 kcal/mol (41.84 kJ/mol) of glob. min.
Global minimum E =   -52.70 found  2200 times.
42000 steps performed so far, out of 42000
E of low-energy structures above global min [kJ/mol], and no. times found:
  E:  0.00  5.08  6.46  8.98 10.30 10.58 10.67 11.11 11.46 11.53 11.76 11.86
  No.: 2200 1452  704 1496  924 1276 1936  704 1232 1848  968 1276

```

Angegeben sind die energetischen Minima der ersten fünf berechneten Konformationen:

```

Input structure with title on the next line is given SerNo:      1
ja303a
Auto summary for input structure      1:
  Total number of structures processed =      42000
  Conformations with poor convergence marked with a *
  Conformation      1 (   -52.69915      kJ/mol) was found  2200 times
  Conformation      2 (   -47.62204      kJ/mol) was found  1452 times
  Conformation      3 (   -46.23938      kJ/mol) was found   704 times
  Conformation      4 (   -43.72113      kJ/mol) was found  1496 times
  Conformation      5 (   -42.40184      kJ/mol) was found   924 times

```

Die energieminierte, energetisch günstigste Konformation von Carolacton (1) (-52.69915 kJ/mol) aus Abbildung 23 ist im mol2-Dateiformat angegeben:

```

@<TRIPOS>MOLECULE
ja303a
73 73 1
SMALL
USER_CHARGES

@<TRIPOS>ATOM
  1 C1      -3.6541   -3.5607   -5.1752 C.3      1 UNK      -0.0600
  2 C2      -4.8635   -2.5989   -5.1229 C.3      1 UNK      -0.1200
  3 C3      -5.0843   -1.7351   -6.3819 C.3      1 UNK      -0.1200
  4 C4      -3.8923   -0.8223   -6.7393 C.3      1 UNK      -0.1200
  5 C5      -3.6347   -4.3864   -6.4503 C.2      1 UNK      -0.1150
  6 C6      -4.0503   -0.0134   -8.0496 C.3      1 UNK      -0.0600
  7 C7      -4.3371   -0.9022   -9.2899 C.3      1 UNK       0.2890
  8 O8      -3.4393   -2.0077   -9.3015 O.3      1 UNK      -0.3300
  9 C9      -3.7542   -3.1250   -9.9820 C.2      1 UNK       0.5100
 10 C10     -2.6277   -4.1783   -9.9537 C.3      1 UNK       0.2050
 11 C11     -2.6070   -5.0826   -8.6905 C.3      1 UNK       0.2050
 12 C12     -2.6597   -4.3179   -7.3760 C.2      1 UNK      -0.1150
 13 C13     -4.2412   -0.1391  -10.6093 C.2      1 UNK      -0.0690
 14 C14     -3.0418    0.1981  -11.1288 C.2      1 UNK      -0.1150
 15 C15     -2.7512    0.8515  -12.4711 C.3      1 UNK      -0.0600
 16 C16     -1.8351   -0.0913  -13.2674 C.2      1 UNK       0.4700
 17 C17     -2.3180   -0.6575  -14.6135 C.3      1 UNK      -0.0600
 18 C18     -3.4005   -1.7665  -14.4941 C.3      1 UNK       0.1700
 19 C19     -3.0085   -2.9779  -13.6019 C.3      1 UNK      -0.1200
 20 C20     -1.8869   -3.8527  -14.1733 C.2      1 UNK       0.5200
 21 O21     -0.7271   -0.4015  -12.8269 O.2      1 UNK      -0.4700
 22 C22     -2.0996    2.2307  -12.2814 C.3      1 UNK      -0.1800
 23 C23     -2.7215    0.4587  -15.5959 C.3      1 UNK      -0.1800
 24 O24     -1.3775   -3.6673  -15.2760 O.2      1 UNK      -0.4400

```

25	O25	-1.5370	-4.8649	-13.3301	O.3	1	UNK	-0.5300
26	C26	-5.5808	0.1404	-11.2709	C.3	1	UNK	-0.1800
27	O27	-2.7875	-5.0907	-11.0267	O.3	1	UNK	-0.6830
28	O28	-3.6476	-6.0520	-8.7873	O.3	1	UNK	-0.6830
29	O29	-4.8001	-3.3134	-10.6088	O.2	1	UNK	-0.4300
30	C30	-3.6191	-4.4757	-3.9436	C.3	1	UNK	-0.1800
31	C31	-5.0909	1.1092	-7.8820	C.3	1	UNK	-0.1800
32	O32	-4.5988	-1.1591	-14.0156	O.3	1	UNK	-0.4000
33	C33	-5.7996	-1.8081	-14.4113	C.3	1	UNK	0.1100
34	H34	-2.7436	-2.9606	-5.1488	H	1	UNK	0.0600
35	H35	-5.7714	-3.1784	-4.9488	H	1	UNK	0.0600
36	H36	-4.7624	-1.9447	-4.2556	H	1	UNK	0.0600
37	H37	-5.9727	-1.1222	-6.2278	H	1	UNK	0.0600
38	H38	-5.3243	-2.3917	-7.2177	H	1	UNK	0.0600
39	H39	-2.9874	-1.4220	-6.8250	H	1	UNK	0.0600
40	H40	-3.7017	-0.1394	-5.9105	H	1	UNK	0.0600
41	H41	-4.4886	-5.0301	-6.6078	H	1	UNK	0.1150
42	H42	-3.0892	0.4756	-8.2160	H	1	UNK	0.0600
43	H43	-5.3538	-1.2891	-9.2005	H	1	UNK	0.0300
44	H44	-1.6773	-3.6528	-10.0577	H	1	UNK	0.0600
45	H45	-1.6637	-5.6318	-8.6856	H	1	UNK	0.0600
46	H46	-1.8273	-3.6496	-7.2036	H	1	UNK	0.1150
47	H47	-2.1576	-0.0427	-10.5540	H	1	UNK	0.1150
48	H48	-3.6713	0.9759	-13.0351	H	1	UNK	0.0600
49	H49	-1.4320	-1.1234	-15.0450	H	1	UNK	0.0600
50	H50	-3.5837	-2.1328	-15.5065	H	1	UNK	0.0300
51	H51	-2.7175	-2.6353	-12.6112	H	1	UNK	0.0600
52	H52	-3.8682	-3.6296	-13.4543	H	1	UNK	0.0600
53	H53	-1.1610	2.1589	-11.7297	H	1	UNK	0.0600
54	H54	-1.8845	2.6994	-13.2422	H	1	UNK	0.0600
55	H55	-2.7599	2.8999	-11.7296	H	1	UNK	0.0600
56	H56	-2.8269	0.0615	-16.6053	H	1	UNK	0.0600
57	H57	-1.9702	1.2484	-15.6329	H	1	UNK	0.0600
58	H58	-3.6736	0.9147	-15.3234	H	1	UNK	0.0600
59	H59	-2.0380	-4.8978	-12.5077	H	1	UNK	0.4500
60	H60	-6.2525	0.6373	-10.5715	H	1	UNK	0.0600
61	H61	-6.0439	-0.8012	-11.5669	H	1	UNK	0.0600
62	H62	-5.5088	0.7705	-12.1541	H	1	UNK	0.0600
63	H63	-3.4610	-5.6724	-10.6680	H	1	UNK	0.4180
64	H64	-3.5450	-6.6686	-8.0745	H	1	UNK	0.4180
65	H65	-4.4997	-5.1175	-3.8962	H	1	UNK	0.0600
66	H66	-2.7392	-5.1200	-3.9563	H	1	UNK	0.0600
67	H67	-3.5838	-3.8935	-3.0222	H	1	UNK	0.0600
68	H68	-5.0816	1.7887	-8.7345	H	1	UNK	0.0600
69	H69	-6.1008	0.7093	-7.7897	H	1	UNK	0.0600
70	H70	-4.8870	1.7084	-6.9944	H	1	UNK	0.0600
71	H71	-5.8881	-1.8508	-15.4976	H	1	UNK	0.0300
72	H72	-5.8703	-2.8200	-14.0135	H	1	UNK	0.0300
73	H73	-6.6539	-1.2470	-14.0328	H	1	UNK	0.0300

@<TRIPOS>BOND

1	1	2	1
2	1	5	1
3	1	30	1
4	1	34	1
5	2	3	1
6	2	35	1
7	2	36	1
8	3	4	1
9	3	37	1
10	3	38	1
11	4	6	1
12	4	39	1
13	4	40	1
14	5	12	2
15	5	41	1
16	6	7	1
17	6	31	1
18	6	42	1
19	7	8	1

20	7	13	1
21	7	43	1
22	8	9	1
23	9	10	1
24	9	29	2
25	10	11	1
26	10	27	1
27	10	44	1
28	11	12	1
29	11	28	1
30	11	45	1
31	12	46	1
32	13	14	2
33	13	26	1
34	14	15	1
35	14	47	1
36	15	16	1
37	15	22	1
38	15	48	1
39	16	17	1
40	16	21	2
41	17	18	1
42	17	23	1
43	17	49	1
44	18	19	1
45	18	32	1
46	18	50	1
47	19	20	1
48	19	51	1
49	19	52	1
50	20	24	2
51	20	25	1
52	22	53	1
53	22	54	1
54	22	55	1
55	23	56	1
56	23	57	1
57	23	58	1
58	25	59	1
59	26	60	1
60	26	61	1
61	26	62	1
62	27	63	1
63	28	64	1
64	30	65	1
65	30	66	1
66	30	67	1
67	31	68	1
68	31	69	1
69	31	70	1
70	32	33	1
71	33	71	1
72	33	72	1
73	33	73	1

@<TRIPOS>SUBSTRUCTURE

1 UNK	1 GROUP	0	****	0 ROOT
-------	---------	---	------	--------

10-Desmethyl-Carolacton (30)

```

Final report; processing .tmp file:
 1912 unique conformations found so far
 1869 minimized with good convergence
Found    1 confs within  1.00 kcal/mol ( 4.18 kJ/mol) of glob. min.
Found    3 confs within  2.00 kcal/mol ( 8.37 kJ/mol) of glob. min.
Found   14 confs within  3.00 kcal/mol (12.55 kJ/mol) of glob. min.
Found   82 confs within  5.00 kcal/mol (20.92 kJ/mol) of glob. min.
Found  1912 confs within 10.00 kcal/mol (41.84 kJ/mol) of glob. min.
Global minimum E =   -63.06 found   391 times.
21000 steps performed so far, out of 21000
  E of low-energy structures above global min [kJ/mol], and no. times found:
    E:  0.00  4.81  6.16  8.76 10.08 10.61 10.91 11.00 11.17 11.61 11.78 11.90
    No.: 391  170  221  136  136  204  119  306  136  221  238  204

```

Angegeben sind die energetischen Minima der ersten fünf berechneten Konformationen:

```

Input structure with title on the next line is given SerNo:      1
ja320a
Auto summary for input structure      1:
  Total number of structures processed =      21000
  Conformations with poor convergence marked with a *
  Conformation      1 (   -63.05875      kJ/mol) was found   391 times
  Conformation      2 (   -58.24611      kJ/mol) was found   170 times
  Conformation      3 (   -56.89690      kJ/mol) was found   221 times
  Conformation      4 (   -54.29690      kJ/mol) was found   136 times
  Conformation      5 (   -52.98040      kJ/mol) was found   136 times

```

Die energieminierte, energetisch günstigste Konformation von 10-Desmethyl-Carolacton (30) (-63.05875 kJ/mol) aus Abbildung 25 ist im mol2-Dateiformat angegeben:

```

@<TRIPOS>MOLECULE
ja320a
70 70 1 0 0
PROTEIN
USER_CHARGES

@<TRIPOS>ATOM
  1 C1      -2.4949   -1.0637   -1.6960 C.3      1      UNK1      0.0000
  2 C2      -1.4621   -0.7382   -2.8004 C.3      1      UNK1      0.0000
  3 C3      -0.7644   -1.9566   -3.4391 C.3      1      UNK1      0.0000
  4 C4       0.0163   -2.8318   -2.4389 C.3      1      UNK1      0.0000
  5 C5      -3.4861   -2.1292   -2.1334 C.2      1      UNK1      0.0000
  6 C6       0.6254   -4.1105   -3.0477 C.3      1      UNK1      0.0000
  7 C7      -0.3886   -5.0351   -3.7521 C.3      1      UNK1      0.0000
  8 O8      -1.5323   -5.2235   -2.9244 O.3      1      UNK1      0.0000
  9 C9      -2.7163   -5.5406   -3.4800 C.2      1      UNK1      0.0000
 10 C10     -3.8281   -5.7543   -2.4329 C.3      1      UNK1      0.0000
 11 C11     -4.5449   -4.4560   -1.9676 C.3      1      UNK1      0.0000
 12 C12     -3.6024   -3.3363   -1.5485 C.2      1      UNK1      0.0000
 13 C13      0.2373   -6.3701   -4.1437 C.2      1      UNK1      0.0000
 14 C14      0.2728   -7.4082   -3.2806 C.2      1      UNK1      0.0000
 15 C15      0.7647   -8.8238   -3.5402 C.3      1      UNK1      0.0000
 16 C16     -0.3469   -9.7987   -3.1203 C.2      1      UNK1      0.0000
 17 C17     -1.0624  -10.6390   -4.1917 C.3      1      UNK1      0.0000
 18 C18     -2.0427   -9.8357   -5.0910 C.3      1      UNK1      0.0000
 19 C19     -3.1398   -9.0446   -4.3248 C.3      1      UNK1      0.0000
 20 C20     -4.1801   -9.9146   -3.6115 C.2      1      UNK1      0.0000
 21 O21     -0.6758   -9.8940   -1.9369 O.2      1      UNK1      0.0000
 22 C22      2.0675   -9.1006   -2.7721 C.3      1      UNK1      0.0000
 23 C23     -0.0737  -11.4922   -5.0095 C.3      1      UNK1      0.0000
 24 O24     -4.2025  -11.1411   -3.6815 O.2      1      UNK1      0.0000

```

25	O25	-5.0822	-9.1706	-2.9109	O.3	1	UNK1	0.0000
26	C26	0.7649	-6.4139	-5.5675	C.3	1	UNK1	0.0000
27	O27	-4.8709	-6.5411	-2.9836	O.3	1	UNK1	0.0000
28	O28	-5.4592	-4.0344	-2.9772	O.3	1	UNK1	0.0000
29	O29	-2.9259	-5.6906	-4.6866	O.2	1	UNK1	0.0000
30	C30	-3.2349	0.2007	-1.2387	C.3	1	UNK1	0.0000
31	O31	-1.2658	-8.9612	-5.9081	O.3	1	UNK1	0.0000
32	C32	-1.8744	-8.5865	-7.1366	C.3	1	UNK1	0.0000
33	H33	-1.9539	-1.4435	-0.8283	H	1	UNK1	0.0000
34	H34	-1.9564	-0.1778	-3.5955	H	1	UNK1	0.0000
35	H35	-0.7047	-0.0658	-2.3947	H	1	UNK1	0.0000
36	H36	-0.0808	-1.6060	-4.2135	H	1	UNK1	0.0000
37	H37	-1.5146	-2.5511	-3.9599	H	1	UNK1	0.0000
38	H38	0.8115	-2.2382	-1.9867	H	1	UNK1	0.0000
39	H39	-0.6325	-3.1277	-1.6160	H	1	UNK1	0.0000
40	H40	-4.0952	-1.8811	-2.9912	H	1	UNK1	0.0000
41	H41	1.1206	-4.6654	-2.2497	H	1	UNK1	0.0000
42	H42	1.4106	-3.8399	-3.7544	H	1	UNK1	0.0000
43	H43	-0.7101	-4.5404	-4.6704	H	1	UNK1	0.0000
44	H44	-3.3887	-6.2716	-1.5788	H	1	UNK1	0.0000
45	H45	-5.1401	-4.6987	-1.0853	H	1	UNK1	0.0000
46	H46	-2.9661	-3.5671	-0.7052	H	1	UNK1	0.0000
47	H47	-0.1093	-7.2508	-2.2809	H	1	UNK1	0.0000
48	H48	0.9462	-8.9665	-4.6020	H	1	UNK1	0.0000
49	H49	-1.6622	-11.3492	-3.6224	H	1	UNK1	0.0000
50	H50	-2.5361	-10.5612	-5.7412	H	1	UNK1	0.0000
51	H51	-2.6814	-8.3812	-3.5948	H	1	UNK1	0.0000
52	H52	-3.6915	-8.4056	-5.0120	H	1	UNK1	0.0000
53	H53	2.4146	-10.1204	-2.9418	H	1	UNK1	0.0000
54	H54	2.8600	-8.4254	-3.0952	H	1	UNK1	0.0000
55	H55	1.9358	-8.9694	-1.6971	H	1	UNK1	0.0000
56	H56	-0.6054	-12.2558	-5.5771	H	1	UNK1	0.0000
57	H57	0.6408	-12.0040	-4.3638	H	1	UNK1	0.0000
58	H58	0.4901	-10.8898	-5.7221	H	1	UNK1	0.0000
59	H59	-4.9510	-8.2181	-2.9708	H	1	UNK1	0.0000
60	H60	1.2764	-7.3412	-5.8149	H	1	UNK1	0.0000
61	H61	1.4706	-5.5990	-5.7292	H	1	UNK1	0.0000
62	H62	-0.0605	-6.2888	-6.2684	H	1	UNK1	0.0000
63	H63	-5.3604	-5.8707	-3.4660	H	1	UNK1	0.0000
64	H64	-5.9689	-3.3130	-2.6325	H	1	UNK1	0.0000
65	H65	-3.8089	0.6453	-2.0525	H	1	UNK1	0.0000
66	H66	-3.9278	-0.0205	-0.4260	H	1	UNK1	0.0000
67	H67	-2.5363	0.9553	-0.8754	H	1	UNK1	0.0000
68	H68	-1.1761	-7.9818	-7.7149	H	1	UNK1	0.0000
69	H69	-2.1288	-9.4602	-7.7378	H	1	UNK1	0.0000
70	H70	-2.7735	-7.9900	-6.9854	H	1	UNK1	0.0000

@<TRIPOS>BOND

1	1	2	1
2	1	5	1
3	1	30	1
4	1	33	1
5	2	3	1
6	2	34	1
7	2	35	1
8	3	4	1
9	3	36	1
10	3	37	1
11	4	6	1
12	4	38	1
13	4	39	1
14	5	12	2
15	5	40	1
16	6	7	1
17	6	41	1
18	6	42	1
19	7	8	1
20	7	13	1
21	7	43	1
22	8	9	1

23	9	10	1
24	9	29	2
25	10	11	1
26	10	27	1
27	10	44	1
28	11	12	1
29	11	28	1
30	11	45	1
31	12	46	1
32	13	14	2
33	13	26	1
34	14	15	1
35	14	47	1
36	15	16	1
37	15	22	1
38	15	48	1
39	16	17	1
40	16	21	2
41	17	18	1
42	17	23	1
43	17	49	1
44	18	19	1
45	18	31	1
46	18	50	1
47	19	20	1
48	19	51	1
49	19	52	1
50	20	24	2
51	20	25	1
52	22	53	1
53	22	54	1
54	22	55	1
55	23	56	1
56	23	57	1
57	23	58	1
58	25	59	1
59	26	60	1
60	26	61	1
61	26	62	1
62	27	63	1
63	28	64	1
64	30	65	1
65	30	66	1
66	30	67	1
67	31	32	1
68	32	68	1
69	32	69	1
70	32	70	1

@<TRIPOS>SUBSTRUCTURE

1 UNK1 1 RESIDUE 1 A

Carolactam (31)

```

Final report; processing .tmp file:
 3226 unique conformations found so far
 3203 minimized with good convergence
Found      2 confs within  1.00 kcal/mol ( 4.18 kJ/mol) of glob. min.
Found     16 confs within  2.00 kcal/mol ( 8.37 kJ/mol) of glob. min.
Found     39 confs within  3.00 kcal/mol (12.55 kJ/mol) of glob. min.
Found    227 confs within  5.00 kcal/mol (20.92 kJ/mol) of glob. min.
Found   3226 confs within 10.00 kcal/mol (41.84 kJ/mol) of glob. min.
Global minimum E =  -118.26 found  216 times.
42000 steps performed so far, out of 42000
E of low-energy structures above global min [kJ/mol], and no. times found:
  E:  0.00  3.81  4.41  5.03  5.17  5.30  6.46  6.67  6.73  7.12  7.32  7.65
  No.: 216   99  396  243  153  126  207  216  234  117  99  144

```

Angegeben sind die energetischen Minima der ersten fünf berechneten Konformationen:

```

Input structure with title on the next line is given SerNo:      1
ja352a
Auto summary for input structure      1:
  Total number of structures processed =      42000
  Conformations with poor convergence marked with a *
  Conformation      1 (  -118.2648      kJ/mol) was found      216 times
  Conformation      2 (  -114.4594      kJ/mol) was found       99 times
  Conformation      3 (  -113.8573      kJ/mol) was found     396 times
  Conformation      4 (  -113.2332      kJ/mol) was found     243 times
  Conformation      5 (  -113.0993      kJ/mol) was found     153 times

```

Die energieminierte, energetisch günstigste Konformation von Carolactam (31) (-118.2648 kJ/mol) aus Abbildung 29 ist im mol2-Dateiformat angegeben:

```

@<TRIPOS>MOLECULE
ja352a
74  74  1
SMALL
USER_CHARGES

@<TRIPOS>ATOM
  1 C1      -2.8206   -0.8612   -3.5149 C.3      1 UNK      -0.0600
  2 C2      -1.7491    0.1973   -3.1648 C.3      1 UNK      -0.1200
  3 C3      -0.2994   -0.1200   -3.5974 C.3      1 UNK      -0.1200
  4 C4       0.2913   -1.4150   -2.9963 C.3      1 UNK      -0.1200
  5 C5      -2.7238   -1.3079   -4.9620 C.2      1 UNK      -0.1150
  6 C6       1.7850   -1.6916   -3.3311 C.3      1 UNK      -0.0600
  7 C7       2.0846   -1.8402   -4.8574 C.3      1 UNK       0.1400
  8 N8       1.1460   -2.7717   -5.4798 N.am     1 UNK      -0.5000
  9 C9       0.2862   -2.4763   -6.4615 C.2      1 UNK       0.5000
 10 C10     -0.7340   -3.5617   -6.8639 C.3      1 UNK       0.2050
 11 C11     -2.2015   -3.0803   -6.7372 C.3      1 UNK       0.2050
 12 C12     -2.4873   -2.5794   -5.3291 C.2      1 UNK      -0.1150
 13 C13     3.4949   -2.2921   -5.2541 C.2      1 UNK       0.0000
 14 C14     4.3458   -2.9297   -4.4176 C.2      1 UNK      -0.1150
 15 C15     5.7135   -3.5116   -4.7570 C.3      1 UNK      -0.0600
 16 C16     5.6659   -5.0509   -4.6415 C.2      1 UNK       0.4700
 17 C17     4.4776   -5.8048   -5.2779 C.3      1 UNK      -0.0600
 18 C18     4.6518   -6.0294   -6.8068 C.3      1 UNK       0.1700
 19 C19     3.4228   -6.6825   -7.5035 C.3      1 UNK      -0.1200
 20 C20     2.1038   -5.9134   -7.3447 C.2      1 UNK       0.5200
 21 O21     6.5585   -5.6665   -4.0543 O.2      1 UNK      -0.4700
 22 C22     6.8096   -2.8818   -3.8778 C.3      1 UNK      -0.1800
 23 C23     4.2165   -7.1282   -4.5247 C.3      1 UNK      -0.1800
 24 O24     1.5491   -5.7350   -6.2614 O.2      1 UNK      -0.4400

```

25	O25	1.6181	-5.4744	-8.5378	O.3	1	UNK	-0.5300
26	C26	3.8274	-1.9768	-6.7073	C.3	1	UNK	-0.1800
27	O27	-0.5399	-3.9165	-8.2192	O.3	1	UNK	-0.6830
28	O28	-2.4488	-2.0901	-7.7291	O.3	1	UNK	-0.6830
29	O29	0.2589	-1.3849	-7.0341	O.2	1	UNK	-0.5000
30	C30	-4.2334	-0.3505	-3.2018	C.3	1	UNK	-0.1800
31	C31	2.6855	-0.6323	-2.6611	C.3	1	UNK	-0.1800
32	O32	4.9245	-4.7836	-7.4426	O.3	1	UNK	-0.4000
33	C33	5.6905	-4.8703	-8.6364	C.3	1	UNK	0.1100
34	H34	-2.6456	-1.7328	-2.8822	H	1	UNK	0.0600
35	H35	-2.0309	1.1467	-3.6230	H	1	UNK	0.0600
36	H36	-1.7665	0.3773	-2.0890	H	1	UNK	0.0600
37	H37	0.3201	0.7276	-3.3058	H	1	UNK	0.0600
38	H38	-0.2472	-0.1521	-4.6847	H	1	UNK	0.0600
39	H39	-0.3106	-2.2661	-3.3126	H	1	UNK	0.0600
40	H40	0.1767	-1.3788	-1.9122	H	1	UNK	0.0600
41	H41	-2.7791	-0.5275	-5.7077	H	1	UNK	0.1150
42	H42	2.0024	-2.6465	-2.8521	H	1	UNK	0.0600
43	H43	1.9546	-0.8444	-5.2862	H	1	UNK	0.0600
44	H44	1.1704	-3.7325	-5.1661	H	1	UNK	0.3000
45	H45	-0.6005	-4.4427	-6.2361	H	1	UNK	0.0600
46	H46	-2.8773	-3.9158	-6.9269	H	1	UNK	0.0600
47	H47	-2.4115	-3.3325	-4.5574	H	1	UNK	0.1150
48	H48	4.0516	-3.1072	-3.3952	H	1	UNK	0.1150
49	H49	5.9697	-3.3025	-5.7911	H	1	UNK	0.0600
50	H50	3.6049	-5.1785	-5.1189	H	1	UNK	0.0600
51	H51	5.5116	-6.6897	-6.9379	H	1	UNK	0.0300
52	H52	3.2645	-7.6839	-7.1049	H	1	UNK	0.0600
53	H53	3.6228	-6.8333	-8.5636	H	1	UNK	0.0600
54	H54	6.8381	-1.7995	-4.0050	H	1	UNK	0.0600
55	H55	7.7955	-3.2674	-4.1406	H	1	UNK	0.0600
56	H56	6.6439	-3.0907	-2.8201	H	1	UNK	0.0600
57	H57	4.2226	-6.9783	-3.4442	H	1	UNK	0.0600
58	H58	3.2430	-7.5466	-4.7775	H	1	UNK	0.0600
59	H59	4.9765	-7.8752	-4.7568	H	1	UNK	0.0600
60	H60	0.8092	-4.9655	-8.4287	H	1	UNK	0.4500
61	H61	4.8839	-2.0587	-6.9478	H	1	UNK	0.0600
62	H62	3.2781	-2.6448	-7.3713	H	1	UNK	0.0600
63	H63	3.5336	-0.9555	-6.9498	H	1	UNK	0.0600
64	H64	-1.0083	-3.2301	-8.6900	H	1	UNK	0.4180
65	H65	-1.7886	-1.4102	-7.6186	H	1	UNK	0.4180
66	H66	-4.4849	0.5237	-3.8033	H	1	UNK	0.0600
67	H67	-4.9822	-1.1174	-3.4036	H	1	UNK	0.0600
68	H68	-4.3271	-0.0696	-2.1523	H	1	UNK	0.0600
69	H69	3.7421	-0.8893	-2.7190	H	1	UNK	0.0600
70	H70	2.5724	0.3452	-3.1296	H	1	UNK	0.0600
71	H71	2.4445	-0.5217	-1.6035	H	1	UNK	0.0600
72	H72	5.1816	-5.4437	-9.4106	H	1	UNK	0.0300
73	H73	5.8604	-3.8673	-9.0280	H	1	UNK	0.0300
74	H74	6.6652	-5.3223	-8.4482	H	1	UNK	0.0300

@<TRIPOS>BOND

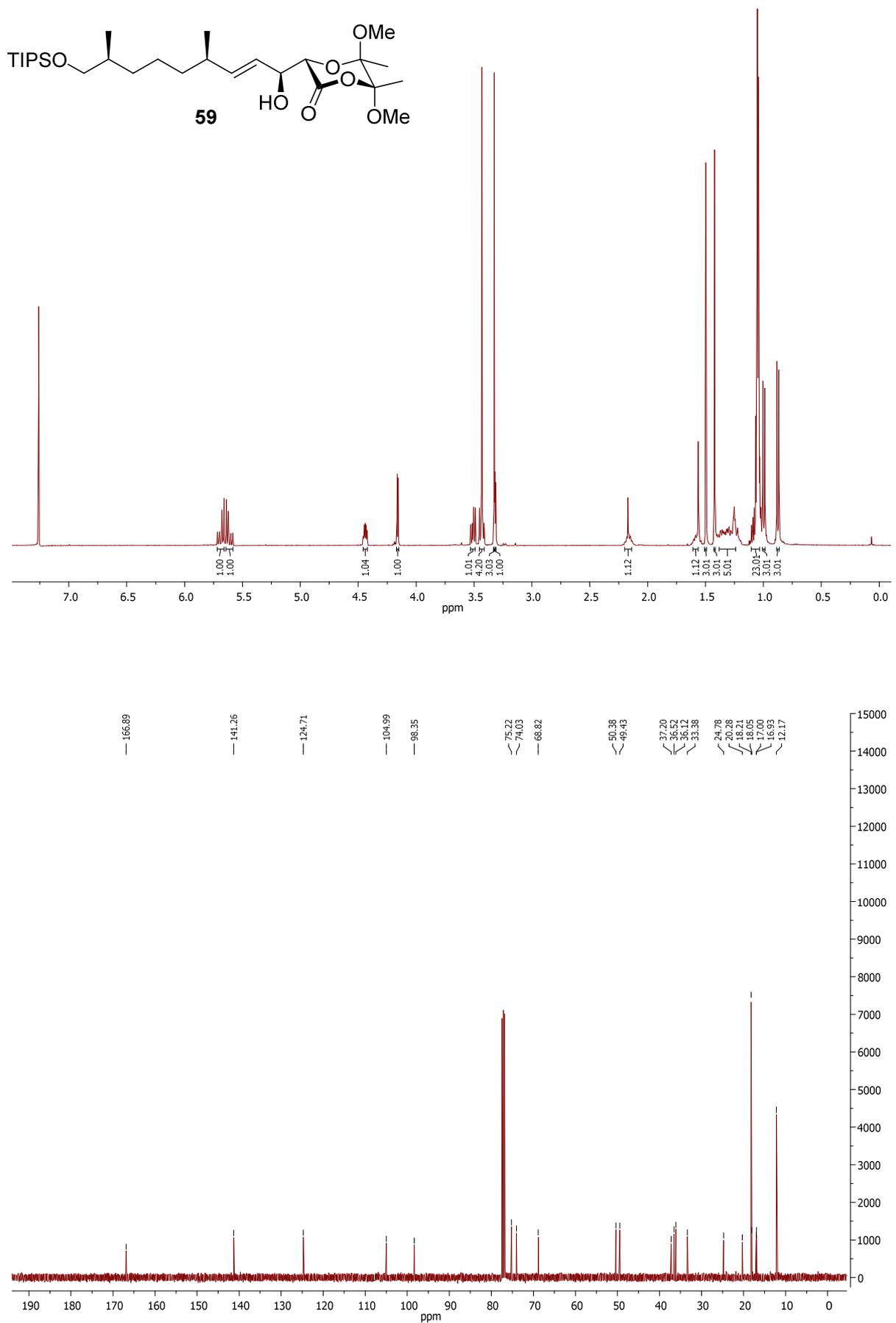
1	1	2	1
2	1	5	1
3	1	30	1
4	1	34	1
5	2	3	1
6	2	35	1
7	2	36	1
8	3	4	1
9	3	37	1
10	3	38	1
11	4	6	1
12	4	39	1
13	4	40	1
14	5	12	2
15	5	41	1
16	6	7	1
17	6	31	1
18	6	42	1

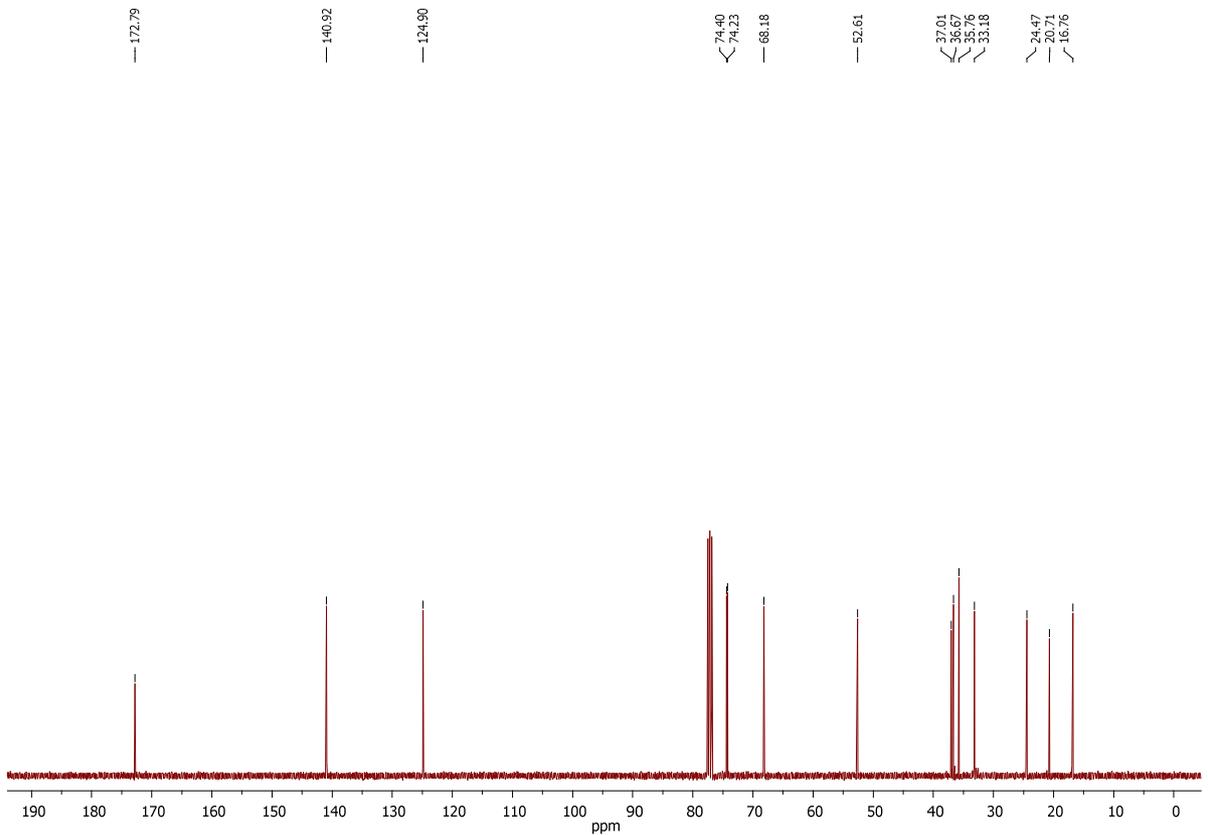
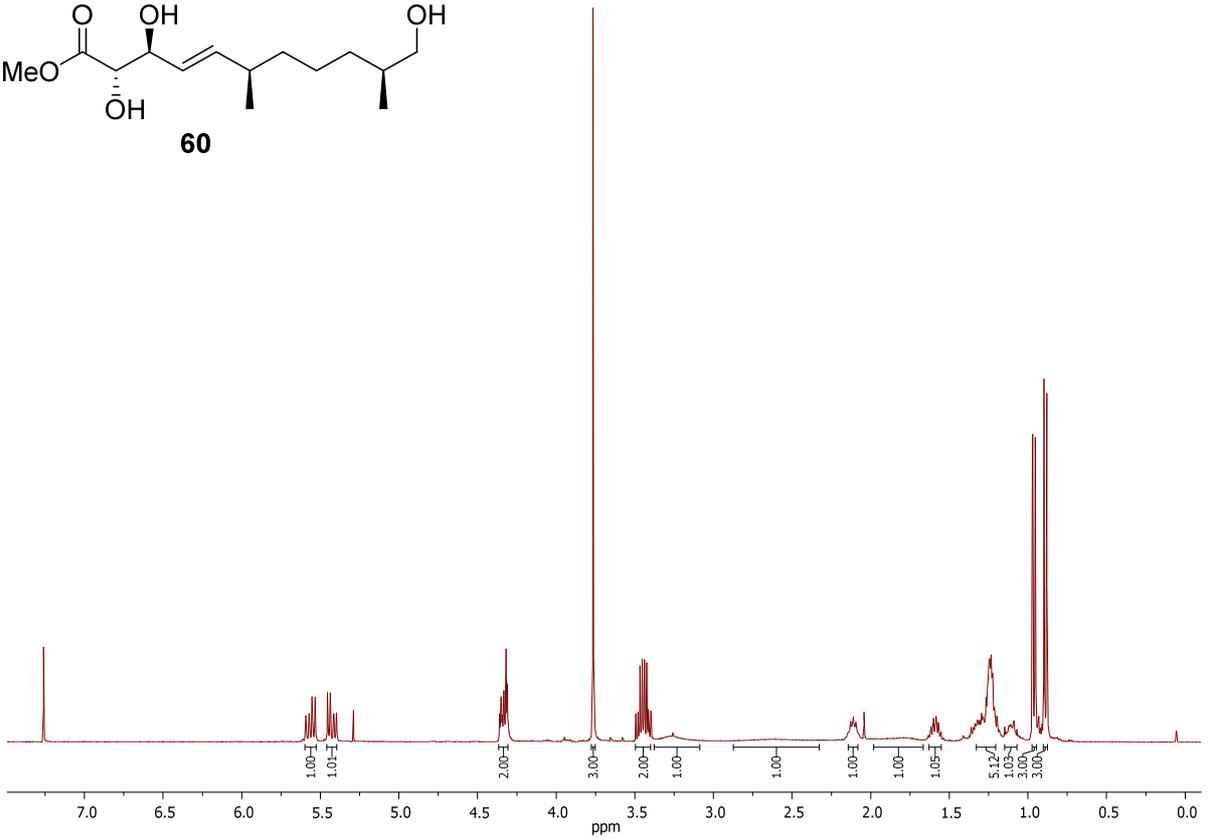
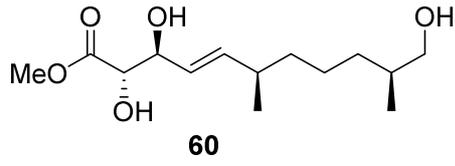
```

