

**Synthese zweier Diastereomere  
des Polyketids  
Caylobolid A**

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

Lydia Grothues  
aus Münster

2018



Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann in dem Zeitraum von April 2014 bis März 2018 im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Mathias Christmann

2. Gutachter: Prof. Dr. Philipp Heretsch

Disputation am 08. Oktober 2018



*für meine Eltern und  
meinen Freund Daniel*

*Nicht selten, mein Freund, ist das Ende der Dinge besser als ihr Anfang.*

*(Hannibal Smith, Das A-Team)*



## Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann für die Überlassung dieses interessanten Themas sowie die engagierte Betreuung während meiner Promotion danken. In vielen konstruktiven Diskussionen erhielt ich zahlreiche synthetisch wertvolle Ratschläge und Denkanstöße.

Herrn Prof. Dr. Philipp Heretsch danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Für die erfolgreiche Zusammenarbeit bedanke ich mich bei Prof. Dr. Berkessel, Dr. Markus Lansing und Tobias Leuther von der Universität zu Köln.

Für das intensive Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich ganz besonders Sven Hahn, Sebastian Ponath, Tobias Olbrisch, Martin Schmidt, Lisa Schneider, Tobias Seitz, Thomas Siemon, Jörg Swatschek, Volker Schmiedel und Reinhold Zimmer. Meinem Bachelor-Studenten Alexander Stockhammer, meiner Auszubildenden Laura Manteufel sowie Luise Schefzig danke ich für die großartige Unterstützung im Labor.

Reinhold Zimmer, Regine Blühdorn und Katharine Machnik danke ich für jegliche organisatorische Unterstützung. Bei der NMR- und Massenabteilung (Dr. Andreas Schäfer, Dr. Andreas Springer) bedanke ich mich für das zuverlässige und schnelle Aufnehmen der NMR- und Massenspektren meiner Proben. Ein besonderes Dankeschön geht an Christiane Groneberg für die IR- und GC-Messungen sowie die zahlreichen HPLC-Trennungen, die nicht immer einfacher Natur waren.

Bei der gesamten Arbeitsgruppe Christmann bedanke ich mich für die freundliche und inspirierende Atmosphäre sowie für die anregenden Diskussionen in jeglichen Bereichen.

Lisa Schneider, Caroline Apel und Martina Menger danke ich für die lockere Arbeitsatmosphäre, den hilfreichen Diskussionen und den 90er-Freitag. Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Abzugsnachbarin Lisa Schneider für die unvergesslichen vier Jahre in der Hauptstadt, unseren täglichen Säulenverabredungen, die Abnahme der Fraktionsentscheidungen, jeder einzelnen Aufmunterung und Ablenkung nach anstrengenden Labortagen und dem ganzen Glück bedanken.

Michael Bauer (Carbolution) und Michael Springer (Servotec) danke ich für die Materialspenden.

Mein größter Dank aber gilt meinen Eltern, Geschwistern und Freunden für die bedingungslose Unterstützung über all die Jahre und die Entfernung sowie meinem Freund Daniel, der immer an meiner Seite war, mich in schwierigen Zeiten motiviert und in einfachen Zeiten mit mir gefeiert hat.

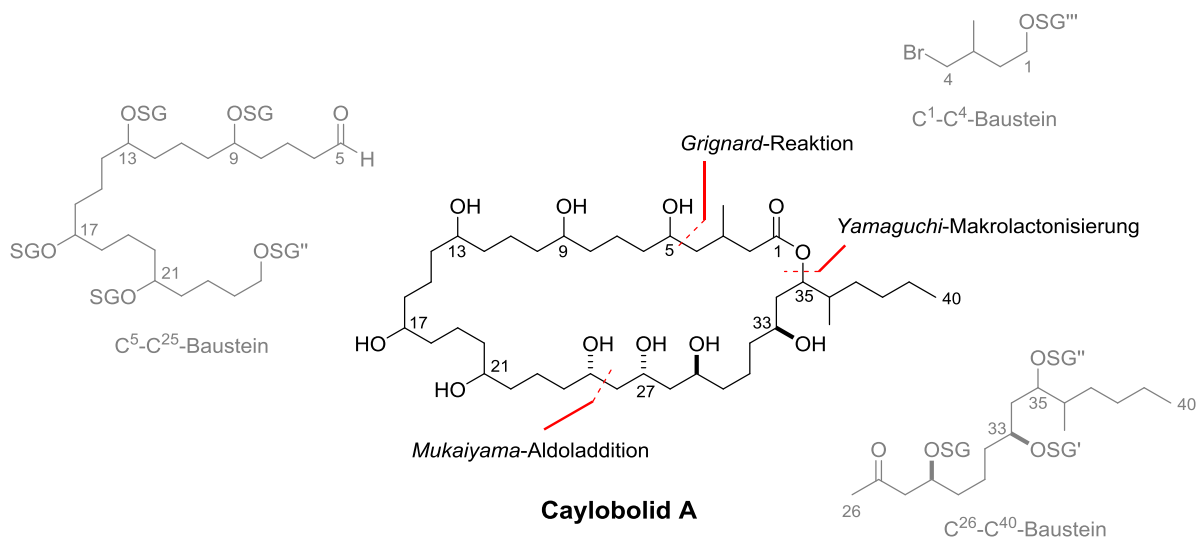
*Danke*





## Kurzfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird der erste totalsynthetische Zugang zu zwei diastereomeren Verbindungen des 36-gliedrigen Makrolactons Caylobolid A beschrieben. Das Polyketid wurde im Jahr 2002 aus dem marinen Cyanobakterium *Lyngbya majuscula* von *Molinski* und *MacMillan* isoliert und zeichnet sich unter anderem durch seine zytotoxische Aktivität gegenüber der Dickdarmkrebszelllinie HCT-116 ( $IC_{50} = 9.9 \mu\text{M}$ ) aus. Der Naturstoff besitzt zwölf Chiralitätszentren, von denen lediglich vier aufgeklärt sind. Demnach sind 256 diastereomere Verbindungen möglich. Ein weiteres strukturelles Merkmal sind die fünf aufeinanderfolgenden 1,5-Dioleinheiten entlang der Makrolactonkette, die in einer 1,3-*syn*-Diol- ( $C^{25}$ - $C^{27}$ ) und einer 1,3-*anti*-Dioleinheit ( $C^{27}$ - $C^{29}$ ) enden.



Die Darstellung der Zielverbindung erfolgte, basierend auf einer hoch konvergenten Synthesepaltung, durch die Verknüpfung zweier Hauptfragmente  $C^1$ - $C^{25}$  und  $C^{26}$ - $C^{40}$ .

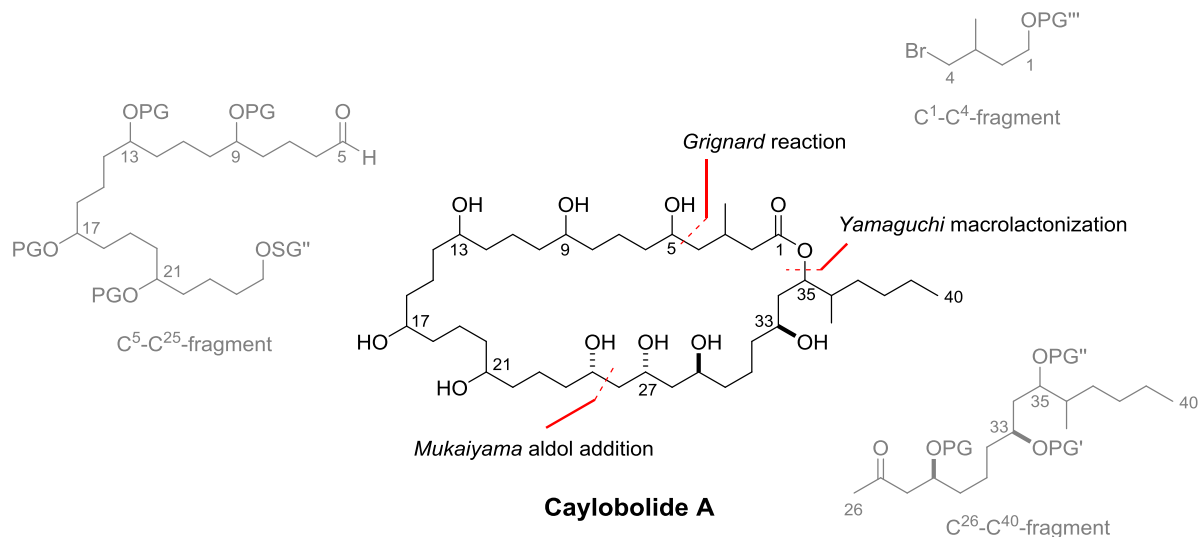
Die  $C_2$ -symmetrische Untereinheit  $C^5$ - $C^{25}$  konnte auf bidirektionalem Weg aus 1,7-Heptandiol aufgebaut werden. Hierbei wurden die Stereozentren an  $C^9$ ,  $C^{13}$ ,  $C^{17}$  und  $C^{21}$  über eine organokatalytisch asymmetrische Methode eingeführt. Nach der Desymmetrisierung und *Grignard*-Addition des  $C^1$ - $C^4$  Fragments wurde das erste Hauptfragment ( $C^1$ - $C^{25}$ ) durch lediglich drei C-C-Verknüpfungsreaktionen aufgebaut.

Für die Synthese des  $C^{26}$ - $C^{40}$ -Bausteins wurde auf den nachwachsenden und leicht verfügbaren Rohstoff Citronellol als Startmaterial zurückgegriffen. Damit konnte für das Chiralitätszentrum an  $C^{36}$  der Chiral Pool ausgenutzt werden. Das Stereozentrum an  $C^{35}$  konnte durch eine enantioselektive  $\alpha$ -Chlorierung eingeführt werden, die im Folgenden die *anti*-Konfiguration zu  $C^{33}$  in einer *Evans-Tishchenko*-Reduktion induzierte. Die Verknüpfung beider Hauptfragmente konnte über eine *Mukaiyama*-Aldoladdition realisiert werden, wobei das erhaltene Hydroxyketon durch eine *Prasad*-Reduktion die Alkohole an  $C^{25}$  und  $C^{27}$  in der postulierten *syn*-Konfiguration lieferte.

Nach einer *Yamaguchi*-Makrolactonisierung und globaler Entschützung konnten über 29 Stufen in der längsten linearen Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 0.21% zwei diastereomere Verbindungen des Naturstoffes Caylobolid A erhalten werden.

## Abstract

The marine cyanobacteria *Lyngbya majuscula* produces an extraordinary variety of bioactive natural products. Caylobolide A is a polyketide which was isolated from these marine cyanobacteria by *Molinski* and *MacMillan* in 2002. The 36-membered macrolactone contains eight undefined stereocenters, thus 256 diastereomeric structural possibilities. Caylobolide A possesses an unprecedented repeating 1,5-diol motif which ends in a 1,3,5-triol unit. Besides the formidable synthetic challenge, the molecule shows cytotoxic activity against the human colon tumor cell line HCT-116 ( $IC_{50} = 9.9 \mu\text{M}$ ).



The two main fragments C<sup>1</sup>-C<sup>25</sup> and C<sup>26</sup>-C<sup>40</sup> were combined in a highly convergent synthesis to produce the target compound. The C<sub>2</sub>-symmetric subunit C<sup>5</sup>-C<sup>25</sup> was constructed bidirectionally from 1,7-heptanediol. The stereocenters at C<sup>9</sup>, C<sup>13</sup>, C<sup>17</sup> and C<sup>21</sup> were introduced using an organo-catalytically asymmetric method. After desymmetrization and *Grignard* addition of the C<sup>1</sup>-C<sup>4</sup> fragment, the first main fragment C<sup>1</sup>-C<sup>25</sup> was formed by only three C-C linkage reactions.

Citronellol, a renewable and readily available raw material, was used as starting material for the synthesis of the C<sup>26</sup>-C<sup>40</sup> fragment. Thus the chiral pool could be used for the chirality center at C<sup>36</sup>. The stereocenter at C<sup>35</sup> could be introduced by an enantioselective  $\alpha$ -chlorination, which subsequently induced the *anti*-configuration to C<sup>33</sup> in an *Evans-Tishchenko* reduction. The combination of both main fragments could be realized by a *Mukaiyama* aldol addition, whereby the obtained hydroxyketone delivered the alcohols at C<sup>25</sup> and C<sup>27</sup> in the postulated *syn* configuration by a *Prasad* reduction.

After *Yamaguchi* macrolactonization and global deprotection, two diastereomeric compounds of the natural product caylobolide A were obtained over 29 steps in the longest linear sequence with a total yield of 0.21%.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Marine Naturstoffe und deren Bedeutung in der Arzneimittelforschung .....	3
1.2 Marine Cyanobakterien .....	5
1.3 Isolierung und biologische Aktivität von Caylobolid A .....	7
1.4 Stand der Forschung: Synthese von Caylobolid A (1) .....	8
<b>2 Ergebnisse</b> .....	<b>13</b>
2.1 Retrosynthetische Analyse von Caylobolid A (1) .....	15
2.2 Synthese des C <sup>26</sup> -C <sup>40</sup> -Fragments <b>40</b> .....	17
2.2.1 Synthese des Epoxids <b>42</b> .....	17
2.2.2 Synthese des $\beta$ -Hydroxyesters <b>63</b> .....	20
2.2.3 Synthese des Epoxids <b>40</b> .....	22
2.2.4 Finale Transformationen zum C <sup>26</sup> -C <sup>40</sup> -Hauptfragment <b>39</b> .....	27
2.3 Synthese des C <sup>5</sup> -C <sup>25</sup> -Fragments <b>34</b> .....	29
2.3.1 $\alpha$ -Chlorierung von 1,7-Heptandiol ( <b>81</b> ).....	29
2.3.2 Optimierung der $\alpha$ -Chlorierung und Darstellung des C <sub>2</sub> -symmetrischen Bisepoxids <b>37</b> .....	33
2.3.3 Strategien zur Darstellung des C <sub>2</sub> -symmetrischen Bisepoxids <b>36</b> .....	34
2.3.3.1 Hydrolytisch kinetische Racematspaltung .....	35
2.3.3.2 Diastereoselektive Epoxidierung.....	36
2.3.3.3 <i>Sharpless</i> Dihydroxylierung .....	39
2.3.3.4 Organokatalysierte $\alpha$ -Chlorierung .....	39
2.3.4 Finale Transformationen zum C <sup>5</sup> -C <sup>25</sup> Fragment <b>34</b> .....	40
2.4 Synthese des C <sup>1</sup> -C <sup>4</sup> -Fragments <b>35</b> .....	43
2.5 Verknüpfung des C <sup>1</sup> -C <sup>4</sup> -Fragments <b>35</b> mit dem C <sup>5</sup> -C <sup>25</sup> -Fragment <b>34</b> .....	46
2.6 Verknüpfung der Fragmente <b>33</b> und <b>39</b> .....	51
2.6.1 Studien zur Aldolreaktion .....	51
2.7 Finale Synthesestufen .....	55
2.7.1 Schutzgruppenoperationen, Oxidationssequenzen und Makrolactonisierung .....	55
2.7.2 Globale Entschützung und Charakterisierung der Diastereomere von Caylobolid A (1) .....	58
<b>3 Zusammenfassung</b> .....	<b>65</b>
<b>4 Ausblick</b> .....	<b>71</b>
<b>5 Experimenteller Teil</b> .....	<b>77</b>
5.1 Arbeitstechniken.....	79
5.1.1 Analytische Methoden .....	80
5.2 Experimentelle Vorschriften .....	82
5.2.1 Vorschriften zur Synthese des C <sup>26</sup> -C <sup>40</sup> Fragments <b>39</b> .....	82
5.2.2 Vorschriften zur Synthese des C <sup>5</sup> -C <sup>25</sup> Fragments <b>34</b> .....	101
5.2.3 Vorschriften zur Synthese des Bromids <b>35</b> .....	119
5.2.4 Vorschriften zur Synthese des C <sup>1</sup> -C <sup>25</sup> Fragments <b>33</b> .....	126

5.2.5 Vorschriften zur Synthese des Makrolactonvorläufers <b>130</b> .....	132
5.2.6 Vorschriften zur Synthese der Diastereomere von Caylobolid A ( <b>1</b> ).....	138
5.2.7 Vorschriften zur Synthese der Modellverbindung <b>148</b> .....	143
<b>6 Literatur</b> .....	<b>151</b>
<b>7 Anhang</b> .....	<b>159</b>
7.1 Abkürzungsverzeichnis .....	161
7.2 InChI/InChIKey-Verzeichnis .....	164
7.3 NMR Spektren .....	173
7.4 GC-Chromatogramme .....	275
7.5 HPLC-Chromatogramme.....	277

# 1 Einleitung

---



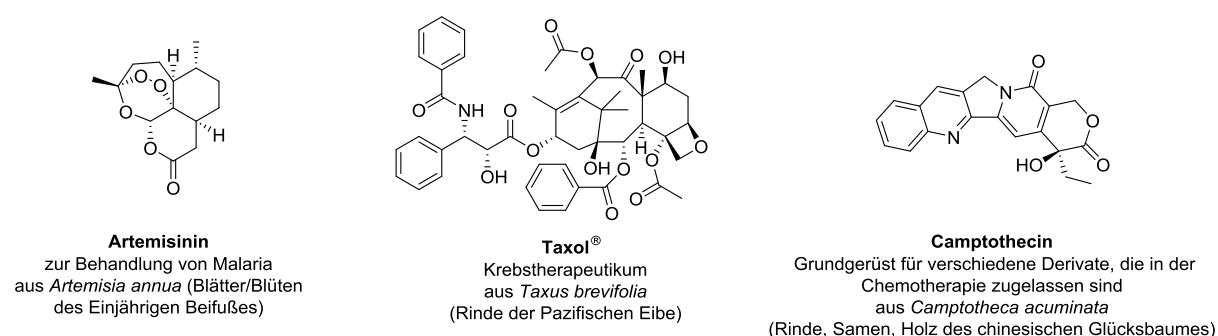
## 1.1 Marine Naturstoffe und deren Bedeutung in der Arzneimittelforschung

Seit Jahrtausenden nutzt der Mensch eine Reihe von Naturheilmitteln. Die älteste ägyptische Aufzeichnung, die sich neben der Verwendung von Arzneipflanzen auch mit Heilmitteln, die tierischen und vereinzelt auch mineralischen Ursprungs sind, befasst, ist der „Ebers-Papyrus“<sup>[1]</sup> aus der Zeit um 1500 v. Chr.

Heute werden überwiegend die von Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen produzierten Sekundärmetabolite in der Wirkstoffentwicklung erforscht. Diese Sekundärmetabolite sind zwar für den Grundstoffwechsel eines Organismus entbehrlich, aber aufgrund ihrer ökologischen Bedeutung für das Überleben essentiell.<sup>[2]</sup> Ihre Produktion verbessert z. B. eine Anpassung an den Lebensraum, unterstützt die Reproduktion, bietet Schutz vor Infektionen durch Krankheitserreger, sowie Verteidigungsstrategien gegenüber Fressfeinden.<sup>[3]</sup>

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts ist das Interesse an Naturstoffen aus Mikroorganismen zunehmend in den Fokus gerückt, wohingegen die Anwendung von Vielstoffgemischen aus Pflanzenextrakten an Bedeutung verlor.<sup>[4]</sup> Der Einsatz von Reinstoffen bietet den Vorteil der exakten Dosierung sowie die Gewährleistung einer gleichbleibenden Qualität.

Mit der Einführung von z. B. Artemisinin gegen Malaria, Taxol<sup>®</sup> und Taxotère<sup>®</sup> als unverzichtbare Krebstherapeutika sowie Derivate des Naturstoffes Camptothecin in der Chemotherapie von Tumoren gelang ein wesentlicher Fortschritt auf dem Gebiet der wirkstofforientierten Naturstoffforschung.



**Abbildung 1:** Etablierte Medikamente basierend auf Naturstoffen.

Marine Stoffe hingegen besitzen keine große Vergangenheit in Bezug auf die Anwendung in der traditionellen Medizin. Bekannt ist aber, dass in der Antike Phönizier die chemischen Sekrete der Purpurschnecke nutzten, um Stoffe zu färben, ebenso wie die Verwendung von Seegrass zum Düngen des Bodens. Einhergehend mit der fortschreitenden Technisierung im Laufe der letzten Jahrzehnte konnten nicht nur die küstennahen Regionen erreicht werden, sondern auch die offenen Ozeane und die Tiefen des Meeres für die Gewinnung von Wirkstoffen aus marinen Organismen erschlossen werden.<sup>[5]</sup>

Die Weltmeere bedecken ca. 70% der Erdoberfläche und repräsentieren damit eine unerschöpfliche Quelle für die Entdeckung neuer potenzieller Wirkstoffe. Sie bieten den Lebensraum für unzählige Pflanzen und Tiere, die essentiell für das weltweite Ökosystem sind und von denen keine vergleichbaren Exemplare im terrestrischen System zu finden sind. Diese Artenvielfalt beherbergt aufgrund der extremen Lebensbedingungen wie hohen Druck, tiefen Temperaturen und wenig Licht,

zahlreiche ungewöhnliche Moleküle mit unbekanntem Reaktivitäten im Hinblick auf ihre biologische Aktivität.<sup>[4]</sup> Gerade in tropischen Gebieten ist die marine Biodiversität nahezu unbegrenzt. So befinden sich auf Riffen im Indo-Pazifik zum Teil mehr als 1.000 Arten auf lediglich einem Quadratmeter.<sup>[6]</sup> Diese Einzigartigkeit spiegelt sich auch in der biologischen Aktivität der Metaboliten wider. Die Durchführung von vorklinischen zytotoxischen Tests hat gezeigt, dass 1% der getesteten marinen Proben eine Antitumorwirkung aufweisen, wohingegen dies nur für 0.1% der getesteten terrestrischen Proben gilt. Auch wird beim Vergleich der Molekülgrundgerüste von marinen und terrestrischen Naturstoffen ersichtlich, dass 71% der marinen Grundgerüste ausschließlich in Datenbanken für marine Naturstoffe zu finden sind.<sup>[7]</sup>

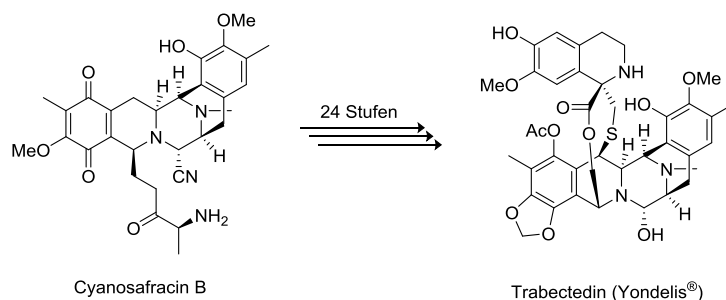
Bisher wurden über 17.000 neue Naturstoffe aus marinen Organismen beschrieben, von denen auch bereits einige als Wirkstoffe auf dem Pharmamarkt verfügbar sind.<sup>[8]</sup> Darunter sind Cytarabine, (Cytosar-U<sup>®</sup>), Vidrabine (Vira-A<sup>®</sup>), Trabectedin (Yondelis<sup>®</sup>) oder Eribulin mesylate (Halaven<sup>®</sup>) zu nennen.

Trabectedin wurde aus dem Tunikaten *Ecteinascidia turbinata* isoliert und ist in der Europäischen Union seit 2007 zur Behandlung bei fortgeschrittenem Weichteilsarkom und Ovarialkarzinomen zugelassen. Der Wirkstoff bindet kovalent in der kleinen Furche der DNA. Diese Bindung bedingt eine Krümmung der DNA zur großen Furche hin und damit auch eine Weitung der kleinen Furche. Ein Teil des Wirkstoffes ist an der Reaktion nicht beteiligt und kann mit Proteinen interagieren. Diese bilden einen toxischen Proteinkomplex der letztendlich zum Absterben der Zelle führt.<sup>[9]</sup>

Ein großes Problem bei der Verwendung von marinen Naturstoffen ist der erschwerte, für große Mengen unmögliche Zugang zu den Meeresorganismen.<sup>[4]</sup> Auch im Falle des Trabectedin war die Bereitstellung von ausreichenden Mengen zur Durchführung klinischer Studien ein schwerwiegendes Problem.

Vor 1997 gewährleistete noch der Vorrat der Biomasse aus einer karibischen Mangrovenpopulation die Bereitstellung ausreichender Mengen der Verbindung für die *in vitro* Studien. Ab 1997 wurden Projekte gestartet, die mittels Aqua- und Marikulturen die stetige Produktion der Tunikaten sicherstellen sollten. Aber aufgrund von unkalkulierbaren Wetterverhältnissen und möglichem Krankheitsbefall, bedingt durch Massentierhaltung, erwies sich auch diese Methode nicht als besonders effizient. Zudem konnte pro Gramm Biomasse weniger als 1 µg der Verbindung nach kostenintensiver Reinigung erhalten werden.<sup>[9]</sup> Daher beschäftigte sich zeitgleich eine große Anzahl von Wissenschaftlern damit, die pharmakologisch aktive Verbindung synthetisch zugänglich zu machen. So wurden zwar Totalsynthesen, unter anderem von Corey<sup>[10]</sup> und Fukuyama<sup>[11]</sup> entwickelt, die sich aber bedingt durch die Komplexität des Moleküls über zahlreiche Stufen erstreckten und damit für die Bereitstellung großer Substanzmengen nicht rentabel und folglich unbrauchbar für industrielle Maßstäbe waren. Erst die Semisynthese von PharmaMar stellte in dieser Hinsicht einen Durchbruch dar. Ausgehend von Cyanosafraicin B, einem Metabolit, der durch Fermentation des Bakteriums *Pseudomonas fluorescens* gewonnen werden kann, war es nun möglich in wenigen Schritten die Zielverbindung auf ökonomische Weise und in einem industriell relevanten Multigrammmaßstab herzustellen.<sup>[9]</sup>





**Abbildung 2:** Semisynthese von Trabectedin, ausgehend von Caynosafrafracin B.

Dieses Beispiel von Trabectedin zeigt die Bedeutung von Total- und Semisynthesen von Naturstoffen für die Entwicklung neuer Medikamente. Letztlich weisen zumindest mehr als die Hälfte der in den letzten zwanzig Jahren auf dem Markt etablierten Arzneimittel das strukturelle Vorbild eines Naturstoffes auf.<sup>[4]</sup> Semisynthesen bieten den Vorteil, dass auf bereits bekannte und zugängliche Substanzen zurückgegriffen und diese durch wenige Transformationen in die gewünschte neue Verbindung überführt werden können. Hingegen eröffnet die Totalsynthese, ausgehend von einfachen und kommerziell erhältlichen Bausteinen, die Möglichkeit, durch Derivatisierung die biologische Aktivität zu steigern bzw. zu verändern oder sogar unerwünschte Nebenwirkungen auszuschalten. Ein weiterer Vorzug der Totalsynthese besteht in der Aufklärung, Bestätigung oder aber Widerlegung der Struktur und der absoluten Konfiguration der zuvor postulierten isolierten Verbindungen. Denn wie oben beschrieben, können meist nur sehr geringe Substanzmengen aus der Natur generiert werden, was zur unvollständigen Aufklärung der Konfiguration oder fehlerhaften Interpretation der strukturellen Beschaffenheit der Moleküle führen kann.

Die Weltbevölkerung hat immer wieder mit neuen Krankheitserregern und multiresistenten Keimen zu kämpfen, was einen stetigen Bedarf an neuen Medikamenten mit neuen Wirkmechanismen mit sich bringt. Durch intensive SAR (*structure-activity relationship*) -Studien kann ermittelt werden, wie die chemische Struktur eines Stoffes die biologische Aktivität beeinflusst. Die daraus erhaltenen Informationen dienen einer effektiven Modifizierung von Naturstoffen.

Das stetig steigende Interesse an den komplexen Verbindungen mit oftmals noch nie zuvor isolierten strukturellen Eigenschaften, verlangt, beeinflusst und animiert auch die Suche nach neuen Strategien und Methoden der organischen Chemie.

## 1.2 Marine Cyanobakterien

Marine Cyanobakterien besitzen eine lange evolutionäre Geschichte.<sup>[12]</sup> Die ältesten Exemplare weisen ein Alter von 2.6-2.8 Milliarden Jahren auf und gehören damit zu den frühesten Bewohnern der Erde. Sie sind neben den terrestrischen Gebieten auch in der Luft, Meeres- und Süßwasserumgebungen sowie in Gletschern zu finden und oft Hauptbestandteil des Phytoplanktons in Süßwasser und Meeresökosystemen.<sup>[13]</sup> Cyanobakterien betreiben Photosynthese, wodurch sich die Erde weitreichend verändert hat. Vor 2.5 Milliarden Jahren stieg der Sauerstoffgehalt der Erde

erheblich an. Dieses Ereignis, das “*Great Oxidation Event*”,<sup>[14]</sup> ermöglichte fortan die Entwicklung der Biodiversität und sorgte für die drastischen Veränderungen der Lebensformen.

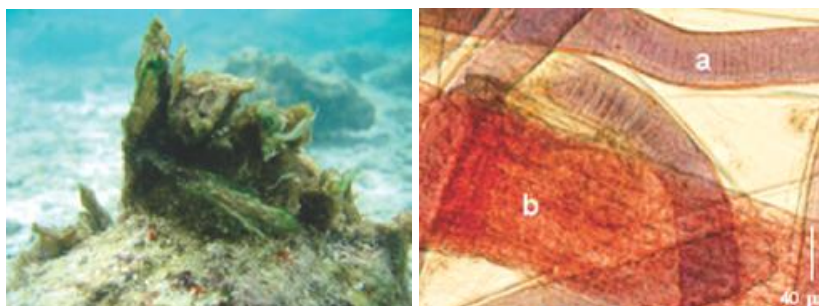
In Abwesenheit von Licht verändert sich der Stoffwechsel der Cyanobakterien und unter verschiedenen Bedingungen zeigen sie unterschiedliche Eigenschaften. Sie können verschiedene Arten des Stoffwechsels durchführen und schnell von einem Modus in einen anderen wechseln. Zudem sind sie die einzigen Prokaryoten, denen es möglich ist, Vitamin C zu synthetisieren.<sup>[15]</sup>

Cyanobakterien sind in der Lage ein breites Spektrum an biologisch aktiven Substanzen zu produzieren, welche wiederum ihre Anwendungen in den verschiedensten Bereichen, unter anderem der Landwirtschaft, der Biotechnologie, der Kosmetik und der Pharmakologie finden.<sup>[16]</sup> Da diese Verbindungen eine hohe chemische Stabilität sowie eine hohe Wasserlöslichkeit aufweisen, sind sie von großer Bedeutung.<sup>[13]</sup> Zu diesen interessanten und wertvollen Substanzen gehören zum Beispiel Pigmente, Vitamine und Enzyme.<sup>[16]</sup>

Mitte der 70er Jahre zeigte *Moore*, dass Cyanobakterien eine Quelle für unzählige Sekundärmetabolite sind.<sup>[17]</sup> Diese weisen unter anderem zytotoxische, antitumorale, antivirale und antimikrobielle Eigenschaften auf.

*Lyngbya majuscula*, ein Vertreter der Cyanobakterien, wurde als hoch potente Quelle für biologisch aktive Substanzen identifiziert. Im Jahr 1984 berichtete *Carter*, dass eine Vielzahl von strukturell neuartigen Sekundärmetaboliten aus diesem Bakterium gewonnen werden kann.<sup>[18]</sup> Damit stieg die Anzahl an publizierten potenten Verbindungen aus Cyanobakterien rasant an. Über 30% der aus marinen Cyanobakterien isolierten Naturstoffe sind aus diesem speziellen Bakterium gewonnen worden.<sup>[19]</sup>

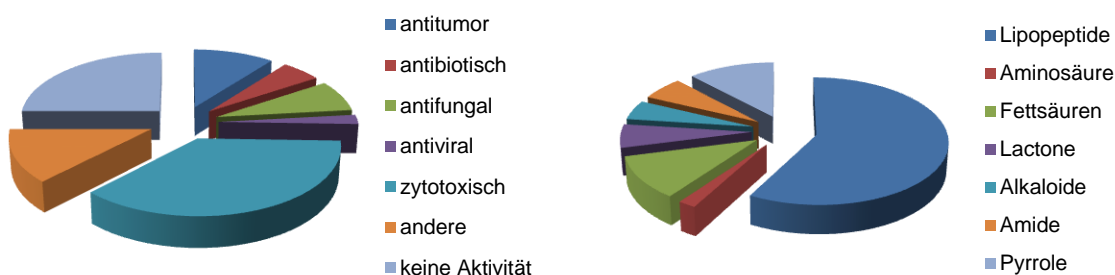
*Lyngbya majuscula*, auch “mermaids hair“ oder “fireweed“ genannt, wächst in den Küstenregionen in einer Tiefe von bis zu 30 Metern in tropischen, subtropischen und gemäßigten Regionen auf der ganzen Welt. Es bildet einen wichtigen Bestandteil für das Ökosystem der Korallenriffe.



