

# Synthese von Dolabelid B

## Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Stephanie Krüger, geb. Sauerland aus Wiesbaden

2016

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann in dem Zeitraum von September 2012 bis August 2013 an der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund und von September 2013 bis April 2016 im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

2. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig

Disputation am \_\_\_\_\_04.07.2016

#### Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann, der mich vor mittlerweile neun Jahren als studentische Hilfskraft in seinen Arbeitskreis aufgenommen und mich seitdem stets unterstützt und gefördert hat. Vielen Dank für das interessante Promotionsprojekt, die vertrauensvolle Zusammenarbeit und alle Freiheiten auf dem Weg zu dem erfolgreichen Abschluss dieses Projekts.

Herrn Prof. Dr. Hans-Ulrich Reißig danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Für das intensive Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Tobias Seitz, Tobias Olbrisch, Sven Hahn, Volker Schmiedel, Caroline Apel und Evelyn Warner. Meinen Bachelor-Studentinnen Eva Barth und Thu Hang Lai sowie meiner Auszubildenden Irina Graf danke ich für die großartige Unterstützung im Labor. Ein besonderer Dank gilt auch Dr. Philipp Winter, der durch zahlreiche fachliche Ratschläge maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Silvia Lessing, Katja Weber, Dr. Monika Wyszogrodzka, Dr. Reinhold Zimmer, Regine Blühdorn und Katharine Machnik danke ich für jegliche organisatorische Unterstützung und den analytischen Abteilungen (NMR, Massenspektrometrie) der TU Dortmund und der FU Berlin für die zuverlässige Bearbeitung meiner Proben. Für die tolle Zusammenarbeit in der Arbeitskreis-Analytik danke ich Andrea Bokelmann ebenso wie Christiane Groneberg, die mir zudem mit den HPLC-Trennungen der letzten Synthesestufen sehr geholfen hat.

Bei dem Fonds der Chemischen Industrie möchte ich mich für die großzügige Unterstützung meiner Arbeit in Form eines Chemiefonds-Stipendiums bedanken.

Mein größter Dank aber gilt meinen Eltern für ihren bedingungslosen Rückhalt und meinem Mann Stefan, der mich immer wieder motiviert und mich mit viel Verständnis durch alle Höhen und Tiefen meiner Promotionszeit begleitet hat.

Danke!

Für meine Eltern

und meinen Mann OStefan

#### Kurzfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die erste Totalsynthese des marinen Naturstoffs Dolabelid B beschrieben. Das 22-gliedrige Makrolakton wurde 1995 von *Yamada et al.* aus dem japanischen Seehasen *Dolabella auricularia* isoliert und besitzt mit einer IC<sub>50</sub> von 1.3 μg/mL eine vielversprechende zytotoxische Aktivität gegenüber der Krebszelllinie HeLa-S<sub>3</sub>.

Die hoch konvergente Synthese basiert auf dem nachwachsenden Rohstoff Geranylacetat, aus dem zwei Fragmente des Naturstoffs aufgebaut wurden. Die Schlüsselreaktion zur Darstellung des C1-C18-Fragments war eine Linchpinkupplung zweier Epoxide, die über eine hydrolytische kinetische Racematspaltung und eine Titan-Salalen-katalytisierte, diastereoselektive Epoxidierung eines terminalen Alkens erhalten wurden. Der Aufbau der C2-C4-Stereotriade gelang mittels Prolin-katalysierter Aldolreaktion zwischen einem  $\alpha$ -chiralen Aldehyd und Propanal.



Ebenfalls organokatalytisch wurde das erste Stereozentrum des C17-C30-Fragments an C27 durch eine enantioselektive  $\alpha$ -Chlorierung aufgebaut. Zwei Stereozentren der C21-C23-Stereotriade lieferte eine *anti*-selektive Aldolreaktion, bevor der C19-Allylalkohol über eine diastereoselektive Bor-vermittelte Aldolreaktion mit Acrolein eingeführt wurde. Weiterhin wurden die C21- und C9-Hydroxygruppen stereoselektiv über *anti*-selektive Reduktionen erhalten. Nach einer *Yamaguchi*-Veresterung der beiden Fragmente führte die globale TBS-Entschützung durch eine C9/C11-Acetatwanderung zu zwei regioisomeren Tetraolen. Über eine (*E*)-selektive Ringschlussmetathese mit dem *Grubbs* II-Katalysator wurde das gewünschte Makrolakton geschlossen, bevor die erhaltene Doppelbindung regioselektiv mittels Diimid-Reduktion hydriert wurde. Die Gesamtausbeute des Naturstoffs betrug 1% über 21 Stufen in der längsten linearen Sequenz.

#### Abstract

In the following thesis, the first total synthesis of the marine natural product dolabelide B is described. The 22-membered macrolactone was first isolated in 1995 by Yamada et al. from the Japanese seahare, *Dolabella auricularia*, and exhibited promising cytotoxic activity against the cancer cell line HeLa-S<sub>3</sub> with an IC<sub>50</sub>-value of 1.3  $\mu$ g/mL.

This highly convergent synthesis is based on geranyl acetate, a renewable raw material from which two fragments of the natural product are built up. The key step in the synthesis of the C1-18-fragment was a linchpin coupling of two epoxides, one obtained by hydrolytic kinetic resolution and the other one through diastereoselective epoxidation of the corresponding terminal alkene with a novel titanium salalen catalyst. The C2-C4-stereotriad was constructed via proline-catalyzed aldol reaction between an  $\alpha$ -chiral aldehyde and propionic aldehyde.



The first stereocenter of the C17-C30-fragment at C27 was also built up organocatalytically by an enantioselective  $\alpha$ -chlorination. Two stereocenters of the C21-C23-stereotriad were obtained by an *anti*-selective aldol reaction, followed by the diastereoseletive introduction of the allylic alcohol at C19 through a boron-mediated aldol reaction with acrolein. Furthermore, the C9- and C21-alcohols were introduced by *anti*-selective reductions. After Yamaguchi esterification of the two fragments, a C9/C11-acetate migration occured during the global TBS deprotection that yielded the tetraol as a mixture of two regioisomers. The desired macrolactone was closed (*E*)-selectively via ring closing metathesis with the *Grubbs* II-catalyst and the resulting olefin was finally hydrogenated regioselectively by diimid-reduction to the natural product, that was synthesized with an overall yield of 1% over 21 steps in the longest linear sequence.

### Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
	1.1 Naturstoffe in der Wirkstoffforschung	1
	1.2 Marine Naturstoffe als wertvolle Quelle neuartiger Wirkstoffe	1
	1.3 Bedeutung der Totalsynthese für die Wirkstoffentwicklung	4
	1.4 Isolierung, Struktur und biologische Aktivität der Dolabelide	5
	1.5 Stand der Forschung	7
	1.6 Aufgabenstellung	12

2 Ergebnisse	14
2.1 Retrosynthese	14
2.2 Synthese des C1-C18-Fragments <b>33</b>	16
2.2.1 Synthese des Epoxids <b>30</b> aus Geranylacetat ( <b>29</b> )	16
2.2.2 Synthese des Epoxids <b>32</b>	22
2.2.2.1 Organokatalytische anti-Aldolreaktion	26
2.2.2.2 Auxiliarbasierte anti-Aldolreaktion	35
2.2.2.3 Diastereoselektive Epoxidierung	39
2.2.3 Linchpinkupplung	41
2.2.4 Überführung des Thioketals <b>34</b> in die kupplungsfähige Carbonsäure <b>33</b>	44
2.3 Synthese des C17-C30-Fragments <b>31</b>	49
2.3.1 Synthese des $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Aldehyds <b>37</b> aus Geranylacetat ( <b>29</b> )	49
2.3.2 Anti-Aldolreaktion	51
2.3.3 Darstellung der Methylketone <b>36</b> und <b>129</b>	57
2.3.4 Finale Transformationen zum kupplungsfähigen Alkohol <b>31</b>	62
2.3.4.1 Nachweis der relativen Konfiguration von <b>31</b>	65
2.4 Abschluss der Synthese von Dolabelid B (4)	66
2.4.1 Veresterung	66
2.4.2 Ringschlussmetathese und globale TBS-Entschützung	73
2.4.3 Regioselektive Hydrierung	81

3 Zusammenfassung	 89

4 Ausblick		94
------------	--	----

5 Experimenteller Teil	. 97
5.1 Vorbemerkungen	. 97
5.2 Experimentelle Vorschriften	100
5.2.1 Vorschriften zur Synthese des Epoxids <b>30</b>	100
5.2.2 Vorschriften zur Synthese des Epoxids <b>32</b>	105
5.2.3 Vorschriften zur Synthese der Carbonsäure <b>33</b>	122
5.2.4 Vorschriften zur Synthese des Aldolprodukts 115	134
5.2.5 Vorschriften zur Synthese des $\beta$ -OPMB-Methylketons <b>129</b>	143
5.2.6 Vorschriften zur Synthese des $\beta$ -OTBS-Methylketons <b>36</b>	149
5.2.7 Vorschriften zur Synthese des Alkohols <b>31</b>	157
5.2.8 Vorschriften zur Synthese von Dolabelid B (4)	163

6 Literaturverzeichnis und Abbildungsnachweis			182
6.1 Literaturverzeichnis			182

6.2 Abbildungsnachweis ...... 186

7 Anhang		 187
7.1 Abkürz	ungsverzeichnis	 187
7.2 InChI/I	nChIKey-Verzeichnis	 191
7.3 Eidesst	attliche Versicherung	 202
7.4 Gaschr	omatogramme	 203
7.5 NMR-S	pektren	 207

#### 1.1 Naturstoffe in der Arzneimittelforschung

Naturstoffe sind von Pflanzen, Tieren oder Mikroorganismen produzierte sogenannte Sekundärmetabolite, die im Gegensatz zu den Produkten des Primärstoffwechsels (Zucker, Aminosäuren, Nukleotide, u.a.) nicht essentiell für das Wachstum, die Entwicklung oder die Fortpflanzung eines Organismus sind.<sup>[1]</sup> Sie bieten vielmehr einen evolutiven Überlebensvorteil durch beispielsweise den Schutz vor Fressfeinden, das Anlocken von Beute oder Blütenbestäubern oder die Fähigkeit extremen Umweltbedingungen standzuhalten. Die Entstehung von Sekundärmetaboliten kann durch abiotische Faktoren wie veränderte Umweltbedingungen aber auch verschiedene biotische Faktoren wie den Befall durch Mikroorganismen oder das Auftreten von Fressfeinden beeinflusst werden.<sup>[2]</sup> Ein frühes Beispiel für die Isolierung eines biologisch aktiven Naturstoffs ist das in der Schmerztherapie angewendete Alkaloid Morphin, das 1804 durch Sertürner aus dem Schlafmohn Papaver Somniferum isoliert wurde.<sup>[2]</sup> Auch bei dem von Fleming im Jahr 1929 isolierten ersten Antibiotikum Penicillin handelt es sich um einen von dem Pilz *Penicillium notatum* produzierten Naturstoff.<sup>[1]</sup> Mit dem fortschreitenden Verständnis von Krankheitsursachen und der Erforschung von Wirkmechanismen und molekularen Zielstrukturen eröffnete sich die Möglichkeit Wirkstoffe zielgerichtet zu entwerfen und zu synthetisieren. Auch die Entwicklung von High-Throughput-Screenings (HTS) führte zu einem gesteigerten Interesse für rein synthetische Wirkstoffe. Mittels kombinatorischer Chemie können innerhalb kürzester Zeit große Substanzbibliotheken generiert und im Hinblick auf ihre biologische Aktivität getestet werden. Dennoch bleiben Naturstoffe durch ihre Komplexität und die über Millionen von Jahren gerichtete evolutive Anpassung an ihre biologischen Targets eine konkurrenzfähige Quelle für vielversprechende Leitstrukturen in der Wirkstoffentwicklung, sodass heute ungefähr die Hälfte der 20 meistverkauften Medikamente auf Naturstoffen basieren.<sup>[3, 4]</sup>

#### 1.2 Marine Naturstoffe als wertvolle Quelle neuartiger Wirkstoffe

Über 70% der Erdoberfläche sind von Ozeanen bedeckt und bilden den Lebensraum einer Vielzahl von marinen Organismen. Aus der großen Artenvielfalt und den extremen Lebensbedingungen resultiert ein hoher Selektionsdruck, der im Laufe der Evolution zu der Entwicklung

1

einer Fülle an biologisch aktiven Sekundärmetaboliten geführt hat. Durch die stark vom terrestrischen Leben abweichenden Umweltbedingungen in der Tiefsee (tiefe Temperaturen, hoher Druck, geringer Sauerstoffgehalt, wenig Licht) können aus den hier lebenden Organismen noch strukturell außergewöhnliche Verbindungen und neuartige Substanzklassen isoliert werden, die vielversprechende Leitstrukturen für die Wirkstoffentwicklung darstellen.<sup>[5]</sup> Gerade in Zeiten vermehrt auftretender Resistenzen gegen etablierte Antibiotika und für die Behandlung von bislang unheilbaren Krankheiten ist die Entwicklung von Medikamenten mit neuartigen Wirkmechanismen dringend geboten.

Mit Cytarabin (Cytosar-U<sup>®</sup>) kam 1969 das erste von einem marinen Naturstoff abgeleitete Medikament für die Krebstherapie auf den Markt (Abbildung 2). Es folgte 1976 das für die antivirale Therapie von der FDA zugelassene Vidarabin (Vira-A<sup>®</sup>, Abbildung 1). Beide basieren auf den aus dem karibischen Schwamm *Cryptotethya crypta* isolierten Nukleosiden Spongouridin und Spongothymidin, die anstelle der in der menschlichen DNA und RNA vorkommenden Ribose- eine Arabinose-Untereinheit besitzen. Erst über 25 Jahre später erhielt Ziconotid (Prialt<sup>®</sup>, Abbildung 1) die Zulassung für den Einsatz in der Schmerztherapie.<sup>[1]</sup> Das natürlich in der marinen Kegelschnecke *Conus magnus* vorkommende Peptid *@*-Conotoxin wurde über Festphasen-Synthese hergestellt und zeigte als erster N-Typ Calciumkanalblocker einen vollkommen neuartigen Wirkmechanismus. Über die reversible Blockade der Calciumkanäle wird die Ausschüttung von Neurotransmittern und somit die Schmerzweiterleitung verhindert. Prialt<sup>®</sup> weist dabei eine 1000-fach höhere Aktivität als Morphin auf, ohne dass es zu der für Opiate typischen Toleranzentwicklung kommt.<sup>[3]</sup>





Neben Cytarabin (Cytosar-U<sup>®</sup>, Abbildung 2) wurden in den letzten Jahren weitere interessante Naturstoffe bzw. Naturstoffderivate marinen Ursprungs für die Anwendung in der Krebstherapie zugelassen. So wurde das aus der karibischen Seescheide *Ecteinascidia turbinata* isolierte Alkaloid Trabectedin (Yondelis<sup>®</sup>, Abbildung 2) 2007 von der EMEA für die Behandlung von Weichteil- und Ovarialkarzinomen zugelassen. Die 1996 von *Corey et al.* beschriebene Totalsynthese konnte nicht auf den industriellen Maßstab übertragen werden, sodass eine industrielle Semisynthese entwickelt wurde, um die benötigten Mengen des Naturstoffs herzustellen.<sup>[1]</sup> Trabectedin zeigt einen einzigartigen, noch nicht vollständig verstandenen Wirkmechanismus, indem es an die kleine Furche der DNA bindet und die Transkription-gekoppelte Nukleotid-Exzisionsreparatur (TC-NER), ein DNA-Reparatursystem, stört.<sup>[3]</sup>



Abbildung 2: Für die Krebstherapie zugelassene Medikamente aus marinen Naturstoffen bzw. Naturstoffderivaten.<sup>[1,3]</sup>

Ein ebenfalls neuartiger Wirkmechanismus, der sich von bekannten Inhibitoren des Mikrotubuli-Abbaus wie Taxol<sup>®</sup> unterscheidet, wurde bei dem gegen metastasierenden Brustkrebs eingesetzten Eribulin-Mesylat (Halaven<sup>®</sup>, Abbildung 2) beobachtet, das über eine Anlagerung an Tubulin das Wachstum der Mikrotubuli unterdrückt.<sup>[3]</sup> Das 2010 von der FDA und 2011 von der EMEA zugelassene Arzneimittel wurde von dem makrozyklischen Polyether Halichondrin B abgeleitet, der 1986 aus dem Schwamm *Halichondria okadai* isoliert wurde. Ein weiteres anticancerogenes Medikament marinen Ursprungs wurde mit Brentuximab Vedotin (Adcetris<sup>®</sup>, Abbildung 2) 2011 von der FDA und 2012 von der EMEA zugelassen. Der zugrunde liegende Naturstoff Dolastatin 10 (**1**, Abbildung 3) wurde 1972 aus dem Seehasen *Dolabella auricularia* isoliert, wird aber eigentlich, wie sich später herausstellte, von aus der Nahrung stammenden Cyanobakterien produziert. Der Schlüssel zum Erfolg von Adcetris<sup>®</sup> war die Verknüpfung des Naturstoffs mit einem *anti*-CD30-Antikörper, mit dem gezielt Hodgkin-Lymphome und anaplastische großzellige Lymphome behandelt werden können, wenn die Krebszellen das CD30-Protein auf der Oberfläche tragen.<sup>[1]</sup>

#### 1.3 Bedeutung der Totalsynthese für die Wirkstoffentwicklung

Eine große Herausforderung auf dem Weg eines Naturstoffs mit vielversprechender biologischer Aktivität zum zugelassenen Medikament ist die kontinuierliche, ausreichende Verfügbarkeit. Da marine Naturstoffe als Sekundärmetabolite nur in sehr geringen Mengen von dem jeweiligen Organismus produziert werden, können häufig spätestens die für die klinischen Studien benötigten Mengen nicht mehr aus der Natur isoliert werden. Neben der Möglichkeit der fermentativen Herstellung kann das Problem der mangelnden natürlichen Verfügbarkeit auch über die Semi- oder Totalsynthese der Naturstoffe gelöst werden. Bei einem semisynthetischen Ansatz werden Vorstufen des Zielmoleküls fermentativ produziert und anschließend synthetisch in den Naturstoff überführt. So wird das in Abschnitt 1.2 vorgestellte Trabectedin (Yondelis<sup>®</sup>, Abbildung 2) beispielsweise von *PharmaMar* im industriellen Maßstab semisynthetisch aus der fermentativ aus *Pseudomonas Fluorescens* gewonnenen Vorstufe Safracin B hergestellt.<sup>[1]</sup> Aufgrund der reduzierten Anzahl von Synthesestufen sind Semisynthesen häufig wirtschaftlicher und einfacher auf die industrielle Produktion übertragbar als die deutlich komplexeren Totalsynthesen. Auf der anderen Seite bieten totalsynthetische Ansätze die Möglichkeit eine Vielzahl von Derivaten herzustellen, die über die Semisynthese nicht zugänglich sind. Weiterhin ermöglicht die Totalsynthese von Naturstoffen eine Überprüfung der festgelegten Struktur, da es aufgrund der Komplexität der Verbindungen in Zusammenhang mit den geringen Probenmengen durchaus zu Fehlern bei der Strukturaufklärung kommen kann.<sup>[1]</sup> Umgekehrt sind marine Naturstoffe als herausfordernde Syntheseziele auch gewinnbringend für Totalsynthetiker, da durch ihre komplexen und außergewöhnlichen Strukturen die Grenzen etablierter Synthesemethoden aufgezeigt werden und die Entwicklung neuer Methoden vorangetrieben wird.

#### 1.4 Isolierung, Struktur und biologische Aktivität der Dolabelide

Bereits 1972 erkannten *Pettit et al.* das Potential des marinen Seehasen *Dolabella auricularia* aus der Familie der *Aplysiidae* als vielversprechende Quelle für anticancerogene Peptid-Naturstoffe. Ein Extrakt des vor Mauritius im Indischen Ozean gesammelten Seehasen im U.S. National Cancer Institute zeigte eine außergewöhnlich hohe Aktivität gegen murine P388-Lymphozytenleukämie-Zellen. Aufgrund der geringen isolierten Substanzmengen gelang die Strukturaufklärung der aktivsten Peptide erst 15 Jahre später. So wurde die Struktur von Dolastatin 10 (**1**, Abbildung 3) 1987 veröffentlicht,<sup>[6]</sup> gefolgt von der Struktur von Dolastatin 15 (**2**, Abbildung 3) im Jahr 1989.<sup>[7]</sup> Ein Derivat von Dolastatin 10 ist seit 2011 unter dem Handelsnamen Adcetris® auf dem Markt (vgl. Abschnitt 1.2), während sich viele weitere Derivate sowohl von Dolastatin 10 als auch 15 in unterschiedlichen Phasen der klinischen Prüfung befinden.<sup>[1]</sup>



Abbildung 3: Strukturen von Dolastatin 10 (1)<sup>[8]</sup> und 15 (2).<sup>[7]</sup>

1995 wurden die beiden 22-gliedrigen Makrolaktone Dolabelid A (**3**) und B (**4**) von *Yamada et al.* aus einer japanischen Spezies des Seehasen *Dolabella auricularia* isoliert, die in der Präfektur Mie in Japan gesammelt wurde (Abbildung 4).<sup>[9]</sup>



Abbildung 4: Dolabella auricularia.

Aus 40 kg Biomasse konnten 35.2 mg (8.8 x  $10^{-5}$ %) Dolabelid A (**3**) und 9.6 mg (8.8 x  $10^{-5}$ %) Dolabelid B (**4**) isoliert werden.<sup>[9]</sup> Zwei Jahre später folgte die Isolierung der verwandten 24-gliedrigen Makrolaktone, wobei Dolabelid C (**5**) mit einer Ausbeute von 7.2 x  $10^{-5}$ % und Dolabelid D (**6**) mit einer Ausbeute von 1.5 x  $10^{-6}$ % erhalten wurden (Abbildung 5).<sup>[10]</sup>



Dolabelid A (3) $R = Ac (IC_{50} = 6.3 \ \mu g/mL)$ Dolabelid C (5) $R^1 = Ac, R^2 = H (IC_{50} = 1.9 \ \mu g/mL)$ B (4) $R = H (IC_{50} = 1.3 \ \mu g/mL)$ D (6) $R^1, R^2 = H (IC_{50} = 1.5 \ \mu g/mL)$ 

Abbildung 5: Strukturen der Dolabelide.<sup>[9,10]</sup>

Dolabelid B (**4**) zeigte mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration von 1.3  $\mu$ g/mL die höchste biologische Aktivität der vier Makrolaktone gegenüber der Krebszelllinie HeLa-S<sub>3</sub>, gefolgt von Dolabelid D (**6**) mit 1.5  $\mu$ g/mL und Dolabelid C (**5**) mit 1.9  $\mu$ g/mL. Die geringste bio-

logische Aktivität weist Dolabelid A (**3**) mit einer IC<sub>50</sub> von 6.3 μg/mL auf.<sup>[9,10]</sup> Neben der vielversprechenden biologischen Aktivität zeichnen sich die Dolabelide durch eine interessante und anspruchsvolle stereochemische Struktur mit 11 stereogenen Zentren sowie zwei (*E*)-konfigurierten trisubstituierten Doppelbindungen aus. Eine besondere synthetische Herausforderung stellen die beiden 1,3-*anti*-Diol-Einheiten an C7/C9 und C19/C21 sowie die 1,3-*syn*-Diol-Einheit an C9/C11 dar. Darüber hinaus erfordern die Stereotriaden an C1-C4 und C21-C23 effiziente asymmetrische Synthesestrategien.

#### 1.5 Stand der Forschung

Während für die beiden 22-gliedrigen Makrolaktone Dolabelid A (**3**) und B (**4**) bislang lediglich Fragmentsynthesen veröffentlicht wurden, gelang der Arbeitsgruppe um *Leighton* 2006 die erste und bis heute einzige Totalsynthese von Dolabelid D (**6**).<sup>[11]</sup> Ebenso ist nur ein einziger totalsynthetischer Zugang zu Dolabelid C (**5**) bekannt, der 2011 von *Hanson et al.* veröffentlicht wurde.<sup>[12]</sup>

Die retrosynthetische Zerlegung von Dolabelid D (6) nach *Leighton et al.* führte zu der Carbonsäure 7 und dem Alkohol 8, die durch eine Veresterung und eine Ringschlussmetathese zum Naturstoff verknüpft werden sollten (Schema 1).<sup>[11]</sup>



Schema 1: Retrosynthetische Zerlegung von Dolablid D (6) nach Leighton et al.; R<sup>1</sup> = PMB, R<sup>2</sup> = TES.<sup>[11]</sup>

Das Fragment **8** wurde ausgehend von dem Alkohol **9** und *t*-Butyl-*cis*-crotylsilan (**10**) dargestellt, die zunächst über eine katalytische asymmetrische Silanalkoholyse und eine anschließende Tandem-Silylformylierung-Crotylsilylierung in das 1,5-*syn*-Diol **11** überführt wurden (Schema 2).



Schema 2: Synthese des Alkohols 8 nach Leighton et al.

Nach einer *Brook*-artigen 1,4-C(sp<sup>2</sup>)  $\rightarrow$  O-Silylmigration wurde die Organolithium-Verbindung mit CuBr umgesetzt und das resultierende Vinylcuprat mit Methyliodid zur Verbindung **12** alkyliert. Diese wurde über eine *Wacker*-Oxidation zu dem Methylketon **13** umgesetzt, wobei gleichzeitig der Triethylsilylether gespalten wurde. Nach der Acetylierung des freien Alkohols erfolgte eine asymmetrische Aldolreaktion mit 5-Hexenal zu dem entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyketon, welches im Anschluss *anti*-selektiv reduziert wurde. Nach der Acetalisierung des entstandenen Diols **14** lieferte die finale TBS-Entschützung den Alkohol **8**.

Die Syntheseroute zu dem *anti*-Diol **14** wurde von *Leighton et al.* bereits 2003 im Rahmen einer Fragmentsynthese veröffentlicht.<sup>[13]</sup> Hier erfolgte im letzten Schritt abweichend eine selektive TBS-Schützung der C19-Hydroxygruppe, um die für die Darstellung der 22-gliedrigen Makrolaktone notwendige Veresterung/Makrolaktonisierung über die freie C21-Hydroxygruppe zu ermöglichen.

Die Carbonsäure **7** wurde auf den Aldehyd **15** und Methacrolein (**16**) zurückgeführt, wobei letzteres zunächst durch eine Crotylierung mit dem Crotylsilan *ent*-**17**, eine PMB-Schützung und eine Hydroformylierung in Anwesenheit von 2,2-Dimethoxypropan in das Acetal **18** überführt wurde (Schema 3). Die nachfolgende *Still-Barrish*-Hydroborierung lieferte den Alkohol **19**, der in zwei Stufen zu der entsprechenden Carbonsäure oxidiert wurde. Nach der Schützung der Carbonsäure als Allylester wurde das Acetal zum Aldehyd **20** gespalten. Aus der zweiten Ausgangsverbindung **15** wurde nach einer Allylierung mit dem Silan **21** und nachfolgender PMB-Schützung über eine *Wacker*-Oxidation das Methylketon **22** dargestellt, welches schließlich in einer 1,5-*anti*-selektiven Aldolreaktion mit dem Aldehyd **20** zum  $\beta$ -Hydroxyketon **23** umgesetzt wurde. Nach der TES-Schützung des sekundären Alkohols wurde das Keton diastereoselektiv reduziert und der erhaltene Alkohol acetyliert, bevor die Spaltung des Allylesters die Carbonsäure **7** lieferte.

Die finale Kupplung der Fragmente **7** und **8** gelang mittels *Yamaguchi*-Veresterung und einer Ringschlussmetathese mit dem *Grubbs*-Katalysator der zweiten Generation, der das Produkt lediglich mit einem *E/Z*-Verhältnis von 1.3:1 lieferte. Die längste lineare Sequenz der Synthese umfasst 17 Stufen, wobei der Alkohol **8** über 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11%

9

und die Carbonsäure **7** über 13 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9% dargestellt werden konnten.



Schema 3: Synthese der Carbonsäure 7 nach Leighton et al.<sup>[11]</sup>

*Hanson et al.* verwendeten in ihrer 2011 veröffentlichten Totalsynthese von Dolabelid C (5) die gleiche retrosynthetische Zerlegung wie *Leighton et al.*, wobei die Carbonsäure **24** und der Alkohol **25** hier auf die bizyklischen Phosphate **26** und *ent-***26** zurückgeführt wurden, welche die absolute Konfiguration der 1,3 *anti*-Diol Motive an C7/C9 und C19/C21 bestimmten (Schema 4).<sup>[12]</sup> Das Fragment **24** wurde durch eine Palladium-katalysierte reduktive Ringöffnung mit anschließender Ozonolyse der terminalen Doppelbindung und nachfolgender *Grignard*-Reaktion aus der Verbindung **27** dargestellt, die ihrerseits über eine Kreuzmetathese und eine selektive Hydrierung der exozyklischen Doppelbindung aus dem Phosphat *ent-***26** erhalten werden konnte. Das Fragment **25** wurde auf das Vinyliodid **28** und den Aldehyd **29** zurückgeführt, der wiederum aus dem Phosphat **26** durch eine Cuprataddition und eine Kreuzmetathese mit anschließender Reduktion erhalten wurde.



Schema 4: Retrosynthetische Zerlegung von Dolabelid C (5) nach Hanson et al.<sup>[12]</sup>

Über 24 Stufen in der längsten linearen Sequenz konnten 14 mg Dolabelid C (5) sowie 10 mg des (*Z*)-Isomers dargestellt werden, wobei die *Grubbs* II-katalysierte finale Ringschlussmeta-

these mit einer *E/Z*-Selektivität von 1.2:1 zu einem ähnlichen Ergebnis wie bei der Totalsynthese von Dolabelid D (**6**) führte. Die Anwendung der Phosphat-Tether-Strategie für der Synthese der C1-C14- sowie der C15-C30-Untereinheit der Dolabelide wurde vorab im Jahr 2008 veröffentlicht.<sup>[14,15]</sup>

Bereits 2006 wurde eine Synthese für das C1-C15 Fragment von Dolabelid C (5) von Prunet et al. publiziert, die als Schlüsselschritt eine diastereoselektive Mukaiyama-Aldolreaktion zur Knüpfung der C6/C7 Bindung einsetzten.<sup>[16]</sup> 2011 folgte die Synthese des C16-C30 Fragments unter der Verwendung einer optimierten Kreuzmetathese für den Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung an C24/C25.<sup>[17]</sup> Eine Strategie für die Synthese des C1-C13 Fragments von Dolabelid B (4) veröffentlichten neben Leighton et al. auch Keck und McLaws im Jahr 2005.<sup>[18]</sup> Über eine Titan-katalysierte asymmetrische Methallylierung als zentrale Reaktion wurde das C7-Stereozentrum eingeführt, welches im Anschluss für den Aufbau der Stereozentren an C9 und C11 mittels 1,5-anti-selektiver Aldolkondensation und 1,3-antiselektiver Reduktion nach Evans genutzt wurde. Weiterhin entwickelten Genêt et al. 2003 eine allgemeine Strategie für die Synthese der Fragmente C15-C24 und C25-C30 von Dolabelid A-D (3-6).<sup>[19]</sup> Zwei Jahre später folgte eine Synthesestrategie für das C1-C13-Fragment, wobei Ruthenium-basierte Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung von  $\beta$ -Hydroxyketonen und  $\beta$ -Ketoestern zum Aufbau der Stereozentren eingesetzt wurden.<sup>[20]</sup> Die aktuellste Publikation bezüglich der Totalsynthese der Dolabelide stammt aus dem Jahr 2013 und beinhaltet eine von Yadaf et al. entwickelte allgemeine Strategie zur stereoselektiven Synthese der C15-C30-Untereinheit, die mit einer Gesamtausbeute von 5.1% über 22 Stufen in der längsten linearen Sequenz gelang.<sup>[21]</sup> Zum Aufbau der Stereotriade wurde eine Kombination aus Evansanti-Aldol-Reaktion und asymmetrischer Allylierung nach Brown verwendet, während die trisubstituierte Doppelbindung mittels *Wittig*-Olefinierung aufgebaut wurde.

#### 1.6 Aufgabenstellung

Obwohl Dolabelid B (**4**) mit einer IC<sub>50</sub> von 1.3 µg/ml die höchste Zytotoxizität der vier Dolabelide gegenüber HeLa-S<sub>3</sub>-Zellen besitzt,<sup>[9]</sup> wurde neben einer Vielzahl veröffentlichter Fragmentsynthesen bislang kein totalsynthetischer Zugang zu dem 22-gliedrigen Makrolakton gefunden. Die Entwicklung einer effizienten Totalsynthese für Dolabelid B (**4**) wäre daher von großem Interesse, um größere Mengen des Naturstoffs für weitere biologische Tests und die Aufklärung des bislang unbekannten Wirkmechanismus sowie mögliche klinische Studien verfügbar zu machen.



Schema 5: Retrosynthetische Rückführung von Dolabelid B (4) auf das Monoterpen Geranylacetat (29).

Ziel dieser Arbeit ist die Totalsynthese des marinen Makrolaktons Dolabelid B (**4**) ausgehend von dem nachwachsenden Rohstoff Geranylacetat (**29**), aus dem zwei der drei Fragmente des Naturstoffs, das Epoxid **30** und der Alkohol **31**, aufgebaut werden sollen (Schema 5). Weiterhin soll eine Linchpinkupplung<sup>[22]</sup> als Schlüsselreaktion für den Aufbau der 1,3,5-Triol Einheit an C7-C11 zum Einsatz kommen, mit der ein hochkonvergenter Zugang zu dem C1-C18-Fragment aus den Epoxiden **30** und **32** möglich wäre. Ein wichtiger Grundsatz bei der Syntheseplanung war die Möglichkeit der Synthese aller zentralen Intermediate im Gramm-Maßstab, um eine gute Materialverfügbarkeit zum Ende der Synthese und schließlich des Naturstoffs sicherzustellen. Neben der Verwendung erneuerbarer Ressourcen als Startmaterial sind der verstärkte Einsatz katalytischer Synthesemethoden sowie die Vermeidung temporärer Derivatisierungen wie Auxiliare nur einige der zentralen Prinzipien der Grünen Chemie,<sup>[23]</sup> deren Umsetzung im Bereich der Naturstoffsynthese eine aktuelle Herausforderung darstellt und deren Anwendung in einer komplexen synthetischen Fragestellung anhand der Totalsynthese des marinen Naturstoffs Dolabelid B (**4**) demonstriert werden soll.

#### 2 Ergebnisse

#### 2.1 Retrosynthese

Die retrosynthetische Analyse von Dolabelid B (**4**) führte zu der Carbonsäure **33** und dem Alkohol **31**, die über eine Veresterung und eine Ringschlussmetathese mit anschließender selektiver Hydrierung der disubstituierten Doppelbindung zum Naturstoff verknüpft werden könnten (Schema 6). Die für die Veresterung benötigte Carbonsäurefunktionalität sollte aus **34** durch die Spaltung des Acetals und eine nachfolgende Oxidation der primären Hydroxygruppe zugänglich sein, während das 1,3-*anti*-Diol-Motiv an C7/C9 durch die oxidative Spaltung des Thioketals und eine anschließende *anti*-selektive Reduktion des resultierenden  $\beta$ -Hydroxyketons erhalten werden könnte.

Die Darstellung des Thioketals **34** könnte über eine Linchpinkupplung<sup>[22]</sup> der Epoxide **32** und **30** erfolgen, wobei letzteres auf das Monoterpen Geranylacetat (**29**) zurückgeführt werden soll. Über eine kinetische Racematspaltung könnte das (*S*)-konfigurierte Epoxid **30** im letzten Schritt aus dem racemischen Epoxid isoliert werden, welches aus dem entsprechenden Aldehyd zugänglich wäre. Der Aldehyd sollte aus der trisubstituierten Doppelbindung durch eine Kombination aus Epoxidierung und Periodatspaltung darstellbar sein, während das übersprungene Dien über eine Kupfer-katalysierte allylische Acetatsubstitution<sup>[24]</sup> eingeführt werden könnte. Das ebenfalls (*S*)-konfigurierte Epoxid **32** sollte aus dem entsprechenden Alken über eine Epoxidierung der terminalen Doppelbindung mit anschließender kinetischer Racematspaltung oder eine direkte diastereoselektive Epoxidierung erhalten werden können. Die Stereotriade an C2-C4 könnte über eine *anti*-selektive Aldolreaktion ausgehend von dem  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **35** aufgebaut werden, welcher seinerseits über eine *Myers*-Alkylierung<sup>[25]</sup>

Der Alkohol **31** sollte aus dem Methylketon **36** darstellbar sein über eine 1,5-*anti*-selektive Aldolreaktion, gefolgt von einer *anti*-selektiven Reduktion des erhaltenen  $\beta$ -Hydroxyketons und einer selektiven Schützung des Allylalkohols. Das Methylketon **36** wäre unter anderem über eine *anti*-selektive Aldolreaktion aus dem  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Aldheyd **37** zugänglich, dessen Synthese aus Geranylacetat (**29**) bereits innerhalb der Arbeitsgruppe entwickelt wurde.<sup>[26]</sup>

14



Schema 6: Retrosynthetische Analyse von Dolabelid B (4).

Dabei wurde das Stereozentrum der Seitenkette nach der Epoxidierung der trisubstituierten Doppelbindung und einer anschließenden Periodatspaltung zum entsprechenden Aldehyd über eine enantioselektive  $\alpha$ -Chlorierung<sup>[27]</sup> aufgebaut. Die Oxidation des Allylalkohols zum  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Aldehyd sollte über eine katalytische aerobe Oxidation<sup>[28]</sup> möglich sein.

#### 2.2 Synthese des C1-C18-Fragments 33

#### 2.2.1 Synthese des Epoxids 30 aus Geranylacetat (29)

Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Monoterpen Geranylacetat (**29**) konnte das (*S*)-konfigurierte Epoxid **30** in fünf Stufen im Gramm-Maßstab synthetisiert werden.



44%, 96% ee

Schema 7: Synthese des Epoxids 30 aus Geranylacetat (29).

#### 2 Ergebnisse

Die ersten drei Stufen umfassen eine regioselektive Epoxidierung der elektronenreicheren Doppelbindung von Geranylacetat (**29**) zu Epoxygeranylacetat (**38**),<sup>[29]</sup> gefolgt von einer Kupfer-katalysierten allylischen Acetatsubstitution<sup>[24]</sup> und einer Periodatspaltung<sup>[30]</sup> des Epoxids **39** zum Aldehyd **40** (Schema 7). Die Reaktionssequenz konnte im Multigramm-Maßstab (20 g) ohne säulenchromatographische Reinigung der Intermediate durchgeführt werden und lieferte den gewünschten Aldehyd **40** mit einer Ausbeute von 74% über drei Stufen.

Bei der Kupfer-katalysierten allylischen Acetatsubstitution wird zunächst aus Kupferiodid und zwei Molekülen Vinylmagnesiumbromid das dialkylierte Normant-Cuprat **41** geformt, das im nächsten Schritt oxidativ an Epoxygeranylacetat (**38**) addiert, wobei Acetat als Fluchtgruppe das Molekül verlässt. Durch die Übertragung des Vinylrestes kann der Katalysator schließlich reduktiv eliminiert und das übersprungene Dien **39** freigesetzt werden (Schema 8).<sup>[24]</sup>





In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren wie dem Lösungsmittel, der Temperatur, der Katalysatorbeladung, der Zugabegeschwindigkeit des *Grignard*-Reagenzes oder dem Substitutionsmuster des Substrats kann neben dem gewünschten  $\alpha$ -Produkt **39** theoretisch auch das  $\gamma$ Produkt **42** gebildet werden.<sup>[24]</sup> Dieses würde durch eine Reaktion der monoalkylierten Kupferspezies **43** mit dem Substrat **38** entstehen, was aber im Fall des allylischen Acetats nicht beobachtet wurde (Schema 9).



Schema 9: Mögliche Produkte der Kupfer-katalysierten allylischen Acetatsubstitution; R = Vinyl.

Bei der Periodatspaltung des Epoxids **39** fiel die Bildung eines geringfügig weniger polaren Nebenprodukts auf, welches unter der Verwendung des Anisaldehyd-Färbereagenz eine charakteristische gelbe Färbung zeigte. Das Nebenprodukt wurde als das Keton **44** identifiziert, dessen Bildung durch eine *Pinakol*-Umlagerung<sup>[31]</sup> des intermediär gebildeten Diols **45** erklärt werden kann. Dabei lagert das nach der Eliminierung von Wasser entstehende tertiäre Carbeniumion **46** über einen 1,2-Hydridshift zum entsprechenden Methylketon **44** um (Schema 10).



Schema 10: Möglicher Mechanismus zur Bildung des Ketons 44.

#### 2 Ergebnisse

Für die Epoxidbildung aus dem Aldehyd 40 wurden verschiedene Methoden getestet. Ein erster Versuch unter Corey-Chaykovsky-Bedingungen (NaH, DMSO, Trimethylsulfoniumiodid)<sup>[32]</sup> lieferte das gewünschte Epoxid zwar mit einer Ausbeute von 66%, jedoch zeigte eine GCMS-Analyse die teilweise Isomerisierung des übersprungenen Diens 39 hin zum entsprechenden konjugierten Dien. Die beiden Doppelbindungsisomere konnten jedoch säulenchromatographisch nicht voneinander separiert werden, was diese Methode unbrauchbar machte. Der Austausch von NaH gegen die schwächere Base t-BuOK und die Verwendung von Trimethylsulfoxoniumiodid anstelle von Trimethylsulfoniumiodid (modifizierte Corey-Chaykovsky-Bedingungen)<sup>[33]</sup> führte neben einer drastisch reduzierten Ausbeute von 19% ebenfalls zur teilweisen Isomerisierung der Doppelbindung. Die Verwendung einer Reagenzienkombination aus Methyllithium und Diiodmethan<sup>[34]</sup> brachte schließlich den gewünschten Erfolg und lieferte das Epoxid rac-30 mit einer Ausbeute von 66%. Obwohl auch Methyllithium als starke Base fungieren kann, wurde keine Doppelbindungsisomerisierung beobachtet, da der Halogen-Metallaustausch sehr viel schneller verlief als eine mögliche Deprotonierung des Substrats. Der nukleophile Angriff auf den Aldehyd **40** durch das in situ gebildeten Iodmethyllithium führte im ersten Schritt zur Bildung des Lithiumalkoxids 47, welches spontan unter Abspaltung von Lithiumiodid zum Epoxid *rac-30* reagierte (Schema 11).<sup>[34]</sup>



Schema 11: Mechanismus der Epoxidbildung mit Methyllithium/Diiodmethan.<sup>[34]</sup>

Anstelle des Doppelbindungsisomers trat bei der Reaktion in geringen Mengen (3%) das dimere Nebenprodukt **48** auf, welches vor allem zu Beginn der Reaktion gebildet wurde. Bei der

#### 2 Ergebnisse

anfangs hohen Substratkonzentration konnte der intermediär auftretende Alkohol **49** anstelle der intramolekularen lodsubstitution auch intermolekular den Aldehyd **40** nukleophil angreifen. Das entstandene Halbacetal **50** bildete dann unter Abspaltung von HI das Vollacetal **48** aus, das die charakteristische Verschiebung des Acetal-Kohlenstoffatoms bei 103.5 ppm im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum zeigte. Durch eine Verdünnung der Reaktionslösung konnte die intermolekulare Nebenreaktion nicht unterdrückt werden und auch eine vollständige säulenchromatographische Abtrennung des Dimers **48** war aufgrund des minimalen Polaritätsunterschieds nicht möglich. Allerdings störte das Nebenprodukt **48** weder die kinetische Racematspaltung noch die anschließende Öffnung des Epoxids **30** mit dem TBS-Dithian **51** (Schema 28, S. 43) und konnte schließlich auf dieser Stufe sehr leicht vom alkylierten Dithian **52** abgetrennt werden (vgl. Abschnitt 2.2.3).



Schema 12: Möglicher Mechanismus für die Bildung des dimeren Nebenprodukts 48.

Mit dem *Simmons-Smith*-Reagenz **53**, das *in situ* aus Diethylzink und Chloriodmethan hergestellt wurde und das ursprünglich für die Cyclopropanierung von Alkenen Anwendung fand,<sup>[35]</sup> wurde eine alternative Möglichkeit gefunden, den Aldehyd **40** ohne die Bildung unerwünschter Nebenprodukte, jedoch mit einer reduzierten Ausbeute von 49% in das entsprechende Epoxid *rac*-**30** zu überführen. Dabei wurde zunächst aus dem Zinkcarbenoid **53** und Tetrahydrothiophen das Schwefelylid **54** generiert, welches im Anschluss mit dem Aldehyd **40** zum Epoxid *rac*-**30** reagierte (Schema 13). Eine Cyclopropanierung der im Substrat vorliegenden Doppelbindungen wurde nicht beobachtet, da die Reaktion des *Simmons-Smith*-Reagenzes **53** zum Schwefelylid **54** deutlich schneller verlief.<sup>[36]</sup>



Schema 13: Mechanismus der Epoxidbildung mit dem Simmons-Smith-Reagenz.<sup>[36]</sup>

Das (*S*)-konfigurierte Epoxid **30** konnte schließlich durch eine hydrolytische kinetische Racematspaltung nach *Jacobsen* mit dem Cobalt(II)-Salen-Katalysator **55** aus dem racemischen Epoxid *rac*-**30** gewonnen werden. Die Ausbeute betrug 49% bei einem Enantiomerenüberschuss größer 99%. Die Anwesenheit von Essigsäure war erforderlich für die aerobe Oxidation des Katalysators **55** zum katalytisch aktiven Co(III)-Komplex **55-OAc** (Schema 14).<sup>[37]</sup>



Schema 14: Bildung des katalytisch aktiven Co(III)-Komplexes 55-OAc; L = HOAc, H<sub>2</sub>O.<sup>[37]</sup>

#### 2 Ergebnisse

Das neben dem gewünschten Epoxid **30** mit einer Ausbeute von 44% und einem Enantiomerenüberschuss von 96% erhaltene (*R*)-konfigurierte Diol **56** wurde im Anschluss mit einer Ausbeute von 61% über drei Stufen in das (*S*)-konfigurierte Epoxid **30** überführt.<sup>[38]</sup> Dabei wurde zunächst die primäre Hydroxygruppe selektiv mit Pivaloylchlorid geschützt und der sekundäre Alkohol als Mesylat aktiviert. Die Verseifung des Pivaloylesters **57** führte dann im letzten Schritt über eine nukleophile Substitution des Mesylats zur Ausbildung des Epoxids unter Inversion der Konfiguration (S<sub>N</sub>2).



Schema 15: Überführung des (R)-konfigurierten Diols 56 in das (S)-konfigurierten Epoxid 30.

Insgesamt konnte somit das erste für die Linchpinkupplung benötigte Epoxid **30** über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 24% im Gramm-Maßstab dargestellt werden, wobei durch die kinetische Racematspaltung im letzten Schritt nur eine theoretische Ausbeute von 50% erreichbar war. Über die dreistufige Überführung des (*R*)-konfigurierten Diols **56** in das (*S*)-Epoxid **30** konnte die Ausbeute dieser Reaktion von 49% auf 76% gesteigert werden.

#### 2.2.2 Synthese des Epoxids 32

Zunächst wurde der  $\alpha$ -chirale Aldehyd **35**, der als Substrat in der nachfolgenden *anti*-selektiven Aldolreaktion eingesetzt werden sollte, über eine *Myers*-Alkylierung<sup>[25]</sup> in drei Stufen mit einem Enantiomerenüberschuss von 97% im Gramm-Maßstab hergestellt (Schema 16).



**Schema 16:** Syntheseroute zu dem  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **35**.

Das für die Alkylierung benötigte *Myers*-Auxiliar **58** wurde nach Literaturvorschrift aus (*S,S*)-Pseudoephedrin (**59**) und Propionsäureanhydrid hergestellt<sup>[39]</sup> und ohne weitere Reinigung als NMR-reiner farbloser Feststoff in einer Ausbeute größer 99% erhalten. Im Anschluss erfolgte die Alkylierung mit dem Homoallyliodid **60**, das ebenfalls nach Literaturvorschrift aus dem entsprechenden Homoallylalkohol synthetisiert wurde.<sup>[40]</sup> Das gewünschte Alkylierungsprodukt **61** wurde im Multigramm-Maßstab (> 10 g) mit einer Ausbeute von 99% ohne säulenchromatographische Reinigung NMR-rein erhalten.