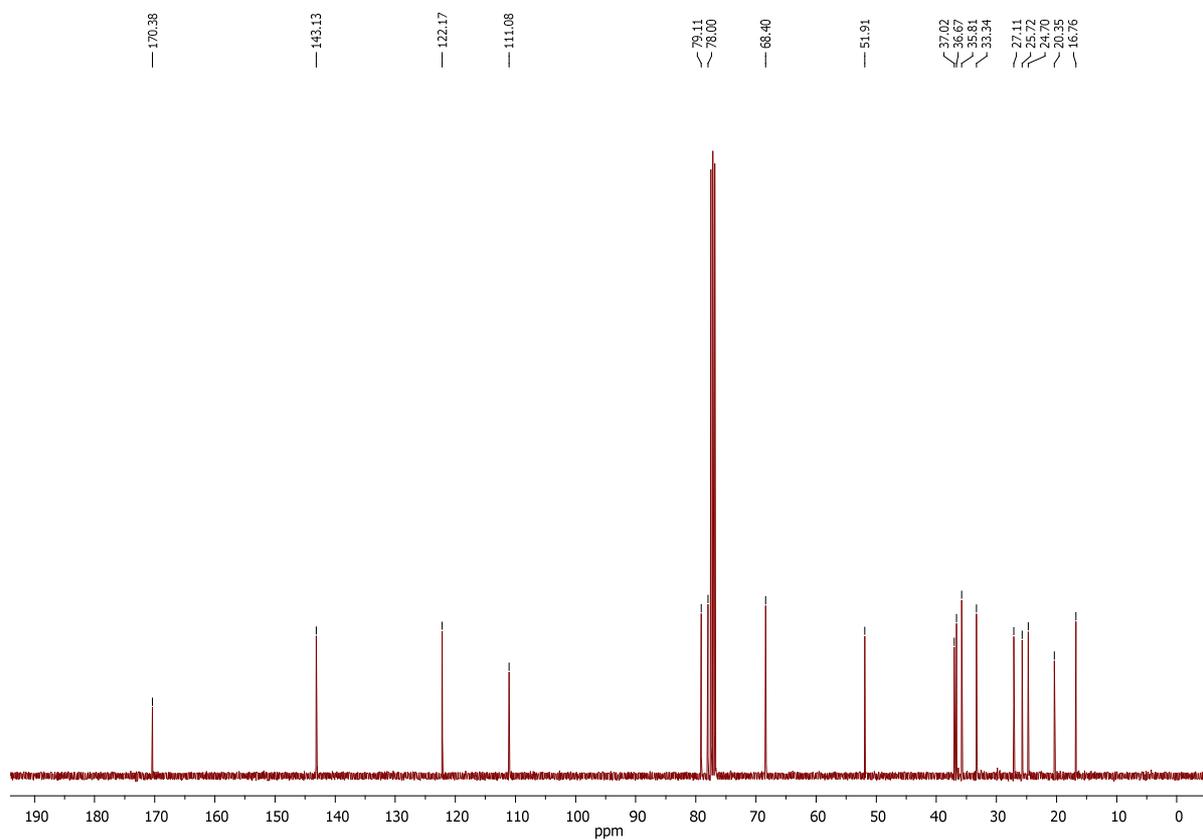
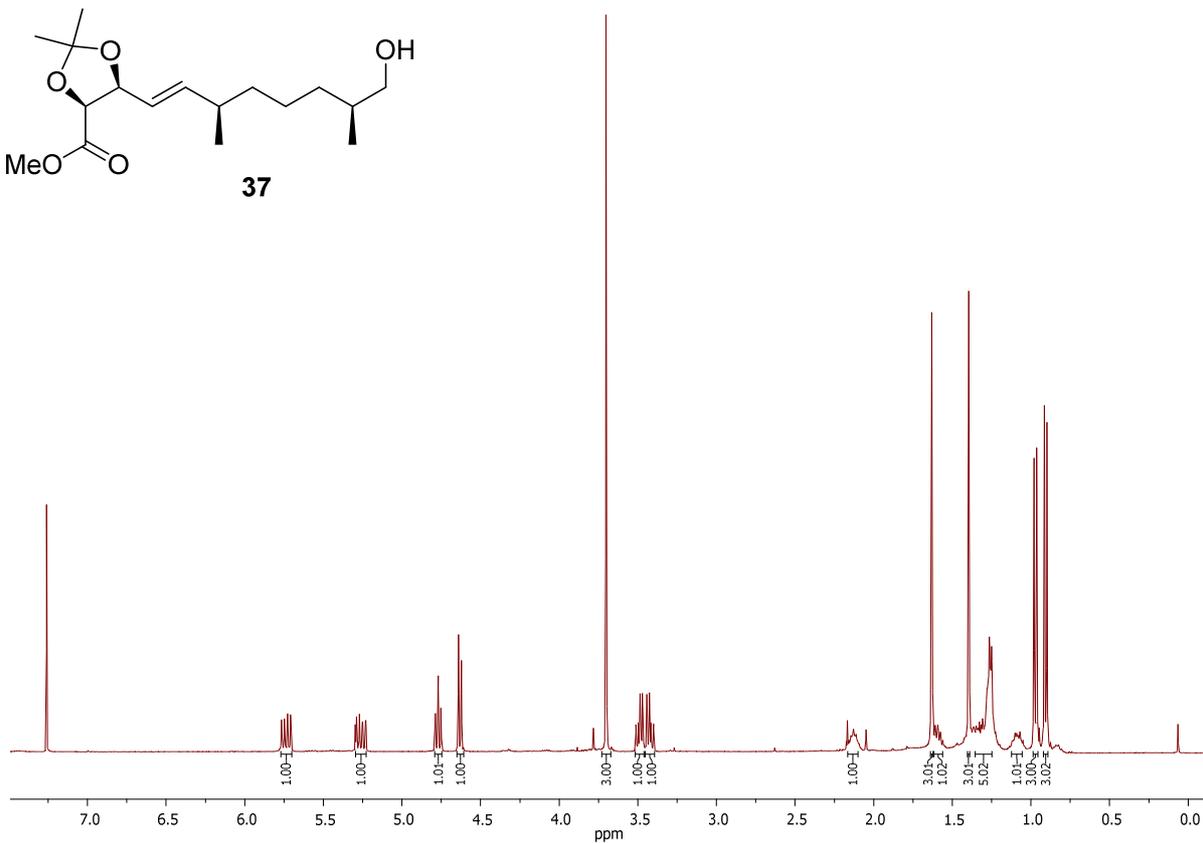
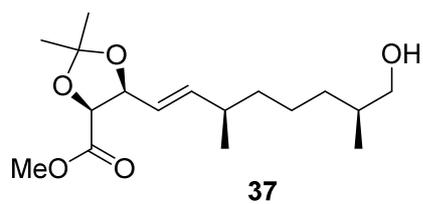
19    7    8 1
20    7   13 1
21    7   43 1
22    8    9 am  BACKBONE | DICT | INTERRES
23    8   44 1
24    9   10 1
25    9   29 2
26   10   11 1
27   10   27 1
28   10   45 1
29   11   12 1
30   11   28 1
31   11   46 1
32   12   47 1
33   13   14 2
34   13   26 1
35   14   15 1
36   14   48 1
37   15   16 1
38   15   22 1
39   15   49 1
40   16   17 1
41   16   21 2
42   17   18 1
43   17   23 1
44   17   50 1
45   18   19 1
46   18   32 1
47   18   51 1
48   19   20 1
49   19   52 1
50   19   53 1
51   20   24 2
52   20   25 1
53   22   54 1
54   22   55 1
55   22   56 1
56   23   57 1
57   23   58 1
58   23   59 1
59   25   60 1
60   26   61 1
61   26   62 1
62   26   63 1
63   27   64 1
64   28   65 1
65   30   66 1
66   30   67 1
67   30   68 1
68   31   69 1
69   31   70 1
70   31   71 1
71   32   33 1
72   33   72 1
73   33   73 1
74   33   74 1
@<TRIPOS>SUBSTRUCTURE
  1 UNK          1 GROUP          0      ****      0 ROOT