**Abbildung 3:** Links: Bild von dem Zusammenschluss von *Lyngbya majuscula* und *Centroceras sp.*; rechts: Mikrofotografie des Konsortiums von *Lyngbya majuscula* (a) und *Centroceras sp.* (b).<sup>[20]</sup>

Das Interesse an diesem Bakterium stieg besonders an, als entdeckt wurde, dass diese Spezies eine dermatitisähnliche Erkrankung bei Schwimmern hervorruft, die auf blasenbildende und tumorfördernde Substanzen wie Aplysiatoxin<sup>[21]</sup>, Debromoaplysiatoxin<sup>[22]</sup> und Lyngbyatoxin A, B und C<sup>[23]</sup> zurückzuführen ist. Bereits über 70 verschiedene Verbindungen, zum Teil hoch toxische, konnten bis 2001 aus dem Metabolit extrahiert werden.<sup>[24]</sup> Aus 113 getesteten Verbindungen konnten antibiotische (7%), antitumorale (14%), antifungale (10%), antivirale (3%) und zytotoxische (49%) Verbindungen

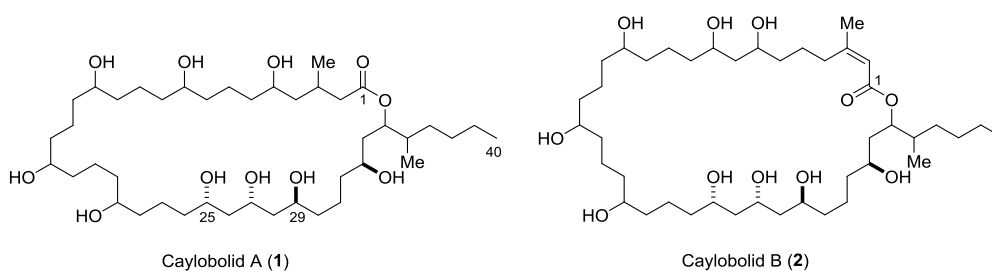
identifiziert werden. Neben der vielfältigen biologischen Aktivität, zeichnet sich diese Bakterienart auch durch das breite Spektrum an den enthaltenden Verbindungsklassen aus. Den Hauptbestandteil bilden mit 58% zyklische und lineare Lipopeptide. Deutlich weniger vertreten sind Pyrrole (12%), Fettsäuren (11%), Amide (6%), Lactone (6%), Alkaloide (5%) und Aminosäuren (2%) (Diagramm 1).<sup>[19]</sup>



**Diagramm 1:** Links: biologische Aktivität von 113 Verbindungen, isoliert aus *Lyngbya majuscula*; rechts: Verbindungsklassen, isoliert aus *Lyngbya majuscula*.

### 1.3 Isolierung und biologische Aktivität von Caylobolid A

Zu diesen strukturell interessanten und biologisch aktiven Naturstoffen gehört auch das 2002 aus dem marinen Cyanobakterium *Lyngbya majuscula* isolierte Caylobolid A (**1**).<sup>[25]</sup> Die Proben für die Isolierung des 36-gliedrigen Makrolactons wurden im August 1999 auf den Bahamas gesammelt und es konnten 33.8 mg (0.0045% des Nassgewichts) des Naturstoffes als weißer Feststoff erhalten werden. Acht Jahre später gelang die Isolierung und Strukturaufklärung des verwandten Makrolactons Caylobolid B (**2**) aus dem Cyanobakterium *Phormidium spp.*<sup>[26]</sup> Allerdings wurde die Konfiguration der Doppelbindung an C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup> 2016 durch nOe-Messungen von (*E*) nach (*Z*) korrigiert.<sup>[27]</sup>



**Abbildung 4:** Struktureller Aufbau von Caylobolid A (**1**) und B (**2**).

Die anschließende Strukturaufklärung von Caylobolid A erfolgte mittels HRFABMS, <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, 2D-NMR sowie IR-Spektroskopie. Das IR-Spektrum lässt auf die Anwesenheit eines Lactons ( $\tilde{\nu}$  1735 cm<sup>-1</sup>) schließen, was durch ein Carbonylsignal im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ( $\delta$  172.1 ppm) verifiziert werden kann. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt die Existenz von zahlreichen sekundären Alkoholfunktionalitäten ( $\delta$  3.30 – 4.0 ppm), zwei Methyl-Doublets (0.86 ppm, d, *J*=6.0 Hz; 0.88 ppm, d,

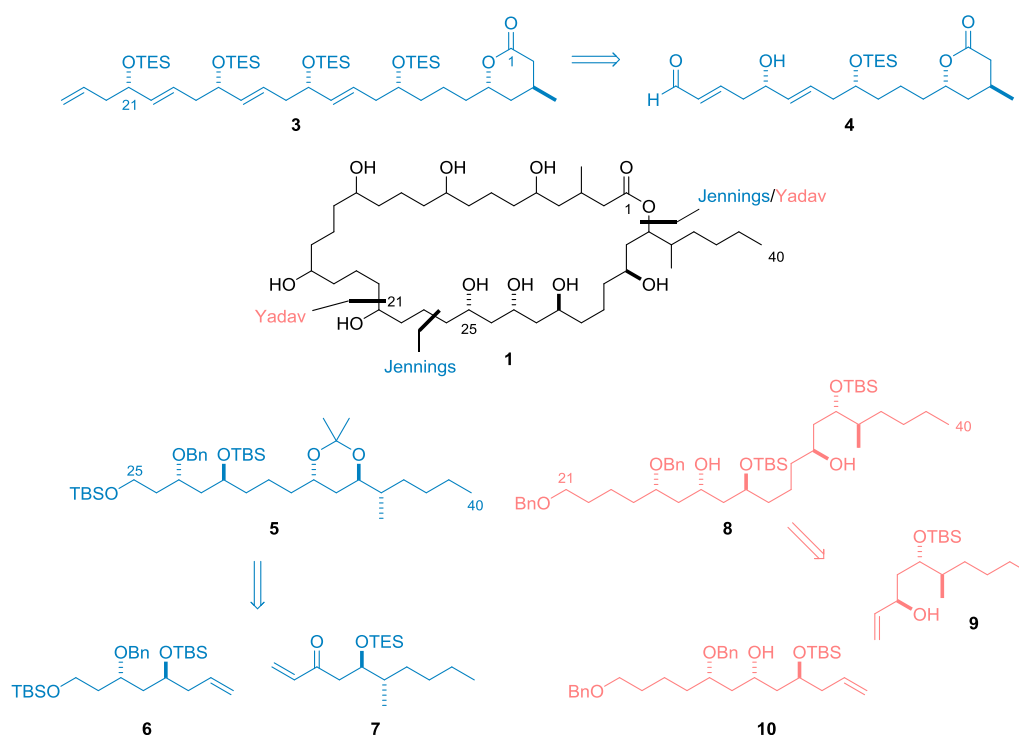
$J=6.7$  Hz), ein Methyl-Triplett (0.83 ppm, t,  $J=7.0$  Hz) sowie die Signale für etliche Methylengruppen ( $\delta$  1.23 – 1.60 ppm). Durch eine vollständige Acetylierung konnte auf das Vorhandensein von neun Hydroxygruppen geschlossen werden. Zunächst wurde mit Hilfe der *Kishi*-Methode die relative Konfiguration der 1,3,5-Trioleinheit ( $C^{25}$ - $C^{29}$ ) bestimmt und darauffolgend mit der *Mosher*-Methode die absolute Konfiguration des Triols sowie an  $C^{33}$  ermittelt. Der große Abstand der Hydroxyfunktionen entlang der Makrolactonkette zueinander (1,5-Abstand) und die Überlappung der Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ermöglichten keine Aufklärung der Konfiguration der restlichen Stereozentren. Somit sind bis heute lediglich vier der zwölf Stereozentren von Caylobolid A bekannt. Daraus resultiert, dass 256 diastereomere Verbindungen möglich sind.

Caylobolid A (**1**) zeigt eine zytotoxische Wirkung ( $\text{IC}_{50} = 9.9 \mu\text{M}$ ) gegen die humane Dickdarm-Krebszelllinie HCT-116, wohingegen Caylobolid B (**2**) eine zusätzliche Aktivität gegenüber den Krebszelllinien HT-29 und HeLa ( $\text{IC}_{50} = 4.5 \mu\text{M}$  bzw.  $12.2 \mu\text{M}$ ) aufweist.

Die biologische Aktivität, die strukturellen Merkmale sowie die unvollständige Aufklärung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes machen ihn zu einem interessanten Syntheseziel.

#### 1.4 Stand der Forschung: Synthese von Caylobolid A (**1**)

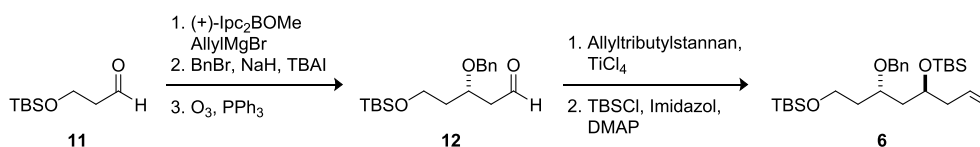
Bis heute ist noch keine Totalsynthese der Makrolactone Caylobolid A und B veröffentlicht. Allerdings wurde in den Jahren 2011 und 2013 die Synthese von zwei Teilfragmenten von Caylobolid A (**1**) von der Arbeitsgruppe um *Jennings*<sup>[28]</sup>, sowie im Jahr 2014 die Synthese eines Fragments von der Arbeitsgruppe um *Yadav*<sup>[29]</sup> publiziert.



**Abbildung 5:** Retrosynthetische Analyse von Caylobolid A (**1**) nach *Jennings* (blau) und *Yadav* (rot).<sup>[28],[29]</sup>

Die retrosynthetische Analyse nach *Jennings* führte über eine Veresterungs- sowie Metathese-/Hydrierungstransformation zu den Synthesebausteinen **3** und **5**. Während sich das C<sup>25</sup>-C<sup>40</sup> Fragment **5** wiederum durch eine Kreuzmetathese zwischen dem Homoallylkohol **6** und dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **7** aufbauen lassen sollte, wurde für das C<sup>1</sup>-C<sup>24</sup> Fragment **3** eine sich wiederholende Synthesesequenz aus Allylierung, TES-Schätzung und Kreuzmetathese zum Aufbau der aufeinanderfolgenden 1,5-Dioleinheiten gewählt.

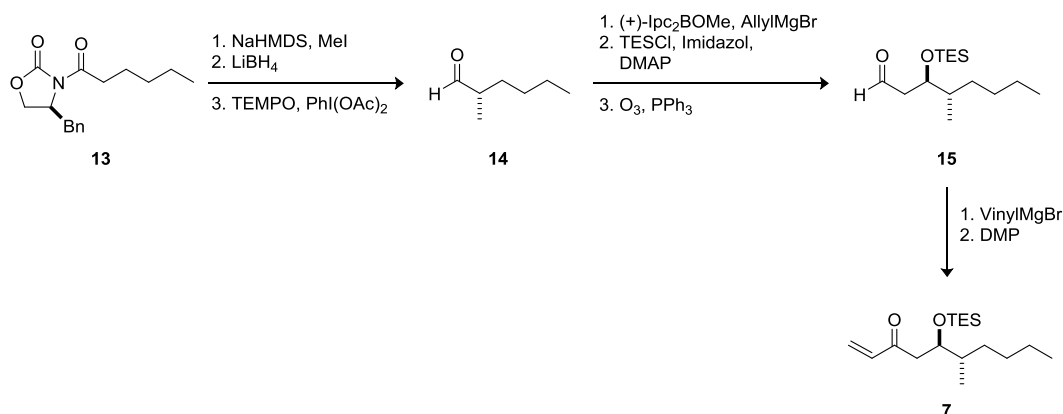
Der Baustein **6** wurde zugänglich indem der TBS-geschützte Aldehyd **11** stereoselektiv allyliert und der erhaltene Homoallylkohol in einen Benzylether überführt wurde. Die anschließende Ozonolyse lieferte den Aldehyd **12**, welcher durch eine chelatkontrollierte Allylierung mit dem entsprechenden Allyltributylstannan und anschließender TBS-Schätzung zu dem *anti*-Homoallylkohol **6** (~12:1 d.r.) umgesetzt wurde.



**Schema 1:** Synthese des Fragments **6** nach *Jennings*.

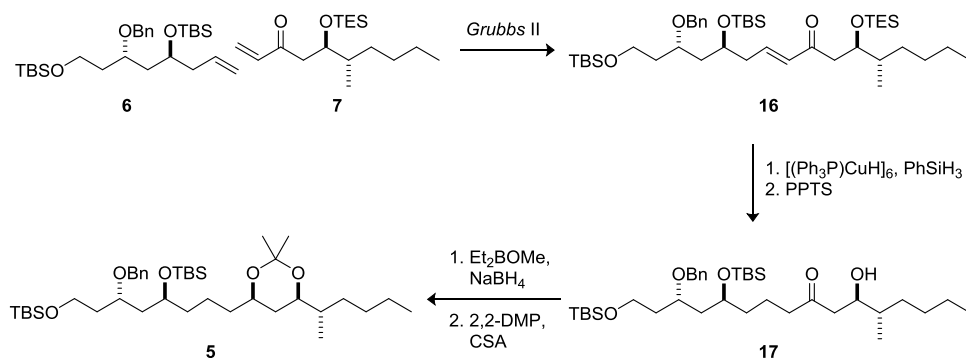
Für die enantioselektive Einführung der Methylgruppe in Position C<sup>36</sup>, die *Jennings* willkürlich wählte, da dieses Stereozentrum zu den acht mit ungeklärter Konfiguration zählt, wurde die asymmetrische Alkylierungsmethode nach *Evans* mit Hilfe des bekannten chiralen Oxazolidinons **13** gewählt. Die reduktive Abspaltung des Auxiliars mit Lithiumborhydrid lieferte den primären Alkohol, der in einer Oxidation in den entsprechenden Aldehyd **14** überführt werden konnte. Durch die anschließende reagenzkontrollierte Allylierung konnten sowohl die *syn*- als auch die *anti*-Stellung (aus Übersichtsgründen nur die *anti*-Stellung dargestellt) der Substituenten zugänglich gemacht werden.

Nach der TES-Schätzung folgte, wie in der Synthese des Bausteins **6**, die Ozonolyse zum Aldehyd **15**, der abschließend durch den Umsatz mit Vinylmagnesiumbromid und einer *Dess-Martin*-Oxidation zu der Verbindung **7** führte.



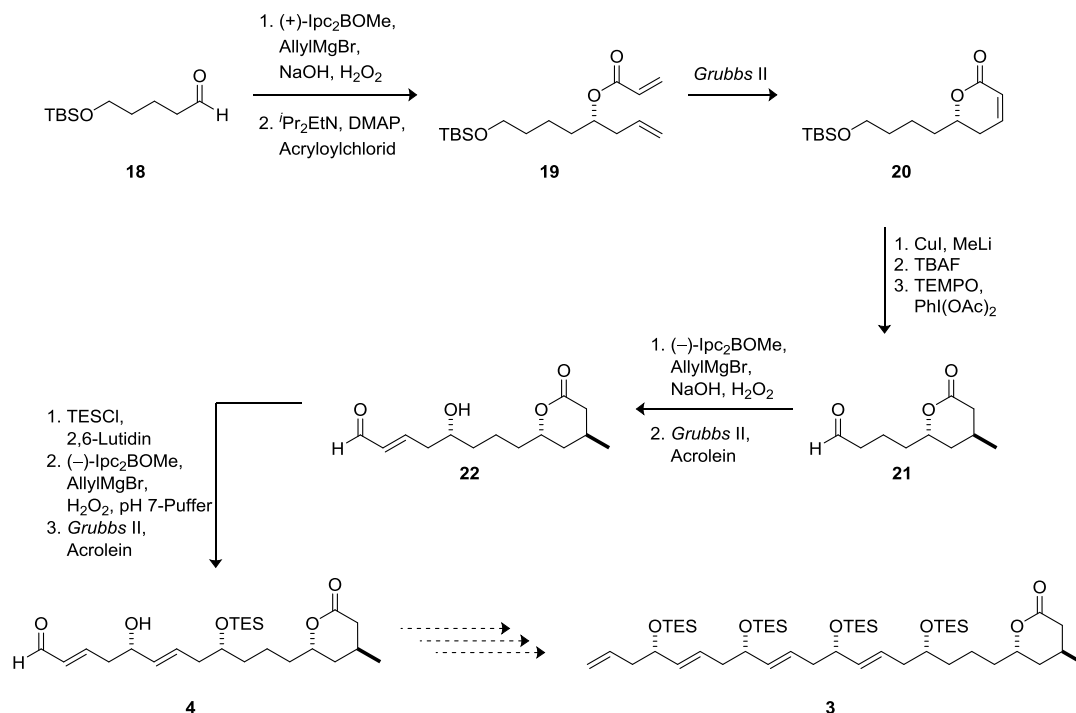
**Schema 2:** Synthese des Fragments **7** nach *Jennings*.

Die Verknüpfung der synthetisierten Bausteine **6** und **7** erfolgte durch eine rutheniumkatalysierte Kreuzmetathese. Die resultierende (*E*)-konfigurierte Doppelbindung in **16** wurde mittels des *Stryker*-Reagenzes in Gegenwart von Phenylsilan reduziert. Die darauffolgende selektive TES-Entschützung lieferte Verbindung **17**. Durch die *syn*-selektive Reduktion des Ketons mit  $\text{Et}_2\text{BOMe}/\text{NaBH}_4$  und abschließender Überführung in das Acetonid wurde das Fragment **5** erhalten.



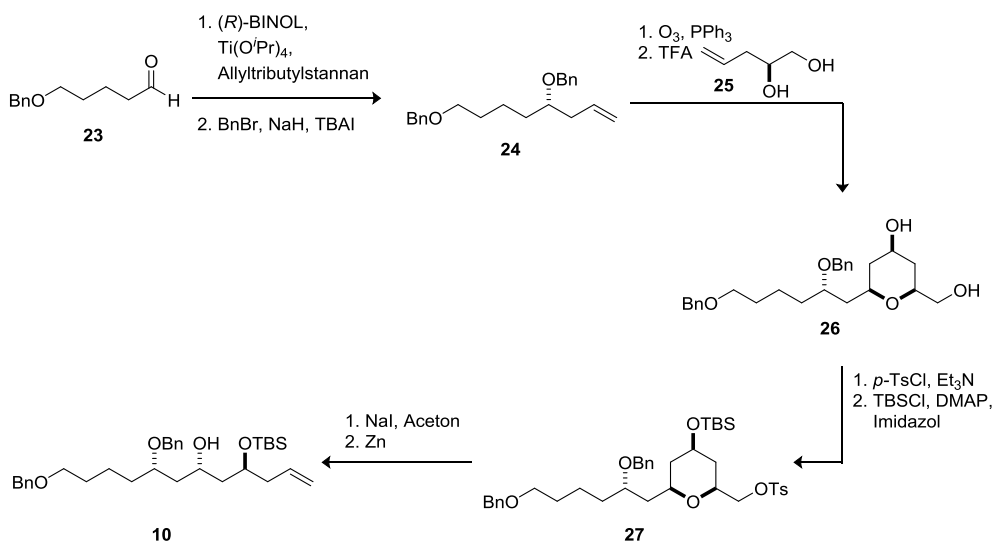
**Schema 3:** Verknüpfung der Fragmente **6** und **7** nach *Jennings*.

Als Startmaterial für die Synthese des  $\text{C}^1\text{-C}^{24}$  Fragments **3** wählte *Jennings* den bekannten silylgeschützten Aldehyd **18**. Eine *Brown*-Allylierung mit (+)-*lpc*<sub>2</sub>Ballyl und anschließende Oxidation unter basischen Bedingungen ( $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) lieferte den entsprechenden Allylalkohol. Die Veresterungsreaktion mit Acryloylchlorid generierte schließlich den Metathesevorläufer **19**. Das Dien konnte unter Verwendung des *Grubbs* II-Katalysators in das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton **20** überführt werden. Unter Verwendung des *Gilman*-Reagenzes ( $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ) bei  $0^\circ\text{C}$  wurde das gewünschte silylgeschützte Lacton (15:1 d.r.) generiert. Die folgende Entschützung und Oxidation des erhaltenden primären Alkohols lieferten den Aldehyd **21**. Durch eine wiederholte *Brown*-Allylierung konnte die erste 1,5-Dioleinheit dieses Fragments mit einem Diastereomerenverhältnis von 10:1 eingeführt werden. Der erhaltene Homoallylalkohol wurde in einer rutheniumvermittelten Kreuzmetathese mit Acrolein in den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **4** ( $E/Z > 15:1$ ) überführt. Dieser Aldehyd bildete den Startpunkt einer repetitiven Synthesesequenz. Silylschützung des sekundären Alkohols, Allylierung sowie Kreuzmetathese lieferten schließlich die fünf aufeinanderfolgenden, *syn*-konfigurierten 1,5-Diol-Einheiten **3**.



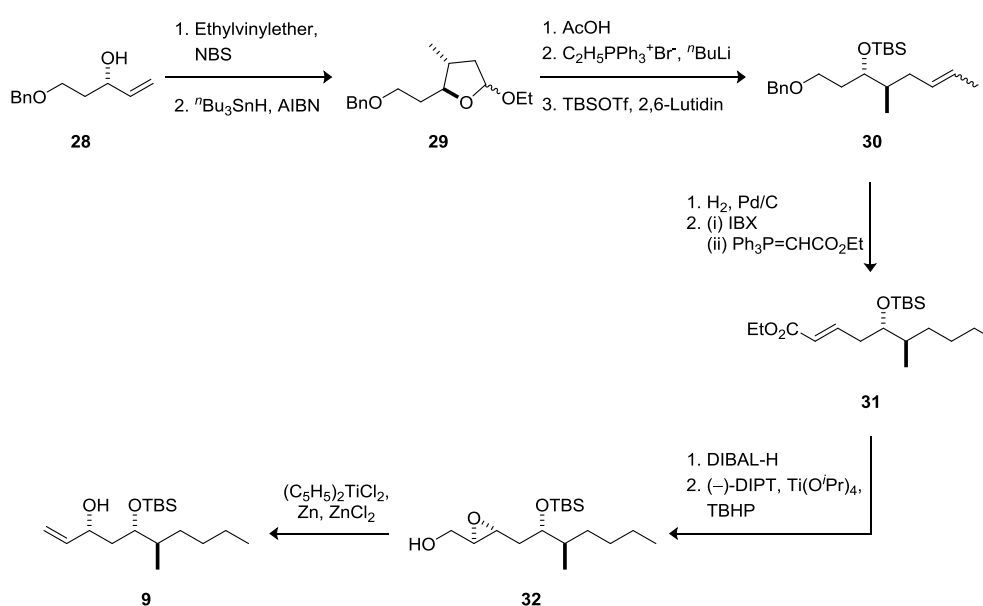
**Scheme 4:** Synthese des Fragments **3** nach *Jennings*.

*Yadav* wählte für seinen retrosynthetischen Ansatz den Aldehyd **23** als Startmaterial. Durch eine *Keck*-Allylierung, gefolgt von einer Benzylschützung des erhaltenen Alkohols konnte das Stereozentrum an C<sup>25</sup> selektiv aufgebaut werden. Die anschließende Ozonolyse generierte das Ausgangsmaterial für eine *Prins*-Zyklisierung. Mit dem Diol **25** in Gegenwart von TFA konnte nach Hydrolyse des Trifluoracetats das trisubstituierte Pyran **26** erhalten werden. Der primäre Alkohol wurde zunächst in das entsprechende Tosylat transformiert und der sekundäre Alkohol silylgeschützt, sodass Verbindung **27** resultierte. Infolge der Substitution der Tosylgruppe mit NaI in Aceton und reduktiver Ringöffnung wurde das Teilfragment **10** dargestellt.



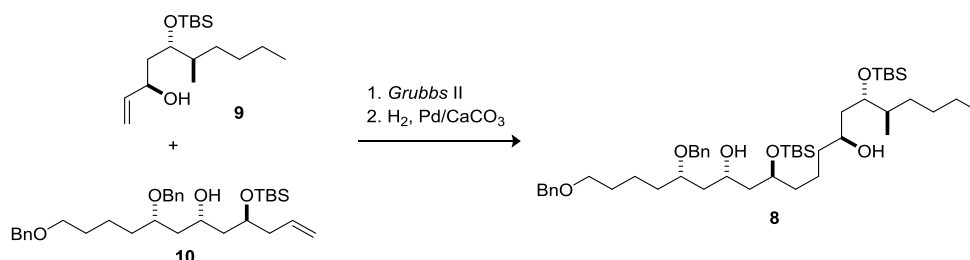
**Scheme 5:** Synthese des Fragments **10** nach *Yadav*.

Der Allylalkohol **28** bildet den Ausgangspunkt für die Synthese des Bausteins **9**. Die Reaktion mit Ethylvinylether und NBS lieferte das Bromacetal in einer 1:1 Mischung der Diastereomere. Durch den Umsatz mit Tri-<sup>n</sup>butylstannan und katalytischen Mengen AIBN als Radikalinitiator wurde das Acetal **29** gebildet. Die Hydrolyse des Ethylacetals generierte das Lactol, welches über eine *Wittig*-Reaktion zu dem entsprechenden Olefin überführt wurde. Die darauffolgende TBS-Schätzung lieferte Verbindung **30**. Eine simultane Reduktion der Doppelbindung und des Benzylethers stellte den Vorläufer für die Oxidation zum Aldehyd dar. Aus der folgenden *Wittig*-Reaktion ergibt sich der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **31**. Dieser wurde mit DIBAL-H reduziert und der erhaltene Allylalkohol einer *Sharpless*-Epoxidierung unterzogen. Schließlich konnte nach einer titaninduzierten regioselektiven Deoxygenierung der Baustein **9** isoliert werden.



**Schema 6:** Synthese des Fragments **9** nach *Yadav*.

Abschließend gelang es in einer rutheniumkatalysierten Kreuzkupplung die Fragmente **9** und **10** in 72% Ausbeute (*E/Z*= 80:20) zu koppeln und unter Verwendung des *Lindlar*-Katalysators die Doppelbindung zu reduzieren.



**Schema 7:** Abschließende Synthesesequenz des Teilfragments **8** nach *Yadav*.



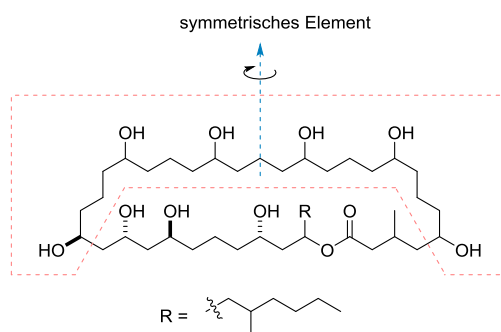
## 2 Ergebnisse

---



## 2.1 Retrosynthetische Analyse von Caylobolid A (1)

Um eine strategisch sinnvolle Retrosynthese ausarbeiten zu können, ist es oftmals notwendig, das Zielmolekül aus verschiedenen Blickwinkeln zu betrachten. Aus der in Abbildung 6 dargestellten Weise wird ersichtlich, dass Caylobolid A (1) einen symmetrischen Abschnitt ( $C^5$ - $C^{25}$ ) besitzt. Da die Konfiguration der fünf aufeinanderfolgenden 1,5-Dioleinheiten noch nicht bekannt ist, könnte ein bidirektionaler Aufbau dieses Fragments die Synthese deutlich verkürzen. Dieser retrosynthetische Ansatz führt zu einem  $C_2$ -symmetrischen Element, welches keine einheitliche *syn*-Konfiguration der Hydroxygruppen zueinander aufweisen kann. Um dies zu ermöglichen, wäre es sinnvoll einen linearen Aufbau der Kette zu wählen (vgl. Abschnitt 1.4).



**Abbildung 6:** Darstellung des symmetrisch aufgebauten Abschnittes von Caylobolid A (1).

Die retrosynthetische Analyse von Caylobolid A (1) führt zu Aldehyd **33** und dem  $\beta$ -Hydroxyketon **39**, die über eine Mukaiyama-Aldolreaktion die Trioleinheit ( $C^{25}$ - $C^{29}$ ) aufbauen könnten. Durch Entschützung an  $C^1$  und Oxidation zur Carbonsäure sowie selektive Entschützung an  $C^{35}$  könnte schließlich der Vorläufer für die *Yamaguchi*-Makrolactonisierung gebildet werden.

Das Fragment **33** könnte über eine *Grignard*-Reaktion von Bromid **35**, welches über einen auxiliariasierten Syntheseweg von **38** dargestellt werden soll, und dem Aldehyd **34** zugänglich sein. Letzterer sollte durch beidseitige Öffnung des Bisepoxids **36** mit Allylmagnesiumbromid, anschließender *Brown*-Hydroborierung-Oxidationssequenz, sowie Desymmetrisierung durch Monosilylschützung und nachfolgender Oxidation zum Aldehyd **34** synthetisiert werden können. Die Darstellung des Bisepoxids **36** könnte aus einer Sequenz von kupfervermittelter Epoxidöffnung von **37** mit Homoallylmagnesiumbromid, Ozonolyse, organokatalysierter  $\alpha$ -Chlorierung und abschließender baseninduzierter Epoxidbildung erfolgen. Das dazu benötigte Bisepoxid **37** ist über eine organokatalysierte  $\alpha$ -Chlorierung aus dem kommerziell erhältlichen 1,7-Heptandiol zugänglich.

Die Syntheseplanung für Fragment **39** sieht vor, dass dieses über eine Epoxidöffnung von **40** mit Vinylmagnesiumbromid gefolgt von einer palladiumkatalysierten *Wacker*-Oxidation zum Aufbau der benötigten Carbonylfunktion an  $C^{27}$  generiert werden könnte. Die Epoxideinheit an  $C^{28}$ - $C^{29}$  könnte wiederum über eine organokatalysierte  $\alpha$ -Chlorierung mit anschließendem Basenzusatz diastereoselektiv erhalten werden. Die 1,3-Dioleinheit ( $C^{33}$ - $C^{35}$ ) sollte durch Öffnung des Epoxids **42** mit dem Alkyldithian **41** und *anti*-selektiver Reduktion des erhaltenen  $\beta$ -Hydroxyketons aufbaubar sein. Dabei könnte das Epoxid **42** aus dem nachwachsenden Rohstoff (*S*)-Citronellol (**43**) über Transformationen wie Ozonolyse, *Wittig*-Reaktion, Hydrierung und diastereoselektiven  $\alpha$ -Chlorierung zugänglich sein.