Die Selektivität der Alkylierung wurde von *Myers et al.* über eine Reaktivkonformation des Pseudoephedrinamid-Enolats erklärt, in der die Pseudoephedrin-Seitenkette eine gestaffelte Konformation einnimmt (Abbildung 6). Die Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung in  $\alpha$ -Position

zum Stickstoffatom liegt dabei in einer Ebene mit dem Enolatsauerstoff, wodurch Allylspannung minimiert wird. Durch das Lithiumalkoxid bzw. durch die an das Lithiumkation koordinierenden Tetrahydrofuran- oder Diisopropylaminmoleküle wird die  $\beta$ -Seite des (*Z*)-Enolats abgeschirmt, sodass die Alkylierung selektiv von der  $\alpha$ -Seite erfolgt. Dies führt schließlich zur 1,5-*syn*-Anordnung der OH-Gruppe des Auxiliars und der Methylgruppe am neu gebildeten Stereozentrum.<sup>[41]</sup>



Abbildung 6: Reaktivkonformation des Pseudoephedrinamid-Enolats nach Myers et al. [41]

Die literaturbeschriebene direkte Auxiliarabspaltung zum Aldehyd **35** mit Li(EtO)<sub>3</sub>AlH<sup>[42]</sup> führte nicht zum Erfolg, hier konnten lediglich Spuren des gewünschten Produkts massenspektrometrisch detektiert werden. Die reduktive Abspaltung des Auxiliars mit einem Ammoniak-Boran-Komplex<sup>[43]</sup> hingegen verlief mit einer Ausbeute größer 99% sehr gut, wobei der Alkohol **62** aufgrund seiner hohen Flüchtigkeit als ca. 60 Gew.-%ige Lösung in Diethylether isoliert wurde, um Ausbeuteverluste zu vermeiden. Die Oxidation zum Aldehyd **35** erfolgte dann in einem zweiten Schritt über eine aerobe katalytische Cu/TEMPO-Oxidation,<sup>[28]</sup> die bei einer Katalysatorbeladung von 5 Mol-% innerhalb von 24 Stunden zum vollständigen Substratumsatz führte. Einen stärker inhibierenden Einfluss auf die Reaktion als Diethylether hatte erwartungsgemäß das stärker koordinierende Lösungsmittel Tetrahydrofuran, sodass bei dem Versuch der Oxidation einer mit 55 Gew.-% vergleichbar konzentrierten Lösung des Alkohols **62** mit einer Katalysatorbeladung von 5 Mol-% auch nach sechs Tagen kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte. Nach der Zugabe von weiteren 5 Mol-% des Katalysators war allerdings auch in diesem Fall die Oxidation nach 24 Stunden vollständig. Für den unpolaren und ebenfalls leicht flüchtigen Aldehyd **35** eignete sich diese Oxidationsmethode besonders gut,
da sie zum einen sehr selektiv verlief, sodass auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet werden konnte. Zum anderen wurde die Reaktion in Acetonitril durchgeführt, wodurch der Aldehyd **35** nach der wässrigen Extraktion in reinem niedrig siedendem *n*-Pentan vorlag. Da der Aldehyd **35** problemlos als ca. 60-80 Gew.-%ige Lösung in *n*-Pentan sowohl bei der organokatalytischen Aldolreaktion (Abschnitt 2.2.2.1) als auch der auxiliarbasierten Variante (Abschnitt 2.2.2.2) eingesetzt werden konnte, wurde auch hier auf eine vollständige Entfernung des Lösungsmittels verzichtet. So konnte der Aldehyd **35** trotz seiner hohen Flüchtigkeit als 70 Gew.-%ige Lösung in *n*-Pentan mit einer sehr guten Ausbeute von 96% erhalten werden.



Schema 17: Vereinfachter Mechanismus der Cu/TEMPO-Oxidation nach Stahl et al. [44]

Bei dem von *Stahl et al.* vorgeschlagenen Mechanismus der Cu/TEMPO-Oxidation wird in einem ersten Schritt der Cu(I)-Komplex **63** durch Sauerstoff zu einer Cu(II)-Superoxid-Spezies oxidiert, die mit einem zweiten Cu(I)-Komplex **63** zu dem zweikernigen Peroxo-verbrückten Cu(II)-Komplex **64** reagiert. Dieser wird dann von TEMPO-H (**65**)zunächst zu einer Hydroperoxo-Cu(II)-Spezies reduziert, aus der nach der Reaktion mit Wasser der Cu(II)-OH-Komplex **66** hervorgeht. Das freigesetzte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> disproportioniert dabei schnell zu Wasser und Sauerstoff. Nach der Koordination von TEMPO (**68**) und dem Alkohol **62** an das Cu(II)-Zentrum unter Abspaltung von Wasser erfolgt die Oxidation zum Aldehyd **35** durch einen konzertierten Hydridtransfer, der über einen sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft. Dabei wird TEMPO (**68**) zu TEMPO-H (**65**) reduziert und der Cu(I)-Komplex **63** regeneriert, womit der Katalysezyklus geschlossen wird (Schema 17).<sup>[44]</sup>

Die gesamte Reaktionssequenz vom *Myers*-Auxiliar **58** zum Aldehyd **35**, der ebenfalls als Rohprodukt in der nachfolgenden Aldolreaktion eingesetzt wurde, konnte im Gramm-Maßstab durchgeführt werden und erforderte keinerlei säulenchromatographische Reinigung der Intermediate. Die Syntheseroute lieferte den Aldehyd **35** dabei mit einem Enantiomerenüberschuss von 97% in sehr guter Ausbeute von 95% über drei Stufen, wodurch eine gute Materialverfügbarkeit sichergestellt war.

# 2.2.2.1 Organokatalytische anti-Aldolreaktion

Der Aufbau der beiden noch fehlenden Stereozentren der Stereotriade an C2-C4 gelang über eine durch (*S*)-Prolin (**69**) katalysierte Aldolreaktion<sup>[45]</sup> zwischen dem  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **35** und Propionaldehyd (**70**), die das gewünschte Aldolprodukt **71** in sehr guter Diastereoselektivität > 25:1 lieferte. Trotz der moderaten Ausbeute von 42%, mit der das  $\beta$ -Hydroxyketon **71** dennoch im Gramm-Maßstab dargestellt werden konnte, stellte diese Methode durch die Möglichkeit eines direkten einstufigen Aufbaus zweier Stereozentren eine wertvolle Alternative zu auxiliarbasierten Methoden dar. Mit der Aminosäure (*S*)-Prolin (**69**) wurde ein attraktiver Katalysator verwendet, der ungiftig, kostengünstig und in beiden enantiomeren Formen erhältlich ist.<sup>[46]</sup> Zudem kann die Reaktion bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank, ohne Schutzgasatmosphäre und in Gegenwart von Wasser durchgeführt werden.



Schema 18: (S)-Prolin-katalysierte Aldolreaktion zwischen Propionaldehyd (70) und dem  $\alpha$ -chiralen Aldehyd 35.

Mechanistisch verläuft die Aldolreaktion über einen sechsgliedrigen, sesselförmigen Übergangszustand, bei dem sowohl der Aldehyd als auch das Stickstoffatom des Katalysators an das Säureproton der Aminosäure koordinieren (Abbildung 7). Durch die bevorzugte äquatoriale Anordnung der Alkylkette des Aldehyds **35** erfolgt so im Fall von (*S*)-Prolin (**69**) ein Angriff auf die *Re*-Seite. Die energetisch günstigere äquatoriale Anordnung der Methylgruppe des aus Propionaldehyd (**70**) und (*S*)-Prolin (**69**) gebildeten Enamins führt zur gewünschten *anti*-Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren.<sup>[46]</sup>



Abbildung 7: Reaktivkonformation der (S)-Prolin-katalysierten Aldolreaktion.<sup>[46]</sup>

Die *anti*-Selektivität der Reaktion wurde maßgeblich von der Temperatur bestimmt, die bei ca. 6 °C gehalten werden musste. Höhere Reaktionstemperaturen führten zur vermehrten Bildung des *all-syn*-Diastereomers **72** (Schema 20), welches jedoch nach der Reduktion und Acetalisierung des Aldolprodukts säulenchromatographisch entfernt werden konnte. Durch die Chiralität des Startmaterials konnte eine besonders hohe *Felkin/anti-Felkin*-Selektivität beobachtet werden, da es sich bei der Reaktion mit (*S*)-Prolin (**69**) und dem (*R*)-konfigurierten Aldehyd **35** im Sinne der doppelten Stereodifferenzierung um den sogenannten *matched case* handelt. Sowohl der Katalysator als auch die Methylgruppe des (*R*)-Aldehyds **35** induzierten

einen *Re*-Seiten Angriff, der zur selektiven Bildung des *Felkin*-Produkts führte. Die Bestimmung der relativen Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren erfolgte für das Hauptdiastereomer **71** nach der Überführung in das entsprechende Acetonid **73**, das mit einer Ausbeute von 81% über zwei Stufen (Reduktion und Acetalisierung) dargestellt wurde (Schema 19).



Schema 19: Überführung des anti-Aldolprodukts 71 in das Acetonid 73.

Das bei mangelnder Temperaturkontrolle auftretende Diastereomer **72** mit der vermuteten *all-syn*-Konfiguration konnte erst nach der Epoxidierung der terminalen Doppelbindung vollständig vom entsprechenden *anti*-Isomer abgetrennt werden (Schema 20).



Schema 20: Darstellung des Epoxids 75 für den Nachweis der all-syn-Konfiguration der Stereotriade.

Die Analyse der relativen Konfiguration erfolgte nach einer kinetischen Racematspaltung<sup>[37]</sup> des Epoxids **74**, die das (*S*)-konfigurierte Epoxid **75** diastereomerenrein mit einer Ausbeute von 29% lieferte (Schema 20).

Über zweidimensionale NOE-Experimente konnte zunächst die axiale Position von H1 und H3 über die räumliche Kopplung untereinander und zu einer der Acetonidmethylgruppen aufgeklärt werden. Die große Kopplungskonstante von 11.1 Hz zwischen H1 und H2 bestätigte im Fall des 2,3-*anti*-Diastereomers **73** eindeutig die axiale Position von H2, während die deutlich kleinere Kopplungskonstante von 2.8 Hz im Fall des 2,3-*syn*-Diastereomers **75** auf die äquatoriale Position von H2 schließen ließ (Abbildung 8).



Abbildung 8: Bestimmung der relativen syn-/anti-Konfiguration von 73 und 75 an C2/C3.

Die Überführung des  $\beta$ -Hydroxyketons **71** in den literaturbeschriebenen TIPS-Ether **76**<sup>[47]</sup> (Schema 21) ermöglichte weiterhin einen Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten und der Drehwerte, wodurch die vermutete relative *syn*-Konfiguration der C3-Hydroxygrupppe und der C4-Methylgruppe (*Felkin*-Produkt) bestätigt werden konnte.



Schema 21: Überführung des Aldolprodukts 71 in den literaturbeschriebenen TIPS-Ether 76.

Trotz der vielfältigen Vorteile von organokatalytischen Aldolreaktionen stellt gerade die Umsetzung von  $\alpha$ -chiralen Aldehyden eine große Herausforderung dar. So erforderte die im Vergleich zum hoch reaktiven Propionaldehyd (**70**) relative Reaktionsträgheit des  $\alpha$ -verzweigten Aldehyds **35** eine Reaktionsführung, die der Bildung des Homoaldolprodukts entgegenwirkt. Dabei konnte trotz langsamer Zugabe eines großen Überschusses (sechs Äquivalente) an Propionaldehyd (**70**) zu einer Lösung des Aldehyds **35** und des Katalysators **69** über sechs Tage die Homoaldolreaktion nicht vollständig unterdrückt und kein vollständiger Umsatz des Substrats erreicht werden.

Weiterhin stellte die Racemisierung des Startmaterials durch die Enaminbildung mit dem Katalysator ein mögliches Problem dar. Die Umsetzung des  $\alpha$ -chiralen Aldehyds **35** mit (*S*)-Prolin (**69**) in DMSO bei ca. 8 °C zeigte bei einer Katalysatorbeladung von 20 Mol-% innerhalb von 96 Stunden einen Abfall des Enantiomerenüberschusses von 96% auf 56%. Ein Herabsetzten der Katalysatorbeladung auf 10 Mol-% führte allerdings schon zu einer deutlich geringeren Racemisierung mit einem Enantiomerenüberschuss von 68% nach 96 Stunden.

Eintrag	Katalysatorbeladung	<i>ee</i> (0 h)	<i>ee</i> (24 h)	<i>ee</i> (96 h)
1	20 Mol-%	96%	76%	56%
2	10 Mol-%	96%	86%	68%

**Tabelle 1:** Untersuchung der Racemisierung des α-chiralen Aldehyds **35** unter dem Einfluss von (*S*)-Prolin (**69**).

Unter den Bedingungen der Aldolreaktion (Schema 18) sollte die Racemisierung noch langsamer verlaufen, da der Katalysator bevorzugt mit dem reaktiveren Propionaldehyd (**70**) rea-

giert. Dies bestätigte auch eine Überprüfung des Enantiomerenüberschusses des nicht umgesetzten Startmaterials, der nach einer Reaktionszeit von sechs Tagen bei einer Katalysatorbeladung von 7.5 Mol-% lediglich von 94% auf 78% sank.

Durch die partielle Racemisierung des Startmaterials im Verlauf der organokatalytischen Aldolreaktion war trotz der sehr guten Diastereoselektivität auch eine Untersuchung des Enantiomerenüberschusses des Produkts erforderlich. Dazu wurden zunächst die aus der Reaktion des (*S*)-konfigurierten Aldehyds *ent-35* mit (*S*)-Prolin (69) hervorgehenden Produkte analysiert. Dass es sich hier um den *mismatched case* handelt, zeigte sich in der deutlich schlechteren Felkin/*anti*-Felkin-Selektivität von ca. 3:1, die NMR-spektroskopisch bestimmt werden konnte. Als Hauptprodukt wurde das *anti*-Felkin-Diastereomer *ent-77* gebildet, was auf eine Übersteuerung der Stereoinduktion des Substrats durch den Katalysator hindeutete.





ent-77 (anti-Felkin)



Schema 22: (S)-Prolin-katalysierte Aldolreaktion zwischen Propionaldehyd und dem (S)-Aldehyd ent-35.

Weiterhin konnte aus diesem Experiment geschlossen werden, dass aus dem (*S*)-konfigurierten Aldehyd *ent-35*, der durch die partielle Racemisierung im Laufe der Reaktion entsteht, nicht das Enantiomer *ent-71* des gewünschten Aldolprodukts **71** als Hauptprodukt gebildet wird. Als Kontrollexperiment wurde anschließend die Aldolreaktion mit dem (*R*)-Aldehyd **35** und 50 Mol-% (*S*)-Prolin durchgeführt, um eine verstärkte Racemisierung des Aldehyds zu induzieren. Wie erwartet zeigte sich im NMR ein deutliches Signal für das *anti*-Felkin-Diastereomer *ent-77* (Abbildung 9), das sich unter den ursprünglichen Reaktionsbedingungen (7.5 Mol-% (*S*)-Prolin) nur schwach andeutete (Abbildung 10).







**Abbildung 10:** NMR-Auswertung der organokatalytischen Aldolreaktion mit dem (*R*)-konfigurierten Aldehyd **35** und 7.5 Mol-% (*S*)-Prolin (**69**).

Nachdem diese Ergebnisse schon auf einen sehr guten Enantiomerenüberschuss des Aldolprodukts **71** hindeuteten, sollte eine exakte Bestimmung mittels chiraler GC erfolgen. Dazu wurden die Aldolprodukte, die aus den Reaktionen mit den jeweiligen *matched* und *mismatched*-Paaren von Katalysator und Aldehyd hervorgingen, in die entsprechenden Acetonide überführt und die vier möglichen *anti*-konfigurierten Acetonide mittels chiraler GC aufgetrennt (Abbildung 11).



Abbildung 11: Struktur der vier möglichen *anti*-Acetale 73, ent-73, 78 und *ent*-78, die durch Reduktion und Acetalisierung aus den jeweiligen Aldolprodukten dargestellt wurden.

Über die (*S*)-Prolin-katalysierte Aldolreaktion mit dem (*R*)-Aldehyd **35** (*matched* case) wurde dabei zunächst das reine *Felkin*-Acetonid **73** dargestellt, welches eine Retentionszeit von 39.5 min besaß. Die Aldolreaktion mit dem (*S*)-Aldehyd *ent*-**35** und (*R*)-Prolin (*ent*-**69**) lieferte das entsprechende Enantiomer *ent*-**73**, das bei einer Retentionszeit von 40.7 min detektiert wurde. Über die Reaktionen der beiden *mismatched*-Paare wurden Gemische aus jeweils drei Acetalen erhalten, wobei die (*R*)-Prolin-katalysierte Reaktion mit dem (*R*)-Aldehyd **35** als Hauptprodukt das *anti-Felkin*-Acetonid **78** (*R*<sub>t</sub> = 44.1 min) lieferte (Abbildung 12). Bei der Umsetzung des (*S*)-Aldehyds *ent*-**35** mit (*S*)-Prolin (**69**) wurde entsprechend das enantiomere Acetonid *ent*-**78** (*R*<sub>t</sub> = 42.5 min) als Hauptprodukt erhalten (Abbildung 13).



**Abbildung 12:** Chirale GC-Analyse der (*R*)-Prolin-katalysierten Aldolreaktion mit dem (*R*)-Aldehyd **35**; Hydrodex- $\beta$ -TBDAC, 80 °C isotherm, 1.1 mL/min He.



**Abbildung 13:** Chirale GC-Analyse der (*S*)-Prolin-katalysierten Aldolreaktion mit dem (*S*)-Aldehyd *ent*-**35**; Hydrodex-β-TBDAC, 80 °C isotherm, 1.1 mL/min He.

Das Acetal **73**, welches aus dem unter optimierten Reaktionsbedingungen (Schema 18) erhaltenen Aldolprodukt **71** dargestellt wurde, zeigte schließlich wie erwartet einen Enantiomerenüberschuss größer 99% und ein Diastereomerenverhältnis von 98:2 (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Chirale GC-Analyse der (S)-Prolin-katalysierten Aldolreaktion mit dem (R)-Aldehyd **35**; Hydrodex- $\beta$ -TBDAC, 80 °C isotherm, 1.1 mL/min He.

Obwohl das Aldolprodukt **71** über die organokatalytische Aldolreaktion in sehr guter Diastereoselektivität im Gramm-Maßstab dargestellt werden konnte und der direkte einstufige Aufbau zweier Stereozentren mit dem kostengünstigen Katalysator (*S*)-Prolin (**69**) eine reizvolle Synthesemethode darstellt, waren die lange Reaktionszeit von sechs Tagen und die moderate sowie teils stark variable Ausbeute kritisch in Hinblick auf eine ausreichende Materialverfügbarkeit zu sehen. Daher wurde nach alternativen *anti*-Aldolreaktionen gesucht, die das gewünschte Aldolprodukt verlässlich mit vergleichbarer Diastereoselektivität in kürzerer Reaktionszeit und mit höherer Ausbeute liefern konnten.

#### 2.2.2.2 Auxiliarbasierte anti-Aldolreaktion

Eine verlässliche Methode, mit der größere Mengen des *anti*-Aldolprodukts in kürzerer Zeit generiert werden konnten, wurde in der Bor-vermittelten *anti*-selektiven auxiliarbasierten Aldolreaktion nach *Abiko* und *Masamune* gefunden.<sup>[48, 49]</sup> Das verwendete Auxiliar **79** wurde hierfür zunächst nach Literaturvorschrift über drei Stufen aus (+)-Norephedrin (**80**) dargestellt (Schema 23).<sup>[50]</sup>



Schema 23: Synthese des Auxiliars 79 aus (+)-Norephedrin (80).<sup>[50]</sup>

Nach der Mesitylensulfonylierung des primären Amins konnte zunächst das Sulfonamid **81** in 85% Ausbeute isoliert werden. Der durch eine selektive *N*-Benzylierung mit einer Ausbeute von 70% erhaltene Alkohol **82** wurde schließlich mit Propionylchlorid in 85% Ausbeute zum gewünschten Auxiliar **79** umgesetzt.

Während die Bildung des Felkin- bzw. anti-Felkin-Produkts durch die Verwendung der entweder von (+)- oder (-)-Norephedrin abgeleiteten Auxiliare 79 bzw. ent-79 bestimmt werden konnte, war für die anti-Selektivität der Aldolreaktion die selektive Bildung des (E)-konfigurierten Bor-Enolats mit Dicyclohexylbortriflat entscheidend, das durch eine tiefe Enolisierungstemperatur von –78 °C begünstigt wurde. Abiko und Masamune beobachteten bei der Durchführung der Enolisierung bei einer Temperatur von -78 °C für zwei Stunden die ausschließliche Bildung des anti-Produkts, während die Enolisierung für eine Stunde bei -78 °C und eine Stunde bei 0 °C zu einem anti/syn-Verhältnis des Produkt von 2.2:1 führte. Interessanterweise fanden die Autoren, dass sich syn- und anti-Produkt nicht wie erwartet in der Konfiguration der Methylgruppe, sondern in der Konfiguration der neu gebildeten Hydroxygruppe unterschieden.<sup>[48]</sup> Dies steht in Übereinstimmung mit der Beobachtung, dass aus der Reaktion mit dem α-chiralen Aldehyd **35** ausschließlich das *anti*-konfigurierte Produkt **83** hervorging, da es sich hier im Sinne der doppelten Stereodifferenzierung, wie bei der Prolinkatalysierten Aldolreaktion (vgl. Abschnitt 2.2.2.1), um den matched case handelt. Der Bildung des 2,3-syn-konfigurierten Produkts 84 (Abbildung 15) wirkt die Stereoinduktion der Methylgruppe des Substrats entgegen (mismatched case).



**83** *2,3-anti*-Produkt



**84** *2,3-syn*-Produkt (wurde nicht beobachtet)

Abbildung 15: Mögliche Produkte der anti-selektiven Aldolreaktion nach Abiko und Masamune. [48]

Anhand einer HPLC-Analyse des Rohprodukts der Aldolreaktion ließ sich eine Diastereoselektivität von 97:3 feststellen. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde das gewünschte Aldolprodukt **83** diastereomerenrein mit einer Ausbeute von 78% isoliert, wobei die Ausbeute bei dieser Reaktion maßgeblich von der Qualität des Bor-Reagenzes abhing, das unmittelbar vor Verwendung nach Literaturvorschrift<sup>[51]</sup> hergestellt wurde. Die reduktive Abspaltung des Auxiliars mit LiAlH<sub>4</sub><sup>[49]</sup> lieferte mit einer Ausbeute von 87% das Diol **85**, das bereits zuvor über die organokatalytische Aldolreaktion dargestellt werden konnte. Weiterhin wurde auch die Auxiliarvorstufe **82** mit einer Ausbeute von 81% reisoliert. Die Umsetzung des Diols **85** mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen PPTS lieferte schließlich das Acetal **73** mit einer Ausbeute von 92%. (Schema 24).



Schema 24: Synthese des Acetals 73 über die auxiliarbasierte Aldolreaktion nach Abiko und Masamune.<sup>[49]</sup>

Analog wurde auch das nach der säulenchromatographischen Reinigung isolierte Diastereomerengemisch reduziert und acetalisiert, was eine Aufklärung der relativen Konfiguration der Minderdiastereomere mittels chiraler GC ermöglichte. Die Retentionszeiten aller möglichen *anti*-Acetale war bereits aus den Untersuchungen der organokatalytischen Aldolreaktion (vgl.

Abschnitt 2.2.2.1) bekannt, wobei es aufgrund des zeitlichen Abstandes der Versuche zu einer Verschiebung der Retentionszeiten um annähernd zwei Minuten bedingt durch Alterung der chiralen Säule kam.

Als Minderdiastereomere konnten das (2*S*,3*R*,4*R*)-Acetal **78** und das entsprechende Enantiomer *ent*-**78** identifiziert werden (Abbildung 16). Letzteres kann auf den Enantiomerenüberschuss des  $\alpha$ -chiralen Aldehyds **35** von 97% zurückgeführt werden, wobei die (2*R*,3*S*)-Konfiguration eine Übersteuerung der Stereoinduktion des Substrats vom Auxiliar anzeigte (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Gaschromatogramm der *anti*-Acetale, die aus dem Diastereomerengemisch der Aldolreaktion synthetisiert wurden; Hydrodex-β-TBDAC, 80 °C isotherm, 1.1 mL/min He.

Das Gaschromatogramm des aus dem diastereomerenreinen Aldolprodukt **83** dargestellten Acetals **73** zeigte die erwartete (2*R*,3*S*,4*R*)-Konfiguration (Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Gaschromatogramm des *anti*-Acetals **73**, das aus dem diastereomerenreinen Aldolprodukt **83** synthetisiert wurde; Hydrodex-β-TBDAC, 80 °C isotherm, 1.1 mL/min He.

# 2.2.2.3 Diastereoselektive Epoxidierung

Terminale Alkene gelten allgemeinhin als schwierige Substrate für stereoselektive Epoxidierungen und zeigen bei etablierten Epoxidierungsmethoden im Vergleich zu höher substituierten Alkenen häufig schlechtere Selektivitäten.

Eine Möglichkeit, zu dem diastereomerenreinen (*S*)-konfigurierten Epoxid **32** zu gelangen, ist die unselektive Epoxidierung mit *m*-CPBA, die mit einer Ausbeute von 87% das Epoxid **86** als 1:1-Diastereomerengemisch lieferte. Das Epoxid mit der unerwünschten Konfiguration wurde nachfolgend im Rahmen einer hydrolytischen kinetischen Racematspaltung nach *Jacobsen*<sup>[37]</sup> selektiv zu dem entsprechenden Diol geöffnet und säulenchromatographisch abgetrennt, wodurch das gewünschte Epoxid **32** in 44% Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis größer 99% isoliert werden konnte (Schema 25). Neben der zweistufigen Reaktionsführung liegt ein weiterer Nachteil in der inhärenten Limitierung der Ausbeute der kinetischen Racematspaltung auf 50%. Eine alternative, ebenfalls zweistufige Syntheseroute führte über eine asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless* mit dem AD-Mix- $\alpha$ .<sup>[52]</sup> Dieser enthielt mit Kaliumosmat (als Quelle für Osmium(VIII)-oxid), Kaliumhexacyanoferrat (als stöchiometrisches Oxidationsmittel), Kaliumcarbonat und dem chiralen Liganden (DHQ)<sub>2</sub>PHAL bereits alle benötigten Reaktionskomponenten. Das Diol **87** wurde dabei mit einer Ausbeute von 90% und einer Diastereoselektivität von 4:1 gebildet und konnte in einem zweiten Schritt über die Aktivierung des primären Alkohols mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylimidazol (**88**) und einen baseninduzierten Ringschluss unter Retention der Konfiguration in das (*S*)-konfigurierte Epoxid **32** überführt werden.<sup>[53]</sup>



Schema 25: Zweistufige Syntheserouten zum (S)-konfigurierten Epoxid 32.

Die direkte asymmetrische Epoxidierung nach *Jacobsen*<sup>[54]</sup> mit einem Mangan-Salen-Katalysator und Natriumhypochlorit als stöchiometrischem Oxidationsmittel zeigte keinerlei Selektivität. Mit dem auf Salalen basierenden Ligandensystem **89**, das sich zum Zeitpunkt der Epoxidierungsversuche gerade in der Entwicklung befand, gelang in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Berkessel von der Universität zu Köln schließlich die Epoxidierung mit einer sehr guten Diastereoselektivität von 15:1 für das (*S*)-konfigurierte Epoxid **32** (Schema 26). Dieses konnte mit einer Ausbeute von 80% im Gramm-Maßstab dargestellt werden, wobei eine säulenchromatographische Abtrennung des unerwünschten Diastereomers nach der Linchpinkupplung möglich war. Bei der 2013 veröffentlichten Methode wird der Katalysator *in situ* aus Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> und dem *cis*-DACH-Liganden **89** dargestellt und Wasserstoffperoxid als stöchiometrisches Oxidationsmittel verwendet.<sup>[55]</sup>



Schema 26: Diastereoselektive Epoxidierung des Alkens 73 nach Berkessel et al. [55]

# 2.2.3 Linchpinkupplung

Eine Schlüsselreaktion der geplanten Totalsynthese war die Linchpinkupplung der beiden Epoxide **30** und **32**, mit der ein hoch konvergenter und effizienter Zugang zu dem C1-C18-Kohlenstoffgerüst möglich war.<sup>[23, 56]</sup> Die einstufige Reaktionsführung lieferte das Thioketal **90** zunächst lediglich mit einer Ausbeute von 43% (Schema 27). Nach der Deprotonierung des TBS-Dithians **51** mit *n*-BuLi in Tetrahydrofuran wurde eine Lösung des ersten Epoxids **30** in Diethylether bei –50 °C zugegeben und anschließend für eine Stunde bei –45 °C gerührt, wobei eine Öffnung des Epoxids **30** durch das zuvor generierte Kohlenstoffnukleophil **91** erfolgte. Zu dem entstandenen Lithiumalkoxid **92** wurde anschließend bei –78 °C eine Lösung des zweiten Epoxids **32** in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/DME = 10:1 zugegeben. Das polare Lösungsmittelgemisch induzierte eine 1,4-*Brook*-Umlagerung des Lithiumalkoxids **92** zu **93**, wodurch erneut ein Kohlenstoffnukleophil am Dithian erzeugt wurde. Dieses konnte das zweite Epoxid **32** öffnen, was schließlich zur Bildung des gewünschten Kupplungsprodukts **34** führte. Da über die Reihenfolge der Epoxidzugabe die Position der Silylschutzgruppe im Produkt bestimmt wurde, erfolgte zuerst die Zugabe des Epoxids **30**, um eine Differenzierung der C11-Hydroxygruppe von den beiden Hydroxygruppen an C7 und C9 zu erreichen, die im Naturstoff acetyliert vorliegen.



Schema 27: Prinzip und Reaktionsbedingungen der einstufig durchgeführten Linchpinkupplung.

Für die Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde zunächst der erste Teilschritt der Linchpinkupplung betrachtet und der nach der Öffnung des ersten Epoxids entstehende Alkohol **52** (Schema 28) isoliert. Unter den bislang verwendeten Reaktionsbedingungen (Schema 27) konnte dieser lediglich mit einer Ausbeute von 60% erhalten werden, was bereits einen möglichen Grund für die schlechte Gesamtausbeute darstellte. Das Startmaterial wurde zwar vollständig umgesetzt, jedoch wurde neben dem gewünschten Produkt auch das protonierte Dithian **94** in signifikanten Mengen erhalten (Abbildung 18).



Abbildung 18: Nebenprodukt bei der in THF durchgeführten ersten Teilreaktion der Linchpinkupplung.

Das Problem der partiellen vorzeitigen *Brook*-Umlagerung wurde bereits von *Smith et al.* beobachtet und mit der Verwendung von THF als Lösungsmittel in Zusammenhang gebracht.<sup>[23]</sup> Durch den vorgeschlagenen Wechsel zu Diethylether konnte die vorzeitige *Brook*-Umlagerung tatsächlich vollständig unterdrückt werden und führte in Kombination mit einer Erhöhung der Äquivalente des TBS-Dithians **51** von 1.1 Äq. auf 1.6 Äq. zu einer deutlich höheren Ausbeute von 90% für den gewünschten Alkohol **52** (Schema 28).



Schema 28: Optimierte Reaktionsbedingungen für den ersten Teilschritt der Linchpinkupplung.

Bei der Optimierung des zweiten Teilschritts wurden die Anzahl der Äquivalente des Alkohols **52** variiert, wobei jeweils 1.1 Äq. *n*-BuLi in Bezug auf den Alkohol **52** eingesetzt wurden. Weiterhin wurden verschiedene Temperaturprogramme nach der Zugabe des zweiten Epoxids **32** getestet und der Anteil von DME von einem anfänglichen Verhältnis von THF/DME = 12:1 auf 7:1 leicht erhöht, wodurch die Ausbeute für das Thioketal **34** auf 93% gesteigert werden konnte. Eine säulenchromatographische Abtrennung des über das Epoxid **32** eingebrachten C7-Epimers lieferte das diastereomerenreine Thioketal **34** mit einer Ausbeute von 75% (Schema 29).



Schema 29: Optimierte Reaktionsbedingungen für den zweiten Teilschritt der Linchpinkupplung.

Die für die beiden Teilschritte optimierten Bedingungen wurden anschließend erneut auf die einstufige Reaktionsführung angewendet, wobei jedoch keine bessere Ausbeute als unter den anfangs getesteten Reaktionsbedingungen erzielt werden konnte, sodass die Linchpinkupplung fortan zweistufig durchgeführt wurde. Neben der deutlich höheren Ausbeute mit 81% über zwei Stufen lag ein weiterer Vorteil in der guten Lagerfähigkeit des nach dem ersten Reaktionsschritt isolierten Alkohols **52**. Dieser konnte im Gramm-Maßstab synthetisiert und problemlos im Gefrierfach bei –28 °C als Feststoff über Monate gelagert werden.

#### 2.2.4 Überführung des Thioketals 34 in die kupplungsfähige Carbonsäure 33

Ausgehend von dem aus der Linchpinkupplung hervorgegangenen Thioketal **34** konnte die für die Veresterung benötigte Carbonsäure **33** in acht Stufen dargestellt werden (Schema 30 und 32). Die Spaltung des Thioketals **34** mit Bis(trifluoracetoxy)iodbenzol<sup>[57]</sup> zu dem  $\beta$ -Hydroxyketon **95** verlief mit einer Ausbeute von 74%. Entscheidend bei dieser Reaktion war der in Bezug auf das Reagenz äquimolare Zusatz von CaCO<sub>3</sub>. Ohne CaCO<sub>3</sub> wurde die Ausbeute, möglicherweise durch eine partielle Spaltung des Acetals, deutlich reduziert. Mit einem

Überschuss CaCO<sub>3</sub> hingegen konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden. Unabhängig von der Anzahl der Äquivalente (1.0-3.0 Äq.) musste für die vollständige Spaltung des Thioketals ein exaktes 1:1-Verhältnis des Reagenzes zu CaCO<sub>3</sub> eingehalten werden.



Schema 30: Darstellung des Diols 99 aus dem Thioketal 34.

Mit einer Kombination aus NBS und Silberperchlorat bzw. NCS und Silbernitratwurden alternative Reaktionsbedingungen zur oxidativen Thioketalspaltung getestet,<sup>[58]</sup> die zwar innerhalb weniger Sekunden zur vollständigen Umsetzung des Substrats führten, das Produkt jedoch nur in moderater Ausbeute lieferten (Tabelle 2).

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	NBS (2.0 Äq.), AgClO4 (2.2 Äq.), 2,6-Lutidin (6.0 Äq.),	62%
	Aceton/H <sub>2</sub> O = 9:1 (0.01 M), 0 °C, 20 sec.	
2	NCS (2.0 Äq.), AgNO₃ (2.2 Äq.), 2,6-Lutidin (6.0 Äq.),	48%
	MeCN/H <sub>2</sub> O = 8:2 (0.01 M), 0 °C, 20 sec.	

Die anschließende diastereoselektive Reduktion mit Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub><sup>[59, 13]</sup> lieferte das *anti*-Diol **96** als einziges Diastereomer in 89% Ausbeute. Die *anti*-Selektivität kann über den von *Evans et al.* postulierten sesselförmigen Übergangszustand und einen intramolekularen Hydridtransfer erklärt werden (Abbildung 19).<sup>[59]</sup>



Abbildung 19: Übergangszustand der anti-selektiven Reduktion mit Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> nach Evans et al.<sup>[59]</sup>

Die Bestimmung der relativen Konfiguration der beiden Hydroxygruppen erfolgte über die <sup>13</sup>C-Acetonid-Methode nach *Rychnovsky*,<sup>[60]</sup> wonach Acetonide aus *anti*-Diolen vorzugsweise in einer *twist-boat*-Konformation vorliegen und die beiden Methylgruppen eine sehr ähnliche chemische Verschiebung im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (24-25 ppm) zeigen. Acetonide aus *syn*-Diolen hingegen liegen in der Sesselkonformation vor, weshalb die beiden Methylgruppen unterschiedliche <sup>13</sup>C-Signale (30 und 19 ppm) aufweisen. Einen weiteren Hinweis auf die relative Konfiguration liefern die chemischen Verschiebungen der Acetal-Kohlenstoffatome, die für *anti*-Acetonide über und für *syn*-Acetonide unter 100 ppm liegen.<sup>[61]</sup> Das Diol **96** wurde mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen PPTS acetalisiert, wobei das Diacetal **97** in

sehr guter Ausbeute von 98% erhalten wurde (Schema 31). Die <sup>13</sup>C-NMR-Analyse zeigte für die beiden Methylgruppen des untersuchten Acetals die gleiche chemische Verschiebung von 24.8 ppm und für das Acetal-Kohlenstoffatom eine chemische Verschiebung von 100.0 ppm, sodass die relative *anti*-Konfiguration zweifelsfrei geklärt werden konnte.



Schema 31: Nachweis der anti-Konfiguration der C7- und C9-Hydroxygruppen nach Rychnovsky.<sup>[60]</sup>

Nach der Acetylierung der beiden Alkohole, die das Diacetat 98 mit einer Ausbeute von 97% lieferte, wurde das Acetonid mit katalytischen Mengen PPTS in Methanol gespalten (Schema 30). Hier konnte eine maximale Ausbeute von 66% (79% umsatzbereinigt) für das Diol 99 erreicht werden, da bei längerer Reaktionszeit teilweise auch der sekundäre TBS-Ether gespalten wurde. Auch unter verschiedenen anderen getesteten Reaktionsbedingungen (PPTS/EtOH, CSA, CeCl<sub>3</sub>-Heptahydrat/Oxalsäure,<sup>[62]</sup> I<sub>2</sub>/MeOH,<sup>[63]</sup> FeCl<sub>3</sub>/Silica<sup>[64]</sup>) stellte die mangelnde Stabilität des Silylethers ein Problem dar. Da die Umsetzung mit 10 Mol-% PPTS in Methanol die beste Selektivität lieferte, wurde die Reaktion fortan nach ca. 17 Stunden bei beginnender Bildung des Triols beendet, das Startmaterial anschließend reisoliert (17%) und erneut umgesetzt. Bei der Isolierung des Triols zeigte sich im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ein 1:1-Produktgemisch, das, wie sich bei späteren Versuchen zur globalen TBS-Entschützung (vgl. Abschnitt 2.4.2) zeigte, durch eine Wanderung der Acetat-Gruppe zwischen den Hydroxygruppen an C9 und C11 hervorgerufen wurde. Die vollständige Entschützung zum Triol mit anschließender dreifacher TBS-Schützung stellte somit keine Alternative zur selektiven Acetalspaltung dar. Die anschließende zweifache TBS-Schützung lieferte den Tris-TBS-Ether 100 mit einer Ausbeute von 97% (Schema 32). Bei einer Reaktionstemperatur von -78 °C wurde

der primäre Alkohol innerhalb weniger Minuten vollständig geschützt, während die Schützung des sekundären Alkohols nur partiell stattfand. Bei 0 °C jedoch war die Umsetzung beider Alkohole zu den entsprechenden Silylethern nach 15 Minuten vollständig.



Schema 32: Darstellung der kupplungsfähigen Carbonsäure 33 aus dem Diol 99.

Auch bei der selektiven Spaltung des primären TBS-Ethers mit 20 Mol-% PPTS in Ethanol konnte wie bei der Acetalspaltung durch die teilweise Spaltung des sekundären Silylethers kein vollständiger Umsatz des Startmaterials erreicht werden. Nach einer Reaktionszeit von

ungefähr 20 Stunden wurde der Alkohol **101** mit einer Ausbeute von 59% (86% umsatzbereinigt) erhalten, während das Startmaterial in 32% Ausbeute reisoliert und erneut umgesetzt wurde. Die abschließende Oxidation der primären Hydroxygruppe mit einer Kombination aus TEMPO und Diacetoxyiodbenzol<sup>[65]</sup> führte zu dem Aldehyd **102** in 89% Ausbeute. In einem 1:1-Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Wasser soll mit dieser Reagenzienkombination auch eine direkte Oxidation zur Säure möglich sein,<sup>[66]</sup> was jedoch im Fall des Alkohols **101** nicht beobachtet werden konnte. Die anschließende *Pinnick*-Oxidation<sup>[67]</sup> lieferte die gewünschte Carbonsäure **33** mit einer sehr guten Ausbeute von 94%, womit die Reaktionssequenz erfolgreich abgeschlossen wurde.

#### 2.3 Synthese des C17-C30-Fragments 31

#### 2.3.1 Synthese des $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Aldehyds 37 aus Geranylacetat (29)

Die Syntheseroute von Geranylacetat (29) zum TES-geschützten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd 37 wurde bereits innerhalb der Arbeitsgruppe entwickelt,<sup>[26]</sup> wobei für die Oxidation des allylischen Alkohols anstelle von Mangandioxid die bereits für den Alkohol 62 (vgl. Abschnitt 2.2.2) erfolgreich angewendete aerobe Cu/TEMPO-Oxidation<sup>[28]</sup> in die Synthese integriert wurde (Schema 33). Über eine positionsselektive Epoxidierung der elektronenreicheren Doppelbindung<sup>[29]</sup> sowie eine Periodatspaltung<sup>[30]</sup> gelang die Transformation des Monoterpens zum Aldehyd 103 mit einer Ausbeute von 77% über zwei Stufen. Eine innerhalb der Arbeitsgruppe entwickelte Ein-Topf-Sequenz aus organokatalytischer enantioselektiver  $\alpha$ -Chlorierung, Reduktion und baseninduziertem Ringschluss<sup>[27]</sup> lieferte das (S)-konfigurierte Epoxid 104 mit einer Ausbeute von 68% und einem Enantiomerenüberschuss von 95%. Für einen vollständigen Umsatz waren 20 Mol-% des MacMillan-Katalysators 105 sowie 2.5 Äq. N-Chlorsuccinimid als Cl<sup>+</sup>-Quelle notwendig. Bei einer Temperatur von 0 °C lag der Enantiomerenüberschuss für die enantioselektive Chlorierung lediglich bei 90%, durch das Herabsenken der Reaktionstemperatur auf -28 °C konnte der Enantiomerenüberschuss jedoch auf 95% gesteigert werden. Nach der Reduktion zum  $\alpha$ -Chloralkohol mit Natriumborhydrid und dem baseninduzierten Ringschluss wurde das Epoxid 104 in 68% Ausbeute erhalten werden, was leicht unter der Literaturausbeute von 77% lag.<sup>[27]</sup> Die Öffnung des Epoxids gelang im nachfolgenden Schritt mit Ethylmagnesiumbromid unter Zusatz katalytischer Mengen Kupfercyanid (10 Mol-%) bei -20 °C mit einer sehr guten Ausbeute von 91%. [68]



**Schema 33:** Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds **107** aus Geranylacetat (**29**).

Für die Oxidation des erhaltenen Alkohols **106** wurde zunächst ein innerhalb der Arbeitsgruppe entwickeltes optimiertes Katalysatorsystem der aeroben Cu/TEMPO-Oxidation von *Stahl et al.* getestet,<sup>[69]</sup> mit dem verschiedene Allyl- und Benzylalkohole mit geringerer Katalysatorbeladung in deutlich kürzerer Zeit oxidiert werden konnten. Gleichzeitig wurde durch die Verwendung von DMAP eine Isomerisierung von (*Z*)-konfigurierten Substraten zu (*E*)-konfigurierten Produkten beobachtet. Im Fall des Alkohols **106** trat genau das Gegenteil ein, die Oxidation zum Aldehyd **37** war zwar tatsächlich bei einer Katalysatorbeladung von nur 2 Mol-%

bereits nach 30 min vollständig, allerdings konnte in geringen Mengen auch das zyklische Nebenprodukt **108** isoliert werden, welches durch eine Halbacetalbildung aus dem (*Z*)-konfigurierten Aldehyd hervorging (Schema 34).



Schema 34: Aerobe Cu/TEMPO-Oxidation des Allylalkohols 106.

Durch eine Erhöhung der DMAP-Konzentration sowie eine Erhöhung der Temperatur konnte dieser Effekt noch gesteigert werden, ebenso durch die Verwendung des deutlich reaktiveren Isomerisierungskatalysators 9-Azajulolidin,<sup>[69]</sup> wobei ein vollständiger Umsatz zum zyklischen Produkt in keinem Fall erreicht werden konnte. Auch unter dem Einfluss von (*S*)-Prolin (**69**) wurde die Bildung des Halbacetals **108** beobachtet. Die Isomerisierung vom (*E*)-konfigurierten Substrat zum (*Z*)-konfigurierten Produkt war in diesem speziellen Fall möglich, da das (*Z*)-Isomer durch die Zyklisierung kontinuierlich aus dem Gleichgewicht entfernt wurde. Aufgrund des unerwünschten Einflusses von DMAP wurde für die Oxidation fortan das klassische *Stahl*-System<sup>[28]</sup> verwendet, das mit einer Katalysatorbeladung von 5 Mol-% und unter Verwendung der Base *N*-Methylimidazol nach einer Reaktionszeit von einer Stunde das gewünschte Produkt in 90% Ausbeute lieferte. Mit der Schützung des sekundären Alkohols als Triethylsilylether, die auch ohne vorherige säulenchromatographische Reinigung des Aldehyds **107** möglich war, wurde die Synthese des  $\alpha$ . $\beta$ -ungesättigten Aldehyds **37** erfolgreich abgeschlossen. Eine Lagerung des Aldehyds war im Eisfach bei –28 °C über Monate möglich, eine Isomerisierung der Doppelbindung wurde dabei nicht beobachtet.

## 2.3.2 Anti-Aldolreaktion

Der Aufbau der Stereozentren an C22/23 sollte über die Umsetzung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds **37** in einer *anti*-selektiven Aldolreaktion erreicht werden (Tabelle 3). Die von *Evans et al.* entwickelten *N*-Acyloxazolidinone sind bekannt dafür, sehr gute Diastereoselektivitäten in Titan- und Bor-vermittelten *syn*-Aldolreaktionen zu liefern.<sup>[70]</sup> Mit einer Kombination von katalytischen Mengen MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub>, Triethylamin und Trimethylsilylchlorid ist *Evans et al.* jedoch unter der Verwendung von besagten Auxiliaren<sup>[71]</sup> sowie von *N*-Acylthiazolidinthionen<sup>[72]</sup> auch die Darstellung der jeweiligen *anti*-Aldolprodukte gelungen (Schema 35).



Schema 35: Mechanismus der anti-selektiven Aldolreaktion mit TMSCI nach Evans et al. [72]

Dabei wird zunächst durch Triethylamin aus dem Thiazolidinthion-Magnesium-Komplex **109** das Magnesium-Enolat **110** gebildet, welches im nächsten Schritt an den Aldehyd addiert. Das entstehende Magnesium-Aldolat **111** wird anschließend mit Trimethylsilylchlorid abgefangen und das silylierte Produkt **112** im letzten Schritt des Katalysezyklus durch ein weiteres Molekül Thiazolidinthion **113** von dem Metallzentrum von **114** verdrängt und freigesetzt (Schema 35).<sup>[72]</sup> Für den  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Aldehyd **37** führten die Reaktionsbedingungen sowohl unter Verwendung des Thiazolidinthions **113** als auch des Oxazolidinons **114** lediglich zur Isomerisierung des Startmaterials, nicht jedoch zur gewünschten Produktbildung (Tabelle 3, Einträge 1 und 2).

Eintrag	Auxiliar	Reaktionsbedingungen	Produkt
1	S O	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (10 Mol-%),	_
	s N	Et₃N (2.9 Äq.), TMSCl (1.5 Äq.),	(E)/(Z)-Isomerisierung
	Bn '	EtOAc, RT	des Aldehyds
	113		
2		MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (20 Mol-%),	_
	0 0	Et₃N (2.0 Äq.), TMSCl (1.5 Äq.),	(E)/(Z)-Isomerisierung
	° ↓ N ↓ Bn	EtOAc, RT	des Aldehyds
3		MgBr₂·OEt₂ (20 Mol-%),	_
	114	NaSbF <sub>6</sub> (30 Mol-%),	(E)/(Z)-Isomerisierung
		Et₃N (2.0 Äq.), TMSCl (1.5 Äq.),	des Aldehyds
		EtOAc, RT	
4	$\bigwedge$	Cy₂BOTf (2.2 Äq.),	96%
		Et₃N (2.4 Äq.),	( <i>syn/anti</i> = 11:1)
	Bn <sup>N</sup> SO <sub>2</sub> Mes	CH₂Cl₂, −78 °C	
	ent-79		

 Tabelle 3: Getestete Reaktionsbedingungen f
 ür die anti-selektive Aldolreaktion mit dem Aldehyd 37.

Auch der Zusatz von Natriumhexafluorantimonat<sup>[71]</sup> brachte keine Verbesserung (Tabelle 3, Eintrag 3). Sehr gute Ergebnisse konnten hingegen mit dem von *Abiko* und *Masamune* ent-wickelten Norephedrin-basierten Auxiliar *ent-***79** erreicht werden (Tabelle 3, Eintrag 4).<sup>[48, 49]</sup>

Dieses wurde analog zu der in Abschnitt 2.2.2.2 beschriebenen Synthese des enantiomeren Auxiliars **79** in drei Stufen aus (–)-Norephedrin (*ent*-**80**) dargestellt (Schema 36).<sup>[50]</sup>



Schema 36: Darstellung des Auxiliars ent-79 aus (-)-Norephedrin (ent-80).<sup>[50]</sup>

Die Umsetzung des Aldehyds **37** mit dem Dicyclohexylbor-Enolat von *ent-***79** lieferte das gewünschte Aldolprodukt **115** mit einer Diastereoselektivität von 11:1 in sehr guter Ausbeute von 96% im Gramm-Maßstab (Schema 37). Nach der säulenchromatographischen Abtrennung des unerwünschten, vermutlich *syn*-konfigurierten Diastereomers wurde das Aldolprodukt **115** als einzelnes Diastereomer mit einer Ausbeute von 80% isoliert. Vor der säulenchromatographischen Reinigung erwies es sich als vorteilhaft, das Rohprodukt in Mesitylen zu lösen und anschließend unter Vakuum zu destillieren, um das bei der oxidativen Aufarbeitung entstandene Cyclohexanol zu entfernen.<sup>[49]</sup>



Schema 37: Anti-selektive Aldolreaktion mit dem Aldehyd 37 nach Abiko/Masamune.<sup>[48]</sup>

Um das im Vorfeld oft beobachtete Problem der (E)/(Z)-Isomerisierung des Aldehyds **37** auszuschließen, wurde ein Kontrollexperiment mit dem zuvor gezielt mit MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> isomerisierten Aldehyd **37** durchgeführt. Wie erwartet zeigte die HPLC-Analyse neben dem bekannten Produktpeak (R<sub>t</sub> = 35.5 min) ein zweites Signal bei einer Retentionszeit von 31.0 min, das bei der Umsetzung des reinen (*E*)-konfigurierten Aldehyds **37** nicht auftrat (Abbildung 20).



**Abbildung 20:** HPLC-Analyse des Rohprodukts der *anti*-selektiven Aldolreaktion mit dem Aldehyd **37**; Daicel-IC, *n*-Heptan/*i*-PrOH = 95:5, 0.5 mL/min, 25 °C.