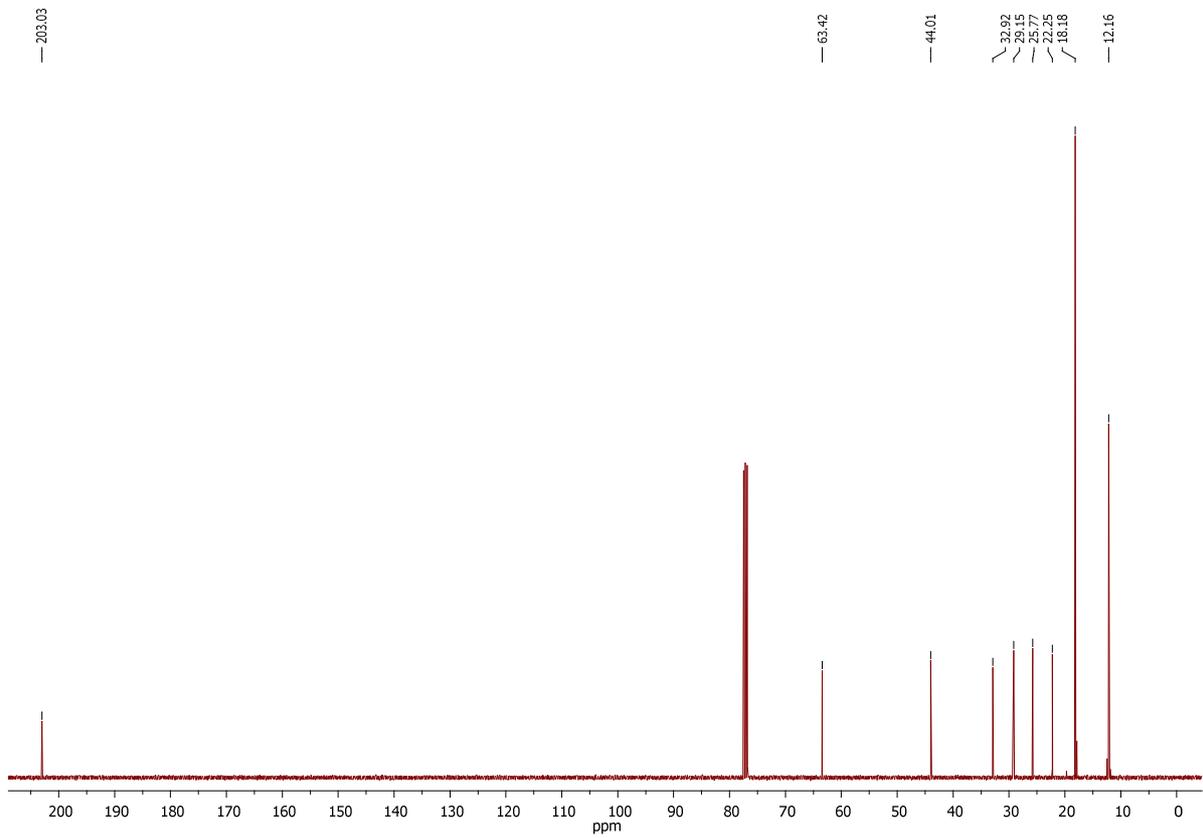
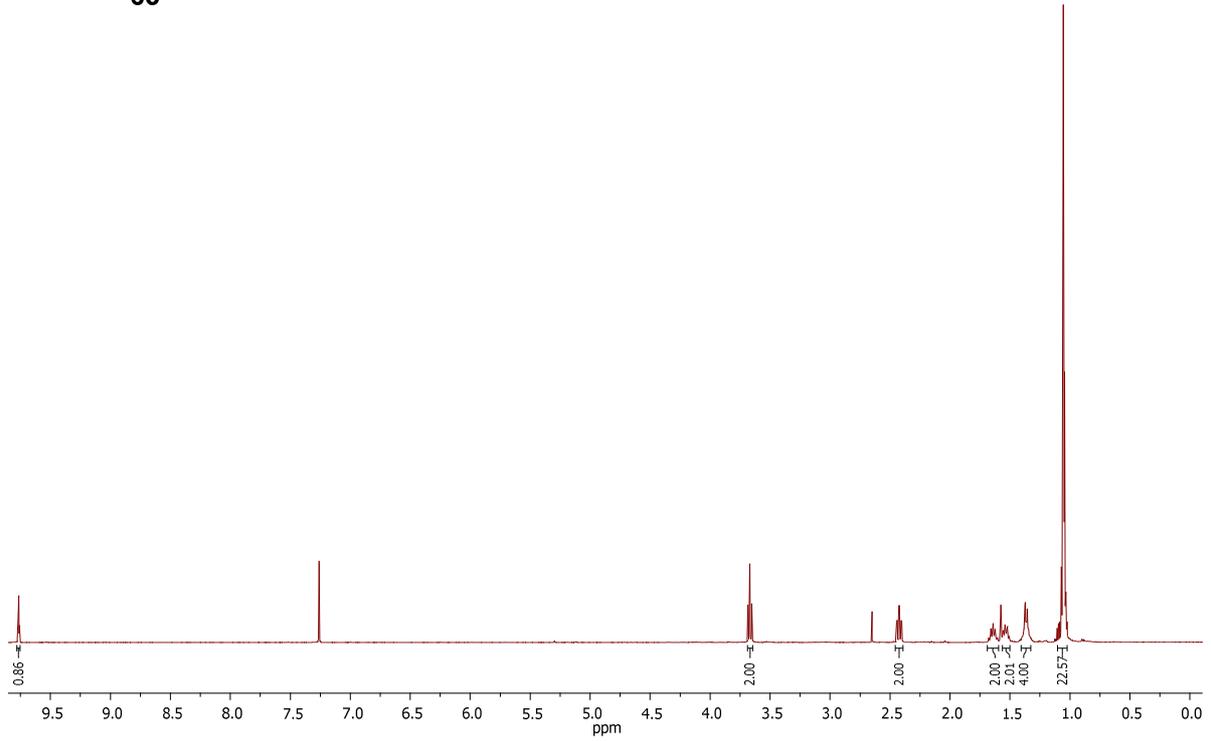
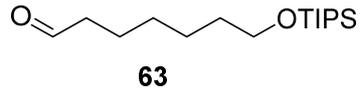
```

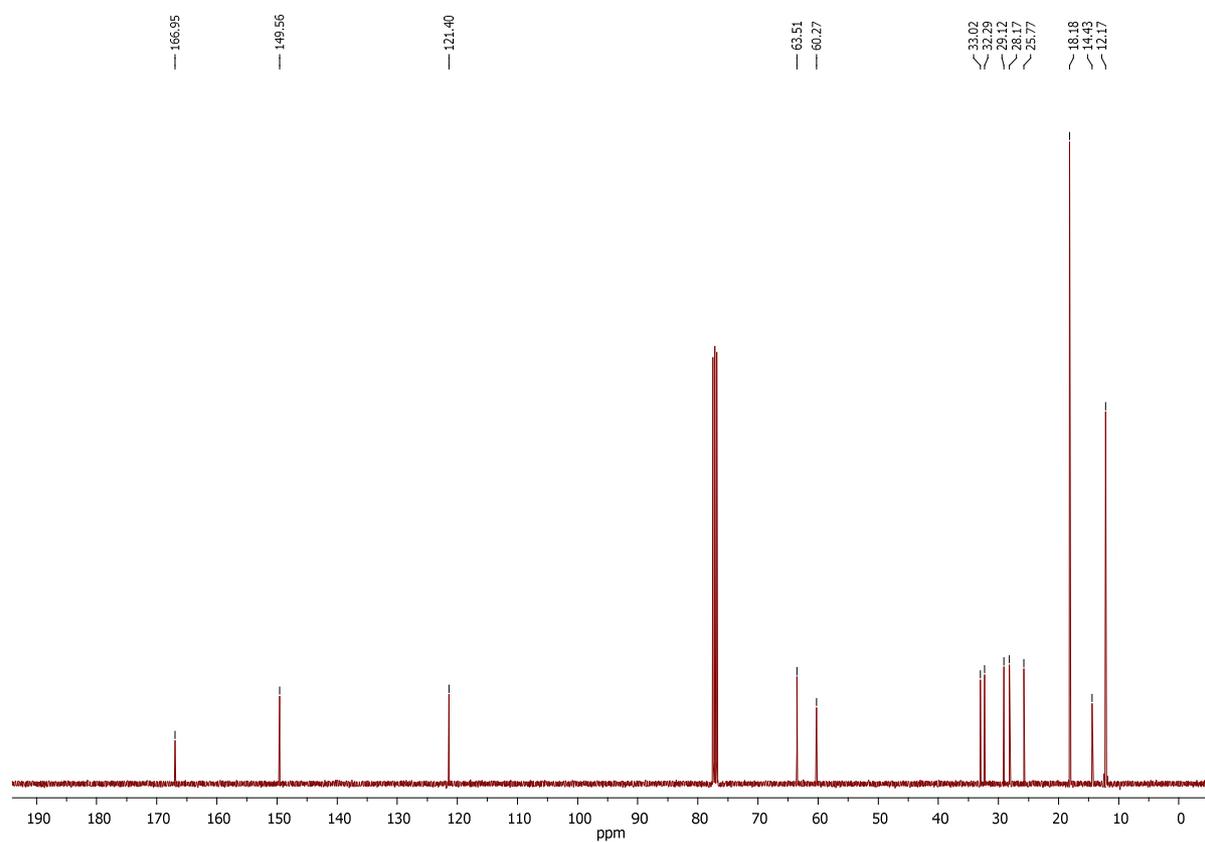
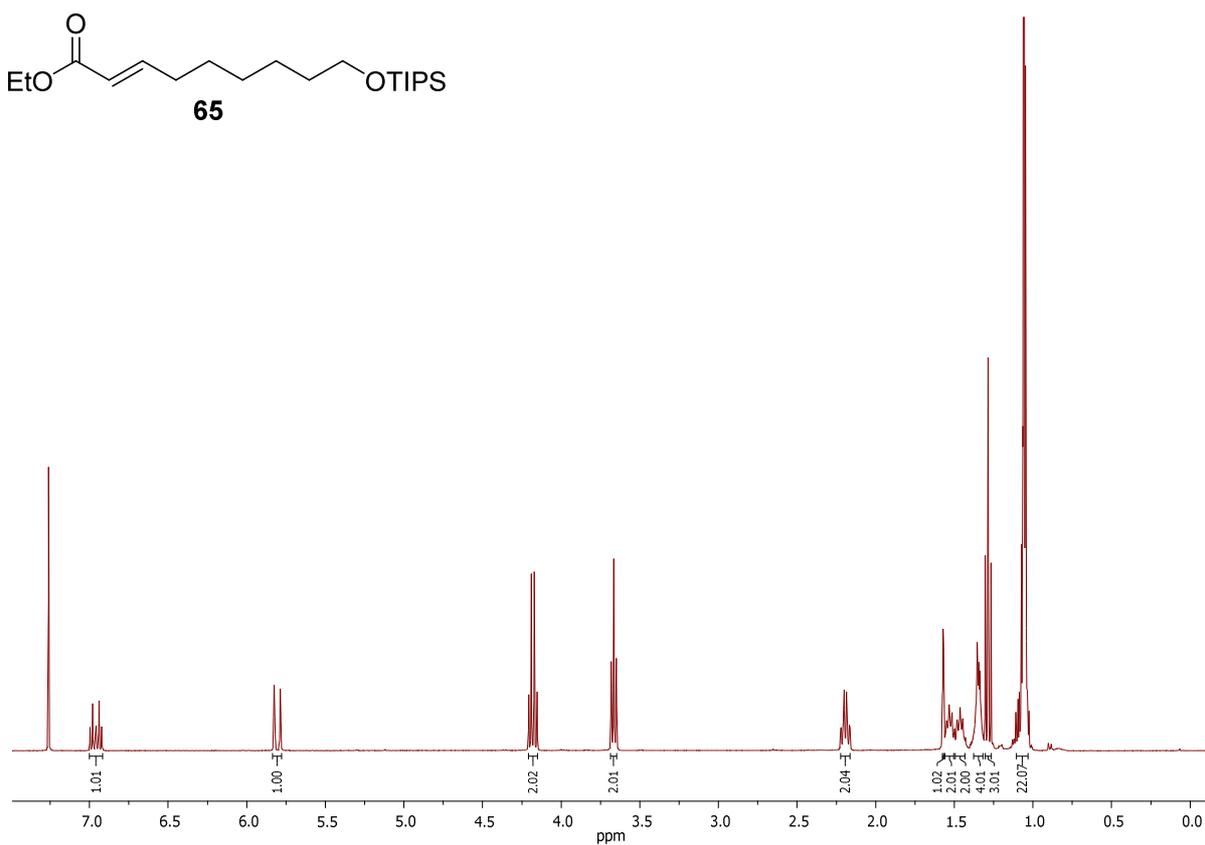
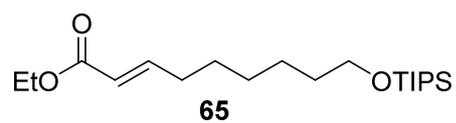
9.2. NMR-Spektren

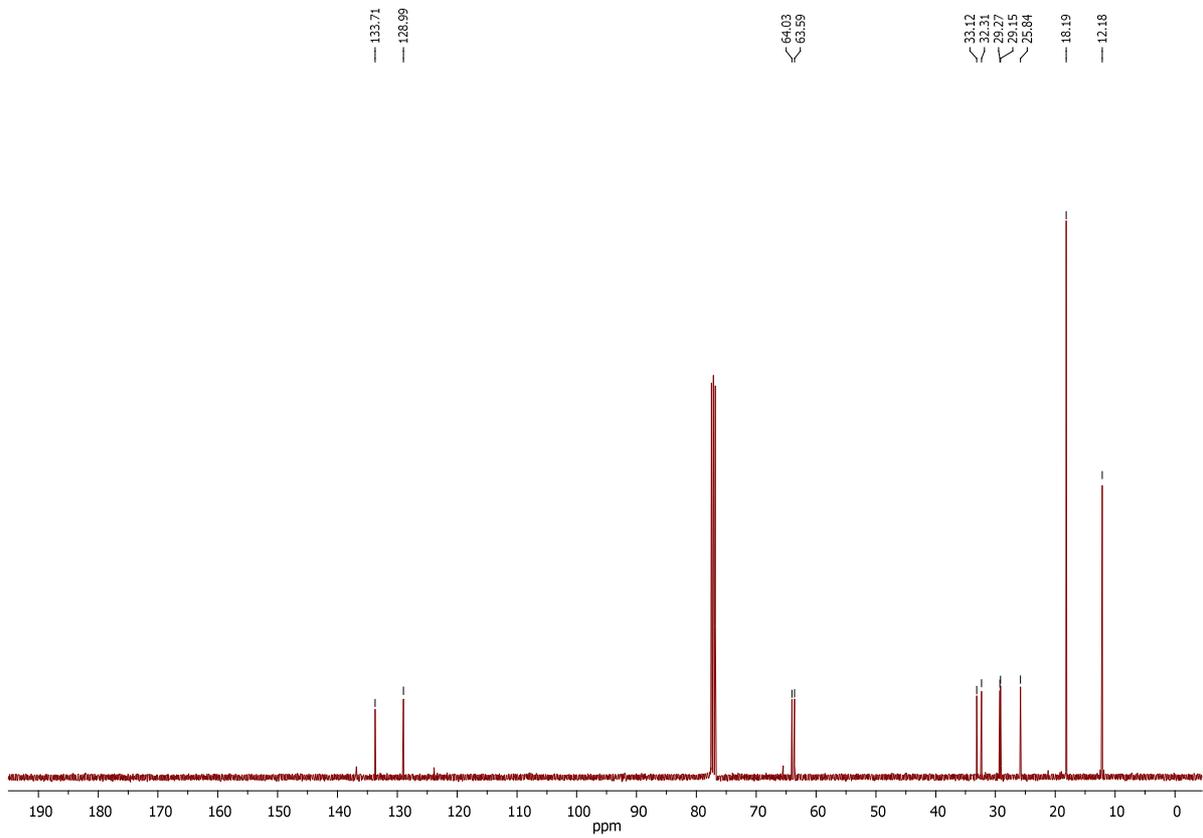
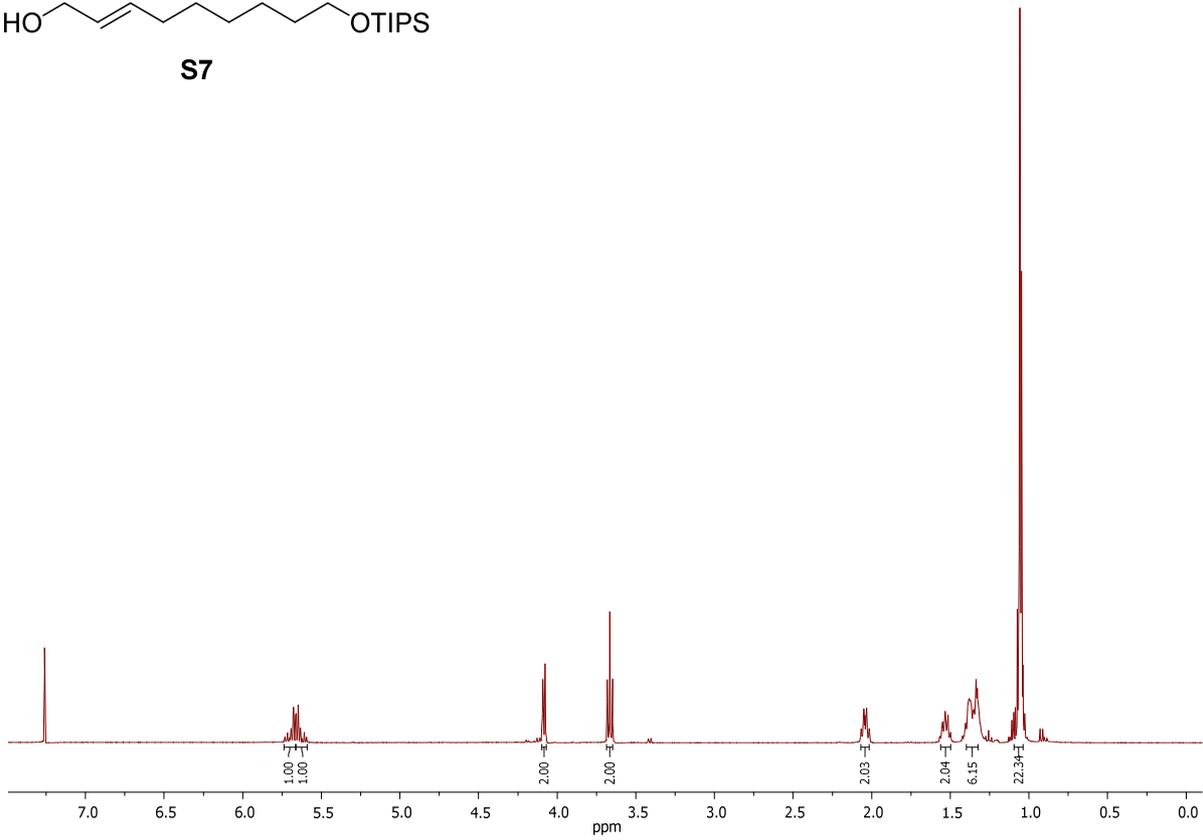
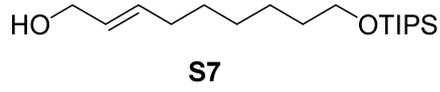


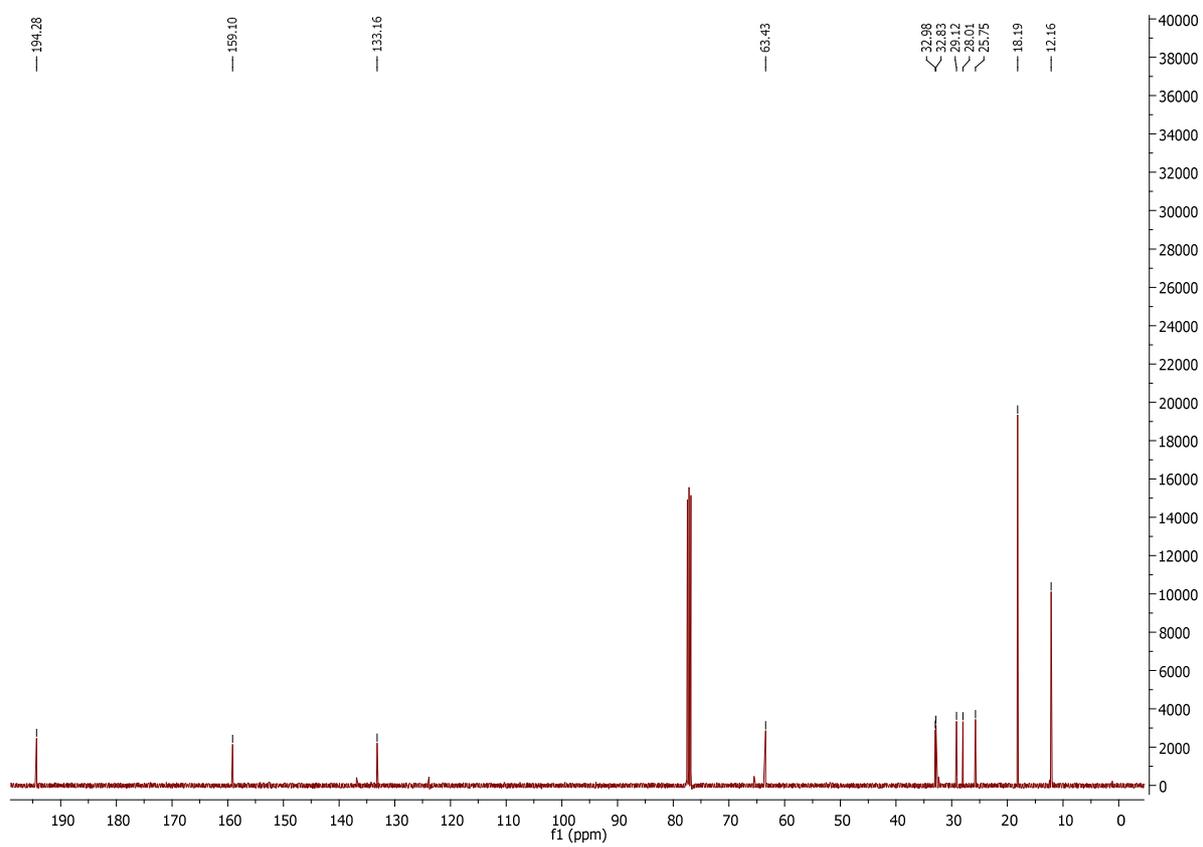
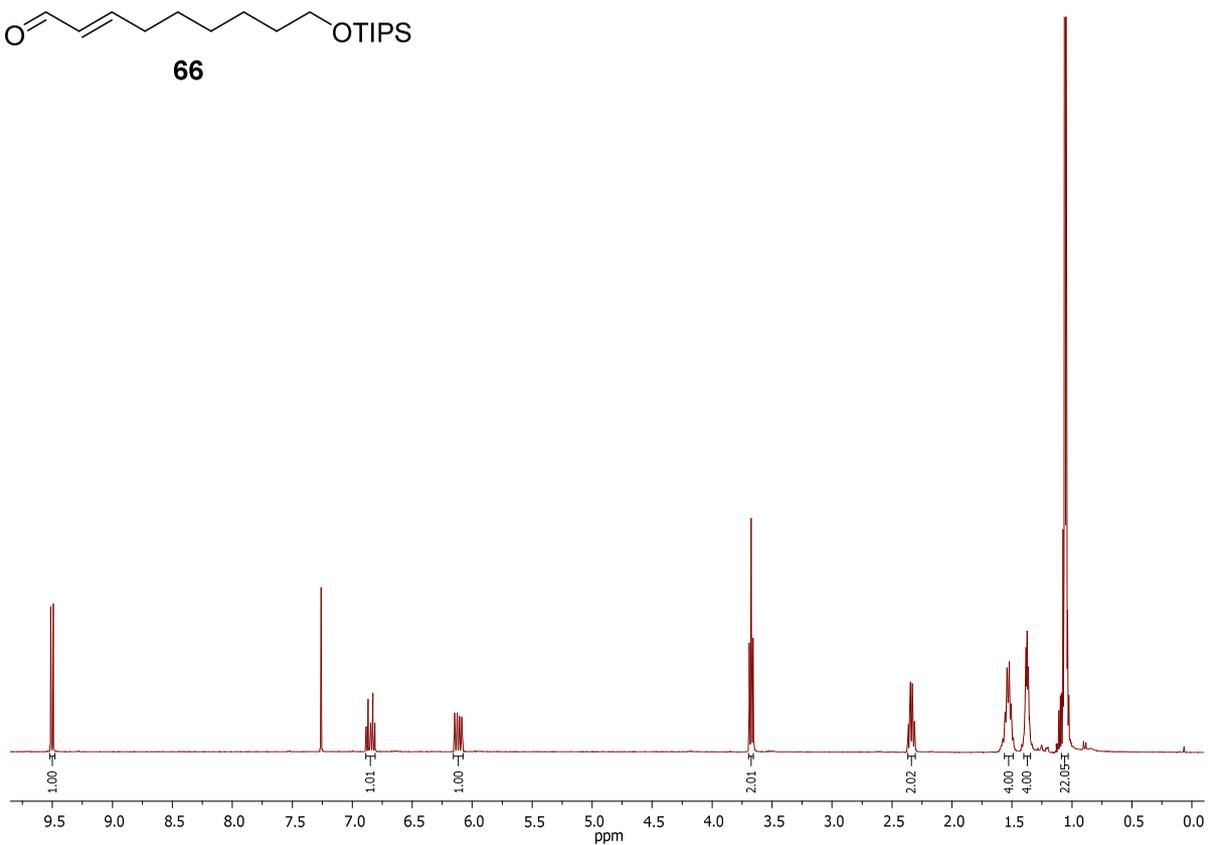
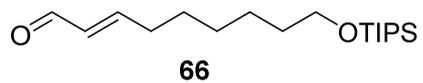


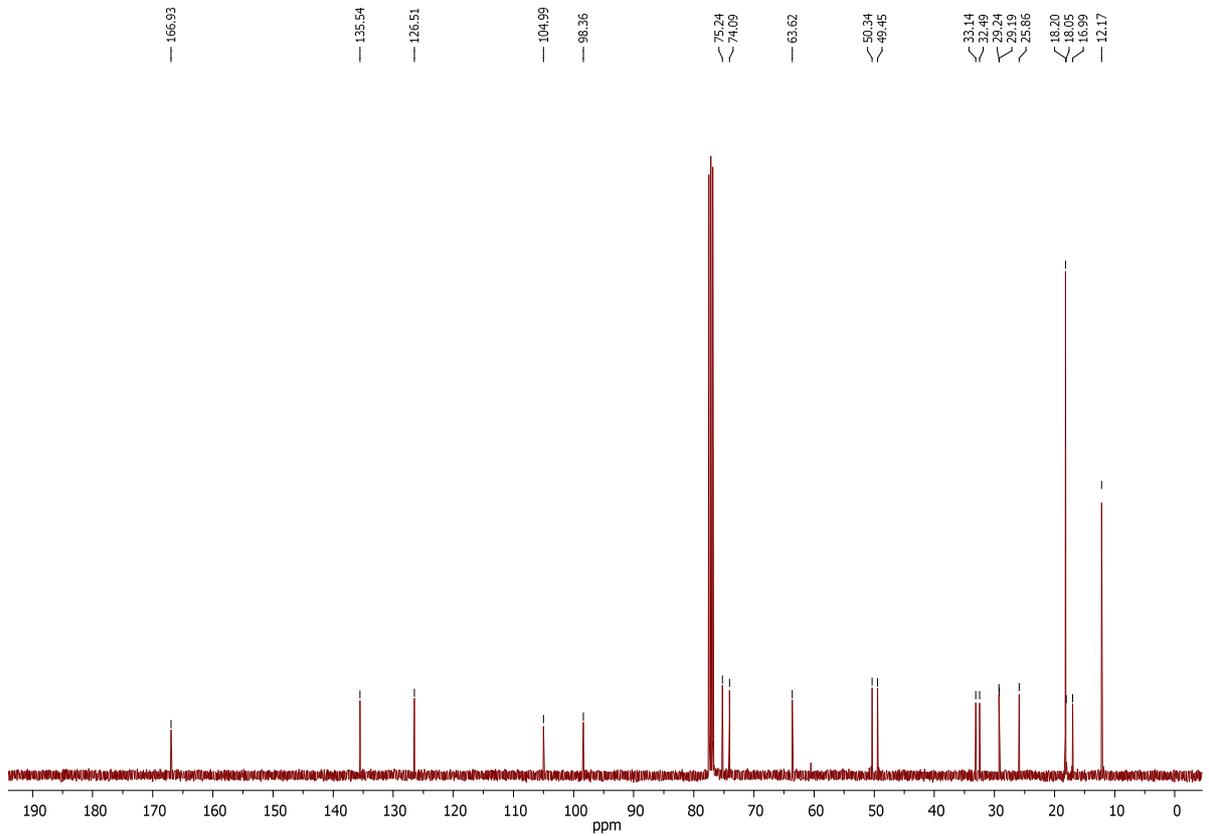
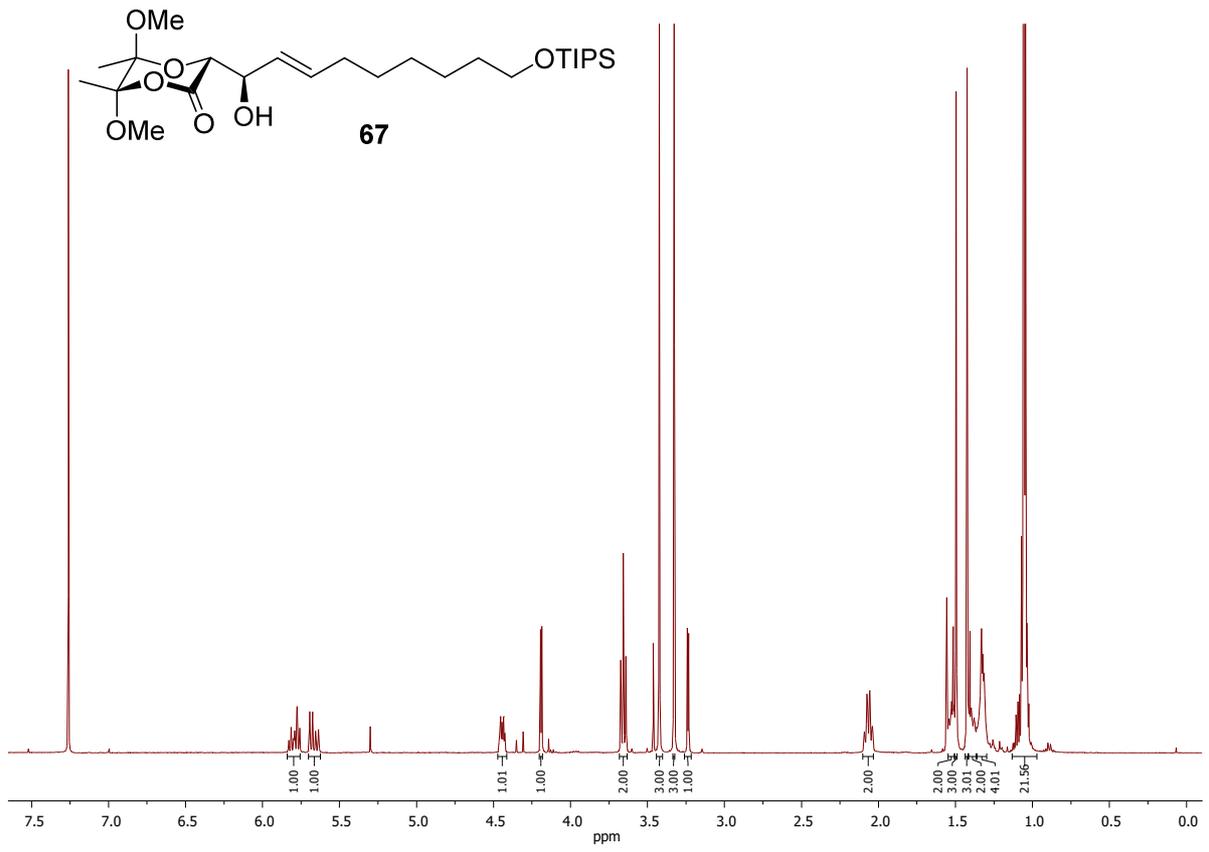


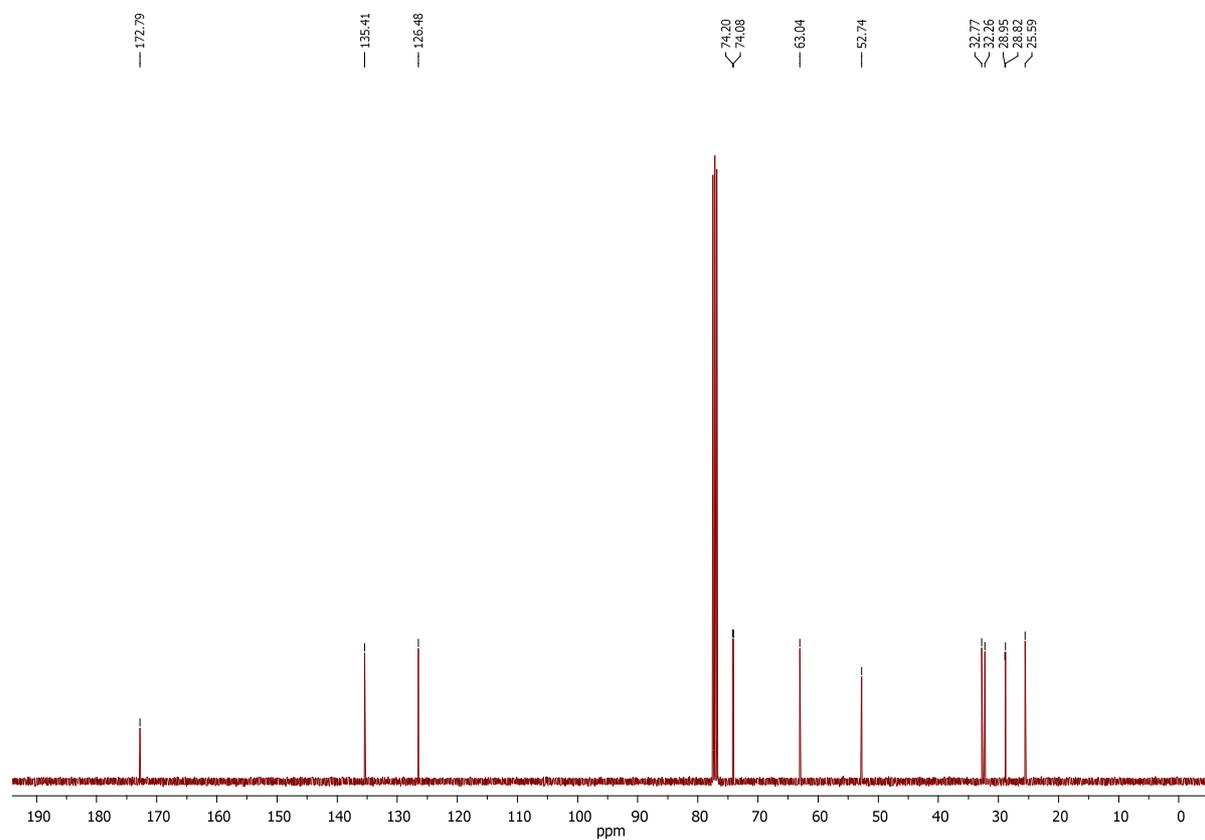
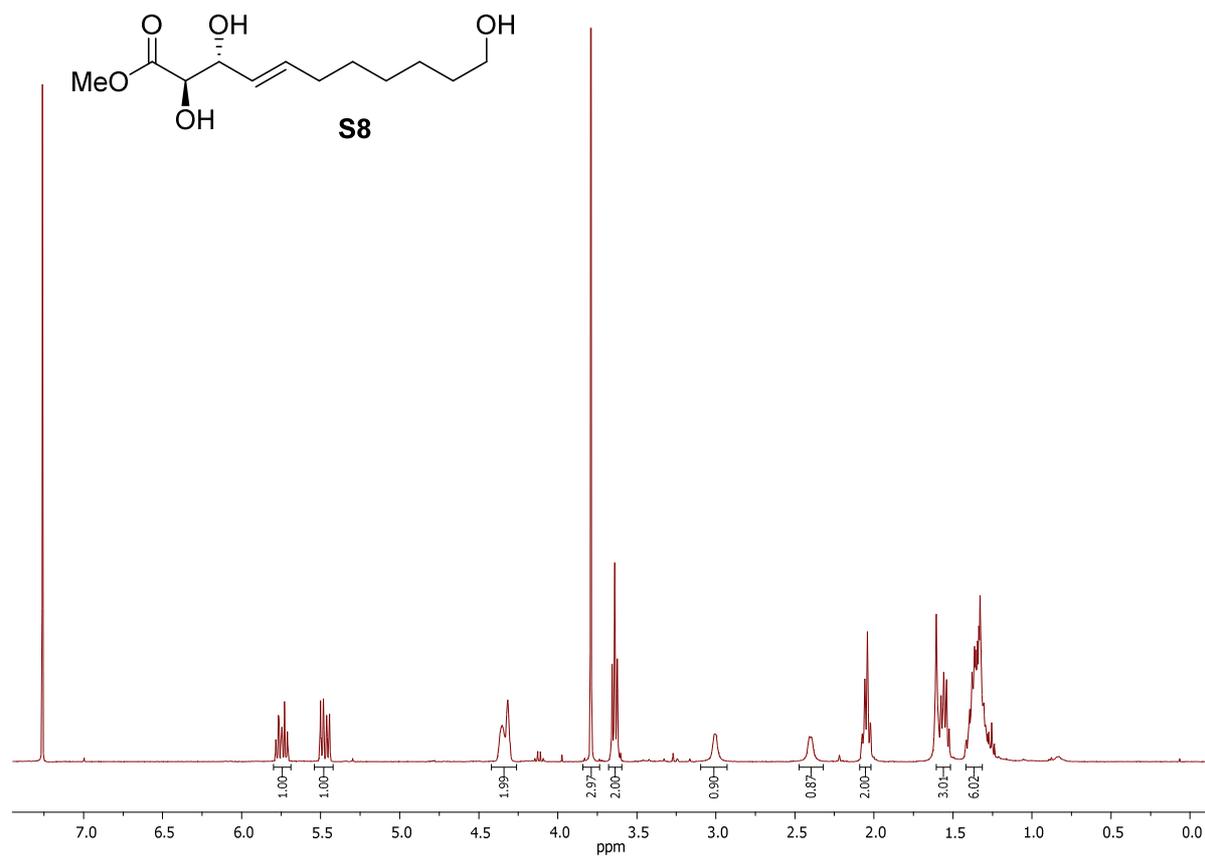


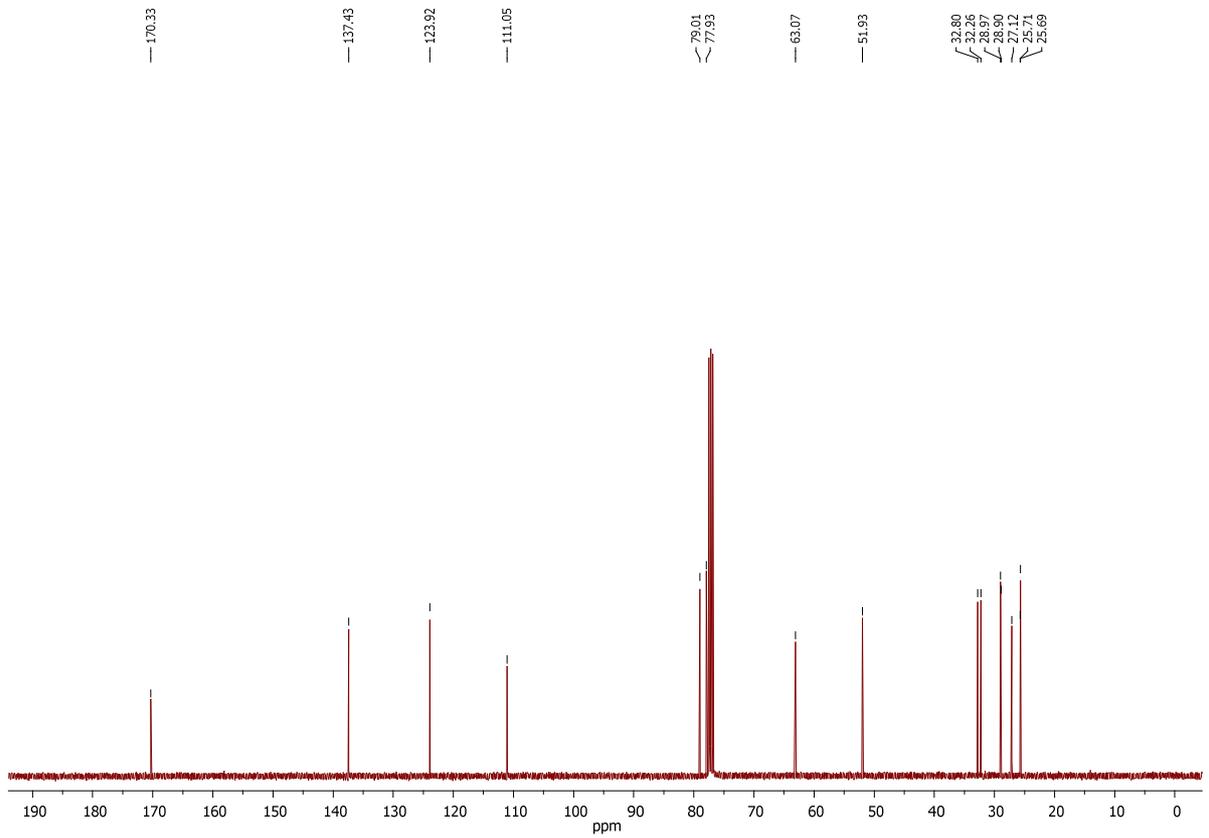
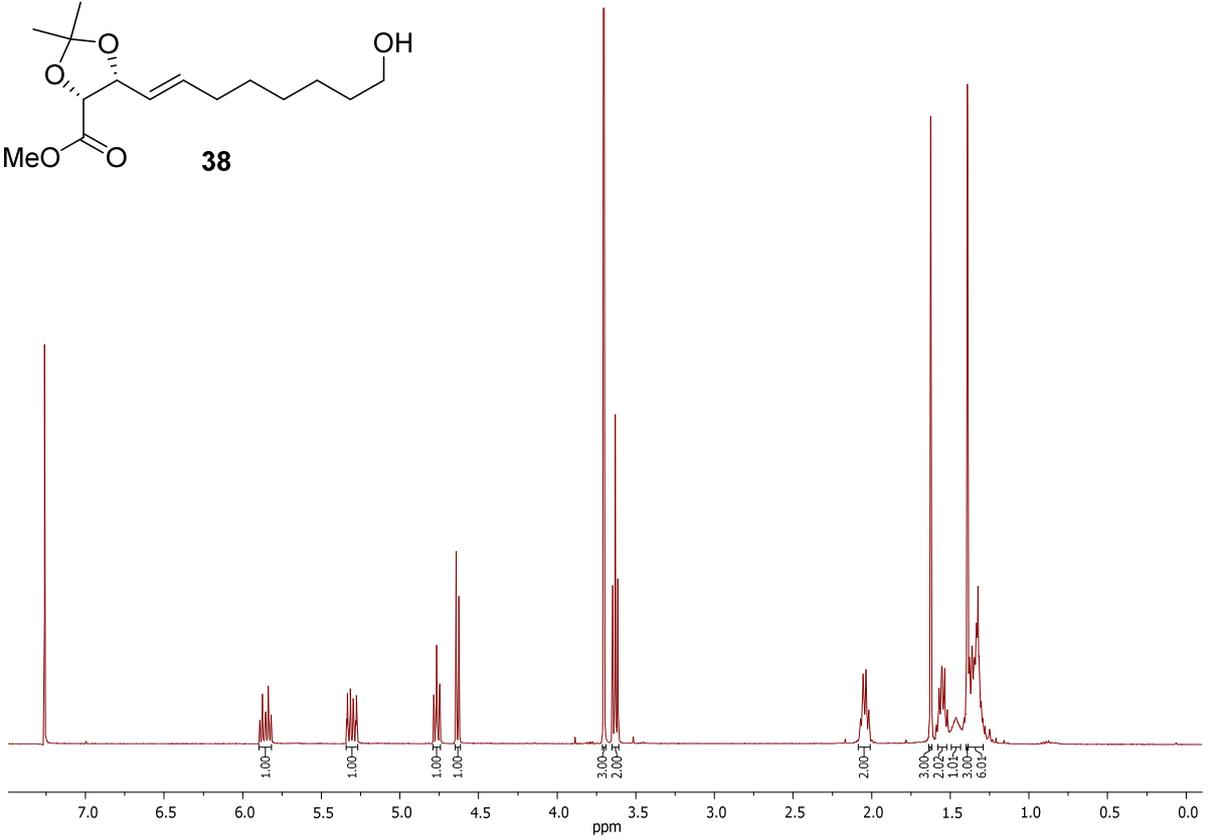
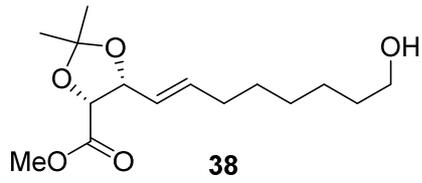


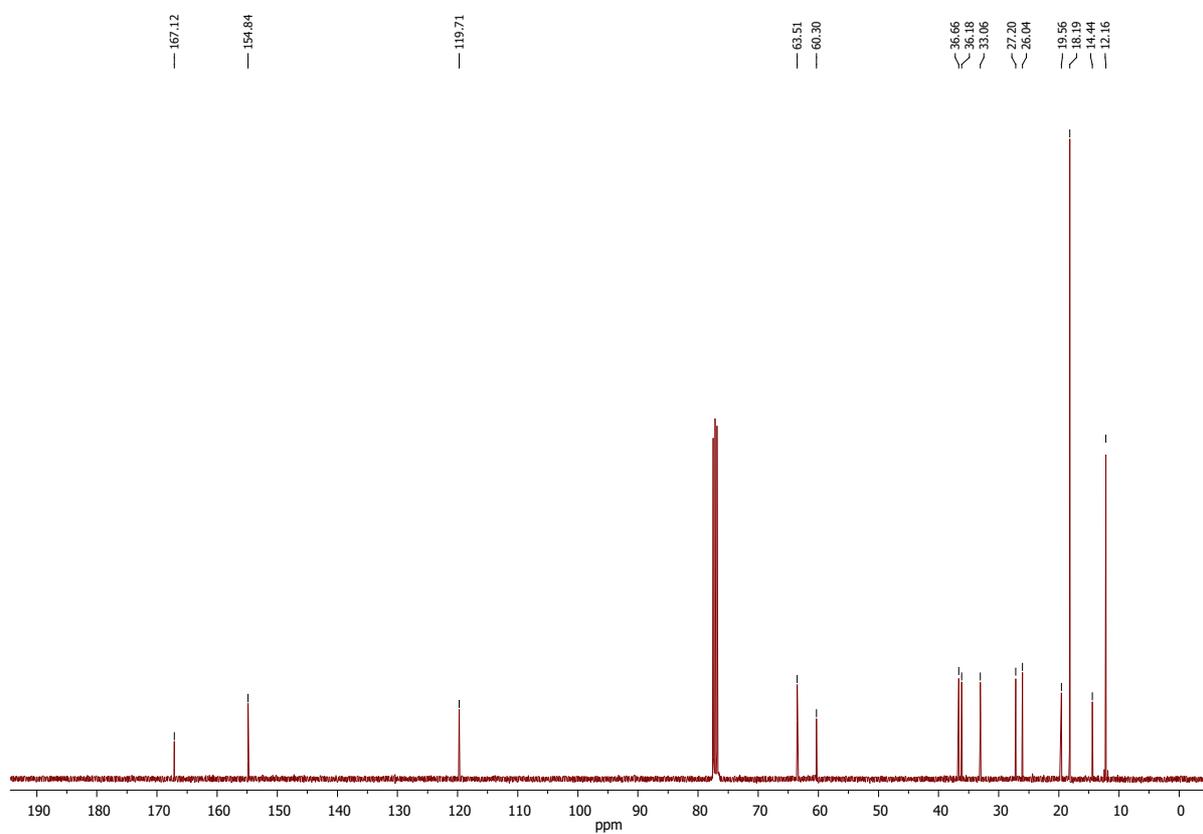
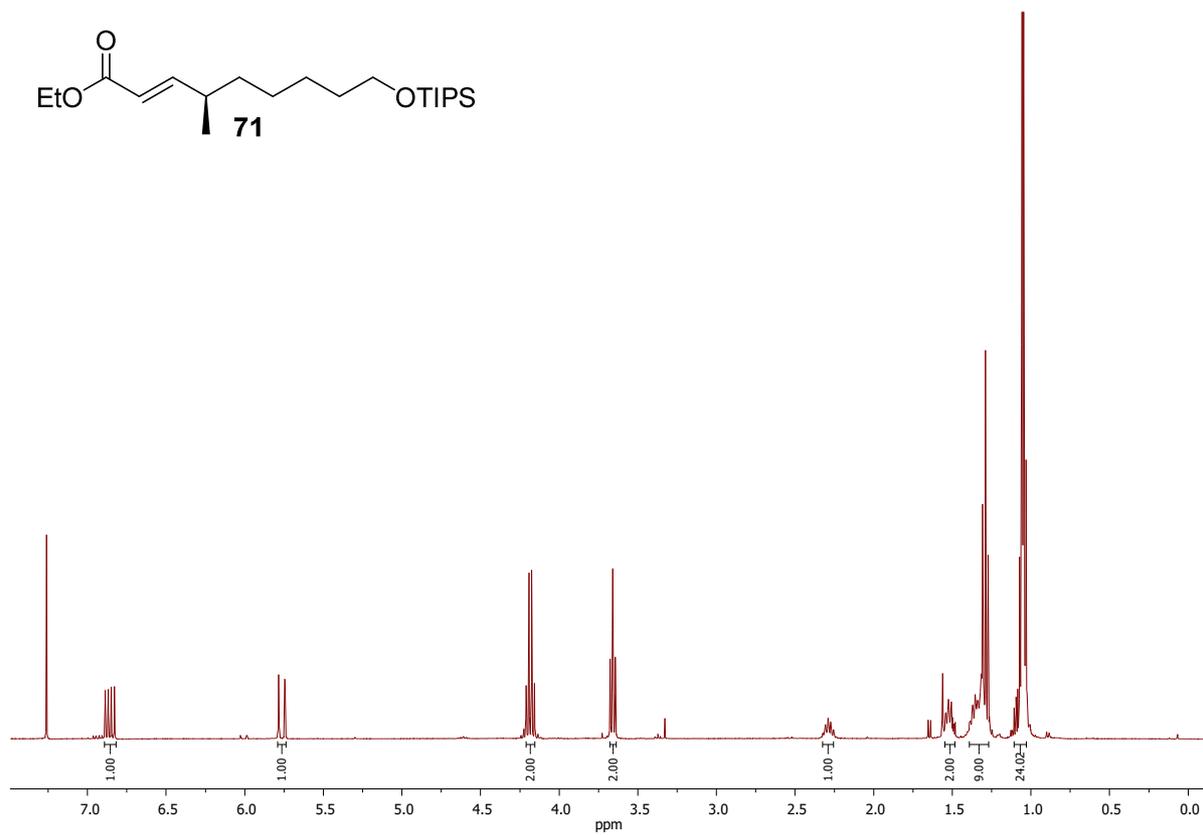
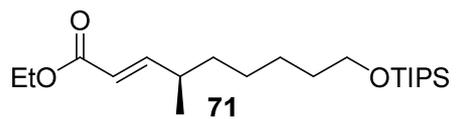


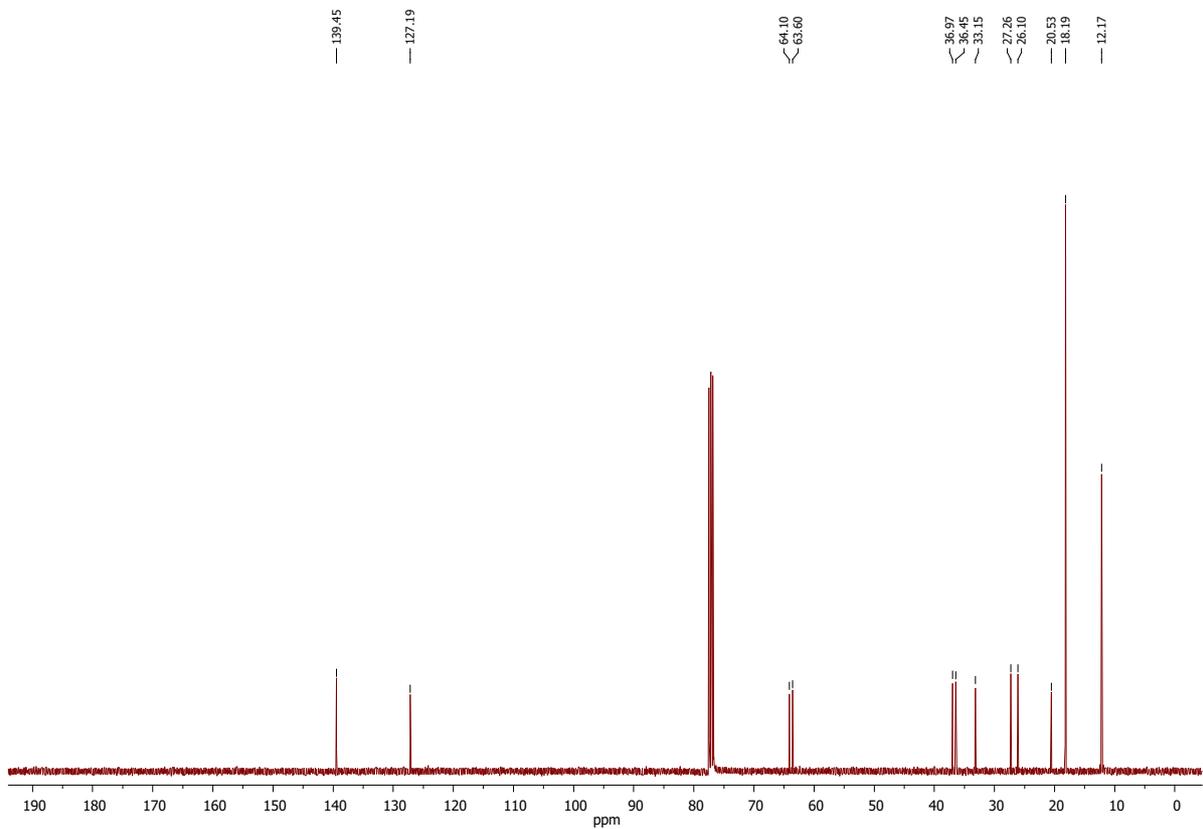
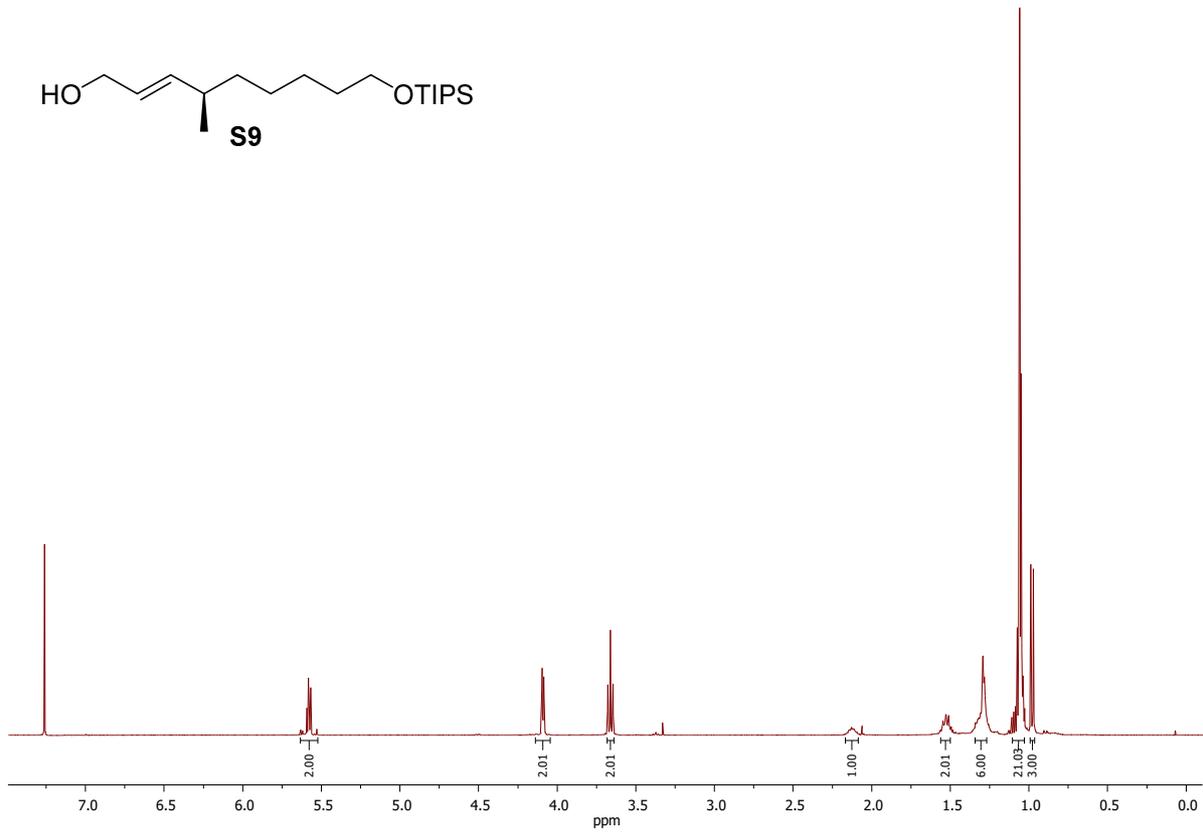


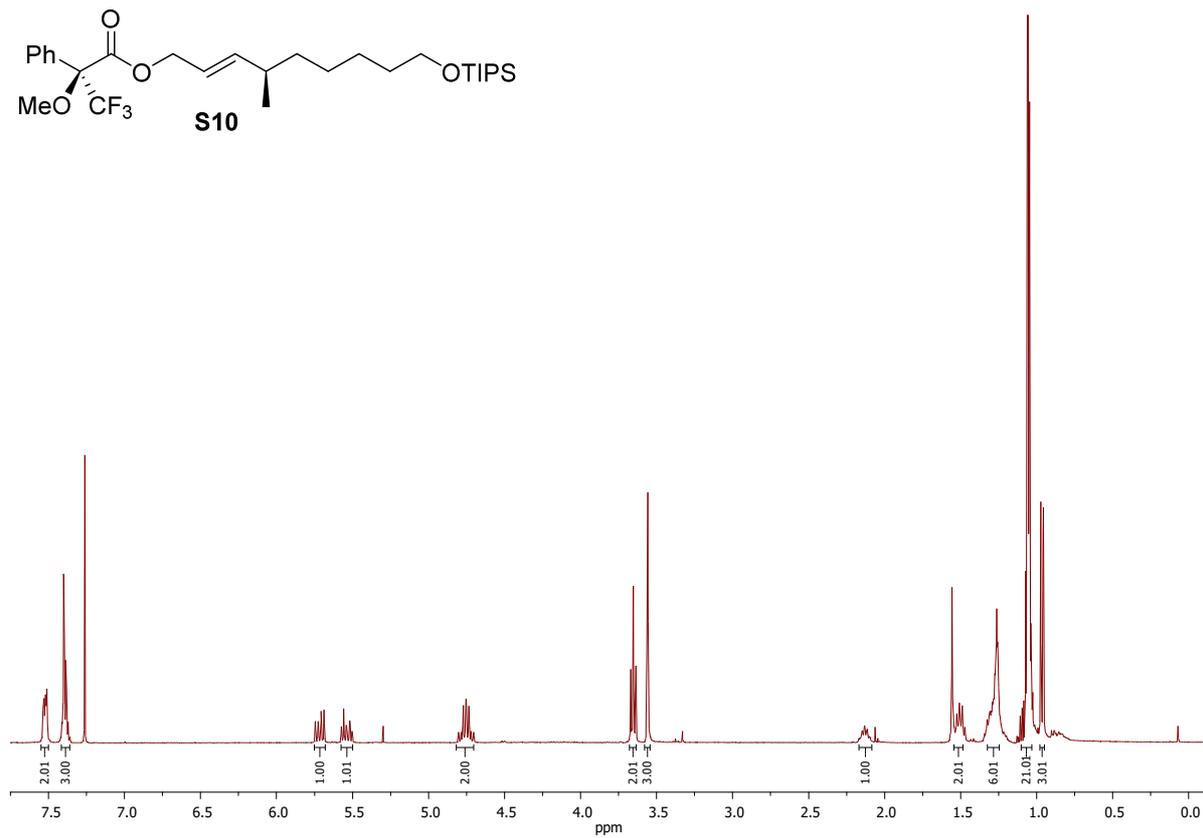
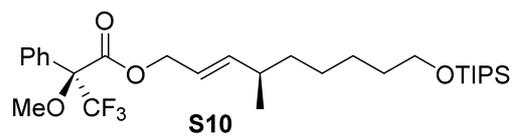


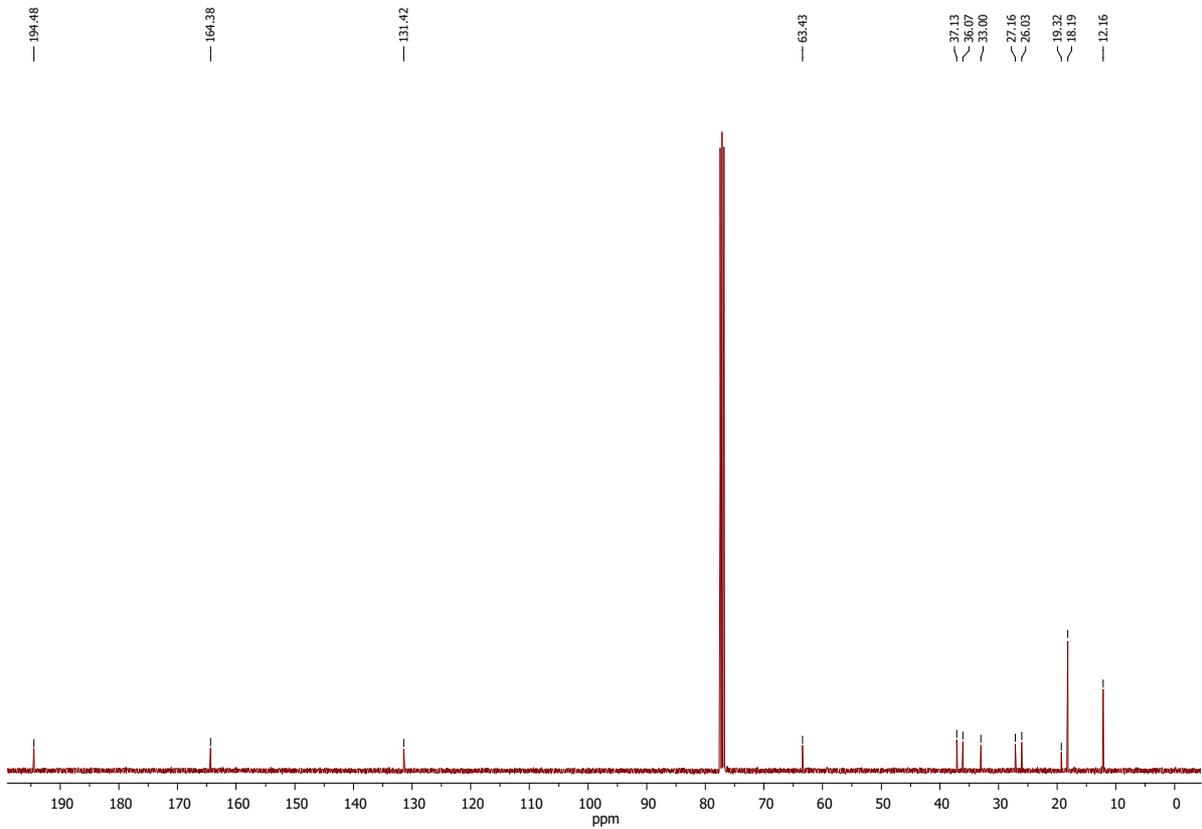
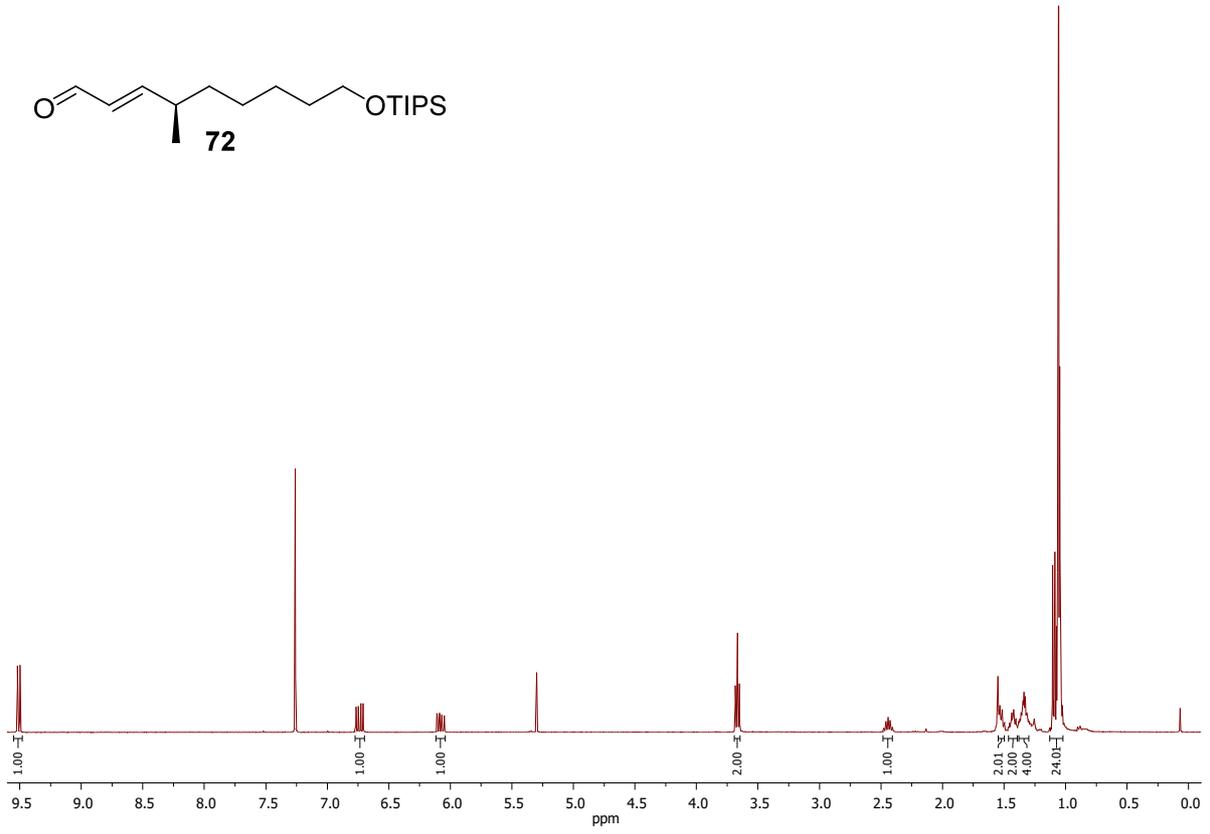
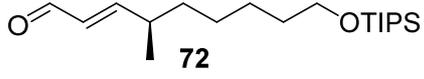


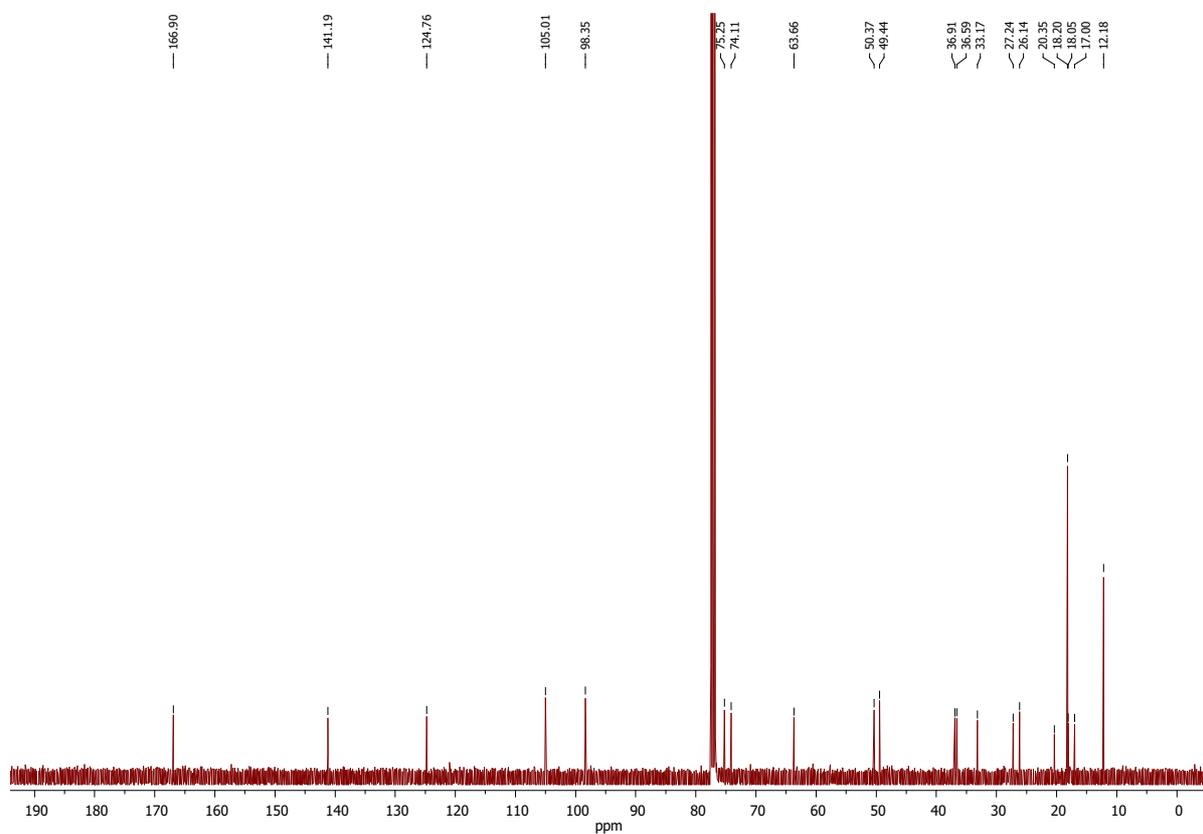
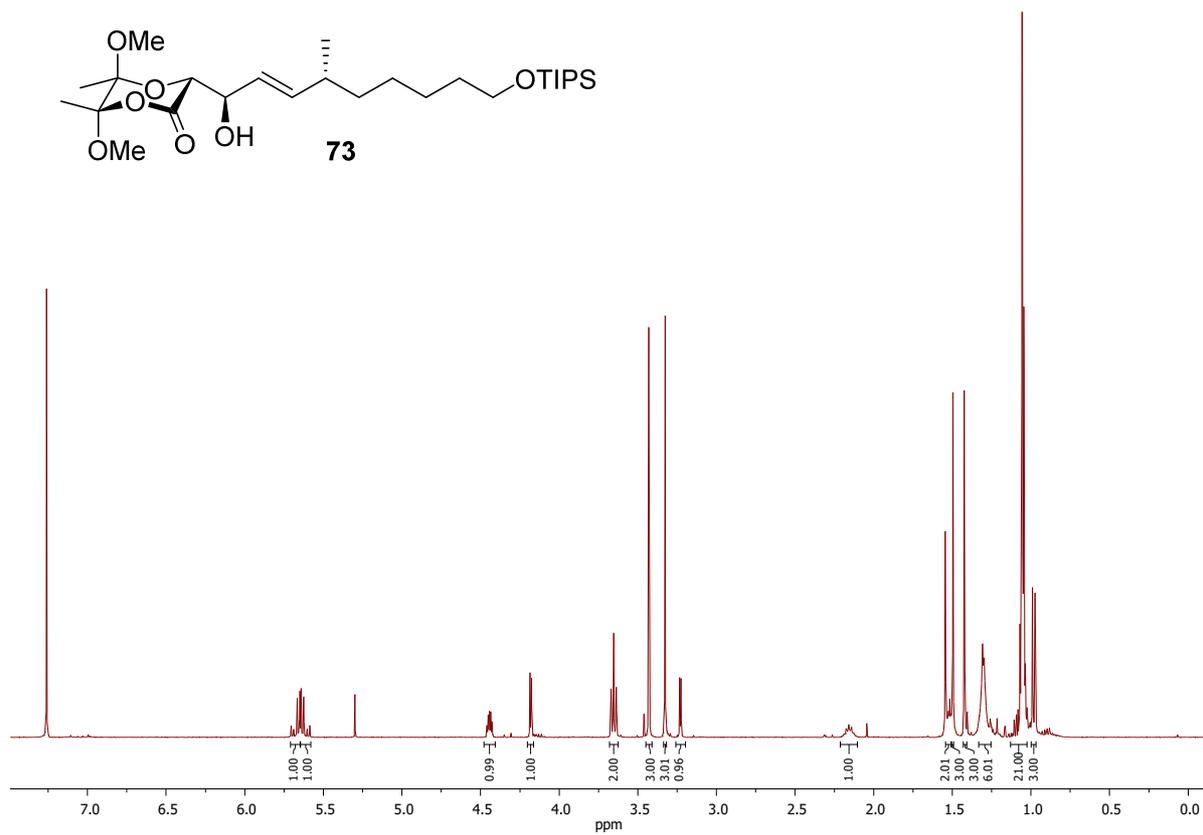
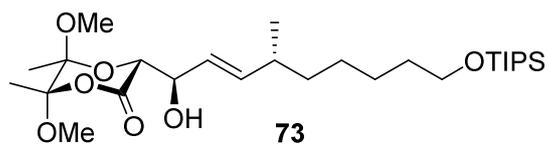


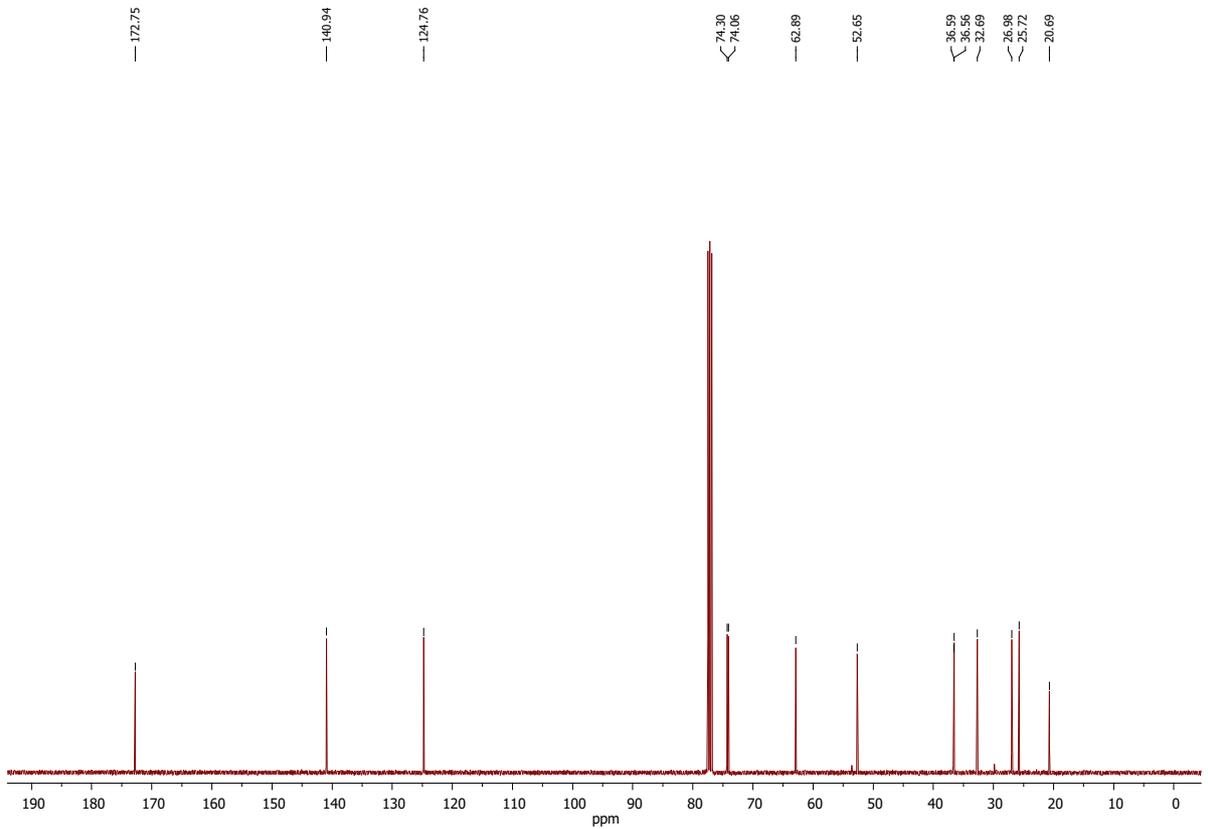
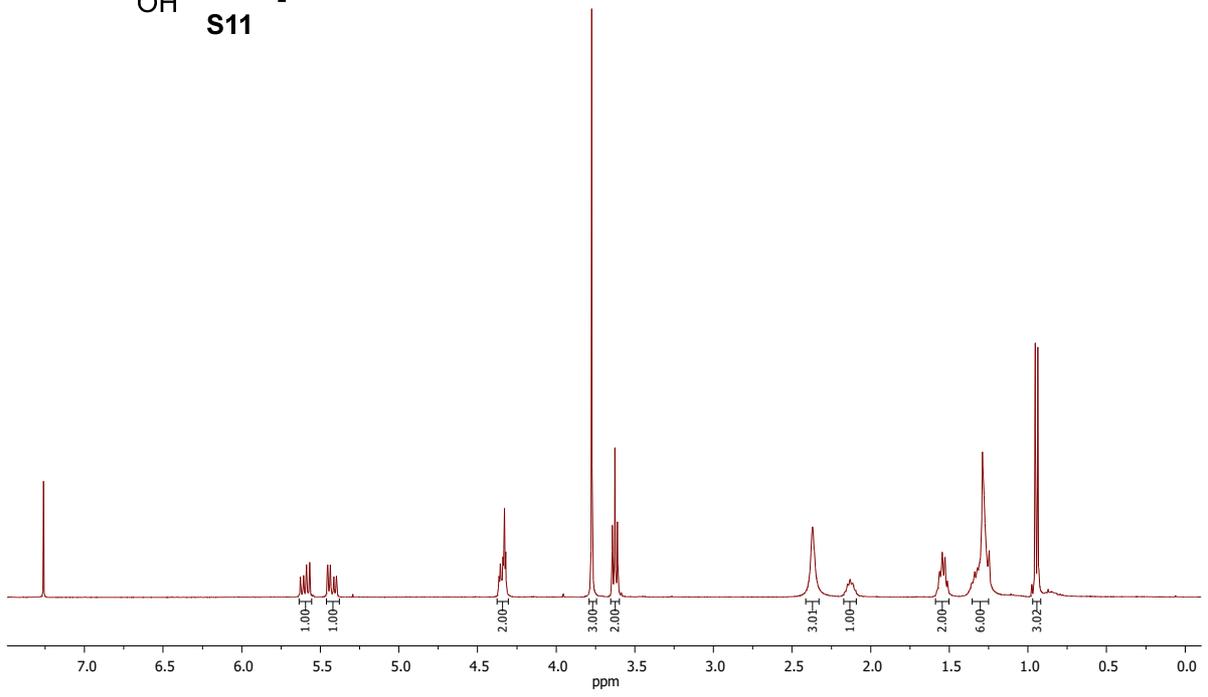
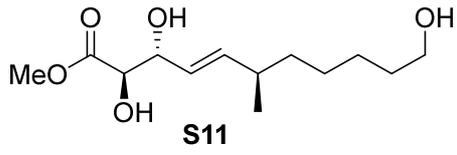


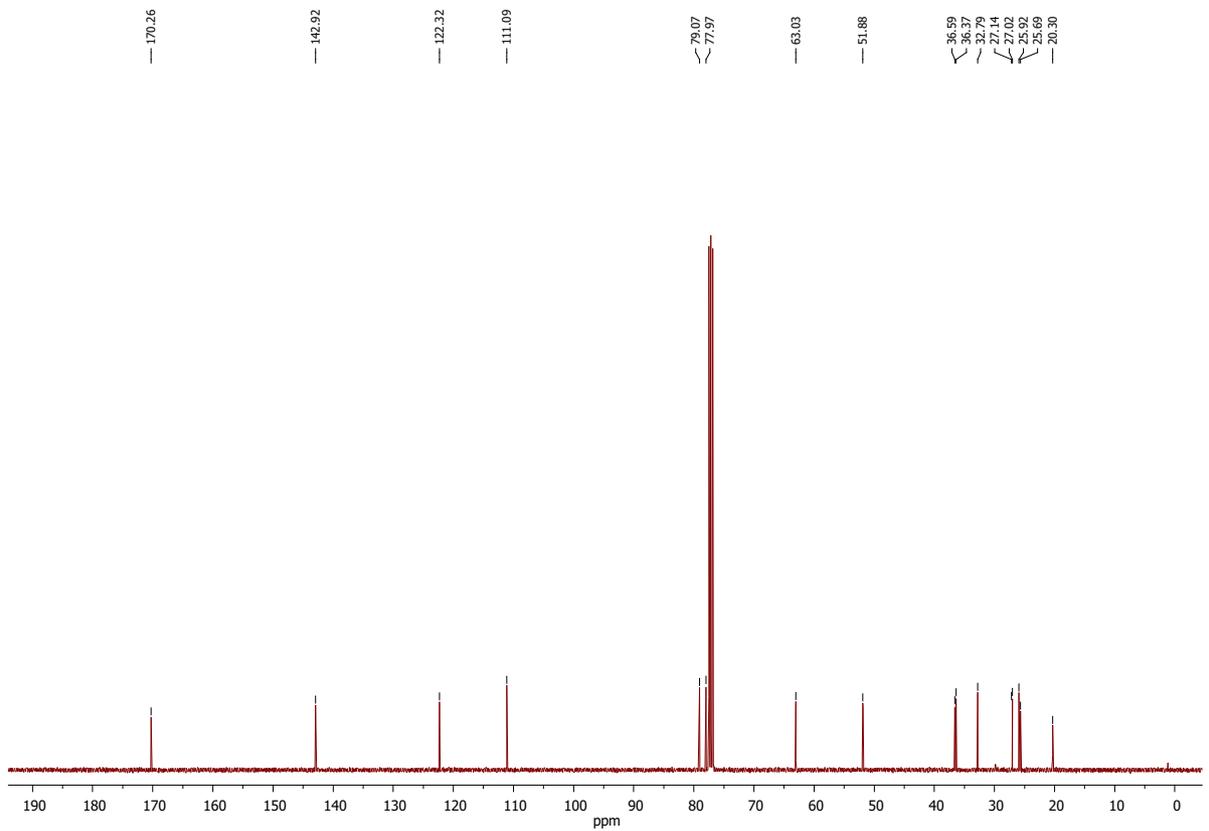