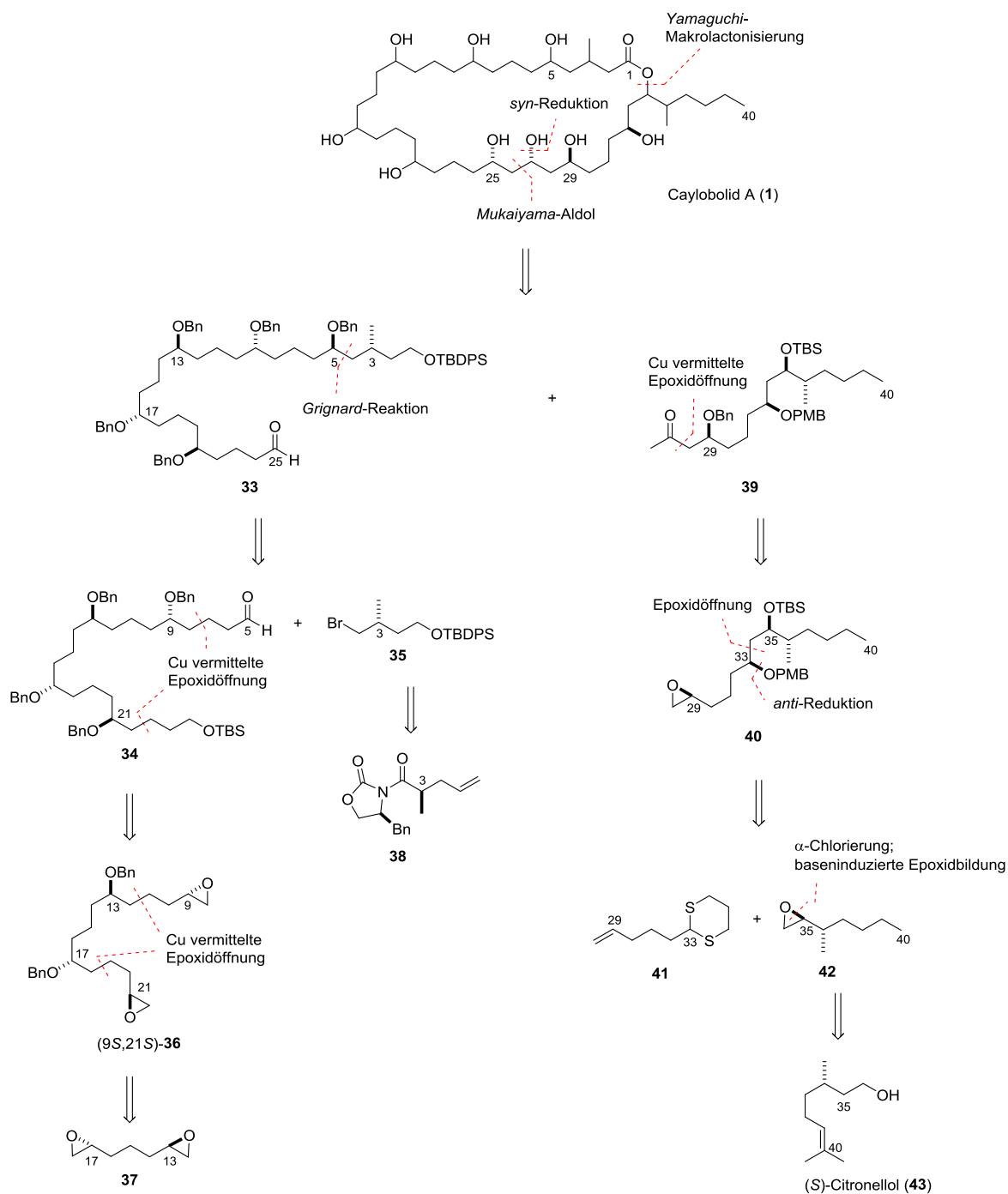


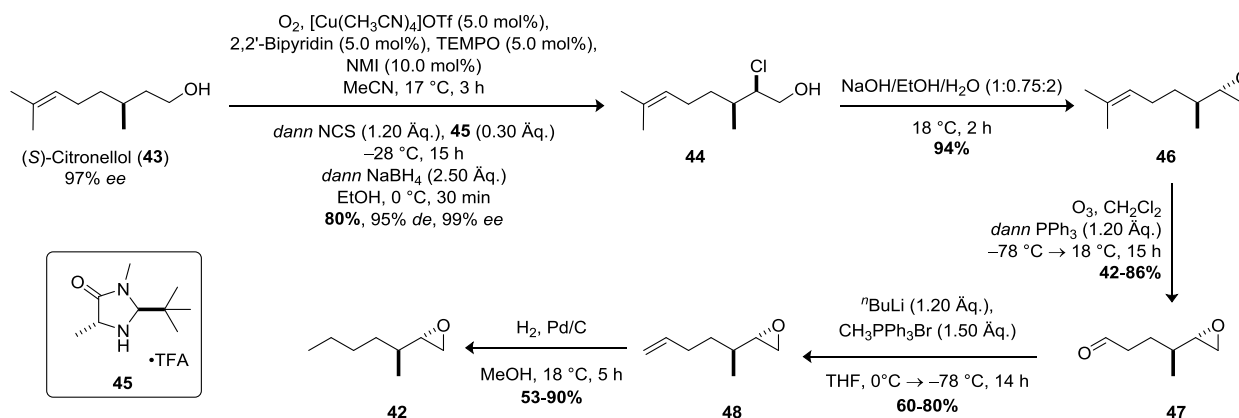
Abbildung 7: Retrosynthetische Analyse von Caylobolid A (1).

Die in der Arbeit verwendete Nummerierung der Atome und der Stereozentren in den einzelnen Verbindungen bezieht sich stets auf die Nummerierung im Naturstoff Caylobolid A und stimmt mit der Nomenklatur nach IUPAC nicht überein.

## 2.2 Synthese des C<sup>26</sup>-C<sup>40</sup>-Fragments 40

### 2.2.1 Synthese des Epoxids 42

Ausgehend von dem nachwachsenden Rohstoff (S)-Citronellol (**43**) konnte bereits in der Masterarbeit von *Schmidt* ein Zugang zum Epoxid **42** über fünf Stufen erarbeitet werden (Schema 8).<sup>[30]</sup>



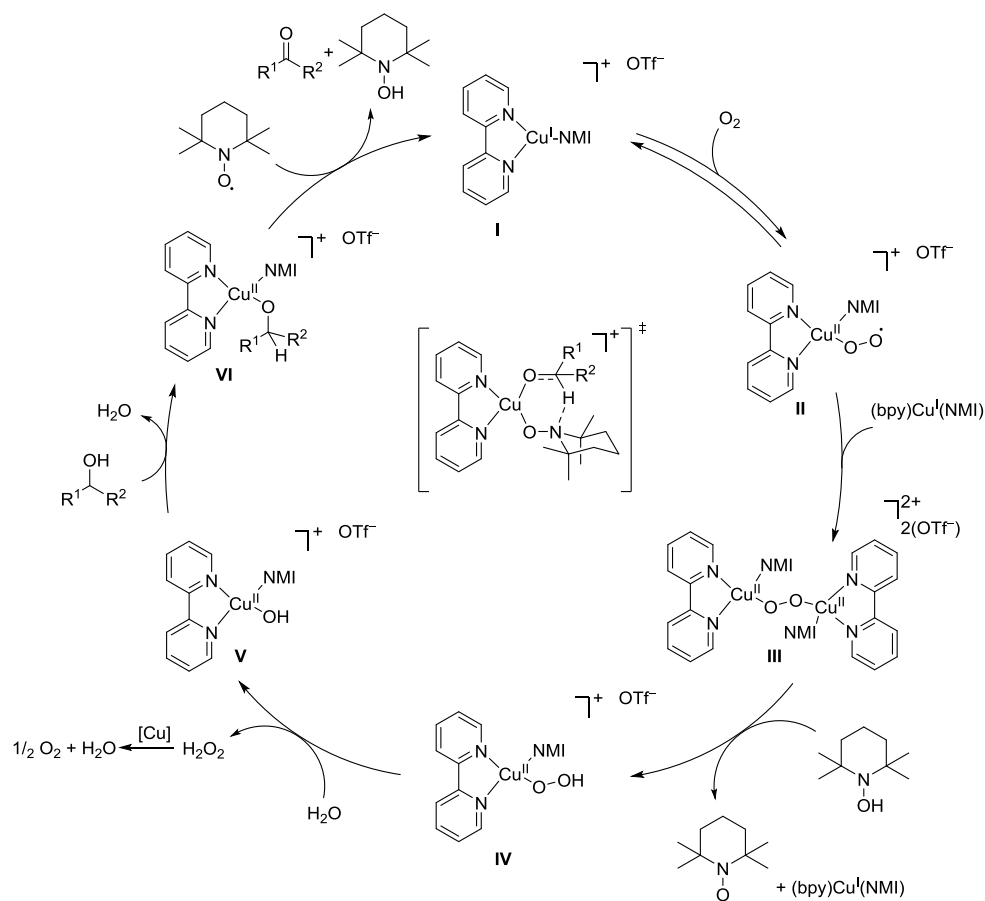
**Schema 8:** Schutzgruppenfreie Syntheseroute zum Epoxid **42** ausgehend von (S)-Citronellol nach *Schmidt*.<sup>[30]</sup>

Zunächst wurde der Alkohol in einer Eintopfsequenz aus kupferkatalysierter Oxidation,  $\alpha$ -Chlorierung und anschließender Reduktion zum Chlorhydrin **44** umgesetzt. Für die mechanistische Vorstellung der Oxidation, wurden die Arbeiten von *Stahl*<sup>[31]</sup> und *Szpilman*<sup>[32]</sup> herangezogen.

In Schema 9 ist der postulierte Katalysezyklus nach *Stahl* dargestellt.<sup>[31]</sup> Zunächst erfolgt die Oxidation des Kupfer(I)-Komplexes **I** durch Sauerstoff, woraus der Kupfer(II)-Komplex **II** resultiert. Durch die Anlagerung eines zweiten Kupfer(I)-Komplexes wird die zweikernige Peroxo-Kupfer(II)-Spezies **III** erhalten, die anschließend durch TEMPO-H zum Hydroperoxo-Kupfer(II)-Komplex **IV** reduziert wird. Durch die Reaktion mit Wasser wird der Komplex **V** generiert, der nun für die Koordination des Substrats bereitsteht. Die Oxidation des Alkohols durch das TEMPO-Radikal führt durch einen konzertierten Hydridtransfer, der über einen sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft, zum gewünschten Aldehyd, wobei der Kupfer(II)-Komplex **VI** gleichzeitig zum Kupfer(I)-Komplex **I** reduziert und somit der Katalysezyklus geschlossen wird.

Das während der Reaktion entstehende Wasserstoffperoxid wird durch den Kupferkatalysator zersetzt, sodass es sich nicht anreichern kann.

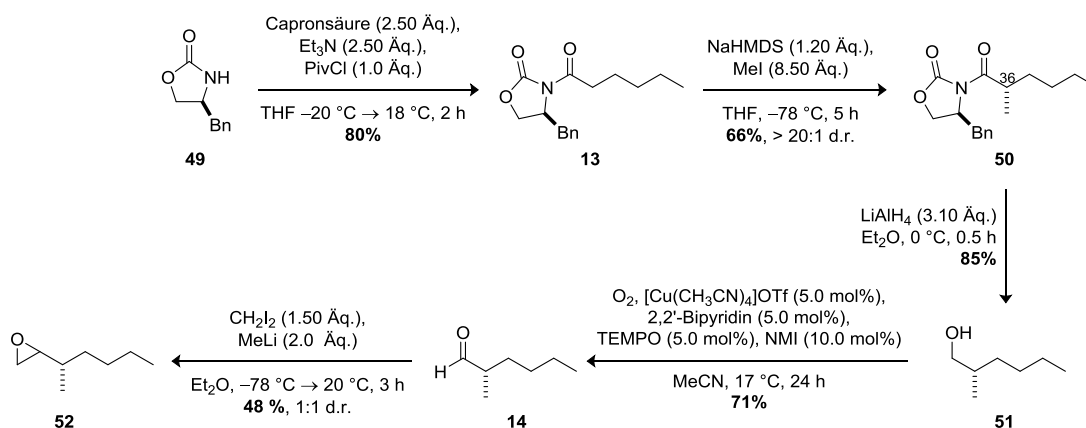
Zuletzt publizierte *Szpilman* eine neue Betrachtung des Katalysezyklus.<sup>[32]</sup> Die Koordination der Base mit dem Kupferkomplex wurde zuvor berücksichtigt, jedoch ist es möglich, dass diese nur für die Einleitung der Reaktion benötigt wird und am eigentlichen Katalysezyklus nicht teilnimmt. Stattdessen bleibt das TEMPO während des gesamten Zyklus am Kupferzentrum koordiniert. Die weiteren Schritte sind analog zu denen von *Stahl*, vermeiden aber den mehrfachen Austausch der Nitroxid-NMI-Liganden.



**Schema 9:** Postulierter Mechanismus nach Stahl<sup>[31]</sup>.

Das aus der Oxidation resultierende (S)-Citronellal wurde durch die direkte Zugabe des Organokatalysators **45** und *N*-Chlorsuccinimid zum  $\alpha$ -Chloraldehyd transformiert (Mechanismus vgl. Abschnitt 2.3.1.1). Durch die anschließende Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> wurde das Chlorhydrin **44** in 80% Ausbeute und einem Diastereomerenüberschuss von 95% generiert.<sup>[33],[34]</sup> Ein baseninduzierter Ringschluss (NaOH/EtOH/H<sub>2</sub>O) lieferte schließlich das Epoxid **46** unter vollständiger Inversion der Konfiguration.

Die folgenden Synthesestufen zeigten aufgrund der immer weiter steigenden Volatilität der Produkte schwankende Ausbeuten. Die trisubstituierte Doppelbindung im Substrat **46** wurde einer Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung (PPh<sub>3</sub>) unterzogen. Das Koppelprodukt Triphenylphosphinoxid konnte hierbei durch Ausfällung abgetrennt und der entstandene Aldehyd **47** isoliert werden. Trotz der Verwendung von niedrigsiedenden Lösungsmitteln zur säulenchromatographischen Reinigung und vorsichtigem Einengen bei lediglich 20 °C konnten keine konstanten Ausbeuten erzielt werden. Im Anschluss folgte eine Homologisierung durch eine *Wittig*-Reaktion.<sup>[35]</sup> Die resultierende Doppelbindung wurde mit Hilfe von Palladium auf Aktivkohle unter einer Wasserstoffatmosphäre hydriert und das Epoxid **42** konnte somit über fünf Stufen dargestellt werden. Da auch auf diesen letzten Synthesestufen keine stabilen Ausbeuten erzielt werden konnten, wurde eine alternative Strategie verfolgt. Diese konnte Stockhammer unter Anleitung in seiner Bachelorarbeit von *Stockhammer*<sup>[36]</sup> durchführen und soll hier nur zur Vervollständigung aufgeführt werden (Schema 10).

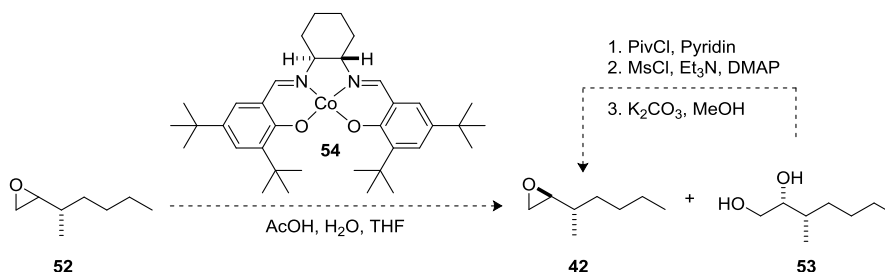


**Schema 10:** Auxiliarbasierte Syntheseroute zum Epoxid **52**.

Unter Einsatz des *Evans*-Auxiliars<sup>[37]</sup> konnte das Stereozentrum an C<sup>36</sup> durch stereoselektive Methylierung mit NaHMDS und Methyljodid<sup>[38]</sup> von **13** mit sehr guten Selektivitäten erhalten werden. Die reduktive Abspaltung des Auxiliars lieferte den Alkohol **51**, der folgend in einer kupferkatalysierten aeroben Oxidation in den Aldehyd **14** überführt werden konnte. Aus einer anschließenden Epoxidierung mit Methylolithium und Diiodmethan<sup>[39]</sup> resultierte das gewünschte Epoxid **52** in einem Diastereomergemisch von 1:1.

Das *in situ* gebildete Iodmethylolithium greift hierbei nucleophil den Aldehyd **14** an und bildet ein Lithiumalkoxid, das unter Abspaltung von Lithiumiodid schließlich das gewünschte Produkt bildet. Die Ausbeuten dieser Synthesesequenz waren moderat, wobei dies vor allem in den letzten beiden Stufen aufgrund der hohen Flüchtigkeit der Produkte oftmals geringer und damit nicht immer reproduzierbar waren.

Um das (*S*)-konfigurierte Epoxid **42** aus dem Epimergemisch des Epoxids **52** erhalten zu können, sollte eine hydrolytische kinetische Racematspaltung (HKR) nach *Jacobson* durchgeführt werden.<sup>[40]</sup> Das in diesem Zuge gebildete Diol **53** sollte über eine dreistufige Transformation aus selektiver primärer Pivaloylschützung, Aktivierung des sekundären Alkohols als Mesylat und abschließender Verseifung des Esters ebenfalls in das (*S*)-konfigurierte Epoxid überführt werden können. Durch die nucleophile Substitution (S<sub>N</sub>2) des Mesylats kommt es zur Inversion der Konfiguration (Schema 11).

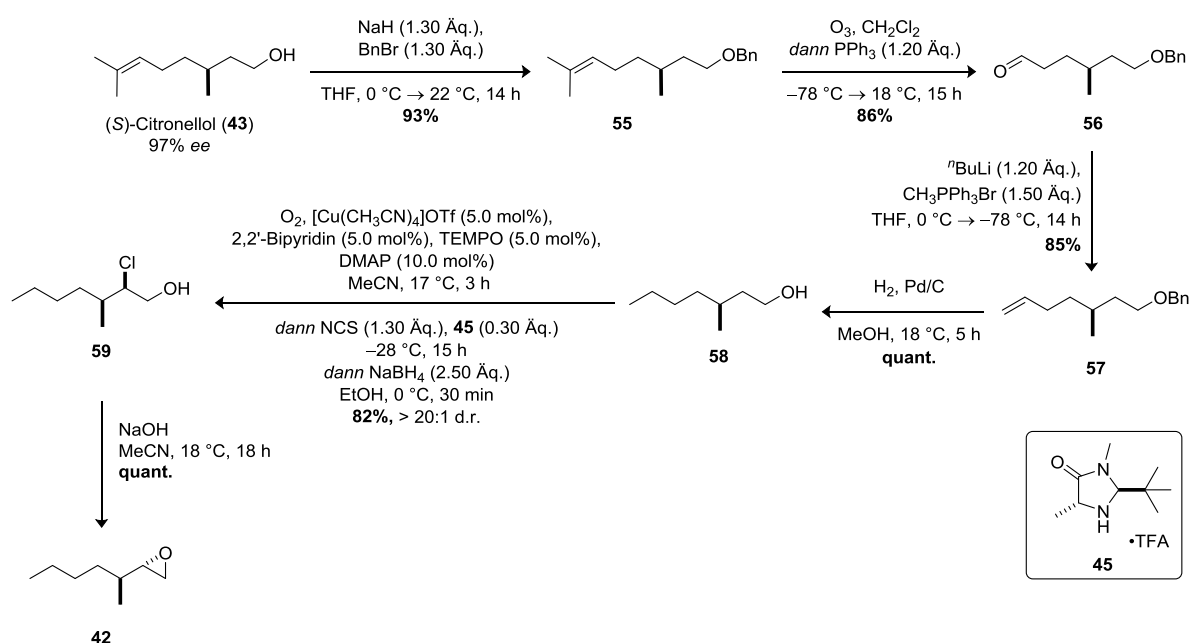


**Schema 11:** Hydrolytisch kinetische Racematspaltung von **52**.

Aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Aldehydes **14** und des Epoxides **52** bzw. **42** sowie der geringen Ausbeuten wurde auch dieser Synthesansatz nicht weiter verfolgt.

Schließlich konnte durch die Einführung einer Schutzgruppe sowie einer neuen Reihenfolge der Synthesestufen ein effektiver und vor allem reproduzierbarer Zugang zu dem Epoxid **42** entwickelt

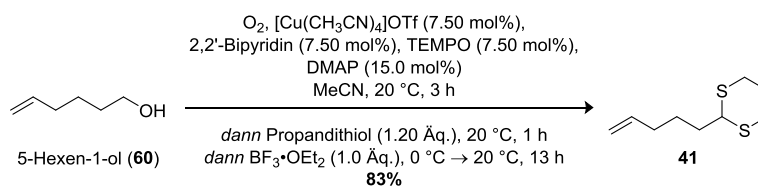
werden (Schema 12). Hierbei wurde zunächst (S)-Citronellol (**43**) benzyliert. Eine vorgezogene Ozonolyse, gefolgt von einer Wittig-Reaktion lieferten das Alken **57**. Durch die Wahl einer Schutzgruppe, die hydrogenolytisch spaltbar ist, konnte ein zusätzlicher Entschützungs Schritt eingespart werden und der Benzylether gespalten werden, während gleichzeitig die terminale Doppelbindung hydriert wurde. Der erhaltene Alkohol **58** konnte ebenfalls einer Eintopfreaktion aus Oxidation,  $\alpha$ -Chlorierung und anschließender Reduktion unterzogen werden. Im nachfolgenden Schritt wurde baseninduziert das gewünschte Epoxid **42** gebildet. Durch Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel, mehrmalige Extraktion mit <sup>n</sup>Pentan und vorsichtiger Destillation über eine 30.0 cm hohe Vigreuxkolonne konnte das flüchtige Substrat ohne weitere Reinigung erhalten werden. Diese Synthesesequenz konnte im Multigrammaßstab (15.0 g Startmaterial) problemlos durchgeführt werden.



Schema 12: Syntheseroute zum Epoxid **42**, ausgehend von (S)-Citronellol (**43**).

### 2.2.2 Synthese des $\beta$ -Hydroxyesters **63**

Gemäß der retrosynthetischen Analyse galt es im Folgenden das Dithian **41** herzustellen. Durch eine Eintopfstrategie nach Schmidt, ausgehend von 5-Hexen-1-ol (**60**), konnte das Problem der flüchtigen Aldehydstufe umgangen werden und das gewünschte Produkt in 83% Ausbeute isoliert werden (Schema 13).<sup>[30]</sup> Auch diese Reaktion konnte im Multigrammaßstab (15.0 g Startmaterial) durchgeführt werden.

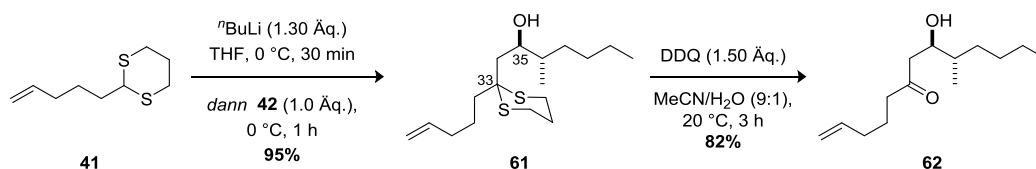


Schema 13: Eintopf-Synthese des Dithians **41**.



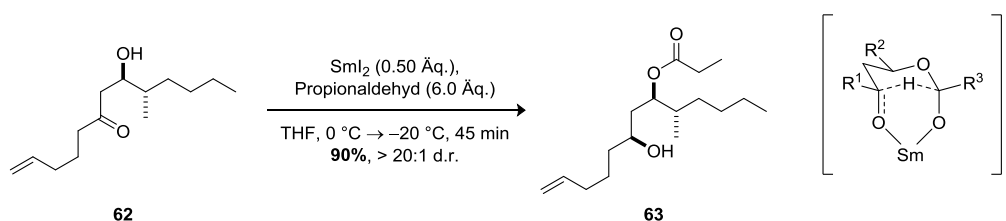
Nachdem sowohl für das Epoxid **42** als auch für das Dithian **41** ein effizienter Zugang etabliert werden konnte, folgte die C-C-Verknüpfung der beiden Fragmente über eine *Corey-Seebach*-Reaktion.<sup>[41]</sup> Das Dithian wurde *in situ* mit <sup>n</sup>BuLi deprotoniert und somit in das entsprechende Lithiumdithian überführt. Dieses öffnet das Epoxid unter Erhalt der Konfiguration an C<sup>35</sup>. Entgegen den Beispielen in der Literatur<sup>[42]</sup> konnte bei tiefen Temperaturen (−40 °C) kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Durch Erhöhen der Temperatur auf 0 °C konnte das Thioketal **61** schließlich in 95% isoliert werden. Ebenfalls ist es möglich, das Epoxid gelöst in <sup>n</sup>Pentan zuzugeben, was die vorherige Destillation deutlich vereinfacht.

Für die Oxidation des Thioketals **61** wurden verschiedene Strategien erprobt. Die besten und reproduzierbarsten Ergebnisse konnten mit DDQ (82%) erzielt werden.<sup>[43]</sup> In einem MeCN/H<sub>2</sub>O-Gemisch konnte nach drei Stunden vollständiger Umsatz verzeichnet werden (Schema 14). Die oxidativen Varianten nach *Corey*<sup>[44]</sup> (NBS, AgClO<sub>4</sub>, Lutidin, 62%) und *Stork*<sup>[45]</sup> (PhI(TFA)<sub>2</sub>, CaCO<sub>3</sub>, 58%) lieferten bei vollständigem Substratumsatz nur moderate Ausbeuten.



**Schema 14:** Darstellung des  $\beta$ -Hydroxyketons **62**.

Das Stereozentrum an C<sup>33</sup> wurde im Caylobolid A (**1**) als (*S*)-konfiguriert beschrieben. Um dieses synthetisch nachzubilden muss das  $\beta$ -Hydroxyketon **62** einer *anti*-selektiven Reduktion unterzogen werden. Hierzu wurde die *Evans-Tishchenko*-Reduktion<sup>[46]</sup> gewählt, die zusätzlich zu der erwartenden hohen Selektivität auch eine Differenzierung der beiden Hydroxyfunktionen ermöglicht. Die Selektivität resultiert aus der *Lewis*-säurekatalysierten Hemiacetalbildung, gefolgt von einem intramolekularen Hydridtransfer vom Propionaldehyd zum neu gebildeten Carbinolzentrum über einen sesselförmigen Übergangszustand (Schema 15).

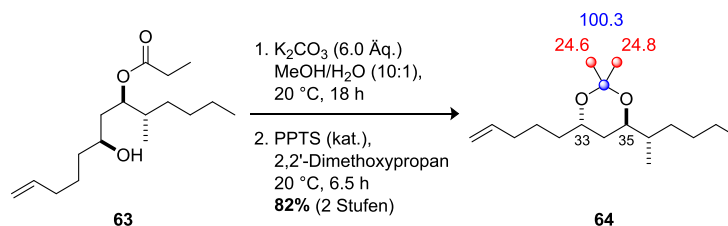


**Schema 15:** *Evans-Tishchenko*-Reaktion von **62** und Übergangszustand der *anti*-selektiven Reduktion.<sup>[46]</sup>

Um gleichbleibende Ergebnisse gewährleisten zu können, wurde die Samariumdiodidlösung stets frisch aus Samarium und elementarem Iod<sup>[47]</sup> hergestellt und die Hydridquelle vor der Verwendung destilliert.

Die gewünschte C<sup>33</sup>-C<sup>35</sup>-*anti*-Konfiguration konnte durch Bildung des Acetonids **64** bestätigt werden (Schema 16). Die angewendete Methode von *Rychnovsky*<sup>[48]</sup> nutzt die signifikanten Signalverschiebungen im <sup>13</sup>C-NMR, die sich aus den eingenommenen Konformationen des *anti*- (twist boat) und des *syn*- (chair) 1,3-Acetonids ergeben. Nach Verseifung des Propionsäureesters konnte

das gebildete Diol mit 2,2-Dimethoxypropan unter Einsatz katalytischer Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in das Acetonid **64** überführt werden.

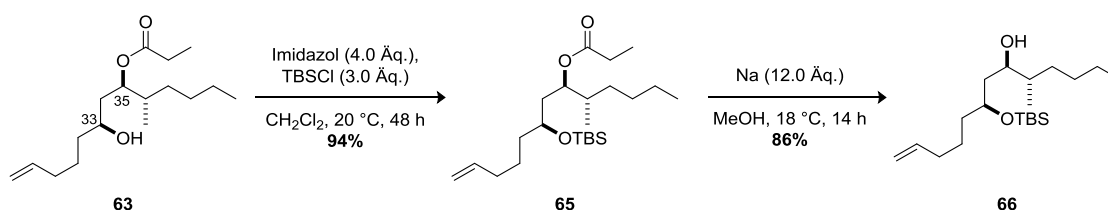


**Schema 16:** Darstellung des *anti*-Acetonids **64** mit den charakteristischen  $^{13}\text{C}$ -Signalverschiebungen.

Charakteristisch für eine *anti*-Konfiguration sind die Signale der Methylgruppen bei 24.6 und 24.8 ppm (rot), sowie das des quartären Kohlenstoffes bei 100.3 ppm (blau). Für eine *syn*-Konfiguration hingegen würden die Signale der Methylgruppen im Bereich um 19.5 und 30.5 ppm und die des Acetalkohlenstoffes um 98.5 ppm erwartet werden. Somit konnte die relative Konfiguration zwischen  $\text{C}^{33}$  und  $\text{C}^{35}$  zweifelsfrei bestätigt werden.

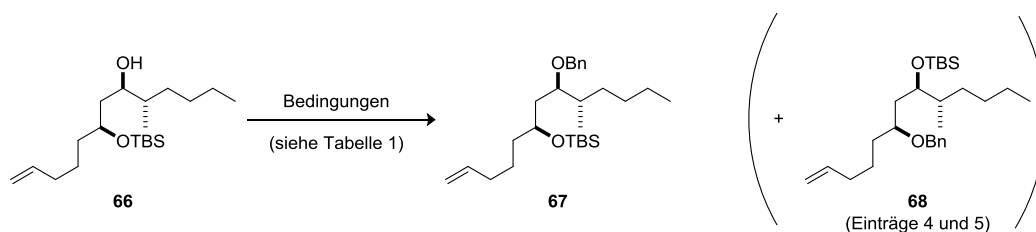
### 2.2.3 Synthese des Epoxids **40**

Die geplante Schutzgruppenstrategie sah vor, dass zum Ende der Synthese eine globale Entschützung möglich sein sollte. Unter Berücksichtigung der geplanten Reaktionsabfolge und den erforderlichen Reaktionsbedingungen erschien die Verwendung von Benzyl- und Silylschutzgruppen als die geeignetste Wahl. Die Hydroxygruppen an  $\text{C}^{33}$  und  $\text{C}^{35}$  müssen orthogonal zueinander und zugleich basenstabil geschützt werden, um eine spätere Differenzierung zu ermöglichen.



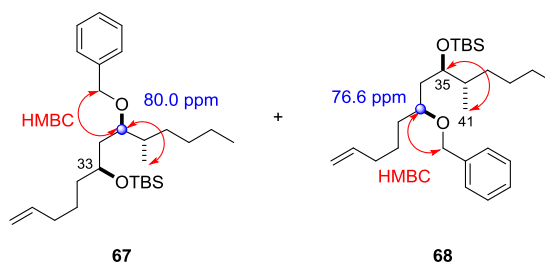
**Schema 17:** Schutzgruppenoperationen an Substrat **63**.

Der  $\beta$ -Hydroxyester **63** wurde dazu zunächst silylgeschützt und im nächsten Schritt basisch verseift (Schema 17). Die Einführung der Benzylschutzgruppe an  $\text{C}^{35}$  erwies sich hingegen als schwierig. Die Verwendung von Natriumhydrid als Base und Benzylbromid lieferte keinen Umsatz. Weder durch den Zusatz von TBAI, noch durch den Wechsel des Lösungsmittels von THF zu DMF (Tabelle 1, Einträge 1-3) konnte eine Produktbildung beobachtet werden. Beim Einsatz der starken Base KHMDS konnte zwar vollständiger Umsatz detektiert werden, allerdings führten diese Reaktionsbedingungen zu einer Silylwanderung und es resultierte ein 1:1-Gemisch der Regioisomere **67** und **68** (Eintrag 4).

**Tabelle 1:** Reaktionsbedingungen zur Benzylschützung an C<sup>35</sup> von **66**.

Eintrag	Bedingungen	Beobachtung
1	NaH (1.50 Äq.), BnBr (2.0 Äq.), THF, 0 °C → 20 °C	–
2	NaH (1.50 Äq.), TBAI (0.20 Äq.), BnBr (2.0 Äq.), THF, 0 °C → 75 °C	–
3	NaH (2.0 Äq.), BnBr (3.0 Äq.), DMF, 20 °C → 80 °C	–
4	KHMDS (2.0 Äq.), BnBr (2.0 Äq.), THF, 0 °C	<b>67 + 68</b> (1:1)
5	KHMDS (2.0 Äq.), BnBr (2.0 Äq.), THF, –78 °C → –40 °C	kein vollständiger Umsatz; <b>67 + 68</b> (1:1)
6	TfOH (0.25 Äq.), Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (1.50 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C → 20 °C	Zersetzung
7	CSA (0.20 Äq.), Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (1.50 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C → 20 °C	–
8	TMSOTf (0.10 Äq.), Benzyl- <i>N</i> -phenyl-2,2,2-trifluoracetimidat (1.50 Äq.), 1,4-Dioxan, 0 °C → 20 °C	–
9	CSA (0.20 Äq.), Benzyl- <i>N</i> -phenyl-2,2,2-trifluoracetimidat (1.50 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C → 20 °C	–
10	PPTS (1.0 Äq.), Benzyl- <i>N</i> -phenyl-2,2,2-trifluoracetimidat (5.0 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C → 20 °C	–

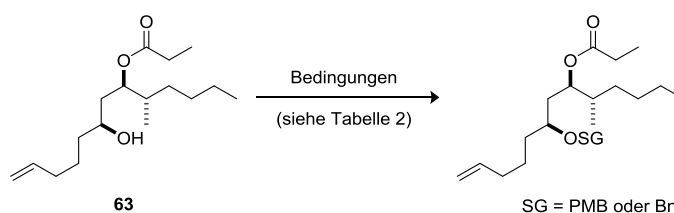
Anhand einer zweidimensionalen NMR-Analyse konnte eine eindeutige Zuweisung der Strukturen erfolgen. Aus der HMBC-Kopplung zwischen C<sup>35</sup> (80.0 ppm) und den benzylicchen Protonen sowie der Protonen der Methylgruppe (C<sup>41</sup>) konnte gezeigt werden, dass zum einen das gewünschte Produkt gebildet wurde. Zum anderen wurde durch die Kopplung zwischen C<sup>33</sup> (76.6 ppm) und den benzylicchen Protonen ersichtlich, dass eine Wanderung der Silylgruppe stattgefunden hat (Abbildung 8).