Eine Isomerisierung des Aldehyds vor der Transformation zum Produkt konnte somit ausgeschlossen werden und ist vermutlich auf die besonders schnelle Produktbildung zurückzuführen, die bereits innerhalb weniger Minuten nach der Zugabe des Aldehyds zur Enolatlösung abgeschlossen war. Auch nach beendeter Reaktion zeigte die HPLC-Analyse des Rohprodukts der Aldolreaktion nur eine geringfügige Isomerisierung des im leichten Überschuss (1.2 Äq.) eingesetzten und daher nicht vollständig umgesetzten Aldehyds **37** (R<sub>t</sub> = 13.4 min für den (*Z*)-Aldehyd **116**, R<sub>t</sub> = 14.3 min für den (*E*)-Aldehyd **37**). Zudem konnte das Diasteromerenverhältnis zwischen dem gewünschten Aldolprodukt **115** und dem vermutlich *syn*-konfigurierten Diastereomer **117** (R<sub>t</sub> = 69.6 min) bestimmt sowie der Umsatz des Auxiliars *ent-***79** (R<sub>t</sub> = 55.6 min) analysiert werden (Abbildung 20).

Eine Überprüfung der (*E*)-Konfiguration der über das Startmaterial Geranylacetat (**29**) eingebrachten trisubstituierten Doppelbindung erfolgte über eine 2D-NOESY-Analyse, mit der die Kopplungen von Protonen, die sich in räumlicher Nähe befinden, nachgewiesen werden können. So sollte im Fall des (*E*)-Isomers **115** eine NOE-Kopplung zwischen den Protonen der Methylgruppe an C25 und dem Proton an C23 nachweisbar sein, die im Fall des (*Z*)-Isomers **118** nicht möglich ist (Abbildung 21).



Abbildung 21: Mögliche NOE-Kopplungen des (E)-konfigurierten Aldolprodukts 115.

Die Auswertung des 2D-NOESY-Spektrums des Aldolprodukts **115** (Abbildung 22) zeigte eindeutige NOE-Signale zwischen den Protonen der C25-Methylgruppe und den Protonen H23 und H27, womit die (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung sowie eine Vorzugskonformation, in der Allyl- und Homoallylspannung minimiert sind, nachgewiesen werden konnten.



Abbildung 22: Ausschnitt aus dem 2D-NOESY-Spektrum von 115.

Der Nachweis der relativen *anti*-Konfiguration der beiden neu gebildeten Stereozentren erfolgte nach der reduktiven Abspaltung des Auxiliars<sup>[49]</sup> und der Überführung in das entsprechende Acetonid (vgl. Abschnitt 2.3.3).

# 2.3.3 Darstellung der Methylketone 36 und 129

Der effizienteste Weg das Aldolprodukt **115** in das entsprechende Methylketon zu überführen wäre die direkte Abspaltung des Auxiliars zum *Weinreb*-Amid, das im Anschluss mit Methylmagnesiumbromid umgesetzt werden könnte (Schema 38).



Schema 38: Umsetzung des Aldolprodukts 115 zum Weinreb-Amid 119.

Obwohl einige wenige Literaturbeispiele<sup>[73, 74]</sup> für diese Transformation bekannt sind, wurde das gewünschte *Weinreb*-Amid **119** aus dem Ester **115** unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen<sup>[73]</sup> lediglich in sehr geringer und nicht reproduzierbarer Ausbeute von 21% (Tabelle 4, Eintrag 1) erhalten. Hier diente *i*-PrMgCl zunächst als Lewis-Säure, die das Substrat im Vorfeld des nukleophilen Angriffs durch eine Koordination an das  $\beta$ -Hydroxyketon aktivierte. Im weiteren Verlauf der Reaktion fungierte das Reagenz als Base, die *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin aus dem eingesetzten Hydrochlorid freisetzte. Bei der Verwendung von Me<sub>2</sub>AlCl als alternative Lewis-Säure konnte kein Produkt isoliert werden (Tabelle 4, Eintrag 2).

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Produkt
1	<i>i</i> -PrMgCl (2.0 Äq.), HNMeOMe·HCl (10 Äq.), <i>i</i> -PrMgCl (20 Äq.),	21%
	THF, –20 °C (2 h) zu –10 °C (1 h) zu 0 °C	
2	Me₂AlCl (2.0 Äq.), HNMeOMe·HCl (10 Äq.), <i>i</i> -PrMgCl (20 Äq.),	_
	THF, –20 °C (2 h) zu –10 °C (1 h) zu 0 °C	

Tabelle 4: Getestete Reaktionsbedingungen zur direkten Abspaltung des Auxiliars zum Weinreb-Amid.

Auch die zweistufige Darstellung des *Weinreb*-Amids **119** über eine hydrolytische Abspaltung des Auxiliars zur Carbonsäure führte nicht zum Erfolg.<sup>[48]</sup> Die nach der Umsetzung des Esters **115** mit Lithiumhydroxid erhaltene  $\beta$ -Hydroxycarbonsäure **120** stellte sich als instabil heraus, wohingegen bei der Umsetzung des  $\beta$ -OTBS-Esters **121** unter identischen Reaktionsbedingungen keinerlei Produktbildung beobachtet werden konnte. Der zu einem späteren Zeitpunkt hergestellte  $\beta$ -OPMB-Ester **122** erwies sich ebenfalls stabil gegenüber der Verseifung mit Lithiumhydroxid (Schema 39).



Schema 39: Versuche der Auxiliarabspaltung zu der entsprechenden Carbonsäure.

Nachfolgend sollte die Möglichkeit einer reduktiven Abspaltung des Auxiliars nach der TBS-Schützung der sekundären Hydroxygruppe des Aldolprodukts **115** eruiert werden. Der Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid<sup>[49]</sup> führte zur Spaltung des TBS-Ethers und lieferte das entsprechende Diol **123** in einer Ausbeute von 93%. Dieses wurde zur Bestimmung der relativen Konfiguration der neugebildeten Stereozentren an C22/23 genutzt und mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen PPTS in das Acetonid **124** überführt (Schema 40). Eine Analyse der Kopplungskonstanten im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestätigte die vermutete *anti*-Konfiguration (vgl. S. 29).



Schema 40: Darstellung des Acetonids 124 zur Bestimmung der relativen Konfiguration an C22/23.

Mit DIBAL-H hingegen wurde der Alkohol **125** in sehr guter Ausbeute von 94% erhalten und die Auxiliarvorstufe *ent-*82 mit einer Ausbeute von 93% zurückgewonnen (Schema 41).



Schema 41: Synthese des Methylketons 36 aus dem Aldolprodukt 115.

Die Oxidation des primären Alkohols **125** zum Aldehyd **126** gelang mit einer Kombination aus TEMPO und Diacetoxyiodbenzol<sup>[65]</sup> ebenfalls in sehr guter Ausbeute von 91%. Eine *Grignard*-Reaktion mit Methylmagnesiumbromid lieferte den Alkohol **127** als 7:1-Diastereomerengemisch in 91% Ausbeute. Im Anschluss erfolgte die Oxidation zum Methylketon **128** mit dem *Dess-Martin*-Periodinan<sup>[75]</sup> mit sehr guter Ausbeute größer 99%. Nach der selektiven Spaltung des Triethylsilylethers mit katalytischen Mengen PPTS in Ethanol und der anschließenden Acetylierung des sekundären Alkohols wurde das literaturbekannte Fragment **36**<sup>[13]</sup> mit einer Ausbeute von 90% über zwei Stufen erhalten. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmten
mit den Literaturangaben überein und auch der zu +2.02 (c 1.30, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bestimmte Drehwert entsprach annähernd dem Literaturwert von +3.3 (c 1.30, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Neben dem  $\beta$ -OTBS-Methylketon **36** wurde über die gleiche Syntheseroute das entsprechende  $\beta$ -OPMB-Methylketon **129** als alternatives Substrat für die nachfolgende Bor-vermittelte Aldolreaktion mit Acrolein hergestellt, mit dem eine mögliche substratgesteuerte 1,5*anti*-Stereoinduktion untersucht werden sollte.<sup>[76]</sup>



**Schema 42:** Synthese des  $\beta$ -OPMB-Methylketons **129**.

Im ersten Schritt erfolgte eine Lewissäure-katalysierte Schützung des  $\beta$ -Hydroxy-Esters **115** mit Scandium(III)-Triflat und PMB-Trichloracetimidat. Nach der reduktiven Abspaltung des

Auxiliars mit LiAlH<sub>4</sub><sup>[49]</sup> wurde der Alkohol **130** mit einer Ausbeute von 70% über zwei Stufen isoliert (Schema 42). Die Oxidation zum Aldehyd **131** gelang mit einer Kombination aus TEMPO und Diacetoxyiodbenzol<sup>[65]</sup> in 85% Ausbeute. Nach der Umsetzung mit Methyllithium wurde der in einem Diastereomerenverhältnis von 7:1 in 83% Ausbeute erhaltene sekundäre Alkohol **132** mit dem *Dess-Martin*-Periodinan<sup>[75]</sup> mit einer Ausbeute von 89% zum entsprechenden Methylketon **133** oxidiert. Die Spaltung des Triethylsilylethers sowie die nachfolgende Acetylierung des entschützten sekundären Alkohols lieferte schließlich das  $\beta$ -OPMB-Methylketon **129** mit einer Ausbeute von 87% über zwei Stufen.

#### 2.3.4 Finale Transformationen zum kupplungsfähigen Alkohol 31

Die diastereoselektive Einführung des Allylalkohols sollte über eine Aldolreaktion zwischen den Methylketonen **36** bzw. **129** und Acrolein erfolgen. 1,5-*anti*-selektive Bor-vermittelte Aldolreaktionen mit  $\beta$ -Alkoxy-Methylketonen wurden unter anderem von *Paterson*<sup>[77, 78]</sup> und *Evans*<sup>[79]</sup> bereits in einer Reihe von Totalsynthesen zum stereoselektiven Aufbau von Poly-ketidstrukturen angewendet. Besonders gute Selektivitäten konnten mit Benzylschutzgruppen oder Benzylidenacetalen in  $\beta$ -Position erreicht werden, wohingegen Silylschutzgruppen einen eher geringen Einfluss auf die Selektivität hatten.



**Abbildung 23:** Postulierte Übergangszustände für die Bor-vermittelte 1,5-*anti*-bzw. 1,5-*syn*-selektive Aldolreaktion nach *Goodman*; R = Rest, L = Substituent (*c*-Hexyl, *n*-Bu), P = Schutzgruppe.<sup>[80]</sup>

Die 1,5-*anti*-Selektivität kann über einen bootsförmigen Übergangszustand erklärt werden, der durch eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Aldehydwasserstoffatom und dem  $\beta$ -Alkoxy-

Sauerstoff stabilisiert wird. Dabei ist der Übergangszustand zum 1,5-*anti*-Produkt durch die geringere sterische Wechselwirkung zwischen dem Rest am Methylketon und einem der Substituenten L des Borreagenzes energetisch bevorzugt (Abbildung 23).<sup>[80]</sup>

Für die Untersuchung einer möglichen substratgesteuerten 1,5-anti-Selektivität wurden beide Methylketone zunächst mit Acrolein und dem achiralen Borreagenz Dicyclohexylbortriflat unter den bereits zuvor erfolgreich angewendeten Bedingungen<sup>[49]</sup> (Triethylamin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C, vgl. Abschnitt 2.2.2.2 und 2.3.2) umgesetzt, wobei jedoch keine Produktbildung beobachtet werden konnte. Die Umsetzung des  $\beta$ -OPMB-Methylketons **129** mit Acrolein unter der Verwendung von (+)-*B*-Chlordiisopinocampheylboran hingegen lieferte das Aldolprodukt **134** diastereomerenrein mit einer Ausbeute von 51% (Schema 43).



**Schema 43:** Bor-vermittelte Aldolreaktion zwischen dem  $\beta$ -OTBS-Methylketon **129** und Acrolein.

Mit einer deutlich höheren Ausbeute von 87% wurde das Aldolprodukt **135** ausgehend von dem  $\beta$ -OTBS-Methylketon **36** erhalten, das jedoch lediglich mit einer Diastereoselektivität von 4:1 gebildet wurde (Schema 44). Nach der säulenchromatographischen Trennung der Diastereomere konnte das gewünschte 1,5-*anti*-Aldolprodukt **135** mit einer Ausbeute von 62% isoliert werden. Die Reaktionsbedingungen wurden in der 2003 veröffentlichten Fragmentsynthese von Dolabelid A und B von *Leighton et al.* für eine Aldolreaktion zwischen dem Methylketon **36** und 5-Hexenal verwendet, wobei eine deutlich bessere Diastereoselektivität größer 10:1 erreicht wurde.<sup>[13]</sup>



Schema 44: Abschluss der Synthese des kupplungsfähigen Alkohols 31.<sup>[13]</sup>

Da die Aldolreaktion mit dem  $\beta$ -OPMB-Methylketon **129** trotz der besseren Diastereoselektivität das Produkt in einer geringeren Ausbeute lieferte und das unerwünschte Diastereomer aus der Aldolreaktion mit dem  $\beta$ -OTBS-Methylketon **36** säulenchromatographisch abgetrennt werden konnte, wurde die weitere Synthese ausgehend von dem TBS-geschützten Aldolprodukt **135** fortgesetzt. Neben der höheren Ausbeute lag ein weiterer Vorteil in der Möglichkeit, den Silylether am Ende der Synthese in einem Schritt gemeinsam mit den bereits in dem anderen Fragment vorhandenen TBS-Schutzgruppen abspalten zu können.

Für die *anti*-selektive Reduktion des Aldolprodukts **135** wurde erneut das bereits für das  $\beta$ -Hydroxyketon **95** (vgl. Abschnitt 2.2.4) verwendete Reagenz Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> eingesetzt,<sup>[59, 13]</sup> das auch hier das gewünschte *anti*-Diol **136** als einzelnes Diastereomer in sehr guter Ausbeute größer 99% lieferte (Schema 44). Die nachfolgende selektive Schützung des sekundären Allylalkohols als TBS-Ether gelang mit TBS-Chlorid in 87% Ausbeute.<sup>[13]</sup> Obwohl für die vollständige Umsetzung des Startmaterials mit zehn Äquivalenten ein großer Überschuss des Silylierungsreagenzes eingesetzt werden musste, wurde die Bildung des Tris-TBS-Ethers kaum beobachtet, was für eine durch den C23-Silylether deutlich herabgesetzte Reaktivität des C21-Alkohols sprach.

#### 2.3.4.1 Nachweis der relativen Konfiguration von 31

Zum Nachweis der relativen *anti*-Konfiguration der beiden Hydroxygruppen an C19/C21 wurde das Diol **136** zunächst mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen PPTS mit einer Ausbeute von 83% in das Acetonid **137** überführt (Schema 45).



Schema 45: Nachweis der 1,3-anti-Konfiguration an C19/C21 und der 1,5-anti-Konfiguration an C19/C23.<sup>[60, 61]</sup>

Über die bereits in Abschnitt 2.2.4 vorgestellte <sup>13</sup>C-Acetonid-Methode nach *Rychnovsky*<sup>[60]</sup> und *Evans*<sup>[61]</sup> konnte die *anti*-Konfiguration zweifelsfrei festgestellt werden, da die beiden Methylgruppen mit 24.7 ppm die gleiche chemische Verschiebung im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum zeigten, während das Acetal-Kohlenstoffatom bei 100.1 ppm gefunden wurde. Für den Nachweis der 1,5-*anti*-Selektivität der Aldolreaktion wurde zunächst der sekundäre TBS-Ether an C23 mit TBAF in 91% Ausbeute gespalten und das resultierende 1,3,5-Triol **138** im Anschluss, wie zuvor

auch das Diol **136**, mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen PPTS umgesetzt. Als Hauptprodukt wurde das Acetonid **139** isoliert, dessen relative *syn*-Konfiguration erneut über die <sup>13</sup>C-NMR-Analyse eindeutig bestimmt werden konnte. Die beiden Methylgruppen zeigten unterschiedliche Signale bei 30.2 ppm und 19.5 ppm und das Acetal-Kohlenstoffatom lag mit 98.2 ppm deutlich unter 100 ppm. Bei dem in geringeren Mengen gebildeten *anti*-konfigurierten Acetonid **140** zeigten die beiden Methylgruppen hingegen eine ähnliche chemische Verschiebung mit 24.5 ppm und 25.2 ppm, zudem lag das Acetal-Kohlenstoffatom über 100 ppm. Da die relative *anti*-Konfiguration der Alkohole an C19/C21 bereits bestätigt wurde, konnte somit auf eine 1,5-*anti*-Konfiguration der Alkohole an C19 und C23 geschlossen werden. Im Fall einer relativen 1,5-*syn*-Konfiguration hätte kein *syn*-konfiguriertes Acetonid bei der Acetalisierungsreaktion nachgewiesen werden können.

# 2.4 Abschluss der Synthese von Dolabelid B (4)

### 2.4.1 Veresterung

Da aus den nicht erfolgreich verlaufenden Veresterungsansätzen lediglich der Alkohol **31** reisoliert werden konnte, wurde für die Evaluierung verschiedener Veresterungsmethoden zunächst die verkürzte Carbonsäure **141** als Testsubstrat aus dem Diol **85** synthetisiert, das in deutlich größeren Mengen verfügbar und synthetisch schneller zugänglich war als die Carbonsäure **33**. Über vier Stufen konnte die Carbonsäure **141** mit einer Gesamtausbeute von 62% dargestellt werden (Schema 46). Nach der zweifachen TBS-Schützung des Diols **85**, die mit einer Ausbeute größer 99% verlief, wurde der primäre Silylether mit katalytischen Mengen PPTS in Ethanol bei Raumtemperatur gespalten. Der mit einer Ausbeute von 74% erhaltene Alkohol **143** wurde anschließend mit einer Kombination aus TEMPO und Diacetoxyiodbenzol<sup>[65]</sup> zum entsprechenden Aldehyd **144** in 86% Ausbeute oxidiert. Die abschließende *Pinnick*-Oxidation<sup>[67]</sup> lieferte die Carbonsäure **141** in sehr guter Ausbeute von 98%.



Schema 46: Vierstufige Synthese der Carbonsäure 141 aus dem Diol 85.

Aus Gründen der Zeitersparnis und um Materialverluste möglichst gering zu halten, wurden alle Veresterungsversuche mit der Carbonsäure **141** als Testsubstrat im kleiner 10 µmol-Maßstab durchgeführt und lediglich der Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie abgeschätzt (Schema 47, Tabelle 5). Für die Analytik wurde der verkürzte Ester **145** aus allen erfolgreichen Umsetzungen gesammelt isoliert, gleichzeitig konnte der nicht umgesetzte Alkohol **31** reisoliert werden. Alle vielversprechenden Methoden wurden dann im Anschluss mit der tatsächlich für die Synthese des Naturstoffs benötigten Carbonsäure **33** getestet (Tabelle 6).



Schema 47: Veresterung der Carbonsäure 141 mit dem Alkohol 31.

Eintrag	Reaktionsbedingungen <sup>[a]</sup>	Umsatz <sup>[b]</sup>
1	<b>141</b> (2.0), <b>31</b> (1.0), Et <sub>3</sub> N (6.0), <b>146</b> (4.0),	Spuren
	DMAP (4.0),Toluol (0.05 M), RT, 19 h.	
2	<b>141</b> (2.0), Et <sub>3</sub> N (6.0), <b>146</b> (4.0), Toluol (0.05 M), RT, 1 h,	50%
	dann <b>31</b> (1.0), DMAP (4.0), 17 h.	
3	<b>141</b> (1.3), Et <sub>3</sub> N (14), <b>146</b> (13), Toluol (0.04 M), RT, 1 h,	70%
	dann <b>31</b> (1.0), DMAP (20), 21 h.	
4	<b>141</b> (1.3), Et <sub>3</sub> N (18), <b>146</b> (18), Toluol (0.04 M), RT, 1 h,	90%
	dann <b>31</b> (1.0), DMAP (20), 18 h.	
5	<b>141</b> (1.2), Et₃N (20), <b>146</b> (20), Toluol (0.05 M), −78 °C, 1 h,	_
	dann <b>31</b> (1.0), Toluol (0.01 M), DMAP (40), –78 °C, 2 h, RT, 15 h.	
6	<b>141</b> (1.1), Et <sub>3</sub> N (1.2), <b>146</b> (1.2), THF (0.1 M), RT, 1 h,	25%
	Filtration, LM entfernt, dann Toluol (0.01 M),	
	<b>31</b> (1.0), DMAP (1.4), RT, 3 h, dann 80 °C, 2 h.	
7	<b>31</b> (1.0), Et <sub>3</sub> N (18), <b>146</b> (18), DMAP (20), Toluol (0.01 M),	80%
	dann <b>141</b> (1.3) langsam zugetropft, RT, 22 h.	
8	<b>141</b> (1.2), <b>31</b> (1.0), EDC·HCI (2.0), DMAP (0.2),	50%
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 M), RT, 29 h.	
9	<b>141</b> (1.2), <b>31</b> (1.0), EDC·HCI (2.0), 4-PPY (0.2),	_
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 M), RT, 23 h.	
10	<b>141</b> (1.2), <b>31</b> (1.0), <b>147</b> (2.0), Et <sub>3</sub> N (2.0), DMAP (2.5),	Spuren
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 M), RT, 17 h.	
11	<b>31</b> (1.0), <b>147</b> (2.0), Et <sub>3</sub> N (2.0), DMAP (2.5), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 M),	Spuren
	dann <b>141</b> (1.2) langsam zugetropft, RT, 17 h.	
12	<b>141</b> (1.2), <b>147</b> (18), Et <sub>3</sub> N (20), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 M), RT, 1 h,	20%
	dann <b>31</b> (1.0), DMAP (20), RT, 22 h.	
13	<b>141</b> (1.2), <b>31</b> (1.0), <b>148</b> (2.0), Et <sub>3</sub> N (3.0),	_
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 M), RT, 16 h.	
14	<b>141</b> (1.2), <b>31</b> (1.0), <b>148</b> (2.0), Et <sub>3</sub> N (3.0),	_
	MeCN (0.05 M), 50 °C, 7 h.	

 Tabelle 5: Getestete Reaktionsbedingungen f
 ür die Veresterung der Carbons
 äure 141 mit dem Alkohol 31.

[a] Anzahl der Äquivalente in Klammern, [b] Umsatz des Alkohols **31** zum Ester **145** mittels DC abgeschätzt.



Abbildung 24: Strukturen der verwendeten Veresterungsreagenzien.

Bei einem ersten Veresterungsversuch wurde der Alkohol 31 mit zwei Äquivalenten Carbonsäure, sechs Äquivalenten Triethylamin und jeweils vier Äquivalenten des Yamaguchi-Reagenzes 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid<sup>[81]</sup> (146, Abbildung 24) und DMAP in Toluol gelöst und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (Tabelle 5, Eintrag 1). Während hier nur Spuren des gewünschten Esters 145 beobachtet wurden, konnte durch die um eine Stunde verzögerte nachträgliche Zugabe von dem Alkohol 31 und DMAP bereits ein Umsatz von annähernd 50% erzielt werden (Tabelle 5, Eintrag 2). Die deutliche Erhöhung der Äquivalente an Triethylamin, Yamaguchi-Reagenz (146, Abbildung 24) und DMAP führte schließlich zu einem fast vollständigen Umsatz des Alkohols 31 zum Ester 145, obwohl die Äquivalente der Carbonsäure 141 auf 1.30 reduziert wurden (Tabelle 5, Einträge 3 und 4). Ebenso brachte eine langsame Zugabe der Carbonsäure 141 zu allen anderen Reagenzien einen sehr guten Umsatz von ungefähr 80% (Tabelle 5, Eintrag 7). Nicht zielführend war die Senkung der Reaktionstemperatur auf –78 °C, wobei keinerlei Produktbildung beobachtet werden konnte (Tabelle 5, Eintrag 5). Auch das 1979 von Yamaguchi et al. veröffentlichte ursprüngliche Reaktionsprotokoll,<sup>[81]</sup> bei dem zunächst die Carbonsäure mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (146, Abbildung 24) und Triethylamin in THF für eine Stunde gerührt und nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels mit dem Alkohol und DMAP in Toluol umgesetzt wurde, führte nur zu einem mäßigen Umsatz von 25% (Tabelle 5, Eintrag 6).

Die Veresterung mit EDC·HCl<sup>[82]</sup> lieferte einem Umsatz von annähernd 50% (Tabelle 5, Eintrag 8), während der Austausch von DMAP gegen die reaktivere und sterisch anspruchsvollere Base 4-(1-Pyrrolidinyl)pyridin (PPY) in einem vollständigen Ausbleiben der Produktbildung resultierte (Tabelle 5, Eintrag 9). Bei der Verwendung des *Shiina*-Reagenzes 2-Methyl-4-Benzoesäureanhydrid<sup>[83]</sup> (**147**, Abbildung 24) konnten nur Spuren des Produkts beobachtet werden

69

(Tabelle 5, Einträge 10 und 11), wobei auch eine drastische Erhöhung der Äquivalente nur zu einer mäßigen Verbesserung führte (Tabelle 5, Eintrag 12).

Erfolglos blieben ebenfalls die Veresterungsversuche unter *Mukaiyama*-Bedingungen<sup>[84]</sup> (Tabelle 5, Einträge 13 und 14). Mit 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (**148**, Abbildung 24) wurde weder in Dichlormethan bei Raumtemperatur noch in Acetonitril bei 60 °C der gewünschte Ester **145** gebildet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen sollte die Veresterung mit der Carbonsäure **33** zunächst unter der Verwendung des *Yamaguchi*-Reagenzes (**146**, Abbildung 24) und EDC·HCl/DMAP getestet werden (Schema 48, Tabelle 6 und 7). Trotz der vielversprechenden Ergebnisse, die bei den Veresterungsversuchen mit der Carbonsäure **141** beobachtet werden konnten, führte keine der in Tabelle 5 aufgeführten getesteten Veresterungsbedingungen mit der Carbonsäure **33** (Schema 48) unter *Yamaguchi*-Bedingungen<sup>[81]</sup> zur Bildung des gewünschten Esters **149** (Einträge 1-4). Auch die Verwendung von EDC·HCl in Kombination mit katalytischen oder stöchiometrischen Mengen DMAP (Einträge 5 und 6) sowie die klassischen *Steglich*-Bedingungen mit DCC/DMAP<sup>[85]</sup> führten nicht zum Erfolg (Eintrag 7).



Schema 48: Veresterung der Carbonsäure 33 mit dem Alkohol 31.

Eintrag	Reaktionsbedingungen <sup>[a]</sup>
1	<b>33</b> (1.3), Et <sub>3</sub> N (14.), <b>146</b> (13.), Toluol (0.05 M), RT, 1 h,
	dann <b>31</b> (1.0), DMAP (20), RT, 4 h, dann 80 °C, 2 h.
2	<b>33</b> (1.1), <b>31</b> (1.0), Et <sub>3</sub> N (25), <b>146</b> (25), DMAP (50),
	Toluol (0.005 M), –78 °C, 7 h, –28 °C, 16 h, dann RT, 24 h.
3	<b>33</b> (1.1), Et <sub>3</sub> N (1.3), <b>146</b> (1.2), THF (0.1 M), RT, 1 h, Filtration,
	LM entfernt, dann Toluol (0.1 M), <b>31</b> (1.0), DMAP (2.0), RT, 21 h.
4	<b>31</b> (1.0), Et <sub>3</sub> N (18), <b>146</b> (18), DMAP (20),
	Toluol (0.01 M), <b>33</b> (1.3) langsam zugetropft, RT, 18 h.
5	<b>33</b> (1.2), <b>31</b> (1.0), EDC·HCl (2.0), DMAP (0.2), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 M), RT, 23 h.
6	<b>33</b> (1.2), <b>31</b> (1.0), EDC·HCl (2.0), DMAP (1.0), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 M), RT, 19 h.
7	<b>33</b> (1.2), <b>31</b> (1.0), DCC (2.0), DMAP (0.2), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 M), RT, 24 h.

Tabelle 6: Getestete Reaktionsbedingungen für die Veresterung der Carbonsäure 33 mit dem Alkohol 31.

[a] Anzahl der Äquivalente in Klammern.

Bei allen Reaktionsansätzen konnte innerhalb weniger Minuten ein vollständiger Umsatz der Carbonsäure **33** zu einem weniger polaren Intermediat, das unter der Verwendung des Anisaldehyd-Färbereagenzes eine charakteristische rötliche Färbung zeigte, beobachtet werden. Eine Reaktion mit dem Alkohol **31** wurde nicht beobachtet, stattdessen kam es mit der Zeit zu einer langsamen Zersetzung. Nach der Isolierung konnte das Intermediat **150** als das symmetrische Anhydrid der Carbonsäure **33** identifiziert werden (Abbildung 25).





Tatsächlich ist die Bildung aliphatischer symmetrischer Anhydride aus den zunächst gebildeten gemischten Anhydriden im Verlauf der *Yamaguchi*-Veresterung literaturbeschrieben.<sup>[86]</sup> Diese können anschließend in Anwesenheit von Alkoholen zu den entsprechenden Estern reagieren.

Der Schlüssel zur erfolgreichen Veresterung der Carbonsäure 33 war schließlich der Wechsel des Lösungsmittels von Toluol zu THF, das bereits bei dem ursprünglichen Veresterungsprotokoll von Yamaguchi et al. für den ersten Teilschritt der Reaktion verwendet wurde.<sup>[81]</sup> Bei einem ersten Versuch die gesamte Reaktion in THF bei Raumtemperatur durchzuführen, konnten bereits 30% des gewünschten Esters isoliert werden, allerdings wurde bei der säulenchromatographischen Reinigung ein Großteil des Produkts als Epimerengemisch abgetrennt (Tabelle 7, Eintrag 1). Das Problem der Epimerisierung an C2 unter Yamaguchi-Bedingungen wurde bereits von Hanson et al. in der Totalsynthese von Dolabelid C beschrieben.<sup>[12]</sup> Mit dem von Leighton et al. für die Totalsynthese von Dolabelid D entwickelten Yamaguchi-Veresterungsprotokoll (-78 °C für 21 h, -30 °C für 2.5 h, -30 °C auf RT innerhalb 1 h, dann 0 °C für 2 h),<sup>[11]</sup> konnte in beiden Fällen die Epimerisierung erfolgreich unterdrückt werden. Für die Veresterung der Carbonsäure 33 konnte jedoch bei -78 °C keinerlei Umsatz beobachtet werden und auch nach dem Erwärmen auf –28 °C und schließlich auf 0 °C waren nach vier Tagen lediglich Spuren des Produkts sichtbar (Tabelle 7, Einträge 2 und 3). In einem anderen Versuch wurden alle Reaktionskomponenten gleichzeitig in THF gelöst und bei -28 °C gerührt. Nach vier Tagen lag der Umsatz zwar nur bei annähernd 50%, jedoch konnte die Epimerisierung vollständig unterdrückt werden. Das gewünschte Produkt wurde mit einer Ausbeute von 38% erhalten, während der nicht umgesetzte Alkohol 31 mit einer Ausbeute von 48% reisoliert werden konnte (Tabelle 7, Eintrag 4). Mit einer Reaktionstemperatur von 0 °C wurde schließlich der bestmögliche Kompromiss zwischen einem vergleichsweise hohen Umsatz bei kurzer Reaktionszeit und einer möglichst geringen Epimerisierungsrate gefunden. Der Ester 149 wurde nach 24 Stunden mit einer Ausbeute von 72% und einem Epimerenverhältnis von 5:1 erhalten, wobei durch säulenchromatographische Trennung das gewünschte Epimer 149 mit einer Ausbeute von 48% isoliert werden konnte.

Eintrag	Reaktionsbedingungen <sup>[a]</sup>	Ausbeute
1	<b>33</b> (1.3), Et <sub>3</sub> N (20), <b>146</b> (19), THF (0.05 M), RT, 1 h,	30% <b>149</b>
	dann <b>31</b> (1.0), DMAP (20), RT, 20 h.	+ Epimer
2	<b>33</b> (1.3), <b>31</b> (1.0), Et <sub>3</sub> N (23), <b>146</b> (22), DMAP (50), THF (0.005 M),	Spuren
	–78 °C, 6 h, dann –28 °C, 21 h, 0 °C, 4 d.	
3	<b>33</b> (1.3), Et₃N (20), <b>146</b> (19), THF (0.01 M), −78 °C, 1 h,	Spuren
	dann <b>31</b> (1.0), DMAP (20), –78 °C, 6 h, –28 °C, 21 h, 0 °C, 4 d.	
4	<b>33</b> (1.3), <b>31</b> (1.0), Et <sub>3</sub> N (23), <b>146</b> (22), DMAP (25),	38% <b>149</b>
	THF (0.005 M), –28 °C, 4 d.	48% <b>31</b>
5	<b>33</b> (1.3), <b>31</b> (1.0), Et <sub>3</sub> N (23), <b>146</b> (22), DMAP (25),	72%
	THF (0.005 M), 0 °C, 24 h.	( <i>dr</i> = 5:1)
		48% <b>149</b>

 Tabelle 7: Veresterungsversuche mit der Carbonsäure 33 unter Yamaguchi-Bedingungen in THF.

[a] Anzahl der Äquivalente in Klammern.

## 2.4.2 Ringschlussmetathese und globale TBS-Entschützung

Nach der erfolgreichen Darstellung des Esters **149** sollte im nächsten Schritt der Makrozyklus über eine Ringschlussmetathese geschlossen werden (Schema 49).



#### Schema 49: Ringschlussmetathese des Esters 149.

Die neben den terminalen Doppelbindungen im Substrat **149** vorhandenen zwei trisubstituierten Doppelbindungen eröffneten den Weg zu einer Vielzahl von potentiellen Nebenprodukten. So könnten über die Reaktion einer terminalen mit einer der internen Doppelbindungen unerwünschte Makrozyklen unterschiedlicher Ringgröße gebildet werden, während eine Isomerisierung des übersprungenen Diens im Vorfeld der Ringschlussmetathese zu dem um eine Methylen-Gruppe verkürzten Makrozyklus führen könnte.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Produkt	
1	<b>152</b> (20 Mol-%),	154	
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1.5 mM), RT, 6 h.		
2	<b>153</b> (20 Mol-%),	154	
	Toluol (1 mM), 40 °C, 6 h, dann RT, 17 h. <sup>[a]</sup>		
3	<b>155</b> (20 Mol-%),	151	
	Toluol (1 mM), 35 °C, 6 h, dann RT, 15 h. <sup>[a]</sup>		
4	<b>155</b> (20 Mol-%),	Zunächst <b>154</b> ,	
	Toluol (1 mM), RT, 6 h, dann 1 h, 40 °C. <sup>[a]</sup>	bei 40 °C Umsatz zu <b>151</b>	
5	<b>155</b> (25 Mol-%),	66% <b>151</b> ( <i>dr</i> = 2:1)	
	Toluol (1 mM), 60 °C, 1.5 h. <sup>[a]</sup>		

Tabelle 8: Katalysatorscreening für die Ringschlussmetathese zum Makrolakton 151.

[a] Argon wurde kontinuierlich durch die Reaktionslösung geleitet.



Abbildung 26: Struktur der für die Ringschlussmetathese von 149 verwendeten Katalysatoren.

Um mögliche Nebenreaktionen mit den trisubstituierten Doppelbindungen zu umgehen, wurden zunächst die weniger reaktiven Katalysatoren getestet. Die Umsetzung des Esters **149** mit dem Umicore M1-Katalysator<sup>[87]</sup> (**152**, Abbildung 26) in Dichlormethan bei Raumtemperatur

führte ebenso wie bei der Verwendung des *Grubbs* I-Katalysators<sup>[88]</sup> (**153**, Abbildung 26) in Toluol bei 40 °C (Tabelle 8, Einträge 1 und 2) zur selektiven Bildung eines einzelnen Produkts, wobei das Startmaterial nicht vollständig umgesetzt wurde. Dass es sich nicht um das gewünschte Produkt handelte, zeigte sich durch die im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum immer noch vorhandenen charakteristischen Signale der beiden terminalen und des internen Doppelbindungsprotons des geschützten Allylalkohols. Die Signale für die andere terminale Doppelbindung hingegen waren nicht mehr vorhanden bzw. verschoben. Wie die massenspektrometrische Analyse bestätigte, handelte es sich um das dimere Produkt **154** (Abbildung 27), das durch eine Kreuzmetathese zweier terminaler Doppelbindungen des übersprungenen Diens gebildet wurde, was auf einen unerwartet hohen Reaktivitätsunterschied zwischen den beiden terminalen Doppelbindungen hindeutete, der offensichtlich durch die sterisch anspruchsvolle allylische Silylschutzgruppe verursacht wurde.



Abbildung 27: Struktur des dimeren Nebenprodukts 154.

Im Anschluss sollte der reaktivere *Grubbs* II-Katalysator<sup>[89]</sup> (**155**, Abbildung 26) getestet werden, wobei in Toluol bei 35 °C erneut die Bildung des Dimers **154** beobachtet werden konnte. Gleichzeitig entstand jedoch ein weiteres Produkt, das aus dem Dimer **154** hervorzugehen schien, da es sich am Ende der Reaktion schließlich um das einzige Produkt handelte, während das Dimer **154** nicht mehr nachweisbar war (Tabelle 8, Eintrag 3). Diese Vermutung bestätigte

ein weiterer Versuch, bei dem die Reaktion mit dem *Grubbs* II-Katalysator (**155**, Abbildung 26) zunächst bei Raumtemperatur durchgeführt wurde. Hier zeigte sich als einzige Reaktion die Bildung des Dimers **154**, bis die Temperatur auf 40 °C erhöht wurde und eine vollständige Umsetzung des Dimers zum gewünschten Makrozyklus **151** stattfand (Tabelle 8, Eintrag 4). Offensichtlich war nur der *Grubbs*-II-Katalysator (**155**, Abbildung 26) reaktiv genug, um das Dimer **154** über eine weitere Ringschlussmetathese zum gewünschten Produkt umzusetzen. Unter optimierten Bedingungen wurde der gewünschte Makrozyklus **151** mit einer Ausbeute von 66% als 2:1-Gemisch zweier Diastereomere, vermutlich der beiden Doppelbindungsisomere, erhalten (Tabelle 8, Eintrag 5).

Nachdem anfängliche Versuche zur globalen TBS-Entschützung (HF·Pyridin, THF, 0 °C auf RT; TBAF, AcOH, THF, RT; PPTS, MeOH, 50 °C) lediglich zu komplexen Produktgemischen führten, wurden weitere Entschützungsbedingungen zunächst an dem Ester **149** getestet (Schema 50, Tabelle 9).



Schema 50: Entschützung des Esters 149 zu den Tetraolen 156 und 157.

Das diastereomerenreine Substrat ermöglichte eine deutlich vereinfachte Produktanalyse, gerade in Hinblick auf eine mögliche Acetatwanderung, die sich im Zuge der Acetalspaltung bereits als mögliches Problem andeutete (vgl. Abschnitt 2.2.4). Bereits bei einem der ersten Entschützungsversuche mit dem Ester **149** unter der Verwendung von HF·Pyridin in THF (Tabelle 9, Eintrag 1) konnte eine vollständige Entschützung der vier Silylether erreicht werden. Die massenspektrometrische Analyse zeigte jedoch, dass es zur Eliminierung einer Hydroxygruppe kam. Tatsächlich konnte auch mittels DC-Analyse nach ca. sechs Stunden Reaktionszeit die Bildung eines polaren Produkts beobachtet werden, das nach 16 Stunden zugunsten eines weniger polaren Nebenprodukts verschwunden war, was auf die Eliminierungsreaktion zurückgeführt werden konnte. Zudem wurde das Produkt als 1:1-Gemisch erhalten, verursacht durch eine Wanderung der Acetatgruppe zwischen den C9- und C11-Hydroxygruppen.

Da keine der nachfolgend getesteten sauren (PPTS, MeOH, 0 °C; *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, THF, RT; Acetylchlorid, MeOH, RT; HCL (6 N)/Aceton (1:6), 0 °C auf RT), basischen (TBAF, THF, RT) oder oxidativen (CAN, MeOH, RT) Reaktionsbedingungen zu einer vollständigen Entschützung führten und auch die Acetatwanderung nicht unterdrückt werden konnte, wurden die Reaktionsbedingungen für die Entschützung mittels HF·Pyridin weiter optimiert (Tabelle 9).

Eine Möglichkeit die unerwünschte Acetatwanderung bei der Verwendung von HF·Pyridin zu unterdrücken, ist der Zusatz von Pyridin zur Reaktionslösung.<sup>[90]</sup> Bei der Umsetzung des Esters **149** in THF/Py/HF·Pyridin im Verhältnis 4:2:1 konnte zwar kein positiver Einfluss auf die Acetatwanderung festgestellt werden, jedoch wurde die Eliminierung vollständig unterdrückt. Da der Zusatz von Pyridin auch die Reaktivität des Reagenzes herabsetzte, wurde jedoch ein Gemisch der Tetraole **156** und **157** sowie dem Mono-TBS-geschützten Ester erhalten (Tabelle 9, Eintrag 2). Nach dem Herabsetzen des Anteils an Pyridin auf THF/Py/HF·Py = 4:1:1 war die Entschützung nach 24 Stunden ebenfalls nicht vollständig, sodass zwei weitere Volumenanteile HF·Pyridin zugegeben wurden, was jedoch wieder zur Bildung des vollständig entschützten Eliminierungsprodukts führte (Tabelle 9, Eintrag 3). Um die Eliminierung zu unterdrücken, war somit offensichtlich die Verwendung von mindestens dem gleichen Volumenanteil Pyridin in Bezug auf das Reagenz notwendig. Auch die Reaktion mit wässriger HF (50%) in Acetonitril führte innerhalb von 5.5 h selektiv zu dem unerwünschten

77

Eliminierungsprodukt (Tabelle 9, Eintrag 4). Schließlich wurde die Reaktion zunächst für 24 Stunden in THF/Py/HF·Py = 4:2:1 durchgeführt und nach 24 Stunden erneut ein Volumenanteil HF·Pyridin zugegeben. So wurde nach insgesamt 48 Stunden das gewünschte Tetraol mit einer Ausbeute von 71% als 1:1-Gemisch der beiden Regioisomere **156** und **157** erhalten, die mittels HPLC (Macherey-Nagel, Nucleosil 50-5, 4x250mm; *n*-Hexan/ *i*-PrOH = 95:5, 2 mL/min) getrennt werden konnten.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Produkt	
1	THF (0.04 M)/HF·Py = 4:1,	Vollständig entschütztes	
	0 °C auf RT, 22 h.	Eliminierungsprodukt	
2	THF (0.02 M)/Py/HF·Py = 4:2:1,	156/157 +	
	0 °C auf RT, 24 h.	Mono-TBS-geschütztes	
		Intermediat	
3	THF (0.04 M)/Py/HF·Py = 4:1:1, 0 °C auf RT, 24 h,	Vollständig entschütztes	
	dann 2 Volumenanteile HF·PY, 0 °C auf RT, 72 h.	Eliminierungsprodukt	
4	MeCN, HF <sub>aq</sub> (50%), 0 °C auf RT, 5.5 h.	Vollständig entschütztes	
		Eliminierungsprodukt	
5	THF (0.04 M)/Py/HF·Py = 4:2:1, 0 °C auf RT, 24 h,	156/157	
	dann 1 Volumenanteil HF·Py, 0 °C auf RT, 24 h.	(1:1, 71%)	

Tabelle 9: Getestete HF-basierte Reaktionsbedingungen zur globalen TBS-Entschützung des Esters 149.

Die Möglichkeit einer Übertragung der optimierten Entschützungsbedingungen auf Makrolakton **151** wurde nicht weiter untersucht, nachdem die Ringschlussmetathese der Tetraole **156** und **157** unter den zuvor für den geschützten Ester **149** optimierten Reaktionsbedingungen (25 Mol-% *Grubbs* II, Toluol, 60 °C, Argon-Strom; vgl. S. 74) überraschend gute Ergebnisse lieferte. Das Substrat war bereits nach zwei Minuten vollständig umgesetzt, was sich auch durch das Herabsetzten der Katalysatorbeladung auf zunächst 10 Mol-% und schließlich 5 Mol-% nicht änderte. Nach einer HPLC-Reinigung (Macherey-Nagel, Nucleosil 50-5, 4x250mm; *n*-Hexan/*i*-PrOH = 92.5:7.5, 2 mL/min) wurden das Makrolakton **158** mit einer Ausbeute von 69% sowie (*E*)-17,18-Dehydro-Dolabelid B (**159**) mit einer Ausbeute von 77% isoliert (Schema 51).



Schema 51: Ringschlussmetathese zu den Makrozyklen 158 und 159.

Die Zuordnung der Strukturen der beiden Regioisomere **158** und **159** erfolgte über eine zweidimensionale NMR-Analyse. Im Fall des Makrolaktons **158** konnte die Acetylierung der C11-Hydroxygruppe über die HMBC-Kopplungen zwischen C9 und H11 sowie C13 und H11 gezeigt werden. Für (*E*)-17,18-Dehydro-Dolabelid B (**159**) wurde die Position der freien Hydroxy-Gruppe an C11 durch die HBMC-Kopplung zwischen C11 und H13 bestätigt (Abbildung 28).



Abbildung 28: HMBC-Kopplungen der regioisomeren Makrolaktone 158 und 159.

Während das geschützte Makrolakton **151** als 2:1-Gemisch der Doppelbindungsisomere erhalten wurde (vgl. S. 74), verlief die Ringschlussmetathese der beiden Tetraole **156** und **157** 

vollkommen selektiv. Über die Analyse eines in deuteriertem Pyridin aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spetrums des Makrolaktons **158** konnte die (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung nachgewiesen werden (Abbildung 29). Die Kopplungkonstante zwischen H17 und H18 von J=15.2 Hz deutete auf eine *trans*-Stellung der Doppelbindungsprotonen hin, da *cis*-ständige olefinische Protonen typischerweise kleinere Kopplungskonstanten von 7-12 Hz aufweisen. Für (*E*)-17,18-Dehydro-Dolabelid B (**159**) konnte ebenfalls eine große Kopplungskonstante von J=15.5 Hz für die Kopplung von H18 zu H17 gefunden werden, während das Signal von H17 durch ein weiteres Proton überlagert wurde.



Abbildung 29: Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 158 (*d*-Pyridin, 700 MHz).

Im Gegensatz zu den beiden regioisomeren Tetraolen **156** und **157** war der Polaritätsunterschiede der beiden Makrozyklen ausreichend groß für eine säulenchromatographische Trennung, sodass das Gemisch der Tetraole **156** und **157** auch ohne vorherige HPLC-Trennung zu den entsprechenden Makrolaktonen umgesetzt und anschließend säulenchromatographisch aufgetrennt werden konnte (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH =  $10:0.3 \rightarrow 10:0.5 \rightarrow 10:1$ ).

#### 2.4.3 Regioselektive Hydrierung

Erste Hydrierungsversuche unter der Verwendung von Diimid als Reduktionsmittel wurden bereits mit dem TBS-geschützten Ringschlussmetatheseprodukt **151** (vgl. Abschnitt 2.4.2) durchgeführt. Diimid zeichnet sich durch eine hohe Chemo- und Regioselektivität aus und bietet im Gegensatz zu Metall-katalysierten Hydrierungen den Vorteil, dass Doppelbindungsisomerisierungen oder Epimerisierungen vermieden werden können.<sup>[91]</sup> Gerade für die Reduktion von komplexen und empfindlichen Substraten ist Diimid geeignet, da es unter milden Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, neutraler pH) bespielsweise aus 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (NBHS, **162**) generiert werden kann.<sup>[92]</sup> In polaren Lösungsmitteln tritt eine Zersetzung des Reagenzes zu *cis*-Diimid und der entsprechenden Sulfinsäure ein, die durch Triethylamin abgefangen werden kann. Die anschließende *syn*-selektive Reduktion verläuft über einen sechsgliedrigen Übergangszustand unter Freisetzung von Stickstoff (Schema 52).<sup>[93]</sup>



Schema 52: Mechanismus der Diimidreduktion mit NBSH.

Die Umsetzung mit *in situ* generiertem 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid<sup>[91]</sup> (Tabelle 10, Eintrag 1) führte ebenso wenig zu der gewünschten Hydrierung des TBS-geschützten Makrolaktons **151** wie der Einsatz von vorab nach Literaturvorschrift<sup>[92, 94]</sup> synthetisiertem NBSH (Tabelle 10, Eintrag 2). Auch die Diimiderzeugung über eine säurekatalysierte Decarboxylierung von Kaliumazodicarboxylat, das ebenfalls nach Literaturvorschrift<sup>[95, 96]</sup> hergestellt wurde (Tabelle 10, Eintrag 3), brachte keinen Erfolg. Nach der katalytischen Hydrierung mit dem *Wilkinson*-Katalysator<sup>[97]</sup> (**160**, Abbildung 30) unter der Verwendung von Dimethylphenylsilan als Hydridquelle (Tabelle 10, Eintrag 4) konnte ebenfalls nur das Startmaterial reisoliert werden.

Reaktionsbedingungen	Produkt
151, 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (2.0 Äq.),	<b>151</b> <sup>[b]</sup>
NH2NH2·H2O (4.0 Äq.), MeCN (0.2 M), 0 °C auf RT, 24 h.	
151, 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (10 Äq.),	<b>151</b> + NP <sup>[b]</sup>
Et₃N (10 Äq.) <i>, i</i> -PrOH/THF (1:1, 0.025 M), RT, 6 h.	
<b>151</b> , Kaliumazodicarboxylat (12 Äq.),	<b>151</b> <sup>[b]</sup>
AcOH (2.0 Äq.), $CH_2Cl_2$ (0.005 M), RT, 24 h, dann Rückfluss, 4 h.	
<b>151, 160</b> (1.0 Äq.), PhMe₂SiH (3.0 Äq.), Toluol (0.05 M), RT, 6 h.	<b>151</b> <sup>[b]</sup>
	Reaktionsbedingungen         151, 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (2.0 Äq.),         NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (4.0 Äq.), MeCN (0.2 M), 0 °C auf RT, 24 h.         151, 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (10 Äq.),         Et <sub>3</sub> N (10 Äq.), <i>i</i> -PrOH/THF (1:1, 0.025 M), RT, 6 h.         151, Kaliumazodicarboxylat (12 Äq.),         AcOH (2.0 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.005 M), RT, 24 h, dann Rückfluss, 4 h.         151, 160 (1.0 Äq.), PhMe <sub>2</sub> SiH (3.0 Äq.), Toluol (0.05 M), RT, 6 h.