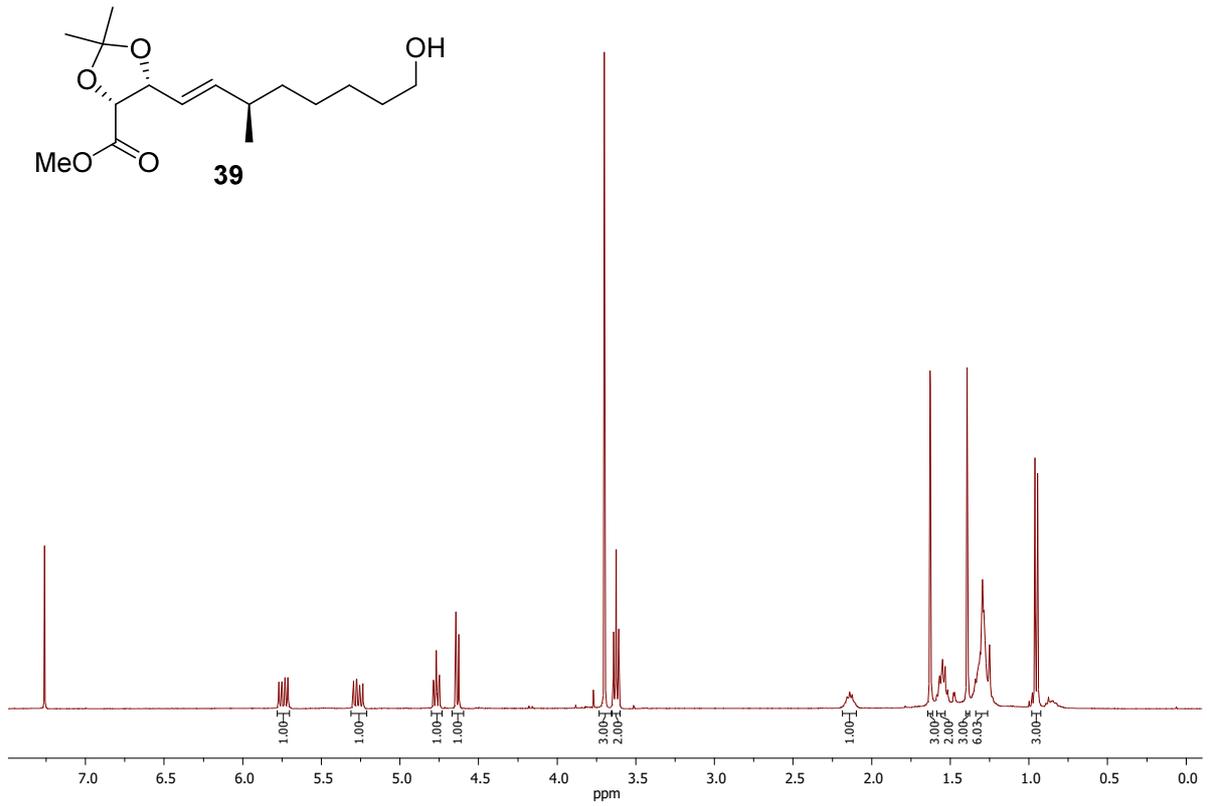


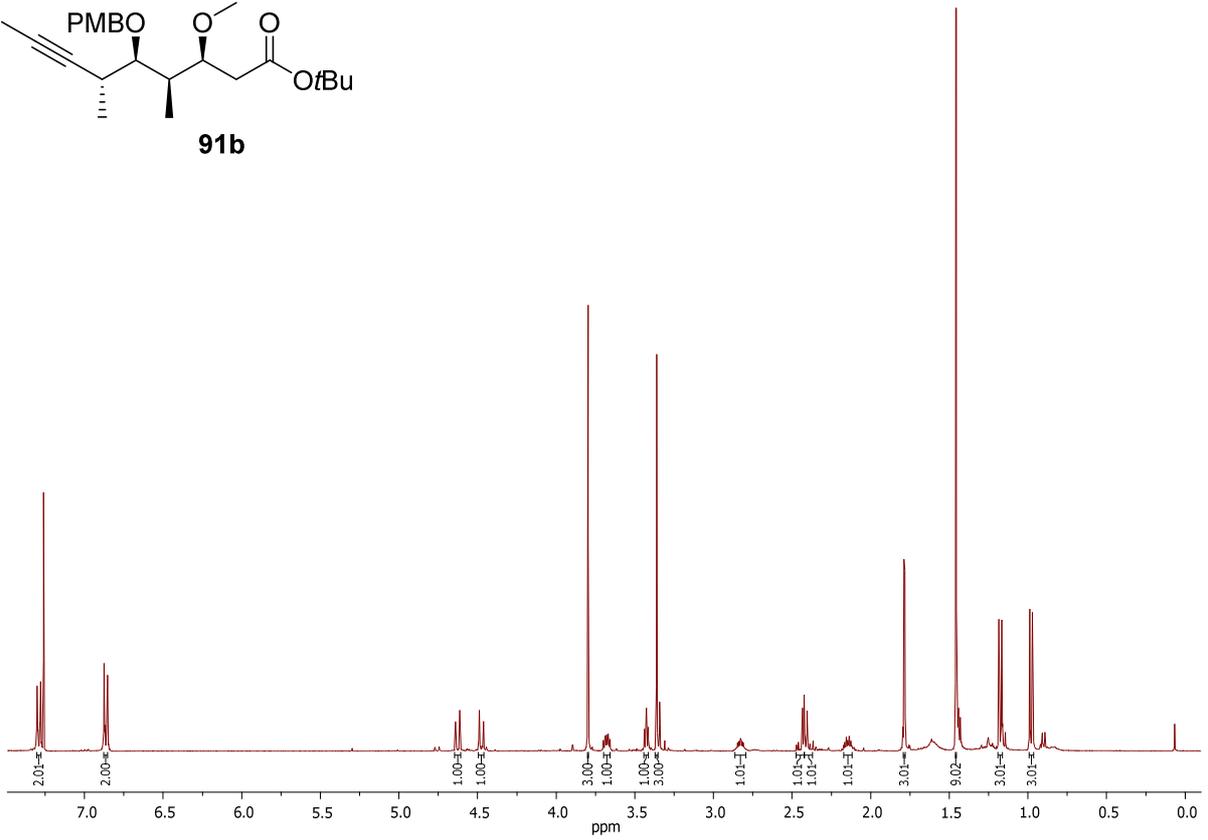
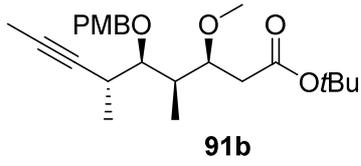












— 171.71

— 159.16

— 131.17

— 129.45

— 113.82

81.50

81.32

80.49

77.73

73.03

— 57.65

— 55.42

38.40

38.06

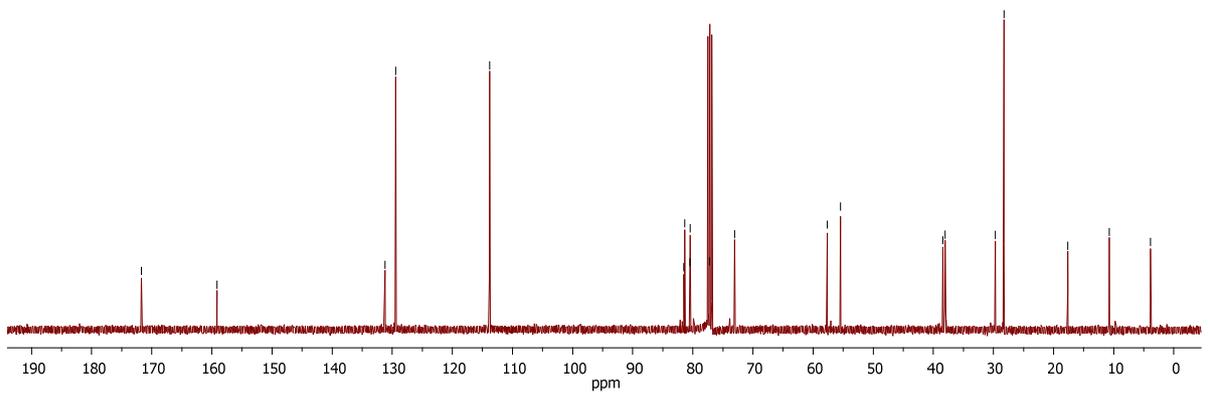
29.69

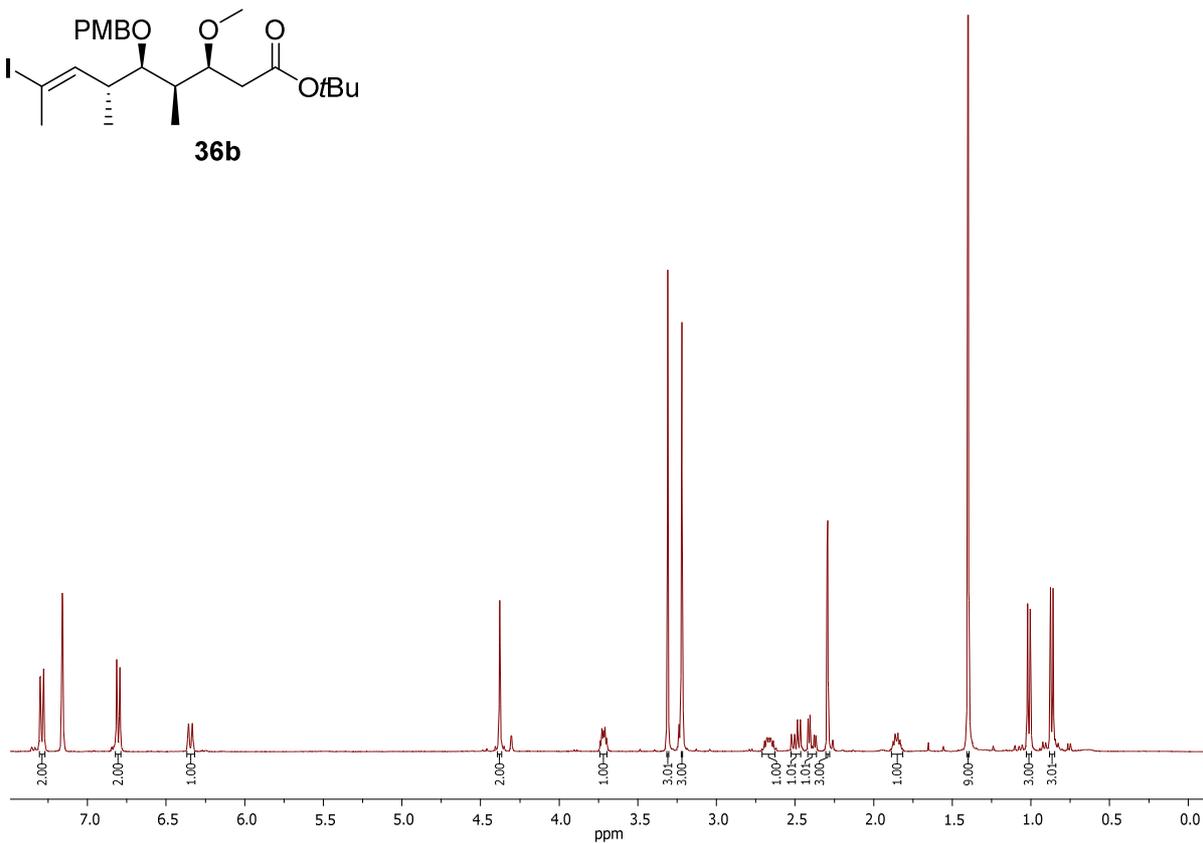
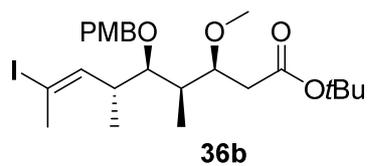
28.24

— 17.64

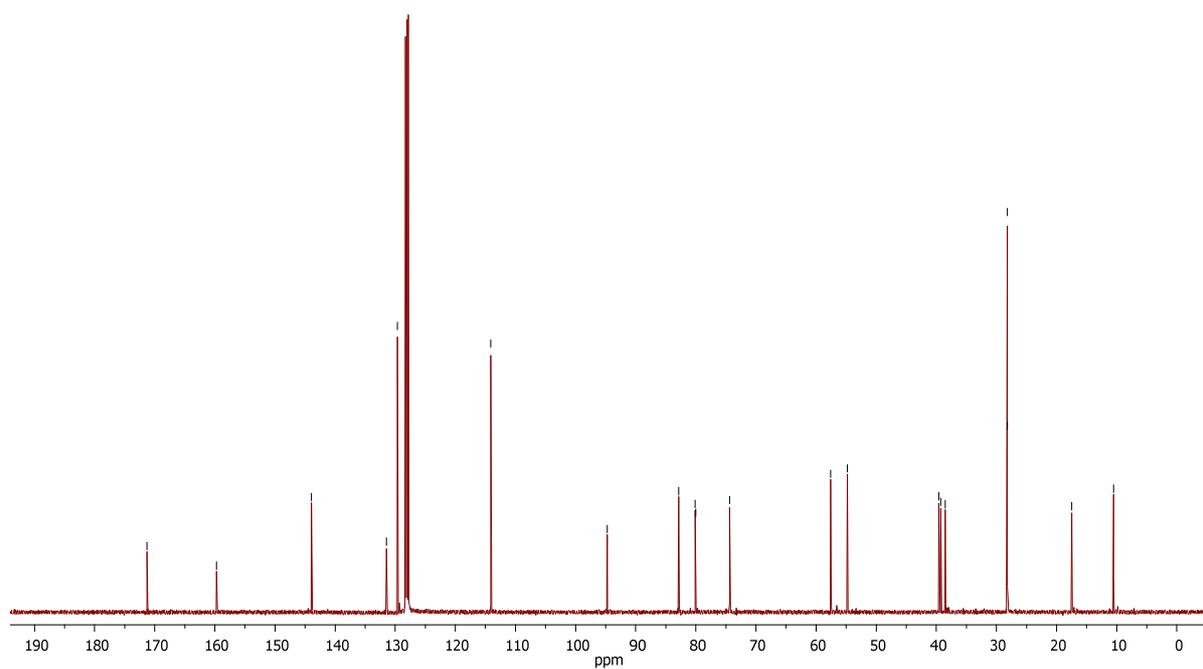
— 10.72

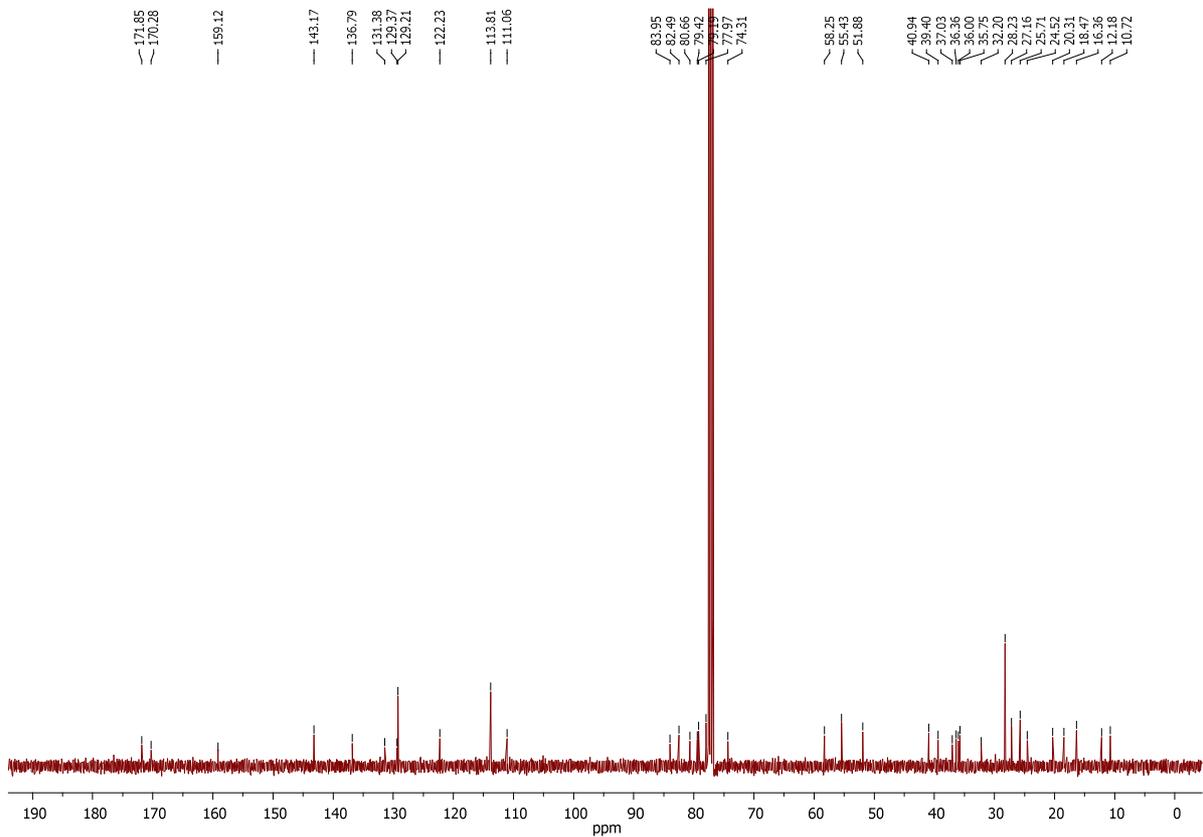
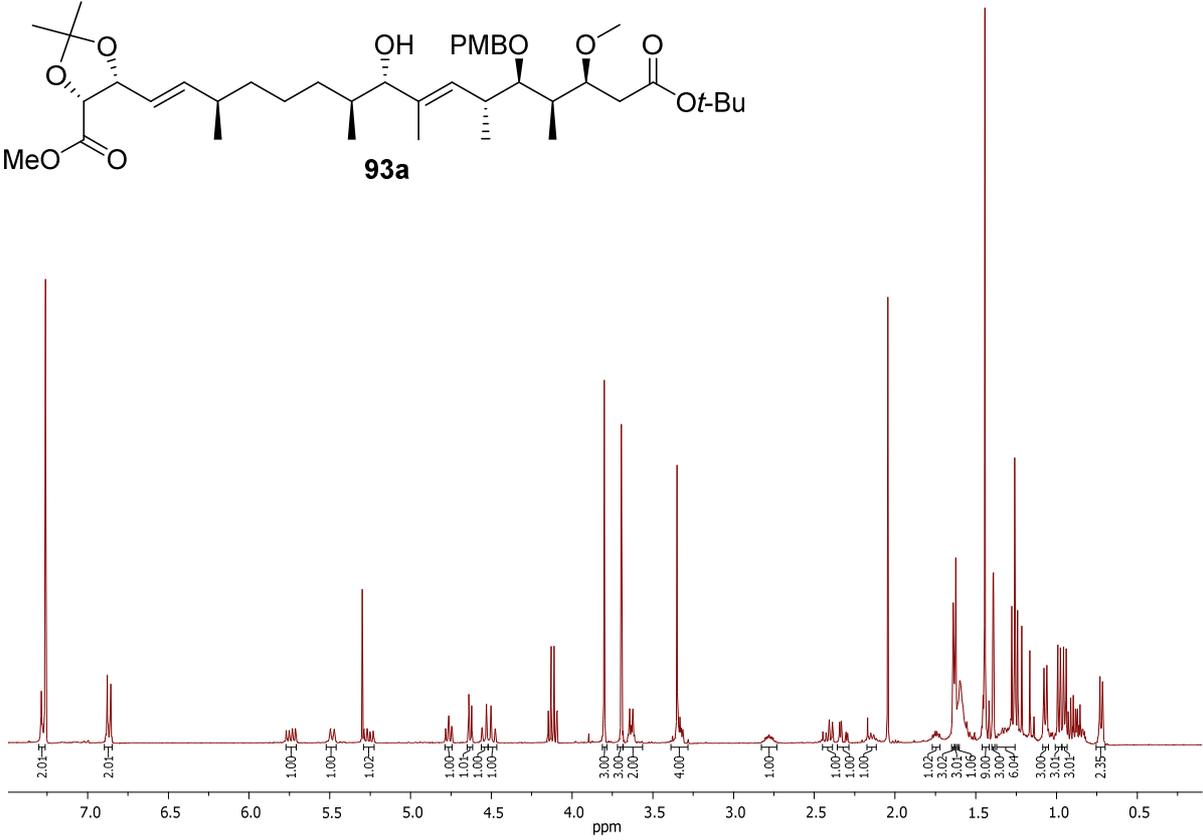
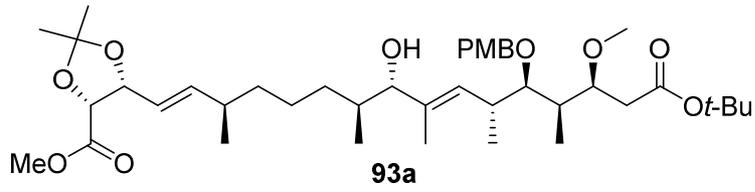
— 3.89

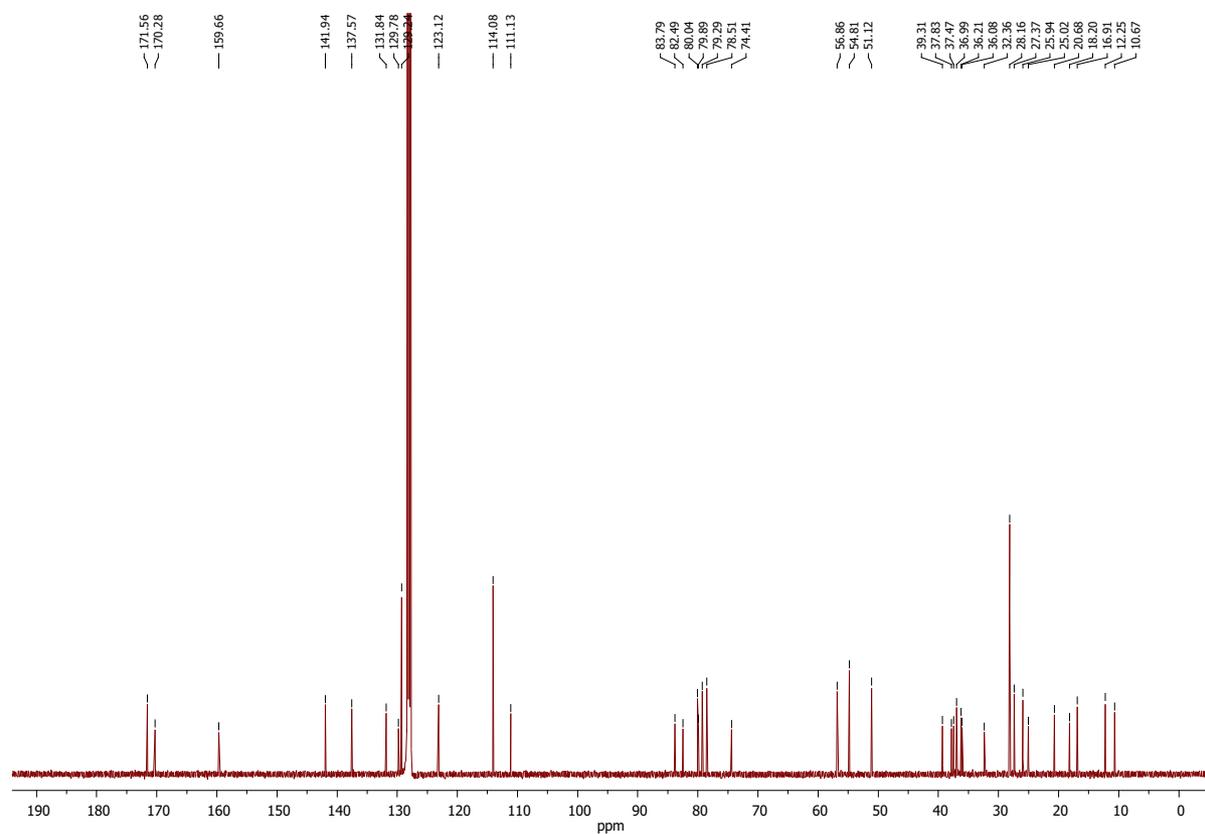
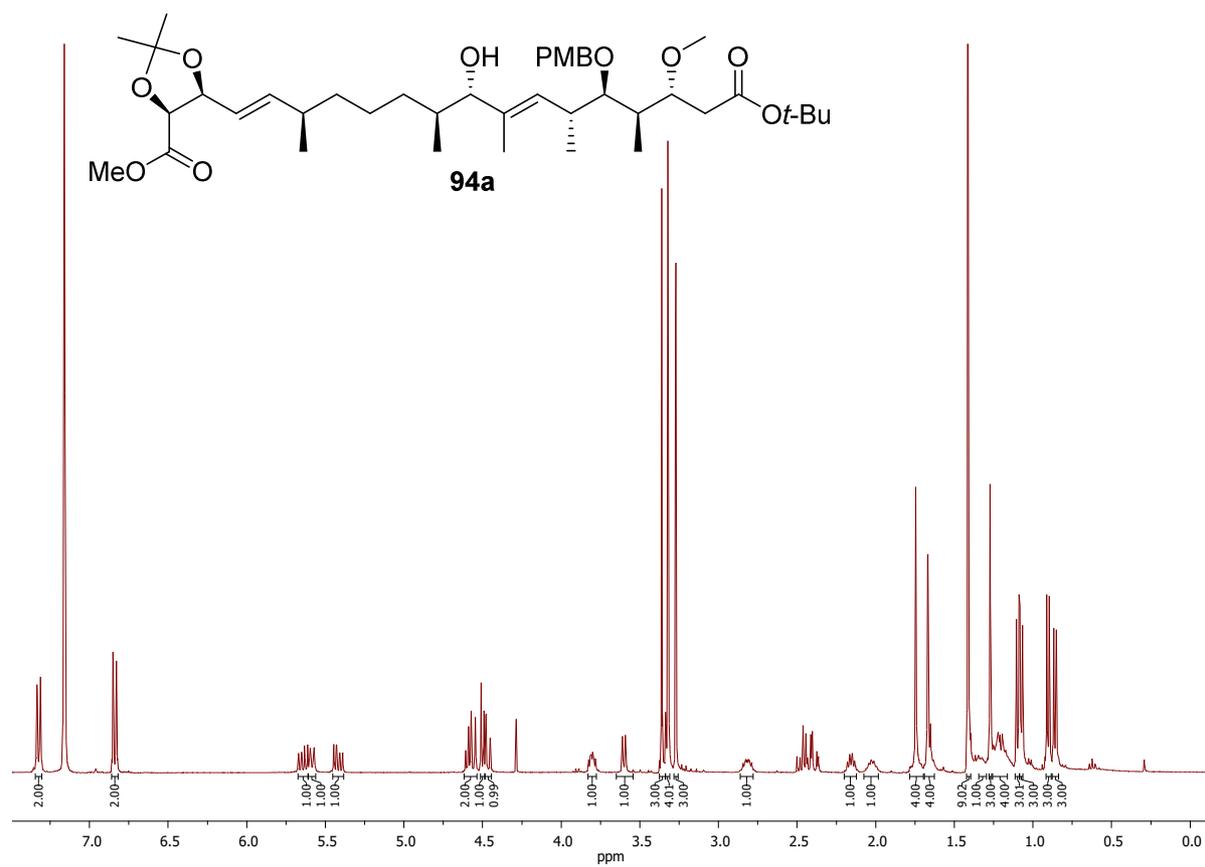


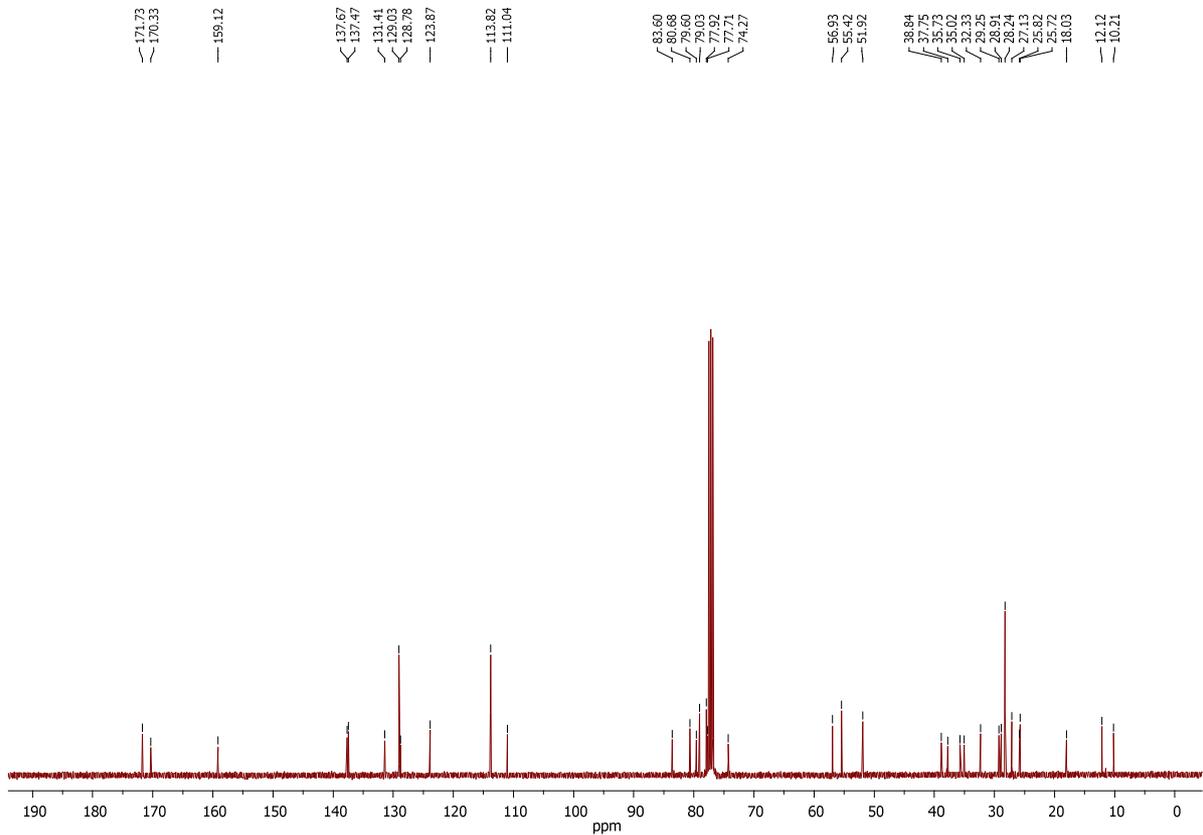
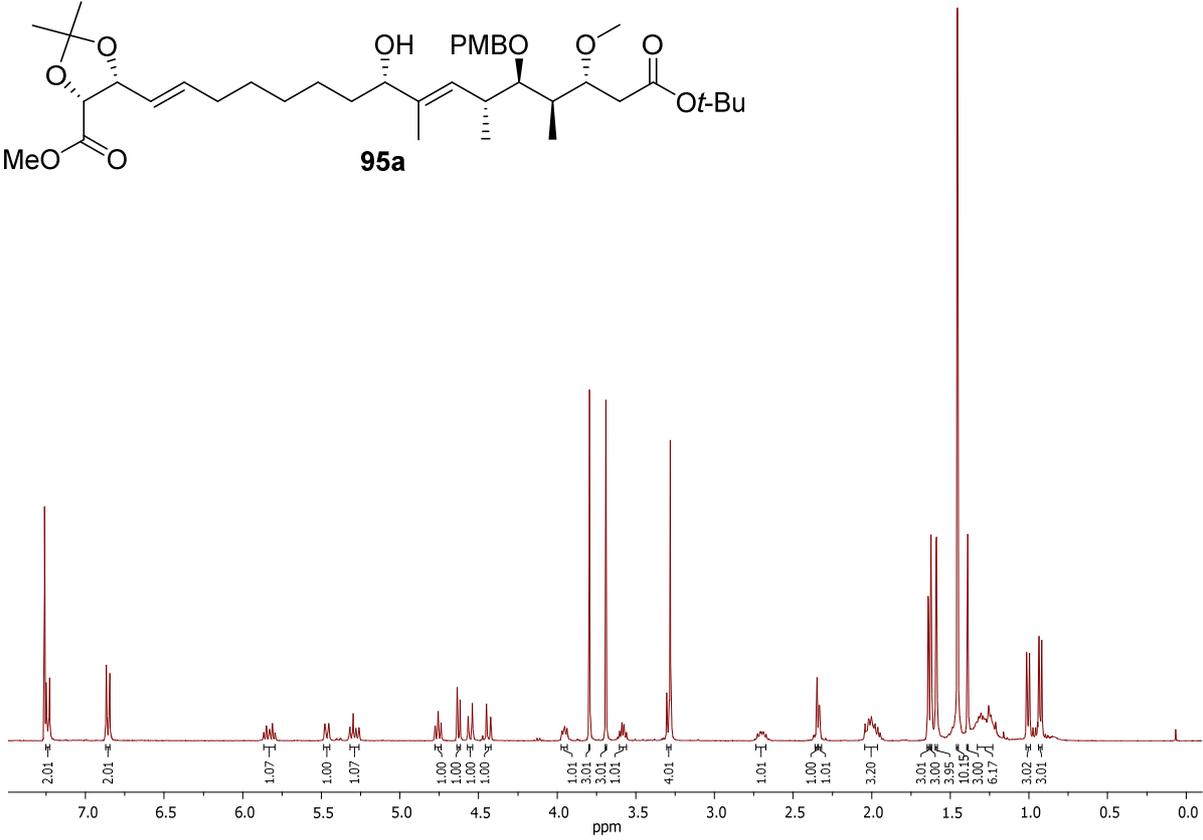
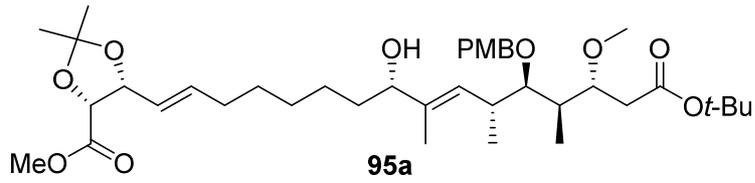


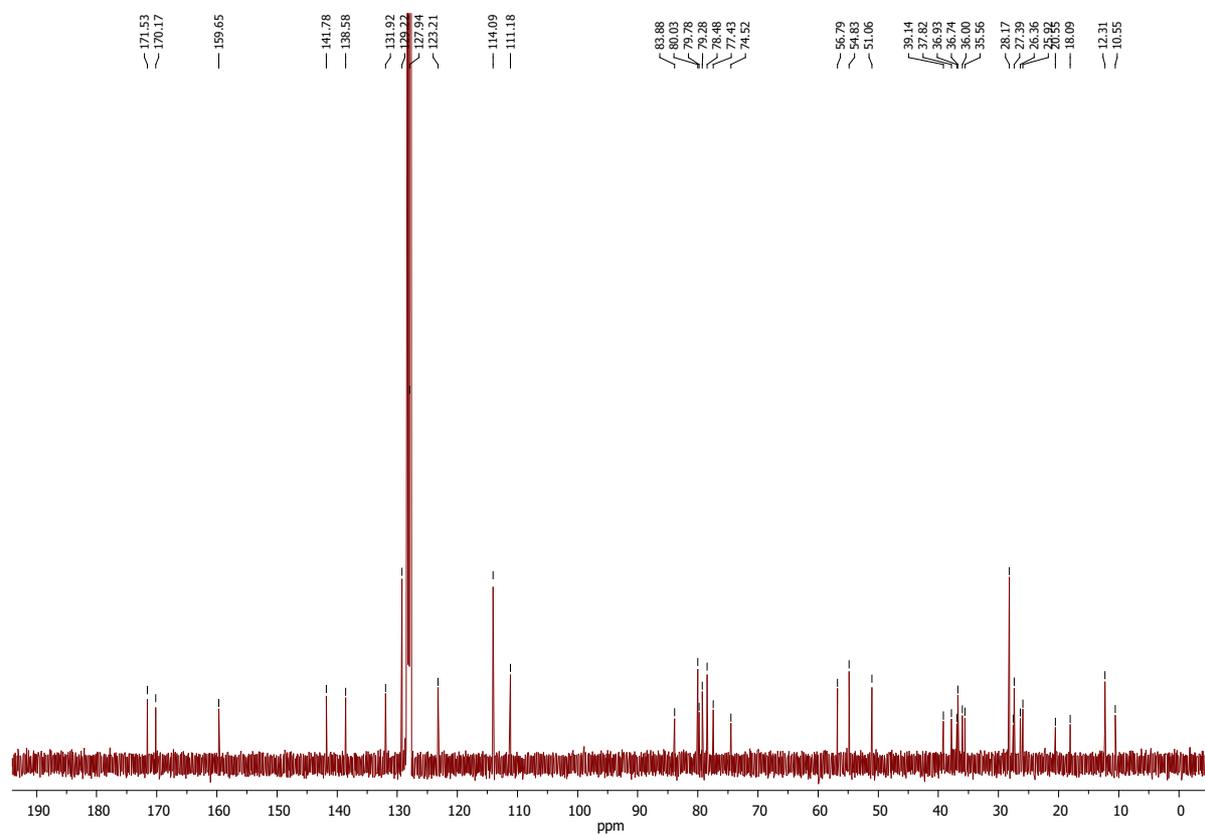
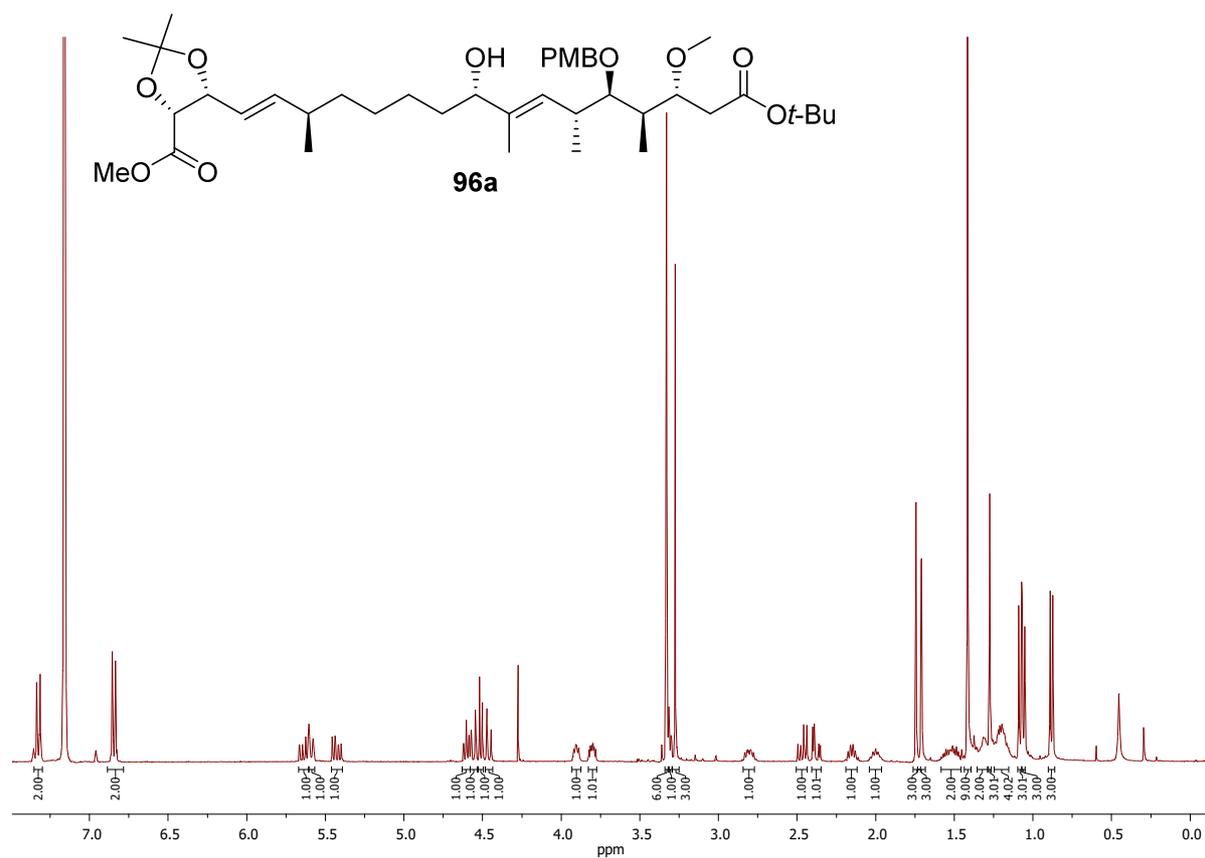
— 171.30
— 159.71
— 143.92
— 131.45
— 129.64
— 114.10
— 94.74
— 82.83
— 80.09
— 80.01
— 74.38
— 57.57
— 54.80
— 39.60
— 38.94
— 38.55
— 28.20
— 28.18
— 17.49
— 10.53

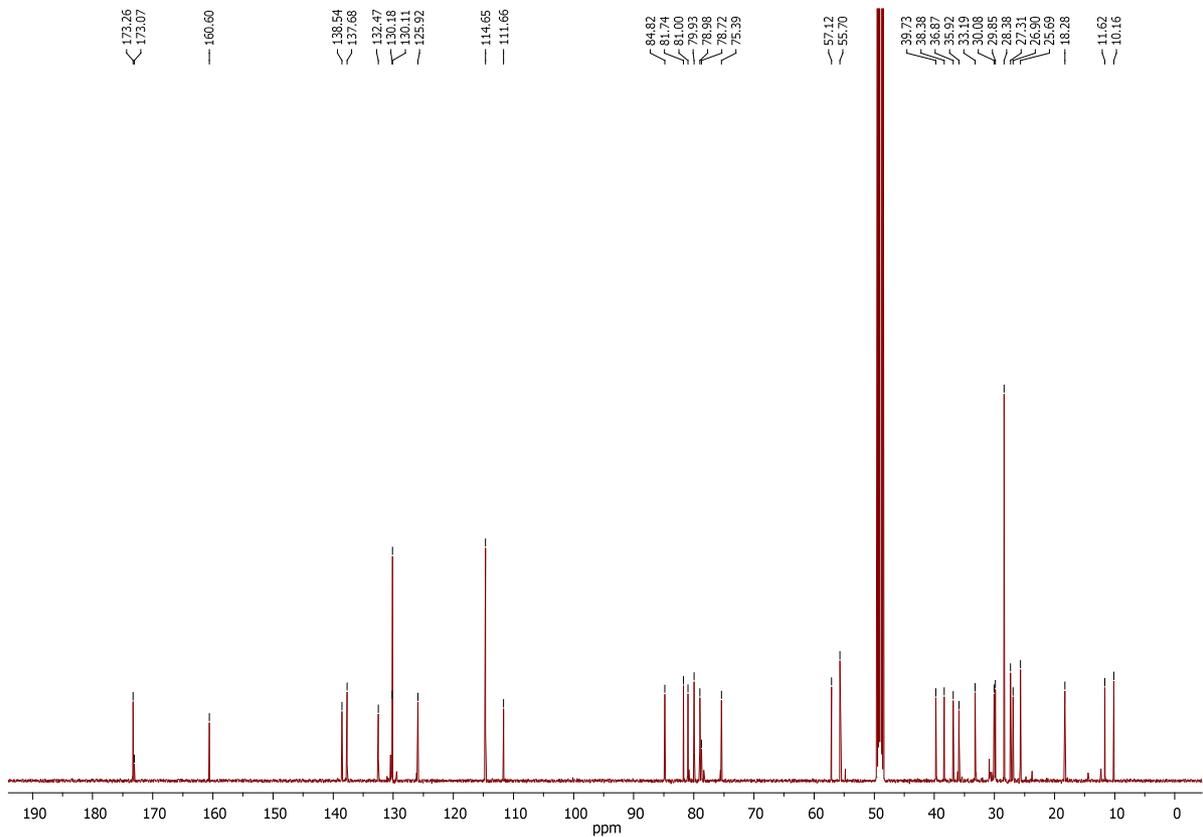
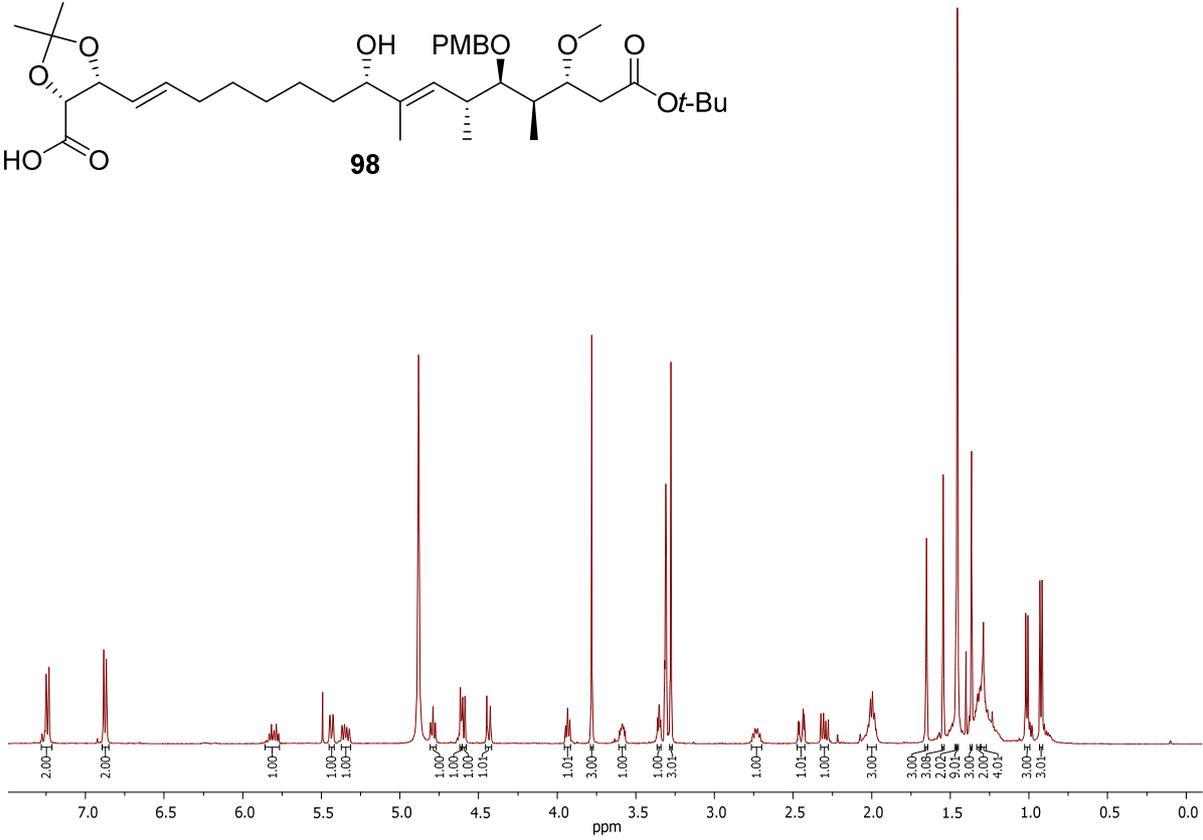
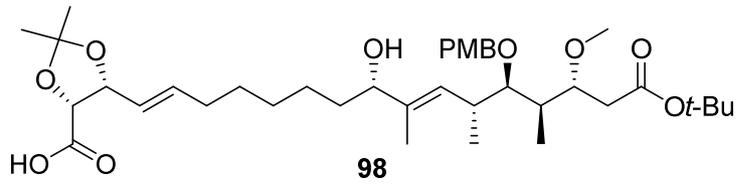


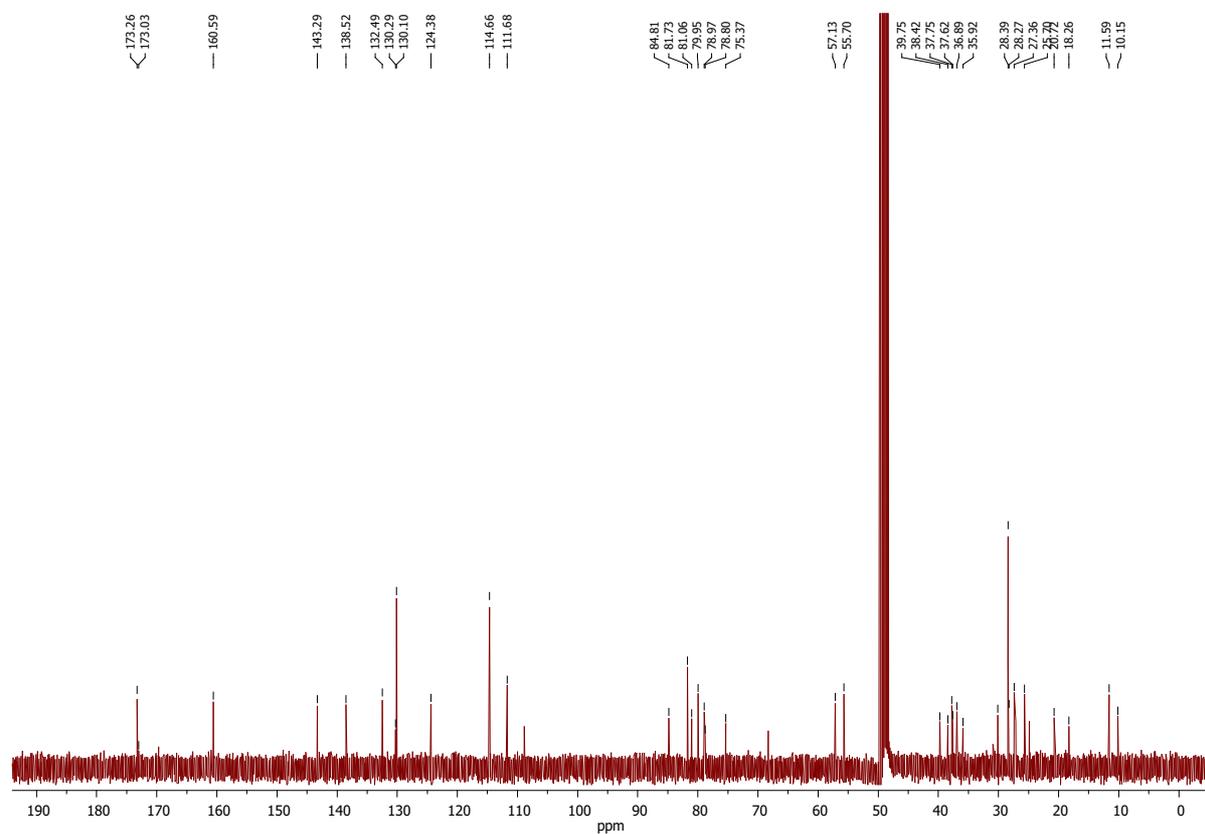
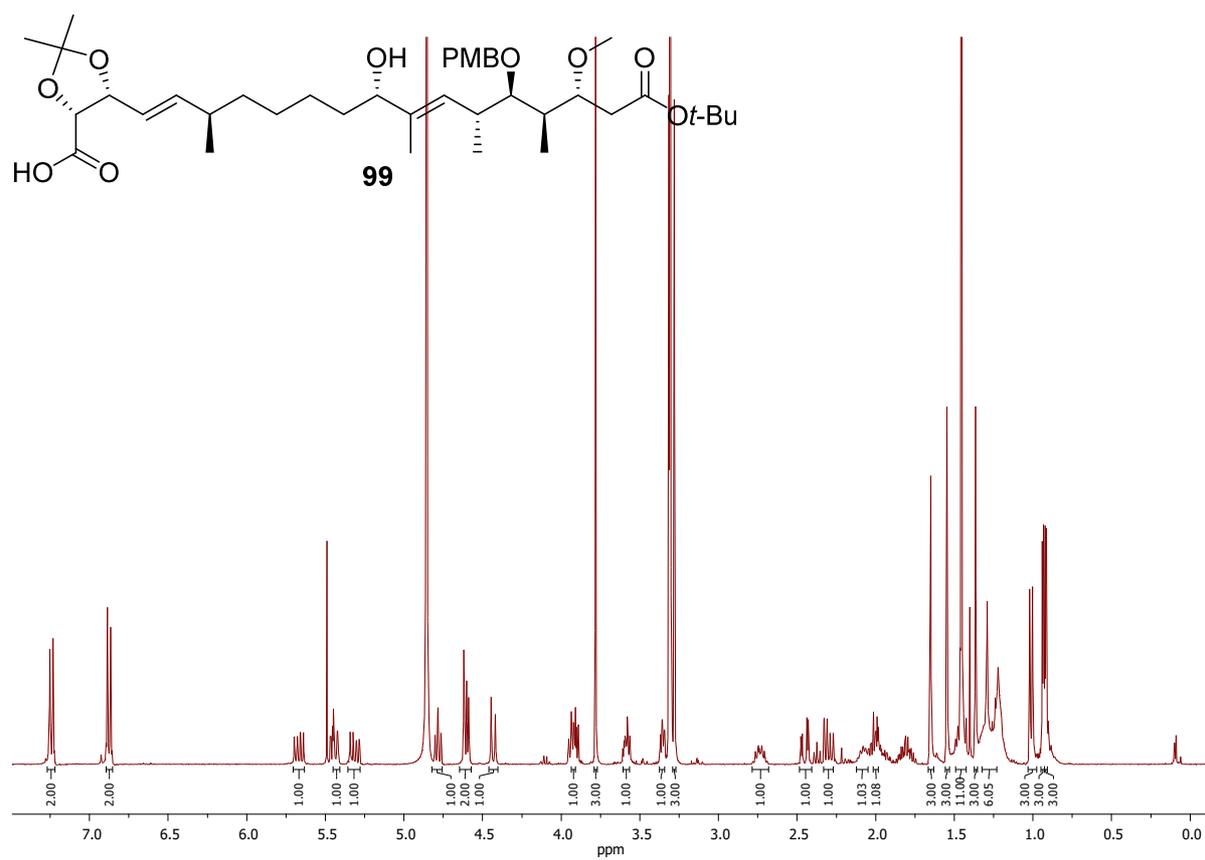


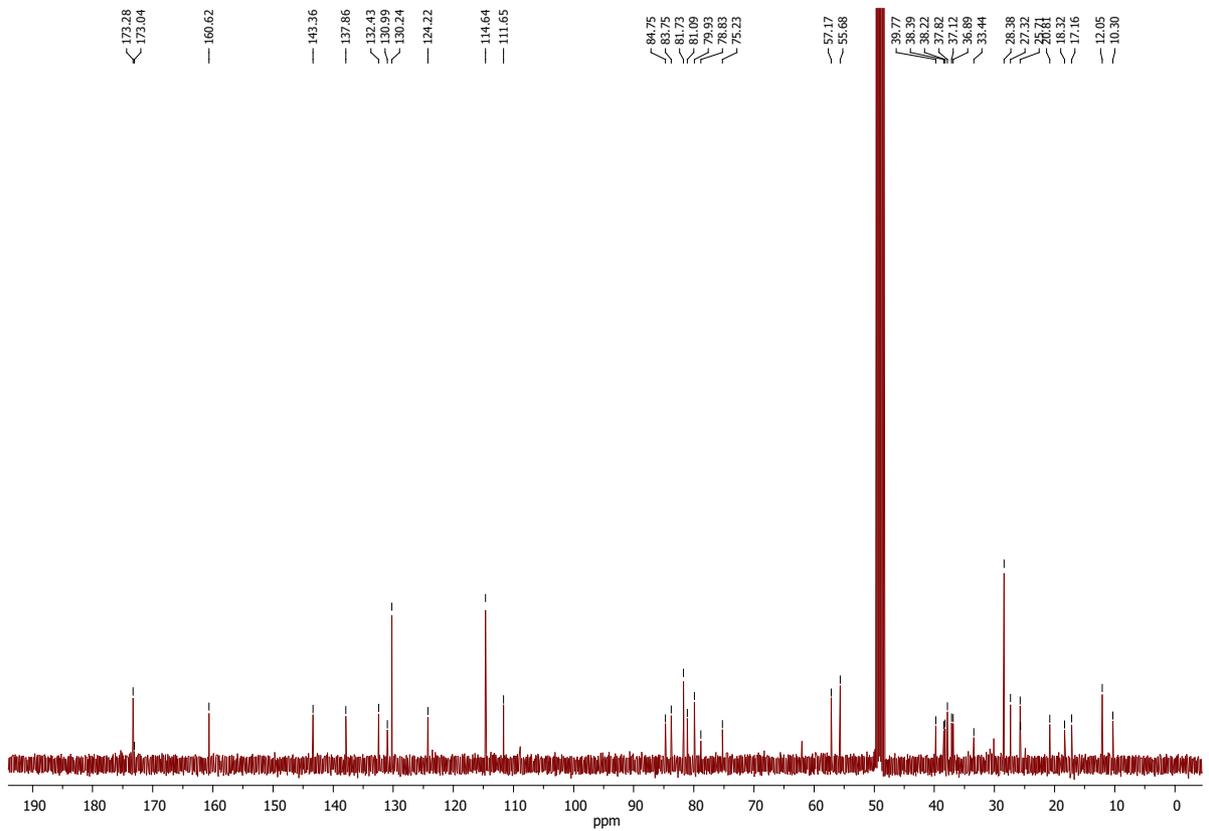
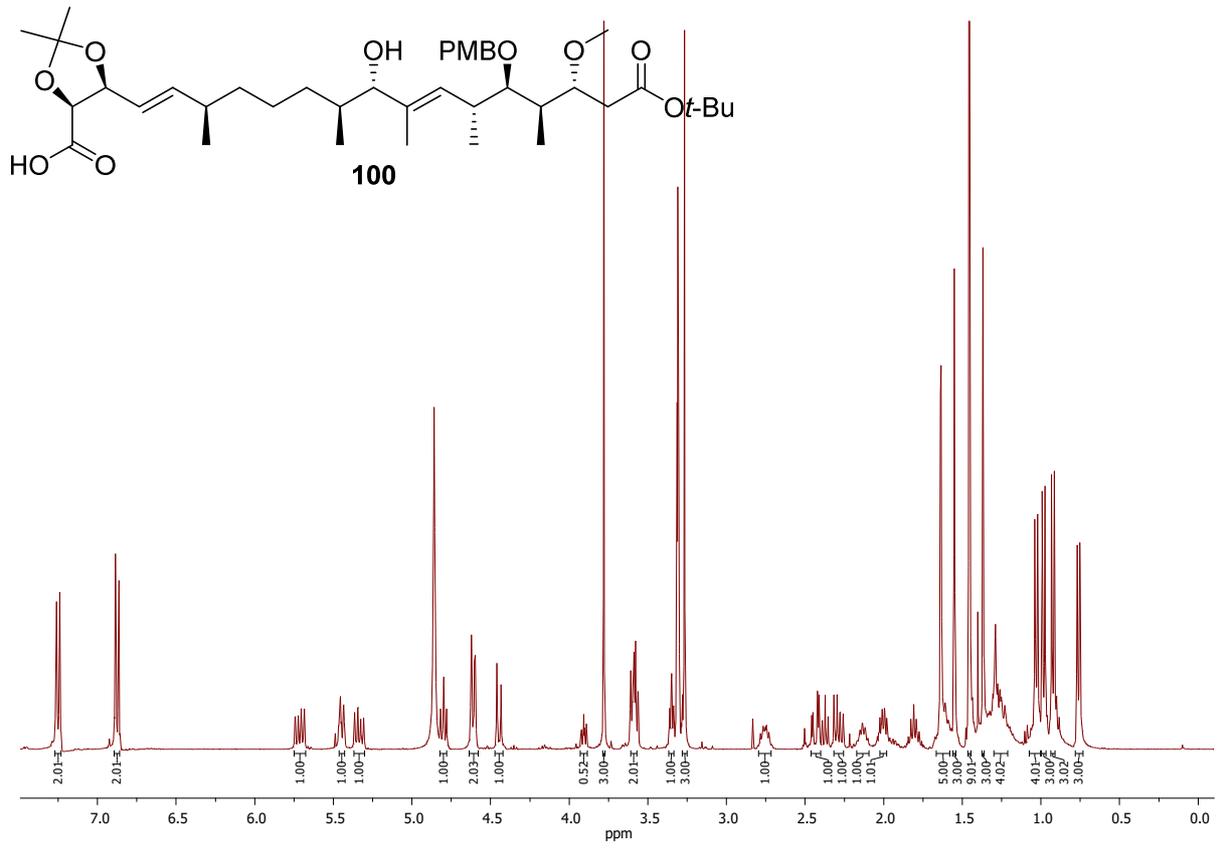


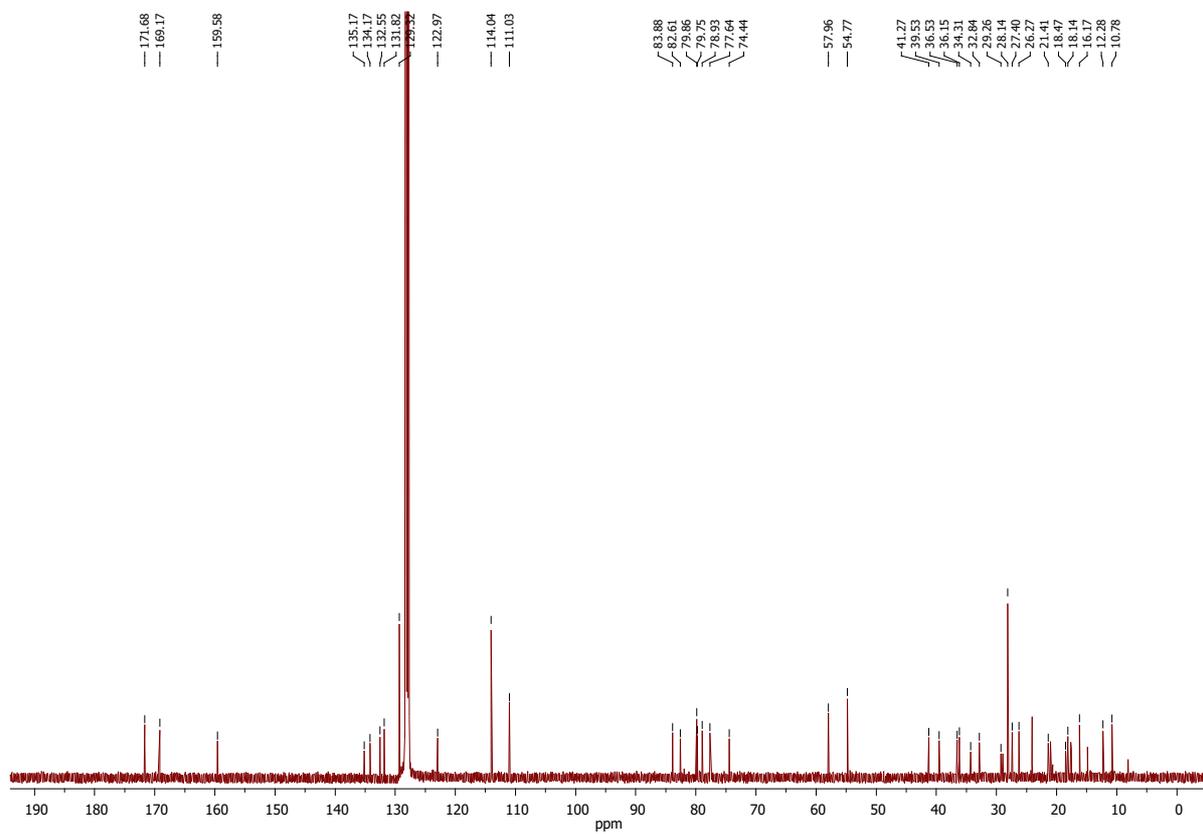
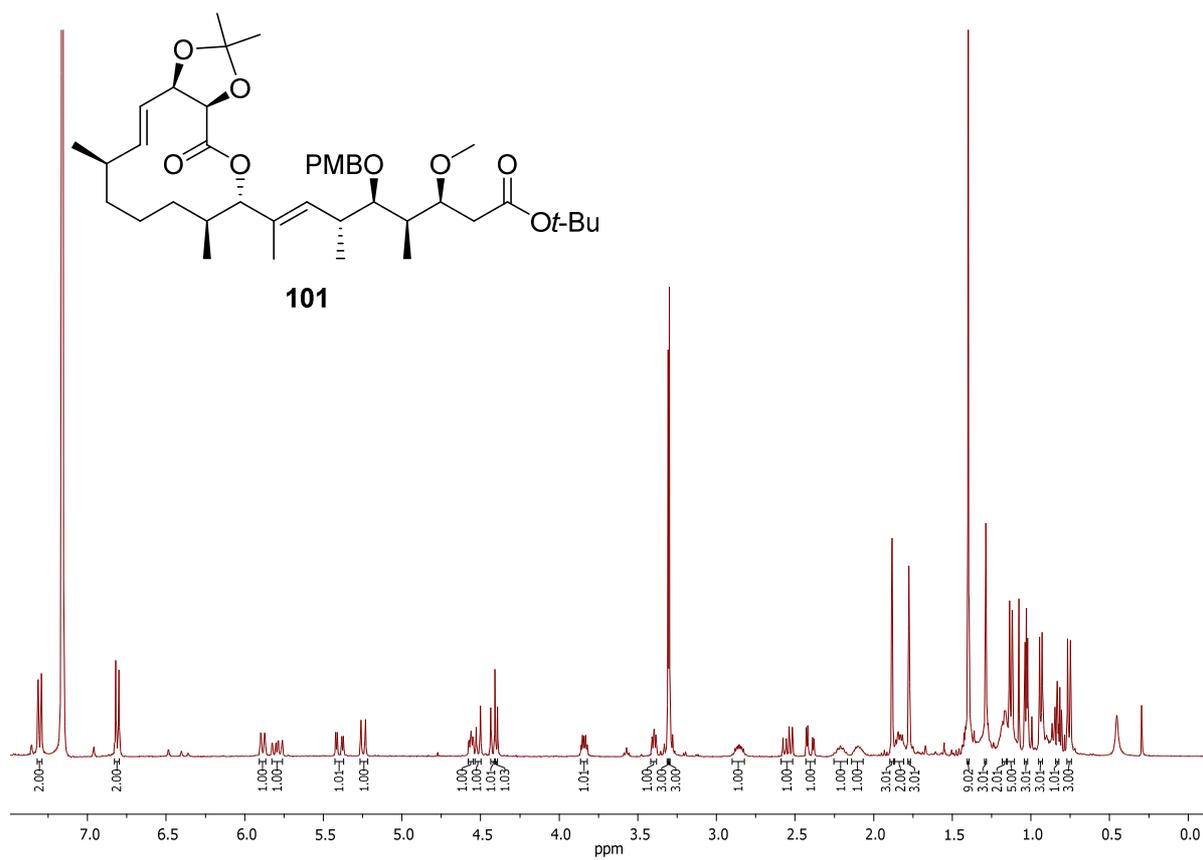


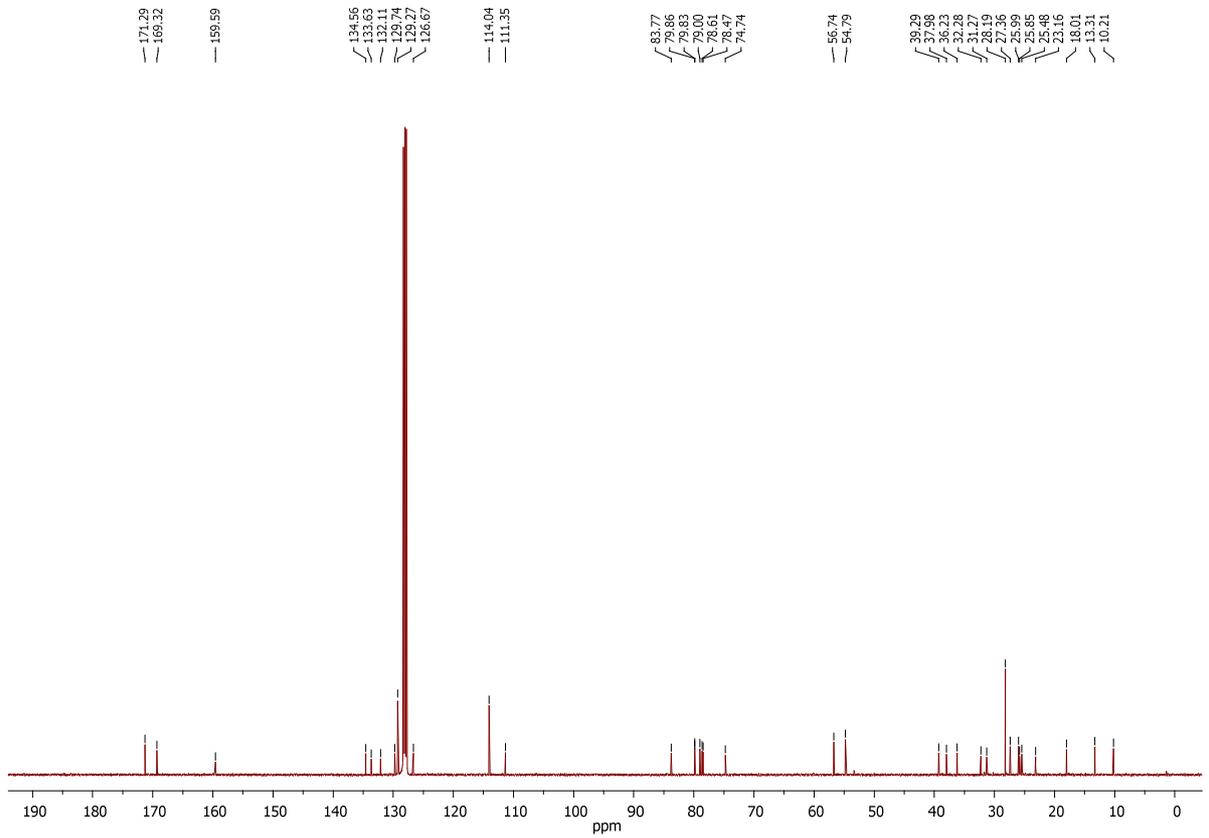
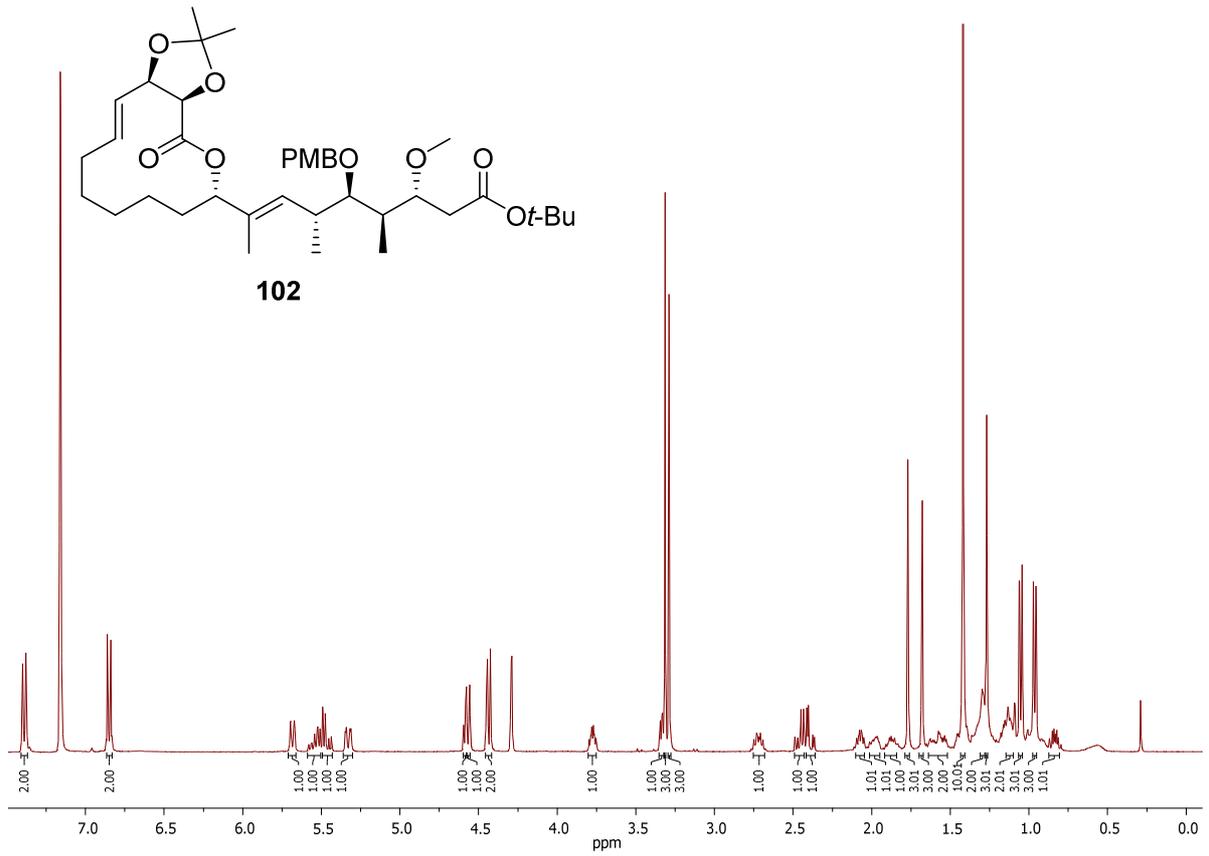


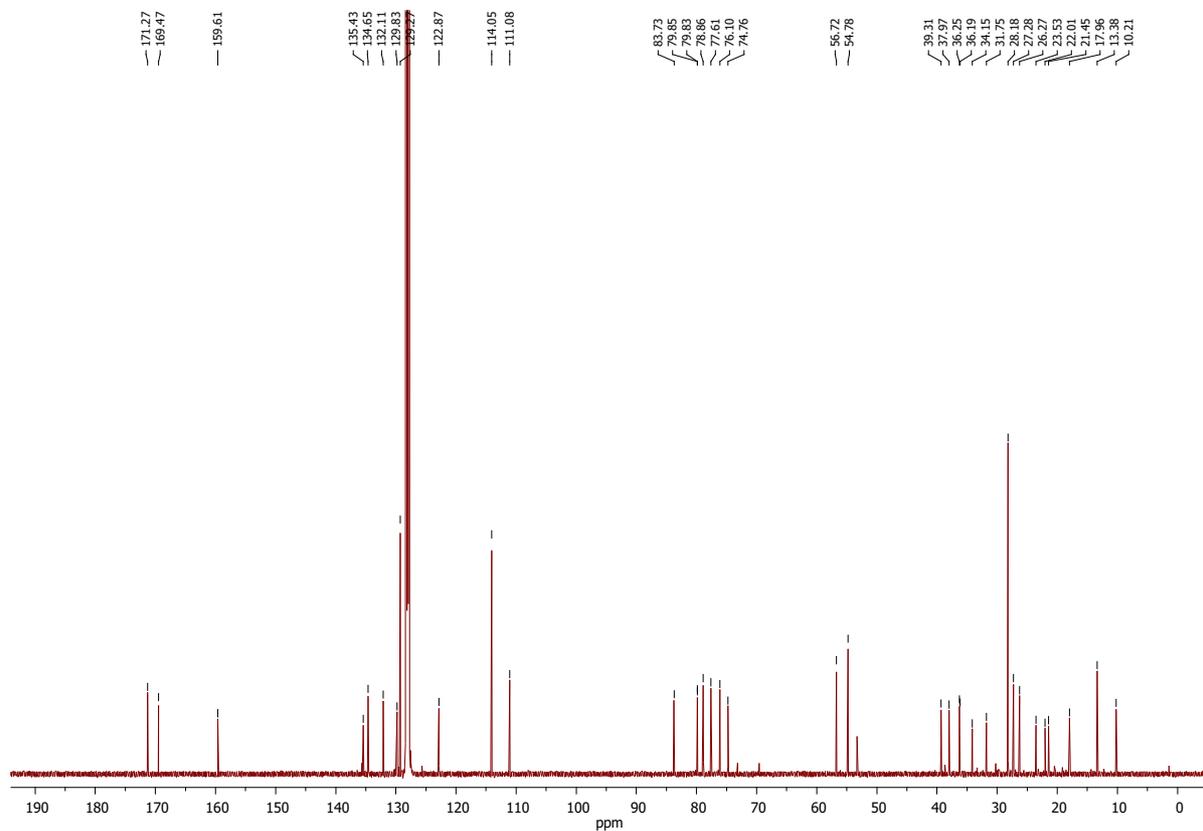