**Abbildung 8:** HMBC-Kopplungen der regioisomeren Benzylether **67** und **68**.

Um diese Nebenproduktbildung zu umgehen, wurde zunächst versucht die Silylwanderung durch tiefe Temperaturen zu unterdrücken. Hierbei wurde aber lediglich die Reaktionsgeschwindigkeit herabgesetzt und es konnte kein vollständiger Umsatz erreicht werden (Eintrag 5).

Da die Silylwanderung durch die stark basischen Bedingungen eingeleitet wird, wurde im Folgenden versucht die Benzylschutzgruppe mit Hilfe eines Acetimidats säurekatalysiert einzuführen.<sup>[49]</sup> *Breit* konnte in der Synthese von (+)-Bourgenicsäure mit katalytischen Mengen an TfOH und Benzyltrichloracetimidat gute Ergebnisse erzielen.<sup>[50]</sup> Allerdings führte es in diesem Fall nur zur Zersetzung des Startmaterials (Eintrag 6). Deshalb wurde auf die weniger stark saure Camphersulfonsäure als Katalysator zurückgegriffen. Dies führte jedoch zu keinem Umsatz (Eintrag 7). Auch der Austausch des Benzilyierungsreagenzes zu Benzyl-*N*-phenyl-2,2,2-trifluoracetimidat,<sup>[51]</sup> welches bekanntermaßen auch mit sterisch gehinderten Alkoholen in Gegenwart von TMSOTf in 1,4-Dioxan reagiert, erzielte nicht den gewünschten Effekt (Einträge 8-9). *Tay* verwendete katalytische Mengen an PPTS in der Synthese von Cyanolide A.<sup>[52]</sup> Aber selbst stöchiometrische Mengen lieferten keinen Umsatz des Startmaterials (Eintrag 10). Es ist bekannt, dass bei der Verwendung der sterisch anspruchsvolleren TBDPS-Schutzgruppe eine Silylwanderung seltener auftritt.<sup>[53]</sup> Allerdings bietet diese Schutzgruppe aufgrund der extrem hohen molaren Masse und der sehr geringen Atomökonomie keine besonders attraktive Alternative, aus welchem Grund die Schutzgruppenstrategie neu entworfen wurde.

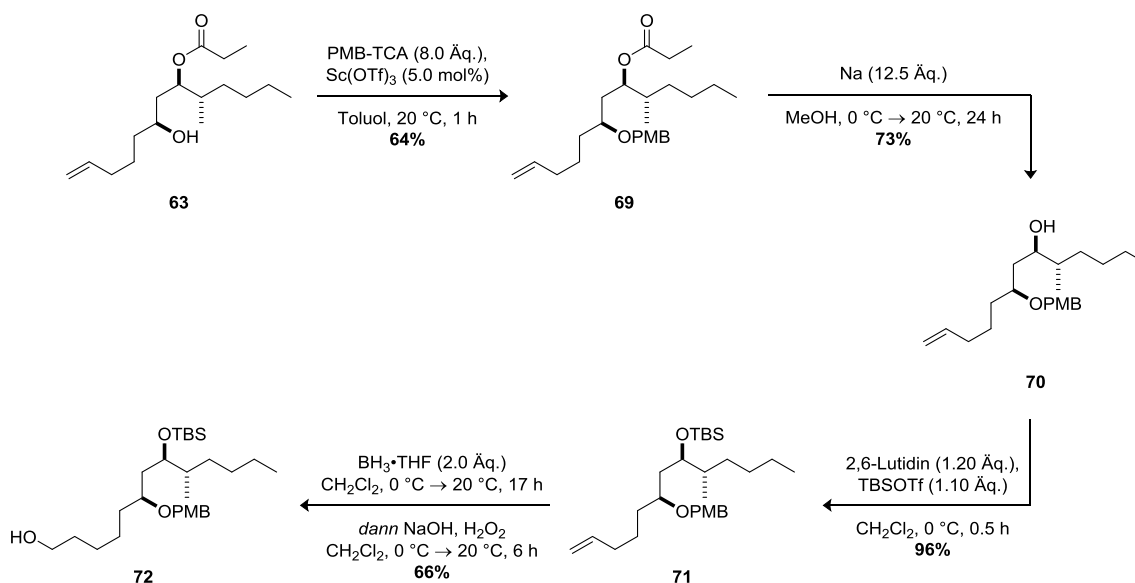
Tabelle 2 zeigt einen Auszug der getesteten Reaktionsbedingungen zur Benzilyierung des C<sup>33</sup>-Alkohols. An dieser Stelle wurde versucht, die Benzylgruppe mit Ag<sub>2</sub>O als Base<sup>[54]</sup> einzuführen, was fehlschlug, da auch nach fünf Tagen kein Umsatz beobachtet werden konnte. Aufgrund der Tatsache, dass in den vorherigen Reaktionen mit Benzylbromid und NaH kein positives Ergebnis bewirkt werden konnte, wurde im Weiteren die Einführung einer ebenfalls hydrogenolytisch spaltbaren PMB-Gruppe untersucht. Da mit Natriumhydrid, TBAI und PMBCl ein geringer Umsatz verzeichnet werden konnte (Eintrag 2), wurde im Folgenden die Äquivalente der Base und des Chlorids erhöht. Dies führte jedoch zur Spaltung des Esters und Schützung beider Hydroxyfunktionen (Eintrag 3). Um diesem Verlauf entgegenzuwirken, folgte eine leichte Reduzierung der Äquivalente an Base (30.0 Äq. → 10.0 Äq.) und des PMB-Reagenzes (4.0 Äq. → 2.0 Äq.). Dennoch konnte eine Spaltung des Esters sowie eine Monoschützung beobachtet werden. Die NMR-Spektren zeigten, dass zum Teil auch das Regioisomer, bei dem die Hydroxyfunktion an C<sup>35</sup> mit einer PMB-Gruppe geschützt ist, gebildet wurde. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Verseifung des Esters schneller verläuft als die Schützung und damit eine basische Einführung nicht möglich ist. Erst die Methode von *Groth*<sup>[49]</sup> lieferte ein zufriedenstellendes Ergebnis. Zwar konnte bei der Verwendung von 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat und katalytischen Mengen an Trifluormethansulfonsäure wieder nur die Zersetzung des Startmaterials festgestellt werden, dennoch konnte beim Einsatz der Lewis-Säure Sc(OTf)<sub>3</sub><sup>[55]</sup> 64% des PMB-Ethers **69** isoliert werden (Eintrag 6).

**Tabelle 2:** Versuche zur Schützung der Hydroxyfunktion an C<sup>33</sup> in Substrat **63**.

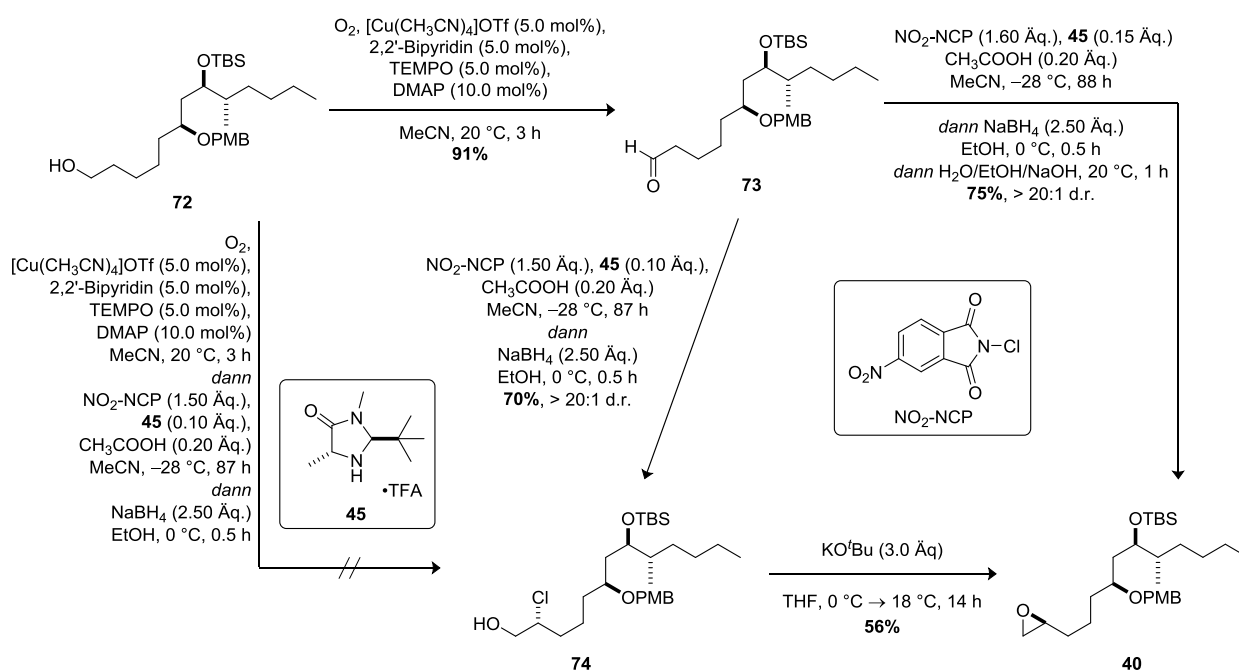
Eintrag	Bedingungen	Umsatz
1	Ag <sub>2</sub> O (2.0 Äq.), BnBr (10.0 Äq.), DMF, 0 °C → 20 °C	–
2	NaH (3.0 Äq), TBAI (0.50 Äq.), PMBCl (2.0 Äq.), DMF 0 °C → 20 °C	geringer Umsatz
3	NaH (30.0 Äq), TBAI (0.50 Äq.), PMBCl (4.0 Äq.), DMF 0 °C → 20 °C	Spaltung des Esters, doppelte PMB-Schützung
4	NaH (10.0 Äq), TBAI (0.50 Äq.), PMBCl (2.0 Äq.), THF 0 °C → 20 °C	Spaltung des Esters, Regioisomere
5	TfOH (0.10 Äq.), 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (2.0 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C → 20 °C	Zersetzung
6	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0.05 Äq.), 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (4.0 Äq.), Toluol, 20 °C	Vollständiger Umsatz (64% Ausbeute)

Eintrag 1: SG = Bn; Eintrag 2-6: SG = PMB.

Nach erfolgreicher Einführung der PMB-Gruppe konnte der Propionsäureester basisch gespalten werden. Im Gegensatz zu der zuvor eingeführten TBS-Gruppe an C<sup>33</sup> wurden in diesem Fall Umsatzeinbußen und längere Reaktionszeiten verzeichnet (vgl. Schema 17). Der freie Alkohol **70** konnte anschließend mit 2,6-Lutidin und TBS-Triflat silylgeschützt werden. Unter milderen Bedingungen (Imidazol, TBSCl) konnte keine Produktbildung zu **71** erreicht werden. Schließlich konnte nach einer *Brown*-Hydroborierung<sup>[56]</sup> und oxidativer Aufarbeitung das *anti-Markovnikov*-Produkt **72** in 28% Ausbeute über vier Stufen erhalten werden (Schema 18).

**Schema 18:** Synthesesequenz zum primären Alkohol **72**.

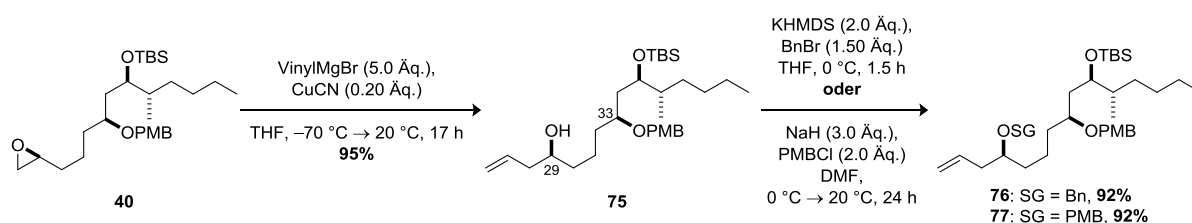
Nachdem nun ein effektiver und im Multigrammaßstab durchführbarer Syntheseweg zum Alkohol **72** entwickelt wurde, galt es im weiteren Verlauf die Stereotriade von C<sup>25</sup>-C<sup>29</sup> aufzubauen. Unter diesem Gesichtspunkt sollte der primäre Alkohol in das entsprechende 1,2-Epoxid transformiert werden, um das Stereozentrum an C<sup>29</sup> diastereoselektiv einzuführen. Auch hier wurde das bereits etablierte Verfahren der organokatalytischen asymmetrischen  $\alpha$ -Chlorierung zum Aufbau terminaler Epoxide gewählt. Durch Oxidation unter *Stahl*-Bedingungen konnte der Aldehyd **73** in 91% Ausbeute generiert werden, welcher den Ausgangspunkt für die  $\alpha$ -Chlorierung bildete. Unter den optimierten Bedingungen von *Ponath*<sup>[57]</sup> (vgl. Abschnitt 2.3.2) konnte mit NO<sub>2</sub>-NCP als Chloroniumquelle, dem *MacMillan*-Katalysator erster Generation, katalytischen Mengen Essigsäure und anschließender Reduktion das Chlorhydrin **74** in 70% und einem Diastereomerenverhältnis von > 20:1 isoliert werden. Durch den darauffolgenden Basenzusatz (KO<sup>t</sup>Bu) konnte durch Inversion der Konfiguration das gewünschte Epoxid **40** erhalten werden. Allerdings lieferte diese zweistufige Reaktionsführung lediglich eine Gesamtausbeute von 39%. Durch eine Eintopfsequenz aus  $\alpha$ -Chlorierung, Reduktion und baseninduziertem Ringschluss konnte die Ausbeute schließlich auf 75% erhöht werden (Schema 19). Versuche, den Oxidationsschritt ebenfalls in die Eintopfsequenz zu integrieren, schlugen fehl. Zwar konnte eine vollständige Oxidation beobachtet werden, entgegen den Erwartungen aber keine  $\alpha$ -Chlorierung. Nach der Zugabe von NaBH<sub>4</sub> konnte lediglich das Startmaterial **72** zurückgewonnen werden. Anders als bei der Chlorierung mit NCS (vgl. Abschnitt 2.2.1, Schema 8), scheint das Katalysatorsystem der Oxidation die Enaminbildung bzw. den Angriff des Enamins an die Chlorquelle zu unterbinden. Anlässlich der besseren Diastereoselektivität, die NO<sub>2</sub>-NCP im Vergleich zum NCS in der  $\alpha$ -Chlorierung bewirkt (vgl. Abschnitt 2.3.2, Tabelle 5), wurde die zweistufige Variante über die Aldehydstufe **73** für diesen Syntheseabschnitt gewählt.



Schema 19: Darstellung des terminalen Epoxids **40**.

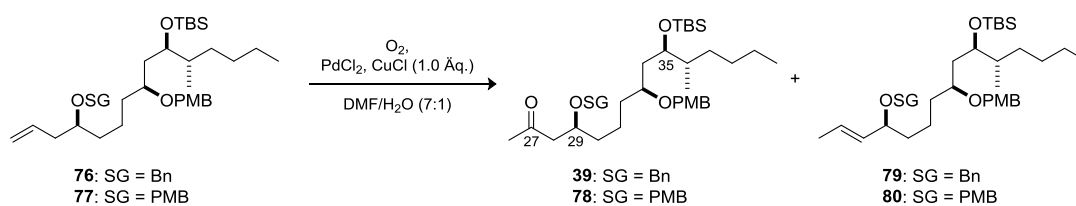
### 2.2.4 Finale Transformationen zum C<sup>26</sup>-C<sup>40</sup>-Hauptfragment 39

Der Aufbau der C<sup>25</sup>-C<sup>29</sup>-Stereotriade könnte mittels einer borvermittelten Aldolreaktion erfolgen. Die Darstellung des dafür benötigten  $\beta$ -Alkoxyalkylketons soll in diesem Unterkapitel diskutiert werden. Die Kettenverlängerung und die Installation der Hydroxyfunktion an C<sup>29</sup> gelang durch die Öffnung des Epoxids **40** an die terminale Position der Epoxidfunktionalität mit Vinylmagnesiumbromid unter Zusatz von katalytischen Mengen Kupfercyanid. Unter vollständigem Erhalt der Konfiguration konnte der Homoallylkalkohol **75** mit einer Ausbeute von 95% isoliert werden. Als Konsequenz der in Kapitel 2.2.3 beschriebenen Schutzgruppenstrategie ist eine äquivalente Schützung der neuen Hydroxyfunktion an C<sup>29</sup> zur Hydroxyfunktion an C<sup>33</sup> unumgänglich. Aus diesem Grund wurde sowohl auf eine PMB- als auch auf eine Benzylschutzgruppe zurückgegriffen (Schema 20). Beide Varianten lieferten sehr gute Ausbeuten und bildeten damit den Vorläufer für die nachstehende *Wacker-Oxidation*<sup>[58]</sup> zur Einführung der Methylketoneinheit.



**Schema 20:** Synthese der Vorläufer **76** und **77** für die *Wacker-Oxidation*.

Mit den Substraten **76** und **77** in Händen konnte die abschließende *Wacker-Oxidation* getestet werden. Den Ausgangspunkt bildete hierbei eine Katalysatorbeladung von 30.0 mol% und eine Reaktionstemperatur von 20 °C. Nach drei Stunden konnte ein vollständiger Umsatz verzeichnet werden. Jedoch wurde zu einem größeren Teil das Isomerisierungsprodukt **79** gebildet (Tabelle 3, Eintrag 1). Diese bekannte Nebenreaktion wird hauptsächlich durch die Wahl des Lösungsmittels sowie der Katalysatorbeladung beeinflusst.<sup>[59]</sup> Die Isomerisierungsrate ist in alkoholischen Lösungsmitteln deutlich höher, aber mit zunehmender sterischer Hinderung dieses Alkohols wird die Geschwindigkeit gesenkt.<sup>[60]</sup> Desweiteren ist in der Literatur auch beschrieben, dass DMF als Lösungsmittel diese Nebenreaktion verzögert.<sup>[61]</sup> Aus diesem Grund wurde diese Wahl beibehalten und die weiteren Reaktionsparameter variiert. Durch eine Reduzierung der Katalysatorbeladung wurde das Verhältnis von Methylketon **39** zum Isomerisierungsprodukt **79** zwar zum gewünschten Produkt hin verschoben, war aber dennoch nicht zufriedenstellend (Eintrag 2). Ein weiteres Herabsenken der Katalysatorbeladung sowie eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 27 Stunden erlaubten keinen vollständigen Umsatz (Einträge 3-4). Erst die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70 °C lieferte ein akzeptables Ergebnis (Einträge 5-6).

**Tabelle 3:** Versuche zur *Wacker-Oxidation* von **76** bzw. **77**.

Eintrag	PdCl <sub>2</sub> [mol%]	Zeit [h]	Temp. [°C]	76 / 39 / 79
1	30.0	3.5	20	- / 46% / 53%
2	20.0	3.5	20	- / 50% / 40%
3	10.0	4	20	14% / 30% / 40%
4	5.0	27	20	6% / 37% / 48%
5	10.0	4	70	- / 75% / -
6	5.0	4	70	5% / 79% / 5%

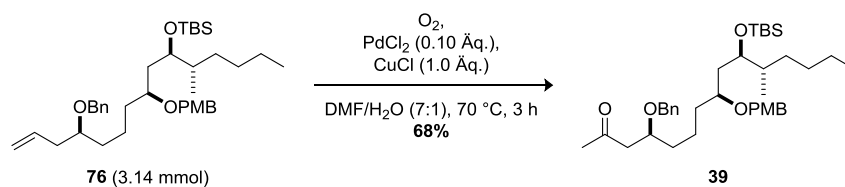
---

Eintrag	PdCl <sub>2</sub> [mol%]	Zeit [h]	Temp. [°C]	77 / 78 / 80
7	10.0	3	75	Abspaltung der TBS-Gruppe
8	10.0	24	20	- / 30% / 58%

Einträge 1-6 SG = Bn; Einträge 7-8 SG = PMB; 0.03 mmol Alken (20.0 mg).

Im Gegensatz dazu zeigten die zuvor optimierten Bedingungen mit dem äquivalenten PMB-geschützten Substrat **77** bei 75 °C nach drei Stunden eine Abspaltung der Silylschutzgruppe an C<sup>35</sup>. Durch die Reduzierung der Temperatur auf 20 °C konnte auch in diesem Fall die vorwiegende Bildung des entsprechenden Isomerisierungsproduktes **80** beobachtet werden. Infolgedessen wurde für den weiteren Syntheseverlauf die Verwendung der Benzylschutzgruppe an C<sup>29</sup> gewählt.

Mit den optimierten Bedingungen wurde ein Scale-Up (3.14 mmol) durchgeführt, wobei Umsatzeinbußen verzeichnet werden mussten. So konnte das gewünschte Produkt in einer moderaten Ausbeute von 68% erhalten werden (Schema 21).

**Schema 21:** Scale-Up der *Wacker-Oxidation*.

Es ist gelungen einen effizienten, reproduzierbaren, hochselektiven und im Multigrammaßstab durchführbaren Syntheseweg zum C<sup>26</sup>-C<sup>40</sup>-Fragment zu entwickeln. Dieser Baustein **39** konnte über 18 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 4.4% erfolgreich synthetisiert werden.

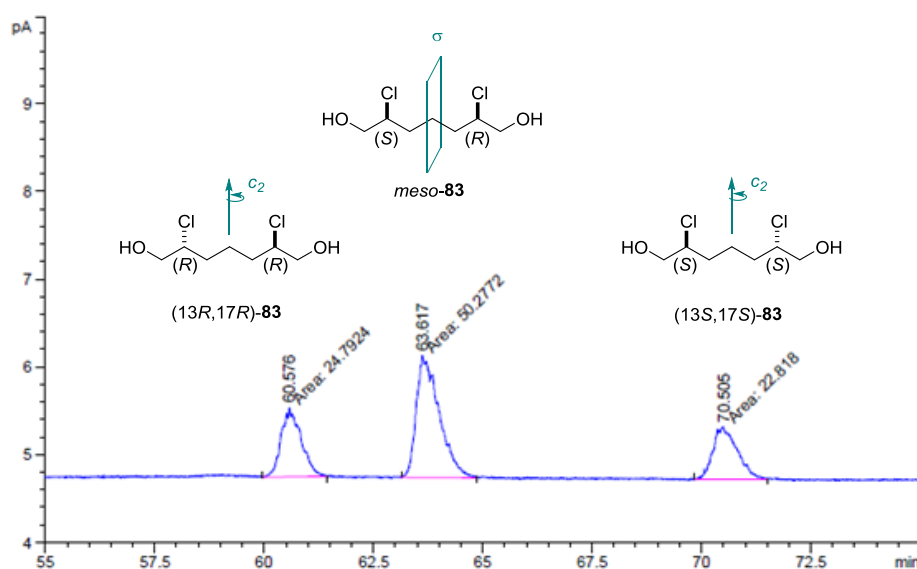


## 2.3 Synthese des C<sup>5</sup>-C<sup>25</sup>-Fragments 34

### 2.3.1 $\alpha$ -Chlorierung von 1,7-Heptandiol (81)

Ausgangsmaterial für die Synthese des C<sup>5</sup>-C<sup>25</sup> Fragments war kommerziell erhältliches 1,7-Heptandiol (**81**). Durch die kupferkatalysierte Oxidation nach *Stahl*<sup>[31]</sup> konnte der Aldehyd **82** in einer Ausbeute von 86% erhalten werden (Schema 22). Andere Oxidationsmethoden, wie nach *Parikh-Döring*<sup>[62]</sup> (59%), *Swern*<sup>[63]</sup> (85%), *Anelli*<sup>[64]</sup> (53%) oder *Dess-Martin*<sup>[65]</sup> (Zersetzung), lieferten geringere Ausbeuten und weisen aufgrund der Notwendigkeit des Einsatzes von stöchiometrischen Mengen des Oxidationsmittels eine schlechtere Atomökonomie auf. Damit bilden diese Methoden keine besonders attraktive Alternative.

In der folgenden  $\alpha$ -Chlorierung des Dialdehyds **82** wird unter "unselektiven" Reaktionsbedingungen neben der C<sub>2</sub>-symmetrischen Zielverbindung (13*S*,17*S*)-**83** auch die *meso*-Form des Chlorhydrins **83** gebildet. In diesem Falle entsteht aufgrund der Symmetrie ein Verhältnis von (13*R*,17*R*)-**83** / *meso*-**83** / (13*S*,17*S*)-**83** von 1:2:1 (Abbildung 9).

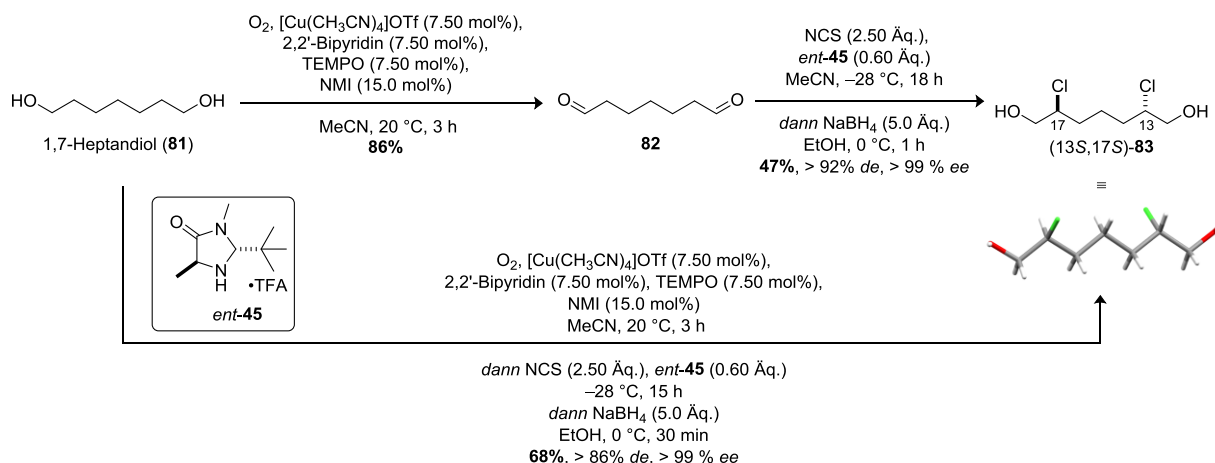


**Abbildung 9:** Chirale GC-Analyse der unselektiven  $\alpha$ -Chlorierung von **82**;

Macherey-Nagel Hydrodex- $\beta$ -TBDAC, 170 °C isotherm, 1.10 mL/min He, 50:1 split.

Im Rahmen weitreichender Untersuchungen von *Lindsley*<sup>[66]</sup> und *Zhang*<sup>[67]</sup> hinsichtlich geeigneter Katalysatoren und Chlorquellen wurden zahlreiche Pyrrolidin- und Imidazolidinonderivate auf ihre Aktivität und Stereoselektivität getestet. Es zeigte sich, dass der Katalysator *ent*-**45** bezüglich der Ausbeuten, der Enantioselektivitäten sowie der Verfügbarkeit die besten Ergebnisse lieferte. Das kostengünstige und toxikologisch unbedenkliche *N*-Chlorsuccinimid (47%) konnte neben Dichlordimethylhydantoin (0%), Dichlorisocyanursäure (0%), Hexachlorcyclohexadienon (0%) und *N*-Chlorphthalimid (20%) als geeignetste Cl<sup>+</sup>-Quelle identifiziert werden.

Nach Reduktion des  $\alpha$ -Chloraldehyds mit Natriumborhydrid konnte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 47%, einer Diastereoselektivität von 92% sowie einer Enantioselektivität von > 99% erhalten werden. Das bestmögliche Ergebnis wurde bei niedrigen Temperaturen (-28 °C) erzielt. Bei noch tieferen Temperaturen kam es zu keinem vollständigen Umsatz.



**Schema 22:** Einstufige und zweistufige Darstellung des Chlorhydrins (13S,17S)-**83** und ORTEP-Darstellung, ausgehend von 1,7-Heptandiol (**81**).<sup>[34]</sup>

Mit der Durchführung der im Arbeitskreis *Christmann* bereits etablierten Eintopfstrategie konnte die Ausbeute von (13S,17S)-**83** auf 68% erhöht werden. Dieses bessere Ergebnis der Eintopfprozedur lässt sich zum einen durch den Wegfall des Isolierungsschrittes begründen, da es bei solchen immer wieder zu Materialverlust kommt. Zudem wird die Stufe des zersetzungsanfälligen Aldehyds durch die direkte Umsetzung umgangen. Zum anderen könnte das Wasser, welches in der Oxidationssequenz als Koppelprodukt gebildet wird, die im folgenden Schritt durchlaufende Hydrolyse des Iminiums zusätzlich fördern und somit einen besseren Umsatz hervorrufen.

Die hohen Enantioselektivitäten des *C*<sub>2</sub>-symmetrischen Diastereomers resultieren aus dem *Horeau*-Prinzip.<sup>[68]</sup> Das weniger gebildete Enantiomer der ersten Chlorierung wird in der zweiten Chlorierung bevorzugt in die *meso*-Verbindung transformiert.

Aufgrund der kristallinen Struktur konnte der Diastereomerenüberschuss durch zweimalige Umkristallisation auf > 99% erhöht werden. Hierzu wurden unterschiedliche Lösungsmittel (EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub>) getestet und Chloroform als effizientestes ermittelt (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Entwicklung des *ee*'s und des *de*'s durch Umkristallisation aus Chloroform.

Eintrag	Umkristallisation	<i>ee</i> [%]	<i>de</i> [%]
1	0	> 99	86
2	1	> 99	94
3	2	> 99	> 99

Die benötigte hohe Katalysatorbeladung von 30.0 mol% pro Aldehydfunktionalität und die vergleichsweise niedrige Ausbeute veranlasste eine intensive Untersuchung der  $\alpha$ -Chlorierung.

Es zeigte sich stets die Bildung kleiner Mengen eines polareren Nebenproduktes. Durch die Isolierung und Charakterisierung der kristallinen Substanz konnte sie schließlich einem stabilen Intermediat des Katalysezyklus zugeordnet werden (Abbildung 10).

Durch die Fixierung des Katalysatormoleküls an dem Substrat wird es dem Zyklus entzogen und steht für keinen weiteren Durchlauf zur Verfügung. Dies hat zur Konsequenz, dass eine deutlich höhere Katalysatorbeladung von Nöten ist.