 Tabelle 10: Getestete Reaktionsbedingungen zur regioselektiven Hydrierung des geschützten Makrolaktons 151.

[a] Massenspektrometrische Analyse; [b] <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Analyse; NP = Nebenprodukte.

Da für die Studien zur regioselektiven Hydrierung lediglich 3 mg (*E*)-17,18-Dehydro-Dolabelid B (**159**) sowie 4 mg des Regioisomers **158** zur Verfügung standen, wurden die nachfolgenden Hydrierungsversuche im Maßstab von 0.50-1.00 µmol durchgeführt und die Produkte der kleineren Reaktionsansätze massenspektrometrisch analysiert. Dabei wurde zunächst das durch die Acetatwanderung im Zuge der Entschützung entstandene Makrolakton **158** als Testsubstrat verwendet (Schema 53).



Dolabelid B (4):  $R^1 = Ac$ ,  $R^2 = H$ 

Schema 53: Regioselektive Hydrierung der Makrolaktone 158 und 159.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Produkt
5	<b>158</b> , <b>160</b> (100 Mol-%.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.01 M), H <sub>2</sub> (1 bar), RT, 3 h.	<b>158</b> <sup>[b]</sup>
6	<b>158</b> , <b>160</b> (100 Mol-%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.01 M), H <sub>2</sub> (1 bar), RT, 5 h.	<b>158</b> <sup>[b]</sup>
7	<b>158, 163</b> (30 Mol-%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.01 M), H <sub>2</sub> (1 bar), RT, 5 h.	Zersetzung <sup>[b]</sup>
8	<b>158</b> , Pd/C (20 Mol-%), MeOH (0.004 M), H <sub>2</sub> (1 bar), RT, 2 h.	<b>158</b> + Spuren <b>164</b> <sup>[a]</sup>
9	<b>159</b> , Pd/C (20 Mol-%), MeOH (0.004 M), H <sub>2</sub> (1 bar), RT, 4 h.	<b>159</b> <sup>[a]</sup>
10	<b>159</b> , Pd/C (40 Mol-%), MeOH (0.004 M), H <sub>2</sub> (1 bar), RT, 4 h.	<b>159</b> <sup>[a]</sup>
11	158, 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (55 Äq.) und	<b>158/164</b> = 5:1 <sup>[b]</sup>
	Et₃N (55 Äq.) in 4 Portionen über 2 h zugegeben,	
	<i>i</i> -PrOH/THF (1:1, 0.004 M), RT, 2.5 h.	
12	164/158 (5:1), 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (30 Äq.) und	164
	Et₃N (30 Äq.) in 3 Portionen über 1 h zugegeben,	67% über 2 Stufen
	<i>i</i> -PrOH/THF (1:1, 0.007 M), RT, 2 h.	
13	159, 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (60 Äq.) und	<b>159/4</b> = 10:1 <sup>[b]</sup>
	Et₃N (60 Äq.) in 6 Portionen über 2.5 h zugegeben,	
	<i>i</i> -PrOH/THF (1:1, 0.004 M), RT, 2 h.	
14	4/159 (10:1), 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (25 Äq.) und	4
	Et₃N (25 Äq.) in 3 Portionen über 1 h zugegeben,	75% über 2 Stufen
	<i>i</i> -PrOH/THF (1:1, 0.007 M), RT, 2 h.	

 Tabelle 11: Getestete Reaktionsbedingungen zur regioselektiven Hydrierung der Makrolaktone 158 und 159.

[a] Massenspektrometrische Analyse; [b] <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Analyse.



Abbildung 30: Strukturen der verwendeten Hydrierungskatalysatoren.

Bei der Umsetzung des Makrolaktons **158** mit dem *Wilkinson*-Katalysator<sup>[97]</sup> (**160**, Abbildung 30) war nach einer Reaktionszeit von drei Stunden (Tabelle 10, Eintrag 5) noch kein Hydrierungsprodukt nachweisbar. Auch nach einer verlängerten Reaktionszeit von fünf Stunden (Tabelle 10, Eintrag 6) konnte lediglich das Startmaterial reisoliert werden. Der Einsatz des deutlich reaktiveren *Crabtree*-Katalysators<sup>[98]</sup> (**163**, Abbildung 30) hingegen führte zu einer Zersetzung des Substrats (Tabelle 10, Eintrag 7). Bei der Hydrierung mit Wasserstoff an 20 Mol-% Palladium auf Aktivkohle unter Normaldruck bei Raumtemperatur (Tabelle 10, Eintrag 8) konnte nach vier Stunden neben dem Substrat erstmals das Hydrierungsprodukt massenspektrometrisch nachgewiesen werden, sodass die Reaktionsbedingungen im Anschluss an dem Makrolakton **159** getestet wurden. Trotz einer Verlängerung der Reaktionszeit auf vier Stunden (Tabelle 10, Eintrag 9) und einer Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 40 Mol-% (Tabelle 10, Eintrag 10) fand jedoch keine Hydrierung zum Naturstoff statt, sodass die zuvor an dem geschützten Makrolakton **151** erfolglos getestete Verwendung von Diimid als Reduktionsmittel noch einmal in Betracht gezogen wurde.

Tatsächlich konnte das Makrolakton **158** mit einem im Vergleich zum vorherigen Reaktionsansatz (Tabelle 10, Eintrag 2) deutlich erhöhten Überschuss an 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid und Triethylamin von jeweils 55 Äquivalenten, die in vier Portionen über zwei Stunden zugegeben wurden, zu 80% regioselektiv hydriert werden (Tabelle 10, Eintrag11). Nach einer erneuten Umsetzung des erhaltenen 5:1-Gemisches aus dem Hydrierungsprodukt **164** und dem Startmaterial **158** mit jeweils 30 Äquivalenten des NBSH und Triethylamin (Tabelle 10, Eintrag 12) konnten schließlich 1.34 mg des reinen Hydrierungsprodukts **164** isoliert werden, was einer Ausbeute von insgesamt 67% über beide Umsetzungen entspricht. Trotz des großen Überschusses an Reduktionsmittel wurde keinerlei Reduktion der trisubstituierten Doppelbindungen beobachtet, womit sich die erwartete hohe Regioselektivität von Diimid bestätigte.

Die gefundenen Reduktionsbedingungen konnten im Anschluss problemlos auf (*E*)-17,18-Dehydro-Dolabelid B (**159**) als Substrat übertragen werden, wobei eine leichte Erhöhung der Äqivalente an NBSH und Triethylamin auf jeweils 60 Äquivalente, die in sechs Portionen über zweieinhalb Stunden zugegeben wurden, zu einem 10:1-Gemisch aus dem Naturstoff (**4**) und dem Startmaterial **159** führte (Tabelle 10, Eintrag 13). Die erneute Umsetzung des Gemisches

84

mit 25 Äquivalenten NBSH und Triethylamin (Tabelle 10, Eintrag 14) lieferte schließlich mit einer Gesamtausbeute von 75% über beide Umsetzungen 1.26 mg des Naturstoffs Dolabelid B (**4**).

Über einen Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten<sup>[99]</sup> konnte die 1995 von *Yamada et al.* veröffentlichte Struktur von Dolabelid B<sup>[9]</sup> bestätigt werden. Bei dem Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zeigte sich abgesehen von drei Signalen mit einer maximalen Abweichung von 0.03 ppm eine sehr gute Übereinstimmung. Eines der Protonen an C5 wurde bei 1.78 ppm anstelle von 1.60 ppm gefunden und eines der Protonen an C6 bei 1.85 ppm anstelle von 1.76 ppm. Weiterhin weicht H11 mit einer chemischen Verschiebung von 3.97 ppm anstelle von 4.04 ppm etwas stärker ab (Tabelle 12, Abbildung 31). Die Signale der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren stimmen abgesehen von drei Signalen (C2, C11, C20) sogar exakt überein, wobei diese auch nur geringfügig um jeweils 0.1 ppm abweichen (Tabelle 13, Abbildung 32).



Abbildung 31: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des synthetisierten Dolabelid B (4); aufgenommen bei 700 MHz in *d*-Pyridin.

Position <sup>[a]</sup>	<sup>1</sup> H $\delta$ (ppm) <sup>1</sup> H $\delta$ (ppm)	
	isoliert <sup>[99]</sup>	synthetisch
1	-	-
2	2.93 (dq)	2.96 - 2.90 (m, 1 H)
2-Me	1.25 (d)	1.25 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3 H)
3	4.06 (m)	4.05 (t, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H)
4	1.76 (m)	1.76 (m, 1 H)
4-Me	0.93 (d)	0.93 (d <i>, J</i> =6.4 Hz, 3 H)
5	1.60 (m)	1.59 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H)
6	1.76 (m) <i>,</i> 1.84 (m)	1.92 - 1.80 (m, 2 H)
7	5.52 (m)	5.54 - 5.49 (m, 1 H)
8	1.90 (m), 2.36 (m)	1.90 (m, 1 H), 2.38 - 2.31 (m, 1 H)
9	5.77 (m)	5.74 - 5.79 (m, 1 H)
10	1.89 (m), 2.12 (m)	1.89 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H)
11	4.04 (m)	4.00 - 3.94 (m, 1 H)
12	1.87 (m), 1.72 (m)	1.89 (m, 1 H), 1.74 - 1.68 (m, 1 H)
13	2.45 (ddd), 2.12 (m)	2.47 - 2.41 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H)
14	-	-
14-Me	1.61 (s)	1.61 (s, 3 H)
15	5.36 (m)	5.36 (t <i>, J</i> =7.2 Hz, 1 H)
16	2.01 (m), 2.11 (m)	2.04 - 1.98 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H)
17	1.46 (m), 1.81 (m)	1.50 - 1.44 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H)
18	1.65 (m)	1.67 - 1.62 (m, 2 H)
19	4.12 (m)	4.15 - 4.10 (m, 1 H)
20	2.17 (m)	2.18 - 2.14 (m, 2 H)
21	6.31 (dt)	6.32 - 6.29 (m, 1 H)
22	2.71 (ddq)	2.71 (dq, <i>J</i> =13.8, 7.0 Hz, 1 H)
22-Me	1.10 (d)	1.10 (d <i>, J</i> =6.9 Hz, 3 H)
23	4.51 (dd)	4.52 (m, 1 H)
24	5.57 (d)	5.57 (d <i>, J</i> =9.1 Hz <i>,</i> 1 H)
25	-	_

 Tabelle 12: Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Daten von isoliertem und synthetischem Dolabelid B (4).

25-Me	1.80 (s)	1.80 (s, 3 H)
26	2.25 (dd), 2.34 (dd)	2.25 (dd, <i>J</i> =13.4, 5.9 Hz, 1 H), 2.38 - 2.31 (m, 1 H)
27	5.26 (dddd)	5.28 - 5.23 (m, 1 H)
28	1.52 (m)	1.55 - 1.50 (m, 2 H)
29	1.35 (m), 1.29 (m)	1.39 - 1.32 (m, 1 H), 1.32 - 1.27 (m, 1 H)
30	0.84 (t)	0.84 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H)
OAc	1.87 (s)	1.87 (s, 3 H)
OAc	2.05 (s)	2.05 (s, 3 H)
OAc	2.11 (s)	2.11 (s, 3 H)
3-OH	6.06 (br s)	6.03 (d <i>, J</i> =7.7 Hz, 1 H)
11-OH	6.14 (br s)	6.11 (d <i>, J</i> =6.4 Hz, 1 H)
19-OH	5.95 (br s)	5.92 (d <i>, J</i> =6.4 Hz, 1 H)
23-OH	6.31 (br s)	6.28 (d <i>, J</i> =5.5 Hz, 1 H)

[a] Literaturbeschriebene Zuordnung der NMR-Signale<sup>[99]</sup>





Position <sup>[a]</sup>	$^{13}$ C $\delta$ (ppm)	$^{13}$ C $\delta$ (ppm)	Position <sup>[99]</sup>	$^1$ H $\delta$ (ppm)	$^{1}$ H $\delta$ (ppm)
	isoliert <sup>[99]</sup>	synthetisch		isoliert <sup>[99]</sup>	synthetisch
1	174.5	174.5	17	27.9	27.9
2	47.2	47.1	18	39.7	39.7
2-Me	14.0	14.0	19	68.3	68.3
3	76.1	76.1	20	36.1	36.2
4	34.1	34.1	21	72.6	72.6
4-Me	12.7	12.7	22	42.5	42.5
5	29.5	29.5	22-Me	10.4	10.4
6	32.6	32.6	23	69.6	69.6
7	69.7	69.7	24	132.4	132.4
8	37.3	37.3	25	133.5 <sup>[c]</sup>	133.5
9	69.3	69.3	25-Me	17.1	17.1
10	42.8	42.8	26	45.1	45.1
11	65.1	65.2	27	72.1	72.1
12	35.7	35.7	28	36.3	36.3
13	35.4	35.4	29	18.9	18.9
14 <sup>[b]</sup>	133.4	133.4	30	14.0	14.0
14-Me	15.5	15.5	OAc	20.9, 170.7	20.9, 170.7
15	126.5	126.5	OAc	21.1, 170.7	21.1, 170.7
16	29.2	29.2	OAc	21.3, 170.3	21.3, 170.3

Tabelle 13: Vergleich der <sup>13</sup> C-NMR-spektroskopischen Daten von isoliertem und synthetischem Dolabelid B (4)	4).
--	-----

[a] Literaturbeschriebene Zuordnung der NMR-Signale;<sup>[99]</sup> [b] C25 nach eigener 2D-NMR-Analyse; [c] C14 nach eigener 2D-NMR-Analyse.

Die Auswertung der zweidimensionalen NMR-Experimente führte mit Ausnahme von zwei Kohlenstoffatomen zu der in Tabelle 12 und 13 verwendeten literaturbeschriebenen Zuordnung der NMR-Signale. Abweichend wurde das <sup>13</sup>C-Signal bei 133.4 ppm C25 und das Signal bei 133.5 ppm C14 zugeordnet.

# 6 Zusammenfassung

Durch eine vielversprechende biologische Aktivität gegenüber der Krebszelllinie HeLa-S<sub>3</sub> mit einer IC<sub>50</sub> von 1.3-6.3  $\mu$ g/mL und ihre außergewöhnlichen Strukturen erregten die vier marinen Makrolaktone Dolabelid A-D, die 1995 und 1997 von *Yamada et al.* aus dem japanischen Seehasen *Dolabella auricularia* isoliert wurden, großes Interesse. Neben einer Vielzahl von Fragmentsynthesen existieren bis heute lediglich zwei Totalsynthesen für die beiden 24-gliedrigen Makrolaktone Dolabelid D (*Leighton et. al.*, 2006) und Dolabelid C (*Hanson et. al.*, 2011). 13 Jahre nach der ersten veröffentlichten Dolabelid-Fragmentsynthese<sup>[19]</sup> gelang in der vorliegenden Arbeit nun erstmals die Totalsynthese des 22-gliedrigen Makrolaktons Dolabelid B (**4**).

Über einen hoch konvergenten Zugang wurde zunächst das C1-C18-Fragment **33** aus den beiden Epoxiden **30** und **32** dargestellt, wobei letzteres mit einer Ausbeute von 24% über fünf Stufen aus dem nachwachsenden Rohstoff Geranylacetat aufgebaut wurde (Schema 54). Das übersprungene Dien wurde über eine Kupfer-katalysierte allylische Acetatsubstitution eingeführt, während das (*S*)-konfigurierte Epoxid nach einer hydrolytischen kinetischen Racematspaltung erhalten wurde. Die Stereotriade des Epoxids **32** wurde über eine Myers Alkylierung gefolgt von einer *anti*-selektiven Aldolreaktion aufgebaut, wobei neben der auxiliarbasierten auch eine organokatalytische Variante mit (*S*)-Prolin zu sehr guten Diastereoselektivitäten führte. Die Darstellung des (*S*)-konfigurierten Epoxids gelang in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. *Berkessel* von der Universität zu Köln über eine diastereoselektive Epoxidierung der terminalen Doppelbindung mittels eines 2013 veröffentlichten Titan-Salalen-Katalysators. Damit wurde die Synthese des Epoxids **32** mit einer Ausbeute von 49% über sieben Stufen erfolgreich abgeschlossen.

Das über eine Linchpinkupplung der Epoxide **30** und **32** mit einer Ausbeute von 68% über zwei Stufen dargestellte Thioketal **34** konnte schließlich mit einer Gesamtausbeute von 20% über acht Stufen in die Carbonsäure **33** überführt werden, wobei das Stereozentrum an C9 über eine *anti*-selektive Reduktion eingebracht wurde.



Schema 54: Zusammenfassung der Synthese der Carbonsäure 33.

Die Synthese des Alkohols **31** ging ebenfalls von dem Monoterpen Geranylacetat aus, das zunächst in den  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Aldehyd **37** mit einer Ausbeute von 43% über sechs Stufen überführt wurde, wobei das Stereozentrum der Seitenkette stereoselektiv über eine organokatalytische  $\alpha$ -Chlorierung aufgebaut werden konnte (Schema 55). Die weitere Umsetzung zu dem Methylketon **36** gelang in acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 55% und beinhaltete eine auxiliarbasierte *anti*-selektive Aldolreaktion zum Aufbau der ersten zwei Stereozentren der Stereotriade. Die anschließende Bor-vermittelte Aldolreaktion mit Acrolein lieferte das  $\beta$ -Hydroxyketon **135** mit einer Diastereoselektivität von 4:1 in 87% Ausbeute, sodass das gewünschte Aldolprodukt nach der säulenchromatographischen Trennung der Diastereomere in einer Ausbeute von 62% erhalten wurde. Mit der Einführung des letzten Stereozentrums über eine *anti*-selektive Reduktion wurde schließlich die Stereotriade vollendet und die Synthese des Alkohols **31** nach der selektiven TBS-Schützung des Allylalkohols erfolgreich abgeschlossen.



Schema 55: Zusammenfassung der Synthese des Alkohols 31 aus Geranylacetat (29).

Die Veresterung der Carbonsäure **33** mit dem Alkohol **31** unter Yamaguchi-Bedingungen führte nur unter der Verwendung von THF als Lösungsmittel zur gewünschten Produktbildung und lieferte den Ester **149** mit einer Ausbeute von 72% als 5:1-Epimerengemisch, aus dem das gewünschte Epimer säulenchromatographisch mit einer Ausbeute von 48% abgetrennt werden konnte (Schema 56). Die globale TBS-Entschützung mit HF·Pyridin führte durch eine Acetatwanderung zwischen den Hydroxygruppen an C9 und C11 mit einer Ausbeute von 71% zu einem 1:1-Regioisomerengemisch der Tetraole **156** und **157**, die nach der Trennung mittels HPLC in Ausbeuten von 24% bzw. 23% erhalten wurden.



**164** (67%): R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ac **4**: Dolabelid B (75%): R<sup>1</sup> = Ac, R<sup>2</sup> = H

Schema 56: Abschluss der Totalsynthese von Dolabelid B (4).

#### 3 Zusammenfassung

Die abschließende Ringschlussmetathese mit dem Grubbs II-Katalysator lieferte schließlich mit einer Ausbeute von 77% selektiv das (*E*)-konfigurierte 17,18-Dehydro-Derivat von Dolabelid B (**159**) sowie mit einer Ausbeute von 69% das entsprechende Regioisomer **158**. Über eine regioselektive Diimidreduktion mit 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid wurde das Naturstoff-Regioisomer **164** mit einer Ausbeute von 67% erhalten, während die Totalsynthese von Dolabelid B (**4**) mit einer Ausbeute von 75% im letzten Schritt erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Insgesamt wurden 1.26 mg des Naturstoffs synthetisiert, wobei die Gesamtausbeute 1% über 21 Stufen in der längsten linearen Sequenz betrug.

# 4 Ausblick

Im Zuge der Synthese größerer Mengen des Naturstoffs könnte anstelle der Acetalisierung eine direkte zweifache TBS-Schützung des Diols **85** durchgeführt und die Möglichkeit der Umsetzung des Bis-TBS-Ethers **142** zum Thioketal **165** getestet werden. Auf diese Weise würde die ursprünglich acht Synthesestufen umfassende Transformation des Thioketals **34** zur Carbonsäure **33** um zwei Stufen verkürzt werden (Schema 57).



Schema 57: Mögliche verkürzte Syntheseroute zur Carbonsäure 33.

Unter Beibehaltung der Acetalschutzgruppe hingegen könnte die Syntheseroute alternativ auch für die Synthese von Dolabelid A (**3**) angepasst werden. Auf der Stufe des *anti*-Diols **96** könnte der sekundäre Silylether mit HF·Pyridin in THF/Pyridin oder mit TBAF in THF gespalten werden und das nach der anschließenden Acetylierung des 1,3,5-Triols erhaltene Triacetat **166** analog zu der bekannten Synthese zu Dolabelid A (**3**) umgesetzt werden (Schema 58).



Schema 58: Möglicher synthetischer Zugang zu Dolabelid A (3).

Da Dolabelid A (**3**) und C (**5**) das gleiche Acetylierungsmuster aufweisen, könnte über die oben beschriebene Abwandlung der Synthese des Carbonsäurefragments in Kombination mit einer leichten Modifikation des Alkoholfragments die Synthese ebenfalls für das 24-gliedrige Makrolakton verwendet werden. Für eine mögliche Veresterung über die C23-Hydroxygruppe müsste lediglich anstelle der selektiven TBS-Schützung des Allylalkohols eine Acetalisierung des *anti*-Diols **136** durchgeführt und der sekundäre TBS-Ether im Anschluss zu dem Alkohol **140** gespalten werden (Schema 59).



Schema 59: Mögliche Anpassung des C17-C30-Fragments für die Totalsynthese von Dolabelid C (5).

Weiterhin eröffnet die Totalsynthese die Möglichkeit, verschiedene Derivate des Naturstoffs für die Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu synthetisieren. Durch die bei der globalen Entschützung aufgetretene Acetatwanderung wurde bereits ein Derivat von Dolabelid B (4) in Form des Regioisomers **164** erhalten, das neben den beiden Dehydro-Naturstoffderivaten **158** und **159** in Hinblick auf eine mögliche erhöhte biologische Aktivität untersucht werden könnte. Dass Dehydro-Derivate durchaus verbesserte Eigenschaften als die Naturstoffe selbst aufweisen können, zeigen die 2003 von *Danishefsky et al.* veröffentlichten Studien zu 12,13-Desoxyepothilon B (**167**).<sup>[100]</sup> Hier besaß das (*E*)-9,10-Dehydro-Derivat (**168**) neben einer deutlich erhöhten in vitro Aktivität auch eine verbesserte metabolische Stabilität sowie in vivo eine stärker inhibierende Wirkung auf das Wachstum von menschlichen Tumoren, die in Nacktmäuse implantiert wurden (Schema 60).



167: 12,13-Desoxyepothilon B

**168**: (*E*)-9,10-Dehydro-12,13-Desoxyepothilon B

Schema 60: Einfluss der C9,C10-Doppelbindung auf die Eigenschaften und die biologische Aktivität von 12,13-Desoxyepothilon B (167).<sup>[101]</sup>

Weitere denkbare Modifikationen des Naturstoffs wären die Substitution der *n*-Propyl-Seitenkette gegen verschiedene Alkylreste sowie der Austausch des Esters gegen ein Amid für eine mögliche Erhöhung der metabolischen Stabilität (Abbildung 32).



Dolabelid B (4):  $R^1 = Ac$ ,  $R^2 = H$ 

Abbildung 32: Mögliche Derivatisierungen von Dolabelid B (4).
# **5** Experimenteller Teil

# 5.1 Vorbemerkungen

Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Alfa-Aesar, Carbolution, Fluka, Sigma-Aldrich und TCI bezogen und, falls nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Lösungsmittel technischer Reinheit wurden vor der Verwendung am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck destilliert. Trockene Lösungsmittel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, THF, Toluol) wurden einem Lösungsmittelreinigungssystem der Firma M-BRAUN (Typ SPS-800) entnommen, das mit Argon als Inertgas, aktivierten Aluminiumoxid-Säulen und Lösungsmitteln der Firma Fischer Scientific (HPLC Reinheit) betrieben wird. Diisopropylamin, 1,2-Dimethoxyethan, Pyridin und Triethylamin wurden unmittelbar vor dem Gebrauch von CaH<sub>2</sub> destilliert und unter Argon gelagert. Cyclohexen wurde über LiAlH<sub>4</sub> getrocknet, unmittelbar vor dem Gebrauch destilliert und unter Argon gelagert. Acrolein wurde über CuSO<sub>4</sub> getrocknet, unmittelbar vor dem Gebrauch unter Normaldruck bei 55 °C destilliert und bis zur Verwendung bei 0 °C unter Argon gelagert. Et<sub>2</sub>O, *n*-Hexan und Methanol und wurden von der Firma Acros in Septumflaschen (< 0.005% H<sub>2</sub>O, über Molsieb gelagert) bezogen. Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Zugabe von flüssigen Reaktanden erfolgte über Septen unter Verwendung von Einmalspritzen oder Doppelnadeln, während Feststoffe unter leichtem Argon-Gegenstrom zugegeben wurden.

# Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte erfolgte über Kieselgel 60 (230-400 mesh, 0.040-0.063 nm Porendurchmesser) der Firma *Macherey-Nagel* in Glassäulen unter leichtem Überdruck. Die verwendeten Eluentengemische sind jeweils angegeben

# Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) der Firmen *Merck* und *Macherey-Nagel* verwendet, wobei die verwendeten Eluentengemische jeweils angegeben sind. Die Substanzen wurden zunächst durch UV-Detektion ( $\lambda$  = 254 nm) und anschließend durch Anfärben mit alkoholischer Anisaldehyd-Lösung (450 mL EtOH, 25.0 mL Anisaldehyd, 25.0 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 8.00 mL AcOH) oder Kaliumpermanganat-Lösung (2.50 g

KMnO<sub>4</sub>, 10.0 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2.50 mL wässrige NaOH (5%), 150 mL H<sub>2</sub>O) und leichtes Erhitzen sichtbar gemacht.

# NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mit Spektrometern der Firma *Bruker*, Typen DPX300 (300 MHz), DRX400 (400 MHz) oder DRX500 (500 MHz), AVANCEIII500 (500 MHz) und AVANCEIII700 (700 MHz) sowie der Firma *Joel*, Typen ECX 400 (400 MHz) und ECP 500 (500 MHz) bei Raumtemperatur gemessen, wobei die <sup>13</sup>C NMR Spektren <sup>1</sup>H-breitbandentkoppelt aufgenommen wurden. Sofern nicht anders angegeben, bezieht sich die Angabe im <sup>13</sup>C-NMR auf ein Kohlenstoffatom. Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist in ppm (parts per million) angegeben und die Referenzierung erfolgte über die Restprotonen der deuterierten Lösungsmittel (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  (<sup>1</sup>H-NMR) = 7.27 ppm und  $\delta$  (<sup>13</sup>C-NMR) = 77.00 ppm; CD<sub>3</sub>OD:  $\delta$  (<sup>1</sup>H-NMR) = 4.87 ppm und  $\delta$  (<sup>13</sup>C-NMR) = 49.15 ppm; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>:  $\delta$  (<sup>1</sup>H-NMR) = 7.16 ppm und  $\delta$  (<sup>13</sup>C-NMR) = 128.39 ppm; C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N:  $\delta$  (<sup>1</sup>H-NMR) = 8.70 ppm und  $\delta$  (<sup>13</sup>C-NMR) = 123.50 ppm). Die Multiplizitäten der <sup>1</sup>H-Signale wurden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplett, br = breites Signal, dd = Dublett-von-Dublett, dt = Dublett von Triplett, ddt = Dublett von Dublett von Triplett, usw. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch zweidimensionale COSY-, HMQC-und HMBC-Experimente. Für die Prozessierung der Spektren wurde das Programm ACD/SpecManager 12.0 verwendet.

# FT-IR-Spektroskopie

FT-IR-Spektren wurden mit einem IR-Spektrometer der Firma *Nicolet*, Typ Impact 400 D, im Wellenlängenbereich von 400-4000 cm<sup>-1</sup> aufgenommen, wobei flüssige Substanzen zwischen KBr-Platten und Feststoffe als KBr-Pressling vermessen wurden. FT-IR-Spektren von Reinsubstanzen wurden an einem IR-Spektrometer der Firma *Jasco*, Typ FT/IR-4100, mit Diamant-kristall aufgenommen.

## Polarimetrie

Die Bestimmung der Drehwerte erfolgte an Polarimetern der Firma *Perkin Elmer*, Typ 341, sowie der Firma *Jasco*, Typ P2000, und der Firma *IBZ Messtechnik*, Typ Polar LµP. Die Messung erfolgte in einer Küvette (I = 20 cm, d = 1 dm) bei einer Wellenlänge von  $\lambda$  = 589 nm (Na-D-

Linie). Die Temperatur, das verwendete Lösungsmittel sowie die Konzentration der Probenlösung (g/100 mL) sind jeweils angegeben.

# Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS-ESI)

Die hochaufgelösten Massenspektren (HRMS-ESI) wurden an einem gekoppelten System der Firma *Thermo Electron*, bestehend aus LTQ Orbitrap Massenspektrometer und Accela HPLC-System (HPLC-Säule: Hypersil GOLD, Länge 50 mm, Innendurchmesser 1 mm, 1.9 µm Partikelgröße) nach Elektronensprayionisation (ESI) aufgenommen. Die Wellenlängen-Detektion erfolgte in einem Bereich von 200-600 nm und die Detektion der Massen in einem Bereich von 150-2000 *m/z*. Weiterhin wurden hochaufgelöste Massen mit einem *Agilent* 6210 ESI-TOF gemessen, wobei die Flussrate 4 µL/min betrug und die Sprayspannung 4 kV. Das Desolvatisierungsgas wurde auf 15 psi (1 bar) gesetzt und alle anderen Parameter für eine maximale Abundanz des jeweiligen [M+H]<sup>+</sup> optimiert. Ebenfalls verwendet wurde ein Ionspec QFT-7 der Firma *Varian Inc.* (jetzt *Agilent Technologies*), ausgestattet mit einem 7 T supraleitenden Magneten und einer Micromass Z-Spray ESI-Quelle der Firma *Waters Co*. Die Solvensflussrate betrug 4 µL/min und die Sprayspannung wurde auf 3.8 kV gesetzt. Alle anderen Parameter wurden auf eine maximale Abundanz des jeweiligen [M+H]<sup>+</sup> bzw. [M+Cat]<sup>+</sup> optimiert.

# Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS-EI)

Die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren mittels Elektronenstoßionisation (EI) erfolgte an einem Gerät der Firma *Varian MAT*, Typ MAT 711, mit einer Elektronenenergie von 80 eV.

# Hochaufgelöste Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die HPLC-Analysen wurden mit einer Anlage der Firma *Agilent Technologies*, Typ 1200, mit einem Diodenarray-Detektor (DAD) durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden von der Firma *Fischer Scientific* in HPLC-Reinheit bezogen. Für die Trennung der Tetraole **156** und **157** sowie für die Reinigung der Makrolaktone **158** und **159** wurde ein Modulsystem der Firma *Knauer* mit UV- und RI-Detektor verwendet. Die verwendeten Säulen und Trennbedingungen sind jeweils angegeben.

## Gaschromatographie

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels Gaschromatographie erfolgte an einem Gerät der Firma *Agilent Technologies*, Typ GC6850, unter der Verwendung eines Flammenionisationsdetektors und Helium als Trägergas. Die verwendeten Säulen und Trennbedingungen sind jeweils angegeben.

## 5.2 Experimentelle Vorschriften

### 5.2.1 Vorschriften zur Synthese des Epoxids 30

## Aldehyd 40



Eine Lösung von Geranylacetat (**29**, 20.0 g, 102 mmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 mL) wurde bei 0 °C portionsweise mit *m*-CPBA (70% in H<sub>2</sub>O, 27.6 g, 112 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und die Reaktionslösung für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (3 M, 200 mL) beendet und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (400 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (400 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wobei Epoxygeranylacetat (**38**, 22.3 g) als farbloses Öl zurückblieb. Ein Teil des Rohprodukts (19.8 g, 90.8 mmol, 1.00 Äq.) wurde anschließend mit Kupferiodid (3.47 g, 18.2 mmol, 0.20 Äq.) in THF/DMS (20:1, 454 mL) gelöst und bei -30 °C über 3 h Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF, 127 mL, 127 mmol, 1.40 Äq.) zugetropft. Nach 2 h wurde eine weitere Portion Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF, 22.7 mL, 22.7 mmol, 0.25 Äq.) zugegeben und die Reaktion nach 30 min durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (300 mL) beendet. Nach Verdünnen mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) und H<sub>2</sub>O (100 mL) wurde die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (400 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine kurze Filtration über Kieselgel lieferte nach Entfernen des Lösungsmittels das 1,4-Dien **39** (17.1 g) als orangefarbiges Öl. Das Rohprodukt (16.7 g, 89.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF/H<sub>2</sub>O (2:1, 119 mL) gelöst, bei Raumtemperatur mit Natriumperiodat (47.7 g, 223 mmol, 2.50 Äq.) versetzt und die farblose Suspension für 17 h gerührt. Nach Verdünnen mit H<sub>2</sub>O (75.0 mL) und Et<sub>2</sub>O (50.0 mL) wurde der Feststoff über Celite abfiltriert. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 30:1) brachte den Aldehyd **40** (9.14 g, 66.1 mmol, 74% über drei Stufen) als gelbliches Öl hervor.

**R**<sub>f</sub> = 0.52 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 9.76 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H), 5.78 (ddt, *J*=16.9, 10.3, 6.2 Hz, 1 H), 5.23 - 5.16 (m, 1 H), 5.02 - 4.93 (m, 2 H), 2.74 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.57 - 2.50 (m, 2 H), 2.35 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 1.63 (s, 3 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 202.5, 136.9, 134.4, 122.5, 114.4, 42.1, 32.2, 31.7, 16.0; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3079, 2977, 2914, 2827, 2719, 1726, 1638, 1442, 1412, 1387, 995, 910, 542, 532, 432, 419, 401; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 139.1117, gefunden 139.1115.

## Nebenprodukt der Periodatspaltung: Keton 44



**44** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O 180.29

**R**<sub>f</sub> = 0.67 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 5.79 (ddt, *J*=16.9, 10.2, 6.4 Hz, 1 H), 5.17 (td, *J*=7.2, 1.4 Hz, 1 H), 5.01 (dq, *J*=17.2, 1.8 Hz, 1 H), 4.96 (dq, *J*=10.2, 1.6 Hz, 1 H), 2.75 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H), 2.65 - 2.54 (m, 3 H), 2.27 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 214.5, 137.1, 135.3, 121.8, 114.3, 40.9, 38.9, 33.4,

32.2, 18.2 (2 C), 16.1; IR (ṽ/cm<sup>-1</sup>): 2970, 2929, 2874, 1712, 1636, 1466, 1445, 1383, 1077, 994,
909; HRMS (ESI): m/z für C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NaO ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 203.1406, gefunden 203.1396.

#### Racemisches Epoxid rac-30



Zu einer Lösung des Aldehyds **40** (2.83 g, 20.4 mmol, 1.00 Äq.) und Diiodmethan (2.47 mL, 30.6 mmol, 1.50 Äq.) in THF (81.6 mL) wurde bei –78 °C über 2 h Methyllithium (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 25.5 mL, 40.8 mmol, 2.00 Äq.) zugetropft. Die zunächst farblose Reaktionslösung färbte sich dabei nach einiger Zeit gelb und schließlich orange, bevor sie sich zum Ende der Zugabe hin wieder komplett entfärbte. Nach weiteren 30 min Rühren bei –78 °C wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion nach weiteren 30 min durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50.0 mL) beendet. Nach Verdünnen mit H<sub>2</sub>O (20.0 mL) wurde die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 30.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 50:1) lieferte das racemische Epoxid *rac*-30 (784 mg, 5.15 mmol, 25%) sowie eine Mischfraktion aus dem Epoxid *rac*-30 (1.17 g, 7.69 mmol, 38%) und dem Nebenprodukt 48 (87.0 mg, 0.30 mmol, 3%) als farblose Öle. Eine vollständige säulenchromatographische Abtrennung und Isolierung des Dimers 48 erfolgte nach der Epoxidöffnung mit dem TBS-Dithian 51 (siehe S. 122).

**48**:  $\mathbf{R}_f = 0.57$  (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1); <sup>1</sup>**H**-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 5.88 - 5.74$  (m, 2 H), 5.26 - 5.15 (m, 2 H), 5.04 - 4.95 (m, 4 H), 4.95 - 4.92 (m, 1 H), 4.12 (dd, *J*=7.8, 6.1 Hz, 1 H),

4.09 - 4.00 (m, 1 H), 3.44 (dd, *J*=7.8, 7.1 Hz, 1 H), 2.78 - 2.72 (m, 4 H), 2.16 - 2.09 (m, 3 H), 2.07 - 1.98 (m, 1 H), 1.81 - 1.71 (m, 3 H), 1.62 (s, 6 H), 1.60 - 1.52 (m, 1 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 137.3, 137.2, 135.7, 135.5, 121.9, 121.5, 114.2, 114.1, 103.5, 75.6, 70.4, 35.6, 33.8, 32.7, 32.2 (2 C), 31.6, 16.0, 15.9; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 3076, 3005, 2976, 2929, 2858, 1637, 1445, 1411, 1383, 1138, 993, 909, 756, 666; **HRMS (EI)**: *m*/*z* für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> ([M<sup>-</sup>]<sup>+</sup>), berechnet 290.2240, gefunden 290.2262.

### (S)-Epoxid 30 und (R)-Diol 56



Das racemische Epoxid *rac-30* (1.62 g, 10.6 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (2.12 mL) gelöst und mit dem (*S,S*)-*Jacobsen*-Katalysator **55** (66.4 mg, 106 µmol, 0.01 Äq.) und Essigsäure (4.33 µL, 212 µmol, 0.02 Äq.) versetzt. Bei 0 °C wurde anschließend H<sub>2</sub>O (95.4 µL, 5.30 mmol, 0.50 Äq.) zugegeben und die rotbraune Lösung bei Raumtemperatur für 17 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 50:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  *n*-Pentan/EtOAc = 1:1) das Epoxid **30** (792 mg, 5.20 mmol, 49%, > 99% *ee*) als farbloses Öl sowie das Diol **56** (800 mg, 4.70 mmol, 44%, > 96% *ee*) als dunkelgrünes Öl.

**30**:  $\mathbf{R}_f = 0.50 (n-\text{Pentan/Et}_2\text{O} = 20:1)$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -0.62 (c \ 0.81, \text{CHCl}_3)$ ; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl}3, 400 MHz):  $\delta = 5.80 (\text{ddt}, J=16.8, 10.3, 6.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 5.27 - 5.19 (m, 1 \text{ H}), 5.07 - 4.91 (m, 2 \text{ H}), 2.94 - 2.90 (m, 1 \text{ H}), 2.83 - 2.71 (m, 3 \text{ H}), 2.48 (dd, J=5.0, 2.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 2.25 - 2.10 (m, 2 \text{ H}), 1.69 - 1.65 (m, 2 \text{ H}), 1.64 (s, 3 \text{ H}); ^{13}C-NMR (CDCl}3, 75 \text{ MHz}): \delta = 137.1, 135.3, 122.0, 114.2, 52.0, 47.1, 35.8, 23.2, 30.9, 15.9$ ; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3078, 3047, 2978, 2922, 1638, 1446, 1410, 1384, 1116, 994, 910, 837, 564, 513; **HRMS (ESI)**: m/z für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 153.1274, gefunden 153.1272. **56**:  $\mathbf{R}_f = 0.21$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +7.01$  (*c* 0.97, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 5.80$  (ddt, *J*=16.9, 10.3, 6.2 Hz, 1 H), 5.23 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.06 - 4.93 (m, 2 H), 3.73 (br s, 2 H), 3.49 (br s, 1 H), 2.76 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 2.35 (s, 1 H), 2.25 - 2.01 (m, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.60 - 1.53 (m, 2 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta = 137.2$ , 135.9, 122.0, 114.3, 71.9, 66.5, 35.6, 32.2 (2 C), 15.9; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3385, 3079, 2975, 2930, 1637, 1445, 1383, 1058, 994, 909, 871, 605, 527; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 171.1380, gefunden 171.1378.

#### Überführung des (R)-Diols 56 in das (S)-Epoxid 30



Eine Lösung des Diols **56** (800 mg, 4.70 mmol, 1.00 Äq.) und Pyridin (0.57 ml, 7.05 mmol, 1.50 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18.8 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit Pivaloylchlorid (0.69 ml, 5.64 mmol, 1.20 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Et<sub>2</sub>O (15.0 mL) verdünnt, die organische Phase mit wässriger HCl-Lösung (1 M, 15.0 mL), gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (15.0 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23.5 mL) gelöst, bei 0 °C mit Triethylamin (1.63 mL, 11.8 mmol, 2.50 Äq.), Mesylchlorid (0.73 mL, 9.40 mmol, 2.00 Äq.) und DMAP (29.3 mg, 0.24 mmol, 0.05 Äq.) versetzt und anschließend bei Raumtemperatur für 18 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10.0 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 5.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (31.3 mL) gelöst, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.42 g, 10.3 mmol, 2.20 Äq.) versetzt und bei

Raumtemperatur für 6 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20.0 mL) aufgenommen, mit Et<sub>2</sub>O (3 x 10.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 50:1) lieferte das Epoxid **30** (440 mg, 2.89 mmol, 61% über drei Stufen, 96% *ee*) als farbloses Öl. Für die Analytik von **30** siehe S. 103.

#### 5.2.2. Vorschriften zur Synthese des Epoxids 32

#### (S,S)-Myers-Auxiliar 58



Zu einer Lösung von (1*S*,2*S*)-Pseudoephedrin (**59**, 20.0 g, 121 mmol, 1.00 Äq.) in THF (235 mL) wurde bei Raumtemperatur Propionsäureanhydrid (16.6 mL, 130 mmol, 1.07 Äq.) in 1 mL-Portionen zugegeben und die farblose Lösung für 10 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (150 mL) neutralisiert und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 75.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das *Myers*-Auxiliar **58** (26.7 g, 121 mmol, > 99%) als farbloser Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

 $\mathbf{R}_{f}$  = 0.66 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +114 (*c* 0.88, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, Verhältnis der Rotamere = 3:1, Signale des Minderrotamers mit Sternchen gekennzeichnet): δ = 7.40 - 7.30 (m, 5 H), 7.29 - 7.23\* (m, 5 H), 4.61 - 4.53 (m, 1 H), 4.51 - 4.40 (m, 1 H), 4.35 (br s, 1 H), 4.04 - 3.95\* (m, 1 H), 2.91\* (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.57 - 2.45\* (m, 2 H), 2.43 - 2.23 (m, 2 H), 1.18 - 1.07 (m, 6 H), 0.97\* (d, *J*=6.9 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 176.1, 174.9\*, 142.5, 128.6\* (2 C), 128.3 (2 C), 127.6, 126.9\* (2 C), 126.4 (2 C), 76.6, 75.4\*, 58.2, 32.6\*, 27.5, 26.8\*, 26.7, 15.2\*, 14.4, 9.6\*, 9.1; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3381, 3086, 3038, 2973, 2935, 2876, 1611, 1458, 1378, 1231, 1123, 1075, 1062, 1025, 979, 761, 701, 646, 572, 495; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>13</sub>H<sub>20</sub> NO<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 222.1489, gefunden 222.1490.

#### **Homoallyliodid 60**



Triphenylphosphin (47.7 g, 182 mmol, 1.05 Äq.) und Imidazol (12.4 g, 182 mmol, 1.05 Äq.) wurden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (428 mL) gelöst, bei 0 °C portionsweise mit Iod (46.9 g, 182 mmol, 1.05 Äq.) versetzt und die orangefarbige Reaktionslösung für 15 min gerührt, bevor 3-Buten-1-ol (**169**, 12.5 g, 173 mmol, 1.00 Äq.) zugetropft wurde. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde der Reaktionsansatz für 16 h gerührt und anschließend ein Großteil des Lösungsmittels vorsichtig unter vermindertem Druck (750 mbar, 30 °C) entfernt. Triphenylphosphinoxid wurde mit einer eiskalten Mischung *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O (6:1, 50 mL) ausgefällt und über Celite abfiltriert. Das gelbe Filtrat wurde eingeengt und erneut über Kieselgel filtriert. Nach vorsichtigem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck (750 mbar, 30 °C) wurde das Homoallyliodid **60** (29.4 g, 161 mmol, 93%) als farblose Lösung (47 Gew.-% in *n*-Pentan) isoliert und ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt. Aufgrund der hohen Lichtempfindlichkeit des Produkts musste die gesamte Prozedur strikt unter Lichtausschluss durchgeführt werden.

**R**<sub>f</sub> = 0.99 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 5.85 - 5.69 (m, 1 H), 5.19 - 5.06 (m, 2 H), 3.19 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 2.68 - 2.60 (m, 2 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 136.8, 117.0, 37.7, 4.7; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3078, 3002, 2976, 2959, 2920, 1639, 1426, 1248, 1175, 991, 919, 658; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>I ([M]<sup>-</sup>), berechnet 181.9587, gefunden 181.9591.

Amid 61



Vorgetrocknetes LiCl (13.8 g, 325 mmol, 6.00 Äq.) wurde für 1 h im Hochvakuum auf 120 °C erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur Diisopropylamin (17.1 mL, 122 mmol, 2.25 Äq.) sowie THF (66.0 mL) zugegeben. Bei -78 °C wurde *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 46.8 mL, 117 mmol, 2.15 Äq.) langsam zugetropft und die Suspension bei 0 °C für 5 min gerührt. Bei -78 °C wurde daraufhin eine eiskalte Lösung des *Myers*-Auxiliars **58** (12.0 g, 54.2 mmol, 1.00 Äq.) in THF (163 mL) zugetropft und für 1 h bei -78 °C, für 15 min bei 0 °C und für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde bei 0 °C Homoallyliodid (**60**, 47 Gew.-% in *n*-Pentan, 31.4 mL, 89.9 mmol, 1.66 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) beendet und mit EtOAc (100 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Amid **61** (14.8 g, 53.8 mmol, 99%, *dr* > 25:1) wurde als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

**R**<sub>f</sub> = 0.53 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9:1); **[α]**<sub>D</sub><sup>20</sup> = +70.4 (*c* 0.79, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, Verhältnis der Rotamere = 4:1, Signale des Minderrotamers mit Sternchen gekennzeichnet):  $\delta$  = 7.42 - 7.29 (m, 5 H), 7.28 - 7.24\* (m, 5 H), 5.89 - 5.81\* (m, 1 H), 5.80 - 5.67 (m, 1 H), 5.07 - 4.99\* (m, 2 H), 4.98 - 4.89 (m, 2 H), 4.80 - 4.55 (m, 2 H), 4.45 (br s, 1 H), 4.10 - 4.03\* (m, 2 H), 2.91\* (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 2.67 - 2.59 (m, 1 H), 2.08 - 1.90 (m, 2 H), 1.81 - 1.72 (m, 1 H), 1.52 - 1.47\* (m, 1 H), 1.45 - 1.36 (m, 1 H), 1.13 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 1.08 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 1.02\* (d, *J*=6.8 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 178.7, 177.4\*, 142.5, 138.8\*, 138.2, 128.6\* (2 C), 128.2 (2 C), 127.4, 126.9\* (2 C), 126.2 (2 C), 114.9, 114.5\*, 76.3, 75.3\*, 57.8, 35.6, 35.1\*, 32.9, 31.5\*, 31.4, 27.0, 17.9\*, 17.3, 15.5\*, 14.3; IR (ṽ/cm<sup>-1</sup>): 3385, 3063, 3029, 2973, 2933, 2874, 1619, 1452, 1410, 1374, 1304, 1084, 1051, 1028, 910, 754, 702; HRMS (ESI): *m/z* für C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 276.1958, gefunden 276.1959.

Alkohol 62



*n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 37.6 mL, 93.9 mmol, 4.10 Äq.) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von Diisopropylamin (13.8 mL, 98.5 mmol, 4.30 Äq.) in THF (36.6 mL) zugetropft und die farblose Lösung für 10 min bei -78 °C und weitere 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde NH<sub>3</sub>·BH<sub>3</sub> (2.90 g, 93.9 mmol, 4.10 Äq.) bei 0 °C in einer Portion zugegeben und die Reaktionslösung für 45 min bei 0 °C und weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Zuletzt wurde eine Lösung des Amids **61** (6.31 g, 22.9 mmol, 1.00 Äq.) in THF (22.9 mL) zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion bei 0 °C durch Zugabe von wässriger HCl-Lösung (2 M, 250 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wässriger HCl-Lösung (1.5 M)/gesättigter wässriger NaCl-Lösung (1:1, 2 x 150 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt (700 mbar, 30 °C). Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1) lieferte den Alkohol **62** (2.59 g, 22.7 mmol, > 99%) als farblose Lösung (62 Gew.-% in *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O).

**R**<sub>f</sub> = 0.65 (*n*-Pentan/EtOAc = 2:1); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 5.82 (ddt, *J*=17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1 H), 5.02 (dq, *J*=17.1, 1.7 Hz, 1 H), 4.97 - 4.94 (m, 1 H), 3.56 - 3.50 (m, 1 H), 3.46 - 3.40 (m, 1 H), 2.20 - 1.99 (m, 2 H), 1.70 - 1.60 (m, 1 H), 1.57 - 1.47 (m, 1 H), 1.43 - 1.24 (m, 2 H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 138.9, 114.4, 68.2, 35.2, 32.3, 31.2, 16.4;

IR (ṽ/cm<sup>-1</sup>): 3334, 3077, 2956, 2923, 2874, 1641, 1455, 1416, 1380, 1038, 994, 909, 636, 518, 415, 403; HRMS (ESI): m/z für C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 115.1117, gefunden 115.1113.