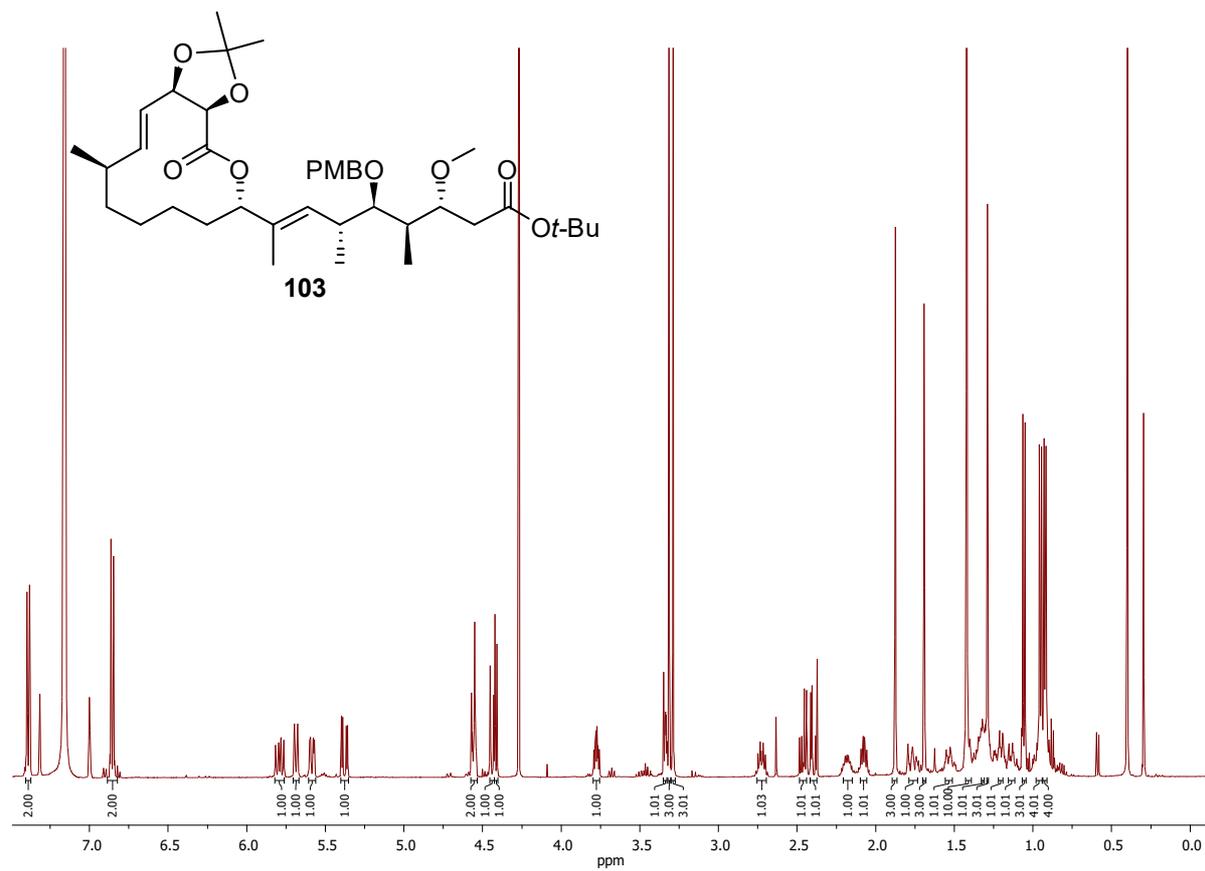


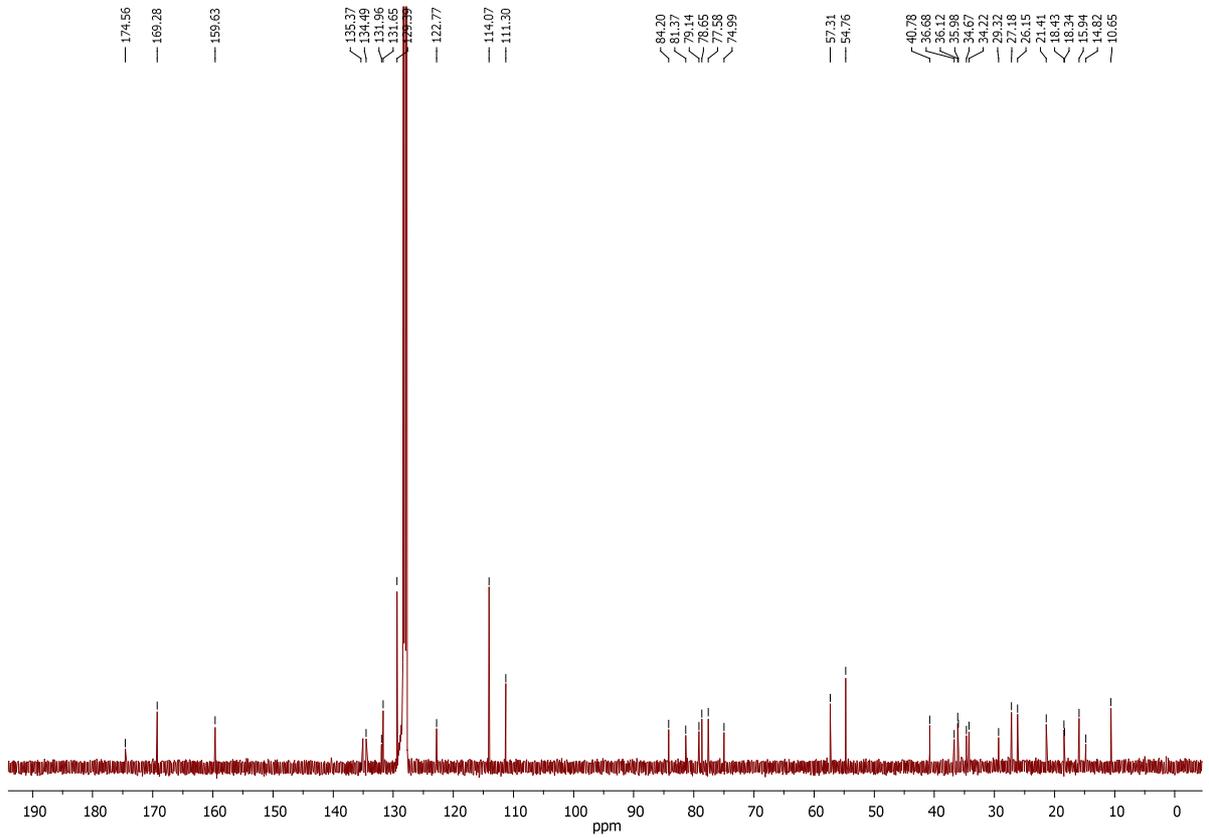
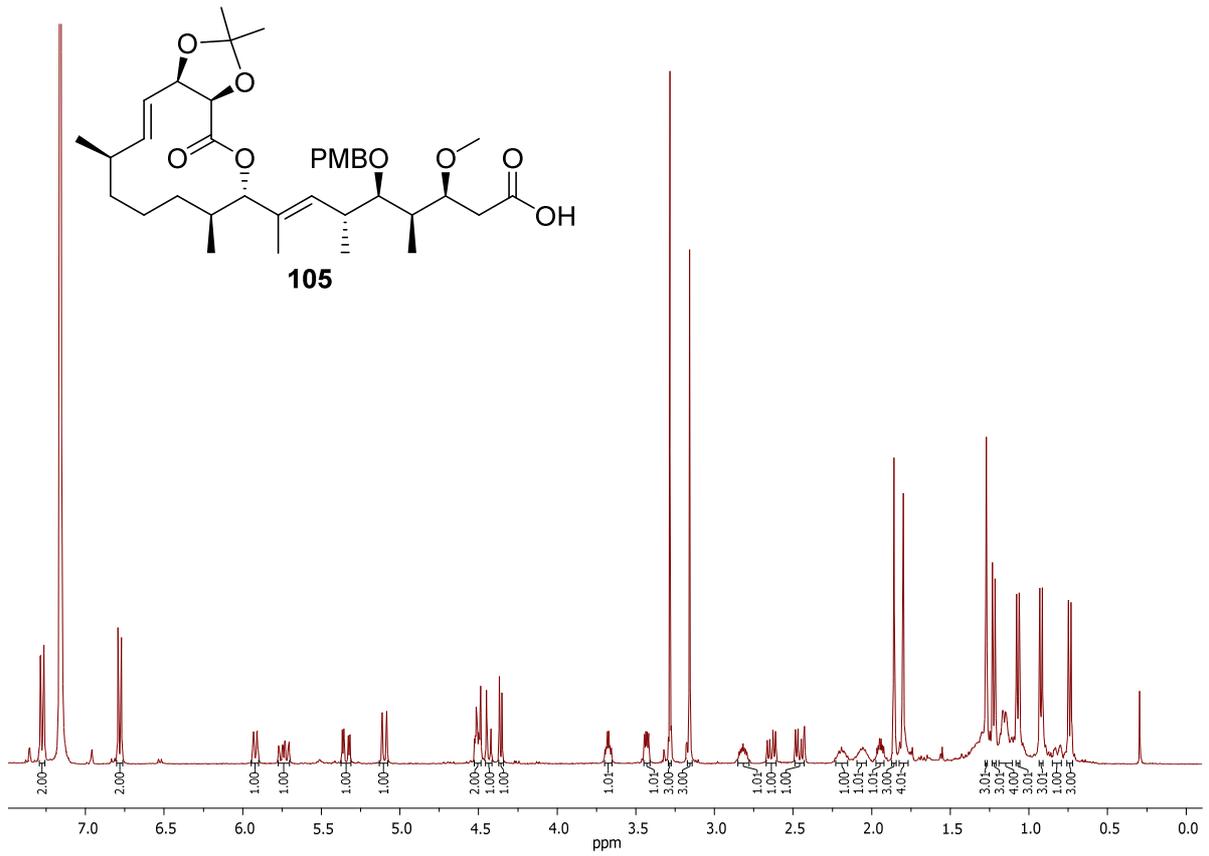


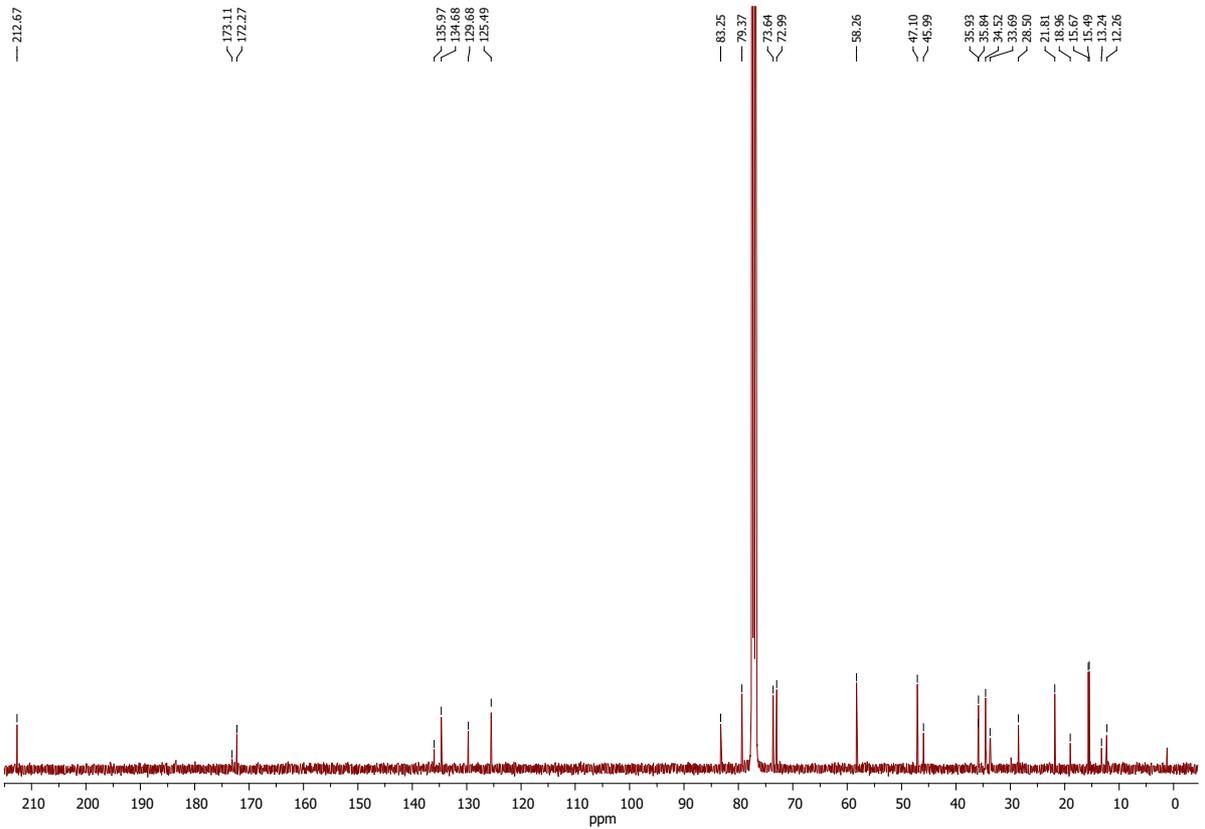
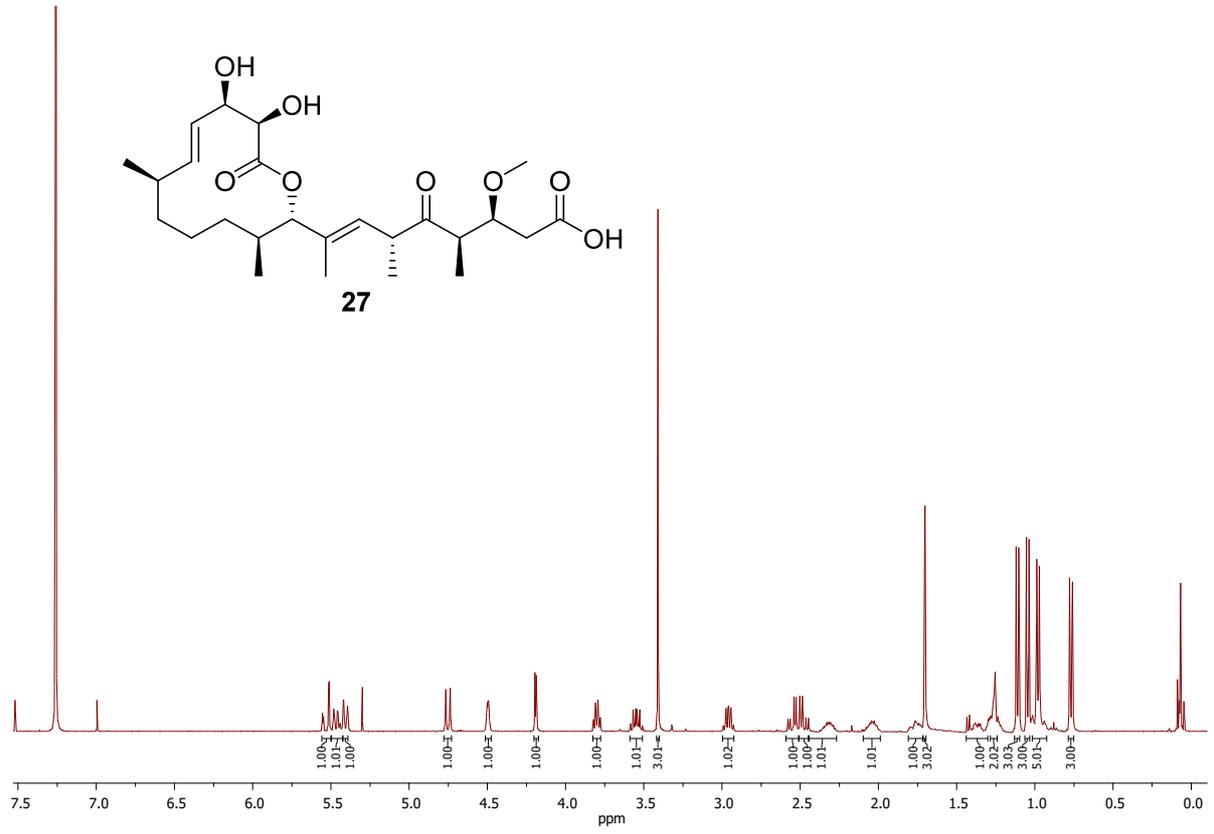


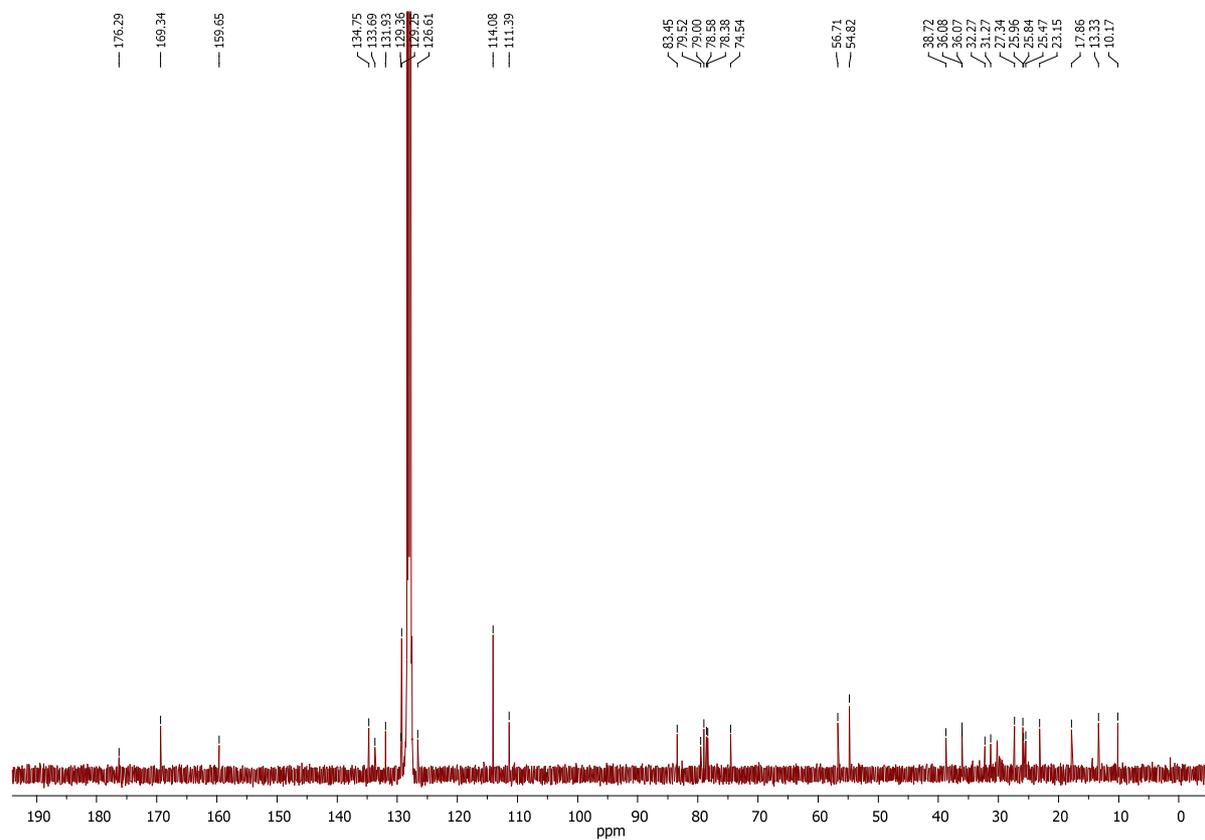
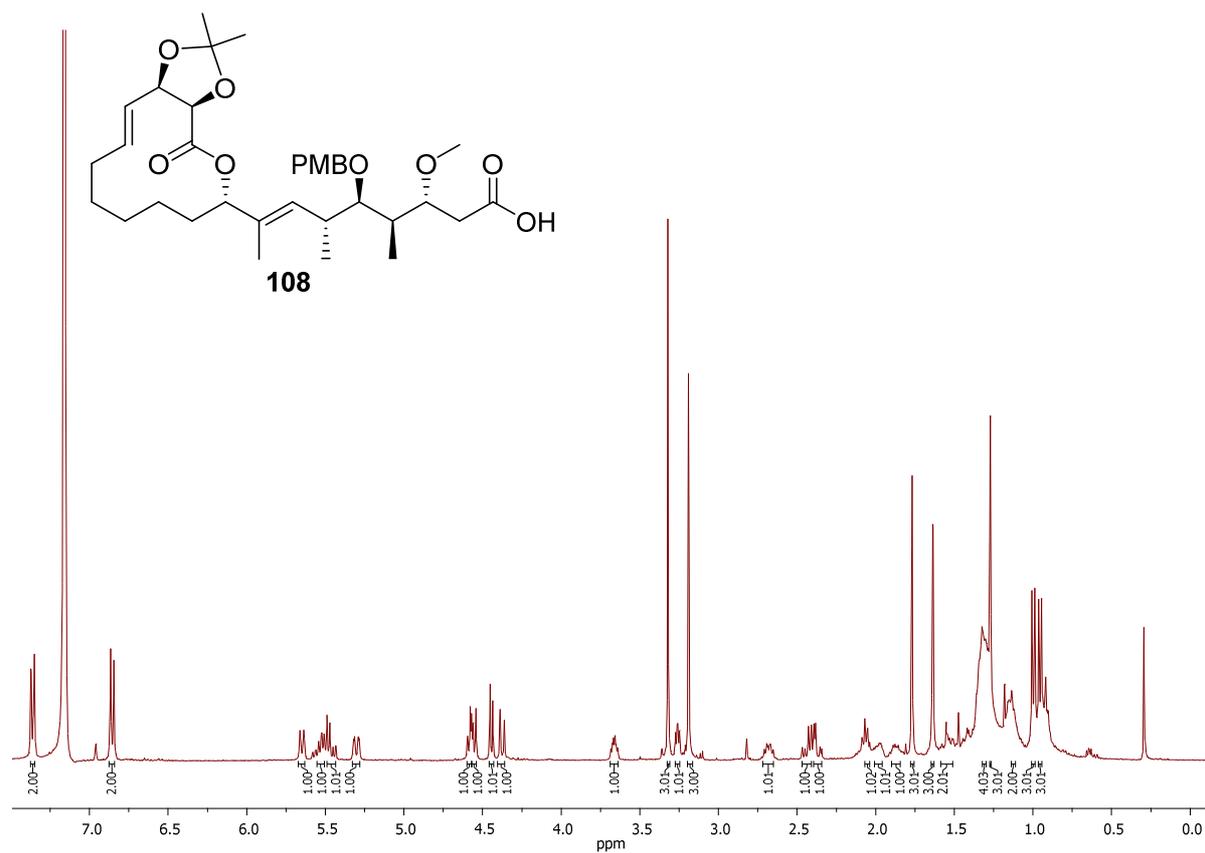


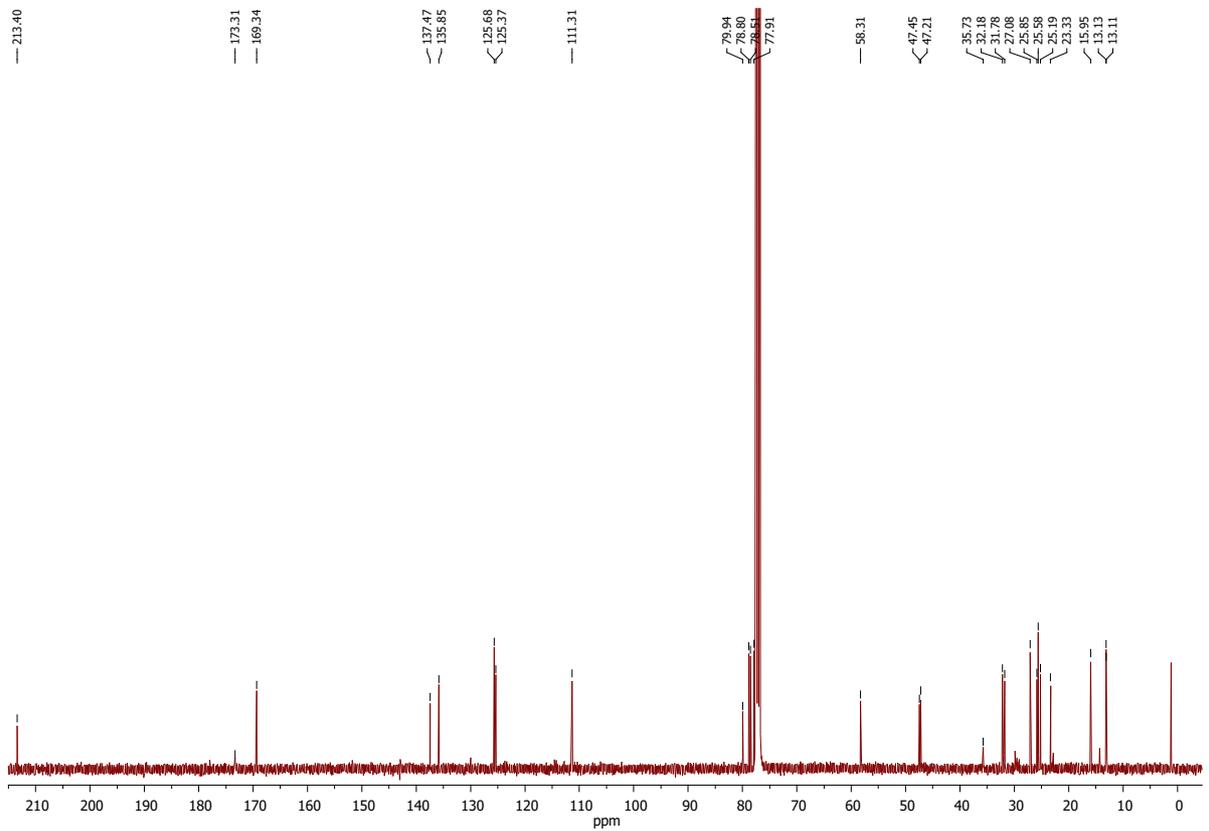
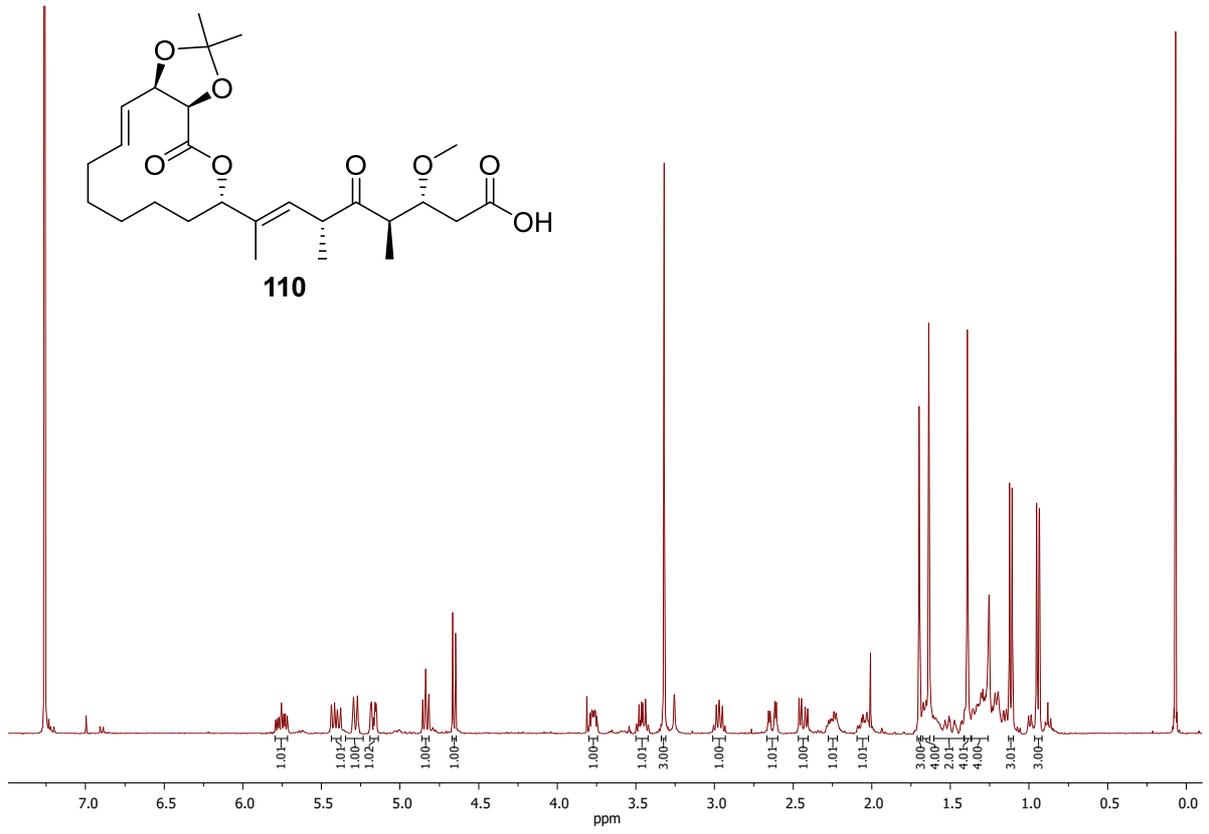


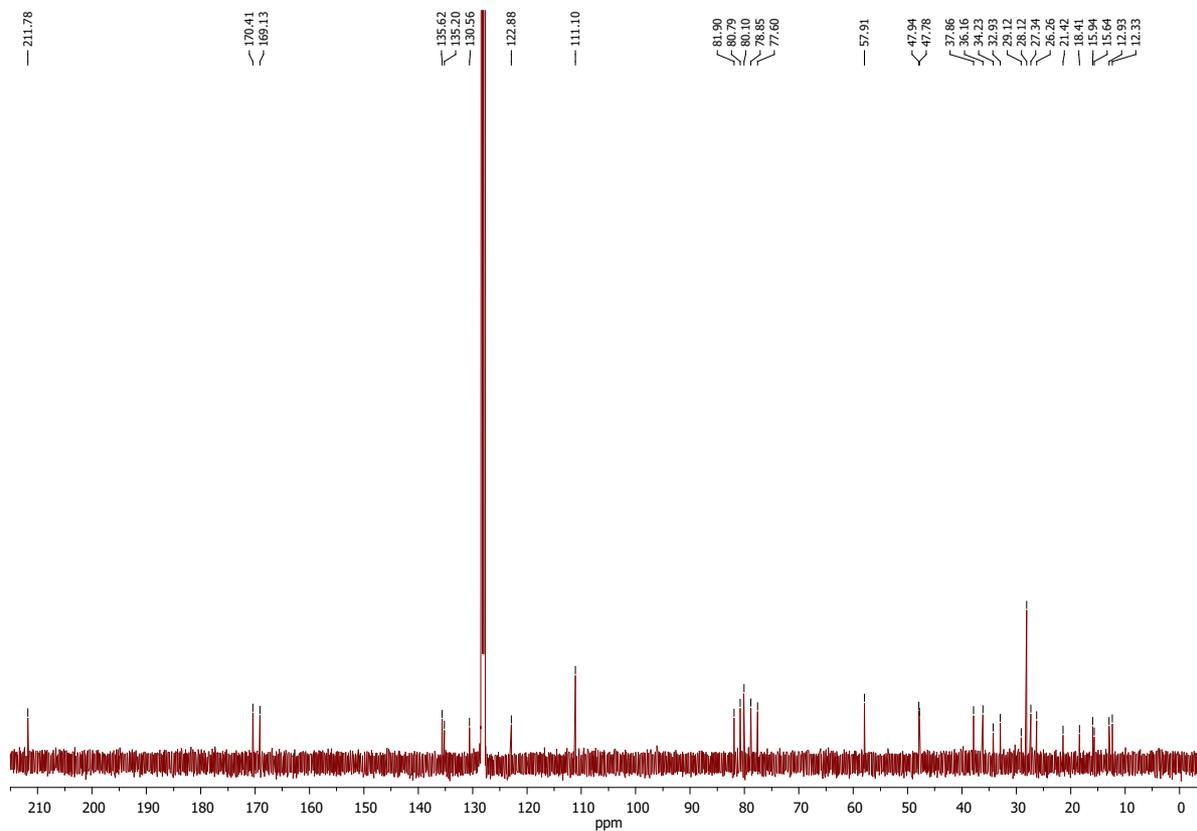
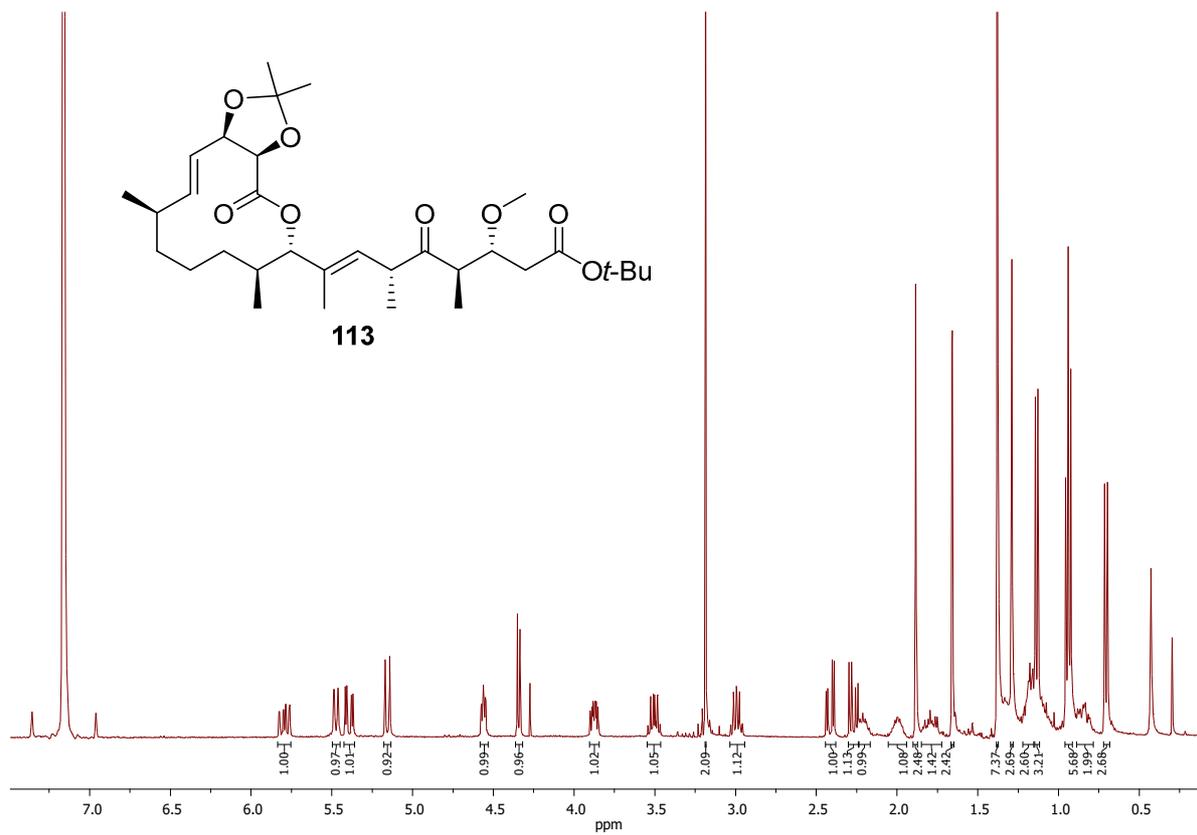


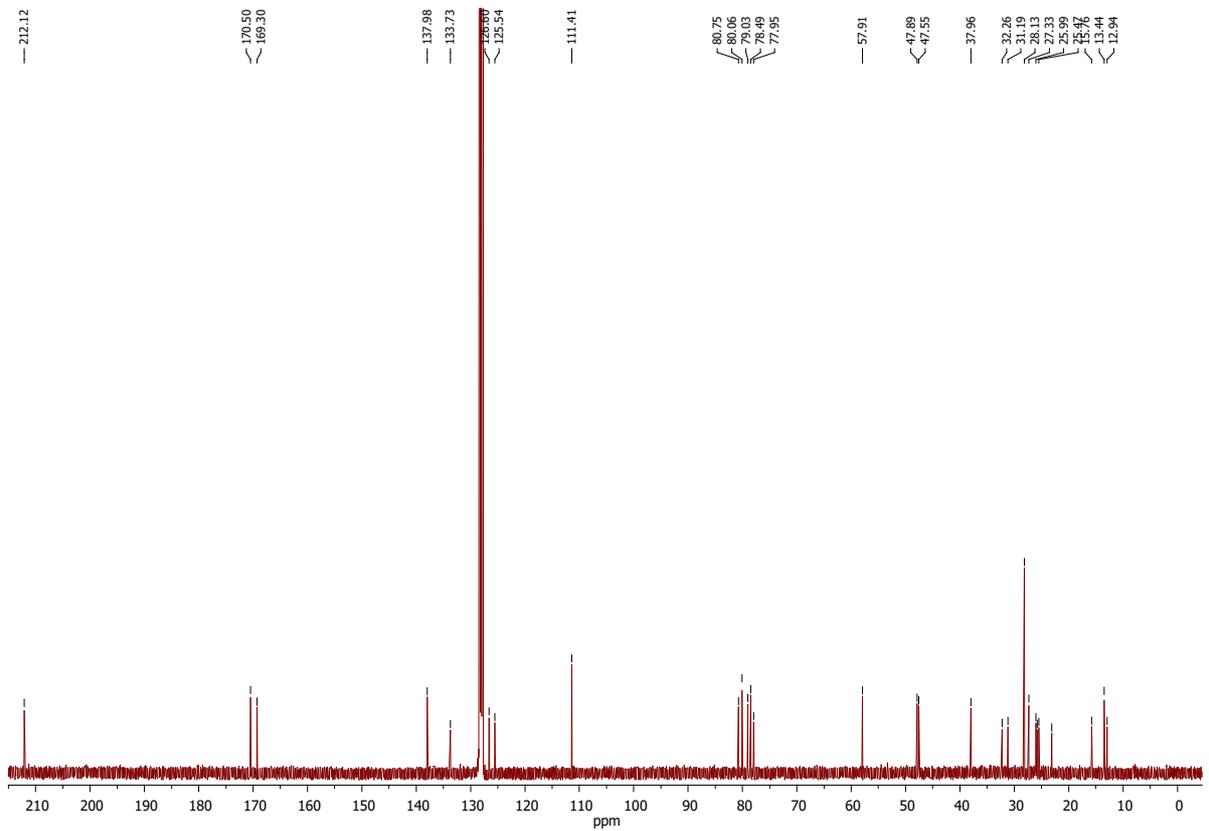
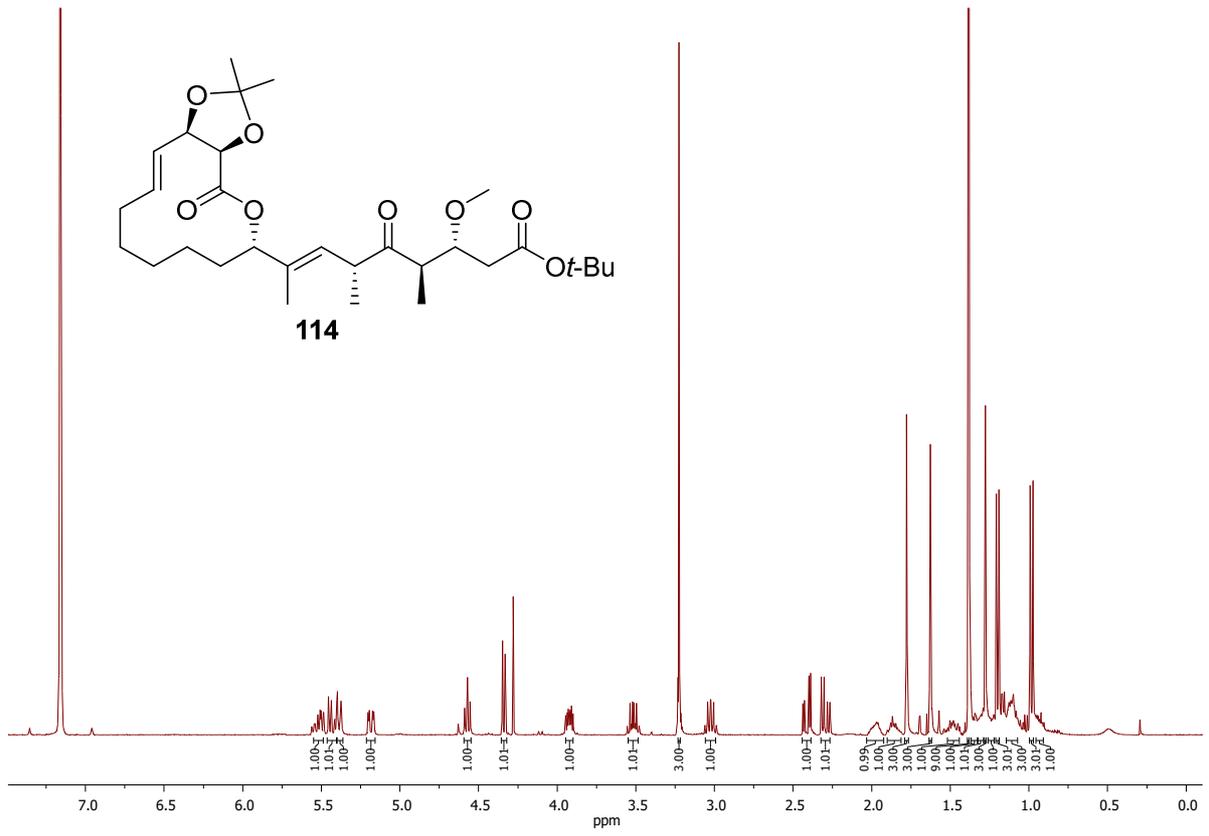


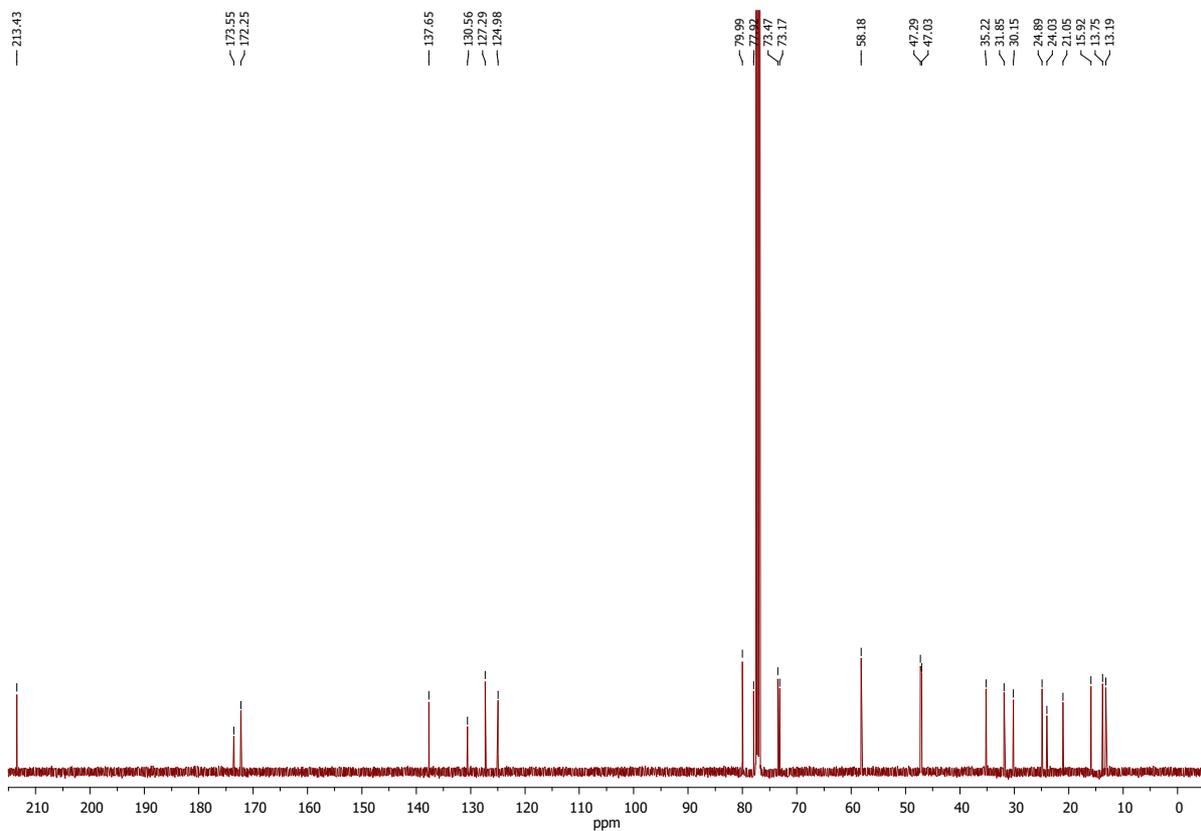
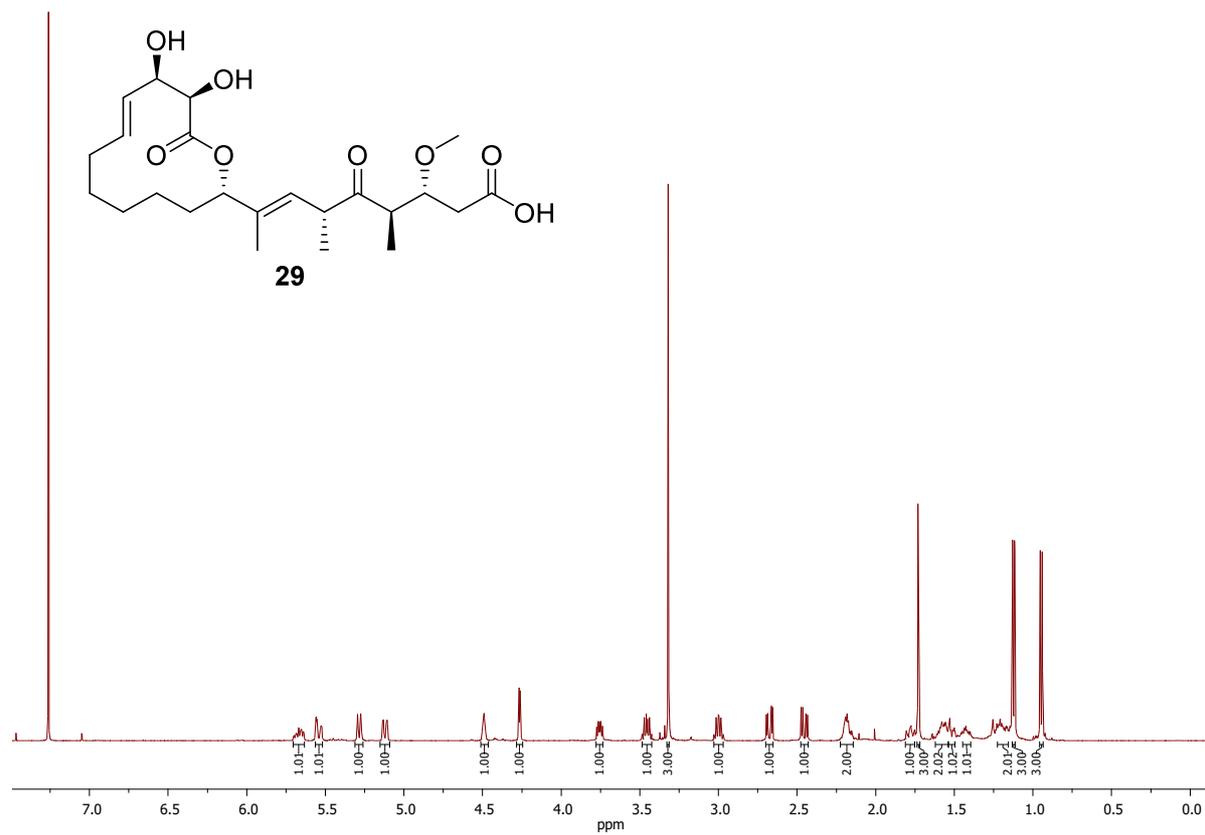


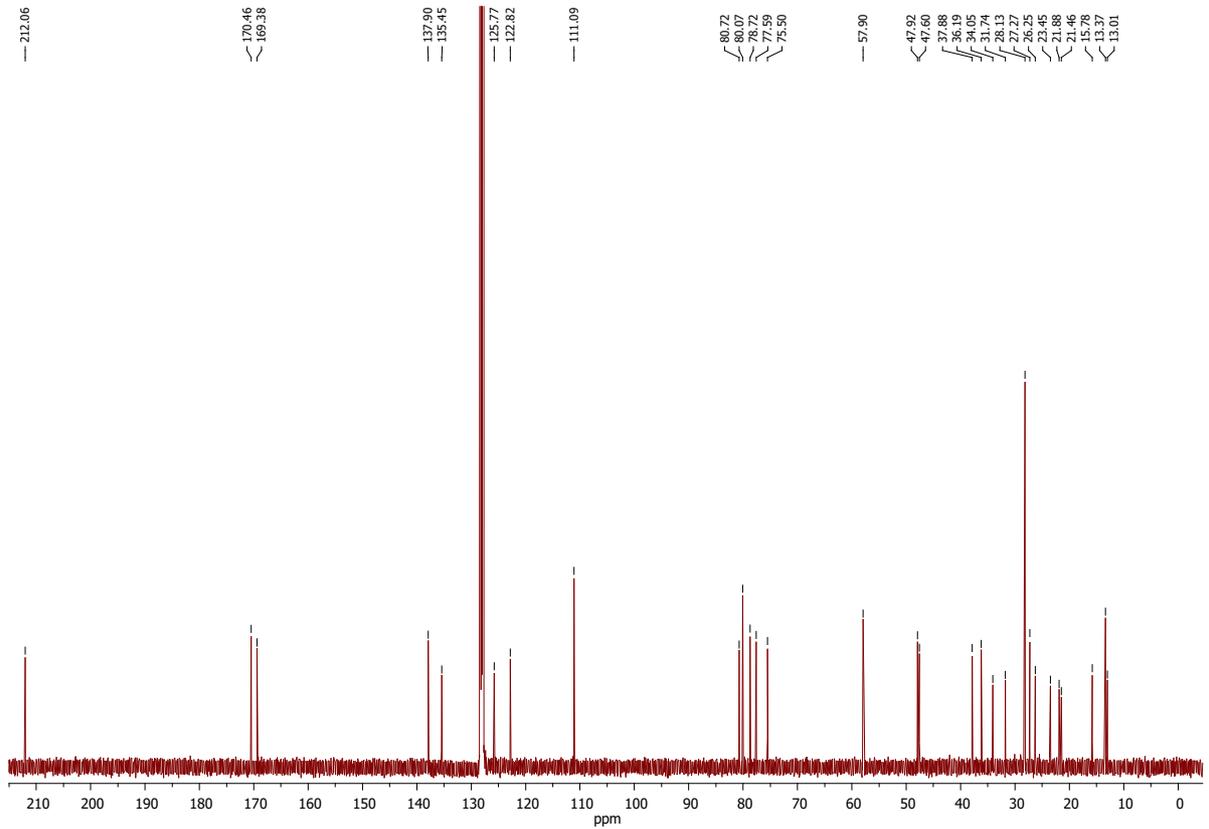
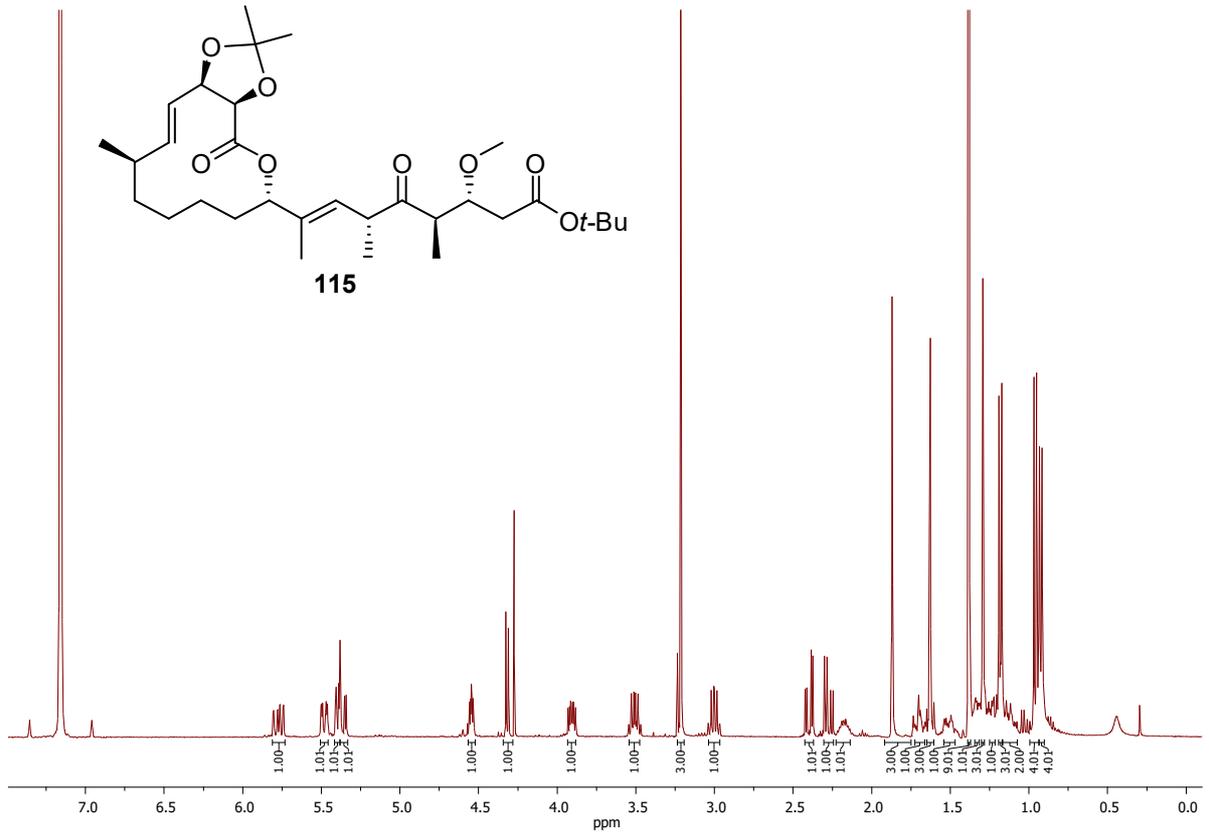


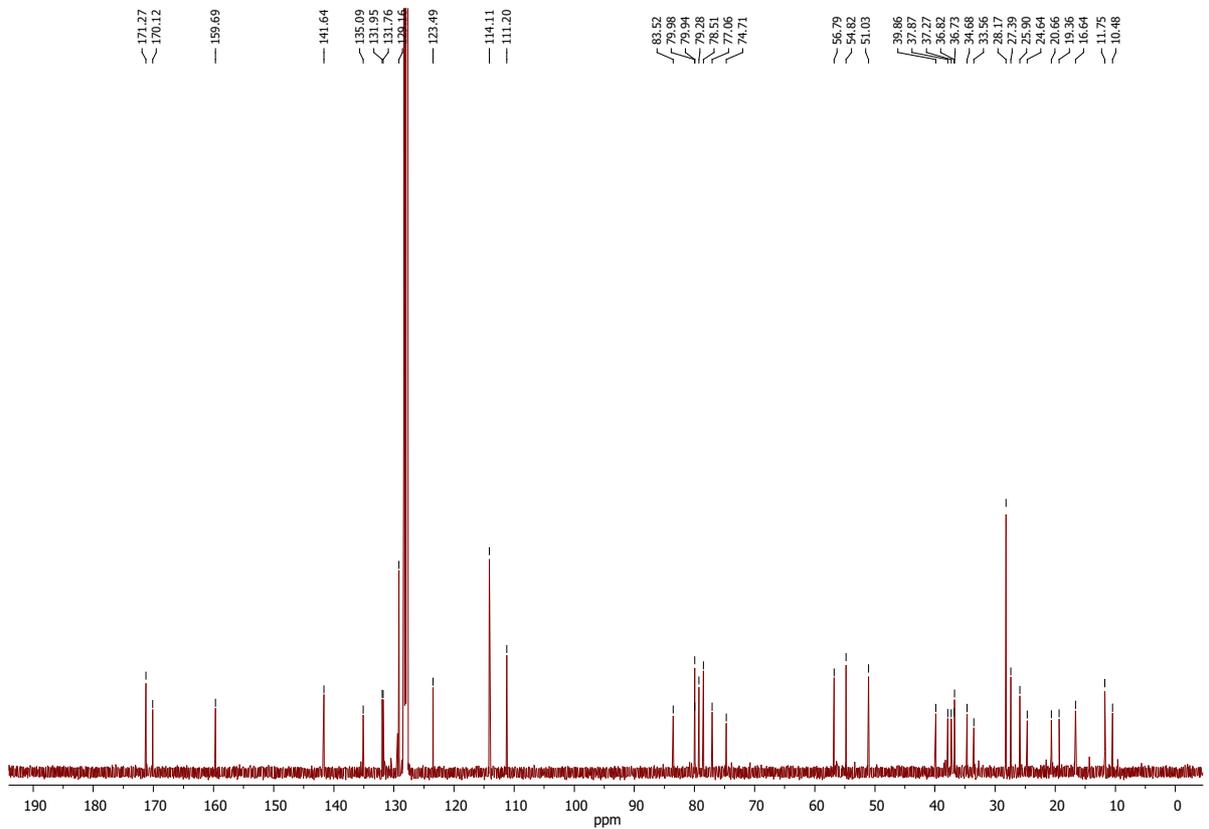
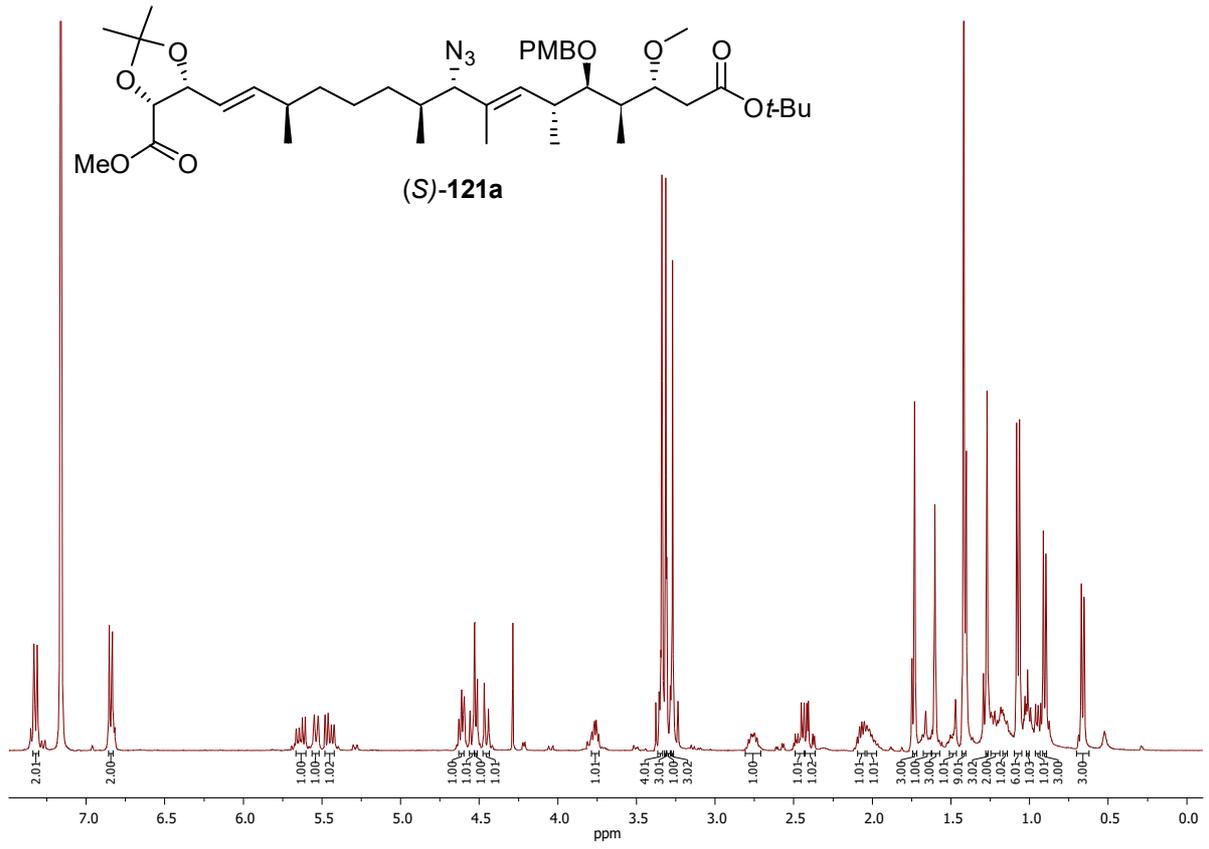


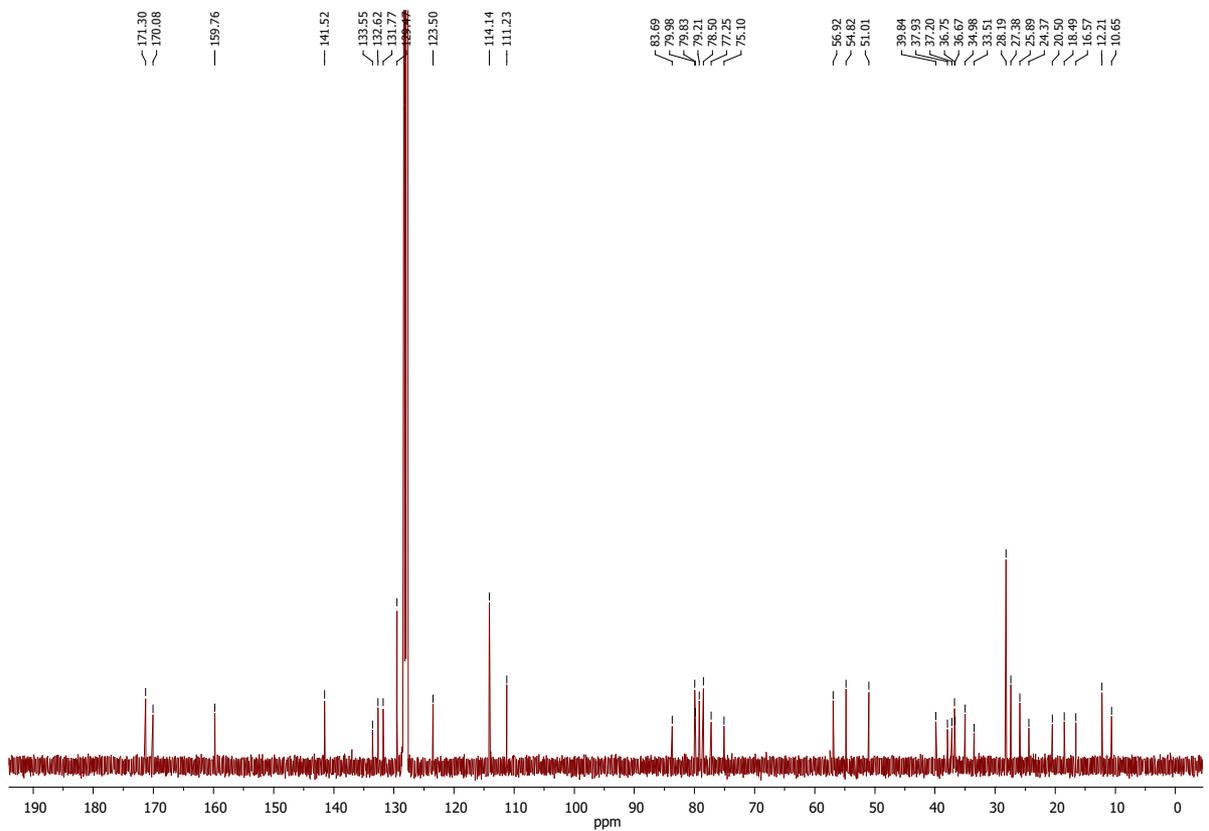
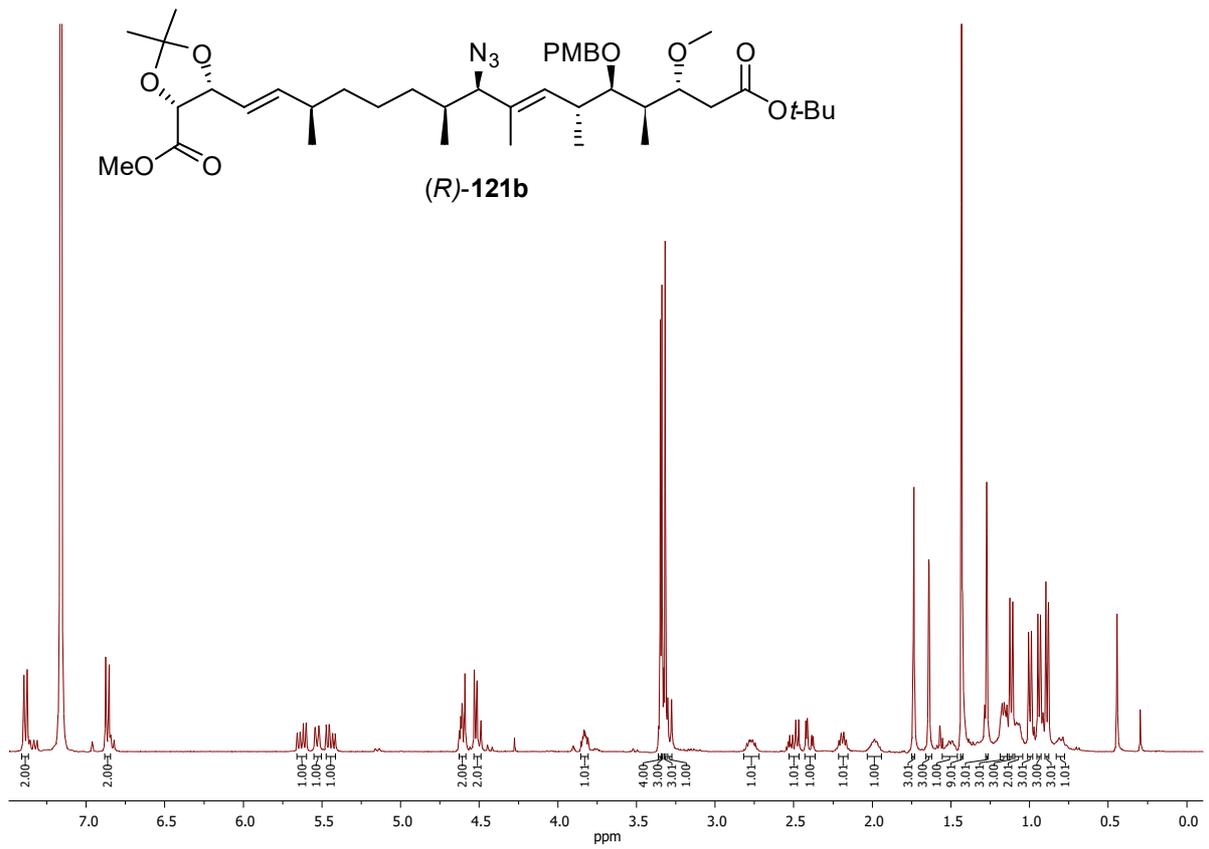


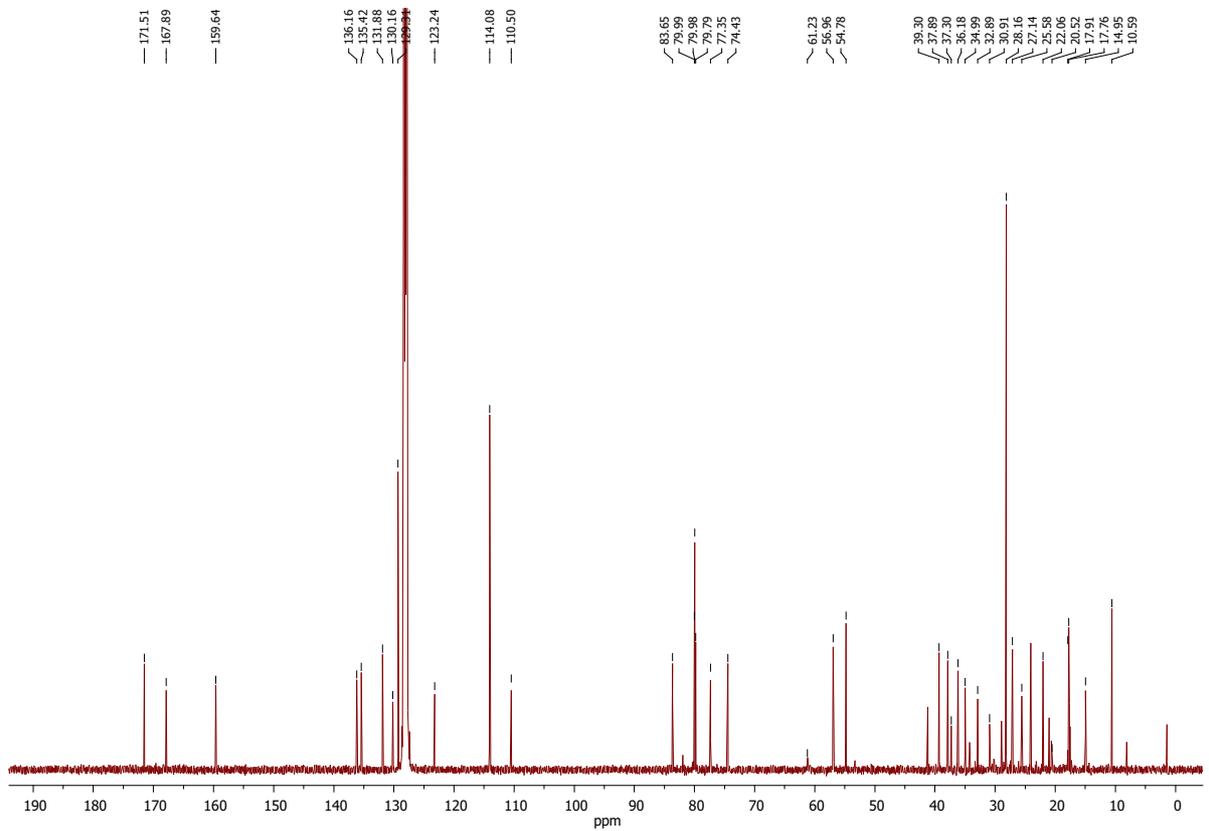
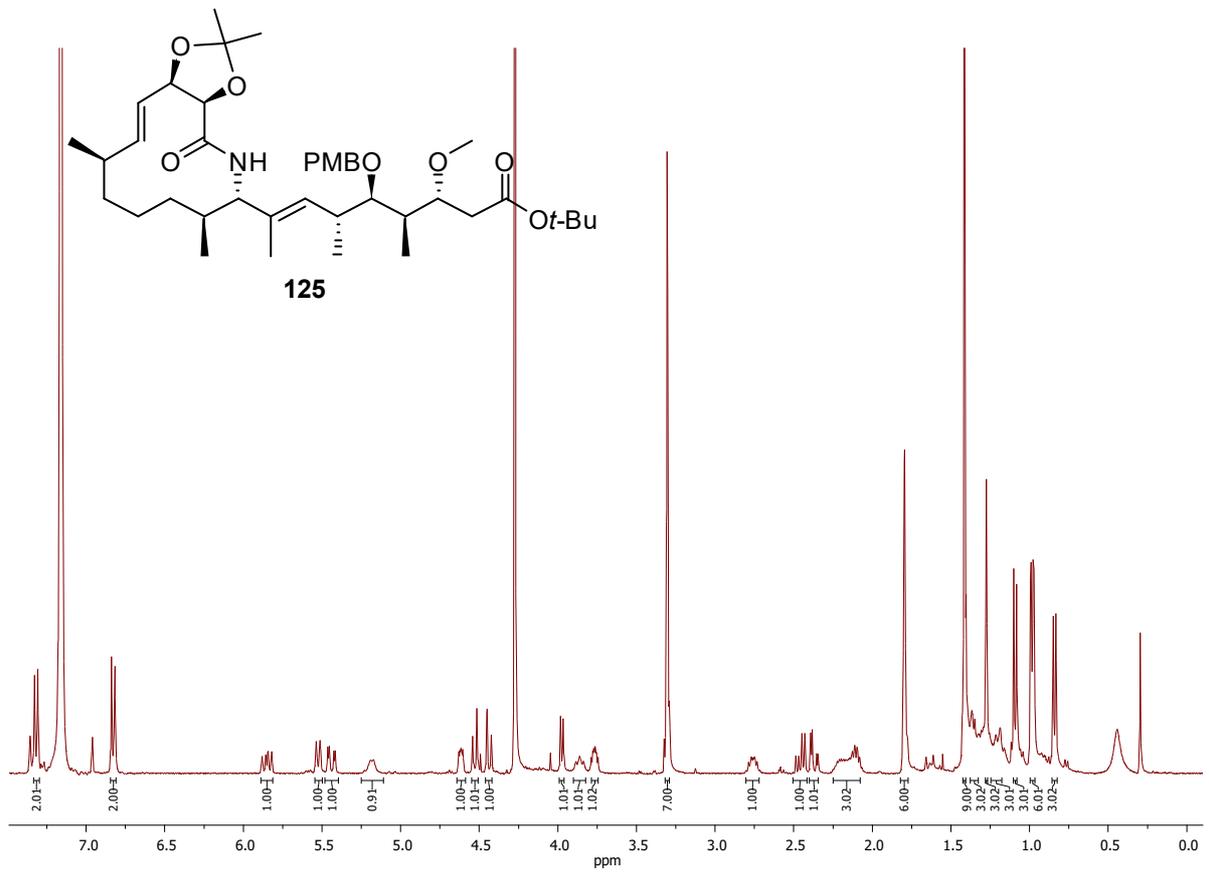


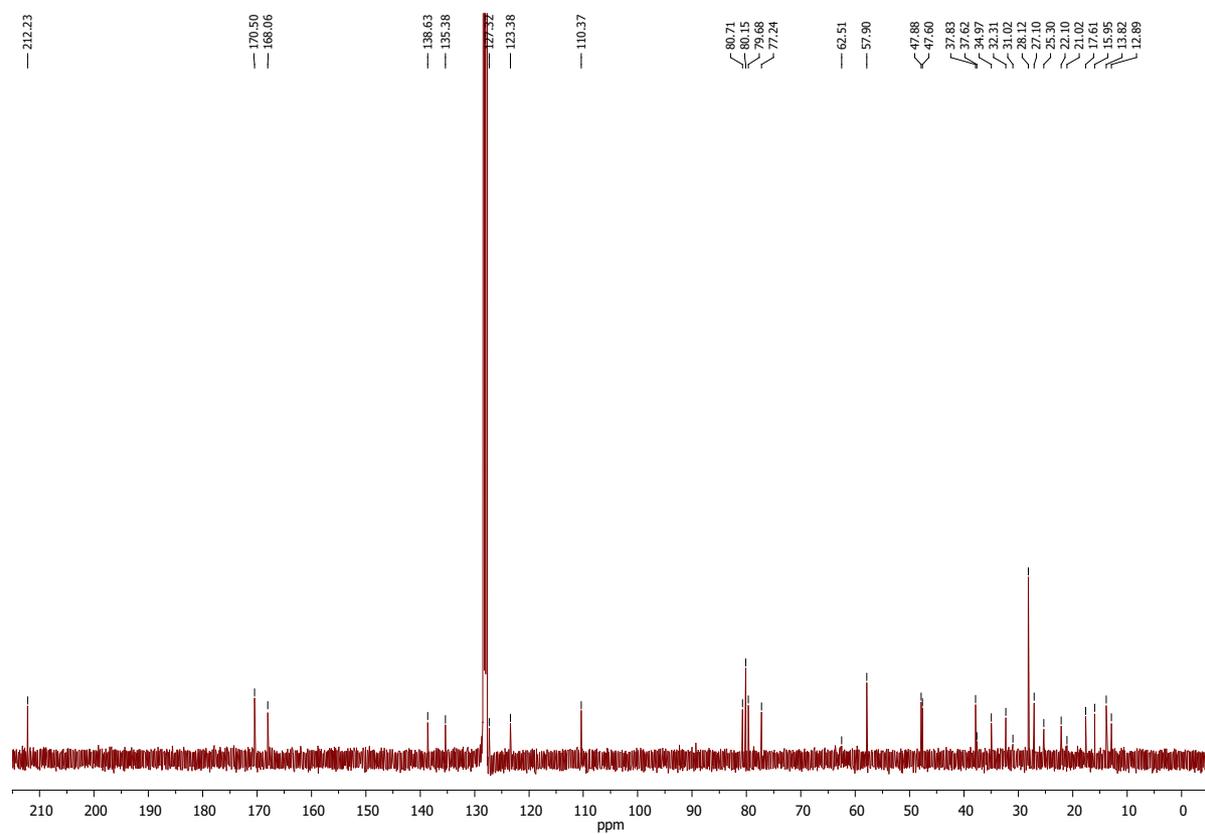
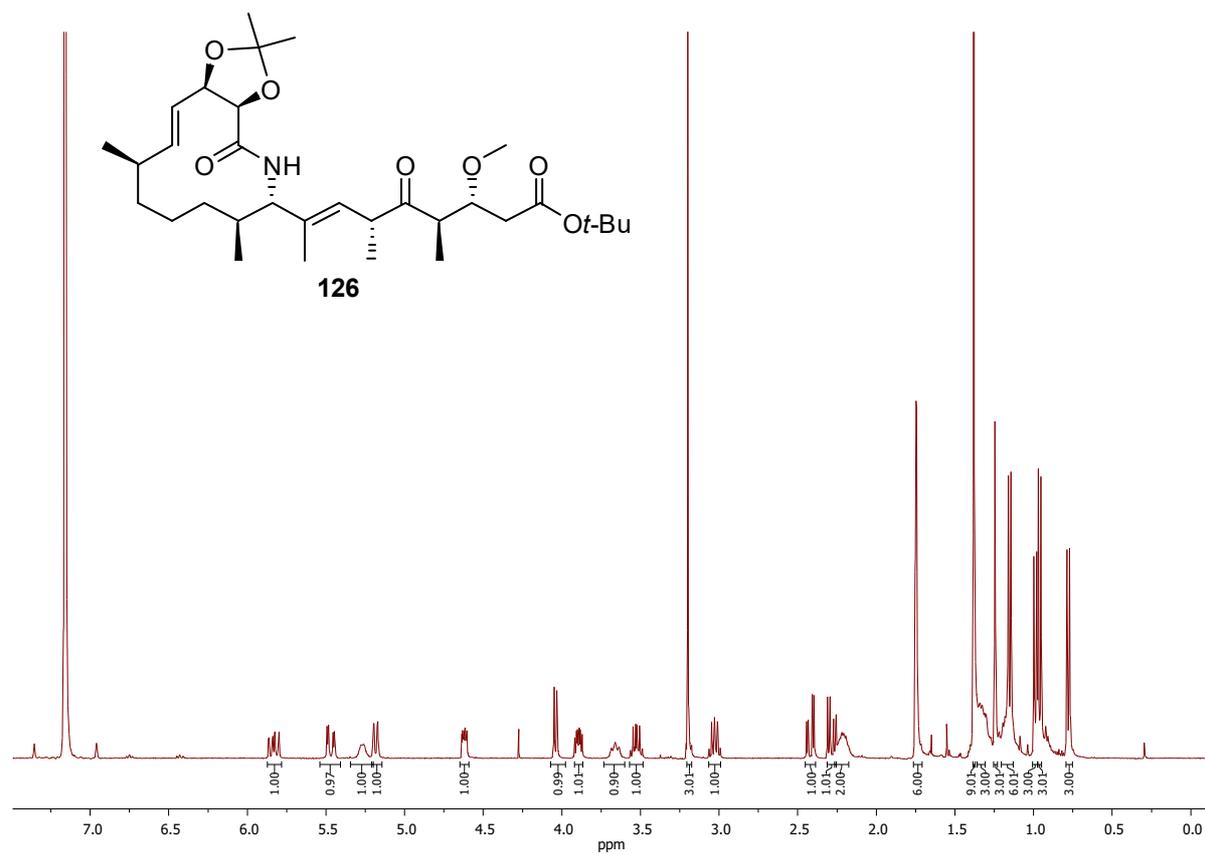


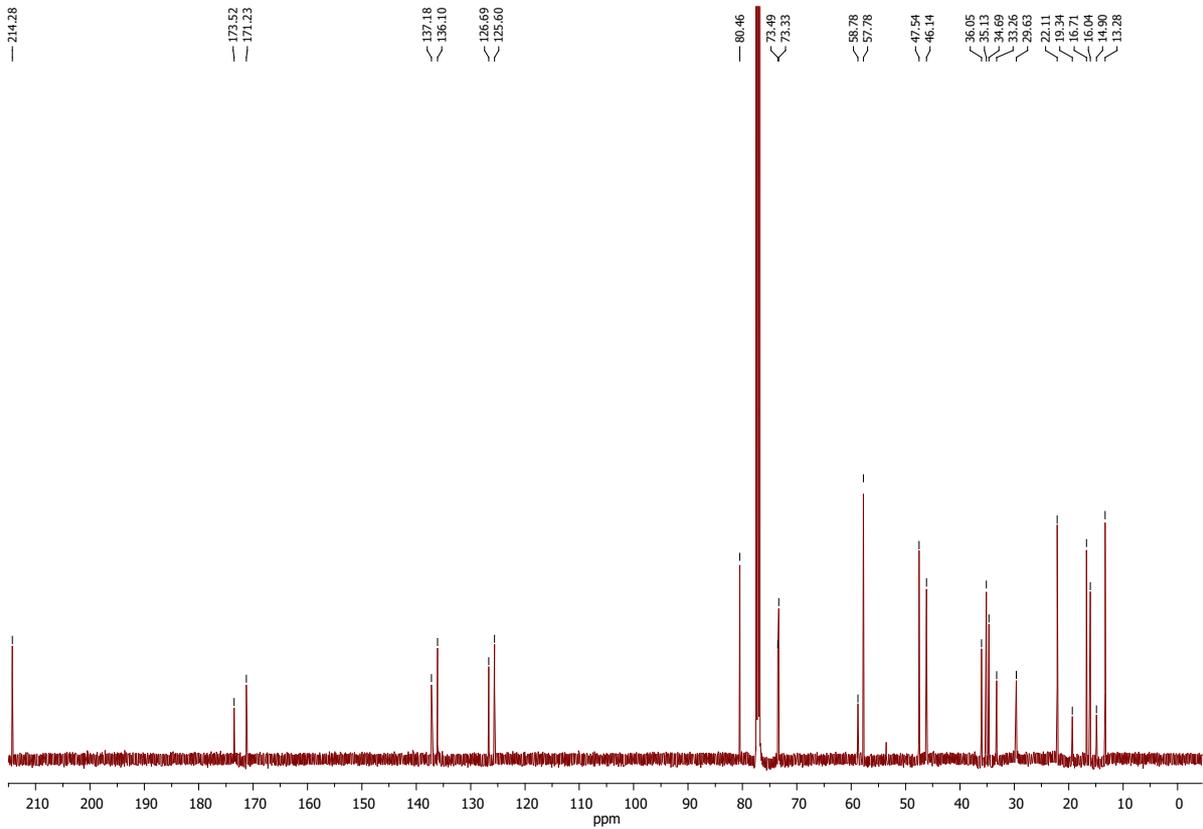
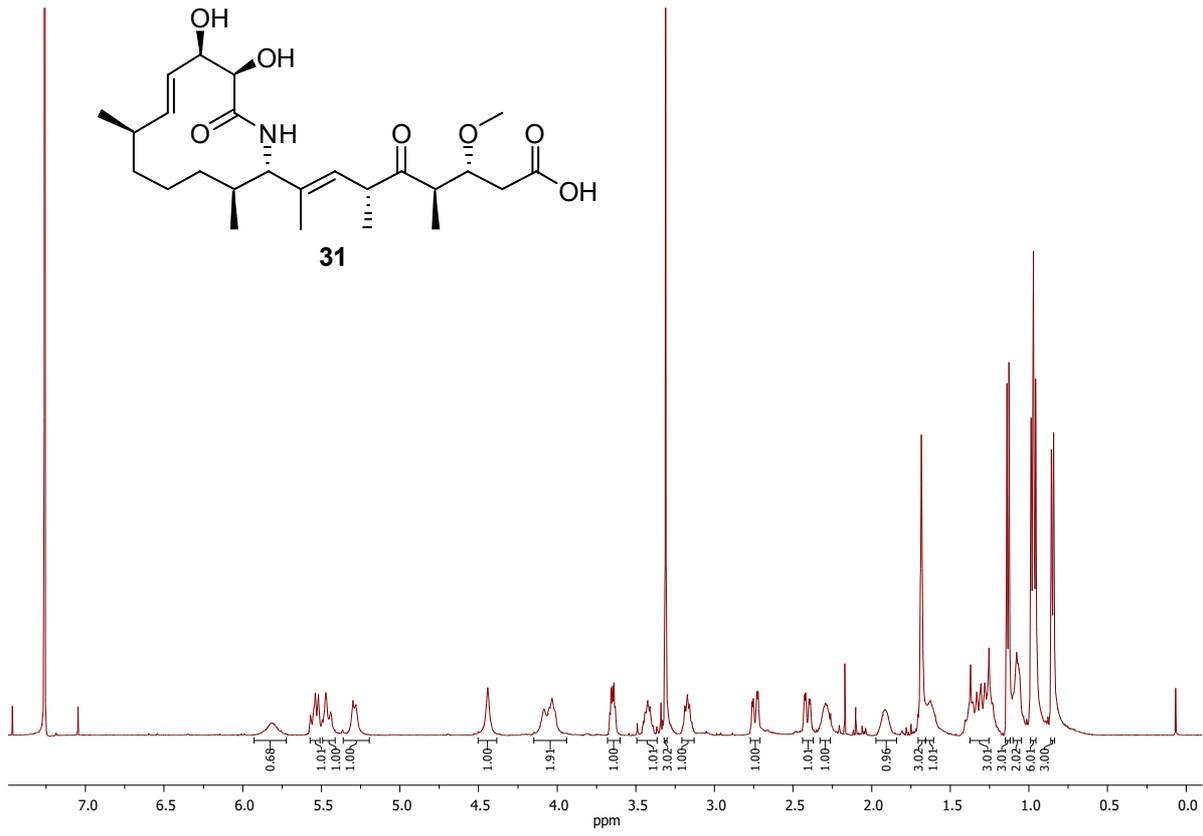


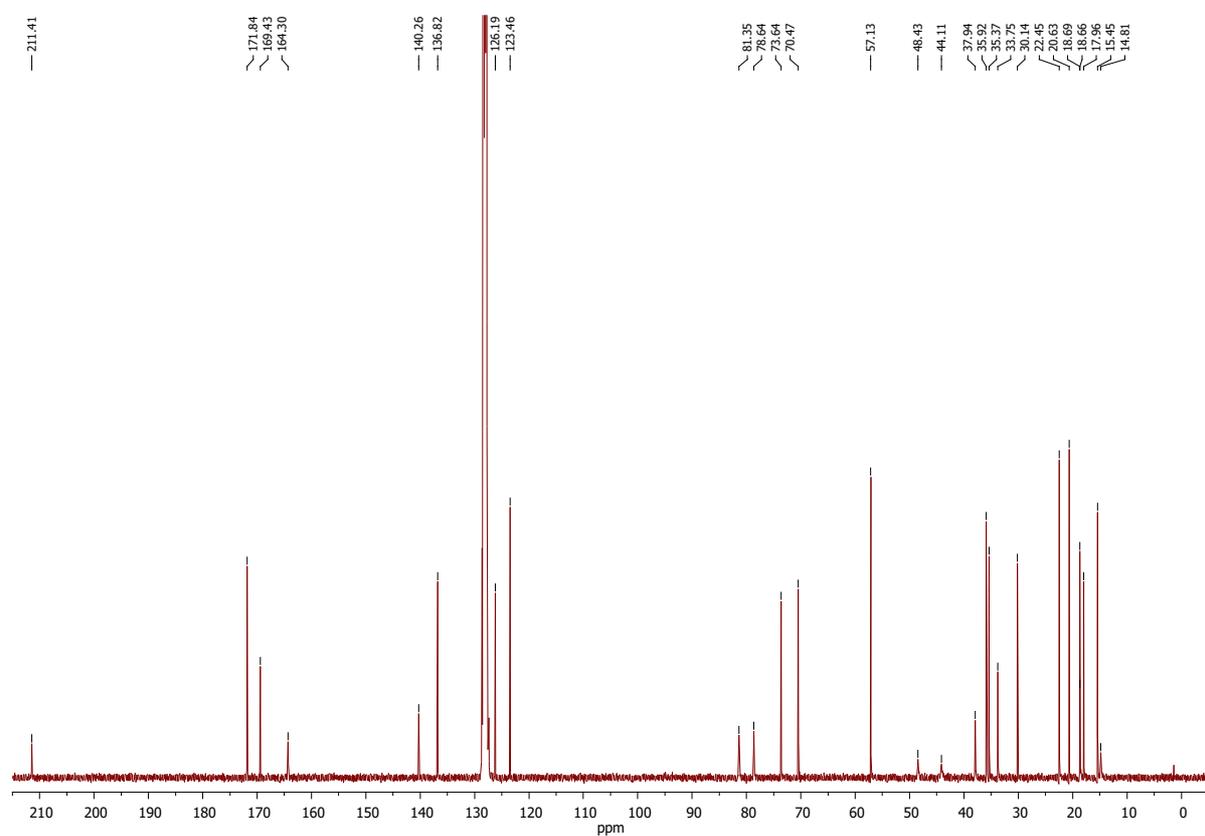
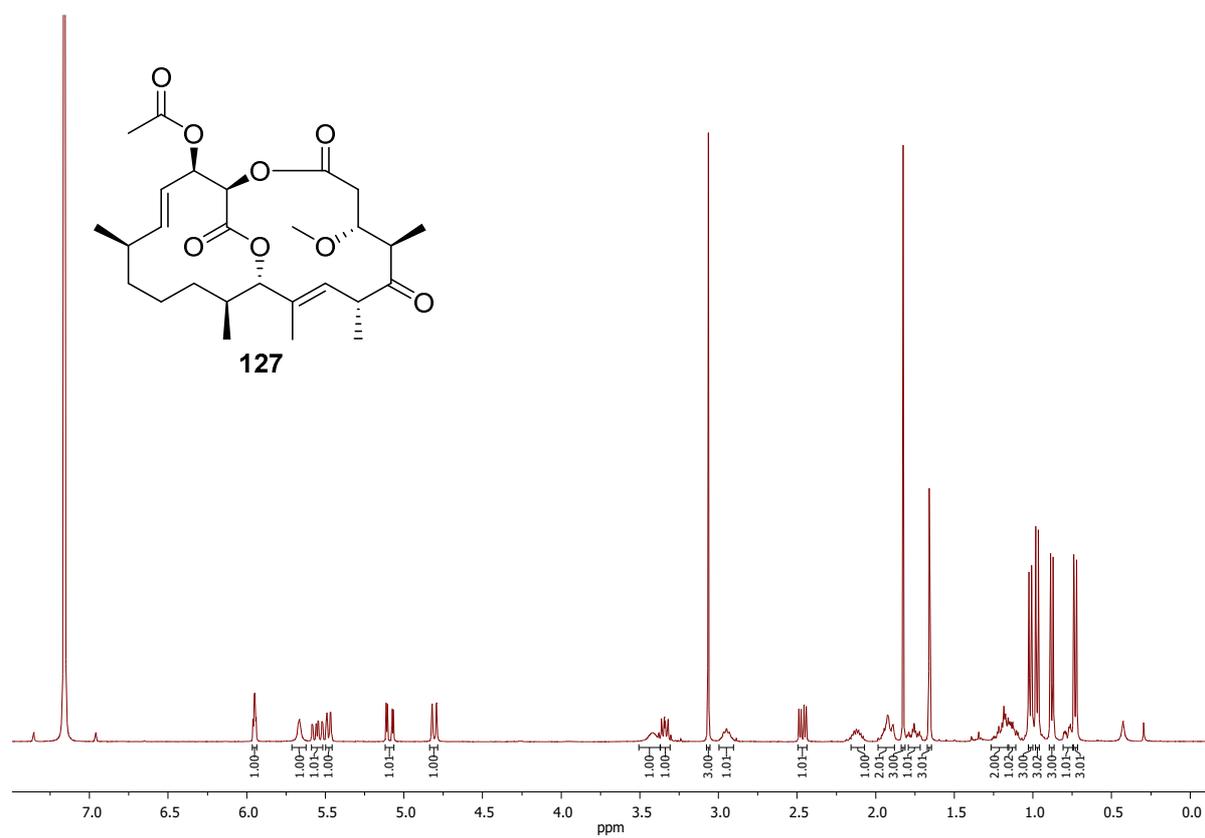












Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Kirschning für die interessante Themenstellung, die Diskussionsbereitschaft, die Bereitstellung der hervorragenden Arbeitsbedingungen und die gewährte Freiheit bei der Gestaltung der Arbeit. Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse danke ich für die Übernahme des Korreferats und die lehrreichen Vorlesungen. Außerdem möchte ich mich herzlich bei Dr. Gerald Dräger für die unermüdliche Hilfsbereitschaft sowie für sein stets offenes Ohr in allen Belangen der Massenspektrometrie und der HPLC-Technik bedanken.

Ich danke den Mitarbeitern der Analytikabteilung Monika Rettstadt, Dagmar Körtje, Roswitha Reichel und Anne Schulz für die zügige Messung zahlreicher Massen- und NMR-Proben. Dr. Jörg Fohrer sei zusätzlich für die Messung von Sonderwünschen in kürzester Zeit und die anregenden Diskussionen gedankt.

Dem Sekretariat, insbesondere Frau Monika Griese und Frau Ines Roloff danke ich für die Hilfsbereitschaft in sämtlichen organisatorischen Belangen.

Mihail Astratov danke ich für die zügige Bestellung von Chemikalien und Mona Oltmanns für die Bereitstellung von Verbrauchsmaterialien jeglicher Art.

Bei den Kollegen Jannik Donner und Dr. Michael Reck vom HZI Braunschweig möchte ich mich für die Durchführung der biologischen Experimente bedanken.

Ein besonderer Dank geht an Franziska Hemmerling, Egor Geist, Dr. Katja Seidel, Maik Siebke und Michael Wolling für das gewissenhafte und sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Bachelorstudenten Helge Berneaud-Kötz und Kevin Bold danke ich für die tatkräftige synthetische Unterstützung im Labor. In diesem Zuge danke ich selbstverständlich auch meinen ehemaligen Laborkollegen Egor Geist und Dr. Nazar Pidlypnyi für die tolle Laboratmosphäre und die teilweise sehr ausgefallene, musikalische Beschallung. Meinen „Carolacton“-Kollegen Dr. Thomas Schmidt und Janina Meyer danke ich die anregenden Diskussionen und den Ideenaustausch.