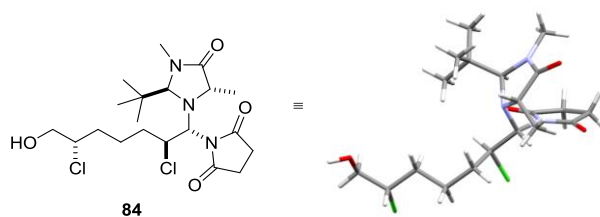
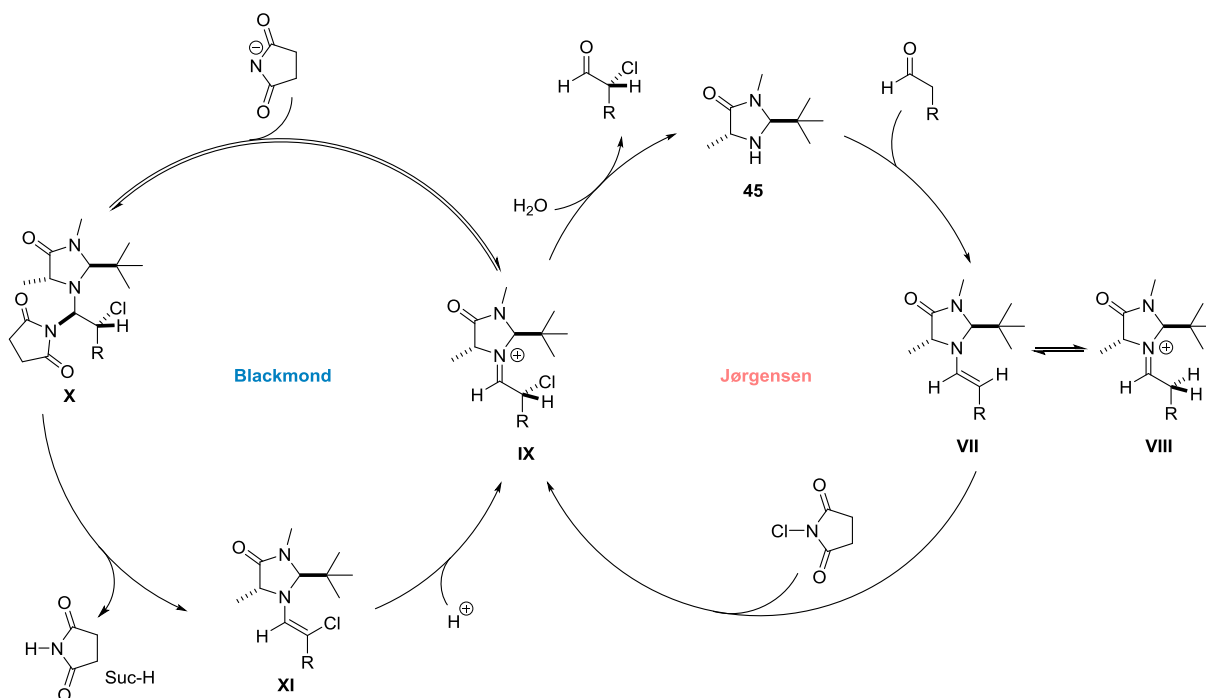


Abbildung 10: Struktur des isolierten Intermediats **84** und ORTEP-Darstellung. <sup>[34b]</sup>

### 2.3.1.1 Mechanistische Vorstellungen der organokatalysierten $\alpha$ -Chlorierung

Im Jahr 2004 gelang es *Jørgensen*<sup>[69]</sup> und *MacMillan*<sup>[70]</sup> unabhängig voneinander  $\alpha$ -chlorierte Aldehyde unter Enaminkatalyse zu synthetisieren. Hierbei wird durch die Kondensation des chiralen Organokatalysators mit dem Aldehyd das entsprechende Iminiumion **VIII** gebildet, das im Gleichgewicht mit seinem Enamin **VII** vorliegt. Aufgrund der sterischen Abschirmung des <sup>t</sup>Butylrestes bildet sich selektiv das (*E*)-Enamin. Das Enamin wird anschließend enantioselektiv mit einer geeigneten elektrophilen Chlorquelle in  $\alpha$ -Position halogeniert. Durch die Addition von Wasser wird die Regenerierung des Organokatalysators eingeleitet und der  $\alpha$ -Chloraldehyd freigesetzt (Schema 23 rechts).



Schema 23: Vorgeschlagener Mechanismus der  $\alpha$ -Chlorierung von *Blackmond*<sup>[71]</sup> und *Jørgensen*<sup>[72]</sup>.

*Blackmond* postulierte im Jahr 2012 einen erweiterten Katalysezyklus.<sup>[71]</sup> Nach der Bildung des Iminiumions **IX** kommt es zur Addition des Gegenions (hier: Succinimid) und das Intermediat **X** entsteht. Aus dem *anti*-konfigurierten Intermediat kann durch Eliminierung von Suc-H das (*E*)-konfigurierte chlorierte Enamin **XI** erhalten werden, das nach selektiver Protonierung und anschließender Hydrolyse den  $\alpha$ -chlorierten Aldehyd liefert (Schema 23 links).

*Blackmond* gelang es, das Intermediat **X** (mit einem pyrrolidinbasierten Katalysator) anhand eines temperaturabhängigen NMR-Experiments nachzuweisen. Isoliert werden konnte dieses Intermediat des Katalysezyklus zuvor allerdings noch nicht.

Da der größte Einfluss auf die Bildung des Intermediats **X** von der Beschaffenheit der Chlorquelle und des Katalysators ausgeübt werden sollte, wurde dieser in der Masterarbeit von *Ponath* intensiv untersucht.<sup>[57]</sup> Zum einen wurde durch die Einführung eines elektronenziehenden Substituenten an der Chlorquelle versucht, das verbleibende Imidanion weniger nucleophil zu gestalten. Zum anderen sollte über den Austausch der <sup>t</sup>Butylgruppe im Katalysatormolekül durch eine noch sterisch anspruchsvollere Adamantylgruppe die Möglichkeit des nucleophilen Angriffes des Imidions verringert werden.

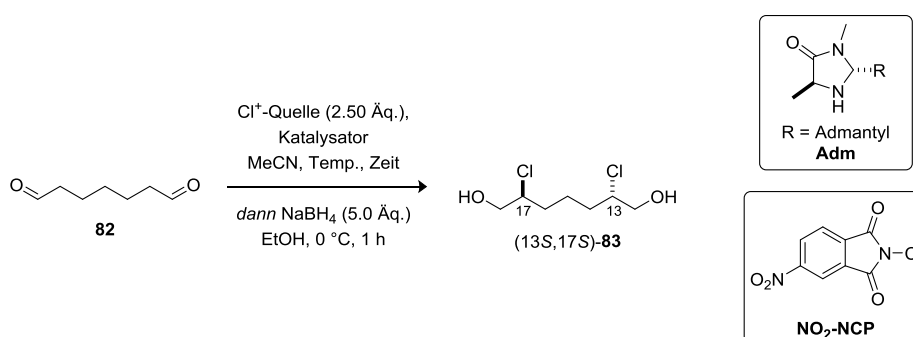
Es zeigte sich schließlich, dass bei dem Einsatz von mono-nitriertem *N*-Chlorphthalimid (NO<sub>2</sub>-NCP) die Bildung des Intermediats deutlich reduziert wird und damit auch bei einer geringeren Katalysatorbeladung sehr gute Ausbeuten in der  $\alpha$ -Chlorierung von Aldehyden erzielt werden können.

### 2.3.2 Optimierung der $\alpha$ -Chlorierung und Darstellung des $C_2$ -symmetrischen Bisepoxids 37

Im Folgenden galt es die von *Ponath* optimierten Bedingungen auf das hier verwendete System anzuwenden.

Die Einträge 1-2 in Tabelle 5 zeigen den Vergleich der Katalysatoren unter den zuvor verwendeten Reaktionsbedingungen. In beiden Fällen wurde die Bildung des unerwünschten Nebenproduktes festgestellt. Durch den Austausch der zuvor verwendeten Chlorquelle NCS durch  $\text{NO}_2$ -NCP konnte auch für dieses Substrat die Bildung des Intermediats bei verbesserter Selektivität unterdrückt werden (Einträge 3-4). Allerdings lieferte der Einsatz des Katalysators *ent-45* eine bessere Ausbeute als der des Adamantylderivats (Adm). Aus diesem Grund wurde für die weiteren Untersuchungen der aktivere Katalysator *ent-45* gewählt.

**Tabelle 5:**  $\alpha$ -Chlorierung von **82** unter verschiedenen Bedingungen.



Eintrag	Katalysator [mol%]	Cl-Quelle	T [°C]	$\text{CH}_3\text{COOH}$ [mol%]	t [h]	Intermediat	Ausbeute [%]	ee [%]	de [%]
1	<i>ent-45</i> [60.0]	NCS	-28	–	15	ja	69 <sup>a</sup>	>99	89
2	<b>Adm</b> [60.0] <sup>b</sup>	NCS	-28	–	15	ja	55 <sup>a</sup>	>99	87
3	<i>ent-45</i> [60.0]	$\text{NO}_2$ -NCP	-28	–	15	–	50	>99	94
4	<b>Adm</b> [60.0]	$\text{NO}_2$ -NCP	-28	–	15	–	39	>99	94
5	<i>ent-45</i> [20.0]	$\text{NO}_2$ -NCP	-28	40.0	15	–	48	>99	96
6	<i>ent-45</i> [10.0]	$\text{NO}_2$ -NCP	-28	20.0	15	–	8	>99	94
7	<i>ent-45</i> [20.0]	$\text{NO}_2$ -NCP	18	40.0	15	–	17	94	51
8	<i>ent-45</i> [10.0]	$\text{NO}_2$ -NCP	4	20.0	72	–	46	96	50
9 <sup>c</sup>	<i>ent-45</i> [20.0]	$\text{NO}_2$ -NCP	-28	40.0	92	–	41 <sup>d</sup>	>99	>99 <sup>d</sup>

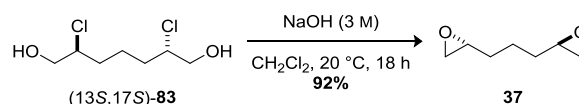
Ansatzgröße: 0.39 mmol Aldehyd, MeCN (c= 0.20 mol/L)

<sup>a</sup> Verunreinigung von Succinimid im Produkt; <sup>b</sup> Zusatz von TFA (0.60 mol%) zur Reaktionslösung, da der freie Katalysator eingesetzt wurde; <sup>c</sup> Ansatzgröße: 113 mmol; <sup>d</sup> nach zweimaliger Umkristallisation.

Durch eine Reduzierung der Katalysatorbeladung auf 20.0 mol% (10.0 mol% pro Aldehydfunktionalität) und dem Zusatz von Essigsäure als Additiv konnten vergleichbare Ergebnisse in Ausbeute und Selektivität erzielt werden (Eintrag 5). Aus einer weiteren Herabsetzung der Beladung resultierte allerdings ein drastischer Abfall der Ausbeute (Eintrag 6). Um bei einer Beladung von lediglich 10.0 mol% vollständigen Umsatz zu erreichen, wurde die Reaktionstemperatur auf 4 °C

erhöht und die Reaktionszeit auf 72 Stunden ausgeweitet (Eintrag 8). Dies hatte aber zur Folge, dass sich das Diastereomerenverhältnis deutlich verschlechterte.

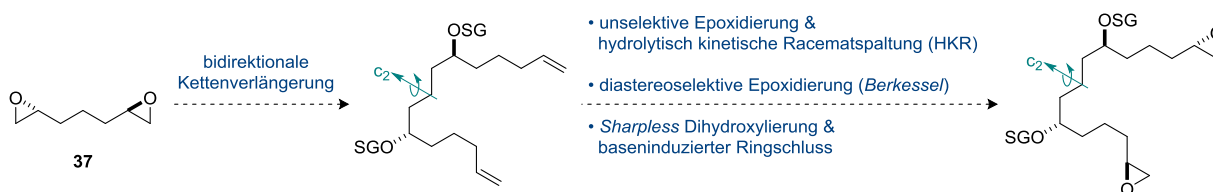
Aus der Tabelle 5 wird ersichtlich, dass mit 20.0 mol% Katalysatorbeladung, 40.0 mol% Essigsäure, bei  $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$  und einer Reaktionszeit von 15 h das bestmögliche Ergebnis erzielt werden konnte. Diese Reaktionsbedingungen sind auch auf einen größeren Reaktionsansatz übertragbar (Eintrag 9). Unter diesen optimierten Bedingungen wurde der Vorläufer für die baseninduzierte Epoxidbildung generiert. Unter vollständiger Inversion der Konfiguration wurde schließlich das  $C_2$ -symmetrische Bisepoxid **37** in einer Ausbeute von 92% erhalten (Schema 24).



**Schema 24:** Darstellung des  $C_2$ -symmetrischen Bisepoxids **37**.

### 2.3.3 Strategien zur Darstellung des $C_2$ -symmetrischen Bisepoxids **36**

Die weitere Syntheseplanung sah vor, das Bisepoxid **37** mit einem Alkylnucleophil zu öffnen, um die Kohlenstoffkette bidirektional zu verlängern und die Hydroxyfunktionalitäten in einem 1,5-Abstand zu generieren. Für die Einführung der nächsten terminalen Epoxideinheiten sind unterschiedliche Strategien möglich. Nach einer unselektiven Epoxidierung der Doppelbindung könnte eine hydrolytisch kinetische Racematspaltung (HKR)<sup>[40]</sup> erfolgen, um die ungewünschten Bisepoxide in das Diol bzw. Tetraol zu überführen. Diese könnten wiederum in einer dreistufigen Transformation in das gewünschte Bisepoxid zurücküberführt werden. Eine weitere Möglichkeit besteht in der diastereoselektiven Epoxidierung nach *Berkessel*<sup>[73]</sup>, die den Vorteil eines direkten Zugangs zum Bisepoxid bietet. Des Weiteren könnte das nach einer *Sharpless*-Dihydroxylierung<sup>[74]</sup> erhaltene Tetraol über einen baseninduzierten Ringschluss in das gewünschte Epoxid überführt werden (Abbildung 11).

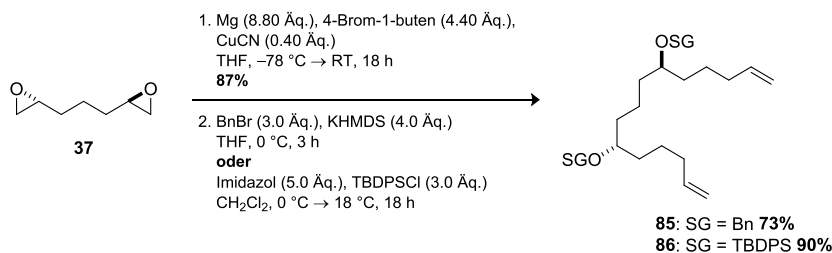


**Abbildung 11:** Mögliche Syntheserouten zum  $C_2$ -symmetrischen Bisepoxid.

Das für die beidseitige Epoxidöffnung benötigte Homoallylbromid (4-Brom-1-buten) konnte durch Reaktion von 3-Buten-1-ol mit  $\text{PBr}_3$  und Pyridin und direkter Destillation aus dem Reaktionsgemisch erhalten werden (vgl. Experimenteller Teil).

Die kupfervermittelte Epoxidöffnung gelang mit einem Überschuss an zuvor frisch hergestelltem *Grignard*-Reagenz und über Natrium destillierten THF in sehr guten Ausbeuten. Da im Hinblick auf die hohe molekulare Masse des Naturstoffes und die Anzahl der zu schützenden Hydroxyfunktionalitäten

eine Analyse via Gaschromatographie nicht praktikabel erschien, wurde auf chromophore Schutzgruppen zurückgegriffen, um eine Analyse via HPLC (mit UV-Detektor) zu ermöglichen.

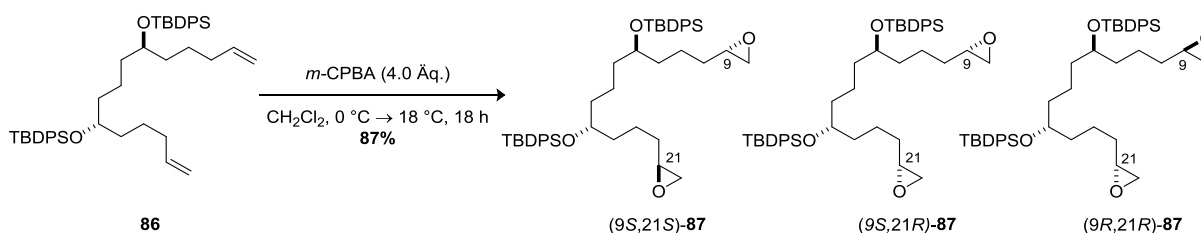


**Schema 25:** Kupfervermittelte Epoxidöffnung des Bisepoxids **37** und anschließende Schützung.

Sowohl die Einführung der Benzyl- als auch der Silylschutzgruppe konnte mit guten Ausbeuten durchgeführt werden. Hierbei ist anzumerken, dass bei der Benzylschützung auf die starke Base Kaliumhexamethyldisilazid zurückgegriffen wurde, da nur mit einem zehnfachen Überschuss an Natriumhydrid vollständiger Umsatz erzielt werden konnte. Auch durch den Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid konnte in diesem Fall kein besseres Ergebnis erreicht werden.

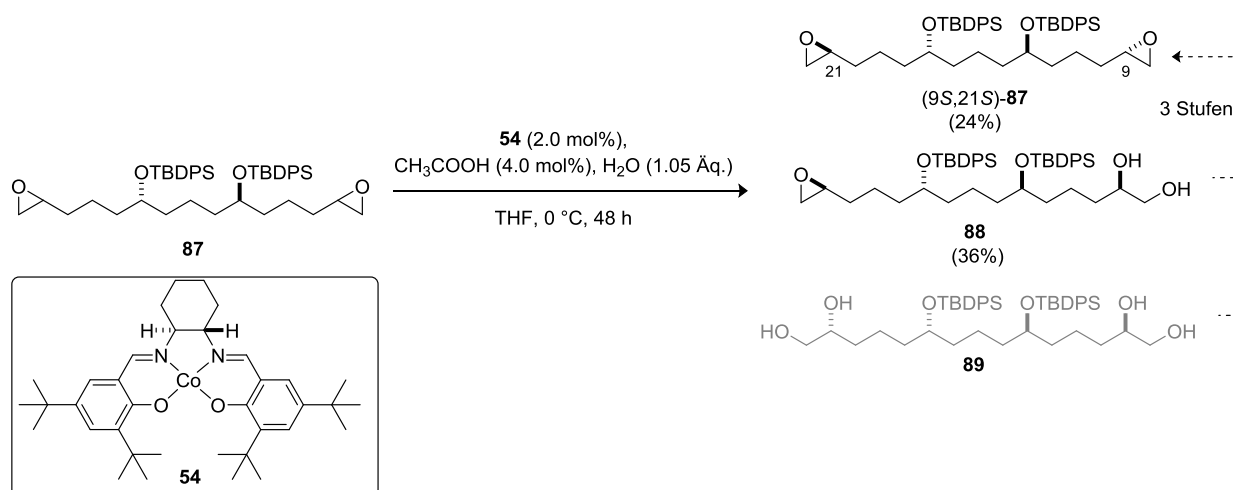
### 2.3.3.1 Hydrolytisch kinetische Racematspaltung

Wie schon bei der  $\alpha$ -Chlorierung von Aldehyd **82** werden auch in der "unselektiven" Reaktion mit *m*-CPBA drei Verbindungen gebildet. Es entstehen die (9*S*,21*S*)-, (9*S*,21*R*)- und (9*R*,21*R*)- konfigurierten Substrate **87** in einem Verhältnis von 1:2:1. Die (9*R*,21*S*)-Verbindung wird ebenfalls gebildet, ist aber durch Drehung in (9*S*,21*R*)-**87** überführbar und damit sind die Verbindungen zueinander identisch (Schema 26).



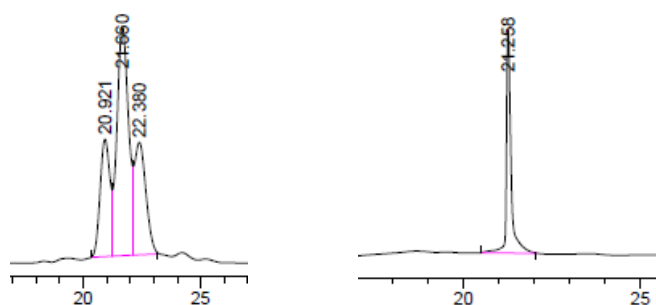
**Schema 26:** Unselektive Epoxidierung von **86** mit *m*-CPBA.

Das (9*S*,21*S*)-konfigurierte Bisepoxid **87** konnte schließlich nach einer hydrolytisch kinetischen Racematspaltung nach *Jacobsen*<sup>[40]</sup> mit dem Cobalt(II)-Salen-Katalysator **54** aus dem Diastereomergemisch erhalten werden. Hierbei betrug die Ausbeute 24% von möglichen 25% bei einem hohen Enantiomerenüberschuss. Neben dem gewünschten Epoxid konnte auch das einseitig zum Diol geöffnete Epoxid **88** in 36% von möglichen 50% erhalten werden. Eine zweifelsfreie Charakterisierung des Tetraols **89** gelang jedoch nicht und ist hier nur vollständigkeithalber abgebildet (Schema 27).



**Schema 27:** Hydrolytisch kinetische Racematspaltung.

Der Reaktionsfortschritt wurde anhand von HPLC-Messungen verfolgt. Allerdings erwies sich diese Methode aufgrund der schwierigen Basislinientrennung als wenig aussagekräftig (Abbildung 12). Zudem müsste das isolierte Diol **88** in einer dreistufigen Synthesesequenz in das gewünschte Epoxid (9S,21S)-**87** transformiert werden (vgl. Abschnitt 2.2.1).



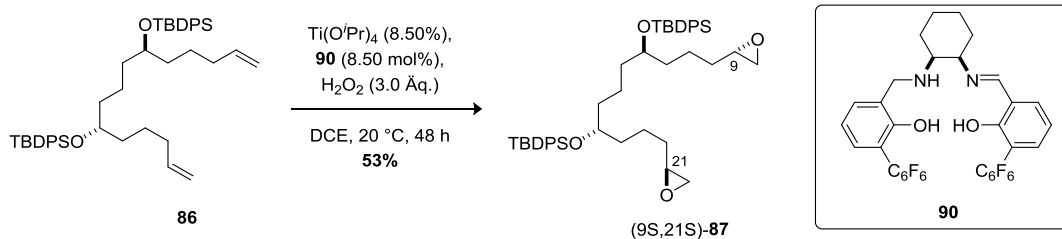
**Abbildung 12:** Ausschnitt aus dem HPLC-Spektrum vor der HKR (links) sowie nach der HKR (rechts); Daicel-IC, 20 °C,  $\eta$ Heptan/PrOH = 99:1, 0.50 mL/min.

Als Konsequenz aus dem schlecht detektierbaren Reaktionsfortschritt, dem nicht isolierbaren Tetraol **89** sowie der Aussicht auf eine dreistufige Rückführung des Diols **88** und die damit einhergehenden Materialverluste wurde dieser Zugang zum C<sub>2</sub>-symmetrischen Bisepoxid (9S,21S)-**87** verworfen.

### 2.3.3.2 Diastereoselektive Epoxidierung

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um *Berkessel* von der Universität zu Köln, der auf dem Gebiet der asymmetrischen Epoxidation von terminalen, nicht konjugierten Olefinen forscht, wurde auch das hier verwendete terminale Alken **86** den Reaktionsbedingungen ausgesetzt (Schema 28).<sup>[73]</sup>





**Schema 28:** Diastereoselektive Epoxidierung nach *Berkessel*;

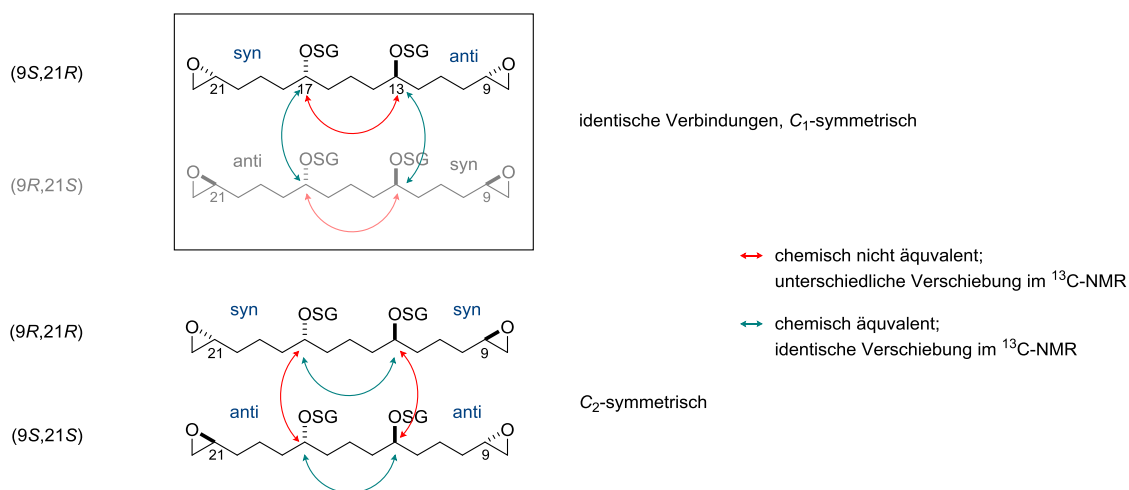
Die Reaktion wurde von *Lansing* (Universität zu Köln) durchgeführt.

Da die Analyse der Substrate im Hinblick auf die Selektivität der Reaktion aufgrund der schlechten Trennung mittels der chiralen HPLC nicht aussagekräftig genug war, galt es eine andere Methode zur Detektion der Selektivität zu finden.

Bei der Analyse der möglichen Produkte aus einer unselektiven Epoxidierung wird ersichtlich, dass vier Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR für die Kohlenstoffe  $\text{C}^{13}$  und  $\text{C}^{17}$  zu erwarten sind. Die Konfiguration an diesen Positionen ist durch die vorherige  $\alpha$ -Chlorierung festgelegt und nur die Konfigurationen an  $\text{C}^9$  und  $\text{C}^{21}$  variieren.

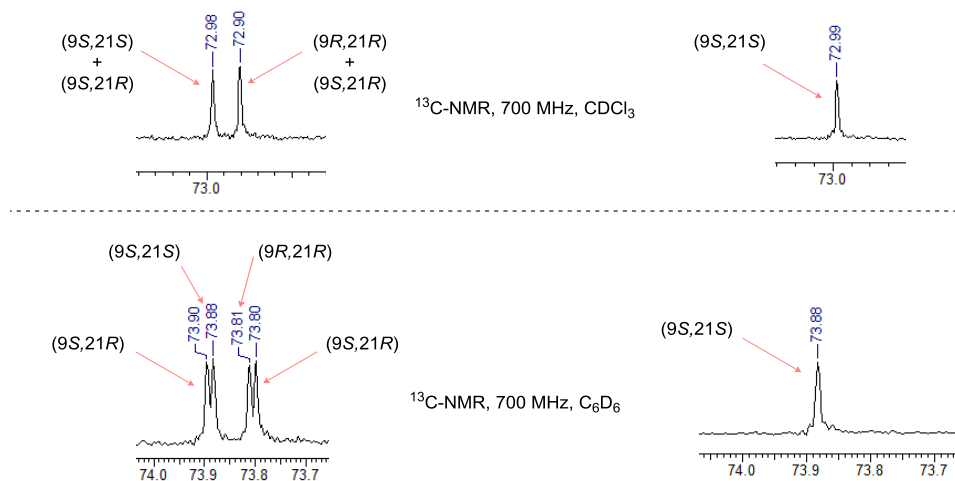
In dem Kasten in Abbildung 13 sind die zueinander identischen Verbindungen ( $9\text{S},21\text{R}$ ) bzw. ( $9\text{R},21\text{S}$ ) dargestellt. Es sind Signale mit unterschiedlichen Verschiebungen im  $^{13}\text{C}$ -NMR für  $\text{C}^{13}$  und  $\text{C}^{17}$  zu erwarten. Während  $\text{C}^{17}$  in einer *syn*-Konfiguration zur Epoxidfunktionalität an  $\text{C}^{21}$  steht, weist  $\text{C}^{13}$  zur Epoxideinheit an  $\text{C}^9$  eine *anti*-Beziehung auf, woraus die abweichende Verschiebung resultiert.

Bei der Betrachtung der zueinander diastereomeren Verbindungen ( $9\text{R},21\text{R}$ ) und ( $9\text{S},21\text{S}$ ), zeigt sich hier, dass in ( $9\text{R},21\text{R}$ ) eine *syn*-Beziehung zwischen  $\text{C}^{17}$  und  $\text{C}^{21}$  vorliegt, während in ( $9\text{S},21\text{S}$ ) an dieser Stelle eine *anti*-Konfiguration vorliegt. Gleiches gilt für das Verhältnis zwischen  $\text{C}^9$  und  $\text{C}^{13}$ .



**Abbildung 13:** Betrachtung der resultierenden Bisepoxide aus der unselektiven Epoxidierung und die sich daraus ergebenen unterschiedlichen chemischen Umgebungen an  $\text{C}^{13}$  und  $\text{C}^{17}$ .

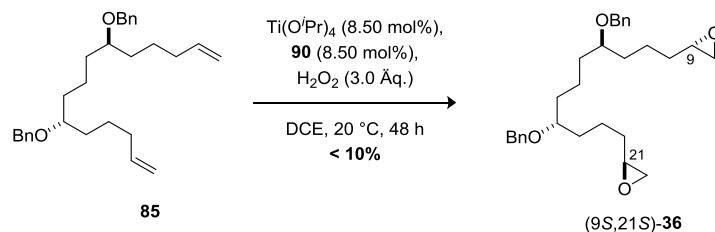
Die Verschiebungen der Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR sind stark lösungsmittelabhängig. Aus der Messung in deuteriertem Chloroform resultierten lediglich zwei der zu erwartenden vier Signale (Abbildung 14 oben links). Die Peaks der  $\text{C}_2$ -symmetrischen Verbindungen fallen mit denen der  $\text{C}_1$ -symmetrischen Verbindung zusammen. Wurde allerdings das Lösungsmittel durch deuteriertes Benzol ersetzt, werden vier Signale sichtbar (Abbildung 14 unten links) und eine genaue Zuordnung ist nun möglich.



**Abbildung 14:** Ausschnitt aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des unselektiv epoxidierten Produktgemisches **87** (links) sowie des nach *Berkessel* epoxidierten Substrats (9S,21S)-**87** (rechts) im angegebenen deuteriertem Lösungsmittel.

Das nach der *Berkessel*-Methode erhaltene Bisepoxid (9S,21S)-**87** weist eine sehr hohe Diastereomerenreinheit auf, denn das Spektrum zeigt lediglich das Signal der Kohlenstoffe  $\text{C}^{13}$  und  $\text{C}^{17}$  bei 73.88 ppm, die in diesem Fall chemisch äquivalent sind. Die Bildung der  $\text{C}_7$ -symmetrischen Verbindung ist nicht zu erkennen.

Die Epoxidierung wurde ebenfalls mit dem benzylgeschützten Substrat **85** getestet. Allerdings zeigte sich dabei nur eine sehr geringe Produktbildung. Neben der gewünschten Epoxidierung erfolgte hauptsächlich eine Oxidation der Benzylschutzgruppen in benzylischer Position.

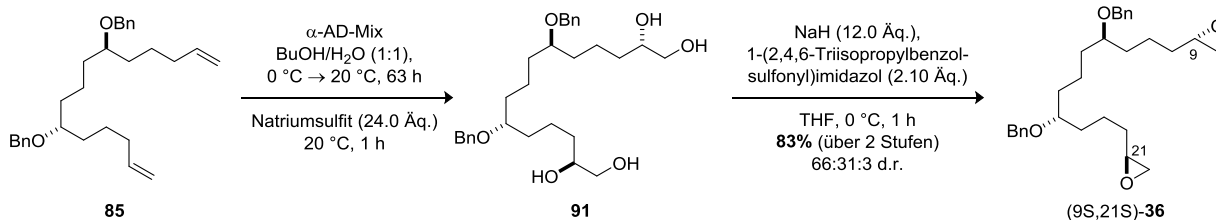


**Schema 29:** Diastereoselektive Epoxidierung nach *Berkessel*;  
Reaktion wurde von *Leuther* (Universität zu Köln) durchgeführt.

Da die Untersuchungen zur Schutzgruppenstrategie aus Kapitel 2.2.3 zeigten, dass die Verwendung von hydrogenolytisch spaltbaren Schutzgruppen entlang der Makrolactonkette notwendig ist, um am Ende der Synthese eine globale Entschützung zu ermöglichen, wurde aufgrund der fehlgeschlagenen Epoxidierung des benzylgeschützten Substrats auch dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

### 2.3.3.3 Sharpless Dihydroxylierung

Einen alternativen Zugang bietet die asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless* mit dem kommerziell verfügbaren Reagenzgemisch  $\alpha$ -AD-Mix (Kaliumosmat, Kaliumhexacyanoferrat, Kaliumcarbonat und dem chiralen Liganden (DHQ)<sub>2</sub>PHAL).<sup>[74]</sup> Nach einem baseninduzierten Ringschluss mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylimidazol<sup>[75]</sup> unter vollständiger Retention der Konfiguration, konnte das Bisepoxid (9*S*,21*S*)-**36** mit einem Diastereomerenverhältnis von lediglich 66:31:3 zugänglich gemacht werden. Die Selektivität konnte bei diesem Substrat mittels HPLC bestimmt werden.



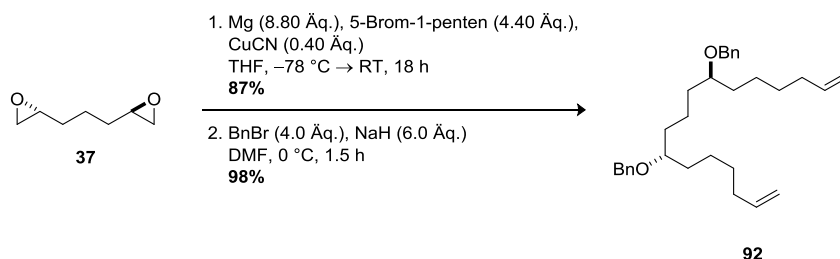
**Schema 30:** Asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless* und anschließende baseninduzierte Epoxidbildung.