*α*-chiraler Aldehyd 35



Eine Lösung des Alkohols **62** (70 Gew.-% in *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O, 758 mg, 6.64 mmol, 1.00 Äq.) in Acetonitril (33.2 mL) wurde bei Raumtemperatur mit [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]OTf (124 mg, 0.33 mmol, 0.05 Äq.), 2,2'-Bipyridin (51.9 mg, 0.33 mmol, 0.05 Äq.), TEMPO (51.9 mg, 0.33 mmol, 0.05 Äq.) und *N*-Methylimidazol (52.9  $\mu$ L, 0.66 mmol, 0.10 Äq.) versetzt und die rotbraune Lösung unter Sauerstoffatmosphäre gerührt. Nach 24 h wurde die dunkelgrüne Lösung mit H<sub>2</sub>O (70.0 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit *n*-Pentan (5 x 30.0 mL) extrahiert. Vorsichtiges Entfernen des Lösungsmittel unter vermindertem Druck (750 mbar, 30 °C) lieferte den Aldehyd **35** (725 mg, 6.46 mmol, 97%) als farblose Lösung (69 Gew.-% in *n*-Pentan). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

**R**<sub>f</sub> = 0.87 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 9.64 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 5.79 (ddt, *J*=17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1 H), 5.05 (dq, *J*=17.1, 1.7 Hz, 1 H), 5.02 - 4.98 (m, 1 H), 2.38 (qd, *J*=6.9, 1.8 Hz, 1 H), 2.18 - 2.06 (m, 2 H), 1.88 - 1.81 (m, 1 H), 1.51 - 1.42 (m, 1 H), 1.11 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 204.3, 136.9, 114.7, 44.9, 30.3, 28.8, 12.5; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3078, 2975, 2934, 2857, 2709, 1727, 1642, 1456, 995, 913; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 113.0961, gefunden 113.0957.

## Aufbau der Stereotriade an C2-C4

Variante 1: Organokatalytische Aldolreaktion

## $\beta$ -Hydroxyketon 71



Zu einer Lösung des Aldehyds **35** (94 Gew.-% in *n*-Pentan, 1.69 g, 15.1 mmol, 1.00 Äq.) und (*S*)-Prolin (**69**, 130 mg, 1.13 mmol, 7.50 Mol-%) in DMSO (7.55 mL) und H<sub>2</sub>O (0.54 mL, 30.2 mmol, 2.00 Äq.) wurde bei 6 °C eine Lösung von Propionaldehyd (**70**, 6.58 mL, 90.6 mmol, 6.00 Äq.) in DMSO (18.1 mL) über 6 Tage zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit EtOAc (15.0 mL) und H<sub>2</sub>O (15.0 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1  $\rightarrow$  5:1) wurde das Aldolprodukt **71** (1.07 g, 6.28 mmol, 42%, *dr* > 25:1) als farbloses Öl erhalten.

**R**<sub>f</sub> = 0.35 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1); **[α]**<sub>D</sub><sup>20</sup> = −33.7 (*c* 0.60, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 9.78 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 5.81 (ddt, *J*=17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1 H), 5.08 - 5.00 (m, 1 H), 4.97 (m, 1 H), 3.76 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 2.61 - 2.50 (m, 1 H), 2.26 (br s, 1 H), 2.19 - 2.03 (m, 2 H), 1.69 - 1.59 (m, 1 H), 1.58 - 1.50 (m, 1 H), 1.47 - 1.37 (m, 1 H), 1.09 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 0.90 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 206.1, 138.5, 114.7, 74.3, 49.6, 33.8, 32.8, 31.3, 12.3, 10.7; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3439, 3076, 2971, 2934, 2724, 1721, 1640, 1458, 1380, 1111, 981, 910; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 171.1380, gefunden 171.1378. Acetal 73



Eine Lösung des Aldolprodukts **71** (450 mg, 2.64 mmol, 1.00 Äq.) in EtOH (13.2 mL) wurde bei 0 °C mit Natriumborhydrid (200 mg, 5.28 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (10.0 mL) und H<sub>2</sub>O (10.0 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 2,2-Dimethoxypropan (13.2 mL) gelöst und nach Zugabe von PPTS (65.3 mg, 0.26 mmol, 0.10 Äq.) bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Anschließend wurde die milchige Reaktionslösung mit Et<sub>2</sub>O (10.0 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (15.0 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 5.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 50:1) wurde das Acetal **73** (453 mg, 2.13 mmol, 81% über zwei Stufen, *dr* = 98:2, > 99% *ee*) als farbloses Öl isoliert.

**R**<sub>f</sub> = 0.85 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1); **[α]**<sub>D</sub><sup>20</sup> = −31.4 (*c* 0.64, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 5.82 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1 H), 5.02 (dq, *J*=17.3, 1.7 Hz, 1 H), 4.98 - 4.92 (m, *J*=1.0, 1.0 Hz, 1 H), 3.69 (dd, *J*=11.3, 5.0 Hz, 1 H), 3.50 (t, *J*=11.2 Hz, 1 H), 3.44 (dd, *J*=10.2, 2.1 Hz, 1 H), 2.15 - 1.98 (m, 2 H), 1.91 - 1.78 (m, 1 H), 1.73 - 1.62 (m, 1 H), 1.52 - 1.38 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 0.87 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.70 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 139.2, 114.2, 98.0, 76.5, 66.4, 32.8, 32.6, 31.6, 30.8, 29.7, 19.0, 12.6, 12.3; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2924, 2853, 2363, 2334, 1740, 1694, 1677, 1646, 1550, 1515, 1464, 1427, 1393, 1062; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 213.1849, gefunden 213.1849.

## **Triisopropylsilylether 76**



Eine Lösung des Diols **85** (102 mg, 0.59 mmol, 1.00 Äq.) und Imidazol (82.0 mg, 1.20 mmol, 2.05 Äq.) in DMF (1.00 mL) wurde mit TIPS-Chlorid (130  $\mu$ L, 0.62 mmol, 1.05 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur für 22.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Et<sub>2</sub>O (1.00 mL) verdünnt, mit H<sub>2</sub>O (2.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1  $\rightarrow$  2:1) lieferte den Triisopropylsilylether **76** (36.0 mg, 0.11 mmol, 19%) als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.65 (*n*-Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:6); [**α**]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -26.6 (*c* 0.82, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 5.82 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1 H), 5.02 (dq, *J*=17.3, 1.7 Hz, 1 H), 4.96 - 4.90 (m, 1 H), 3.99 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 3.86 (dd, *J*=9.9, 3.9 Hz, 1 H), 3.69 (dd, *J*=9.7, 8.7 Hz, 1 H), 3.52 - 3.43 (m, 1 H), 2.20 - 2.02 (m, 2 H), 1.91 - 1.79 (m, 1 H), 1.65 - 1.50 (m, 2 H), 1.48 - 1.35 (m, 1 H), 1.16 - 1.06 (m, 21 H), 0.90 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.77 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 139.2, 114.2, 79.4, 70.1, 37.3, 34.6, 33.1, 31.6, 17.9 (6 C), 13.2, 12.2, 11.7 (3 C). **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3506, 3076, 2942, 2867, 1641, 1463, 1416, 1384, 1247, 1086, 1065, 1014, 995, 908, 882, 787, 683, 660; die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturangaben.<sup>[47]</sup> Variante 2: Auxiliarbasierte Aldolreaktion

# (15,2R)-2-((N-Benzyl-2,4,6-trimethylphenyl)sulfonamido)-1-phenylpropylpropionat (79)



Für die experimentellen Vorschriften und die analytischen Daten siehe S. 139-141 (Verbindungen *ent-81, ent-82* und *ent-79*). **81** wurde abweichend von der Versuchsvorschrift für *ent-81* nicht säulenchromatographisch gereinigt, sondern in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und durch Zugabe von *n*-Hexan kristallisiert.

## Dicyclohexylbortriflat (170)



Cyclohexen (171, 2.28 g, 27.7 mmol, 2.10 Äq.) wurde in Et<sub>2</sub>O (8.39 mL) gelöst und bei 0 °C der Boran-DMS-Komplex (1.25 mL, 13.2 mmol, 1.00 Äq.) tropfenweise zugegeben, wobei sich nach einigen Minuten ein farbloser Feststoff bildete. Die Suspension wurde für 3 h bei 0 °C gerührt und anschließend für 30 min ohne Rühren stehen gelassen, sodass sich der Feststoff absetzten und der Großteil des Lösungsmittel mit einer Spritze abgenommen werden konnte. Das restliche Lösungsmittel wurde langsam über eine Kühlfalle am Hochvakuum entfernt. Der farblose Feststoff Dicyclohexylboran (172) wurde in *n*-Hexan (8.39 mL) gelöst und bei Raumtemperatur Trifluormethansulfonsäure (1.16 mL, 13.2 mmol, 1.00 Äq.) langsam zugetropft, wobei der gesamte Feststoff in Lösung ging. Die gelbe Lösung wurde für 1 h weiter bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 1 h ohne Rühren stehen gelassen, sodass sich entstandener rötlicher Feststoff am Boden absetzten konnte. Der klare gelbe Überstand wurde in einen Schlenkkolben überführt und für 18 h unter Argon im Eisfach gelagert, wobei sich farblose bis blass gelbliche Kristalle bildeten. Die Mutterlauge wurde über eine Spritze abgenommen und die Kristalle des Dicyclohexylbortriflats (170) am Hochvakuum getrocknet (3.00 g, 9.20 mmol, 70%). Es wurde eine Stammlösung (1 M) in n-Hexan (9.20 mL) angesetzt, die sofort verwendet wurde. Die gesamte Prozedur musste strikt unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt werden.

## $\beta$ -Hydroxyester 83



Das Auxiliar **79** (1.25 mg, 2.60 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13.0 mL) gelöst, mit Triethylamin (0.87 mL, 6.24 mmol, 2.40 Äq.) versetzt und bei −78 °C Dicyclohexylbortriflat (**161**, 1 M in *n*-Hexan, 5.72 mmol, 2.20 Äq.) langsam zugetropft. Nach 2 h wurde der Aldehyd **35** (462 mg, 4.12 mmol, 1.58 Äq.) zu der Enolatlösung zugetropft und der Reaktionsansatz nach weiteren 40 min Rühren mit pH7-Pufferlösung (4.30 mL) und MeOH (21.6 mL) verdünnt. Bei 0 °C wurde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% in H<sub>2</sub>O, 2.20 mL) langsam zugegeben und die klare Lösung für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Großteil des Lösungsmittels wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (2:1, 30.0 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H<sub>2</sub>O (2 x 25.0 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1 → 5:1 → 2:1) wurde das Aldolprodukt **83** (1.20 g, 2.03 mmol, 78%) diastereomerenrein als farbloser amorpher Feststoff erhalten.

**R**<sub>f</sub> = 0.33 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1); [**α**]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -18.3 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 7.36 - 7.15 (m, 8 H), 6.88 (s, 2 H), 6.85 (d, *J*=6.5 Hz, 2 H), 5.82 (d, *J*=4.1 Hz, 1 H), 5.77 (dd, *J*=17.0, 10.2 Hz, 1 H), 5.00 (dd, *J*=17.0, 1.7 Hz, 1 H), 4.93 (d, *J*=10.2 Hz, 1 H), 4.78 (d, *J*=16.7 Hz, 1 H), 4.56 (d, *J*=16.7 Hz, 1 H), 4.13 - 4.05 (m, 1 H), 3.65 - 3.60 (m, 1 H), 2.65 - 2.54 (m, 1 H), 2.49 (s, 6 H), 2.38 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.14 - 2.00 (m, 2 H), 1.61 - 1.56 (m, 1 H), 1.54 - 1.46 (m, 1 H), 1.42 - 1.34 (m, 1 H), 1.15 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.05 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.88 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 175.1, 142.5, 140.2 (2 C), 138.6 (2 C), 138.2, 133.3, 132.1 (2 C), 128.4 (2 C), 128.3 (2 C), 127.9, 127.6 (2 C), 127.2, 125.8 (2 C), 114.6, 78.2, 75.1, 56.7, 48.2, 43.4, 33.6, 33.0, 31.3, 22.9 (2 C), 20.9, 13.9, 13.4, 12.2; IR (ṽ/cm<sup>-1</sup>): 3544, 3064, 3031, 2975, 2938, 2881, 2857, 1740, 1639, 1604, 1496, 1455, 1403, 1381, 1323, 1273, 1250, 1205, 1152, 1125, 1074, 1056, 1031, 1012, 985, 930, 910, 857, 754, 730, 714; HRMS (ESI): m/z für C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>NNaO<sub>3</sub>S ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 614.2910, gefunden 614.2901.

Diol 85



Eine Lösung des Aldolprodukts **83** (663 mg, 1.12 mmol, 1.00 Äq.) in THF (11.2 mL) wurde bei 0 °C mit Lithiumaluminiumhydrid (102 mg, 2.69 mmol, 2.40 Äq.) versetzt und anschließend bei Raumtemperatur gerührt. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10.0 mL) beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$ 1:1) wurde das Diol **85** (167 mg, 0.97 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten und die Auxiliarvorstufe **82** (384 mg, 0.91 mmol, 81%) als farbloser Feststoff zurückgewonnen.

**85**: **R**<sub>f</sub> = 0.07 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1); [**α**]<sub>D</sub><sup>28</sup> = -19.3 (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 5.81 (ddt, *J*=17.1, 10.3, 6.7 Hz, 1 H), 5.03 (dq, *J*=17.1, 1.7 Hz, 1 H), 4.96 (ddt, *J*=10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1 H), 3.78 - 3.70 (m, 1 H), 3.69 - 3.62 (m, 1 H), 3.49 (dd, *J*=8.9, 2.7 Hz, 1 H), 3.08 (br s, 1 H), 2.68 (br s, 1 H), 2.20 - 2.02 (m, 2 H), 1.92 - 1.78 (m, 1 H), 1.72 - 1.61 (m, 1 H), 1.54 - 1.30 (m, 2 H), 0.89 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 0.80 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 138.7, 114.6, 80.0, 68.8, 37.4, 34.4, 33.1, 31.4, 13.5, 12.1; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3357, 3077, 2964, 2929, 2878, 1640, 1457, 1438, 1417, 1381, 1353, 1288, 1218, 1128, 1107, 1066, 1027, 977, 940, 908, 765; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 195.1355, gefunden 195.1361.

### Epoxid 32

Methode 1: Diastereoselektive Epoxidierung nach Berkessel et al.:<sup>[55]</sup>



Der Ligand **89** (6.60 mg, 10.0 µmol, 0.02 Äq.) wurde zu einer Lösung von Ti(OiPr)<sub>4</sub> (3.00 µL, 10.0 µmol, 0.02 Äq.) in wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.50 mL) gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur unter Argon wurden sämtliche flüchtigen Bestandteile bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt. Das Alken **73** (106 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Dichlorethan (100 µL) gelöst, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% in H<sub>2</sub>O, 76.5 µL, 0.75 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 100 h gerührt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*c*-Hexan/EtOAc = 10:1) lieferte das Epoxid **32** (92.6 mg, 0.41 mmol, 82%, *dr* = 15:1) als blass gelbes Öl. Im Gramm-Maßstab (1.63 g, 7.68 mmol Alken) wurde das gewünschte Epoxid mit einer Ausbeute von 80% und einem Diastereomerenverhältnis von 15:1 erhalten. Die Versuche wurden durchgeführt von Qifang Wang aus der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Albrecht Berkessel an der Universität zu Köln. Für die Analytik von **32** siehe S. 119.



Methode 2: Epoxidierung mit *m*-CPBA und anschließende HKR nach *Jacobsen*:

Eine Lösung des Alkens **73** (253 mg, 1.19 mmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.95 mL) wurde bei 0 °C mit *m*-CPBA (65% in H<sub>2</sub>O, 380 mg, 1.43 mmol, 1.20 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 h wurde erneut *m*-CPBA (65% in H<sub>2</sub>O, 380 mg, 1.43 mmol, 1.20 Äq.) zugesetzt und die Reaktion nach 4 h durch Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (3 M, 5.00 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 3.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (7.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1) konnte das Epoxid **86** (236 mg, 1.03 mmol, 87%, *dr* = 1:1) als farbloses Öl erhalten werden.



Das Epoxid **86** (350 mg, 1.53 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (306  $\mu$ L) gelöst und mit dem (*S*,*S*)-*Jacobsen*-Katalysator **55** (9.06 mg, 0.02 mmol, 0.01 Äq.) und Essigsäure (1.75  $\mu$ L, 0.03 mmol, 0.02 Äq.) versetzt. Bei 0 °C wurde anschließend H<sub>2</sub>O (15.2  $\mu$ L, 0.84 mmol, 0.55 Äq.) zugeben und die rotbraune Lösung bei Raumtemperatur für 17 h gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte säulenchromatographische Reinigung  $(SiO_2, n-Pentan/Et_2O = 50:1 \rightarrow 20:1 \rightarrow 1:1)$  das Epoxid **32** (152 mg, 666 µmol, 44%, *dr* > 99:1) als gelbes Öl sowie das Diol **173** (171 mg, 694 µmol, 45%, *dr* > 99:1) als dunkelgrünes Öl.

**32**:  $\mathbf{R}_f = 0.30$  (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1);  $[\alpha]_D{}^{20} = -33.2$  (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 3.69$  (dd, *J*=11.5, 5.0 Hz, 1 H), 3.49 (t, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.43 (dd, *J*=10.1, 2.1 Hz, 1 H), 2.94 - 2.86 (m, 1 H), 2.75 (t, *J*=4.6 Hz, 1 H), 2.47 (dd, *J*=5.2, 2.9 Hz, 1 H), 1.90 - 1.78 (m, 1 H), 1.71 - 1.62 (m, 1 H), 1.60 - 1.49 (m, 3 H), 1.47 - 1.38 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 0.88 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.70 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta = 98.0$ , 76.9, 66.3, 52.5, 47.1, 33.2, 30.8, 30.5, 29.9, 29.7, 19.0, 12.4, 12.3; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3042, 2990, 2967, 2937, 2877, 2858, 1459, 1384, 1367, 1267, 1236, 1199, 1172, 1060, 1008, 867; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 229.1798, gefunden 229.1799.

**171**:  $\mathbf{R}_f = 0.15$  (*n*-Pentan/EtOAc = 1:2);  $[\alpha]_D{}^{20} = -23.0$  (*c* 0.81, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 3.71 - 3.67$  (m, 3 H), 3.54 - 3.39 (m, 3 H), 2.24 (br s, 1 H), 2.06 (br s, 1 H), 1.90 - 1.78 (m, 1 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.52 - 1.41 (m, 4 H), 1.40 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 0.88 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.70 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 98.0$ , 76.7, 72.4, 66.7, 66.3, 33.4, 31.0, 30.7, 29.6, 29.4, 19.0, 12.7, 12.3; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3406, 2937, 2875, 1459, 1383, 1266, 1235, 1199, 1168, 1146, 1119, 1059, 1006, 956, 931, 867, 763, 667, 521; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 247.1904, gefunden 247.1906.

Methode 3: Asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless



Der AD-Mix- $\alpha$  (336 mg) wurde bei Raumtemperatur in *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1, 2.40 mL) gelöst. Nachdem beide Phasen klar waren, wurde bei 0 °C das Alken **73** (50.0 mg, 235 µmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die Reaktion nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur durch Zugabe von Natriumsulfit (360 mg, 2.86 mmol, 12.0 Äq.) beendet. Nach weiteren 60 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 2.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  *n*-Pentan/EtOAc = 1:1) lieferte das Diol **87** (52.0 mg, 221 µmol, 90%, *dr* = 4:1) als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.15 (*n*-Pentan/EtOAc = 1:2); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 3.73 - 3.61 (m, 3 H), 3.52 - 3.39 (m, 3 H), 2.48 (br s, 2 H), 1.89 - 1.78 (m, 1 H), 1.67 - 1.60 (m, 1 H), 1.56 - 1.41 (m, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.33 - 1.24 (m, 1 H), 0.87 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.69 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, Signale des Minderdiastereomers mit Sternchen gekennzeichnet):  $\delta$  = 98.0, 76.8, 72.6, 72.5\*, 66.7, 66.3, 33.5, 31.1, 31.0\*, 30.7, 29.6, 29.5, 29.4\*, 19.1, 12.7\*, 12.6, 12.3.



Eine Lösung des Diols **87** (dr = 4:1, 52.7 mg, 0.21 mmol, 1.00 Äq.) in THF (5.25 mL) wurde bei 0 °C mit NaH (60% in Mineralöl, 25.2 mg, 0.63 mmol, 3.00 Äq.) und 15 min später mit 1-(2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonyl)imidazol (**88**, 73.9 mg, 0.22 mmol, 1.05 Äq.) versetzt. Nach weiteren 15 min wurde erneut NaH (60% in Mineralöl, 25.2 mg, 0.63 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und der Reaktionsansatz für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3.00 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 2.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 50:1  $\rightarrow$  20:1) brachte das Epoxid **32** (dr = 4:1, 33.4 mg, 0.14 mmol, 67%) als farbloses Öl hervor. Für die Analytik von **32** siehe S. 119.

## All-syn-Diastereomer 75



Das Epoxid **74** (79.0 mg, 346 µmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (70.0 µL) gelöst und der (*S*,*S*)-*Jacobsen*-Katalysator **55** (2.11 mg, 3.50 µmol, 0.01 Äq.) und Essigsäure (0.40 µL, 7.00 µmol, 0.02 Äq.) zugegeben. Bei 0 °C wurde anschließend H<sub>2</sub>O (3.42 µL, 0.19 mmol, 0.55 Äq.) zugeben und die rotbraune Lösung bei Raumtemperatur für 17 h gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 50:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  1:1) das Epoxid **75** (23.2 mg, 102 µmol, 29%, *dr* > 99%) als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.20 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1);  $[α]_D^{25}$  = +1.55 (*c* 1.16, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 4.06 (dd, *J*=11.6, 2.9 Hz, 1 H), 3.60 (dd, *J*=11.6, 1.7 Hz, 1 H), 3.48 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1 H), 2.92 - 2.87 (m, 1 H), 2.75 (t, *J*=4.4 Hz, 1 H), 2.47 (dd, *J*=5.0, 2.7 Hz, 1 H), 1.71 - 1.50 (m, 4 H), 1.50 - 1.42 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.06 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 1.04 - 0.99 (m, 1 H), 0.93 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 98.6, 76.0, 67.1, 52.5, 46.9, 34.1, 29.9, 29.7 (2 C), 27.3, 19.0, 15.6, 10.6; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 3045, 2989, 2964, 2936, 2862, 1462, 1379, 1366, 1271, 1245, 1197, 1176, 1101, 1008, 960, 841; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 251.1617, gefunden 251.1627.

#### 5.2.3 Vorschriften zur Synthese der Carbonsäure 33

### **Alkyliertes Dithian 52**



Zu einer Lösung von TBS-Dithian **51** (863 mg, 3.68 mmol, 1.60 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (18.4 mL) wurde bei 0 °C *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 1.62 mL, 4.05 mmol, 1.76 Äq.) langsam zugetropft und die farblose Lösung für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Bei –60 °C wurde anschließend eine Lösung des Epoxids **30** (350 mg, 2.30 mmol, 1.00 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (11.5 mL) zugeben und für 2 h bei –45 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (15.0 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 5.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1) wurde das alkylierte Dithian **52** (804 mg, 2.08 mmol, 90%) als farbloses Öl isoliert.

**R**<sub>f</sub> = 0.31 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1); **[α]**<sub>D</sub><sup>20</sup> = +8.05 (*c* 1.59, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 5.81 (ddt, *J*=17.0, 10.3, 6.3 Hz, 1 H), 5.23 (td, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1 H), 5.02 (dq, *J*=17.2, 1.9 Hz, 1 H), 4.95 (dq, *J*=10.1, 1.7 Hz, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.05 - 3.96 (m, 1 H), 3.28 - 3.13 (m, 2 H), 2.85 - 2.73 (m, 3 H), 2.53 - 2.41 (m, 2 H), 2.25 (d, *J*=15.3 Hz, 1 H), 2.21 - 2.03 (m, 3 H), 1.98 - 1.85 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.62 - 1.45 (m, 2 H), 1.04 (s, 9 H), 0.33 (s, 3 H), 0.22 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  = 137.3, 136.1, 121.8, 114.2, 69.9, 43.8, 39.6, 36.2, 35.2, 32.4, 28.4 (3 C), 24.4, 24.0, 23.4, 19.8, 16.0, -4.9, -5.7; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3441, 3076, 2931, 2857, 1637, 1471, 1464, 1440, 1414, 1392, 1363, 1300, 1252, 1093, 1054, 993, 909, 835, 821, 779, 759, 691, 671; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>OS<sub>2</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 387.2206, gefunden 387.2218.

## **Thioketal 34**

Methode 1: Linchpinkupplung einstufig, Kupplung der Epoxide 30 und 32



Das TBS-Dithian **51** (67.1 mg, 286 µmol, 1.30 Äq.) wurde in THF (1.43 mL) gelöst und bei 0 °C *n*-BuLi (1.5 M in Hexan, 0.21 mL, 308 µmol, 1.40 Äq.) langsam zugetropft. Die gelbe Lösung wurde für 20 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor bei -50 °C eine Lösung des Epoxids **30** (40.2 mg, 264 µmol, 1.20 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (1.30 mL) zugeben und die Reaktionslösung für 1 h bei -45 °C gerührt wurde. Bei -78 °C wurde schließlich eine Lösung des Epoxids **32** (50.2 mg, 220 µmol, 1.00 Äq.) in THF/DME (10:1, 1.10 mL) zugetropft und die Reaktionslösung über 5 h auf 0 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 2.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1) lieferte das Thioketal **34** (58.8 mg, 95.6 µmol, 43%) als farbloses ÖI.

**R**<sub>f</sub> = 0.15 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1); **[α]**<sub>D</sub><sup>25</sup> = +7.81 (*c* 1.37, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 5.85 - 5.74$  (m, 1 H), 5.21 - 5.16 (m, 1 H), 5.05 - 4.93 (m, 2 H), 4.23 - 4.14 (m, 1 H), 3.99 - 3.90 (m, 2 H), 3.68 (dd, *J*=11.3, 5.0 Hz, 1 H), 3.52 - 3.41 (m, 2 H), 2.84 - 2.72 (m, 6 H), 2.38 - 2.32 (m, 1 H), 2.29 - 2.23 (m, 1 H), 2.19 - 1.63 (m, 10 H), 1.62 (s, 3 H), 1.53 - 1.34 (m, 4 H), 1.40 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.87 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.69 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.14 (s, 3 H), 0.17 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 137.2, 135.9, 121.7, 114.2, 98.0, 76.7, 70.6, 67.8, 66.4, 51.7, 46.1, 43.4, 37.2, 36.5, 34.6, 33.3, 32.2, 30.8, 29.7, 29.3, 26.3, 26.2 (3C), 26.1, 25.1, 19.1, 18.1, 16.1, 12.6, 12.4, -3.3, -4.3; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3457, 2928, 2856, 1635, 1462, 1383, 1256, 1198, 1117, 1090, 1060, 1005, 908, 836, 776; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>33</sub>H<sub>63</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 615.3932, gefunden 615.3929.

Methode 2: Linchpinkupplung zweistufig, Kupplung des alkylierten Dithians **52** mit dem Epoxid **32** 



Das alkylierte Dithian **52** (333 mg, 854 µmol, 1.30 Äq.) wurde in Et<sub>2</sub>O (4.27 mL) gelöst und bei -78 °C *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 0.38 mL, 1.43 Äq.) langsam zugetropft. Die farblose Lösung wurde für 35 min bei -78 °C gerührt und anschließend eine Lösung des Epoxids **32** (150 mg, 657 µmol, 1.00 Äq.) in THF/DME (7:1, 3.29 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über 1 h auf 0 °C erwärmt, für 1.5 h bei 0 °C und schließlich für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (4.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 2.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  2:1) lieferte das diastereomerenreine Kupplungsprodukt **34** (304 mg, 494 µmol, 75%) sowie eine Mischfraktion der Diastereomere (76.2 mg, 119 µmol, 18%, *dr* = 2:1 für das gewünschte Diastereomer), womit eine Gesamtausbeute von **34** siehe S. 123.

## $\beta$ -Hydroxyketon 95



Bis(trifluoracetoxy)iodbenzol (292 mg, 680 µmol, 1.50 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Suspension des Thioketals **34** (279 mg, 453 µmol, 1.00 Äq.) und CaCO<sub>3</sub> (68.1 mg, 280 µmol, 1.50 Äq.) in MeOH/H<sub>2</sub>O (9:1, 6.48 mL) gegeben und nach 5 min auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde nach 1.5 h durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5.00 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 5.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$  2:1) wurde das  $\beta$ -Hydroxyketon **95** (181 mg, 345 µmol, 76%) als farboses Öl erhalten.

**R**<sub>f</sub> = 0.44 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[α_D]^{20}$  = +21.3 (*c* 1.29, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 5.80 (ddt, *J*=16.9, 10.2, 6.4 Hz, 1 H), 5.17 (td, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1 H), 5.01 (dq, *J*=17.1, 1.9 Hz, 1 H), 4.96 (dq, *J*=10.2, 1.6 Hz, 1 H), 4.20 - 4.14 (m, 1 H), 4.04 - 3.98 (m, 1 H), 3.69 (dd, *J*=11.6, 5.1 Hz, 1 H), 3.49 (t, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.42 (dd, *J*=10.0, 2.2 Hz, 1 H), 2.75 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.69 - 2.61 (m, 2 H), 2.55 (dd, *J*=18.4, 9.2 Hz, 1 H), 2.47 (dd, *J*=15.0, 4.4 Hz, 1 H), 2.05 - 1.97 (m, 2 H), 1.78 - 1.89 (m, 1 H), 1.67 - 1.54 (m, 6 H), 1.53 - 1.41 (m, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.33 - 1.23 (m, 1 H), 0.88 - 0.86 (m, 12 H), 0.69 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), Alkoholsignal nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 211.5, 137.2, 135.9, 121.7, 114.2, 98.0, 76.9, 68.9, 67.6, 66.4, 51.1, 50.5, 36.0, 35.0, 34.3, 33.4, 32.2, 30.7, 29.7, 29.4, 25.8 (3 C), 19.0, 18.0, 16.0, 12.5, 12.3, -4.5 (2 C); **IR** (*v*/cm<sup>-1</sup>): 3464, 2954, 2929, 2887, 2856, 1711, 1462, 1382, 1367, 1255, 1199, 1113, 1087, 1060, 1007, 836, 775; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>30</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub>NaSi ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 547.3789, gefunden 547.3817.

#### Anti-Diol 96



Eine Lösung von Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> (503 mg, 1.91 mmol, 5.00 Äq.) in AcOH/MeCN (1:1, 6.37 mL) wurde bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Anschließend wurde bei -28 °C eine Lösung des  $\beta$ -Hydroxyketons **95** (200 mg, 381 µmol, 1.00 Äq.) in MeCN/THF (5:2, 1.91 mL) zugegeben und der Reaktionsansatz für 22.5 h bei -28 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>-Tartrat-Lösung (5.00 mL) beendet, der nach 10 min Rühren entstandene farblose Feststoff durch eine Fitration über Celite entfernt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 3.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10.0 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1) das *anti*-Diol **96** (172 mg, 326 µmol, 86%) diastereomerenrein als farbloses Öl.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.47 \quad (n - \text{Pentan}/\text{Et}_{2}\text{O} = 1:1); \quad [\mathbf{\alpha}_{D}]^{26} = +8.39 \quad (c \ 0.96, \ \text{CHCl}_{3}); \quad ^{1}\text{H-NMR} \quad (\text{CDCl}_{3}, \ 500 \text{ MHz}): \\ \delta = 5.79 \quad (\text{ddt}, J = 16.9, \ 10.3, \ 6.2 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 5.16 \quad (\text{td}, J = 7.2, \ 1.0 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 5.00 \quad (\text{dq}, J = 17.0, \ 1.7 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 4.96 \quad (\text{dq}, J = 10.0, \ 1.5 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 4.12 \quad (\text{dt}, J = 6.6, \ 3.4 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 4.00 - 3.87 \quad (\text{m}, \ 2 \text{ H}), \ 3.80 \quad (\text{br s}, \ 1 \text{ H}), \ 3.68 \quad (\text{dd}, J = 11.4, \ 4.9 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 3.48 \quad (\text{t}, J = 11.2 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 3.44 \quad (\text{dd}, J = 10.2, \ 2.0 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 3.17 \quad (\text{br s}, \ 1 \text{ H}), \ 2.75 \quad (\text{t}, J = 6.5 \text{ Hz}, \ 2 \text{ H}), \ 2.07 - 1.92 \quad (\text{m}, \ 2 \text{ H}), \ 1.90 - 1.78 \quad (\text{m}, \ 1 \text{ H}), \ 1.77 - 1.55 \quad (\text{m}, \ 10 \text{ H}), \ 1.90 - 1.78 \quad (\text{m}, \ 1 \text{ H}), \ 1.77 - 1.55 \quad (\text{m}, \ 10 \text{ H}), \ 1.77 + 1.56 \quad (\text{m}, \ 10 \text{ H}), \ 1.77 + 1.56 \quad (\text{m}, \ 10 \text{ H}), \ 1.77 + 1.56 \quad (\text{m}, \ 10 \text{ H}), \ 1.77 + 1.56 \quad (\text{m}, \ 10 \text{ H}), \ 1.77 + 1.56 \quad (\text{m}, \ 10 \text{ H}), \ 1.77 + 1.56 \quad (\text{m}, \ 10 \text{ H}), \ 1.77 + 1.56 \quad (\text{m}, \ 10 \text{ H}), \ 1.77 + 1.56 \quad (\text{m}, \$ 

126

1.55 - 1.43 (m, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.33 - 1.24 (m, 1 H), 0.90 (s, 9 H), 0.87 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.69 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 137.2, 135.9, 121.7, 114.2, 98.0, 76.9, 73.4, 69.5, 69.3, 66.4, 42.7, 42.1, 36.4, 35.5, 34.6, 33.5, 32.2, 30.7, 29.8, 29.6, 25.8 (3 C), 19.0, 17.9, 16.0, 12.6, 12.3, -3.9, -4.7; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 3432, 2990, 2932, 2857, 1462, 1384, 1256, 1199, 1119, 1089, 1061, 1007, 909, 866, 836, 774; **HRMS (ESI)**: m/z für C<sub>30</sub>H<sub>58</sub>O<sub>5</sub>NaSi ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 549.3946, gefunden 549.3944.

#### **Diacetal 97**



Das Anti-Diol **96** (25.0 mg, 47.5 µmol, 1.00 Äq.) wurde in 2,2-Dimethoxypropan (0.24 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit PPTS (1.19 mg, 4.75 µmol, 0.10 Äq.) versetzt. Nach 3.5 h wurde die Reaktionslösung mit Et<sub>2</sub>O (5.00 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2.50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 1.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen (4.00 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 25:1  $\rightarrow$  10:1) wurde das Diacetal **97** (26.2 mg, 46.2 µmol, 97%) als farbloses Öl isoliert.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.69 \ (n-\text{Pentan/Et}_{2}\text{O} = 10:1); \ [\mathbf{\alpha}_{D}]^{25} = +6.64 \ (c \ 0.99, \ \text{CHCl}_{3}); \ ^{1}\text{H-NMR} \ (\text{CDCl}_{3}, \ 500 \ \text{MHz}): \\ \delta = 5.86 - 5.74 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 5.17 \ (\text{td}, \ J=7.2, \ 1.0 \ \text{Hz}, \ 1 \ \text{H}), \ 5.04 - 4.93 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 3.99 - 3.92 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \\ 3.81 - 3.71 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 3.69 \ (\text{dd}, \ J=11.6, \ 5.1 \ \text{Hz}, \ 1 \ \text{H}), \ 3.49 \ (\text{t}, \ J=11.2 \ \text{Hz}, \ 1 \ \text{H}), \ 3.42 \ (\text{dd}, \ J=10.2, \ 2.0 \ \text{Hz}, \ 1 \ \text{H}), \ 2.75 \ (\text{t}, \ J=6.5 \ \text{Hz}, \ 2 \ \text{H}), \ 2.10 - 1.97 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 - 1.69 \ (\text{m}, \ 1.89 - 1.79 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 1.79 \ (\text{m}, \ 1.89 \ \text{H}), \ 1.89 \ \text{H})$ 

1 H), 1.66 - 1.43 (m, 14 H), 1.40 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.91 - 0.88 (m, 9 H), 0.87 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.69 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 0.06 (s, 6 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta = 137.4$ , 136.6, 121.2, 114.1, 100.0, 98.0, 77.0, 68.9, 66.9, 66.4, 63.5, 43.2, 39.2, 35.4, 35.3, 34.0, 33.4, 32.3, 30.8, 29.7, 29.3, 25.9 (3 C), 24.8 (2 C), 19.1, 18.0, 16.0, 12.5, 12.4, -4.3, -4.4; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2986, 2935, 2885, 2856, 1461, 1381, 1224, 1199, 1122, 1061, 1008, 909, 867, 835, 773; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>33</sub>H<sub>62</sub>O<sub>5</sub>NaSi ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 589.4259, gefunden 589.4237.

#### Diacetat 98



Eine Lösung des Diols **96** (155 mg, 294 µmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.94 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Pyridin (2.11 mL, 26.2 mmol, 89.0 Äq.) und Acetanhydrid (1.19 mL, 12.6 mmol, 43.0 Äq.) versetzt und für 22.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Et<sub>2</sub>O (5.00 mL) verdünnt, mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (4.00 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (4.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/ Et<sub>2</sub>O = 10:1  $\rightarrow$  5:1) wurde das Diacetat **98** (173 mg, 283 µmol, 96%) als farbloses Öl isoliert.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.48 \quad (n - \text{Pentan}/\text{Et}_{2}\text{O} = 3:1); \quad [\mathbf{\alpha}_{D}]^{25} = -7.37 \quad (c \ 1.03, \ \text{CHCl}_{3}); \quad {}^{1}\text{H-NMR} \quad (\text{CDCl}_{3}, \ 700 \text{ MHz}): \\ \delta = 5.82 - 5.76 \quad (m, 1 \text{ H}), 5.18 - 5.15 \quad (m, 1 \text{ H}), 5.08 \quad (\text{dtd}, J = 10.0, 6.6, 3.0 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 5.01 \quad (\text{dq}, J = 17.1, 1.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 4.95 \quad (\text{dq}, J = 10.2, 1.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 4.92 - 4.87 \quad (m, 1 \text{ H}), 3.70 - 3.65 \quad (m, 2 \text{ H}), 3.48 \quad (t, J = 11.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 3.39 \quad (\text{dd}, J = 10.2, 2.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 2.74 \quad (t, J = 6.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 2.07 - 1.97 \quad (m, 8 \text{ H}), 1.89 - 1.78 \quad (m, 3 \text{ H}), 1.75 - 1.70 \quad (m, 1 \text{ H}), 1.66 - 1.50 \quad (m, 9 \text{ H}), 1.40 \quad (s, 3 \text{ H}), 1.35 \quad (m, 4 \text{ H}), \end{cases}$ 

128

1.23 - 1.30 (m, 1 H), 0.90 (s, 9 H), 0.86 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.69 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 170.7, 170.3, 137.3, 136.3, 121.4, 114.1, 98.0, 76.5, 70.2, 68.9, 67.7, 66.3, 42.1, 38.7, 35.3, 35.1, 33.3, 32.7, 32.3, 30.7, 29.6, 28.9, 25.9 (3 C), 21.1 (2 C), 19.0, 18.0, 16.0, 12.6, 12.3, -4.3, -4.5; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2953, 2930, 2857, 1739, 1460, 1382, 1368, 1245, 1199, 1119, 1060, 1018, 836, 774; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>34</sub>H<sub>62</sub>O<sub>7</sub>NaSi ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 633.4157, gefunden 633.4174.

Diol 99



Eine Lösung des Acetals **98** (159 mg, 260 µmol, 1.00 Äq.) in MeOH (5.20 mL) wurde bei Raumtemperatur mit PPTS (6.53 mg, 26.0 µmol, 0.10 Äq.) versetzt und für 16.5 h gerührt. Nach Verdünnen mit Et<sub>2</sub>O (5.00 mL) wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 2.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5.00 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  *n*-Pentan/EtOAc = 1:1) lieferte das Diol **99** (97.6 mg, 171 µmol, 66%, 79% umsatzbereinigt) sowie das Acetal **98** (26.6 mg, 43.9 µmol, 17%) als farblose Öle.

**99**:  $\mathbf{R}_f = 0.50 (n$ -Pentan/EtOAc = 1:1);  $[\alpha_D]^{20} = -3.63 (c \ 1.00, CHCl_3); {}^1\mathbf{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta = 5.85 - 5.74 (m, 1 \text{ H}), 5.16 (td, J=7.3, 1.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 5.06 (dtd, J=9.8, 6.5, 3.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 5.00 (dq, J=0.8)$ 

*J*=17.1, 1.8 Hz, 1 H), 4.94 (dq, *J*=10.2, 1.6 Hz, 1 H), 4.89 (dtd, *J*=9.7, 6.3, 3.5 Hz, 1 H), 3.72 (dd, *J*=10.8, 3.6 Hz, 1 H), 3.69 - 3.61 (m, 2 H), 3.45 (dd, *J*=9.1, 2.5 Hz, 1 H), 2.74 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.06 - 1.97 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.88 - 1.73 (m, 4 H), 1.66 - 1.49 (m, 9 H), 1.42 - 1.35 (m, 1 H), 1.31 - 1.23 (m, 1 H), 0.90 (s, 9 H), 0.87 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.79 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), Alkoholsignale nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta = 170.9, 170.4, 137.3, 136.2, 121.4, 114.1, 79.6, 70.3, 68.9, 68.7, 67.7, 42.1, 38.7, 37.3, 35.2$ (2 C), 35.1, 32.5, 32.2, 29.3, 25.8 (3 C), 21.1, 21.0, 18.0, 16.0, 13.5, 12.1, -4.4, -4.5; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3400, 2956, 2929, 2857, 1739, 1463, 1373, 1250, 1023, 976, 837, 774; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>31</sub>H<sub>58</sub>O<sub>7</sub>NaSi ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 593.3844, gefunden 593.3849.

#### Tris-TBS-Ether 100



Eine Lösung des Diols **99** (105 mg, 184 µmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.84 mL) wurde bei 0 °C zunächst mit 2,6-Lutidin (128 µL, 1.10 mmol, 6.00 Äq.) und anschließend mit TBS-Triflat (100 µL, 552 µmol, 3.00 Äq.) versetzt. Nach 15 min wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 1.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1  $\rightarrow$  10:1) lieferte den Tris-TBS-Ether **100** (143 mg, 179 µmol, 97%) als farbloses Öl.

 $\mathbf{R}_{f}$  = 0.54 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1); [**α**<sub>D</sub>]<sup>22</sup> = +12.8 (*c* 0.67, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 5.80 (ddt, J=16.9, 10.3, 6.1 Hz, 1 H), 5.17 (td, J=7.2, 1.2 Hz, 1 H), 5.07 (dtd, J=10.0, 6.6, 3.1 Hz, 1 H), 5.01 (dq, *J*=17.2, 1.8 Hz, 1 H), 4.97 - 4.88 (m, 2 H), 3.70 - 3.63 (m, 2 H), 3.48 (dd, *J*=6.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.41 (dd, *J*=9.7, 7.3 Hz, 1 H), 2.75 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.06 - 1.96 (m, 8 H), 1.90 - 1.63 (m, 6 H), 1.62 (s, 3 H), 1.57 - 1.46 (m, 4 H), 1.41 - 1.30 (m, 1 H), 1.22 - 1.13 (m, 1 H), 0.92 - 0.89 (m, 27 H), 0.88 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.84 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.08 - 0.04 (m, 18 H);  $^{13}$ C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 176 MH):  $\delta$  = 172.6, 172.4, 138.5, 137.4, 123.0, 114.8, 77.9, 71.6, 70.4, 69.1, 66.9, 43.3, 41.9, 40.3, 37.2, 36.7, 36.4, 34.4, 33.4, 31.8, 26.9 (3 C), 26.7 (6 C), 21.5, 21.4, 19.5, 19.3, 19.1, 16.3, 14.9 (2 C), -3.3, -3.4, -3.8, -3.9, -4.9 (2 C); IR ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2954, 2929, 2896, 2857, 1741, 1472, 1370, 1249, 1084, 1023, 836, 773; HRMS (ESI): *m*/*z* für C<sub>43</sub>H<sub>86</sub>O<sub>7</sub>NaSi<sub>3</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 821.5573, gefunden 821.5608.

### Alkohol 101



Der Tris-TBS-Ether **100** (215 mg, 269 µmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOH (2.69 mL) gelöst, bei Raumtemperatur mit PPTS (13.5 mg, 53.8 µmol, 0.20 Äq.) versetzt und für 19.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 1.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2.00 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$ 2:1  $\rightarrow$  1:1) wurden der Alkohol **101** (108 mg, 158 µmol, 59%, 86% umsatzbereinigt) sowie das Startmaterial **100** (67.9 mg, 84.9 µmol, 32%) als farblose Öle erhalten.

131

**101**:  $\mathbf{R}_f = 0.22$  (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3:1);  $[\mathbf{\alpha}_D]^{23} = +11.2$  (*c* 0.91, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta = 5.85 - 5.74$  (m, 1 H), 5.17 (td, *J*=7.2, 1.1 Hz, 1 H), 5.07 (dtd, *J*=9.9, 6.6, 3.2 Hz, 1 H), 5.01 (dq, *J*=17.1, 1.8 Hz, 1 H), 4.95 (dq, *J*=10.1, 1.5 Hz, 1 H), 4.92 (dtd, *J*=9.7, 6.4, 3.2 Hz, 1 H), 3.68 (quin, *J*=5.8 Hz, 1 H), 3.60 (d, *J*=5.0 Hz, 2 H), 3.50 (dd, *J*=5.5, 3.6 Hz, 1 H), 2.75 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H), 2.45 - 2.34 (br s, 1 H), 2.08 - 1.97 (m, 8 H), 1.89 - 1.78 (m, 3 H), 1.72 (ddd, *J*=14.4, 10.3, 2.9 Hz, 1 H), 1.67 - 1.43 (m, 10 H), 1.18 - 1.13 (m, 1 H), 0.95 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 0.90 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta = 170.6$ , 170.3, 137.4, 136.3, 121.4, 114.1, 80.5, 70.0, 68.9, 67.6, 66.1, 42.2, 38.9, 38.1, 37.9, 35.3, 35.2, 33.1, 32.3, 28.8, 26.1 (3 C), 25.9 (3 C), 21.1 (2 C), 18.3, 18.0, 16.1, 16.0, 14.8, -3.9, -4.1, -4.3, -4.5; IR ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 3507, 2955, 2929, 2886, 2857, 1740, 1472, 1371, 1250, 1023, 836, 774; HRMS (ESI): *m/z* für C<sub>37</sub>H<sub>72</sub>O<sub>7</sub>NaSi<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 707.4709, gefunden 707.4736.

#### Aldehyd 102



Der Alkohol **101** (90.0 mg, 131  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.31 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit TEMPO (26.2 mg, 4.09  $\mu$ mol, 0.20 Äq.), Diacetoxyiodbenzol (50.6 mg, 157  $\mu$ mol, 1.20 Äq.) und H<sub>2</sub>O (2.36  $\mu$ L, 131  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (0.5 M, 2.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 1.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3.00 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (3.00 mL)
gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1  $\rightarrow$  5:1) lieferte den Aldehyd **102** (80.1 mg, 117 µmol, 89%) als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.71 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3:1);  $[α_D]^{22}$  = +18.9 (*c* 0.79, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 9.76 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 5.85 - 5.76 (m, 1 H), 5.17 (td, *J*=7.3, 1.2 Hz, 1 H), 5.07 (dtd, *J*=10.0, 6.6, 3.3 Hz, 1 H), 5.01 (dq, *J*=17.1, 1.8 Hz, 1 H), 4.95 (dq, *J*=10.2, 1.6 Hz, 1 H), 4.93 - 4.89 (m, 1 H), 3.76 (dd, *J*=5.0, 3.6 Hz, 1 H), 3.68 (quin, *J*=5.8 Hz, 1 H), 2.75 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.57 - 2.52 (m, 1 H), 2.07 - 1.97 (m, 8 H), 1.89 - 1.79 (m, 2 H), 1.74 - 1.69 (m, 1 H), 1.65 - 1.58 (m, 7 H), 1.55 - 1.44 (m, 3 H), 1.14 - 1.09 (m, 1 H), 1.07 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.92 - 0.89 (m, 21 H), 0.08 (s, 6 H), 0.06 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 204.9, 170.6, 170.3, 137.4, 136.3, 121.4, 114.1, 77.9, 69.9, 68.9, 67.6, 49.9, 42.2, 38.9, 37.9, 35.3, 35.2, 33.0, 32.3, 28.5, 25.9 (6 C), 21.1 (2 C), 18.3, 18.0, 16.0, 14.6, 12.3, -4.0, -4.3 (2 C), -4.5; **IR** ( $\tilde{ν}$ /cm<sup>-1</sup>): 2953, 2929, 2857, 1739, 1472, 1463, 1371, 1248, 1088, 1065, 1024, 1006, 836, 774; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>37</sub>H<sub>70</sub>O<sub>7</sub>NaSi<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 705.4552, gefunden 705.4598.