Ich danke allen ehemaligen und neuen Kollegen des Arbeitskreises Kirschning, die mich in den vergangenen Jahren begleitet haben, für die tolle gemeinsame Zeit. Besonders bedanken möchte ich mich dafür bei Christian Bartens, Dr. Gesche Berkhan, Helge Berneaud-Kötz, Dr. Jana Franke, Egor Geist, Franziska Hemmerling, Dr. Gerrit Jürjens, Dobromira Lekova, Peijun Li, Janina Meyer, Clara Oberhauser, Mona Oltmanns, Dr. Nazar Pidlypnyi, Friederike Schaekel, Maik Siebke und Michael Wolling. Die unterhaltsamen Kaffeepausen, Tischtennis-Partien, Parkspaziergänge, Paddeltouren, Grillabende, Doktorfeiern und Feierabend-Biere werden noch lange in Erinnerung bleiben.

Der größte Dank gebührt meiner Familie sowie Jeannine für die jahrelange Unterstützung, die Geduld und das Verständnis sowie für den stetigen Rückhalt.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Jonas Ammermann
Geburtsdatum und-ort	04.01.1988 in Bremen
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Akademischer Werdegang

09/2013 – 08/2017	Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover, Institut für Organische Chemie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Kirschning; Thema: „ <i>Total- und Semisynthese neuer Carolacton-Derivate</i> “
10/2010 – 06/2013	Masterstudium Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie Masterarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze; Thema: „ <i>Palladium-katalysierte Domino-Reaktionen zum Aufbau von Indolen, Benzofuranen und Oxepinen</i> “