### 2.3.3.4 Organokatalysierte $\alpha$ -Chlorierung

Die zuvor erprobten Synthesemöglichkeiten zu den Bisepoxiden (9*S*,21*S*)-**87** bzw. (9*S*,21*S*)-**36**, ausgehend von den terminalen Alkenen **86** bzw. **85**, bilden aufgrund der geringen Selektivitäten, der geringen Ausbeuten oder nicht reproduzierbaren Ergebnissen keinen verlässlichen Zugang.

Daher soll im Folgenden die organokatalysierte  $\alpha$ -Chlorierung als Alternative diskutiert werden. Für diesen Syntheseansatz ist der Einsatz des um je ein Kohlenstoffatom verlängerten Alkens **92** notwendig, welches durch den Austausch des Nucleophils von 4-Brom-1-buten zu dem aus 5-Brom-1-penten generierten *Grignard*-Reagenzes leicht zugänglich ist.

Die Öffnung des Epoxids **37** und die darauffolgende Benzylschützung gelangen mit einer Gesamtausbeute von 85% (Schema 31).

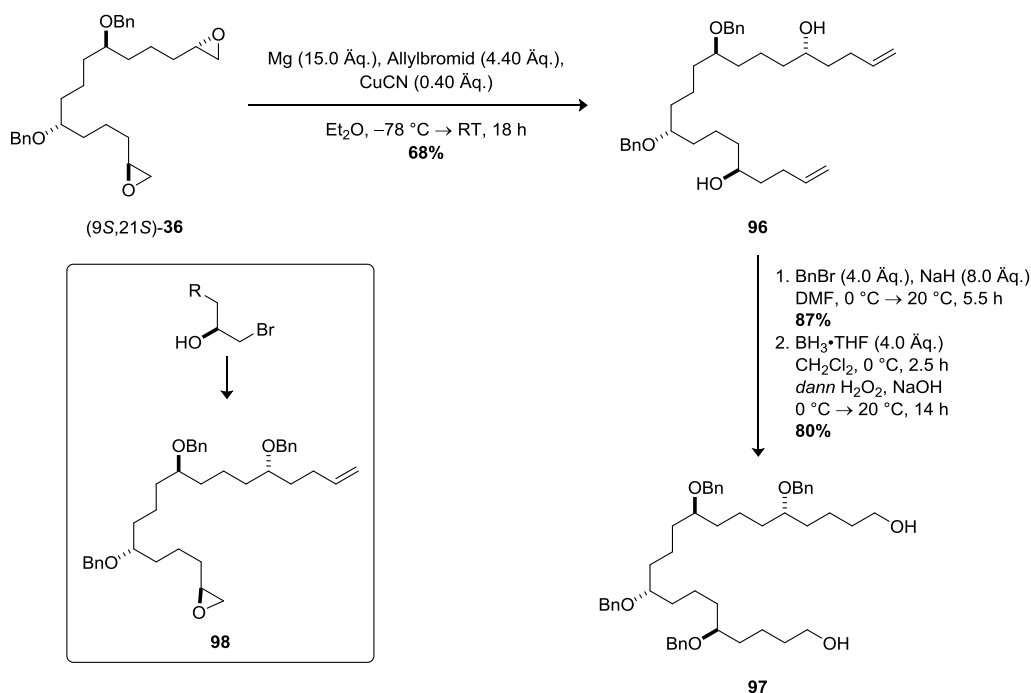


**Schema 31:** Kupfervermittelte Epoxidöffnung des Bisepoxids **37** und anschließende Schützung.

Die terminale Doppelbindung wurde durch die Reaktion mit Ozon gespalten und durch reduktive Aufarbeitung mit Zink und Essigsäure konnte der Dialdehyd **93** als Chlorierungsvorläufer erhalten werden. Mit diesem Substrat konnte sowohl die einstufige als auch die zweistufige Reaktionsführung getestet werden (Schema 32). Die ursprüngliche Chlorquelle NCS lieferte das Chlorhydrin **94** in einer Ausbeute von 70%. Unter basischen Bedingungen (NaOH, NaH oder KO<sup>t</sup>Bu) wurde der Ringschluss



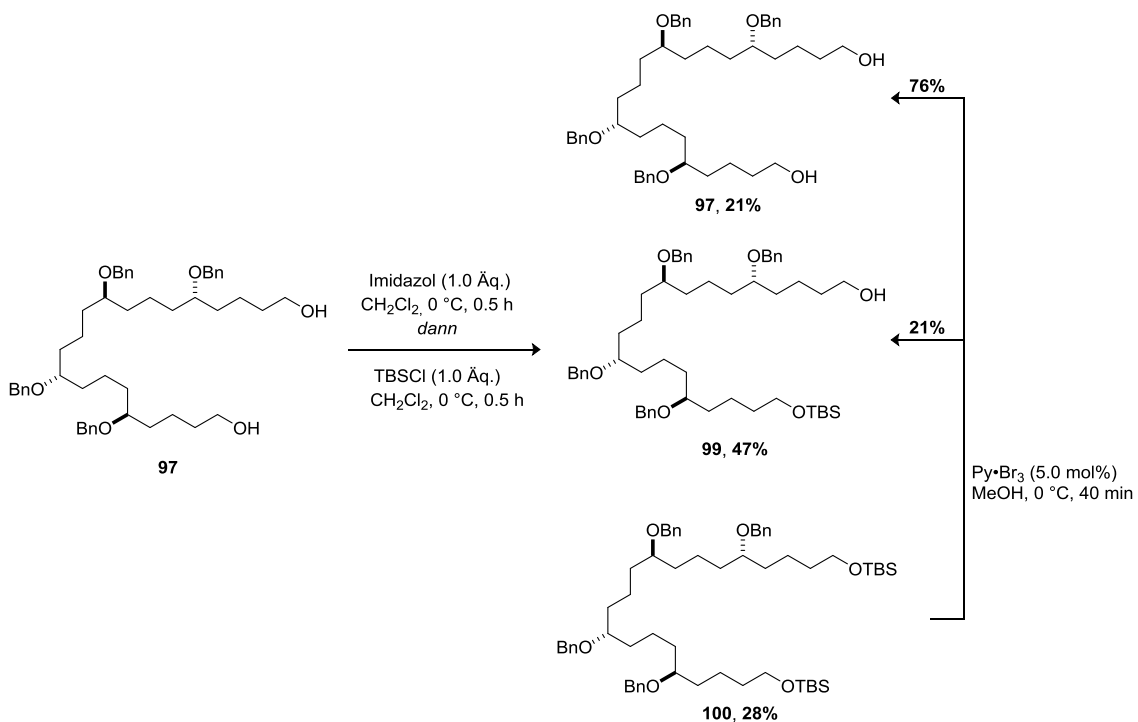
nochmaliger Ringschluss des Hydrins induziert, was eine Analyse des Nebenproduktes ermöglichte. Um die Nebenproduktbildung zu unterbinden, wurde die Reagenzlösung frisch hergestellt. Die Herstellung der *Grignard*-Verbindung gestaltete sich in THF als schwierig. Erst der Wechsel zu Diethylether ermöglichte die Darstellung der metallorganischen Verbindung. Unter Zusatz von katalytischen Mengen Kupfercyanid konnte das Diol **96** synthetisiert werden. Nach Schützung und *Brown*-Hydroborierung mit oxidativer Aufarbeitung wurde der Desymmetrisierungsvorläufer **97** erhalten.



**Schema 33:** Darstellung des Desymmetrisierungsvorläufers **97**.

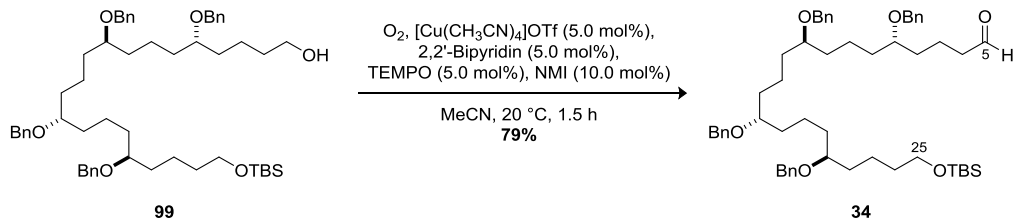
Die anschließende Desymmetrisierung von **97** über die Einführung einer Schutzgruppe durchzuführen, bietet den Vorteil, dass das unvermeidlich gebildete digeschützte Substrat durch eine Entschützung zurückgeführt werden kann und damit kein wesentlicher Materialverlust zu verzeichnen ist.

Indem die Deprotonierungszeit auf 30 Minuten ausgeweitet wurde, konnte das desymmetrisierte Produkt **99** mit einer Ausbeute von 47% erhalten werden. Zudem gelang die Isolierung des Startmaterials **97** (21%) und des digeschützten Substrats **100** (28%). Das reisolierte Startmaterial konnte abermals den Reaktionsbedingungen ausgesetzt werden und das doppelgeschützte Produkt mit katalytischen Mengen an  $\text{Py}\cdot\text{PBr}_3$  sowohl in die Verbindung **99** (21%) als auch in **97** (76%) rücktransformiert werden. Insgesamt konnten nach drei Zyklen 75% des monosilylgeschützten Alkohols erhalten werden (Schema 34).



**Schema 34:** Desymmetrisierung von Diol **97**.

Durch die finale Oxidation zum Aldehyd **34** konnte die Synthese des C<sup>5</sup>-C<sup>25</sup>-Fragments über insgesamt zwölf Stufen erfolgreich abgeschlossen werden.



**Schema 35:** Aerobe Oxidation zum C<sup>5</sup>-C<sup>25</sup> Fragment **34**.

2.4 Synthese des C<sup>1</sup>-C<sup>4</sup>-Fragments 35

Die Zielverbindung der in diesem Kapitel beschriebenen Synthese war zunächst das C<sup>1</sup>-C<sup>4</sup>-Fragment **101**.

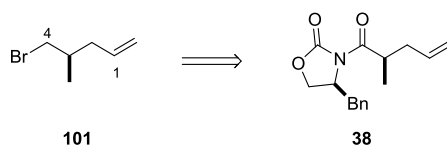
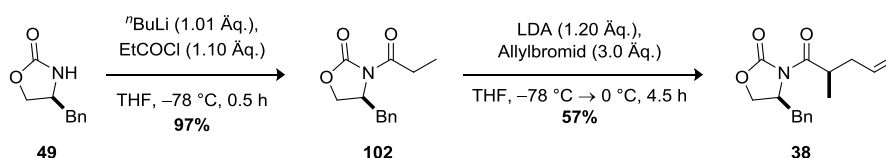


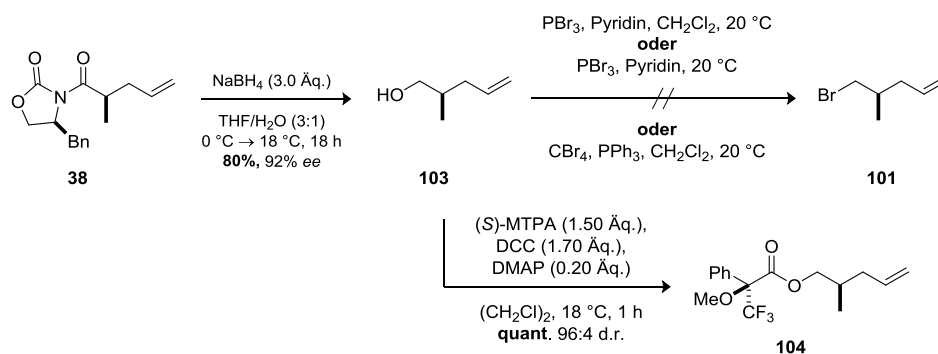
Abbildung 15: Retrosynthetische Analyse des C<sup>1</sup>-C<sup>4</sup>-Fragments **101**.

Hierbei wurde der Weg über das *Evans*-Auxiliar gewählt, um eine asymmetrische Synthese zu ermöglichen. Zunächst wurde das Oxazolidinon aus der natürlich vorkommenden Aminosäure (*L*)-Phenylalanin in drei Stufen nach *McKillop* und *Taylor* dargestellt.<sup>[77]</sup> Über eine anschließende Acylierung mit Propionylchlorid konnte der Vorläufer für die asymmetrische Alkylierung nach *Evans*<sup>[37]</sup> generiert werden, welche mit einer moderaten Ausbeute von 57% durchgeführt werden konnte (Schema 36).



Schema 36: Asymmetrische Alkylierung nach *Evans*.<sup>[37]</sup>

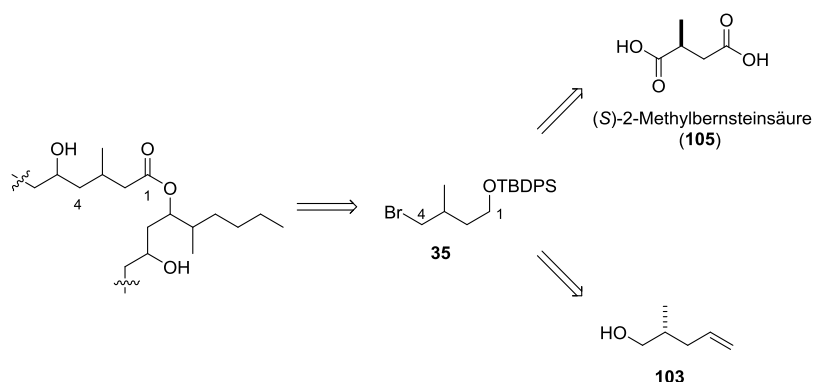
Während die reduktive Abspaltung mit Lithiumborhydrid in Diethylether<sup>[78]</sup> keine zufriedenstellenden Ergebnisse lieferte, konnte mit Natriumborhydrid in einem THF/H<sub>2</sub>O-Gemisch<sup>[79]</sup> der primäre Alkohol **103** mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden (Schema 37). Dies ermöglichte zudem die Wiederverwendung des *Evans*-Auxiliars **49**, welches mit quantitativer Ausbeute zurückgewonnen werden konnte. Aufgrund der hohen Volatilität des Produktes konnte durch destillative Reinigung eine deutlich höhere Ausbeute erzielt werden als mit einer säulenchromatographischen Reinigung mit einem niedrig siedenden Lösungsmittelgemisch aus Diethylether und <sup>n</sup>Pentan. Hierbei konnte bei der Entfernung des Lösungsmittels stets eine Mitschleppung des Alkohols beobachtet werden. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von 92% erfolgte über den entsprechenden *Mosher*-Ester **104**.<sup>[80]</sup>



Schema 37: Reduktive Abspaltung des Auxiliars und fehlgeschlagene Darstellung des Bromids **101**.

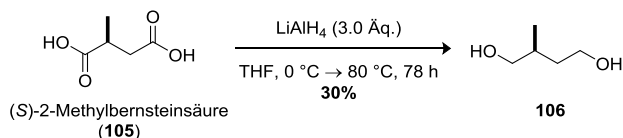
Für die geplante Additionsreaktion mit dem Aldehyd **34** wurde versucht den Alkohol **103** in das entsprechende Bromid **101** zu überführen, um den darauffolgenden Umsatz mit elementarem Magnesium zum *Grignard*-Reagenz zu ermöglichen. Da bereits in der Arbeit von *Swatschek*<sup>[81]</sup> vergeblich versucht wurde über eine Mesylierungsreaktion und anschließender Substitution das Bromid darzustellen, wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt. Aber auch die direkte Darstellung mit Phosphortribromid<sup>[82]</sup> oder Tetrabromkohlenstoff<sup>[83]</sup> lieferte keinen Erfolg. Zwar konnte die Produktbildung gaschromatographisch verfolgt werden, aber eine Isolierung der Zielverbindung gelang nicht.

Im Hinblick auf die benötigte Hydroxyfunktion an C<sup>1</sup>, die im weiteren Verlauf der Synthese nach Oxidation zur Carbonsäure den Makrolactonvorläufer bilden soll, wurde im Folgenden versucht, diese bereits in diesem Syntheseabschnitt einzuführen. Die Verbindung **35** könnte sowohl auf die kommerziell erhältliche, enantiomerenreine (*S*)-2-Methylbernsteinsäure (**105**), als auch auf das bereits synthetisierte Substrat **103** zurückzuführen sein (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Neue retrosynthetische Betrachtung; Konfiguration an C<sup>3</sup> unbekannt und deswegen willkürlich gewählt.

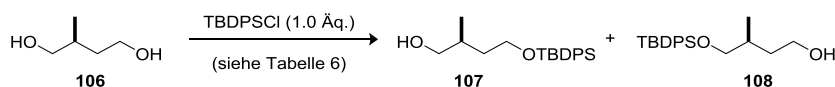
Zunächst wurde die chirale Dicarbonsäure **105** durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Diol **106** umgesetzt, wobei die Ausbeute, die in der Literatur<sup>[84]</sup> (> 80%) beschrieben ist, nicht reproduziert werden konnte.



**Schema 38:** Darstellung von Diol **106**.

Dennoch konnte genug Material für die nachstehende Monoschutzung der weniger gehinderten Hydroxyfunktion bereitgestellt werden. Aufgrund der geplanten Schutzgruppenstrategie wurde auf eine Silylschutzgruppe zurückgegriffen. Anfänglich wurden gängige Protokolle zur Einführung der Silylgruppe gewählt. Hierbei konnte lediglich ein 2:1 Verhältnis von Verbindung **107** zu **108** erreicht werden (Tabelle 6, Einträge 1-3).



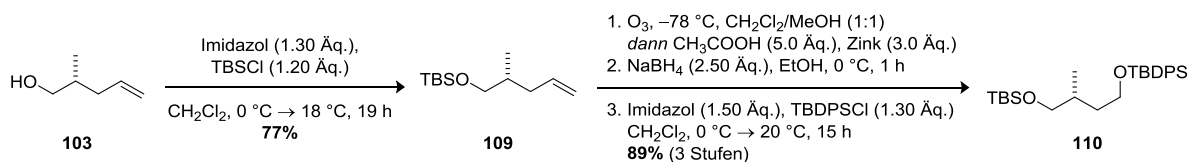
**Tabelle 6:** Reaktionsbedingungen für die Monoschutzung von **106**.

Eintrag	LM	Base [Äq.]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	107:108 <sup>a</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Imidazol [1.0]	0	24	55	2:1
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,6-Lutidin [1.0]	0	22	22	2:1
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2,6-Lutidin [1.0]	-28	24	22	2:1
4	DMF	DBU [1.0]	-50	1	4.5	7:1
5	DMF	DBU [1.0]	-50	3	45	5:1
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DBU [2.0]	-50	3	65	3:1
7	DMF	DBU [2.0]	-28	120	58	5:1

<sup>a</sup> Verhältnis aus <sup>1</sup>H-NMR bestimmt.

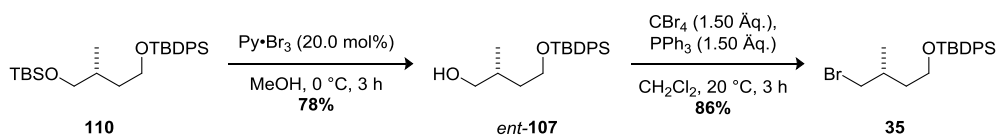
Auch die Durchführung bei tieferen Temperaturen und Variation der Base lieferten keine bessere Selektivität. *Ley* beschrieb in der Totalsynthese von Iso- und Bongkreksäure, dass die Verwendung von DBU als Base in DMF bei -50 °C eine Ausbeute von 70% der gewünschten Verbindung liefert.<sup>[85]</sup> Einträge 4 und 5 zeigen zwar, dass die weniger gehinderte Hydroxyfunktion bevorzugt geschützt wird, aber auch, dass die Selektivität nach bereits drei Stunden wieder abnimmt. Ebenso konnte unter diesen Bedingungen kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse wurde dieser Syntheseansatz nicht weiter verfolgt und ausgehend von Alkohol **103** weitere Modifizierungen durchgeführt (vgl. Abbildung 16).

Nach einer Silylschutzung konnte das Substrat **109** zunächst einer Ozonolyse unterzogen werden. Da es nicht möglich war, diese direkt mit Natriumborhydrid reaktiv aufzuarbeiten, um folglich den primären Alkohol zu generieren, wurde zuerst durch den Zusatz von Zink und Essigsäure der Aldehyd isoliert. Dieser konnte dann mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert und anschließend mit einer TBDPS-Gruppe geschützt werden (Schema 39).

**Schema 39:** Darstellung von Verbindung **110**.

Die Syntheseplanung sah im Folgenden die selektive Silylentschutzung sowie die Substitution des Alkohols zum Bromid vor. Die Entschützung konnte mit Pyridiniumperbromid<sup>[86]</sup> in drei Stunden mit einer Ausbeute von 78% durchgeführt werden. Bei der Verwendung von katalytischen Mengen PPTS (20 mol%) wurden deutlich längere Reaktionszeiten benötigt und geringere Ausbeuten erzielt (120 h, 62%). Mit der im Multigrammaßstab verfügbaren Verbindung *ent*-**107** konnte schließlich in einer

*Appel-Reaktion*<sup>[87]</sup> die Zielverbindung **35** über neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von 20% dargestellt werden (Schema 40).



**Schema 40:** Finale Transformationen zum C<sup>1</sup>-C<sup>4</sup>-Fragment **35**.

## 2.5 Verknüpfung des C<sup>1</sup>-C<sup>4</sup>-Fragments **35** mit dem C<sup>5</sup>-C<sup>25</sup>-Fragment **34**

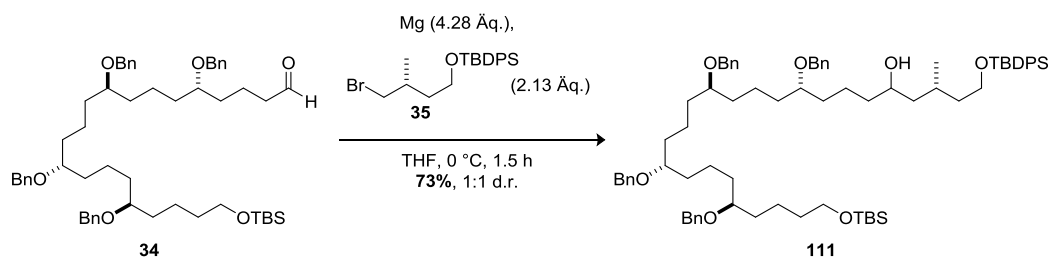
Mit dem Vorliegen der zwei Kupplungspartner **34** und **35** sollte das Schlüsselintermediat (*5R*)-**33** für den Einsatz in der geplanten borvermittelten Aldolreaktion aufgebaut werden.

Das zuvor synthetisierte Bromid **35** sollte durch eine Umpolungsreaktion zunächst in ein geeignetes Kohlenstoffnucleophil umgewandelt werden, welches an den Aldehyd **34** addiert wird. Eine gezielte asymmetrische Addition der *Grignard*-Verbindung zu erreichen, erschien bereits im Vorfeld als eine Herausforderung. Nur die Methylgruppe an Position C<sup>3</sup> könnte einen Einfluss auf die Stereoselektivität ausüben.

In der Literatur sind einige Beispiele für asymmetrische *Grignard*-Reaktionen an einfachen Substraten beschrieben. Hier kommen aus BINOL und BINOL-Derivaten generierte chirale Titankomplexe zum Einsatz<sup>[88]</sup> oder aber TADDOL, dessen Anwendung *Seebach*<sup>[87]</sup> in der enantioselektiven Addition von *Grignard*-Verbindungen an Ketone beschrieb.

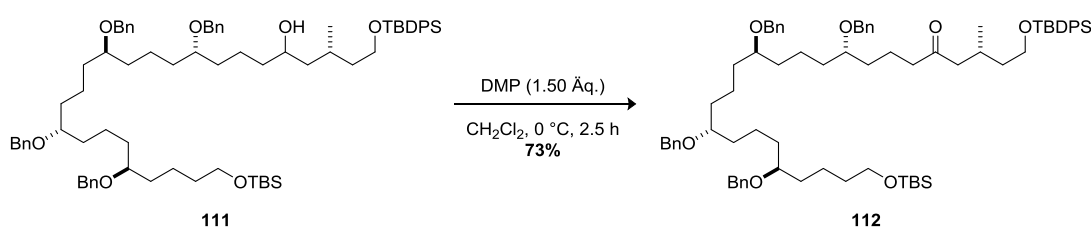
Bereits die Darstellung der Metallhalogenverbindung aus dem Bromid **35** erwies sich als schwierig. Erste Testversuche, aus dem Bromid **35** (0.23 mmol) die entsprechende *Grignard*-Verbindung in THF oder Diethylether zu generieren, schlugen fehl. Auch mit der Verwendung von Reaktionsstartern wie Iod oder Dibromethan konnte kein erfolgreicher Reaktionsstart initiiert werden. Des Weiteren wurde versucht, durch den Einsatz von <sup>n</sup>BuLi und <sup>t</sup>BuLi einen Metall-Halogen austausch einzuleiten. Dies ermöglichte die Durchführung der Testreaktionen in einem besonders kleinem Maßstab und geringerem präparativen Aufwand. Unter diesen Bedingungen konnte nach Zusatz des Aldehyds **34** jedoch keine Produktbildung beobachtet werden.

Erst mit der Verwendung von frisch über Natrium destilliertem THF und die Durchführung in einem größeren Maßstab (1.66 mmol Bromid) lieferte das Additionsprodukt in einer moderaten Ausbeute von 73%, allerdings mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 (Schema 41).



**Schema 41:** Verknüpfung der Bausteine **34** und **35**.

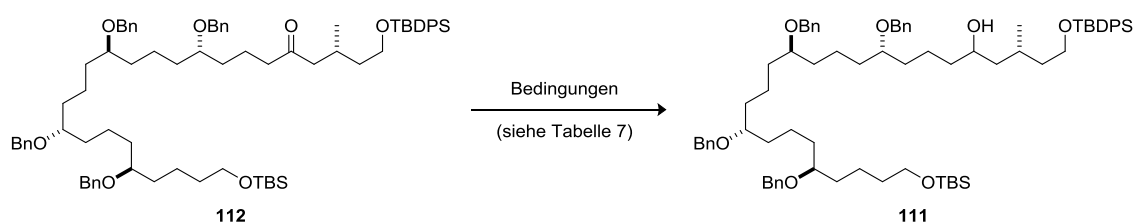
Die Durchführung der Additionsreaktion bei niedrigen Temperaturen ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) erzielte keine Verbesserung in Bezug auf die Selektivität. Im Hinblick auf die benötigten großen Substanzmengen des Bromids zur Gewährleistung einer erfolgreichen *Grignard*-Reagenzbildung, wurde der Zusatz von (*S*)-BINOL und  $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ <sup>[90]</sup> als chirale *Lewis*-Säure für die Übertragung der Stereoinformation getestet. Aber auch diese Versuche blieben erfolglos. Neben Magnesium wurde auch versucht, die entsprechenden metallorganischen Verbindungen aus Zink und Indium<sup>[91]</sup> darzustellen, um über eine *Barbier*-Reaktion und dem Zusatz von chiralen Liganden wie z. B. (*1S,2R*)-2-Amino-1,2-diphenylethanol<sup>[92]</sup> eine asymmetrische Addition zu erzielen. Da aber bereits ohne den Zusatz der chiralen Additive keine Produktbildung beobachtet werden konnte, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt. Um dennoch einen Zugang zur diastereomeren angereicherten Verbindung **111** zu ermöglichen, wurde der sekundäre Alkohol zunächst mit *Dess-Martin*-Periodinan zum  $\beta$ -Methylketon **112** oxidiert (Schema 42), welcher im Anschluss wieder zum Alkohol **111** reduziert werden sollte (Tabelle 7).



**Schema 42:** Oxidation von **111** mit *Dess-Martin*-Periodinan.

Während mit dem sterisch anspruchsvollen Reduktionsmittel L-Selektrid<sup>®</sup> keine Selektivität erzielt werden konnte, zeigte sich unter *Corey-Bakshi-Shibata*-Bedingungen<sup>[93]</sup> eine leichte Tendenz (Einträge 1-2). Um einen mismatch-Fall ausschließen zu können, wurden beide Enantiomere des Katalysators eingesetzt. Es wurde ein vergleichbares aber entgegengesetztes Ergebnis erzielt. Unter dem Einsatz von (+)-Ipc<sub>2</sub>BCl als Reduktionsmittel<sup>[94]</sup> konnte lediglich die Abspaltung der Silylschutzgruppe an C<sup>25</sup> beobachtet werden.

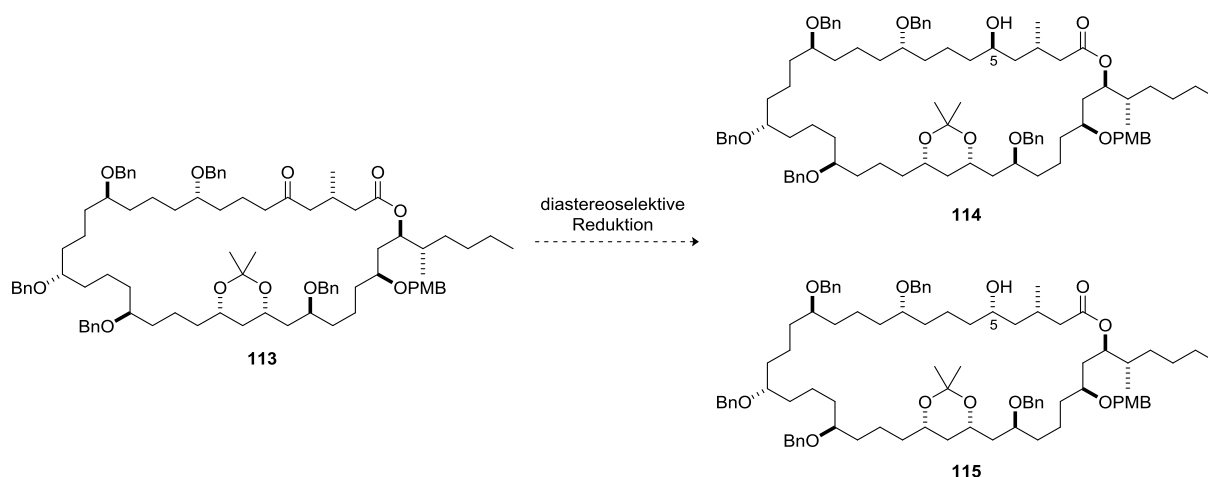
**Tabelle 7:** Studien zur Reduktion des  $\beta$ -Methylketons **112**.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute [%]	d.r.
1	L-Selektrid <sup>®</sup> (2.0 Äq.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1 h	86	1:1
2	BH <sub>3</sub> -DMS (2.0 Äq.), ( <i>R</i> )-CBS (0.25 Äq.) $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , Toluol, 15 h	49	1:1.2
3	BH <sub>3</sub> -DMS (2.0 Äq.), ( <i>S</i> )-CBS (0.25 Äq.) $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , Toluol, 3 h	56	1.2:1
4	(+)-Ipc <sub>2</sub> BCl (2.0 Äq.), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , THF, 19 h	— <sup>a</sup>	—

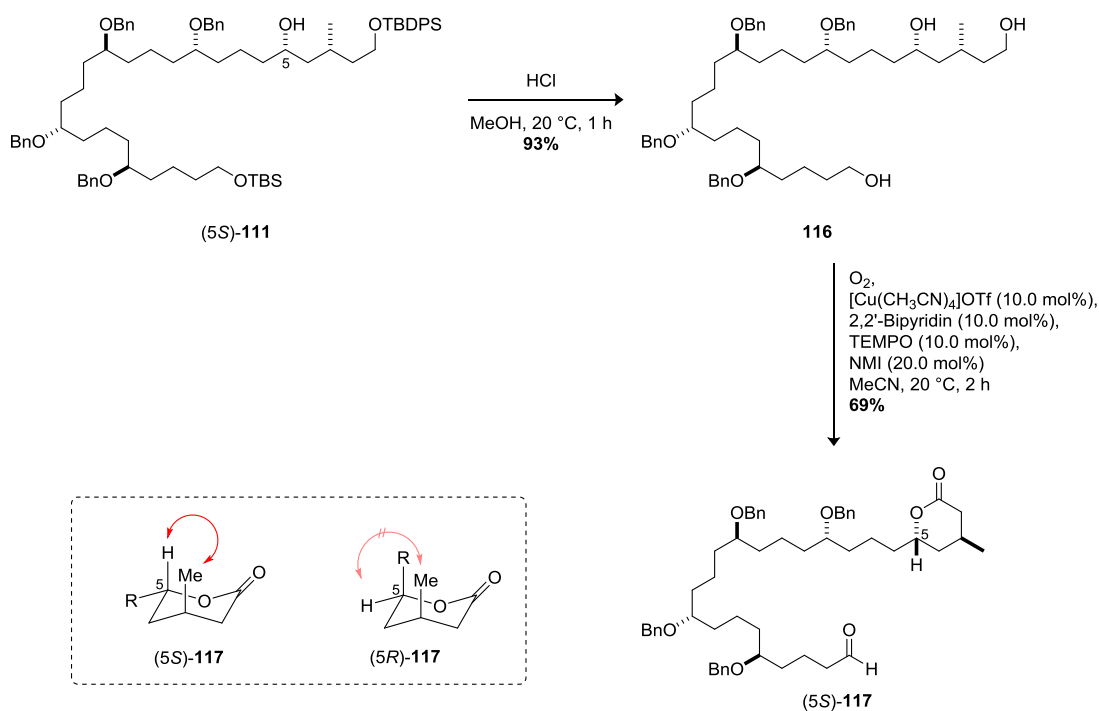
<sup>a</sup> Abspaltung der TBS-Schutzgruppe.