# **Carbonsäure 33**



Der Aldehyd **102** (81.2 mg, 119  $\mu$ mol, 1.00 Äq.) wurde in *t*-BuOH (2.38 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit 2-Methyl-2-Buten (0.82 mL) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von Natriumchlorit (108 mg, 1.19 mmol, 10.0 Äq.) und Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (115 mg, 833  $\mu$ mol, 7.00 Äq.) in H<sub>2</sub>O (1.19 mL) zugegeben. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit EtOAc (5.00 mL) und H<sub>2</sub>O (5.00 mL) verdünnt, die wässrige Phase mit EtOAc (5 x 3.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$  2:1) wurde die Carbonsäure **33** (78.2 mg, 112 µmol, 94%) als farbloses Öl isoliert.

**R**<sub>f</sub> = 0.17 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3:1); [**α** $_D]^{21}$  = +8.95 (*c* 0.86, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 5.84 - 5.76 (m, 1 H), 5.17 (td, *J*=7.3, 1.2 Hz, 1 H), 5.07 (dtd, *J*=10.0, 6.6, 3.3 Hz, 1 H), 5.01 (dq, *J*=17.1, 1.8 Hz, 1 H), 4.96 - 4.94 (m, 1 H), 4.90 (dtd, *J*=9.7, 6.3, 3.0 Hz, 1 H), 3.77 (dd, *J*=5.1, 3.7 Hz, 1 H), 3.67 (quin, *J*=5.8 Hz, 1 H), 2.75 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.66 (qd, *J*=7.2, 5.3 Hz, 1 H), 2.08 - 1.97 (m, 8 H), 1.88 - 1.78 (m, 2 H), 1.74 - 1.68 (m, 1 H), 1.67 - 1.41 (m, 10 H), 1.21 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.17 - 1.10 (m, 1 H), 0.92 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 0.90 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), Säureproton nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 178.0, 170.7, 170.3, 137.4, 136.3, 121.4, 114.1, 78.2, 69.8, 68.9, 67.6, 43.2, 42.2, 38.9, 37.3, 35.3, 35.2, 32.9, 32.3, 28.0, 26.0 (3 C), 25.9 (3 C), 21.1 (2 C), 18.2, 18.0, 16.0, 15.6, 14.4, -4.1, -4.3, -4.5 (2 C); **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2953, 2929, 2857, 1741, 1711, 1461, 1372, 1250, 1106, 1072, 1023, 836, 774; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>37</sub>H<sub>70</sub>O<sub>8</sub>NaSi<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 721.4501, gefunden 721.4499

# 5.2.4 Vorschriften zur Synthese des Aldolprodukts 115

Aldehyd 103



Zu einer Lösung von Geranylacetat (**29**, 10.0 g, 51.0 mmol, 1.00 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (300 mL) wurde bei 0 °C *m*-CPBA (70% in H<sub>2</sub>O, 13.8 g, 56.1 mmol, 1.10 Äq.) portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (3 M, 100 mL) beendet und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 x 200 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Epoxygeranylacetat (**38**, 11.6 g) wurde in THF/H<sub>2</sub>O (2:1, 108 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Natriumperiodat (29.5 g, 138 mmol, 2.70 Äq.) versetzt. Nach 4 h wurde die farblose Suspension mit H<sub>2</sub>O (50.0 mL) und EtOAc (50.0 mL) verdünnt und über Celite filtriert. Der farblose Feststoff wurde mit EtOAc (2 x 25.0 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 4:1  $\rightarrow$  2:1) lieferte den Aldehyd **103** (7.11 g, 41.8 mmol, 82% über zwei Stufen) als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.41 (*n*-Pentan/EtOAc = 5:1); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 9.78 (s, 1 H), 5.36 (t, *J*=7.0 Hz, 1 H), 4.58 (d, *J*=7.0 Hz, 2 H), 2.62 - 2.54 (m, 2 H), 2.41 - 2.35 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 201.7, 171.0, 139.9, 119.2, 61.0, 41.6, 31.3, 21.0, 16.5; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2819, 2831, 2726, 1734, 1443, 1368, 1234, 1114, 1024, 956; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 193.0835, gefunden 193.0834.

Epoxid 104



Der Aldehyd **103** (5.05 g, 29.7 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Acetonitril (59.5 mL) gelöst und bei –20 °C das TFA-Salz des MacMillan-Katalysators (**105**, 0.85 g, 2.98 mmol, 0.10 Äq.) sowie portionsweise *N*-Chlorsuccinimid (2.58 g, 19.3 mmol, 0.65 Äq.) zugegeben. Die blass gelbe Lösung

wurde für 19.5 h bei –28 °C gerührt und anschließend erneut mit dem Katalysator (0.43 g, 1.49 mmol, 0.05 Äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (2.58 g, 19.3 mmol, 0.65 Äq.) versetzt. 5.5 h später wurde nochmals Katalysator (0.43 g, 1.49 mmol, 0.05 Äq.) zugefügt und die Reaktionslösung nach 40 min mit EtOH (30 mL) verdünnt, bevor bei 0 °C Natriumborhydrid (1.40 g, 37.1 mmol, 1.25 Äq.) zugegeben wurde. Nach 1 h wurde schließlich eine Lösung aus NaOH/EtOH/H<sub>2</sub>O (85.5 mL; 30 g NaOH/25.2 mL EtOH/60.3 mL H<sub>2</sub>O) hinzugefügt und der Reaktionsansatz bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (130 mL) beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 1:1) wurde das Epoxid **104** (2.59 g, 20.2 mmol, 68%, 95% *ee*) als farbloses Öl erhalten.

**R**<sub>f</sub> = 0.26 (*n*-Pentan/EtOAc = 1:1);  $[\alpha_D]^{25} = -22.2$  (*c* 0.92, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 5.54$  (td, *J*=6.7, 1.1 Hz, 1 H), 4.19 (d, *J*=6.9 Hz, 2 H), 3.05 - 2.97 (m, 1 H), 2.81 - 2.77 (m, 1 H), 2.50 (dd, *J*=5.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.25 (d, *J*=5.7 Hz, 2 H), 1.76 (s, 3 H), 1.39 (br s, 1 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta = 135.6$ , 125.8, 59.2, 51.0, 46.8, 42.3, 16.9; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3412, 3050, 2987, 2921, 1668, 1436, 1256, 1003, 834; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 129.0910, gefunden 129.0907.

Diol 106



Das Epoxid **104** (2.45 g, 19.1 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (25.5 mL) gelöst und Kupfercyanid (171 mg, 1.91 mmol, 0.10 Äq.) zugegeben. Bei –78 °C wurde Ethylmagnesiumbromid (0.9 M in THF, 63.7 mL, 57.3 mmol, 3.00 Äq.) zugetropft und die Lösung auf –20 °C erwärmt. Nach 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (40.0 mL)

beendet, H<sub>2</sub>O (50.0 mL) und EtOAc (50.0 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 30.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/ EtOAc = 1:3) lieferte das Diol **106** (2.75 g, 17.4 mmol, 91%) als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.34 (*n*-Pentan/EtOAc = 1:3);  $[α_D]^{20}$  = +9.71 (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 5.39 (td, J=6.8, 1.0 Hz, 1 H), 4.08 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 3.74 - 3.65 (m, 1 H), 2.17 - 2.07 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.54 - 1.29 (m, 4 H), 0.95 - 0.88 (m, 3 H), Alkoholsignale nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ = 136.5, 126.7, 68.6, 59.1, 47.8, 39.4, 18.9, 16.4, 14.1; IR ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3329, 2927, 2936, 2872, 1667, 1455, 1381, 1234, 1186, 1122, 1076, 1000; HRMS (ESI): *m/z* für C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O ([M–H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>), berechnet 141.1274, gefunden 141.1272.

# $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyd 107



Das Diol **106** (300 mg, 1.90 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Acetonitril (9.50 mL) gelöst und anschließend [Cu(MeCN<sub>4</sub>)OTf] (35.8 mg, 0.95 mmol, 0.05 Äq.), 2,2'-Bipyridin (14.8 mg, 0.95 mmol, 0.05 Äq.), TEMPO (14.8 mg, 0.95 mmol, 0.05 Äq.) und *N*-Methylimidazol (15.1  $\mu$ L, 0.19 mmol, 0.10 Äq.) zugegeben. Die rotbraune Lösung wurde unter Sauerstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach 10 min ein Farbumschlag nach grün erfolgte. Nach weiteren 20 min wurde die Reaktionslösung mit H<sub>2</sub>O (10.0 mL) verdünnt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5.00 mL) extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Aldehyd **107** (275 mg, 1.76 mmol, 93%) wurde NMR-rein als orangefarbiges Öl isoliert. Für die analytische Charakterisierung der Verbindung wurde eine säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$  1:1) durchgeführt, die den Aldehyd **107** als farbloses Öl lieferte.

**R**<sub>f</sub> = 0.57 (*n*-Pentan/EtOAc = 1:1);  $[\alpha_D]^{25} = -13.5$  (*c* 0.93, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 10.01 (dd, J=8.0, 3.1 Hz, 1 H), 5.95 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 3.94 - 3.85 (m, 1 H), 2.43 - 2.28 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.73 (br s, 1 H), 1.56 - 1.35 (m, 4 H), 0.96 (t, J=6.5 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C**-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ = 191.0, 160.8, 129.3, 69.4, 48.5, 39.8, 18.8, 18.0, 14.0; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3451, 2928, 2869, 2777, 1667, 1442, 1195, 1125, 1013, 839; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 157.1223, gefunden 157.1222.

#### **Triethylsilylether 37**



Der Aldehyd **107** (445 mg, 2.85 mmol, 1.00 Äq.) wurde in  $CH_2Cl_2$  (28.5 mL) gelöst und bei –65 °C zunächst 2,6-Lutidin (0.66 ml, 5.70 mmol, 2.00 Äq.) und anschließend TES-Triflat (0.90 mL, 3.99 mmol, 1.40 Äq.) zugegeben. Nach 15 min wurde die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20.0 mL) beendet und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 20:1) brachte den Triethylsilylether **37** (723 mg, 2.67 mmol, 94%) als gelbliches Öl hervor.

**R**<sub>f</sub> = 0.48 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1);  $[α_D]^{25}$  = +4.2 (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 10.00 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.90 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.90 (quin, J=5.8 Hz, 1 H), 2.34 (d, J=6.3 Hz, 2 H), 2.21 (d, J=1.0 Hz, 3 H), 1.47 - 1.27 (m, 4 H), 0.99 - 0.87 (m, 12 H), 0.59 (q, J=7.8 Hz, 6 H); <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 101 MHz): δ = 189.9, 159.4, 130.3, 71.3, 48.7, 40.3, 19.0, 18.3, 14.7, 7.5 (3 C), 5.8 (3 C); **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 2877, 2768, 2725, 1676, 1632, 1459, 1376, 1238, 1194, 1010, 726; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 271.2088, gefunden 271.2082.



*N*-((1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-2,4,6-trimethylbenzolsulfonamid (*ent*-81)

Eine Lösung von (–)-Norephedrin (*ent*-**80**, 1.00 g, 6.61 mmol, 1.00 Äq.) und Triethylamin (1.10 mL, 7.93 mmol, 1.20 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13.2 mL) wurde bei 0 °C mit Mesitylensulfonylchlorid (1.45 g, 6.61 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und für 80 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Et<sub>2</sub>O (10.0 mL) wurde die organische Phase sukzessive mit H<sub>2</sub>O, wässriger HCl-Lösung (1 M), H<sub>2</sub>O, gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (je 10.0 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 3:1) lieferte das Sulfonamid *ent*-**81** (1.87 g, 5.60 mmol, 85%) als farblosen Feststoff.

**R**<sub>f</sub> = 0.70 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 9:1); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 7.39 - 7.17 (m, 5 H), 6.96 (s, 2 H), 4.89 (br s, 1 H), 4.76 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 2.66 (s, 6 H), 2.39 (br s, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 0.87 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 142.3, 140.2, 138.9 (2 C), 134.3, 132.0 (2 C), 128.3 (2 C), 127.7, 126.0 (2 C), 75.6, 54.5, 23.0 (2 C), 20.9, 14.7; die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturangaben.<sup>[50]</sup> *N*-Benzyl-*N*-((1*R*,2*S*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-2,4,6-trimethylbenzolsulfonamid

(ent-82)



Das Sulfonamid *ent-81* (7.00 g, 21.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Acetonitril (52.5 mL) gelöst und nach Zugabe von Benzylchlorid (2.90 mL, 25.2 mmol, 1.20 Äq.), TBAI (85.0 mg, 230 µmol, 0.01 Äq.) und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.3 g, 31.5 mmol, 1.50 Äq.) für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der Reaktionsansatz erneut für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension über Celite filtriert, der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O gewaschen (3 x 20.0 mL) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulen-chromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 6:1) lieferte das benzylierte Sulfon-amid *ent-82* (6.23 g, 14.7 mmol, 70%) als farblosen Feststoff.

**R**<sub>f</sub> = 0.76 (*n*-Pentan/EtOAc = 3:1); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 7.35 - 7.15 (m, 8 H), 7.07 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 6.93 (s, 2 H), 5.00 (s, 1 H), 4.77 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 4.54 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 3.86 - 3.78 (m, 1 H), 2.65 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.13 (br s, 1 H), 1.03 (d, J=7.3 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 142.6, 142.1, 140.2 (2 C), 138.6, 133.4, 132.2 (2 C), 128.6 (2 C), 128.2 (2 C), 127.7 (2 C), 127.4, 127.2, 125.5 (2 C), 76.6, 59.7, 49.1, 23.0 (2 C), 20.9, 9.8; die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturangaben.<sup>[50]</sup>



(1R,2S)-2-((N-Benzyl-2,4,6-trimethylphenyl)sulfonamido)-1-phenylpropylpropionat (ent-79)

Zu einer Lösung des Alkohols *ent-82* (10.8 g, 25.5 mmol, 1.00 Äq.) und Pyridin (2.68 mL, 33.2 mmol, 1.30 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (128 mL) wurde bei 0 °C Propionylchlorid (2.67 mL, 30.6 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft. Die Lösung wurde für 29.5 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) verdünnt und sukzessive mit H<sub>2</sub>O, wässriger HCl (1 M), H<sub>2</sub>O, gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (je 100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Umkristallisation des erhaltene farblosen Feststoffs aus EtOAc/Hexan = 1:2 (60.0 mL, dann EtOAc bis der Feststoff vollständig in Lösung ging) brachte den Ester *ent-79* (10.4 g, 21.7 mmol, 85%) als farblosen kristallinen Feststoff hervor.

**R**<sub>f</sub> = 0.49 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3:1); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 7.32 - 7.15 (m, 8 H), 6.93 - 6.89 (m, 2 H), 6.87 (s, 2 H), 5.83 (d, *J*=3.9 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J*=16.6 Hz, 1 H), 4.59 (d, *J*=16.6 Hz, 1 H), 4.04 (qd, *J*=6.9, 4.1 Hz, 1 H), 2.51 (s, 6 H), 2.27 (s, 3 H), 2.23 - 2.06 (m, 2 H), 1.11 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.01 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 172.5, 142.5, 140.2 (2 C), 138.6 (2 C), 133.4, 132.1 (2 C), 128.4 (4 C), 127.8, 127.3 (2 C), 127.1, 125.9 (2 C), 77.9, 56.7, 48.1, 27.5, 23.0 (2 C), 20.9, 12.7, 8.8; die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturangaben.<sup>[50]</sup>

## Anti-Aldolprodukt 115



Das Auxiliar ent-79 (878 mg, 1.83 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.15 mL) gelöst und Triethylamin (0.61 mL, 4.39 mmol, 2.40 Äq.) zugegeben. Bei –78 °C wurde Dicyclohexylbortriflat (1 M in Hexan, 4.03 mL, 2.20 Äq.), das unmittelbar vor der Reaktion nach Literaturvorschrift hergestellt wurde, langsam zugetropft und die Reaktionslösung für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd 37 (595 mg, 2.20 mmol, 1.20 Äg.) bei -78 °C zur Enolatlösung zugetropft und der Reaktionsansatz nach 30 min mit pH7-Pufferlösung (7.30 mL) und MeOH (36.6 mL) verdünnt. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% in H<sub>2</sub>O, 3.68 mL) wurde langsam zugegeben und der Großteil des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt. Nach Verdünnen des Rückstands mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (2:1, 30.0 mL) wurde die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (2 x 25.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde zur Entfernung überschüssigen Cyclohexanols in Mesitylen (10.0 mL) gelöst und bei 0.1 mbar und 35 °C destilliert. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O =  $10:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 1:1$ ) lieferte schließlich das diasteromerenreine Aldolprodukt 115 (1.10 g, 1.47 mmol, 80%) als amorphen Feststoff sowie ein anti-/syn-Diastereomerengemisch (225 mg, 0.30 mmol, 16%, dr = 1:1). Die Gesamtausbeute betrug somit 96% bei einem Diastereomerenverhältnis von 11:1.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.57 \quad (n-\text{Pentan/Et}_{2}\text{O} = 2:1); \quad [\mathbf{\alpha}_{D}]^{20} = +30.6 \quad (c \ 1.10, \ \text{CHCl}_{3}); \quad {}^{1}\text{H-NMR} \quad (\text{CDCl}_{3}, \ 400 \text{ MHz}): \\ \delta = 7.35 - 7.31 \quad (m, 2 \text{ H}), \ 7.27 - 7.16 \quad (m, 6 \text{ H}), \ 6.90 \quad (s, 2 \text{ H}), \ 6.84 \quad (dd, J=7.8, \ 1.5 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), \ 5.84 \quad (d, J=4.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), \ 5.17 \quad (d, J=9.3 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), \ 4.82 \quad (d, J=16.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), \ 4.60 \quad (d, J=16.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), \ 4.47 \quad (td, J=9.0, \ 3.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), \ 4.14 - 4.05 \quad (m, 1 \text{ H}), \ 3.86 - 3.77 \quad (m, 1 \text{ H}), \ 2.55 - 2.47 \quad (m, 7 \text{ H}), \ 2.30 \quad (s, 3 \text{ H}),$ 

2.25 - 2.13 (m, 2 H), 1.70 (d, *J*=1.2 Hz, 3 H), 1.47 - 1.24 (m, 4 H), 1.17 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.02 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.97 (t, *J*=8.1 Hz, 9 H), 0.88 (t, *J*=6.7 Hz, 3 H), 0.60 (q, *J*=7.7 Hz, 6 H), Alkoholsignal nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 174.5, 142.5, 140.3 (2 C), 138.7, 138.3 (2 C), 133.5, 132.1 (2 C), 128.4 (2 C), 128.3 (2 C), 127.8, 127.7 (2 C), 127.4, 127.1, 125.9 (2 C), 78.2, 70.3, 70.2, 56.8, 48.3, 48.2, 46.4, 39.0, 22.9 (2 C), 20.9, 18.4, 17.4, 14.2, 13.9, 13.4, 6.9 (3 C), 5.1 (3 C); **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3441, 2955, 2876, 1741, 1604, 1455, 1378, 1325, 1152, 1106, 1011, 730, 700, 660, 533; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>43</sub>H<sub>64</sub>NO<sub>6</sub>SSi ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 750.4218, gefunden 750.4227.

## 5.2.5 Vorschriften zur Synthese des $\beta$ -OPMB-Methylketons 129

### Alkohol 130



Das Aldolprodukt **115** (135 mg, 180 µmol, 1.00 Äq.) wurde in Toluol (4.50 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit PMB-Trichloracetimidat (187 µL, 900 µmol, 5.00 Äq.) und Scandiumtriflat (4.40 mg, 9.00 µmol, 0.05 Äq.) versetzt. Nach 15 min wurde eine weitere Portion PMB-Trichloracetimidat (112 µL, 540 µmol, 3.00 Äq.) zugegeben und das Lösungsmittel nach weiteren 15 min Rühren unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3:1 (5.00 mL) gelöst und der nicht lösliche Feststoff über Celite abfiltriert. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1  $\rightarrow$  5:1) wies der PMB-Ether **122** (204 mg, > 100%) noch Verunreinigungen auf, die jedoch keinen störenden Einfluss auf die nachfolgende Reaktion hatten. Der PMB-Ether **122** wurde in THF (2.10 mL) gelöst und bei 0 °C Lithiumaluminiumhydrid (32.0 mg, 844 µmol) zugegeben. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion bei 0 °C durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 2.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$  2:1) brachte den Alkohol **130** (56.9 mg, 126 µmol, 70% über zwei Stufen) als farbloses Öl hervor.

**R**<sub>f</sub> = 0.23 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3:1);  $[α_D]^{23} = -38.1$  (*c* 1.11, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 7.23 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 6.88 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H), 5.15 (dd, *J*=9.5, 1.0 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 4.23 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 3.97 (t, *J*=9.0 Hz, 1 H), 3.90 - 3.83 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.65 - 3.56 (m, 2 H), 3.21 (br s, 1 H), 2.34 - 2.21 (m, 2 H), 1.89 - 1.80 (m, 1 H), 1.67 (d, *J*=1.4 Hz, 3 H), 1.51 - 1.28 (m, 4 H), 0.98 (t, *J*=8.0 Hz, 9 H), 0.90 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H), 0.77 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.63 (q, *J*=8.1 Hz, 6 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 159.2, 138.3, 130.4, 129.4 (2 C), 127.3, 113.8 (2 C), 80.5, 70.7, 69.4, 67.8, 55.2, 48.1, 40.4, 38.7, 18.4, 17.7, 14.2, 13.5, 6.9 (3 C), 5.1 (3 C); **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 3429, 2955, 2934, 2910, 2874, 1613, 1514, 1459, 1302, 1247, 1173, 1038, 820, 731; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>26</sub>H<sub>46</sub>KO<sub>4</sub>Si ([M+K]<sup>+</sup>), berechnet 489.2797, gefunden 489.2798.

# Aldehyd 131



Eine Lösung des Alkohols **130** (294 mg, 0.65 mmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.50 mL) wurde bei Raumtemperatur mit TEMPO (20.3 mg, 0.13 mmol 0.20 Äq.), Diacetoxyiodbenzol (251 mg, 0.78 mmol, 1.20 Äq.) und H<sub>2</sub>O (11.7  $\mu$ L, 0.65 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Nach 2 h wurde die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (0.5 M, 7.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 3.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10.0 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1) lieferte den Aldehyd **131** (245 mg, 0.55 mmol, 85%) als gelbes Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.32 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1);  $[α_D]^{22}$  = −45.5 (*c* 1.13, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 9.73 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 5.14 (dd, *J*=9.4, 1.1 Hz, 1 H), 4.52 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 4.26 (m, 2 H), 3.89 - 3.84 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.59 - 2.50 (m, 1 H), 2.33 - 2.30 (m, 1 H), 2.28 - 2.23 (m, 1 H), 1.69 (d, *J*=1.4 Hz, 3 H), 1.48 - 1.40 (m, 2 H), 1.38 - 1.30 (m, 2 H), 0.98 (t, *J*=7.9 Hz, 9 H), 0.96 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.90 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.63 (q, *J*=7.8 Hz, 6 H); <sup>13</sup>**C**-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 204.5, 159.2, 139.5, 130.4, 129.3 (2 C), 125.8, 113.8 (2 C), 75.2, 70.6, 69.4, 55.3, 51.2, 48.1, 38.8, 18.4, 17.8, 14.2, 10.4, 6.9 (3 C), 5.1 (3 C); **IR** ( $\tilde{ν}$ /cm<sup>-1</sup>): 2956, 2934, 2912, 2875, 1729, 1613, 1514, 1457, 1367, 1302, 1248, 1217, 1173, 1038, 1013, 820, 746; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>KO<sub>4</sub>Si ([M+K]<sup>+</sup>), berechnet 487.2641, gefunden 487.2641.

# Alkohol 132



Der Aldehyd **131** (100 mg, 22.3 µmol, 1.00 Äq.) wurde in Et<sub>2</sub>O (2.20 mL) gelöst und bei –78 °C Methyllithium (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 0.21 mL, 0.33 mmol, 1.50 Äq.) zugetropft. Nach 90 min wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 2.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen (5.00 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  2:1) wurde der Alkohol **132** (85.7 mg, 18.4 µmol, 83%, *dr* 7:1) als farbloses Öl erhalten.

**R**<sub>f</sub> = 0.25 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3:1); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, die Signale des Minderdiastereomers sind mit Sternchen gekennzeichnet):  $\delta$  = 7.23 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 5.23 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 5.11\* (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 4.54\* (d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 4.52 (d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 4.25\* (d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 4.21 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 4.12 - 4.01 (m, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.76 - 3.70\* (m, 1 H), 3.76 - 3.71\* (m, 1 H), 3.20 (br s, 1 H), 2.36 - 2.19 (m, 2 H), 1.68 (d, *J*=1.4 Hz, 3 H), 1.52 - 1.25 (m, 5 H), 1.13 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 0.98 (t, *J*=7.9 Hz, 9 H), 0.90 (t, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.82 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.71\* (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.63 (q, *J*=7.9 Hz, 6 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 159.2, 137.7, 130.3, 129.5 (2 C), 127.7, 113.8 (2 C), 78.1, 70.8, 69.6, 68.9, 55.2, 48.1, 43.4, 38.8, 19.2, 18.5, 17.7, 14.3, 11.8, 7.0 (3 C), 5.1 (3 C); HRMS (ESI): *m/z* für C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>NaSi ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 487.3214, gefunden 487.3288.

#### Methylketon 133



Der Alkohol **132** (79.5 mg, 17.1 µmol, 1.00 Äq.) wurde in  $CH_2Cl_2$  (3.40 mL) gelöst, mit NaHCO<sub>3</sub> (7.97 mg) und *Dess-Martin*-Periodinan (110 mg, 0.26 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O (1:1, 4.00 mL) verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1) lieferte den Aldehyd **133** (70.8 mg, 15.3 µmol, 89%) als farbloses Öl.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.56 \quad (n-\text{Pentan/Et}_{2}\text{O} = 5:1); \quad [\mathbf{\alpha}_{D}]^{22} = -6.94 \quad (c \ 0.62, \ \text{CHCl}_{3}); \quad {}^{1}\text{H-NMR} \quad (\text{CDCl}_{3}, \ 400 \text{ MHz}): \\ \delta = 7.16 \quad (d, \ J=8.8 \text{ Hz}, \ 2 \text{ H}), \ 6.85 \quad (d, \ J=8.8 \text{ Hz}, \ 2 \text{ H}), \ 5.06 \quad (d, \ J=9.7 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 4.43 \quad (d, \ J=11.1 \text{ Hz}, \\ 1 \text{ H}), \ 4.24 \quad - 4.17 \quad (m, \ 2 \text{ H}), \ 3.91 \quad - 3.82 \quad (m, \ 1 \text{ H}), \ 3.80 \quad (s, \ 3 \text{ H}), \ 2.73 \quad (dq, \ J=9.5, \ 7.1 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \\ 2.35 \quad - 2.20 \quad (m, \ 2 \text{ H}), \ 2.18 \quad (s, \ 3 \text{ H}), \ 1.71 \quad (d, \ J=1.4 \text{ Hz}, \ 3 \text{ H}), \ 1.52 \quad - 1.25 \quad (m, \ 4 \text{ H}), \ 1.02 \quad - 0.95$ 

9 H), 0.94 - 0.87 (m, 6 H), 0.63 (q, *J*=7.9 Hz, 6 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 212.2, 159.0, 139.4, 130.5, 129.2 (2 C), 126.3, 113.6 (2 C), 77.4, 70.6, 69.7, 55.2, 51.5, 48.2, 38.7, 30.6, 18.5, 17.8, 14.2, 13.0, 7.0 (3 C), 5.1 (3 C); **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2955, 2934, 2913, 2875, 1715, 1514, 1458, 1248, 1063, 1039, 1011, 738; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub>NaSi ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 485.3057, gefunden 485.3077.

#### Acetat 129



Eine Lösung des Silylethers **133** (47.0 mg, 102 µmol, 1.00 Äq.) in EtOH (1.00 mL) wurde mit PPTS (2.56 mg, 1.02 µmol, 0.10 Äq.) versetzt und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 3.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.00 mL) gelöst, mit Pyridin (0.72 mL, 8.93 mmol, 88.0 Äq.) und Acetanhydrid (0.41 mL, 4.39 mmol, 43.0 Äq.) versetzt und für 16.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (10.0 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5.00 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5.00 mL) gewaschen, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1  $\rightarrow$  5:1) lieferte das Acetat **129** (34.7 mg, 88.9 µmol, 87%) als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.54 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha_D]^{21} = -15.2$  (*c* 0.33, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 7.15 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.85 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 5.13 - 5.06 (m, 2 H), 4.40 (d, J=11.3 Hz, 1 H), 4.20 - 4.15 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.71 (dq, J=9.5, 7.1 Hz, 1 H), 2.36 - 2.32 (m, 1 H), 2.29 - 2.25 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.73 (d, *J*=1.4 Hz, 3 H), 1.61 - 1.48 (m, 2 H), 1.43 - 1.29 (m, 2 H), 0.94 - 0.90 (m, 6 H); <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 176 MHz):  $\delta$  = 214.9, 172.7, 160.9, 140.2, 131.8, 130.5 (2 C), 127.9, 114.8 (2 C), 78.4, 73.3, 70.7, 55.8, 53.1, 46.0, 37.9, 30.2, 21.4, 19.8, 17.7, 14.3, 13.4; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 2960, 2932, 2874, 1735, 1715, 1514, 1371, 1246, 1068, 1036; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>5</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 413.2298, gefunden 413.2296.

#### PMB-geschütztes Aldolprodukt 134



Eine Lösung von (+)-DIP-Cl (52.3 mg, 163 µmol, 2.60 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (0.48 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und Triethylamin (34.7 µL, 350 µmol, 4.00 Äq.) sowie nachfolgend eine Lösung des Methylketons **129** (24.4 mg, 62.5 µmol, 1.00 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (0.48 mL) zugetropft und die farblose Suspension für 90 min bei –78 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Acrolein (8.35 µL, 125 µmol, 2.00 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (0.48 mL) zugegeben, der Reaktionsansatz für weitere 3 h bei –78 °C gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 17 h wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH (0.45 mL), pH7-Pufferlösung (90.0 µL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% in H<sub>2</sub>O, 140 µL) beendet, die Reaktionslösung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.00 mL) und H<sub>2</sub>O (5.00 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$  2:1  $\rightarrow$  1:1) wurde das Aldolprodukt **134** (14.0 mg, 31.8 µmol, 51%) diastereomerenrein als farbloses Öl erhalten.

**R**<sub>f</sub> = 0.50 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1);  $[\alpha_D]^{21}$  = -18.9 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 7.13 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 5.82 (ddd, J=17.3, 10.5, 5.4 Hz, 1 H), 5.25 (dt, J=17.3, 1.6 Hz, 1 H), 5.12 - 5.08 (m, 2 H), 5.07 (dd, J=9.7, 1.1 Hz, 1 H), 4.59 - 4.57 (m, 1 H), 4.39 (d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 4.19 (t, *J*=9.7 Hz, 1 H), 4.14 (d, *J*=11.1 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.27 (br s, 1 H), 2.81 (dd, *J*=17.3, 2.9 Hz, 1 H), 2.74 (dd, *J*=9.7, 7.2 Hz, 1 H), 2.60 (dd, *J*=17.4, 9.1 Hz, 1 H), 2.36 - 2.31 (m, 1 H), 2.30 - 2.25 (m, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 1.72 (d, *J*=1.1 Hz, 3 H), 1.59 - 1.48 (m, 2 H), 1.33 (d, *J*=10.0 Hz, 2 H), 0.93 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 0.90 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 214.6, 170.7, 159.2, 139.0, 138.8, 130.1, 129.3 (2 C), 126.5, 114.7, 113.7 (2 C), 77.5, 71.8, 69.6, 68.4, 55.2, 51.1, 50.2, 44.8, 36.5, 21.2, 18.6, 17.3, 13.9, 12.9; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3481, 2959, 2933, 2871, 1733, 1713, 1514, 1372, 1246, 1069, 1034, 822; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>Na ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 469.2560, gefunden 469.2578.

# 5.2.6 Vorschriften zur Synthese des $\beta$ -OTBS-Methylketons 36



# **TBS-geschütztes Aldolprodukt 121**

Der Alkohol **115** (636 mg, 848 µmol, 1.00 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.48 mL) gelöst und bei –78 °C zunächst mit 2,6-Lutidin (217 µL, 1.87 mmol, 2.20 Äq.) und anschließend mit TBS-Triflat (169 µL, 932 µmol, 1.10 Äq.) versetzt. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 3.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/ Et<sub>2</sub>O = 50:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1) lieferte das TBS-geschützte Aldolprodukt **121** (731 mg, 846 µmol, > 99%) als farblosen amorphen Feststoff.

**R**<sub>f</sub> = 0.61 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1); [**α**<sub>D</sub>]<sup>21</sup> = +38.0 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 7.42 - 7.37$  (m, 2 H), 7.31 -7.23 (m, 3 H), 7.17 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.12 - 7.07 (m, 2 H), 6.88 (s, 2 H), 6.72 (d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 5.68 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 4.87 (d, *J*=16.3 Hz, 1 H), 4.50 (t, *J*=8.9 Hz, 1 H), 4.43 (d, *J*=16.3 Hz, 1 H), 4.07 - 4.00 (m, 1 H), 3.81 - 3.74 (m, 1 H), 2.49 (dd, *J*=8.5, 7.2 Hz, 1 H), 2.42 (s, 6 H), 2.32 (s, 3 H), 2.21 - 2.16 (m, 1 H), 2.09 (dd, *J*=13.3, 8.9 Hz, 1 H), 1.59 (d, *J*=1.0 Hz, 3 H), 1.43 - 1.26 (m, 4 H), 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.97 (t, *J*=7.8 Hz, 9 H), 0.88 - 0.84 (m, 6 H), 0.82 (s, 9 H), 0.63 - 0.57 (m, 6 H), -0.01 (d, *J*=8.5 Hz, 6 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta = 173.4$ , 142.3, 140.4 (2 C), 138.6, 138.3, 135.0, 133.0, 132.1 (2 C), 128.7, 128.3 (4 C), 128.1 (2 C), 127.7, 127.3, 126.4 (2 C), 77.6, 70.9, 70.8, 56.6, 48.1 (2 C), 47.5, 38.4, 25.9 (3 C), 22.9 (2 C), 20.9, 18.3, 18.0, 17.7, 14.7, 14.2, 13.5, 6.9 (3 C), 5.0 (3 C), -4.4, -4.7; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2955, 2935, 2876, 1744, 1456, 1327, 1251, 1153, 1041, 1009, 836, 776, 730; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>49</sub>H<sub>77</sub>NNaO<sub>6</sub>SSi<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 886.4902, gefunden 886.4874.

# **Diol 124**



Das TBS-geschützte Aldolprodukt **121** (622 mg, 0.72 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (7.20 mL) gelöst, bei 0 °C mit Lithiumaluminiumhydrid (32.6 mg, 0.86 mmol, 1.20 Äq.) versetzt und anschließend bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5.00 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 2.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$  *n*-Pentan/EtOAc = 1:2) wurde das Diol **123** (223 mg, 0.67 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

**R**<sub>f</sub> = 0.40 (*n*-Pentan/EtOAc = 1:1);  $[α_D]^{21}$  = +20.4 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 5.25 (dd, *J*=9.2, 1.0 Hz, 1 H), 4.29 (t, *J*=8.9 Hz, 1 H), 3.87 - 3.78 (m, 1 H), 3.77 - 3.62 (m, 2 H), 3.14 - 2.96 (m, 1 H), 2.28 - 2.12 (m, 3 H), 1.85 - 1.75 (m, 1 H), 1.71 (d, *J*=1.4 Hz, 3 H), 1.47 - 1.27 (m, 4 H), 0.96 (t, *J*=8.0 Hz, 9 H), 0.89 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H), 0.78 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.60 (q, *J*=7.8 Hz, 6 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 137.0, 129.4, 74.2, 70.4, 68.0, 48.1, 40.9, 39.0, 18.3, 17.2, 14.2, 13.3, 6.9 (3 C), 5.1 (3 C); **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3334, 2955, 2934, 2911, 2875, 1458, 1415, 1379, 1238, 1101, 1038, 1005, 977, 728; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>3</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 353.2482, gefunden 353.2484.

## Acetal 124



Eine Lösung des Diols **123** (50.0 mg, 0.15 mmol, 1.00 Äq.) in 2,2-DMP (0.75 mL) wurde mit PPTS (3.77 mg, 15.0 µmol, 0.10 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur für 17 h gerührt. Die milchige Reaktionslösung wurde mit Et<sub>2</sub>O (5.00 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (4.00 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 1.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (4.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 100:1  $\rightarrow$  50:1) lieferte das Acetal **124** (36.0 mg, 0.79 mmol, 65%) diastereomerenrein als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.57 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1);  $[α_D]^{21}$  = +28.1 (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 5.15 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J=10.0, 8.7 Hz, 1 H), 3.85 - 3.79 (m, 1 H), 3.76 (dd, J=11.6, 5.1 Hz, 1 H), 3.58 (t, J=11.4 Hz, 1 H), 2.28 - 2.23 (m, 1 H), 2.22 - 2.17 (m, 1 H), 1.77 - 1.71 (m, 1 H), 1.70 (d, J=1.0 Hz, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.48 - 1.43 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.39 - 1.26 (m, 3 H), 0.96 (t, J=8.0 Hz, 9 H), 0.88 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 0.69 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.60 (q, J=7.8 Hz, 6 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 138.2, 127.0, 98.1, 71.9, 70.3, 66.1, 48.6, 38.8, 34.6, 29.9, 19.0, 18.3, 17.4, 14.2, 12.5, 6.9 (3 C), 5.0 (3 C); **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2988, 2955, 2935, 2911, 2874, 1458, 1380, 1366, 1265, 1200, 1163, 1101, 1062, 1040, 1016, 887, 727; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>3</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 393.2795, gefunden 393.2795.

# Alkohol 125



Eine Lösung des Esters **121** (1.21 g, 1.40 mmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20.0 mL) wurde bei -78 °C mit DIBAL-H (1.2 M in Toluol, 4.67 mL, 5.60 mmol, 4.00 Äq.) versetzt und für 10 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (10.0 mL) verdünnt und nach Zugabe von gesättigter wässriger Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Tartrat-Lösung (20.0 mL) für 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1  $\rightarrow$  5:1) wurde der Alkohol **125** (580 mg, 1.30 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten und die Auxiliarvorstufe **ent-82** (558 mg, 1.32 mmol, 94%) als farbloser Feststoff zurückgewonnen.

**125**:  $\mathbf{R}_{f} = 0.35 (n-\text{Pentan/Et}_{2}\text{O} = 5:1); [\mathbf{\alpha}_{D}]^{24} = +2.61 (c \ 0.90, \text{CHCl}_{3}); {}^{1}\text{H-NMR} (\text{CDCl}_{3}, 400 \text{ MHz}):$  $\delta = 5.23 (d, J=8.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 4.30 (dd, J=8.8, 6.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 3.86 - 3.67 (m, 2 \text{ H}), 3.65 - 3.53 (m, 1 \text{ H}),$ 3.05 (t, J=5.0 Hz, 1 H), 2.25 - 2.19 (m, 1 H), 2.19 - 2.11 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 1.65 (d, J=1.2 Hz,3 H), 1.50 - 1.22 (m, 4 H), 0.97 (t, J=8.3 Hz, 9 H), 0.90 - 0.86 (s, 15 H), 0.61 (q, J=7.9 Hz, 6 H), $0.07 (s, 3 \text{ H}), 0.03 (s, 3 \text{ H}); {}^{13}$ **C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta = 133.5, 130.4, 75.4, 70.9, 66.7, 48.0,$  $41.6, 38.5, 25.8 (3 \text{ C}), 18.4, 18.0, 17.7, 14.2, 13.9, 6.9 (3 \text{ C}), 5.0 (3 \text{ C}), -4.1, -5.1; \text{ IR} (\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}):$  3352, 2955, 2930, 2875, 1461, 1252, 1067, 1005, 835, 774, 740; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>24</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 467.3347, gefunden 467.3363.

### Aldehyd 126



Der Alkohol **125** (153 mg, 344 µmol, 1.00 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.34 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit TEMPO (10.8 mg, 68.8 µmol, 0.20 Äq.), Diacetoxyiodbenzol (133 mg, 413 µmol, 1.20 Äq.) und H<sub>2</sub>O (6.19 µL, 344 µmol, 1.00 Äq.) versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (0.5 M, 2.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 1.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3.00 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (3.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 50:1  $\rightarrow$  20:1) lieferte den Aldehyd **126** (139 mg, 314 µmol, 91%) als gelbliches Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.78 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1);  $[α_D]^{24} = -13.1$  (*c* 0.72, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 9.78$  (d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 5.19 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 4.53 (dd, *J*=8.9, 7.5 Hz, 1 H), 3.85 - 3.77 (m, 1 H), 2.51 - 2.42 (m, 1 H), 2.26 - 2.12 (m, 2 H), 1.69 (d, *J*=1.4 Hz, 3 H), 1.51 - 1.21 (m, 4 H), 1.01 - 0.93 (m, 12 H), 0.88 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.61 (q, *J*=8.0 Hz, 6 H), 0.03 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta = 205.0$ , 134.8, 129.0, 71.0, 70.9, 53.4, 48.0, 38.5, 25.7 (3 C), 18.4, 18.0, 17.8, 14.2, 10.4, 6.9 (3 C), 5.0 (3 C), -4.1, -5.1; IR ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 2956, 2932, 2876, 1729, 1461, 1251, 1060, 1039, 1006, 835, 775, 745; HRMS (ESI): *m/z* für C<sub>24</sub>H<sub>50</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 465.3190, gefunden 465.3175. Alkohol 127



Der Aldehyd **126** (945 mg, 2.13 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Et<sub>2</sub>O (21.3 mL) gelöst und bei –78 °C Methyllithium (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 2.00 mL, 3.20 mmol, 1.50 Äq.) zugetropft. Nach 20 min wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10.0 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1  $\rightarrow$  10:1) wurde der Alkohol **127** (888 mg, 1.95 mmol, 91%, *dr* = 7:1) als farbloses Öl erhalten. Für die Analytik wurden die Diastereomere säulenchromatographisch

**R**<sub>f</sub> = 0.47 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1);  $[α_D]^{25}$  = +5.25 (*c* 0.63, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 5.37 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 4.42 (dd, *J*=8.5, 4.1 Hz, 1 H), 4.21 (q, *J*=6.5 Hz, 1 H), 3.84 - 3.74 (m, 1 H), 3.69 (s, 1 H), 2.23 - 2.18 (m, 1 H), 2.17 - 2.11 (m, 1 H), 1.62 (d, *J*=1.0 Hz, 3 H), 1.49 - 1.25 (m, 5 H), 1.12 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 0.99 - 0.95 (m, 12 H), 0.89 - 0.85 (m, 12 H), 0.61 (q, *J*=8.1 Hz, 6 H), 0.07 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 133.1, 130.6, 75.3, 71.1, 67.6, 48.0, 44.0, 38.6, 25.8 (3 C), 20.2, 18.4, 17.9, 17.5, 14.3, 10.9, 6.9 (3 C), 5.0 (3 C), -4.2, -5.2; **IR** ( $\tilde{ν}$ /cm<sup>-1</sup>): 3457, 2956, 2932, 2877, 1462, 1254, 1102, 1039, 1018, 1004, 836, 776, 737; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>25</sub>H<sub>54</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 481.3503, gefunden 481.3519. Methylketon 128



Eine Lösung des Alkohols **127** (100 mg, 0.22 mmol, 1.00 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.40 mL) wurde mit NaHCO<sub>3</sub> (8.62 mg) und *Dess-Martin*-Periodinan (187 mg, 0.44 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O (1:1, 5.00 mL) verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 50:1  $\rightarrow$  25:1) lieferte den Aldehyd **128** (99.0 mg, 0.22 mmol, > 99%) als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.90 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1);  $[α_D]^{24} = -2.65$  (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 5.07 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 4.45 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 3.85 - 3.77 (m, 1 H), 2.67 (dq, *J*=9.0, 7.1 Hz, 1 H), 2.25 - 2.21 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.17 - 2.11 (m, 1 H), 1.68 (d, *J*=1.0 Hz, 3 H), 1.50 - 1.24 (m, 4 H), 0.98 (t, *J*=8.0 Hz, 9 H), 0.90 - 0.86 (m, 6 H), 0.83 (s, 9 H), 0.61 (q, *J*=8.3 Hz, 6 H), -0.01 (s, 3 H), -0.03 (s, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 212.6, 134.9, 129.4, 72.4, 70.8, 53.3, 48.2, 38.5, 31.5, 25.7 (3 C), 18.4, 18.0, 17.8, 14.2, 13.0, 6.9 (3 C), 5.1 (3 C), -4.2, -5.2; **IR** ( $\tilde{ν}$ /cm<sup>-1</sup>): 2956, 2932, 2876, 1718, 1460, 1360, 1249, 1039, 1006, 835, 776, 727; **HRMS (ESI**): *m/z* für C<sub>25</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 479.3347, gefunden 479.3357. Acetat 36



Das Methylketon **128** (33.1 mg, 72.5 µmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOH (0.72 mL) gelöst und PPTS (1.82 mg, 7.25 µmol, 0.10 Äq.) zugegeben. Nach 2 h wurde die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 1.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.90 mL) gelöst, bei Raumtemperatur mit Pyridin (0.50 mL, 6.45 mmol, 89.0 Äq.) und Acetanhydrid (0.30 mL, 3.12 mmol, 43.0 Äq.) versetzt und bei Raumtemperatur für 19 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (4.00 mL) verdünnt, mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2.00 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1  $\rightarrow$  10:1) wurde das Acetat **36** (25.0 mg, 65.0 µmol, 90% über zwei Stufen) als farbloses Öl isoliert.

**R**<sub>f</sub> = 0.53 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1);  $[α_D]^{23}$  = +2.02 (*c* 1.30, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 5.10 (dd, *J*=9.2, 1.0 Hz, 1 H), 5.03 (quin, *J*=6.4 Hz, 1 H), 4.45 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 2.68 - 2.62 (m, 1 H), 2.32 - 2.26 (m, 1 H), 2.24 - 2.20 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 1.70 (d, *J*=1.0 Hz, 3 H), 1.54 - 1.46 (m, 2 H), 1.41 - 1.23 (m, 2 H), 0.92 - 0.87 (m, 6 H), 0.82 (s, 9 H), −0.02 (s, 3 H), −0.04 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 212.5, 170.7, 133.8, 129.8, 72.3 (2 C), 53.3, 44.1, 36.0, 31.5, 25.7 (3 C), 21.3, 18.4, 17.9, 17.3, 13.9, 12.9, −4.2, −5.3; **IR** ( $\tilde{ν}$ /cm<sup>-1</sup>): 2958, 2929, 2857, 1739, 1718, 1462, 1371, 1239, 1056, 1023, 837, 777; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>NaO<sub>4</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 407.2588, gefunden 407.2630.

#### 5.2.7 Vorschriften zur Synthese des Alkohols 31

# $\beta$ -Hydroxyketon 135



Eine Lösung von (+)-DIP-CI (224 mg, 697 µmol, 2.60 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (2.06 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und Triethylamin (0.15 mL, 1.07 mmol, 4.00 Äq.) sowie nachfolgend eine Lösung des Methylketons **36** (244 mg, 268 µmol, 1.00 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (2.06 mL) zugetropft. Die farblose Suspension wurde 2 h bei 0 °C gerührt, bevor bei –78 °C eine Lösung von Acrolein (71.5 µL, 1.07 mmol, 4.00 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (2.06 mL) zugetropft wurde. Der Reaktionsansatz wurde für weitere 3 h bei –78 °C gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 17 h wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH (1.80 mL), pH7-Pufferlösung (360 µL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% in H<sub>2</sub>O, 540 µL) beendet, die Reaktionslösung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) und H<sub>2</sub>O (10.0 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  2:1) wurden das diastereomerenreine Aldolprodukt **135** (72.6 mg, 165 µmol, 62%) sowie ein Diastereomerengemisch (29.9 mg, 67.8 µmol, 25%, *dr* = 2:1 für das unerwünschte Diastereomer) als farblose Öle erhalten, womit die Gesamtausbeute 87% bei einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 betrug.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.44 \quad (n-\text{Pentan/Et}_{2}\text{O} = 2:1); \quad [\mathbf{\alpha}_{D}]^{21} = -28.8 \quad (c \ 1.14, \ \text{CHCl}_{3}); \quad {}^{1}\text{H-NMR} \quad (\text{CDCl}_{3}, \ 500 \text{ MHz}): \\ \delta = 5.84 \quad (\text{ddd}, J=17.0, \ 10.6, \ 5.4 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 5.28 \quad (\text{dt}, J=17.1, \ 1.5 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 5.16 - 5.07 \quad (\text{m}, \ 2 \text{ H}), \ 5.03 \quad (\text{quin}, J=6.4 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 4.61 - 4.55 \quad (\text{m}, \ 1 \text{ H}), \ 4.46 \quad (\text{t}, J=9.2 \text{ Hz}, \ 1 \text{ H}), \ 3.24 \quad (\text{br s}, \ 1 \text{ H}), \ 2.84 - 2.79 \quad (\text{m}, \ 1 \text{ H}), \ 2.61 - 2.71 \quad (\text{m}, \ 2 \text{ H}), \ 2.32 - 2.27 \quad (\text{m}, \ 1 \text{ H}), \ 2.24 - 2.19 \quad (\text{m}, \ 1 \text{ H}), \ 2.02 \quad (\text{s}, \ 3 \text{ H}), \ 1.71 \quad (\text{d}, \ J=1.4 \text{ Hz}, \ 3 \text{ H}), \ 1.53 - 1.46 \quad (\text{m}, \ 2 \text{ H}), \ 1.41 - 1.25 \quad (\text{m}, \ 2 \text{ H}), \ 0.90 \quad (\text{t}, J=7.3 \text{ Hz}, \ 3 \text{ H}), \ 0.87 \quad (\text{d}, J=7.2 \text{ Hz}, \ 1 \text{ Hz})$ 

3 H), 0.82 (s, 9 H), -0.03 (s, 3 H), -0.04 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 215.1, 170.7, 138.8, 134.2, 129.6, 114.8, 72.4, 72.3, 68.2, 53.0, 51.0, 44.1, 36.0, 25.7 (3 C), 21.3, 18.5, 17.9, 17.4, 13.9, 12.8, -4.2, -5.2; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2958, 2930, 2857, 1737, 1715, 1373, 1240, 1049, 1022, 836, 777; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>5</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 463.2850, gefunden 463.2868.