10/2011 – 01/2012	Forschungspraktikum (Erasmus Stipendium) an der Universität Edinburgh (Schottland) in der Arbeitsgruppe von Professor Dr. D. A. Leigh; Thema: „ <i>Synthesis of a Switchable Hydrogen-Bonding Organocatalyst</i> “
10/2007 – 10/2010	Bachelorstudium Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie Bachelorarbeit unter der Betreuung von Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze; Thema: „ <i>Untersuchungen zu Palladium-katalysierten Domino-Reaktionen für die Synthese von BINOL und verwandten Verbindungen</i> “
08/2000 – 06/2007	Abitur am Gymnasium Osterholz-Scharmbeck

Veröffentlichungen

- [1] J. Ammermann, T. Schmidt, J. Donner, M. Reck, M. Dalton, N. Stumpp, M. Stiesch, I. Wagner-Döbler, A. Kirschning, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8553-8558.
- [2] N. Stumpp, P. Premnath, T. Schmidt, J. Ammermann, G. Dräger, M. Reck, R. Jansen, M. Stiesch, I. Wagner-Döbler, A. Kirschning, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5765-5774.
- [3] L. F. Tietze, T. Hungerland, J. Ammermann, C. Eichhorst, S. O. Reichmann, D. Stalke, *J. Ind. Chem. Soc.* **2013**, *90*, 1537-1555.

Ausgewählte wissenschaftliche Präsentationen

Posterpräsentation: 16th Tetrahedron Symposium, Berlin, **2015**.

Vortrag: International Symposium of BIOFABRICATION, Hannover, **2015**.

Posterpräsentation: 19th Lecture Conference ORCHEM, Weimar, **2014**.