Weitere Untersuchungen zur asymmetrischen Reduktion erschienen aufgrund der zu geringen strukturellen Unterschiede der Ketosubstituenten aussichtslos. Auch ist nach der Makrolactonisierung keine bessere Selektivität in der Reduktion des Ketons zu erwarten, da die Flexibilität des Moleküls nur geringfügig eingeschränkt wird und keine größeren strukturellen Manipulationen durchzuführen sind (Schema 43). Ebenfalls würde sich die Aufklärung der absoluten Konfiguration an C<sup>5</sup> am Ende der Synthese als schwierig erweisen.



**Schema 43:** Diastereoselektive Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons nach der Makrolactonisierung; Problem der Aufklärung der absoluten Konfiguration.

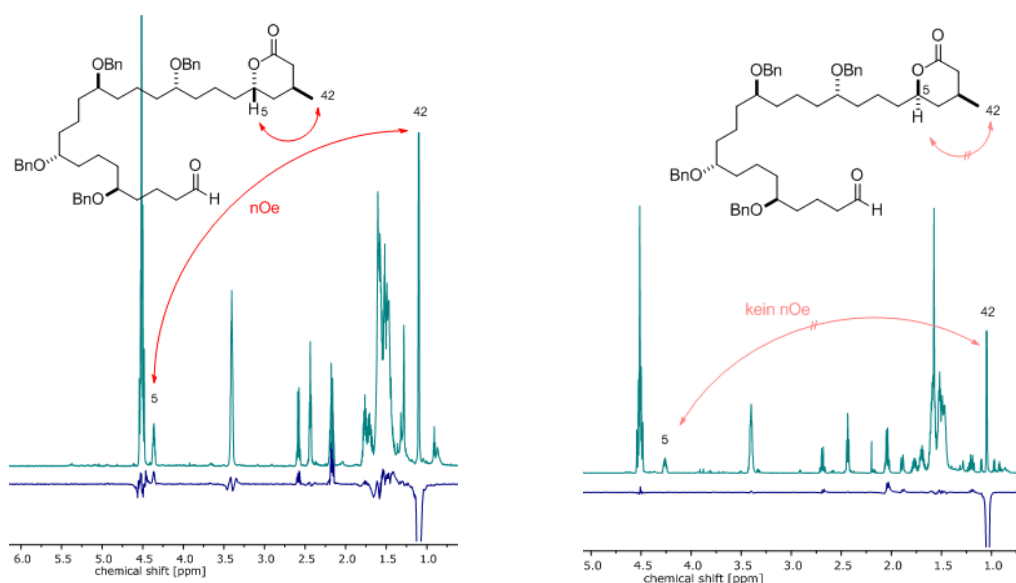
Angesichts der ungeklärten Konfiguration an C<sup>5</sup> im Naturstoff, ist durch die unselektive Variante der Zugang zu zwei Diastereomeren gesichert. Daher wurden die Diastereomere mittels HPLC getrennt und folglich die absolute Konfiguration an C<sup>5</sup> bestimmt.



**Schema 44:** Entschützung und Oxidation von (5S)-111 zum Lacton (5S)-117.

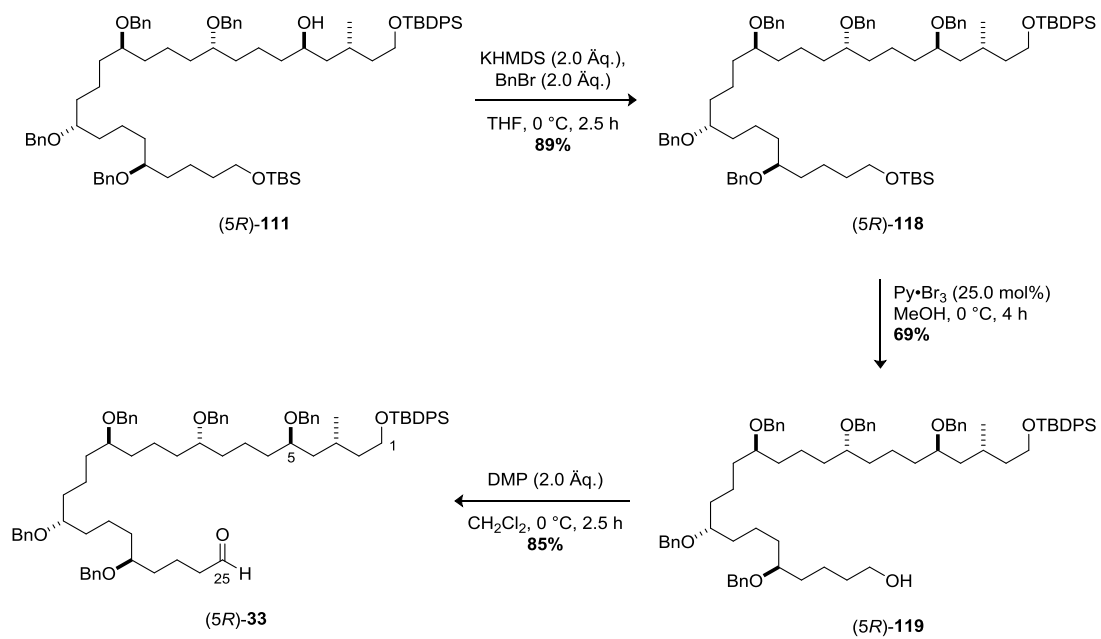
Wie *Stahl* in seinen Arbeiten zur aeroben Oxidation zeigen konnte, ist eine Oxidation von 1,5- und 1,6-Diolen zu den entsprechenden Lactonen möglich<sup>[95]</sup> und erwies sich in diesem Falle als besonders nützlich. Nach Silylentschützung unter sauren Bedingungen konnte das Triol **116** erhalten werden, welches die benötigte 1,5-Dioleinheit aufweist. Die Oxidation unter den aeroben Bedingungen lieferte schließlich das Lacton (*5S*)-**117** in 69% Ausbeute (Schema 44).

Die Konfigurationsanalyse erfolgte anhand von eindimensionalen GOESY-Messungen. Darüber hinaus konnte für das Diastereomer (*5S*)-**117** ein nOe zwischen dem Proton an C<sup>5</sup> und der Protonen der Methylgruppe C<sup>42</sup> nachgewiesen werden, wohingegen dies im Epimer (*5R*)-**117** in dem das Proton an C<sup>5</sup> in äquatorialer Position vorliegt, nicht zu sehen ist (Abbildung 17). Damit konnte die absolute Konfiguration an C<sup>5</sup> zweifelsfrei bestimmt werden.



**Abbildung 17:** Ausschnitt aus dem GOESY-Spektrum der Diastereomere (*5S*)-**119** und (*5R*)-**119** und Kennzeichnung des nOe's.

Nach der erfolgreichen Trennung der Diastereomere wurde der sekundäre Alkohol (*5R*)-**111**, entsprechend der Schutzgruppenstrategie benzylgeschützt und die TBS-Schutzgruppe selektiv gegenüber der TBDPS-Gruppe innerhalb von vier Stunden mit einer Ausbeute von 69% entfernt. Die Reaktionstemperatur von 0 °C ist exakt einzuhalten, da sonst ebenfalls eine Spaltung der TBDPS-Schutzgruppe auftritt. Die Oxidation des primären Alkohols mit *Dess-Martin*-Periodinan zum Aldehyd (*5R*)-**33** schloss die Synthese des C<sup>1</sup>-C<sup>25</sup>-Fragments erfolgreich ab (Schema 45).



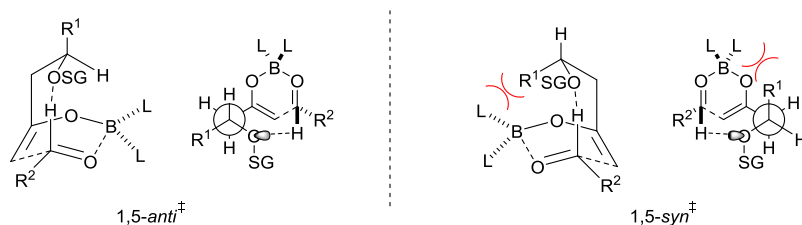
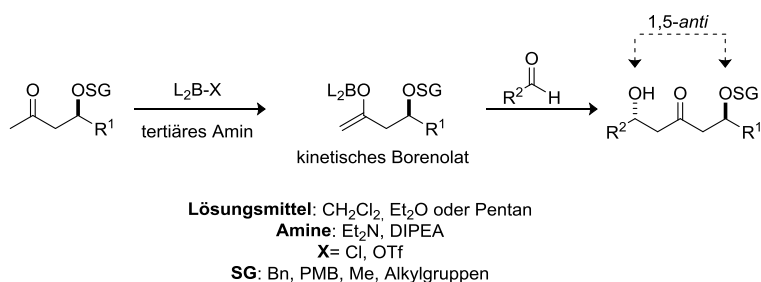
**Schema 45:** Abschließende Transformationen zum C<sup>1</sup>-C<sup>25</sup>-Baustein (5R)-33.

## 2.6 Verknüpfung der Fragmente 33 und 39

### 2.6.1 Studien zur Aldolreaktion

Ende der 90er Jahre berichteten *Paterson*<sup>[96]</sup> und *Evans*<sup>[97]</sup> über eine Stereinduktion, die in der Reaktion von  $\beta$ -Alkoxyethylketonen mit Aldehyden zum 1,5-*anti*-Aldolprodukt in der Abwesenheit von chiralen Liganden oder Auxiliaren sehr hohe Diastereoselektivitäten lieferte. Die erhaltenen  $\beta$ -Hydroxyketone können kontrolliert reduziert werden und somit einen effizienten Zugang zu langkettigen 1,3-Polyolen ermöglichen. Dieses *Evans-Paterson*-Protokoll wurde schon in zahlreichen Totalsynthesen von Polyketiden wie z.B. Spongistatin 1<sup>[98]</sup> und Dolabelid D<sup>[99]</sup> erfolgreich angewendet. Auch in der Synthese von Caylobolid A soll es seine Anwendung zum Aufbau der C<sup>25</sup>-C<sup>29</sup>-Triade finden.

Bei diesen Reaktionen entsteht das weniger substituierte Borenolat nach der Umsetzung des Methylketons mit Bortriflaten oder Dialkylchlorboranen, gefolgt von der Zugabe eines tertiärenamins (Triethylamin oder Diisopropylethylamin) in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Diethylether oder Pentan (Schema 46).

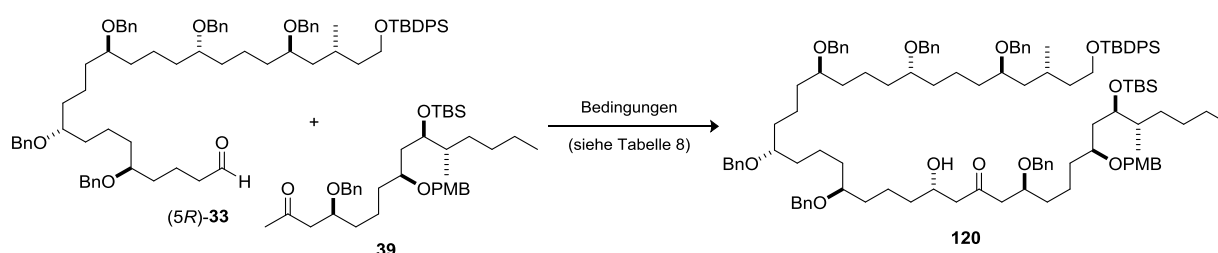


**Schema 46:** *Evans-Paterson*-Protokoll und die diastereomeren 1,5-*anti* und 1,5-*syn* Übergangszustände.

*Goodman* zeigte in seinen Berechnungen, dass die Reaktion über einen bootartigen Übergangszustand, in dem eine stabilisierende Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Alkoxysauerstoff und dem Aldehydproton besteht, verläuft. Diese Wechselwirkung veranlasst die bevorzugte Bildung des 1,5-*anti*-Produktes, indem sie die sterische Wechselwirkung zwischen der  $\beta$ -Alkoxygruppe und einer der Liganden des Bors minimiert.<sup>[100]</sup> Bei Silylethern wird diese Präferenz für die interne Wasserstoffbindung aufgrund der Größe der Schutzgruppe und des elektronenarmen Sauerstoffatoms, das die Elektronendichte in das benachbarte Siliziumatom schiebt, nicht beobachtet. Besonders hohe Selektivitäten werden demnach bei der Verwendung von Benzyl-, Benzylidenacetal- und Tetrahydropyranschutzgruppen erzielt. Hingegen liefern Silyloxygruppen nur eine sehr geringe oder gar keine Selektivität.

In Tabelle 8 ist ein Auszug aus den Untersuchungen zur borvermittelten 1,5-*anti*-selektiven Aldolreaktion zwischen (5*R*)-**33** und **39** aufgeführt.

**Tabelle 8:** Ausgewählte Ergebnisse zur borvermittelten Aldolreaktion.



Eintrag	Bedingungen
1	<b>39</b> (5.0 Äq.), Stammlösung: Et <sub>3</sub> N (37.0 Äq.), (°Hex) <sub>2</sub> BCl (10.0 Äq.), Et <sub>2</sub> O, 0 °C, 1 h, dann (5 <i>R</i> )- <b>33</b> (1.0 Äq.), -78 °C → 20 °C, 48 h → <b>kein Umsatz</b>
2	<b>39</b> (1.25 Äq.), (°Hex) <sub>2</sub> BCl (2.50 Äq.), Et <sub>2</sub> O, -30 °C, 15 min dann Et <sub>3</sub> N (2.70 Äq.), Et <sub>2</sub> O, -30 °C, 30 min dann (5 <i>R</i> )- <b>33</b> (1.0 Äq.), -78 °C → 20 °C, 24 h → <b>kein Umsatz</b>
3	<b>39</b> (1.0 Äq.), Et <sub>3</sub> N (2.50 Äq.), Et <sub>2</sub> O, 0 °C, 15 min dann (°Hex) <sub>2</sub> BCl (2.0 Äq.), Et <sub>2</sub> O, 0 °C, 1 h dann (5 <i>R</i> )- <b>33</b> (4.0 Äq.), -78 °C → 20 °C, 24 h → <b>kein Umsatz</b>
4	<b>39</b> (1.25 Äq.), (°Hex) <sub>2</sub> BOTf (2.50 Äq.), Et <sub>3</sub> N (2.70 Äq.), Et <sub>2</sub> O, -78 °C → 0 °C, 2 h dann (5 <i>R</i> )- <b>33</b> (1.0 Äq.), -78 °C, 1 h → <b>Zersetzung</b>
5	<b>39</b> (1.0 Äq.), (°Hex) <sub>2</sub> BCl (2.50 Äq.), Et <sub>3</sub> N (2.50 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C → 0 °C, 2 h dann (5 <i>R</i> )- <b>33</b> (4.0 Äq.), -78 °C, 18 h → <b>kein Umsatz</b>
6	<b>39</b> (1.0 Äq.), (°Hex) <sub>2</sub> BCl (2.50 Äq.), DIPEA (2.50 Äq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C → 0 °C, 2 h dann (5 <i>R</i> )- <b>33</b> (4.0 Äq.), -78 °C, 18 h → <b>kein Umsatz</b>

Die Versuche mit (°Hex)<sub>2</sub>BCl wurden sowohl mit dem kommerziell erhältlichen Reagenz als auch mit frisch hergestelltem Reagenz durchgeführt; (°Hex)<sub>2</sub>BOTf wurde frisch hergestellt.

Erste Studien wurden mit der Verwendung einer Stammlösung aus Triethylamin und (°Hex)<sub>2</sub>BCl durchgeführt. Die Zugabe der Stammlösung zum Methylketon **39** bei 0 °C führte zur Bildung eines weißen Niederschlags. Nach einer Stunde erfolgte dann die Zugabe des Aldehyds (5*R*)-**33** bei -78 °C.

Bei dieser Art von Reaktion wurde ein signifikanter Temperatureinfluss festgestellt. Die Diastereoselektivität sinkt deutlich, wenn die Temperatur erhöht wird.<sup>[101]</sup>

In diesem Fall konnte bei tiefen Temperaturen (-78 °C) jedoch kein Umsatz der beiden Reaktionspartner verzeichnet werden, weshalb die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgewärmt wurde. Allerdings konnte auch nach 48 Stunden keine Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 1). In diesem Fall wurde das Methylketon in einem fünffachen Überschuss eingesetzt. Aber auch wenn der Aldehyd in Bezug auf das Keton im Überschuss eingesetzt wurde, konnte keine Reaktion



detektiert werden (Eintrag 3). Ebenfalls waren die getrennte Zugabe der Base und des Borans, sowie die Variation der Zugabereihenfolge der Reagenzien nicht ausschlaggebend für eine erfolgreich ablaufende Reaktion (Einträge 2-3). Die Enolatbildung wurde bei unterschiedlichen Temperaturen ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durchgeführt. Stets bildete sich der weiße Niederschlag innerhalb kürzester Zeit, was auf eine erfolgreiche Deprotonierung durch Bildung des Triethylamin-Hydrochlorids hindeutete. Alle Versuche mit  $(^{\text{c}}\text{Hex})_2\text{BCl}$  wurden mit einer kommerziell erworbenen Lösung in  $^{\text{n}}\text{Hexan}$ , sowie mit einer frisch hergestellten Lösung in Diethylether<sup>[102]</sup> durchgeführt. Allerdings konnte in keinem Fall ein positives Ergebnis erzielt werden. Durch den Wechsel zu frisch hergestelltem  $(^{\text{c}}\text{Hex})_2\text{BOTf}$ <sup>[103]</sup> konnte nur die Zersetzung der Startmaterialien beobachtet werden, weshalb Studien mit diesem Borreagenz nicht weiter verfolgt wurden (Eintrag 4). Diethylether ist in der Literatur das Lösungsmittel der Wahl. Es gibt aber auch Beispiele für die Reaktion in Dichlormethan.<sup>[104]</sup> Hier werden zwar geringere Selektivitäten vorausgesagt, dennoch sollte überprüft werden, ob das Lösungsmittel einen Einfluss auf die Produktbildung ausübt. Auch diese Änderung erzielte keinen Umsatz (Eintrag 5).

Ein vorheriges Trocknen der beiden Kupplungspartner über Calciumhydrid, um einen möglichen Feuchtigkeitseinschluss in den Substraten auszuschließen, führte zu keiner Produktbildung. Weiterhin wurde der Einsatz von Diisopropylethylamin als Base getestet (Eintrag 6).

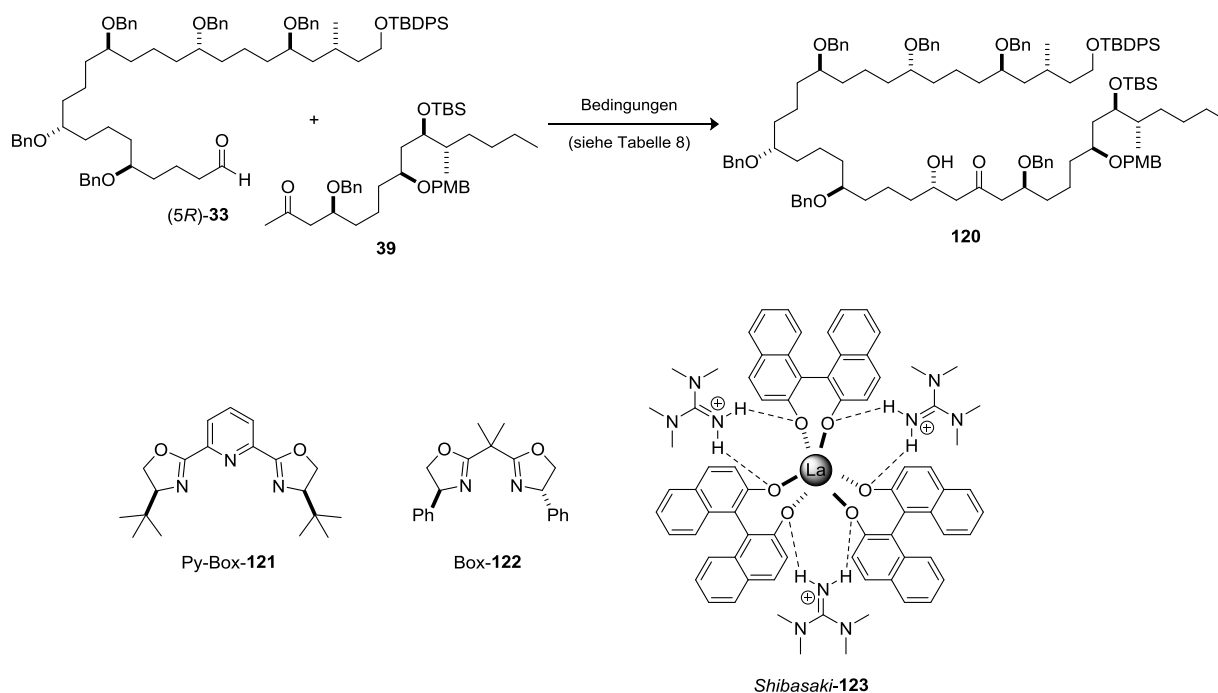
Da alle Versuche, das 1,5-*anti*-Aldolprodukt **120** über eine borvermittelte Aldolreaktion darzustellen, erfolglos blieben, wurde im Folgenden versucht, das entsprechende Enolat von Methylketon **39** als Silylenolether abzufangen, um diese Bildung zweifelsfrei detektieren zu können. Innerhalb von fünf Minuten konnte nach Zusatz von Triethylamin und TMSOTf vollständiger Umsatz zum deutlich unpolaren Produkt beobachtet werden. Die Reaktion wurde kurz nach der Zugabe der Reagenzien durch Wasserzusatz beendet. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung der instabilen Verbindung gelang jedoch nicht. Der isolierte Silylenolether wurde im Anschluss mit dem Aldehyd (5*R*)-**33** versetzt und durch die Zugabe der Lewis-Säure  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  bildete sich schließlich das *Mukaiyama*-Aldolprodukt in 78% Ausbeute innerhalb einer Stunde (Tabelle 9, Eintrag 1). Wie erwartet, bildete sich ein Diastereomerenverhältnis von 1:1.

Unter dem Gesichtspunkt, dass unter diesen Bedingungen eine erfolgreiche Verknüpfung der beiden Hauptfragmente möglich ist, sollte durch den Zusatz chiraler Liganden die Auswirkung auf die Selektivität untersucht werden.

Zahlreiche Beispiele für asymmetrische *Mukaiyama*-Aldoladditionen sind in der Literatur beschrieben<sup>[105],[106]</sup> und diese finden auch Anwendung in der Totalsynthese.<sup>[107]</sup> Neben BINOL-Liganden werden auf Box- und Pybox-Liganden basierende Systeme verwendet.

Um auch in diesem Fall eine Selektivität zu erreichen, wurden unterschiedliche Metallkatalysatoren mit chiralen Liganden eingesetzt. Eine von *Mlynarski* veröffentlichte Methode, die auf Zink basierende chirale Lewis-Säuren (generiert aus  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  und **121**) in wässrigen Lösungsmitteln verwendet, erzielt sogar mit aliphatischen Aldehyden und TMS-Enolethern gute Selektivitäten und Ausbeuten.<sup>[108]</sup> Allerdings lieferten diese Bedingungen für die Verknüpfung der hier verwendeten Substrate keinen Umsatz (Eintrag 2). Weder der Austausch zum Box-Liganden **122**, der mit dem Kupfersalz  $\text{Cu}(\text{OTf})$  bessere Ergebnisse erzielen soll<sup>[109]</sup>, noch die Verwendung von BINOL-Liganden mit  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ <sup>[110]</sup> oder der *Shibasaki*-Katalysator **123**<sup>[111]</sup> zeigten überhaupt Umsatz (Einträge 3-5).

Tabelle 9: Studien zur Mukaiyama-Aldolreaktion.



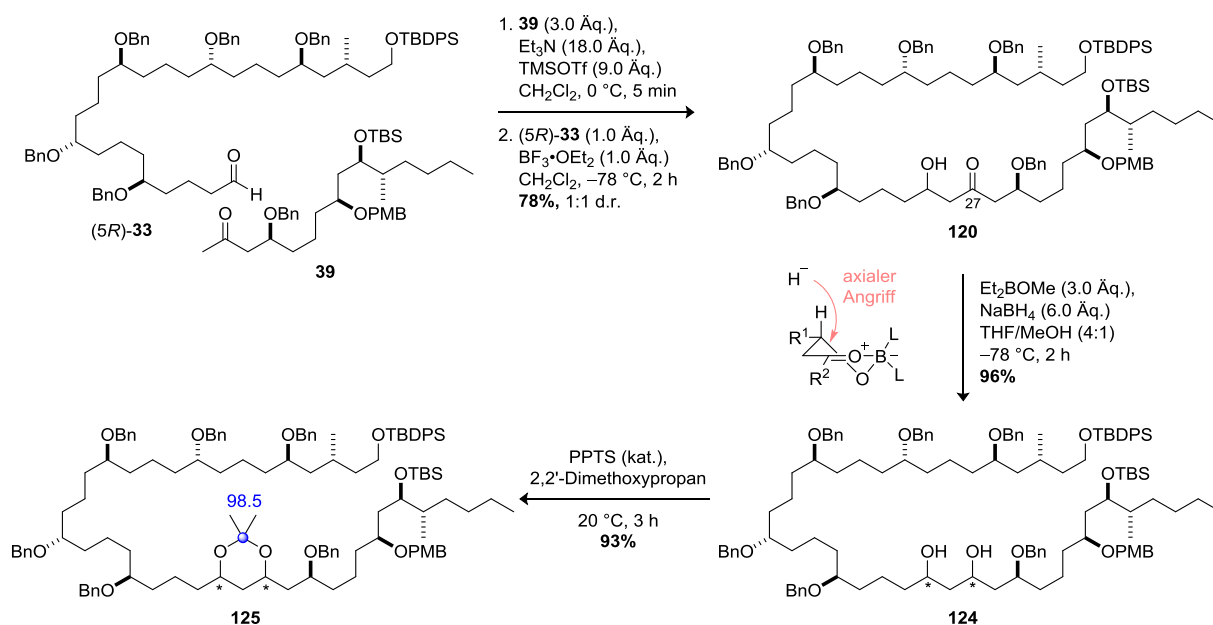
Eintrag	Bedingungen
1	<p><b>39</b> (3.0 Äq.), Et<sub>3</sub>N (18.0 Äq.), TMSOTf (9.0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 5 min  dann (5R)-<b>33</b> (1.0 Äq.), BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 1 h → <b>78%</b>, <b>1:1 d.r.</b></p>
2	<p><b>39</b> (4.0 Äq.), Et<sub>3</sub>N (36.0 Äq.), TMSOTf (12.0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 5 min;  <b>121</b> (0.25 Äq.), Zn(OTf)<sub>2</sub> (0.20 Äq.), THF/EtOH/H<sub>2</sub>O (5:5:1)  dann Silylenolether, (5R)-<b>33</b> (1.0 Äq.), -25 °C → 18 °C, 24 h → <b>kein Umsatz</b></p>
3	<p><b>39</b> (4.0 Äq.), Et<sub>3</sub>N (36.0 Äq.), TMSOTf (12.0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 5 min;  Silylenolether, (5R)-<b>33</b> (1.0 Äq.), <b>122</b> (0.25 Äq.), Cu(OTf) (0.20 Äq.)  EtOH/H<sub>2</sub>O (9:1), -25 °C → 18 °C, 72 h → <b>kein Umsatz</b></p>
4	<p><b>39</b> (5.0 Äq.), Et<sub>3</sub>N (30.0 Äq.), TMSOTf (9.0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 5 min;  (S)-BINOL (0.20 Äq.), Ti(OiPr)<sub>4</sub> (0.20 Äq.), Et<sub>2</sub>O, 40 °C, 1 h,  dann Silylenolether, (5R)-<b>33</b>, -78 °C → 20 °C, 48 h → <b>kein Umsatz</b></p>
5	<p>KO<sup>t</sup>Bu (8.0 Äq.), H<sub>2</sub>O (16.0 Äq.), THF dann <b>123</b> (8.0 Äq.), Lil (0.24 Äq.), THF -20 °C  dann <b>39</b> (5.0 Äq.), 20 min dann (5R)-<b>33</b> (1.0 Äq.), -20 °C → 20 °C, 48 h → <b>kein Umsatz</b></p>

Das Diastereomenverhältnis der Reaktion wurde aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt. Die Flexibilität der 40-gliedrigen Kette erlaubte keine Trennung der resultierenden Diastereomere mittels HPLC. Aus diesem Grund wurden die abschließenden Reaktionen mit dem Gemisch der Diastereomere durchgeführt, um die finalen Operationen zum Zielmolekül zu testen.

## 2.7 Finale Synthesestufen

### 2.7.1 Schutzgruppenoperationen, Oxidationssequenzen und Makrolactonisierung

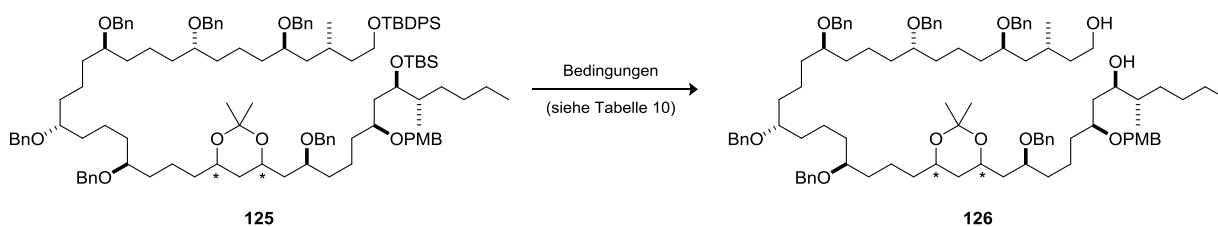
Die erfolgreiche Darstellung des  $\beta$ -Hydroxyketons **120** über die unselektive *Mukaiyama*-Variante eröffnete den Weg für die abschließenden Transformationen zur Fertigstellung der Synthese. Die Einführung der Hydroxyfunktionalität an C<sup>27</sup> sollte durch eine chelatkontrollierte 1,3-*syn*-Reduktion durch Übertragung der Stereoinformation von C<sup>25</sup> auf die Ketofunktionalität an C<sup>27</sup> erfolgen. Die von *Narasaka*<sup>[112]</sup> entwickelte und etablierte Methode liefert durch die Komplexbildung des Substrats mit dem Additiv Et<sub>2</sub>BOMe und anschließender intermolekularer Hydridübertragung vom Natriumborhydrid ausschließlich das C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup>-*syn*-konfigurierte Diol **124**. Dies wurde durch die Anwendung der Methode nach *Rychnovski*<sup>[48]</sup> bestätigt. Die Umsetzung des Diols mit 2,2'-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat ergab das Acetonid **125** in 93% Ausbeute. Die charakteristische Verschiebung des <sup>13</sup>C-NMR-Signals des quartären Kohlenstoffatoms des Acetonids bei 98.5 ppm belegt die erwartete *syn*-Konfiguration (Schema 47).