### Anti-Diol 136



Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> (63.4 mg, 241 μmol, 5.00 Äq.) wurde in AcOH/MeCN (1:1, 0.40 mL) gelöst und bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Anschließend wurde bei –30 °C eine Lösung des β-Hydroxyketons **135** (21.2 mg, 48.1 μmol, 1.00 Äq.) in MeCN/THF (5:2, 0.48 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei –28 °C gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von gesättigter wässriger Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Tartrat-Lösung (2.00 mL) beendet. Nach 10 min wurde der entstandene farblose Feststoff über Celite abfiltriert und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 2.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5.00 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  2:1  $\rightarrow$  1:1) lieferte das *anti*-Diol **136** (21.3 mg, 48.1 μmol, > 99%) diastereomerenrein als farbloses Öl.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.29 \ (n-\text{Pentan/Et}_{2}\text{O} = 2:1); \ [\mathbf{\alpha}_{D}]^{21} = -0.81 \ (c \ 1.21, \ \text{CHCl}_{3}); \ ^{1}\text{H-NMR} \ (\text{CDCl}_{3}, \ 700 \ \text{MHz}): \\ \delta = 5.93 \ (\text{ddd}, J=17.1, \ 10.5, \ 5.3 \ \text{Hz}, \ 1 \ \text{H}), \ 5.30 \ (\text{dt}, J=17.3, \ 1.5 \ \text{Hz}, \ 1 \ \text{H}), \ 5.22 \ - \ 5.19 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 5.11 \\ (\text{dt}, J=10.5, \ 1.5 \ \text{Hz}, \ 1 \ \text{H}), \ 5.06 \ - \ 5.01 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 4.52 \ (\text{br s}, \ 1 \ \text{H}), \ 4.48 \ - \ 4.43 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 4.32 \ (\text{dd}, \ J=9.0, \ 8.2 \ \text{Hz}, \ 1 \ \text{H}), \ 3.95 \ - \ 3.89 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 3.67 \ (\text{br s}, \ 1 \ \text{H}), \ 2.32 \ - \ 2.28 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 2.25 \ - \ 2.21 \ (\text{m}, \ 1 \ \text{H}), \ 2.04 \ - \ 2.01 \ (\text{m}, \ 3 \ \text{H}), \ 1.76 \ - \ 1.72 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.72 \ - \ 1.66 \ (\text{m}, \ 4 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.72 \ - \ 1.66 \ (\text{m}, \ 4 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.72 \ - \ 1.66 \ (\text{m}, \ 4 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.72 \ - \ 1.66 \ (\text{m}, \ 4 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.72 \ - \ 1.66 \ (\text{m}, \ 4 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.72 \ - \ 1.66 \ (\text{m}, \ 4 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.72 \ - \ 1.66 \ (\text{m}, \ 4 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.72 \ - \ 1.66 \ (\text{m}, \ 4 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 2 \ \text{H}), \ 1.53 \ - \ 1.48 \ (\text{m}, \ 1.53 \ - \ 1$ 

1.41 - 1.28 (m, 2 H), 0.91 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.72 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 170.7, 141.0, 133.3, 130.6, 113.9, 75.8, 73.4, 72.5, 70.4, 44.6, 44.3, 39.4, 36.1, 25.8 (3 C), 21.3, 18.4, 17.9, 17.3, 13.9, 12.6, -3.8, -5.1; IR ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 3426, 2957, 2929, 2857, 1737, 1463, 1376, 1246, 1048, 1022, 921, 835, 775; HRMS (ESI): *m*/*z* für C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>NaO<sub>5</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 465.3007, gefunden 465.2979.

Alkohol 31



Das Diol **136** (46.1 mg, 104 µmol, 1.00 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.08 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit Imidazol (125 mg, 2.08 mmol, 20.0 Äq.) und TBS-Chlorid (157 mg, 1.04 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit EtOAc (5.00 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (3.00 mL) und gesättigter wässriger NaCL-Lösung (3.00 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 50/1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1) brachte den Alkohol **31** (50.5 mg, 90.7 µmol, 87%) als farbloses Öl hervor.

**R**<sub>f</sub> = 0.39 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1);  $[α_D]^{22}$  = +2.48 (*c* 1.21, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 5.86 (ddd, *J*=17.1, 10.5, 5.8 Hz, 1 H), 5.23 - 5.18 (m, 2 H), 5.06 (dt, *J*=10.4, 1.4 Hz, 1 H), 5.04 - 5.01 (m, 1 H), 4.53 - 4.49 (m, 1 H), 4.40 (dd, *J*=9.0, 6.5 Hz, 1 H), 3.86 (br s, 1 H), 3.81 - 3.77 (m, 1 H), 2.29 (dd, *J*=13.8, 6.6 Hz, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.72 - 1.68 (m, 4 H), 1.66 - 1.62 (m, 1 H), 1.57 - 1.48 (m, 3 H), 1.41 - 1.28 (m, 2 H), 0.92 (s, 12 H), 0.88 (s, 9 H), 0.76 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.10 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.05 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 170.7, 141.5, 132.3, 130.7, 113.7, 73.2, 72.3, 71.6, 70.2, 45.7, 44.4, 41.3, 35.9, 25.9 (6 C), 21.3, 18.4, 18.1, 18.0, 17.1, 13.9, 11.6, -4.0, -4.4, -4.9, -5.0; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 3517, 2956, 2930, 2857, 1739, 1470, 1373, 1250, 1054, 1023, 836, 776; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>30</sub>H<sub>60</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 579.3871, gefunden 579.3869.

### Nachweis der 1,5-anti-Beziehung der Hydroxygruppen an C19/C23

#### Anti-Acetal 137



Eine Lösung des Diols **136** (11.0 mg, 24.8 µmol, 1.00 Äq.) in 2,2-DMP (0.12 mL) wurde mit PPTS (0.62 mg, 2.48 µmol, 0.10 Äq.) versetzt und für 5.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Et<sub>2</sub>O (5.00 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3.00 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 1.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (4.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 50:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1) lieferte das *anti*-konfigurierte Acetal **137** (10.0 mg, 20.7 µmol, 83%) diastereomerenrein als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.52 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1);  $[α_D]^{24} = -6.27$  (*c* 0.67, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta = 5.89$  (ddd, *J*=17.3, 10.5, 5.9 Hz, 1 H), 5.23 - 5.20 (m, 2 H), 5.12 (dt, *J*=10.5, 1.4 Hz, 1 H), 5.05 - 5.01 (m, 1 H), 4.42 (dd, *J*=9.3, 5.5 Hz, 1 H), 4.31 - 4.27 (m, 1 H), 3.83 (ddd, *J*=9.3, 7.2, 6.3 Hz, 1 H), 2.28 (ddd, *J*=13.8, 6.8, 0.9 Hz, 1 H), 2.20 - 2.17 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.84 - 1.74 (m, 2 H), 1.68 (d, *J*=1.5 Hz, 3 H), 1.68 - 1.64 (m, 1 H), 1.53 - 1.49 (m, 2 H), 1.40 - 1.37 (m, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.31 - 1.27 (m, 1 H), 0.90 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 0.84 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.02 (s, 3 H), -0.02 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta = 170.7$ , 139.0, 132.4, 129.4, 115.0, 100.1, 72.2, 69.5, 68.1, 66.7, 45.0, 44.5, 36.0, 34.1, 25.8 (3 C), 24.7 (2 C), 21.3, 18.5, 18.1, 17.2, 13.9, 9.6, -4.0, -5.0; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 2957, 2929, 2856, 1739, 1376, 1236, 1057, 1049, 1022, 1006, 835, 774; **HRMS (ESI)**: *m*/*z* für C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>NaO<sub>5</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 505.3320, gefunden 505.3333.

Triol 138



Das Diol **136** (21.1 mg, 47.7 µmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (0.48 mL) gelöst und bei 0 °C TBAF (1 M in THF, 95.4 µL, 95.4 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit H<sub>2</sub>O (2.00 mL) und EtOAc (1.00 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (5 x 1.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 1:2) brachte das Triol **138** (14.3 mg, 43.5 µmol, 91%) als farbloses Öl hervor.

**R**<sub>f</sub> = 0.30 (*n*-Pentan/EtOAc = 1:2);  $[α_D]^{22}$  = +13.1 (*c* 0.48, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 5.94 (ddd, *J*=17.1, 10.5, 5.5 Hz, 1 H), 5.31 (dt, *J*=17.1, 1.5 Hz, 1 H), 5.22 (dd, *J*=9.1, 1.1 Hz, 1 H), 5.14 (dt, *J*=10.4, 1.6 Hz, 1 H), 5.05 - 5.00 (m, 1 H), 4.53 - 4.46 (m, 1 H), 4.32 (t, *J*=9.0 Hz, 1 H), 3.97 (td, *J*=8.2, 3.0 Hz, 1 H), 2.26 - 2.22 (m, 1 H), 2.21 - 2.17 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.81 - 1.69 (m, 6 H), 1.59 - 1.45 (m, 2 H), 1.43 - 1.29 (m, 2 H), 0.92 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 0.71 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), Alkoholsignale nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 171.4, 140.8, 136.5, 129.5, 114.1, 74.7, 74.2, 72.1, 70.4, 45.0, 43.3, 39.6, 36.4, 21.3, 18.6, 17.1, 13.9, 12.9; IR ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3360, 2959, 2925, 2874, 1736, 1715, 1458, 1435, 1375, 1240, 1128, 1091, 1020, 922; HRMS (ESI): *m*/*z* für C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>5</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 351.2142, gefunden 351.2158.





Eine Lösung des Triols **138** (14.5 mg, 44.1 µmol, 1.00 Äq.) in 2,2-DMP (0.22 mL) wurde mit PPTS (1.11 mg, 4.41 µmol, 0.10 Äq.) versetzt und für 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Et<sub>2</sub>O (5.00 mL) verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3.00 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 1.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (4.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1  $\rightarrow$  2:1) brachte das *syn*-konfigurierte Acetal **139** (10.2 mg, 27.7 µmol, 63%) und das *anti*-konfigurierte Acetal **140** (1.17 mg, 3.17 µmol, 7%) als farblose Öle hervor. Zusammen mit einer Mischfraktion (2.46 mg, 7.19 µmol, 16%) ergab sich eine Gesamtausbeute von 86%.

**139**:  $\mathbf{R}_{f} = 0.30 (n-\text{Pentan/Et}_{2}\text{O} = 2:1)$ ;  $[\mathbf{\alpha}_{D}]^{28} = +10.3 (c \ 0.66, \text{CHCl}_{3})$ ; <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl}\_{3}, 700 MHz):  $\delta = 5.90 (\text{ddd}, J=17.2, 10.6, 4.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ , 5.31 (dt, J=17.1, 1.7 Hz, 1 H), 5.14 (dt, J=10.5, 1.5 Hz, 2 H), 5.06 - 5.02 (m, 1 H), 4.44 - 4.41 (m, 1 H), 4.20 (dd, J=10.0, 8.7 Hz, 1 H), 3.90 (ddd, J=10.5, 8.2, 2.8 Hz, 1 H), 3.19 (br s, 1 H), 2.29 - 2.25 (m, 1 H), 2.25 - 2.21 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.85 - 1.80 (m, 1 H), 1.79 - 1.74 (m, 1 H), 1.72 (d, J=1.3 Hz, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.52 - 1.28 (m, 5 H), 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.70 (d, J=6.9 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl}\_3, 176 MHz):  $\delta$  = 170.8, 140.7, 137.2, 127.6, 113.9, 98.2, 72.8, 71.9, 71.3, 69.7, 44.8, 38.5, 38.4, 36.1, 30.2, 21.2, 19.5, 18.4, 17.4, 13.9, 12.0; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3491, 2959, 2926, 2874, 1738, 1378, 1258, 1240, 1200, 1165, 1096, 1053, 1023, 932; **HRMS (ESI)**: m/z für C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NaO<sub>5</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 391.2455, gefunden 391.2469.

**140**: **R**<sub>f</sub> = 0.22 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 5.88 (ddd, *J*=16.9, 10.7, 5.9 Hz, 1 H), 5.26 - 5.22 (m, 1 H), 5.19 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 5.16 - 5.13 (m, 1 H), 5.07 - 5.03 (m, 1 H), 4.37 - 4.33 (m, 1 H), 4.32 - 4.29 (t, *J*=8.7 Hz, 1 H), 3.83 (td, *J*=9.3, 6.0 Hz, 1 H), 2.27 (dd, *J*=13.7, 7.5 Hz, 1 H), 2.23 - 2.20 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.84 (ddd, *J*=13.0, 9.2, 5.9 Hz, 1 H), 1.78 (ddd, *J*=13.0, 9.5, 6.4 Hz, 1 H), 1.74 (d, *J*=1.0 Hz, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.53 - 1.28 (m, 5 H), 0.91 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 0.74 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), Alkoholsignal nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 170.9, 138.3, 135.1, 129.0, 115.3, 100.7, 72.3, 72.0, 71.7, 67.9, 44.8, 44.0, 36.7, 36.2, 25.2, 24.5, 21.2, 18.5, 17.2, 13.9, 11.3; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3455, 2985, 2958, 2926, 2874, 2856, 1737, 1457, 1377, 1238, 1021, 801, 681; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NaO<sub>5</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 391.2455, gefunden 391.2467.

### 5.2.8 Vorschriften zur Synthese von Dolabelid B (4)

**Bis-TBS-Ether 142** 



Das Diol **85** (292 mg, 1.70 mmol, 1.00 Äq.) wurde in  $CH_2Cl_2$  (17.0 mL) gelöst und bei –78 °C zunächst 2,6-Lutidin (1.18 mL, 10.2 mmol, 6.00 Äq.) und anschließend TBS-Triflat (0.92 mL, 5.10 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10.0 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 3.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 100:1  $\rightarrow$  50:1) lieferte den Bis-TBS-Ether **142** (681 mg, 1.70 mmol, > 99%) als farbloses Öl.

**R**<sub>f</sub> = 0.54 (*n*-Pentan); **[α]**<sub>D</sub><sup>28</sup> = +11.3 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 5.82 (ddt, *J*=17.0, 10.3, 6.5 Hz, 1 H), 5.01 (dq, *J*=17.1, 1.7 Hz, 1 H), 4.97 - 4.92 (m, 1 H), 3.68 (dd, *J*=9.7, 4.9 Hz, 1 H), 3.53 (dd, *J*=6.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.42 (dd, *J*=9.9, 7.3 Hz, 1 H), 2.17 - 1.96 (m, 2 H), 1.85 - 1.74 (m, 1 H), 1.67 - 1.58 (m, 1 H), 1.53 - 1.42 (m, 1 H), 1.35 - 1.23 (m, 1 H), 0.92 - 0.85 (m, 24 H), 0.06 (s, 3 H), 0.05 (s, 9 H); <sup>13</sup>**C**-**NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 139.1, 114.2, 76.7, 65.6, 40.4, 35.4, 34.0, 31.9, 26.2 (3 C), 26.0 (3 C), 18.5, 18.3, 14.4, 14.0, -3.8, -4.0, -5.3, -5.4; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2956, 2929, 2885, 2857, 1641, 1472, 1463, 1406, 1389, 1361, 1254, 1186, 1085, 1030, 1006, 969, 938, 938, 910, 834, 812, 772; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>22</sub>H<sub>49</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), berechnet 401.3266, gefunden 401.3287.

# Alkohol 143



Der Bis-TBS-Ether **142** (74.8 mg, 187 µmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOH (1.87 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit PPTS (4.70 mg, 18.7 µmol 0.10 Äq.) vesetzt. Nach 48 h wurde die gleiche Menge PPTS (4.70 mg, 18.7 µmol 0.10 Äq.) erneut zugegeben und die Reaktion nach weiteren 48 h durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5.00 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 3.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5.00 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1  $\rightarrow$  5:1) wurde der Alkohol **143** (39.6 mg, 138 µmol, 74%) als farbloses Öl isoliert. **R**<sub>f</sub> = 0.28 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1); **[α]**<sub>D</sub><sup>21</sup> = +15.4 (*c* 1.23, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 5.80 (ddt, *J*=17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1 H), 5.01 (dq, *J*=17.0, 1.7 Hz, 1 H), 4.95 (dd, *J*=10.2, 0.7 Hz, 1 H), 3.64 - 3.57 (m, 2 H), 3.52 (dd, *J*=5.6, 3.6 Hz, 1 H), 2.57 (br s, 1 H), 2.19 - 2.09 (m, 1 H), 2.05 - 1.94 (m, 1 H), 1.91 - 1.81 (m, 1 H), 1.69 - 1.53 (m, 2 H), 1.32 - 1.22 (m, 1 H), 0.96 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.93 - 0.89 (m, 12 H), 0.12 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 138.8, 114.5, 80.9, 66.2, 37.7, 37.6, 32.3, 31.9, 26.1 (3 C), 18.3, 16.2, 14.9, -4.0, -4.1; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3361, 2956, 2929, 2857, 1472, 1462, 1252, 1069, 1029, 1005, 909, 835, 772; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>KNO<sub>2</sub>Si ([M+K+]), berechnet 325.1960, gefunden 325.1973.

## Aldehyd 143



Der Alkohol **143** (161 mg, 0.56 mmol, 1.00 Äq.) wurde in  $CH_2Cl_2$  (5.60 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit TEMPO (17.2 mg, 0.11 mmol, 0.20 Äq.), Diacetoxyiodbenzol (216 mg, 0.67 mmol, 1.20 Äq.) und H<sub>2</sub>O (10.1 µL, 0.56 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Nach 2.5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (0.5 M, 5.00 mL) beendet und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 5.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10.0 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1) wurde der Aldehyd **144** (136 mg, 0.48 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

**R**<sub>f</sub> = 0.89 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1); **[α]**<sub>D</sub><sup>20</sup> = +44.6 (*c* 1.26, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 9.78 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H), 5.78 (ddt, *J*=17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1 H), 5.01 (dq, *J*=17.3, 1.7 Hz, 1 H), 4.96 (ddt, *J*=10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1 H), 3.77 (dd, *J*=4.7, 3.8 Hz, 1 H), 2.58 - 2.52 (m, 1 H), 2.20 - 2.11 (m, 1 H), 2.04 - 1.96 (m, 1 H), 1.71 - 1.63 (m, 1 H), 1.58 - 1.52 (m, 1 H), 1.21 (dtd, *J*=13.2, 9.2, 5.5 Hz, 1 H), 1.08 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 0.92 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 205.2, 138.5, 114.7, 78.1, 49.8, 37.3, 32.0, 31.7, 25.9 (3 C), 18.3, 14.6, 12.4, -4.0, -4.3; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 2956, 2930, 2858, 1726, 1254, 1036, 910, 837, 774; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>2</sub>Si ([M+Na+]), berechnet 307.2064, gefunden 307.2075.

#### Carbonsäure 141



Der Aldehyd **144** (133 mg, 0.47 mmol, 1.00 Äq.) wurde in *t*-BuOH (9.40 mL) gelöst und bei Raumtemperatur mit 2-Methyl-2-Buten (3.23 mL, 5.21 mol, 65.0 Äq.) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von Natriumchlorit (425 mg, 4.70 mmol, 10.0 Äq.) und Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (454 mg, 3.29 mmol, 7.00 Äq.) in H<sub>2</sub>O (4.70 mL) bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktionslösung mit EtOAc (10.0 mL) und H<sub>2</sub>O (10.0 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1) lieferte die Carbonsäure **141** (137 mg, 0.46 mmol, 98%) als farbloses Öl, das bei –28 °C fest wurde.

**R**<sub>f</sub> = 0.31 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1); **[α]**<sub>D</sub><sup>22</sup> = +3.53 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 11.1 (br s, 1 H), 5.78 (ddt, *J*=16.9, 10.3, 6.7 Hz, 1 H), 5.01 (dq, *J*=17.1, 1.7 Hz, 1 H), 4.97 - 4.95 (m, 1 H), 3.80 (dd, *J*=5.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.69 - 2.65 (m, 1 H), 2.18 - 2.12 (m, 1 H), 2.03 - 1.97 (m, 1 H), 1.71 - 1.65 (m, 1 H), 1.59 - 1.54 (m, 1 H), 1.26 (qd, *J*=9.1, 4.6 Hz, 1 H), 1.21 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.90 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 179.3, 138.4, 114.8, 78.2, 43.3, 36.4, 31.6, 31.5, 25.9 (3 C), 18.2, 15.5, 14.3, -4.1, -4.5; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 2955, 2929, 2858, 1710, 1462, 1254, 1074, 910, 836, 775; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>3</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 323.2013, gefunden 323.2003. Verkürzter Ester 145



**R**<sub>f</sub> = 0.52 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 20:1);  $[α_D]^{23}$  = +14.2 (*c* 0.31, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 5.80 - 5.74 (m, 2 H), 5.31 - 5.28 (m, 1 H), 5.26 (dd, *J*=8.8, 1.1 Hz, 1 H), 5.10 - 5.07 (m, 1 H), 5.06 - 5.02 (m, 1 H), 5.01 - 4.97 (m, 2 H), 4.92 - 4.95 (m, 1 H), 4.25 (dd, *J*=8.6, 5.8 Hz, 1 H), 4.11 - 4.07 (m, 1 H), 3.87 (t, *J*=4.7 Hz, 1 H), 2.62 (qd, *J*=7.2, 5.1 Hz, 1 H), 2.31 (dd, *J*=14.0, 6.8 Hz, 1 H), 2.21 (dd, *J*=13.4, 5.9 Hz, 1 H), 2.13 - 2.08 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 2.00 - 1.94 (m, 3 H), 1.65 (d, *J*=1.1 Hz, 3 H), 1.64 - 1.55 (m, 4 H), 1.52 - 1.28 (m, 6 H), 1.18 - 1.13 (m, 1 H), 1.12 (d, *J*=7.5 Hz, 3 H), 0.92 (t, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.85 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.02 (s, 6 H), 0.00 (s, 3 H), -0.02 (s, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 173.5, 170.8, 142.4, 138.7, 131.8, 130.9, 114.4, 113.7, 76.7, 72.2, 71.8, 71.7, 71.6, 45.8, 44.7, 42.5, 38.4, 36.0, 35.7, 33.1, 31.6, 26.0 (6 C), 25.9 (3 C), 21.4, 18.6, 18.3, 18.1, 18.0, 16.5, 14.9, 13.9, 12.3, 10.7, -4.0 (2 C), -4.4 (2 C), -4.8 (2 C); **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 2956, 2928, 2875, 1736, 1461, 1373, 1250, 1061, 1025, 835, 774; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>46</sub>H<sub>90</sub>NaO<sub>7</sub>Si<sub>3</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 861.5886, gefunden 861.5912. Ester 149



Der Alkohol **31** (18.4 mg, 33.0 µmol, 1.00 Äq.) und die Carbonsäure **33** wurden in THF (6.60 mL) gelöst und bei 0 °C mit DMAP (101 mg, 825 µmol, 25.0 Äq.), Triethylamin (105 µL, 759 µmol, 23.0 Äq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (**146**, 107 µL, 726 µmol, 22.0 Äq.) versetzt. Die farblose Suspension wurde bei 0 °C für 24 h gerührt, wobei eine leichte Gelbfärbung beobachtet werden konnte. Nach Zugabe von gesättigter wässriger NaH<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (5.00 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 3.00 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10.0 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. In großen Mengen im Rohprodukt enthaltener Feststoff wurde zunächst durch eine kurze Filtration über Silica (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 30:1  $\rightarrow$  20:1) lieferte den Ester **149** (19.7 mg, 15.9 µmol, 48%) sowie ein Epimerengemisch (9.90 mg, 8.00 µmol, 24%, *dr* = 1:1) als farblose Öle, womit sich eine
Gesamtausbeute von 72% bei einem Diastereomerenverhältnis von 5:1 ergab. Weiterhin konnte der Alkohol **31** (2.90 mg, 5.21 μmol, 16%) als farbloses Öl reisoliert werden.

**149**: **R**<sub>f</sub> = 0.30 (*n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1); = +11.9 (*c* 0.69, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 5.85 - 5.72 (m, 2 H), 5.31 - 5.26 (m, 2 H), 5.17 (td, *J*=7.2, 1.1 Hz, 1 H), 5.09 (dt, *J*=17.1, 1.2 Hz, 1 H), 5.08 - 5.03 (m, 2 H), 5.03 - 5.00 (m, 1 H), 5.00 - 4.97 (m, 1 H), 4.95 (dq, *J*=10.2, 1.6 Hz, 1 H), 4.94 - 4.89 (m, 1 H), 4.26 (dd, *J*=8.8, 5.8 Hz, 1 H), 4.11 - 4.06 (m, 1 H), 3.87 (dd, *J*=6.1, 3.6 Hz, 1 H), 3.69 - 3.65 (m, 1 H), 2.75 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H), 2.62 - 2.57 (m, 1 H), 2.32 (dd, *J*=13.8, 6.6 Hz, 1 H), 2.21 (dd, *J*=14.1, 5.5 Hz, 1 H), 2.08 - 1.95 (m, 14 H), 1.88 - 1.78 (m, 2 H), 1.73 - 1.68 (m, 1 H), 1.66 (d, *J*=1.1 Hz, 3 H), 1.65 - 1.43 (m, 12 H), 1.40 - 1.28 (m, 3 H), 1.11 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.93 - 0.87 (m, 42 H), 0.84 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.02 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H), -0.02 (s, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 173.7, 170.7, 170.5, 170.3, 142.4, 137.4, 136.3, 131.7, 130.9, 121.4, 114.1, 113.8, 76.4, 72.2, 71.8 (2 C), 71.6, 69.9, 68.9, 67.6, 45.6, 44.7, 42.5, 42.3, 39.1, 38.5, 36.4, 36.0, 35.4, 35.2, 33.1, 32.3 (2 C), 29.6, 26.1 (3 C), 26.0 (3 C), 25.9 (6 C), 21.4, 21.1, 21.0, 18.6, 18.3, 18.1, 18.0, 16.5, 16.0, 14.4, 13.9, 13.3, 10.7, -4.0 (3 C), -4.3, -4.4, -4.5, -4.7, -5.0; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 2956, 2928, 2857, 1736, 1463, 1375, 1250, 1061, 1025, 835, 774; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>67H128</sub>NaO<sub>12</sub>Si4 ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 1259.8375, gefunden 1259.8422.

### Tetraole 156 und 157



Eine Lösung des Esters **149** (9.62 mg, 7.77 µmol, 1.00 Äq.) in THF (389 µL) wurde bei 0 °C mit Pyridin (195 µL) und HF (70% in Pyridin, 97.5 µL) versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde erneut bei 0 °C HF (70% in Pyridin, 97.5 µL) zugegeben. Nach weiteren 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung tropfenweise in eine eiskalte gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5.00 mL) gegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (5 x 2.00 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5.00 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 1:1  $\rightarrow$  1:2  $\rightarrow$ 1:3) lieferte ein 1:1-Gemisch der Tetraole **156** und **157** (4.32 mg, 5.53 µmol, 71%). Eine Trennung mittels HPLC (Säule: Macherey-Nagel, Nucleosil 50-5, 4x250mm; *n*-Hexan/*i*-PrOH = 95:5, 2 ml/min) lieferte das Tetraol **156** (1.45 mg, 1.86 µmol, 24%) sowie das regioisomere Tetraol **157** (1.37 mg, 1.75 µmol, 23%) als farblose Öle. **156**: **R**<sub>*f*</sub> = 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:0.5);  $[α_D]^{21}$  = +8.8 (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 5.93 - 5.87 (m, 1 H), 5.83 - 5.76 (m, 1 H), 5.39 - 5.35 (m, 1 H), 5.29 (d, *J*=17.1 Hz, 1 H), 5.22 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 5.19 - 5.15 (m, 1 H), 5.12 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 5.08 - 4.94 (m, 5 H), 4.22 (t, *J*=8.6 Hz, 1 H), 4.17 - 4.12 (m, 1 H), 3.65 (dd, *J*=8.3, 3.0 Hz, 1 H), 3.62 - 3.56 (m, 1 H), 3.03 (m, 4 H), 2.75 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H), 2.68 - 2.61 (m, 1 H), 2.26 - 2.21 (m, 1 H), 2.20 - 2.16 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.07 - 1.98 (m, 9 H), 1.83 (dt, *J*=14.6, 7.5 Hz, 1 H), 1.79 (dt, *J*=6.1, 3.3 Hz, 2 H), 1.72 (d, *J*=0.8 Hz, 3 H), 1.71 - 1.46 (m, 14 H), 1.41 - 1.28 (m, 3 H), 1.17 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.92 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 0.88 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 176.5, 172.2, 171.2, 170.8, 140.3, 137.2, 136.6, 135.5, 128.7, 121.9, 114.4, 114.3, 75.2, 72.6, 72.0 (2 C), 71.8, 69.5, 68.9, 65.0, 45.0, 44.0, 42.3 (2 C), 41.5, 37.5, 36.4, 35.3, 34.5, 32.8, 32.4, 32.3, 29.5, 21.2 (2 C), 21.1, 18.6, 17.1, 15.9, 14.4, 13.9, 12.6, 11.0; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 3446, 2962, 2934, 1735, 1716, 1375, 1245, 1023; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>43</sub>H<sub>72</sub>NaO<sub>12</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 803.4916, gefunden 803.4948.

**157**: **R**<sub>f</sub> = 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:0.5); [**α**<sub>D</sub>]<sup>21</sup> = +8.0 (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>**H**-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 5.93 - 5.86 (m, 1 H), 5.80 (ddt, *J*=16.8, 10.3, 6.3 Hz, 1 H), 5.38 - 5.33 (m, 1 H), 5.28 (d, *J*=17.4 Hz, 1 H), 5.25 - 5.20 (m, 2 H), 5.12 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 5.08 (td, *J*=9.6, 5.9 Hz, 1 H), 5.05 - 5.00 (m, 2 H), 4.91 - 4.98 (m, 2 H), 4.23 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 4.15 (d, *J*=6.9 Hz, 1 H), 3.69 (dt, *J*=8.2, 4.0 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J*=8.6, 2.8 Hz, 1 H), 2.92 (br s, 2 H), 2.76 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 2.66 - 2.61 (m, 1 H), 2.23 (dd, *J*=13.8, 8.0 Hz, 1 H), 2.18 (dd, *J*=13.5, 5.0 Hz, 1 H), 2.16 - 2.11 (m, 1 H), 2.11 - 1.98 (m, 11 H), 1.89 - 1.82 (m, 2 H), 1.82 - 1.74 (m, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.71 - 1.67 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.61 - 1.45 (m, 8 H), 1.42 - 1.27 (m, 3 H), 1.16 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.92 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 0.88 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), zwei Alkoholsignale nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 176.5, 171.2, 171.0, 170.9, 140.3, 137.2, 136.6, 136.2, 128.6, 122.0, 114.4, 114.3, 75.1, 72.6, 72.0, 70.3, 69.5, 69.1, 68.9, 68.6, 45.0, 44.1, 42.2 (2 C), 38.7, 37.5, 36.4, 35.8 (2 C), 34.5, 32.2, 32.2, 29.2, 21.2 (3 C), 18.6, 17.1, 15.9, 14.4, 13.9, 12.5, 11.0; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3425, 2960, 2926, 2878, 2855, 1736, 1375, 1247, 1022; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>43</sub>H<sub>72</sub>NaO<sub>12</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 803.4916, gefunden 803.4953.

171



### Regioisomeres (E)-17,18-Dehydro-Makrolakton 158

Eine Lösung des Tetraols **156** (2.98 mg, 3.82 µmol, 1.00 Äq.) in Toluol (3.82 mL) wurde bei 30 °C mit dem Grubbs II-Katalysator (**155**, 0.16 mg, 0.19 µmol, 0.05 Äq.) versetzt und auf 60 °C erhitzt, wobei ein kontinuierlicher Argon-Strom durch die Reaktionslösung geleitet wurde. Nach 5 min wurde DMSO (1.00 µL) zugegeben und die Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Der braune Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc =  $1:1 \rightarrow 1:2 \rightarrow 1:3 \rightarrow 1:4$ ) und das Makrolakton **158** (2.60 mg, 3.45 µmol, 90%) als blass gelbes Öl erhalten. Eine anschließende Reinigung mittels HPLC (Säule: Macherey-Nagel, Nucleosil 50-5, 4x250mm; *n*-Hexan/ *i*-PrOH = 92.5:7.5, 2 ml/min) lieferte das Makrolakton **158** (1.98 mg, 2.63 µmol, 69%) schließlich als farbloses Öl.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.27 \ (CH_{2}Cl_{2}/MeOH = 10:0.5); \ [\mathbf{\alpha}_{D}]^{21} = +6.5 \ (c \ 0.17, \ CHCl_{3}); \ ^{1}\mathbf{H}-\mathbf{NMR} \ (CDCl_{3}, \ 700 \ MHz): \\ \delta = 5.59 - 5.52 \ (m, \ 2 \ H), \ 5.38 - 5.34 \ (m, \ 1 \ H), \ 5.23 \ (d, \ J=8.6 \ Hz, \ 1 \ H), \ 5.09 \ (t, \ J=6.8 \ Hz, \ 2 \ H), \\ 5.05 - 5.01 \ (m, \ 1 \ H), \ 4.87 - 4.82 \ (m, \ 1 \ H), \ 4.28 - 4.24 \ (m, \ 1 \ H), \ 4.22 \ (t, \ J=8.6 \ Hz, \ 1 \ H), \ 3.72 \ (dd, \ J=9.1, \ 3.0 \ Hz, \ 1 \ H), \ 3.62 - 3.56 \ (m, \ 1 \ H), \ 2.79 - 2.72 \ (m, \ 1 \ H), \ 2.71 - 2.62 \ (m, \ 2 \ H), \ 2.27 - 2.21 \ (m, \ J=9.1, \ 3.0 \ Hz, \ 1 \ H), \ 3.62 - 3.56 \ (m, \ 1 \ H), \ 2.79 - 2.72 \ (m, \ 1 \ H), \ 2.71 - 2.62 \ (m, \ 2 \ H), \ 2.27 - 2.21 \ (m, \ J=9.1, \ J=9.$ 

1 H), 2.21 - 2.16 (m, 1 H), 2.12 - 2.06 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.06 - 2.02 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.85 - 1.79 (m, 3 H), 1.78 - 1.73 (m, 3 H), 1.72 (d, *J*=1.1 Hz, 3 H), 1.67 - 1.62 (m, 5 H), 1.62 (s, 3 H), 1.57 - 1.46 (m, 3 H), 1.41 - 1.29 (m, 3 H), 1.14 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.91 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 0.87 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.82 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), Alkoholsignale nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 174.8, 171.6 (2 C), 171.1, 136.2, 133.8, 132.9, 130.1, 128.8, 124.2, 74.5, 72.1 (2 C), 71.9, 70.1, 69.3, 68.9, 65.5, 45.3, 45.0, 42.6, 41.8, 40.2, 36.8, 36.3, 35.1, 33.6, 31.6, 30.9, 30.8, 28.0, 21.3 (2 C), 21.2, 18.6, 17.1, 15.3, 13.9, 13.5, 13.0, 10.7; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3421, 2960, 2925, 2874, 2852, 1734, 1457, 1376, 1245, 1092, 1023, 802; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>41</sub>H<sub>68</sub>NaO<sub>12</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 775.4603, gefunden 775.4615.

Position	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	НМВС
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	
1	-	174.8	H-21, H-3, H-2, 2-Me
2	2.71 - 2.62 (m, 1 von 2 H)	45.3	H-3, 2-Me
2-Me	1.14 (d <i>, J</i> =6.9 Hz, 3 H)	13.5	H-2
3	3.72 (dd, <i>J</i> =9.1, 3.0 Hz, 1 H)	74.5	4-Me, 2-Me, H-2
4	1.67 - 1.62 (m, 1 H)	33.6	4-Me, H-3
4-Me	0.87 (d <i>, J</i> =6.6 Hz, 3 H)	13.0	H-5, H-3
5	1.57 - 1.46 (m, 1 H), 1.41 - 1.29 (m, 1 H)	28.0	
6	1.78 - 1.73 (m, 1 H), 1.67 - 1.62 (m, 1 H)	30.8	
7	5.11 - 5.07 (m, 1 H)	72.1	H-10
8	1.78 - 1.73 (m, 1 H), 1.67 - 1.62 (m, 1 H)	40.2	H-10
9	3.59 (dt <i>, J</i> =10.5, 5.5 Hz, 1 H)	65.5	H-11, H-10, H-8
10	1.85 - 1.79 (m, 1 H), 1.67 - 1.62 (m, 1 H)	42.6	H-11
11	4.87 - 4.82 (m, 1 H)	70.1	H-13, H-10, H-9
12	1.78 - 1.73 (m, 1 H), 1.67 - 1.62 (m, 1 H)	31.6	H13, H-11, H-10
13	2.12 - 2.06 (m, 1 H), 2.06 - 2.02 (m, 1 H)	35.1	14-Me, H-11
14	-	133.8	H-17, 14-Me, H-13
14-Me	1.62 (s, 3 H)	15.3	H-13
15	5.11 - 5.07 (m, 1 von 2 H)	124.2	H-16, 14-Me, H-13
16	2.79 - 2.72 (m, 1 H), 2.71 - 2.62 (m, 1 H)	30.9	H-17/18, H-16

**Tabelle 14:** Zuordnung der NMR-Signale für das (E)-17,18-Dehydro-Makrolakton 158:

17	5.58 - 5.54 (m, 1 H)	130.1	H-19, H-16
18	5.58 - 5.54 (m, 1 H)	132.9	H-20, H-16
19	4.25 (d <i>, J</i> =5.0 Hz, 1 H)	68.9	H-20, H-17/18
20	1.85 - 1.79 (m, 2 H)	36.8	H-21
21	5.38 - 5.34 (m, 1 H)	72.1	H-23, 22-Me
22	2.12 - 2.06 (m, 1 H)	41.8	H-23, 22-Me, H-21, H-20
22-Me	0.82 (d <i>, J</i> =6.9 Hz, 3 H)	10.7	H-23, H-22
23	4.22 (t, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H)	69.3	22-Me
24	5.23 (d <i>, J</i> =8.6 Hz, 1 H)	128.8	H-26, 25-Me, H-23
25	-	136.2	H-26, 25-Me, H-23
25-Me	1.72 (d <i>, J</i> =1.1 Hz, 3 H)	17.1	H-26, H-24
26	2.27 - 2.21 (m, 1 H), 2.20 - 2.16 (m, 1 H)	45.0	25-Me, H-24
27	5.05 - 5.01 (m, 1 H)	71.9	H-26, H.28
28	1.57 - 1.46 (m, 2 H)	36.3	30-Me, H-26
29	1.41 - 1.29 (m, 2 H)	18.6	30-Me, H-28, H-27
30	0.91 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H)	13.9	H-28
OAc	2.03 (s, 3 H)	21.3,	
		171.1	
OAc	2.03 (s, 3 H)	21.3,	
		171.6	
OAc	2.08 (s, 3 H)	21.2,	
		171.6	

(E)-17,18-Dehydro-Dolabelid B (159)



Eine Lösung des Tetraols **157** (1.37 mg, 1.75 µmol, 1.00 Äq.) in Toluol (1.75 mL) wurde bei 30 °C mit dem Grubbs II-Katalysator (**155**, 0.15 mg, 0.18 µmol, 0.10 Äq.) versetzt und auf 60 °C erhitzt, wobei ein kontinuierlicher Argon-Strom durch die Reaktionslösung geleitet wurde. Nach 5 min wurde DMSO (1.00 µL) zugegeben und die Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Der braune Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 1:1  $\rightarrow$  1:2  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  1:4) und (*E*)-17,18-Dehydro-Dolabelid B (**159**, 1.08 mg, 1.43 µmol, 82%) als blass gelbes Öl erhalten. Eine anschließende Reinigung mittels HPLC (Säule: Macherey-Nagel, Nucleosil 50-5, 4x250mm; *n*-Hexan/*i*-PrOH = 92.5:7.5, 2 ml/min) lieferte (*E*)-17,18-Dehydro-Dolabelid B (**159**, 1.01 mg, 1.34 µmol, 77%) schließlich als farbloses Öl.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.20 \ (CH_{2}Cl_{2}/MeOH = 10:0.5); \ [\mathbf{\alpha}_{D}]^{21} = +15.7 \ (c \ 0.14, \ CHCl_{3}); \ ^{1}\mathbf{H}-\mathbf{NMR} \ (CDCl_{3}, \ 700 \ MHz): \\ \delta = 5.60 - 5.52 \ (m, 2 \ H), 5.41 - 5.34 \ (m, 1 \ H), 5.25 - 5.17 \ (m, 2 \ H), 5.08 - 4.97 \ (m, 3 \ H), 4.23 - 4.19 \ (m, 1 \ H), 4.17 \ (t, J=8.7 \ Hz, 1 \ H), 3.69 - 3.63 \ (m, 2 \ H), 3.00 \ (br \ s, 1 \ H), 2.93 \ (br \ s, 1 \ H), 2.82 - 2.72 \ (m, 2 \ H), 2.64 - 2.59 \ (m, 1 \ H), 2.26 - 2.22 \ (m, 2 \ H), 2.21 - 2.17 \ (m, 1 \ H), 2.15 - 2.11 \ (m, 1 \ H),$ 

2.08 - 2.01 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H), 1.94 - 1.89 (m, 1 H), 1.85 - 1.74 (m, 3 H), 1.74 - 1.66 (m, 2 H), 1.72 (d, *J*=1.1 Hz, 3 H), 1.65 - 1.60 (m, 4 H), 1.64 (s, 3 H), 1.55 - 1.46 (m, 4 H), 1.41 - 1.29 (m, 3 H), 1.13 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.91 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 0.86 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.80 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), zwei Alkoholsignale nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 174.8, 171.1, 170.9, 170.8, 136.4, 135.2, 133.1, 130.1, 128.9, 123.6, 74.9, 72.0 (2 C), 69.6, 69.4, 69.0, 68.8, 67.0, 45.5, 45.0, 41.7, 41.5, 37.5, 36.4, 36.3, 35.4, 34.4, 33.6, 31.4, 31.1, 28.2, 21.2 (2 C), 21.1, 18.6, 17.1, 15.5, 13.9, 13.4, 12.7, 10.4; IR ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3429, 2959, 2925, 2874, 2855, 1736, 1457, 1376, 1247, 1116, 1092, 1074, 1023; HRMS (ESI): *m*/*z* für C<sub>41</sub>H<sub>68</sub>NaO<sub>12</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 775.4603, gefunden 775.4593.

Position	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	НМВС
	$\delta$ (ppm)	$\delta$ (ppm)	
1	-	174.8	H-21, 2-Me, H-2
2	2.64 - 2.59 (m, 1 H)	45.5	2-Me
2-Me	1.13 (d <i>, J</i> =6.9 Hz, 3 H)	13.4	H-2
3	3.69 - 3.63 (m, 1 H)	74.9	4-Me, 2-Me, H-2
4	1.65 - 1.60 (m, 1 H)	33.6	4-Me
4-Me	0.86 (d <i>, J</i> =6.6 Hz, 3 H)	12.7	H-5, H-4, H-3
5	1.55 - 1.46 (m, 1 H), 1.41 - 1.29 (m, 1 H)	28.2	4-Me
6	1.65 - 1.60 (m, 2 H)	31.4	H-8
7	5.08 - 4.97 (m,1 H)	69.6	H-8
8	1.94 - 1.89 (m, 1 H), 1.85 - 1.74 (m, 1 H)	37.5	H-10, H-7/9
9	5.08 - 4.97 (m,1 H)	68.8	H-10 <i>,</i> H-8
10	1.74 - 1.66 (m, 2 H)	41.5	
11	3.69 - 3.63 (m, 1 H)	67.0	H-13, H-12, H-10, H-9
12	1.55 - 1.46 (m, 1 H), 1.65 - 1.60 (m, 1 H)	34.4	14-Me, H-13
13	2.26 - 2.21 (m, 1 H), 2.08 - 2.01 (m, 1 H)	35.4	H-15, 14-Me, H-12
14	-	135.2	H-16, 14-Me, H-13
14-Me	1.64 (s, 3 H)	15.5	H-13
15	5.25 - 5.17 (m, H)	123.6	H17/18, H-16, H-13, H-14
16	2.82 - 2.72 (m, 2 H)	31.1	H-17/18

 Tabelle 15: Zuordnung der NMR-Signale für (E)-17,18-Dehydro-Dolabelid B (159):

17	5.60 - 5.52 (m, 1 H)	130.1	H-16
18	5.60 - 5.52 (m, 1 H)	133.1	H-16, H-20
19	4.23 - 4.19 (m, 1 H)	69.0	H-21, H-17/18
20	1.85 - 1.74 (m, 2 H)	36.4	H-21
21	5.41 - 5.34 (m, 1 H)	72.0	22-Me, H-20
22	2.15 - 2.11 (m, 1 H)	41.7	H-23, 22-Me, H-21
22-Me	0.80 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H)	10.4	H-23, H-22, H-21
23	4.17 (t <i>, J</i> =8.7 Hz, 1 H)	69.4	22-Me
24	5.17 - 5.25 (m, 1 H)	128.9	H-26, 25-Me, H-23
25	-	136.4	H-27, H-26, 25-Me, H-23
25-Me	1.72 (d <i>, J</i> =1.1 Hz, 3 H)	17.1	H-26, H-24
26	2.26 - 2.21 (m, 1 H), 2.21 - 2.17 (m, 1 H)	45.0	H-28, 25-Me, H-24
27	5.08 - 4.97 (m,1 H)	72.0	H-28, H-26
28	1.55 - 1.46 (m, 2 H)	36.3	30-Me, H-26
29	1.41 - 1.29 (m, 2 H)	18.6	30-Me, H-28, H-27
30	0.91 (t <i>, J</i> =7.3 Hz, 3 H)	13.9	H-28
OAc	2.04 (s, 3 H)	21.3,	
		170.9	
OAc	2.03 (s, 3 H)	21.2,	
		171.1	
OAc	2.03 (s, 3 H)	21.2,	
		170.8	
ОН	3.00 (br s, 1 H)	-	
ОН	2.93 (br s, 1 H)	-	





Das (E)-17,18-Dehydro-Makrolakton 158 (1.98 mg, 2.63 µmol, 1.00 Äq.) wurde in i-PrOH/THF (1:1, 263 µL) gelöst und bei Raumtemperatur mit 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (5.63 mg, 26.3 μmol, 10.0 Äq.) und Triethylamin (3.64 μL, 26.3 μmol, 10.0 Äq.) versetzt. Nach 30 min wurden erneut *i*-PrOH/THF (1:1, 263 µL), NBSH und Triethylamin (je 10.0 Äq.) zugegeben, nach 60 min nochmals NBSH und Triethylamin (je 20.0 Äq.) ebenso wie nach weiteren 30 min (je 15.0 Äq.). Nach zwei Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der gelbe Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH =  $10:0.2 \rightarrow$ 10:0.3), wobei ein 5:1-Gemisch aus dem hydrierten Makrolakton 164 und dem Startmaterial erhalten wurde. Dieses wurde erneut in *i*-PrOH/THF (1:1, 198 µL) gelöst und bei Raumtemperatur mit NBSH (4.24 mg, 19.8 µmol, 10.0 Äq.) und Triethylamin (2.74 µL, 19.8 μmol, 10.0 Äq.) versetzt. Nach 30 min wurden erneut *i*-PrOH/THF (1:1, 100 μL), NBSH und Triethylamin (je 10.0 Äq.) zugegeben, bevor nach weiteren 30 min die letzte Zugabe von NBSH und Triethylamin (je 10.0 Äq.) erfolgte. Nach zwei Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>,  $CH_2Cl_2/MeOH = 10:0.2 \rightarrow 10:0.3 \rightarrow 10:0.4$ ) das Makrolakton **164** (1.34 mg, 1.77 µmol, 67%) isoliert.

**R**<sub>f</sub> = 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:0.5); <sup>1</sup>**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>,700 MHz):  $\delta$  = 5.38 - 5.34 (m, 1 H), 5.23 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 5.13 - 5.06 (m, 2 H), 5.00 - 5.05 (m, 1 H), 4.86 - 4.80 (m, 1 H), 4.21 (t, *J*=8.4 Hz, 1 H), 3.75 - 3.69 (m, 1 H), 3.66 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 3.61 - 3.53 (m, 1 H), 3.08 (br s, 3 H), 2.94 (br s, 1 H), 2.66 - 2.60 (m, 1 H), 2.26 - 2.23 (m, 1 H), 2.21 - 2.17 (m, 1 H), 2.09 - 2.00 (m, 14 H), 1.72 - 1.84 (m, 8 H), 1.70 - 1.59 (m, 9 H), 1.56 - 1.46 (m, 6 H), 1.33 (d, *J*=6.4 Hz, 4 H), 1.13 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.92 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 0.88 - 0.86 (m, 3 H), 0.83 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H); <sup>13</sup>**C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>,176 MHz):  $\delta$  = 175.1, 171.8, 171.3, 171.1, 136.2, 132.8, 128.9, 126.7, 74.7, 72.4, 71.9, 71.9, 70.3, 69.3, 67.7, 65.3, 45.4, 45.0, 42.3, 42.0, 40.5, 37.5, 36.8, 36.3, 35.2, 33.8, 31.5, 31.1, 28.2, 28.0, 26.2, 21.3 (2 C), 21.2, 18.6, 17.1, 15.3, 13.9, 13.5, 12.9, 10.8; **IR** ( $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup>): 3436, 2955, 2924, 2854, 1735, 1674, 1459, 1376, 1245, 1024; **HRMS (ESI)**: *m/z* für C<sub>41</sub>H<sub>70</sub>NaO<sub>12</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 777.4759, gefunden 777.4735.

#### Dolabelid B (4)



Das (*E*)-17,18-Dehydro-Dolabelid B (**4**, 1.68 mg, 2.23 μmol, 1.00 Äq.) wurde in *i*-PrOH/THF (1:1, 223 μL) gelöst und bei Raumtemperatur mit 2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid (4.77 mg, 22.3 μmol, 10.0 Äq.) und Triethylamin (3.09 μL, 22.3 μmol, 10.0 Äq.) versetzt. Im Abstand von 30 min erfolgte die Zugabe fünf weiterer Portionen NBSH und Triethylamin (je 10.0 Äq.), wobei

mit der ersten Portion erneut 223 µL und mit der vierten Portion noch einmal 112 µL *i*-PrOH/THF (1:1) hinzugefügt wurden. Nach zwei Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der gelbe Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:0.2  $\rightarrow$  10:0.3  $\rightarrow$  10:0.5), wobei ein 10:1-Gemisch aus dem Naturstoff und dem Startmaterial erhalten wurde. Dieses wurde erneut in *i*-PrOH/THF (1:1, 223 µL) gelöst und bei Raumtemperatur mit NBSH (4.77 mg, 22.3 µmol, 10.0 Äq.) und Triethylamin (3.09 µL, 22.3 µmol, 10.0 Äq.) versetzt. Im Abstand von 30 min wurden drei weitere Portionen NBSH und Triethylamin (je 10.0 Äq.) zugegeben, wobei mit der zweiten Portion noch einmal *i*-PrOH/THF (1:1, 112 µL) hinzugefügt wurde. Nach zwei Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:0.2  $\rightarrow$  10:0.3  $\rightarrow$  10:0.5) Dolabelid B (**4**, 1.26 mg, 1.67 µmol, 75%) isoliert.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.20$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:0.5);  $[\alpha_{D}]^{22} = +8.7$  (*c* 0.09, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,700 MHz):  $\delta$  = 5.39 - 5.33 (m, 1 H), 5.27 - 5.19 (m, 2 H), 5.11 - 5.00 (m, 3 H), 4.22 - 4.11 (m, 1 H), 3.70 - 3.58 (m, 3 H), 3.22 (br s, 1 H), 2.94 (br s, 1 H), 2.63 - 2.56 (m, 1 H), 2.27 - 2.18 (m, 3 H), 2.16 - 2.10 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.04 - 1.99 (m, 9 H) 1.96 - 1.90 (m, 1 H), 1.78 - 1.67 (m, 4 H), 1.73 (s, 3 H) 1.67 - 1.59 (m, 6 H), 1.61 (s, 3 H), 1.56 - 1.43 (m, 6 H), 1.40 - 1.28 (m, 4 H), 1.11 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 0.91 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.80 (d, J=7.2 Hz, 3 H), zwei Alkoholsignale nicht sichtbar; <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>,176 MHz):  $\delta$  = 175.1, 171.2, 170.9, 170.8, 136.3, 133.7, 129.0, 126.4, 75.4, 72.3, 72.0, 69.5 (2 C), 68.8, 67.7, 66.8, 45.6, 45.0, 41.8, 41.3, 38.1, 37.0, 36.5, 36.3, 35.3, 34.5, 33.9, 31.7, 28.3 (2 C), 27.0, 21.3 (2 C), 21.2, 18.6, 17.1, 15.3, 13.9, 13.4, 12.3, 10.4; <sup>1</sup>**H-NMR** (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N, 700 MHz):  $\delta$  = 6.32 - 6.29 (m, 1 H), 6.28 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 6.11 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 6.03 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 5.92 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 5.74 - 5.79 (m, 1 H), 5.57 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 5.54 - 5.49 (m, 1 H), 5.36 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 5.28 - 5.23 (m, 1 H), 4.52 (td, J=9.0, 4.7 Hz, 1 H), 4.15 - 4.10 (m, 1 H), 4.05 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 4.00 - 3.94 (m, 1 H), 2.96 - 2.90 (m, 1 H), 2.71 (dq, J=13.8, 7.0 Hz, 1 H), 2.47 - 2.41 (m, 1 H), 2.38 - 2.31 (m, 2 H), 2.25 (dd, J=13.4, 5.9 Hz, 1 H), 2.18 - 2.14 (m, 2 H), 2.14 - 2.10 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.04 - 1.98 (m, 1 H), 1.92 - 1.80 (m, 5 H), 1.87 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.79 - 1.75 (m, 3 H), 1.74 - 1.68 (m, 1 H), 1.67 - 1.62 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 1.61 - 1.57 (m, 1 H), 1.55 - 1.50 (m, 2 H), 1.50 - 1.44 (m, 1 H), 1.39 - 1.32 (m, 1 H), 1.32 - 1.27 (m, 1 H), 1.25 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 1.10 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 0.93 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N,176 MHz):  $\delta$  = 174.5, 170.7 (2 C), 170.3, 133.5, 133.4, 132.4, 126.5, 76.1, 72.6, 72.1, 69.7, 69.6, 69.3, 68.3, 65.2, 47.1, 45.1, 42.8, 42.5, 39.7, 37.3, 36.3, 36.2, 35.7, 35.4, 34.1, 32.6, 29.5, 29.2, 27.9, 21.3, 21.1, 20.9, 18.9, 17.1, 15.5, 14.0 (2 C), 12.7, 10.4; **IR** ( $\tilde{v}$ /cm<sup>-1</sup>): 3429, 2952, 2924, 2853, 1735, 1670, 1458, 1376, 1249, 1024; **HRMS (ESI)**: m/z für C<sub>41</sub>H<sub>70</sub>NaO<sub>12</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 777.4759, gefunden 775.4739. Für die Zuordnung der NMR-Signale siehe Ergebnisteil S. 86-88.

### 6 Literaturverzeichnis und Abbildungsnachweis

### 6.1 Literaturverzeichnis

- [1] A. Martins, H. Vieira, H. Gaspar, S. Santos, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 1066.
- [2] J. Heilmann, *Chem. Unserer Zeit* **2007**, *41*, 376.
- [3] R. Montaser, H. Luesch, *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1475.
- [4] D. J. Newman, G. M. Cragg, J. Nat. Prod. **2016**, 79, 629.
- [5] M. Pelay-Gimeno, J. Tulla-Puche, F. Albericio, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1693.
- [6] G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, A. A. Tuinman, F. E. Boettner, H. Kizu,
   J. M. Schmidt, L. Baczynskyj, K. B. Tomer, R. J. Bontems, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6883.
- [7] G. R. Pettit, Y. Kamano, C. Dufresne, R. L. Cerny, C. L. Herald, J. M. Schmidt, J. Org. Chem. 1989, 54, 6006.
- [8] G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, Y. Fujii, H. Kizu, M. R. Boyd, F. E. Boettner, D. L.
   Doubek, J. M. Schmidt, J.-C. Chapuis, C. Michel, *Tetrahedron* 1993, 49, 9151.
- [9] M. Ojika, T. Nagoya, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7491.
- [10] K. Suenaga, T. Nagoya, T. Shibata, H. Kigoshi, K. Yamada, J. Nat. Prod. **1997**, 60, 155.
- [11] P. K. Park, S. J. O'Malley, D. R. Schmidt, J. L. Leighton, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2796.
- [12] P. R. Hanson, R. Chegondi, J. Nguyen, C. D. Thomas, J. D. Waetzig, A. Whitehead, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 4358.
- [13] D. R. Schmidt, P. K. Park, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3535.
- [14] J. D. Waetzig, P. R. Hanson, Org. Lett. **2008**, *10*, 109.
- [15] A. Whitehead, J. D. Waetzig, C. D. Thomas, P. R. Hanson, Org. Lett. 2008, 10, 1421.
- [16] A. Vincent, J. Prunet, *Synlett* **2006**, *14*, 2269.
- [17] M.-G. Braun, A. Vincent, M. Boumediene, J. Prunet, J. Org. Chem. 2011, 76, 4921.
- [18] G. E. Keck, M. D. McLaws, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4911.
- [19] N. Desroy, R. Le Roux, P. Phansavath, L. Chiummiento, C. Bonini, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1763.
- [20] R. Le Roux, N. Desroy, P. Phansavath, J.-P. Genêt, *Synlett* **2005**, *3*, 429.
- [21] J. S. Yadaf, S. Nayak, G. Sabita, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 21007.

- [22] A. B. Smith, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J. Gaunt, C. Sfouggatakis, W. H. Moser,
   J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 14435.
- [23] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, Acc. Chem. Res. 2002, 35, 686.
- [24] a) J. E. Baeckvall, M. Sellen, B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, *112*, 6615; b) P. Winter,
   C. Vaxelaire, C. Heinz, M. Christmann, *Chem. Commun.* 2011, *47*, 394.
- [25] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, J. L. Gleason J. Am. Chem. Soc 1994, 116, 9361.
- [26] I. Nee, Bachelorarbeit, Technische Universität Dortmund (Deutschland), **2011**.
- [27] P. Winter, J. Swatschek, M. Willot, L. Radtke, T. Olbrisch, A. Schäfer and M. Christmann, *Chem. Commun.* 2011, 47, 12200.
- [28] J. M. Hoover, S. S. Stahl, J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 16901.
- [29] W. Rojahn, E. Klein, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2025.
- [30] C. M. Binder, D. D. Dixon, E. Almaraz, M. A. Tius, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2764.
- [31] W. R. Fittig, Annalen der Chemie und Pharmacie **1860**, 114, 54.
- [32] a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 1353; b) Y. Peng, J.-H. Yang,
   W.-D. Z. Li, Tetrahedron 2006, 62, 1209.
- [33] J. S. Ng, Synth. Commun. **1990**, 20, 1193.
- [34] J. M. Concellon, H. Cuervo, R. Fernandez-Fano, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8983.
- [35] a) H. E. Simmons, R. D. Smith, J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 5323; b) H. E. Simmons, R.
   D. Smith, J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 4256.
- [36] V. K. Aggarwal, A. Ali, M. P. Coogan, J. Org. Chem. **1997**, 62, 8628.
- [37] M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936.
- [38] A. B. Smith III, D.-S. Kim, Org. Lett. **2004**, *6*, 1493.
- [39] A. G. Myers, B. H. Yang, Org. Synth. 2004, 10, 12.
- [40] Luo, Guanglin, *PCT Int. Appl.*, **2009126530** (15.10.2009).
- [41] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6496.
- [42] A. B. Smith III, E. F. Mesaros, E. A. Meyer, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 6948.
- [43] a) A. G. Myers, B. H. Yang, D. J. Kopecky, *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 3623;
  b) I. Paterson, F. A. Mühlthau, C. J. Cordier, M. P. Housden, P. M. Burton, O. Loiseleur, *Org. Lett.* 2009, *11*, 353.

- [44] B. L. Ryland, S. D. McCann, T. C. Brunold, S. S. Stahl, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 12166.
- [45] J. Carpenter, A. B. Northrup, M. Chung, J. J. M. Wiener, S.-G. Kim, D. W. C. MacMillan,
   Angew. Chem. 2008, 120, 3624; Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 3568.
- [46] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.
- [47] R. K. Boeckman, A. B. Charette, T. Asberom, B. H. Johnston, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 5337.
- [48] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, J. Am. Chem. Soc. **1997**, *119*, 2586.
- [49] A. Abiko, Org. Synth. **2002**, 79, 116.
- [50] A. Abiko, Org. Synth. **2002**, 79, 109.
- [51] A. Abiko, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 103.
- [52] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- [53] A. B. Smith, V. A. Doughty, C. Sfouggatakis, C. Bennett, J. Koyanagi, M. Takeuchi, Org. Lett. 2002, 4, 783.
- [54] W. Zhang, E. N. Jacobsen, J. Am. Chem. Soc. **1991**, 56, 2296.
- [55] a) A. Berkessel, T. Günther, Q. Wang, J.-M. Neudörfl, Angew. Chem. 2013, 125, 8625;
   Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 8467.

b) Q. Wang, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, Chem. Eur. J. 2015, 21, 247.

- [56] P. Winter, W. Hiller, and M. Christmann, *Angew. Chem.* 2012, 124, 3452; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 3396.
- [57] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287.
- [58] E. J. Corey, B. W. Erickson, J. Org. Chem. **1971**, *36*, 3553.
- [59] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 3560.
- [60] S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945.
- [61] D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.
- [62] X. Xiao, D. Bai, Synlett **2001**, *4*, 535.
- [63] W. A. Ssarek, A. Zamojski, K. N. Tiwari, E. R. Ison, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3827.
- [64] K. S. Kim, Y. H. Song, B. H. Lee, C. S. Hahn, J. Org. Chem. 1986, 51, 404.

- [65] S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, M. Seger, K. Schreiner, R. Daeffler, A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cercus, H. Stettler, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, G.-P. Chen, W. Chen, P. Geng, G. T. Lee, E. Loeser, J. McKenna, F. R. Kinder, Jr., K. Konigsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, N. Reel, O. Repic, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, S. Xue, G. Florence, I. Paterson, *Organic Process Research & Development* **2004**, *8*, 113.
- [66] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J.Org.Chem.* **1999**, *64*, 293.
- [67] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.
- [68] T. Nagano, A. Fürstner, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 1906.
- [69] D. Könning, W. Hiller, M. Christmann, Org. Lett. **2012**, *14*, 5258.
- [70] D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 1047.
- [71] D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 392.
- [72] D. A. Evans, C. W. Downey, J. T. Shaw, J. S. Tedrow, Org. Lett. 2002, 4, 1127.
- [73] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, K. Mayer, S. Rudolph, J. Org. Chem. 2009, 74, 7220.
- [74] P. Li, J. Li, F. Arikan, W. Ahlbrecht, M. Dieckmann, D. Menche, J. Org. Chem. 2010, 75, 2429.
- [75] D. B. Dess, J. C. Martin, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7277.
- [76] I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585.
- [77] I. Paterson, M. E. Di Francesco, T. Kuhn, Org. Lett. 2003, 5, 599.
- [78] I. Paterson, M. Tudge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 343.
- [79] D. A. Evans, B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Côté, L. C. Dias, H. A. Rajapakse, A. N.Tyler, *Tetrahedron* 1999, 55, 8671.
- [80] R. S. Paton, J. M. Goodman, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4299.
- [81] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1979, 52, 1989.
- [82] K. Lehr, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 11373.
- [83] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, J. Org. Chem. 2004, 69, 1822.
- [84] K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 1863.
- [85] B. Neises, W. Steglich, Angew. Chem. Int. Ed. 1978, 17, 522.
- [86] I. Dhimitruka, J. SantaLucia, Jr., Org. Lett. 2006, 8, 47.

- [87] A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4811.
- [88] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 100.
- [89] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, Org. Lett. **1999**, *1*, 953.
- [90] E. M. Carreira, J. Du Bois, J. Am. Chem. Soc. **1995**, 117, 8106.
- [91] B. J. Marsh, D. R. Carbery, J. Org. Chem. 2009, 74, 3187.
- [92] A. G. Myers, B. Zheng, M. Movassaghi, J. Org. Chem. **1997**, 62, 7507.
- [93] B. M. Trost, I. Fleming, Comprehensive Organic Chemistry. Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry. Volume 8 Reduction, Elsevier Ltd, Oxford, 1991.
- [94] S. Newton, C. F. Carter, C. M. Pearson, L. de C. Alves, H. Lange, P. Thansandote, S. V. Ley, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 4915.
- [95] J. Thiele, Annalen der Chemie **1892**, 271, 127.
- [96] J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, M. Wartmann, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5407.
- [97] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, J. Chem. Soc. A **1966**, 1711.
- [98] R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, J. Organomet. Chem. **1977**, 141, 205.
- [99] T. Nagoya, Masterarbeit, Nagoya Universität (Japan), **1995**.
- [100] A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, T.-C. Chou, H. Dong, W. P. Tong, S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899.
- [101] A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, Y. S. Cho, T.-C. Chou, H. Dong, S. J. Danishefsky,
   *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 10913.

### 6.2 Abbildungsnachweis

### Abbildung 4, S. 6:

https://www.meerwasser-lexikon.de/img/15168\_LWMND3u4Ee.jpg, 18.02.2016, 16:00 Uhr, © Marc Theis, mit freundlicher Genehmigung des Besitzers zur Verwendung in dieser Arbeit.

# 7 Anhang

## 7.1 Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
Ac	Acetyl
acac	Acetylaceton
asymm.	asymmetrisch
aq.	wässrig
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
BDPP	2,4-Bis(diphenylphosphin)pentan
Bu	Butyl
BuOH	Butanol
Bn	Benzyl
bру	2,2'-Bipyridin
С	cyclo
CAN	Cerammoniumnitrat
Су	Cyclohexyl
d	deuteriert
d	Tage
DACH	Diaminocyclohexan
dr	Diastereomerenverhältnis
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIP-Cl	B-Chlordiisopinocampheylboran
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMP	Dess-Martin-Periodinan

# 7 Anhang

DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinon
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
EMEA	European Medicines Agency
ent	Enantiomer
Äq.	Äquivalente
er	Enantiomerenverhältnis
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
et. al.	Und andere
EtOH	Ethanol
EtOAc	Ethylacetat
FDA	Food and Drug Administration
FID	Flammenionisationsdetektor
FT	Fourier-Transformation
GC	Gaschromatographie
MS	Massenspektrometrie
Gew.	Gewicht
h	Stunde
Не	Helium
HeLa	Henrietta Lacks
HKR	Hydrolytische kinetische Racematspaltung
НМВС	heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
i	iso

IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
IC <sub>50</sub>	Mittlere inhibitorische Konzentration
kat.	Katalytisch
L	Ligand
I	Länge
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
т	meta
<i>m</i> -CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
(MeO)₂bpy	4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin
MeOH	Methanol
Mes	Mesityl
Mesyl	Methansulfonyl
min	Minute
Ms	Methansulfonyl
п	normal
NBS	N-Bromsuccinimid
NBSH	2-Nitrobenzolsulfonylhydrazid
NCS	N-Chlorsuccinimid
NMI	<i>N</i> -Methylimidazol
NMO	N-Methylmorpholin-N-Oxid
NMR	Magnetische Kernresonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
NP	Nebenprodukt
p	para
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
РМВ	para-Methoxybenzyl
ppm	parts per million

PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonat
4-PPY	4-(1-Pyrrolidinyl)pyridin
Pr	Propyl
PrOH	Propanol
Ру	Pyridin
R	Rest
rac	racemisch
RCM	Ringschlussmetathese
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RI	Brechungsindex
RNA	Ribonukleinsäure
R <sub>t</sub>	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
S.	Seite
SG	Schutzgruppe
SM	Startmaterial
t	tert
t	Zeit
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra-n-butylammoniumiodid
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
ТСА	Trichloracetimidat
ΤΕΜΡΟ	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
ТЕМРОН	1-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TOF	Time-of-flight
Triflat	Trifluormethansulfonat

Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
UV	ultraviolett
vgl.	vergleiche
ĩ	Wellenzahl

## 7.2 InChI/InChIKey-Verzeichnis

Verbindung	InChI/InChIKey
38	InChI=1S/C12H20O3/c1-9(7-8-14-10(2)13)5-6-11-12(3,4)15-11/h7,11H,5-
	6,8H2,1-4H3/b9-7+
	ICJOOVLSDYCSCJ-VQHVLOKHSA-N
39	InChI=1S/C12H20O/c1-5-6-7-10(2)8-9-11-12(3,4)13-11/h5,7,11H,1,6,8-
	9H2,2-4H3/b10-7+
	PJLJQVZGYPMPSW-JXMROGBWSA-N
40	InChI=1S/C9H14O/c1-3-4-6-9(2)7-5-8-10/h3,6,8H,1,4-5,7H2,2H3/b9-6+
	LMNOFCNYSARMCZ-RMKNXTFCSA-N
44	InChI=1S/C12H20O/c1-5-6-7-11(4)8-9-12(13)10(2)3/h5,7,10H,1,6,8-9H2,2-
	4H3/b11-7+
	NMMGHENXMQYESW-YRNVUSSQSA-N
48	InChI=1S/C19H30O2/c1-5-7-9-16(3)11-13-18-15-20-19(21-18)14-12-
	17(4)10-8-6-2/h5-6,9-10,18-19H,1-2,7-8,11-15H2,3-4H3/b16-9+,17-10+
	HKQTVUXZDXEMEG-CZCYGEDCSA-N
30	InChI=1S/C10H16O/c1-3-4-5-9(2)6-7-10-8-11-10/h3,5,10H,1,4,6-
	8H2,2H3/b9-5+/t10-/m0/s1
	RXEIUVNTTFHHQP-CYNRKNSPSA-N
56	InChI=1S/C10H18O2/c1-3-4-5-9(2)6-7-10(12)8-11/h3,5,10-12H,1,4,6-
	8H2,2H3/b9-5+/t10-/m1/s1
	NQIZEMSVQVAVPR-NAZIUFLLSA-N
58	InChI=1S/C13H19NO2/c1-4-12(15)14(3)10(2)13(16)11-8-6-5-7-9-11/h5-
	10,13,16H,4H2,1-3H3/t10-,13+/m0/s1
	NOUIRZGGWSLLAJ-GXFFZTMASA-N

# 7 Anhang

60	InChI=1S/C4H7I/c1-2-3-4-5/h2H,1,3-4H2
	VUSYNHBKPCGGCI-UHFFFAOYSA-N
61	InChI=1S/C17H25NO2/c1-5-6-10-13(2)17(20)18(4)14(3)16(19)15-11-8-7-9-
	12-15/h5,7-9,11-14,16,19H,1,6,10H2,2-4H3/t13-,14+,16-/m1/s1
	PGUSSWBSXHMUMH-IJEWVQPXSA-N
62	InChI=1S/C7H14O/c1-3-4-5-7(2)6-8/h3,7-8H,1,4-6H2,2H3/t7-/m1/s1
	OEIAWQSGCHQXCA-SSDOTTSWSA-N
35	InChI=1S/C7H12O/c1-3-4-5-7(2)6-8/h3,6-7H,1,4-5H2,2H3/t7-/m1/s1
	RFDSJBMHTRDRBW-SSDOTTSWSA-N
71	InChI=1S/C10H18O2/c1-4-5-6-8(2)10(12)9(3)7-11/h4,7-10,12H,1,5-6H2,2-
	3H3/t8-,9-,10+/m1/s1
	GTIYSALYKHXBEB-BBBLOLIVSA-N
73	InChI=1S/C13H24O2/c1-6-7-8-10(2)12-11(3)9-14-13(4,5)15-12/h6,10-
	12H,1,7-9H2,2-5H3/t10-,11-,12+/m1/s1
	VXARLAZSAHMLHY-UTUOFQBUSA-N
85	InChI=1S/C10H20O2/c1-4-5-6-8(2)10(12)9(3)7-11/h4,8-12H,1,5-7H2,2-
	3H3/t8-,9-,10+/m1/s1
	OMTGACWIGJLHQS-BBBLOLIVSA-N
76	InChI=1S/C19H40O2Si/c1-10-11-12-17(8)19(20)18(9)13-21-
	22(14(2)3,15(4)5)16(6)7/h10,14-20H,1,11-13H2,2-9H3/t17-,18-,19+/m1/s1
	FUIGYKDAWUUAMQ-QRVBRYPASA-N
81	InChI=1S/C18H23NO3S/c1-12-10-13(2)18(14(3)11-12)23(21,22)19-
	15(4)17(20)16-8-6-5-7-9-16/h5-11,15,17,19-20H,1-4H3/t15-,17-/m1/s1
	CRXWTEOVOJWINI-NVXWUHKLSA-N
ent-81	InChI=1S/C18H23NO3S/c1-12-10-13(2)18(14(3)11-12)23(21,22)19-
	15(4)17(20)16-8-6-5-7-9-16/h5-11,15,17,19-20H,1-4H3/t15-,17-/m0/s1
	CRXWTEOVOJWINI-RDJZCZTQSA-N
82	InChI=1S/C25H29NO3S/c1-18-15-19(2)25(20(3)16-18)30(28,29)26(17-22-
	11-7-5-8-12-22)21(4)24(27)23-13-9-6-10-14-23/h5-16,21,24,27H,17H2,1-
	4H3/t21-,24-/m1/s1
	ZPERKXJNXPLVAC-ZJSXRUAMSA-N

ent-82	InChI=1S/C25H29NO3S/c1-18-15-19(2)25(20(3)16-18)30(28,29)26(17-22-
	11-7-5-8-12-22)21(4)24(27)23-13-9-6-10-14-23/h5-16,21,24,27H,17H2,1-
	4H3/t21-,24-/m0/s1
	ZPERKXJNXPLVAC-URXFXBBRSA-N
79	InChI=1S/C28H33NO4S/c1-6-26(30)33-27(25-15-11-8-12-16-25)23(5)29(19-
	24-13-9-7-10-14-24)34(31,32)28-21(3)17-20(2)18-22(28)4/h7-
	18,23,27H,6,19H2,1-5H3/t23-,27-/m1/s1
	WNCDSLPLRUHTTL-YIXXDRMTSA-N
ent-79	InChI=1S/C28H33NO4S/c1-6-26(30)33-27(25-15-11-8-12-16-25)23(5)29(19-
	24-13-9-7-10-14-24)34(31,32)28-21(3)17-20(2)18-22(28)4/h7-
	18,23,27H,6,19H2,1-5H3/t23-,27-/m0/s1
	WNCDSLPLRUHTTL-HOFKKMOUSA-N
168	InChI=1S/C13H22BF3O3S/c15-13(16,17)21(18,19)20-14(11-7-3-1-4-8-
	11)12-9-5-2-6-10-12/h11-12H,1-10H2
	FBVDLYBQGQLANQ-UHFFFAOYSA-N
83	InChI=1S/C35H45NO5S/c1-8-9-16-25(3)32(37)28(6)35(38)41-33(31-19-14-
	11-15-20-31)29(7)36(23-30-17-12-10-13-18-30)42(39,40)34-26(4)21-
	24(2)22-27(34)5/h8,10-15,17-22,25,28-29,32-33,37H,1,9,16,23H2,2-
	7H3/t25-,28+,29-,32+,33-/m1/s1
	SUILJPORNBESST-NWCIXDPMSA-N
32	InChI=1S/C13H24O3/c1-9(5-6-11-8-14-11)12-10(2)7-15-13(3,4)16-12/h9-
	12H,5-8H2,1-4H3/t9-,10-,11+,12+/m1/s1
	UFRVPDWFHIQCMW-WYUUTHIRSA-N
171	InChI=1S/C13H26O4/c1-9(5-6-11(15)7-14)12-10(2)8-16-13(3,4)17-12/h9-
	12,14-15H,5-8H2,1-4H3/t9-,10-,11-,12+/m1/s1
	CPHRLHWSQNYQQE-KKOKHZNYSA-N
87	InChI=1S/C13H26O4/c1-9(5-6-11(15)7-14)12-10(2)8-16-13(3,4)17-12/h9-
	12,14-15H,5-8H2,1-4H3/t9-,10-,11+,12+/m1/s1
	CPHRLHWSQNYQQE-WYUUTHIRSA-N
75	InChI=1S/C13H24O3/c1-9(5-6-11-8-14-11)12-10(2)7-15-13(3,4)16-12/h9-
	12H,5-8H2,1-4H3/t9-,10+,11+,12+/m1/s1
	UFRVPDWFHIQCMW-RHYQMDGZSA-N

52	InChI=1S/C20H38OS2Si/c1-8-9-11-17(2)12-13-18(21)16-20(22-14-10-15-23-
	20)24(6,7)19(3,4)5/h8,11,18,21H,1,9-10,12-16H2,2-7H3/b17-11+/t18-
	/m0/s1
	QUGYOOXTSKYBMB-RLGUWMIQSA-N
34	InChI=1S/C33H62O4S2Si/c1-12-13-15-25(2)16-19-29(37-
	40(10,11)31(5,6)7)23-33(38-20-14-21-39-33)22-28(34)18-17-26(3)30-
	27(4)24-35-32(8,9)36-30/h12,15,26-30,34H,1,13-14,16-24H2,2-11H3/b25-
	15+/t26-,27-,28+,29?,30+/m1/s1
	RZLAMWCSGLEBEE-OGIGXFFZSA-N
95	InChI=1S/C30H56O5Si/c1-12-13-14-22(2)15-18-27(35-
	36(10,11)29(5,6)7)20-26(32)19-25(31)17-16-23(3)28-24(4)21-33-30(8,9)34-
	28/h12,14,23-25,27-28,31H,1,13,15-21H2,2-11H3/b22-14+/t23-,24-
	,25+,27?,28+/m1/s1
	DSFOUPBISQPGGX-XPLWDVNLSA-N
96	InChI=1S/C30H58O5Si/c1-12-13-14-22(2)15-18-27(35-
	36(10,11)29(5,6)7)20-26(32)19-25(31)17-16-23(3)28-24(4)21-33-30(8,9)34-
	28/h12,14,23-28,31-32H,1,13,15-21H2,2-11H3/b22-14+/t23-,24-,25+,26-
	,27?,28+/m1/s1
	FMNXRGPHUOJURJ-BXABPHMJSA-N
97	InChI=1S/C33H62O5Si/c1-14-15-16-24(2)17-19-28(38-
	39(12,13)31(5,6)7)22-29-21-27(35-33(10,11)36-29)20-18-25(3)30-26(4)23-
	34-32(8,9)37-30/h14,16,25-30H,1,15,17-23H2,2-13H3/b24-16+/t25-,26-
	,27+,28?,29-,30+/m1/s1
	USIIJDCFKRPYHF-XGSVOGKESA-N
98	InChI=1S/C34H62O7Si/c1-14-15-16-24(2)17-19-30(41-
	42(12,13)33(7,8)9)22-31(39-28(6)36)21-29(38-27(5)35)20-18-25(3)32-
	26(4)23-37-34(10,11)40-32/h14,16,25-26,29-32H,1,15,17-23H2,2-
	13H3/b24-16+/t25-,26-,29?,30?,31?,32+/m1/s1
	SXCMGCVCWHHKFB-YUUCMYHESA-N

99	InChI=1S/C31H58O7Si/c1-12-13-14-22(2)15-17-28(38-
	39(10,11)31(7,8)9)20-29(37-26(6)34)19-27(36-25(5)33)18-16-
	23(3)30(35)24(4)21-32/h12,14,23-24,27-30,32,35H,1,13,15-21H2,2-
	11H3/b22-14+/t23-,24-,27?,28?,29?,30+/m1/s1
	GBLZAHIMKKEYDJ-XCSAUQLASA-N
100	InChI=1S/C43H86O7Si3/c1-22-23-24-32(2)25-27-38(49-
	52(18,19)42(10,11)12)30-39(48-36(6)45)29-37(47-35(5)44)28-26-
	33(3)40(50-53(20,21)43(13,14)15)34(4)31-46-51(16,17)41(7,8)9/h22,24,33-
	34,37-40H,1,23,25-31H2,2-21H3/b32-24+/t33-,34-,37?,38?,39?,40?/m1/s1
	DPFSUGWFABCQIM-HTQBHFAHSA-N
101	InChI=1S/C37H72O7Si2/c1-17-18-19-27(2)20-22-33(43-
	45(13,14)36(7,8)9)25-34(42-31(6)40)24-32(41-30(5)39)23-21-
	28(3)35(29(4)26-38)44-46(15,16)37(10,11)12/h17,19,28-29,32-
	35,38H,1,18,20-26H2,2-16H3/b27-19+/t28-,29-,32?,33?,34?,35?/m1/s1
	YMDWVWFXNIXKED-ASUMDQBUSA-N
102	InChI=1S/C37H70O7Si2/c1-17-18-19-27(2)20-22-33(43-
	45(13,14)36(7,8)9)25-34(42-31(6)40)24-32(41-30(5)39)23-21-
	28(3)35(29(4)26-38)44-46(15,16)37(10,11)12/h17,19,26,28-29,32-
	35H,1,18,20-25H2,2-16H3/b27-19+/t28-,29-,32?,33?,34?,35?/m1/s1
	MGTPAMLNGYQDIG-ASUMDQBUSA-N
33	InChI=1S/C37H70O8Si2/c1-17-18-19-26(2)20-22-32(44-
	46(13,14)36(7,8)9)25-33(43-30(6)39)24-31(42-29(5)38)23-21-
	27(3)34(28(4)35(40)41)45-47(15,16)37(10,11)12/h17,19,27-28,31-
	34H,1,18,20-25H2,2-16H3,(H,40,41)/b26-19+/t27-
	,28+,31?,32?,33?,34?/m1/s1
	IECRXGRVJBKMRI-QZCSOAMXSA-N
103	InChI=1S/C9H14O3/c1-8(4-3-6-10)5-7-12-9(2)11/h5-6H,3-4,7H2,1-2H3/b8-
	5+
	RGAIVGKJOJFCTG-VMPITWQZSA-N
104	InChI=1S/C7H12O2/c1-6(2-3-8)4-7-5-9-7/h2,7-8H,3-5H2,1H3/b6-2+/t7-
	/m0/s1
	MUCVADOBFBGGCZ-NZDKBLAQSA-N

106	InChI=1S/C9H18O2/c1-3-4-9(11)7-8(2)5-6-10/h5,9-11H,3-4,6-7H2,1-
	2H3/b8-5+
	TTZJMGMFVPXQIP-VMPITWQZSA-N
107	InChI=1S/C9H16O2/c1-3-4-9(11)7-8(2)5-6-10/h5-6,9,11H,3-4,7H2,1-
	2H3/b8-5+
	DZRXABMFMUQTSM-VMPITWQZSA-N
37	InChI=1S/C15H30O2Si/c1-6-10-15(13-14(5)11-12-16)17-18(7-2,8-3)9-
	4/h11-12,15H,6-10,13H2,1-5H3/b14-11+
	UNGUJWPUHBKQDI-SDNWHVSQSA-N
115	InChI=1S/C43H63NO6Ssi/c1-11-21-39(50-52(12-2,13-3)14-4)28-32(6)29-
	40(45)35(9)43(46)49-41(38-24-19-16-20-25-38)36(10)44(30-37-22-17-15-
	18-23-37)51(47,48)42-33(7)26-31(5)27-34(42)8/h15-20,22-27,29,35-36,39-
	41,45H,11-14,21,28,30H2,1-10H3/b32-29+/t35-,36+,39?,40-,41+/m1/s1
	BBBLNJIPKCGJKD-GTFIUJQHSA-N
130	InChI=1S/C26H46O4Si/c1-8-12-25(30-31(9-2,10-3)11-4)17-21(5)18-
	26(22(6)19-27)29-20-23-13-15-24(28-7)16-14-23/h13-16,18,22,25-27H,8-
	12,17,19-20H2,1-7H3/b21-18+/t22-,25?,26?/m0/s1
	YQZJBOGPOJKYOJ-IQGLNDSHSA-N
131	InChI=1S/C26H44O4Si/c1-8-12-25(30-31(9-2,10-3)11-4)17-21(5)18-
	26(22(6)19-27)29-20-23-13-15-24(28-7)16-14-23/h13-16,18-19,22,25-
	26H,8-12,17,20H2,1-7H3/b21-18+/t22-,25?,26?/m0/s1
	ZHCDAIOORJPOKB-IQGLNDSHSA-N
132	InChI=1S/C27H48O4Si/c1-9-13-26(31-32(10-2,11-3)12-4)18-21(5)19-
	27(22(6)23(7)28)30-20-24-14-16-25(29-8)17-15-24/h14-17,19,22-23,26-
	28H,9-13,18,20H2,1-8H3/b21-19+/t22-,23?,26?,27?/m0/s1
	OZBKPVDGBSMSRY-XLVNRWDNSA-N
133	InChI=1S/C27H46O4Si/c1-9-13-26(31-32(10-2,11-3)12-4)18-21(5)19-
	27(22(6)23(7)28)30-20-24-14-16-25(29-8)17-15-24/h14-17,19,22,26-27H,9-
	13,18,20H2,1-8H3/b21-19+/t22-,26?,27?/m0/s1
	VRPPEPWICHHJPB-INSGCGJKSA-N

129	InChI=1S/C23H34O5/c1-7-8-22(28-19(5)25)13-16(2)14-23(17(3)18(4)24)27-
	15-20-9-11-21(26-6)12-10-20/h9-12,14,17,22-23H,7-8,13,15H2,1-6H3/b16-
	14+/t17-,22?,23?/m0/s1
	MEEXDNNKOVCRSA-NFOOFOOUSA-N
134	InChI=1S/C26H38O6/c1-7-9-24(32-20(5)27)14-18(3)15-26(19(4)25(29)16-
	22(28)8-2)31-17-21-10-12-23(30-6)13-11-21/h8,10-
	13,15,19,22,24,26,28H,2,7,9,14,16-17H2,1,3-6H3/b18-15+/t19-
	,22+,24?,26?/m0/s1
	CTNOSKXNPRODNZ-QSOCJSSUSA-N
121	InChI=1S/C49H77NO6Ssi2/c1-16-26-44(55-59(17-2,18-3)19-4)33-37(6)34-
	45(56-58(14,15)49(11,12)13)40(9)48(51)54-46(43-29-24-21-25-30-
	43)41(10)50(35-42-27-22-20-23-28-42)57(52,53)47-38(7)31-36(5)32-
	39(47)8/h20-25,27-32,34,40-41,44-46H,16-19,26,33,35H2,1-15H3/b37-
	34+/t40-,41+,44?,45?,46+/m1/s1
	BBZUUFSSPQGZAS-ROSAAKKCSA-N
123	InChI=1S/C18H38O3Si/c1-7-11-17(21-22(8-2,9-3)10-4)12-15(5)13-
	18(20)16(6)14-19/h13,16-20H,7-12,14H2,1-6H3/b15-13+/t16-
	,17?,18+/m0/s1
	RZJSFRNBQBJUIF-HPPYLAFMSA-N
124	InChI=1S/C21H42O3Si/c1-9-13-19(24-25(10-2,11-3)12-4)14-17(5)15-20-
	18(6)16-22-21(7,8)23-20/h15,18-20H,9-14,16H2,1-8H3/b17-15+/t18-
	,19?,20+/m0/s1
	CRFOLZBUPVREGG-QUHANAASSA-N
125	InChI=1S/C24H52O3Si2/c1-12-16-22(26-29(13-2,14-3)15-4)17-20(5)18-
	23(21(6)19-25)27-28(10,11)24(7,8)9/h18,21-23,25H,12-17,19H2,1-
	11H3/b20-18+/t21-,22?,23?/m0/s1
	OUGIWRVAGZKRKZ-NJSLWSOTSA-N
126	InChI=1S/C24H50O3Si2/c1-12-16-22(26-29(13-2,14-3)15-4)17-20(5)18-
	23(21(6)19-25)27-28(10,11)24(7,8)9/h18-19,21-23H,12-17H2,1-11H3/b20-
	18+/t21-,22?,23?/m0/s1
	ROYYBEHVJBPLMB-NJSLWSOTSA-N

127	InChI=1S/C25H54O3Si2/c1-13-17-23(27-30(14-2,15-3)16-4)18-20(5)19-
	24(21(6)22(7)26)28-29(11,12)25(8,9)10/h19,21-24,26H,13-18H2,1-
	12H3/b20-19+/t21-,22?,23?,24?/m0/s1
	OHZGNROCNDGOKB-HRCOQHPZSA-N
128	InChI=1S/C25H52O3Si2/c1-13-17-23(27-30(14-2,15-3)16-4)18-20(5)19-
	24(21(6)22(7)26)28-29(11,12)25(8,9)10/h19,21,23-24H,13-18H2,1-
	12H3/b20-19+/t21-,23?,24?/m0/s1
	XSVFOKPXKFFQTO-PBOZKCIZSA-N
36	InChI=1S/C21H40O4Si/c1-11-12-19(24-18(5)23)13-15(2)14-
	20(16(3)17(4)22)25-26(9,10)21(6,7)8/h14,16,19-20H,11-13H2,1-10H3/b15-
	14+/t16-,19?,20?/m0/s1
	NHFIGHMGBFZLJH-GBGSFZPNSA-N
135	InChI=1S/C24H44O5Si/c1-11-13-21(28-19(5)25)14-17(3)15-23(29-
	30(9,10)24(6,7)8)18(4)22(27)16-20(26)12-2/h12,15,18,20-
	21,23,26H,2,11,13-14,16H2,1,3-10H3/b17-15+/t18-,20+,21?,23?/m0/s1
	RKSHIARJKCJLKJ-OUVUNGKGSA-N
136	InChI=1S/C24H46O5Si/c1-11-13-21(28-19(5)25)14-17(3)15-23(29-
	30(9,10)24(6,7)8)18(4)22(27)16-20(26)12-2/h12,15,18,20-23,26-
	27H,2,11,13-14,16H2,1,3-10H3/b17-15+/t18-,20+,21?,22-,23?/m0/s1
	AEYXHFGQXYSWCW-RTSQOHNASA-N
31	InChI=1S/C30H60O5Si2/c1-16-18-26(33-24(5)31)19-22(3)20-28(35-
	37(14,15)30(9,10)11)23(4)27(32)21-25(17-2)34-
	36(12,13)29(6,7)8/h17,20,23,25-28,32H,2,16,18-19,21H2,1,3-15H3/b22-
	20+/t23-,25?,26?,27-,28?/m0/s1
	SBBJAXQRZZNDSK-RFLNNHHOSA-N
137	InChI=1S/C27H50O5Si/c1-13-15-23(29-21(5)28)16-19(3)17-25(32-
	33(11,12)26(6,7)8)20(4)24-18-22(14-2)30-27(9,10)31-24/h14,17,20,22-
	25H,2,13,15-16,18H2,1,3-12H3/b19-17+/t20-,22+,23?,24-,25?/m0/s1
	YKCYZTGOJOENLL-RDBSPDAHSA-N

138	InChI=1S/C18H32O5/c1-6-8-16(23-14(5)19)9-12(3)10-17(21)13(4)18(22)11-
	15(20)7-2/h7,10,13,15-18,20-22H,2,6,8-9,11H2,1,3-5H3/b12-10+/t13-,15-
	,16?,17-,18+/m1/s1
	WAFOMOYMDRZACA-OPDXWBHLSA-N
139	InChI=1S/C21H36O5/c1-8-10-18(24-16(5)22)11-14(3)12-19-15(4)20(13-
	17(23)9-2)26-21(6,7)25-19/h9,12,15,17-20,23H,2,8,10-11,13H2,1,3-
	7H3/b14-12+/t15-,17-,18?,19-,20+/m1/s1
	HAJLUWIAVYBDQO-JQLQHBQJSA-N
140	InChI=1S/C21H36O5/c1-8-10-18(24-16(5)22)11-14(3)12-19(23)15(4)20-13-
	17(9-2)25-21(6,7)26-20/h9,12,15,17-20,23H,2,8,10-11,13H2,1,3-7H3/b14-
	12+/t15-,17-,18?,19-,20+/m1/s1
	DIBJWJNPCMYBPI-JQLQHBQJSA-N
142	InChI=1S/C22H48O2Si2/c1-14-15-16-18(2)20(24-
	26(12,13)22(7,8)9)19(3)17-23-25(10,11)21(4,5)6/h14,18-20H,1,15-17H2,2-
	13H3/t18-,19-,20?/m1/s1
	YBBMRALZWGSSED-LEAGNCFPSA-N
143	InChI=1S/C16H34O2Si/c1-9-10-11-13(2)15(14(3)12-17)18-
	19(7,8)16(4,5)6/h9,13-15,17H,1,10-12H2,2-8H3/t13-,14-,15?/m1/s1
	GULWEHACWJVBTO-GRKKQISMSA-N
144	InChI=1S/C16H32O2Si/c1-9-10-11-13(2)15(14(3)12-17)18-
	19(7,8)16(4,5)6/h9,12-15H,1,10-11H2,2-8H3/t13-,14-,15?/m1/s1
	QAKITHYJIBBUNJ-GRKKQISMSA-N
141	InChI=1S/C16H32O3Si/c1-9-10-11-12(2)14(13(3)15(17)18)19-
	20(7,8)16(4,5)6/h9,12-14H,1,10-11H2,2-8H3,(H,17,18)/t12-,13+,14?/m1/s1
	KULBMLSIFKHADT-AMIUJLCOSA-N
145	InChI=1S/C46H90O7Si3/c1-24-27-29-34(5)42(53-
	56(22,23)46(15,16)17)36(7)43(48)50-40(32-38(26-3)51-
	54(18,19)44(9,10)11)35(6)41(52-55(20,21)45(12,13)14)31-33(4)30-39(28-
	25-2)49-37(8)47/h24,26,31,34-36,38-42H,1,3,25,27-30,32H2,2,4-
	23H3/b33-31+/t34-,35+,36+,38?,39?,40+,41?,42?/m1/s1
	RZOIUFYCXVKDHP-RGQAYOOYSA-N

149	InChI=1S/C67H128O12Si4/c1-32-35-37-47(4)38-40-58(77-
	81(26,27)65(15,16)17)45-59(74-54(11)70)44-57(73-53(10)69)41-39-
	49(6)62(79-83(30,31)67(21,22)23)51(8)63(71)75-60(46-55(34-3)76-
	80(24,25)64(12,13)14)50(7)61(78-82(28,29)66(18,19)20)43-48(5)42-56(36-
	33-2)72-52(9)68/h32,34,37,43,49-51,55-62H,1,3,33,35-36,38-42,44-
	46H2,2,4-31H3/b47-37+,48-43+/t49-
	,50+,51+,55?,56?,57?,58?,59?,60+,61?,62?/m1/s1
	QYPZHGOSMXAERR-NNZLKLTMSA-N
156	InChI=1S/C43H72O12/c1-12-15-17-27(4)18-20-38(53-33(10)45)24-
	36(48)25-39(54-34(11)46)21-19-29(6)42(50)31(8)43(51)55-41(26-35(47)14-
	3)30(7)40(49)23-28(5)22-37(16-13-2)52-32(9)44/h12,14,17,23,29-31,35-
	42,47-50H,1,3,13,15-16,18-22,24-26H2,2,4-11H3/b27-17+,28-23+/t29-,30-
	,31+,35-,36+,37?,38?,39?,40-,41+,42+/m1/s1
	MWUHLWZWKQODFE-JUIPAZQRSA-N
157	InChI=1S/C43H72O12/c1-12-15-17-27(4)18-20-36(48)24-39(54-
	34(11)46)26-38(53-33(10)45)21-19-29(6)42(50)31(8)43(51)55-41(25-
	35(47)14-3)30(7)40(49)23-28(5)22-37(16-13-2)52-
	32(9)44/h12,14,17,23,29-31,35-42,47-50H,1,3,13,15-16,18-22,24-
	26H2,2,4-11H3/b27-17+,28-23+/t29-,30-,31+,35-,36+,37?,38?,39?,40-
	,41+,42+/m1/s1
	ACERJZDCGSBQSJ-JUIPAZQRSA-N
158	InChI=1S/C41H68O12/c1-10-13-35(50-30(7)42)20-26(3)21-38(47)28(5)39-
	24-33(45)15-12-11-14-25(2)16-18-36(51-31(8)43)22-34(46)23-37(52-
	32(9)44)19-17-27(4)40(48)29(6)41(49)53-39/h12,14-15,21,27-29,33-40,45-
	48H,10-11,13,16-20,22-24H2,1-9H3/b15-12+,25-14+,26-21+/t27-,28-
	,29+,33-,34+,35?,36?,37?,38-,39+,40+/m1/s1
	XADLTRGYGSLXKE-OGVBYAPQSA-N

159	InChI=1S/C41H68O12/c1-10-13-35(50-30(7)42)20-26(3)21-38(47)28(5)39-
	23-33(45)15-12-11-14-25(2)16-18-34(46)22-37(52-32(9)44)24-36(51-
	31(8)43)19-17-27(4)40(48)29(6)41(49)53-39/h12,14-15,21,27-29,33-40,45-
	48H,10-11,13,16-20,22-24H2,1-9H3/b15-12+,25-14+,26-21+/t27-,28-
	,29+,33-,34+,35?,36?,37?,38-,39+,40+/m1/s1
	JYOOLWBFJNYQLW-OGVBYAPQSA-N
164	InChI=1S/C41H70O12/c1-10-13-35(50-30(7)42)20-26(3)21-38(47)28(5)39-
	24-33(45)15-12-11-14-25(2)16-18-36(51-31(8)43)22-34(46)23-37(52-
	32(9)44)19-17-27(4)40(48)29(6)41(49)53-39/h14,21,27-29,33-40,45-
	48H,10-13,15-20,22-24H2,1-9H3/b25-14+,26-21+/t27-,28-,29+,33-
	,34+,35?,36?,37?,38-,39+,40+/m1/s1
	WIRKJUODEJYXEY-MPGWRYHESA-N
4	InChI=1S/C41H70O12/c1-10-13-35(50-30(7)42)20-26(3)21-38(47)28(5)39-
	23-33(45)15-12-11-14-25(2)16-18-34(46)22-37(52-32(9)44)24-36(51-
	31(8)43)19-17-27(4)40(48)29(6)41(49)53-39/h14,21,27-29,33-40,45-
	48H,10-13,15-20,22-24H2,1-9H3/b25-14+,26-21+/t27-,28-,29+,33-
	,34+,35?,36?,37?,38-,39+,40+/m1/s1

SIVAYPPYFNNQTC-MPGWRYHESA-N

### 7.3 Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel "Synthese von Dolabelid B" selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet und die Arbeit wurde in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegt. Bisher haben keine Promotionsverfahren stattgefunden.

Berlin, 28.04.2016

Stephanie Krüger

## 7.4 Gaschromatogramme

**Epoxid 30:** Macherey-Nagel Hydrodex- $\beta$ -TBDAc, 85 °C isotherm, 1.1 bar Helium.





Aldehyd 35: Macherey-Nagel Lipodex E, 45 °C isotherm, 0.9 mL/min Helium.


Epoxid 32: Macherey-Nagel Lipodex E, 100 °C isotherm, 1.1 mL/min Helium.



Alkohol 104: Macherey-Nagel Lipodex E, 80 °C isotherm, 1.1 mL/min Helium.

## 7.5 NMR-Spektren























































































































