**Schema 47:** *Syn*-selektive Reduktion und Bestätigung der Konfiguration durch die *Rychnovski*-Methode;

\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

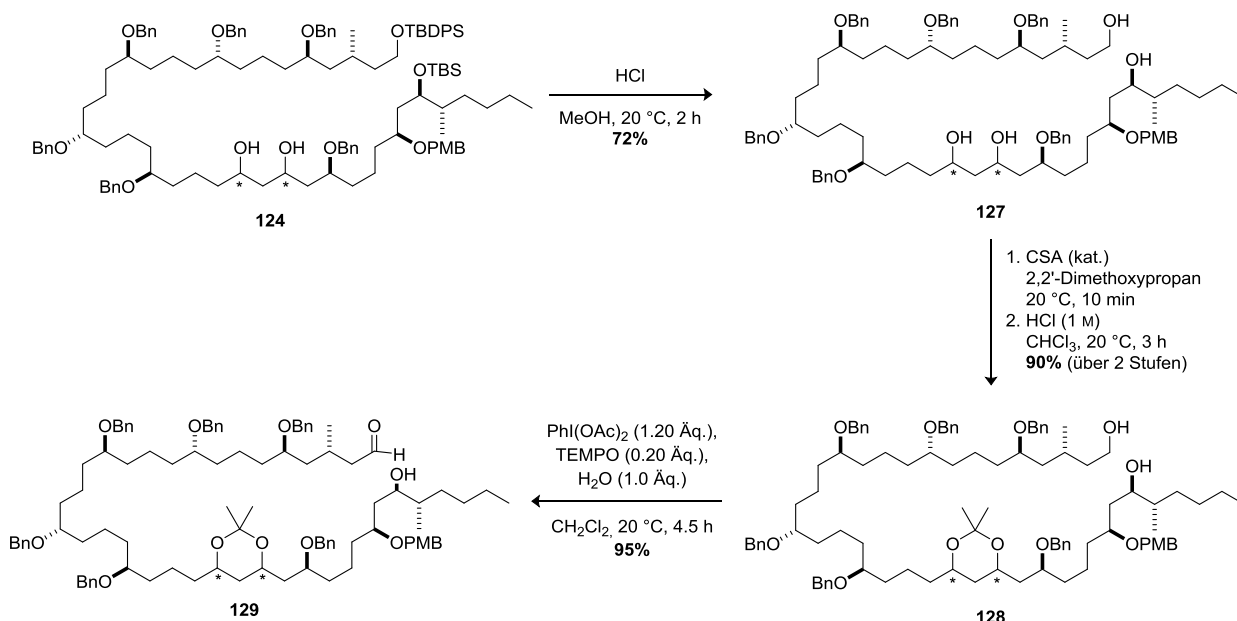
Die darauffolgende Silylentschützung gestaltete sich zunächst als schwierig. Um eine zeitgleiche Acetonidspaltung zu umgehen, wurde versucht, basische Bedingungen zu nutzen. Mit TBAF konnte zwar bereits nach drei Stunden vollständiger Umsatz verzeichnet werden, allerdings keine Produktbildung beobachtet werden. Bei dem Entschützungsversuch mit HF-Pyridinkomplex konnte in der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Untersuchung Signale für eine terminale Doppelbindung nachgewiesen werden, die auf eine Eliminierung der Hydroxygruppe an C<sup>1</sup> hindeuten. Unter sauren Bedingungen (HCl, HF) zeigten sich wie erwartet, zum einen die Spaltung der Silylether und zum anderen die Acetonidentschützung.

**Tabelle 10:** Getestete Reaktionsbedingungen zur globalen Silylentschützung von **125**.

Eintrag	Bedingungen	Beobachtung
1	TBAF (4.0 Äq.), THF, 0 °C, 3 h	Vollständiger Umsatz aber komplexe Mischung
2	HF-Pyridinkomplex, Pyridin, THF (4:2:1), 0 °C, 1 h	Eliminierung (Signale für terminale Doppelbindung im <sup>1</sup> H-NMR)
3	HCl (aq. 37%), MeOH, RT, 1 h	Spaltung der Silylether und des Acetonids
4	HF (aq. 37%), MeCN, RT, 3.5 h	Spaltung der Silylether und des Acetonids

\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

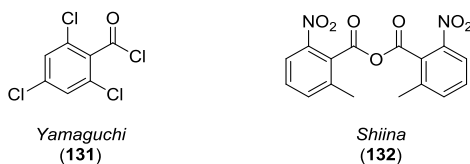
Da die Entschützung in wässriger Salzsäure deutlich kürzere Reaktionszeiten aufwies, wurden diese Bedingungen auf das Substrat **124** übertragen. Nach zwei Stunden konnte das Tetraol **127** in 72% Ausbeute isoliert werden. Im Anschluss daran konnte das Acetonid zur Schützung der 1,3-Dioleinheit eingeführt werden. Nach bereits zehn Minuten konnte ein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Parallel zum 1,3-Acetonid bildete sich auch das gemischte Acetal an der primären Hydroxyfunktion. Durch den Zusatz von Salzsäure konnte dies selektiv gespalten und folglich das gewünschte Produkt **128** in 90% erhalten werden (Schema 48). Die Oxidation des Alkohols **128** zum Aldehyd **129** mit einer Kombination aus TEMPO und Diacetoxyiodbenzol erfolgte in sehr guter Ausbeute von 95%.<sup>[113]</sup>

**Schema 48:** Globale Silylentschützung und Einführung des 1,3-Acetonids;

\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

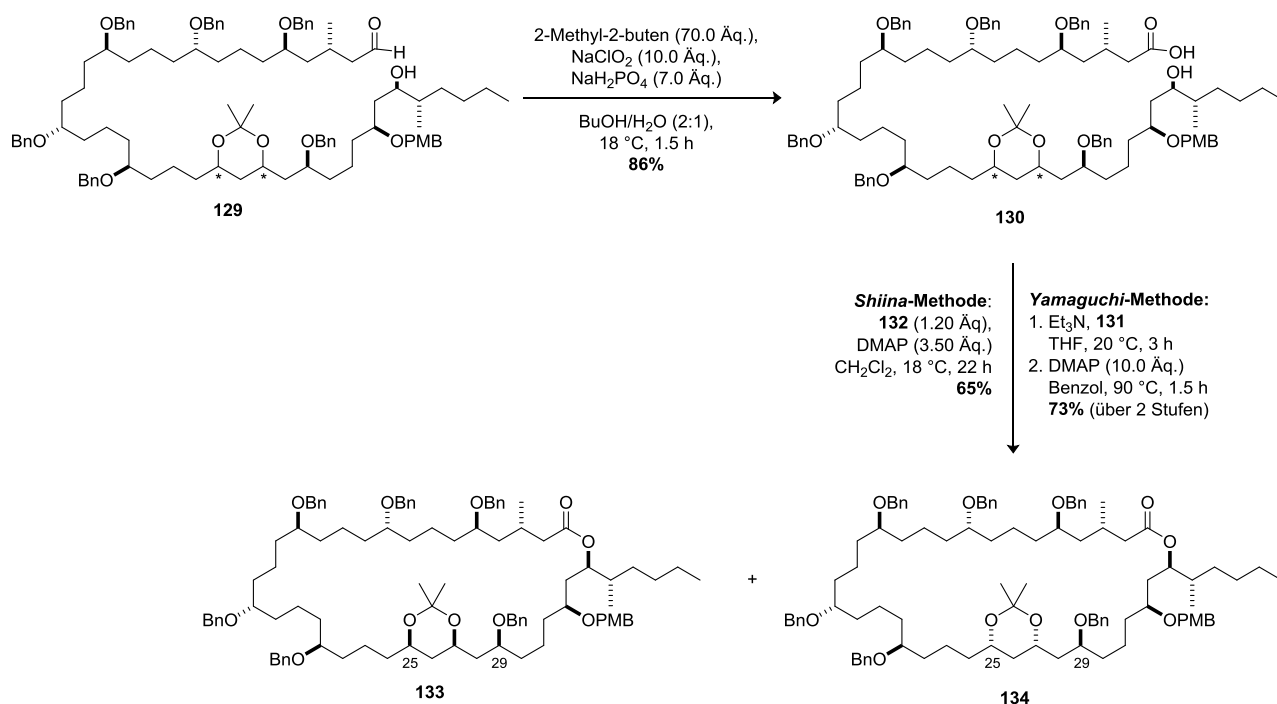
Die Weiteroxidation zur Carbonsäure wurde unter *Pinnick*-Bedingungen<sup>[114]</sup> durchgeführt und lieferte schließlich den Makrolactonisierungsvorläufer **130** in 86% (Schema 49).

Für die folgende Makrolactonisierung sind unterschiedliche Protokolle möglich. Glücklicherweise konnte unter Verwendung des *Yamaguchi*-Reagenzes (**131**; 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid)<sup>[115]</sup> und DMAP direkt im ersten Versuch das Makrolacton geschlossen werden.



**Abbildung 18:** Strukturen der verwendeten Makrolactonisierungsreagenzien.

Auch das *Shiina*-Reagenz (**132**; 2-Methyl-4-benzoesäureanhydrid)<sup>[116]</sup> lieferte die Zielverbindung, jedoch in leicht verminderter Ausbeute von 65%.



**Schema 49:** Makrolactonisierung der *seco*-Säure **130**;

\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

Aufgrund der Schließung des 36-gliedrigen Ringes wurde die Flexibilität des Moleküls soweit eingeschränkt, dass nun eine chromatographische Trennung der beiden Diastereomere an diesem Punkt der Synthese möglich war. Damit war sowohl die *all-syn* (in **133**) als auch die *syn-anti*-Triade (in **134**) an C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup>-C<sup>29</sup> zugänglich.

Auf gleichem Wege konnten ebenso die Makrolactone **135** und **136** aus dem C<sup>5</sup>-Epimer (5*S*)-**33** hergestellt werden.

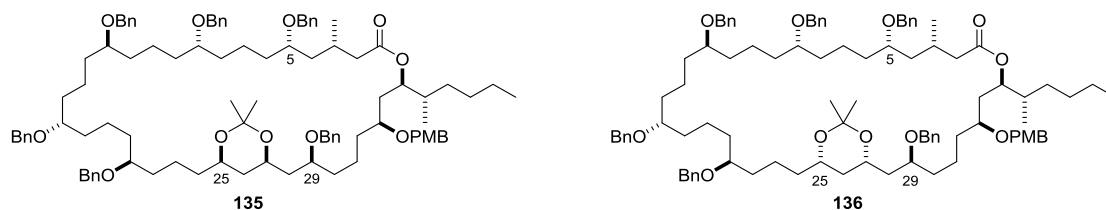
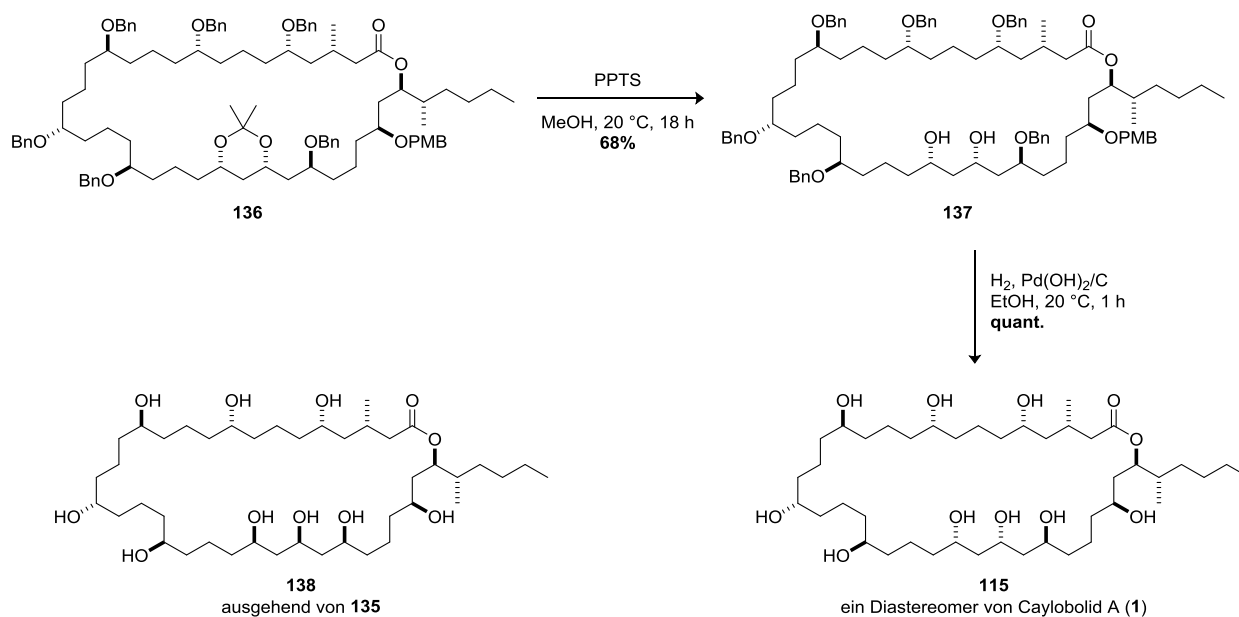


Abbildung 19: Makrolactone **135** und **136** synthetisiert ausgehend von (5S)-**33**.

### 2.7.2 Globale Entschützung und Charakterisierung der Diastereomere von Caylobolid A (1)

Mit den Makrolactonen **135** und **136** in Händen, konnte die Entschützung vollzogen werden. Zunächst wurde mit PPTS das Acetonid gespalten. Durch den Umsatz mit dem *Pearlman*-Katalysator ( $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ) unter einer Wasserstoffatmosphäre konnte bereits nach einer Stunde die Zielverbindung erhalten werden (Schema 50).

Der Einsatz von Palladium auf Aktivkohle ermöglichte die globale Entschützung des Makrolactons **136** in lediglich einem Schritt. Unter den leicht sauren Bedingungen wurde auch das Acetonid gespalten. Allerdings konnte unter diesen Bedingungen die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet werden, was die Reinigung der sehr polaren Zielverbindung erschwerte.



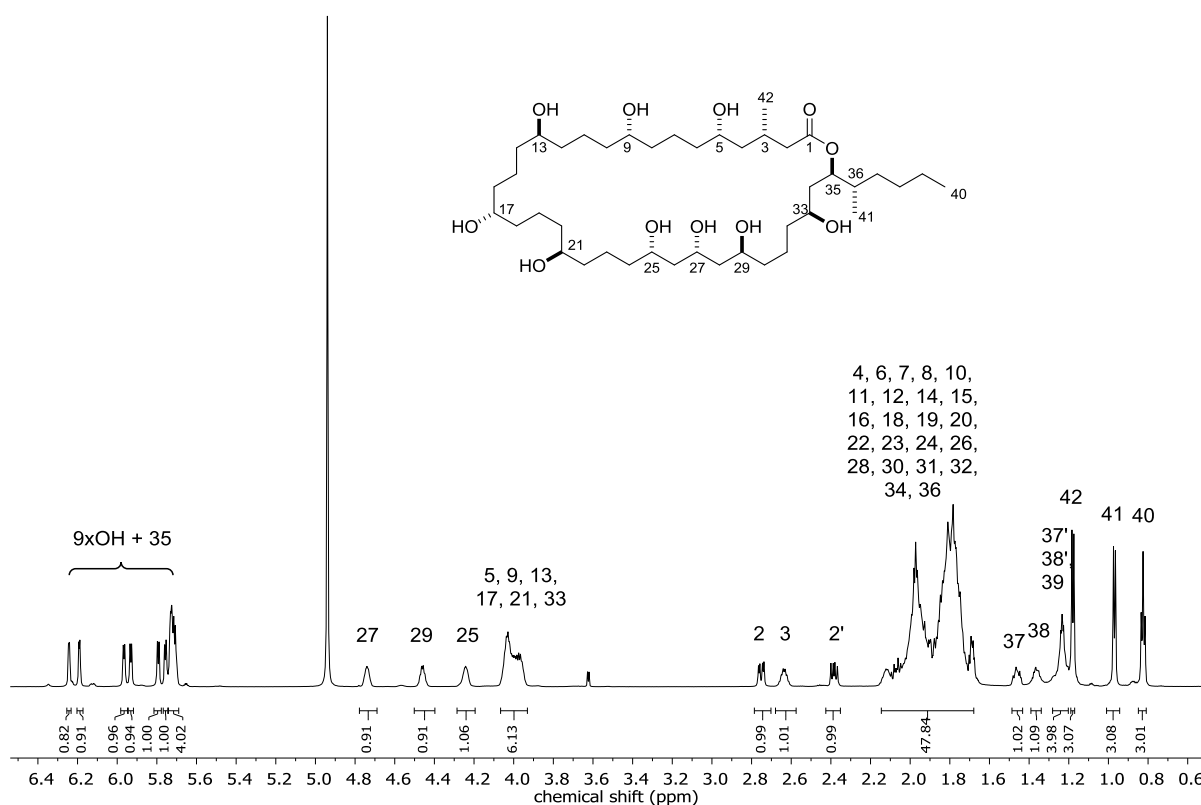
Schema 50: Globale Entschützung von **136** zu **115**, auf gleichem Wege wurde **138** aus **135** dargestellt.

Der Vorteil in der Verwendung von hydrogenolytisch spaltbaren Schutzgruppen liegt bei der Verwendung von  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  in der einfachen Aufarbeitung der Reaktion. Die extrem polare Zielverbindung konnte schließlich nach einer Filtration über Watte und dem Entfernen des Lösungsmittels in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

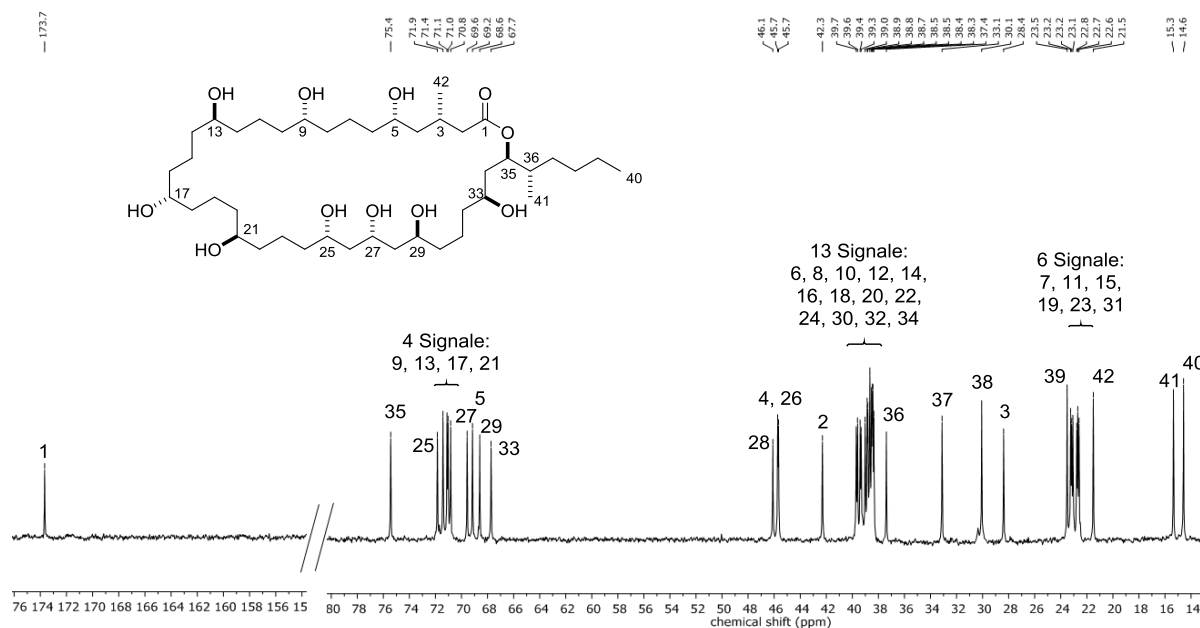
Der Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten der synthetisierten Verbindung mit denen des Naturstoffes zeigen deutliche Übereinstimmungen. Auch die Analyse der 2D-NMR-Spektren bestätigt die postulierte Konnektivität. Das IR-Spektrum lässt auf die Anwesenheit eines Lactons ( $\tilde{\nu}$  1739  $\text{cm}^{-1}$ ) schließen, was durch ein Carbonylsignal im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ( $\delta$  173.7 ppm) verifiziert werden kann.

Aus den NMR-spektroskopischen Messungen in  $d_5$ -Pyridin resultieren Spektren, die aufgrund der Verschiebung und der Aufspaltung der Signale eine einfachere Zuordnung zulassen. Deswegen wird im Folgenden auf diese Daten zurückgegriffen.

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigt die Existenz von neun sekundären Alkoholfunktionen ( $\delta$  3.90 – 4.80 ppm), zwei Methyl-Dubletts (0.97 ppm, d,  $J=6.8$  Hz; 1.18 ppm, d,  $J=6.7$  Hz), einem Methyl-Triplett (0.83 ppm, t,  $J=7.0$  Hz) sowie die Signale für zahlreiche Methylengruppen ( $\delta$  1.20 – 2.80 ppm). Auch die Protonen der Hydroxygruppen sind eindeutig zu erkennen und zuzuordnen (5.70 – 6.30 ppm). Die Überlappung einzelner Signale (z.B. im Bereich 1.60-2.20 ppm) erschwert die exakte Zuordnung. Auch aus den 2D-NMR-Messungen kann in diesem Fall kein eindeutiger Rückschluss gezogen werden. Gleiches gilt für die Peaks im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum. Vor allem die chemische Äquivalenz der  $\text{CH}_2$ -Einheiten entlang der 1,5-Diolsequenzen ( $\text{C}^6\text{-C}^{24}$ ) macht eine zweifelsfreie und exakte Zuweisung unmöglich.

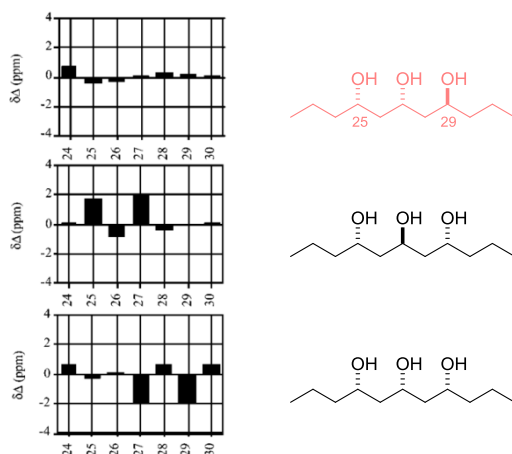


**Abbildung 20:**  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des synthetisierten Diastereomers **115** von Caylobolid A (**1**) sowie die Zuordnung der Signale; aufgenommen bei 700 MHz in  $d_5$ -Pyridin.



**Abbildung 21:**  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum des synthetisierten Diastereomers **115** von Caylobolid A (**1**) sowie die Zuordnung der Signale; aufgenommen bei 176 MHz in  $d_5$ -Pyridin.

Die relative Konfiguration wurde von *Molinski* zunächst mit Hilfe der *Kishi*-Methode bestimmt. Aus dem Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen des  $\text{C}^{24}$ - $\text{C}^{30}$  Ausschnitts mit 4,6,8-Undecantriol-Stereoisomeren zeigte sich ein charakteristisches chemisches Verschiebungsmuster, das nur mit der *syn-anti*- $\text{C}^{25}$ - $\text{C}^{29}$ -Trioleinheit übereinstimmt (rot), da hier nur sehr geringe Abweichungen zu verzeichnen sind. Der Vergleich mit dem *syn-syn*- bzw. *anti-anti*-4,6,8-Undecantriol weisen hingegen Abweichungen von bis zu 2 ppm auf (vgl. Abbildung 22). Auf die absolute Konfiguration konnte schließlich mittels der *Mosher*-Methode geschlossen werden.<sup>[25]</sup>

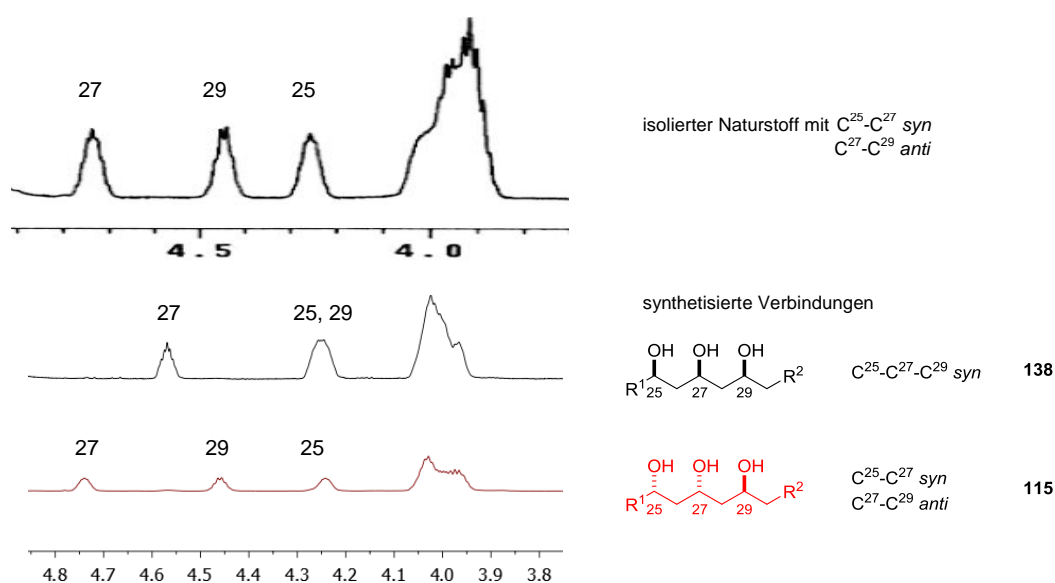


**Abbildung 22:** Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen des  $\text{C}^{24}$ - $\text{C}^{30}$  Ausschnitts mit 4,6,8-Undecantriol-Stereoisomeren ( $d_6$ -DMSO;  $\Delta\delta = \delta(1) - \delta(\text{Isomer})$ ).<sup>[25]</sup>

Durch die unselektive *Mukaiyama*-Aldolreaktion zur Verknüpfung der Fragmente (5*S*)-**33** und **39** war es zudem möglich, auch die all-*syn*-konfigurierte Triade an  $\text{C}^{25}$ - $\text{C}^{29}$  (in **138**, vgl. Schema 50) darzustellen. In Abbildung 23 ist der diskutierte Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums des Naturstoffes den Ausschnitten der synthetisierten Triaden (gemessen in  $d_5$ -Pyridin) gegenübergestellt. Ersichtlich

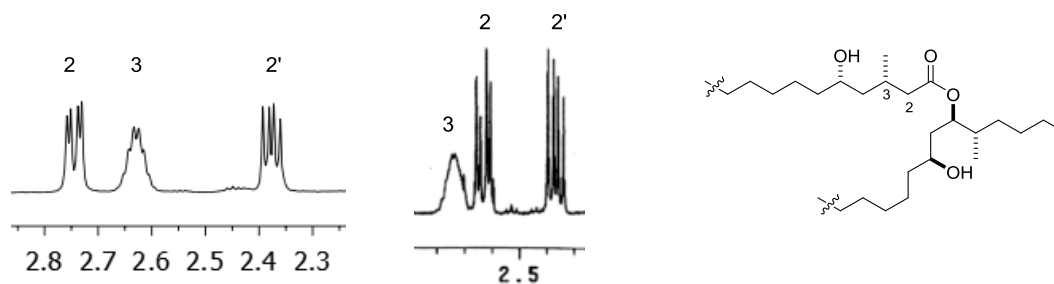


wird ein deutlicher Unterschied der Verschiebungen der Protonen  $H^{25}$ ,  $H^{27}$  und  $H^{29}$ . Während bei der *all-syn*-Konfiguration die Signale der Protonen  $H^{25}$  und  $H^{29}$  zusammenfallen (schwarz, **138**), sind die Signale für  $H^{27}$  und  $H^{29}$  in der *syn-anti*-konfigurierten Triade (rot, **115**) deutlich ins Tieffeld verschoben. Der Vergleich mit den Daten des isolierten Stoffes zeigt eine Übereinstimmung mit der *syn-anti*-konfigurierten Triade [ $H^{25}$ : 4.25 ppm,  $H^{29}$ : 4.44 ppm,  $H^{27}$ : 4.74 ppm (**1**)]. Basierend auf der Analyse nach *Kishi*, den Übereinstimmungen im  $^1H$ -NMR-Spektrum zwischen dem isolierten Naturstoff und der synthetisierten *syn-anti*-Triade bzw. den drastischen Abweichungen im  $^1H$ -Spektrum zwischen der *syn-anti*- und *all-syn*-Triade und der erfolgten asymmetrischen Synthese wurde hier auf die postulierte relative Konfiguration geschlossen.



**Abbildung 23:** Vergleich der Ausschnitte aus den  $^1H$ -NMR-Spektren ( $d_5$ -Pyridin) des isolierten Naturstoffes und der synthetisierten Diastereomere; (schwarz: Diastereomer **138**, rot: Diastereomer **115**).

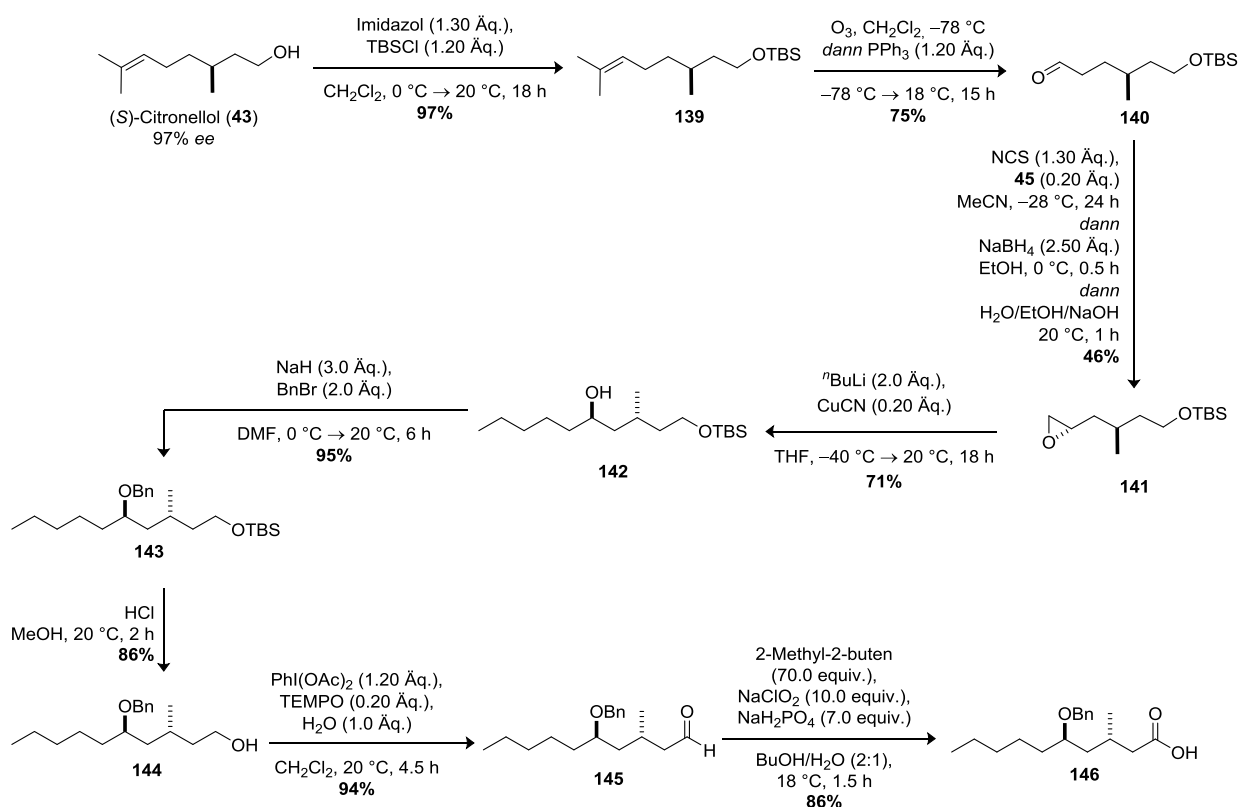
Im Gegensatz dazu konnten beträchtliche Abweichungen im Bereich von  $\delta$  2.30 – 2.80 ppm festgestellt werden (Abbildung 24). Zum einen ist das Signal des Protons an  $C^3$  im Spektrum der des Naturstoffes deutlich tieffeldverschoben [ $H^3$ : 2.64 ppm (synthetisierte Verbindung **115**);  $H^3$ : 2.73 ppm (Caylobolid A)] und zum anderen liegen die Signale für die Protonen an  $C^2$  deutlich näher zusammen ( $H^2$ : 2.75 ppm;  $H^2$ : 2.38 ppm (synthetisierte Verbindung **115**);  $H^2$ : 2.62 ppm;  $H^2$ : 2.35 ppm (**1**)).



**Abbildung 24:** Ausschnitt des  $^1H$  NMR-Spektrums der synthetisierten Verbindung **115** (links) und des isolierten Naturstoffes (rechts).

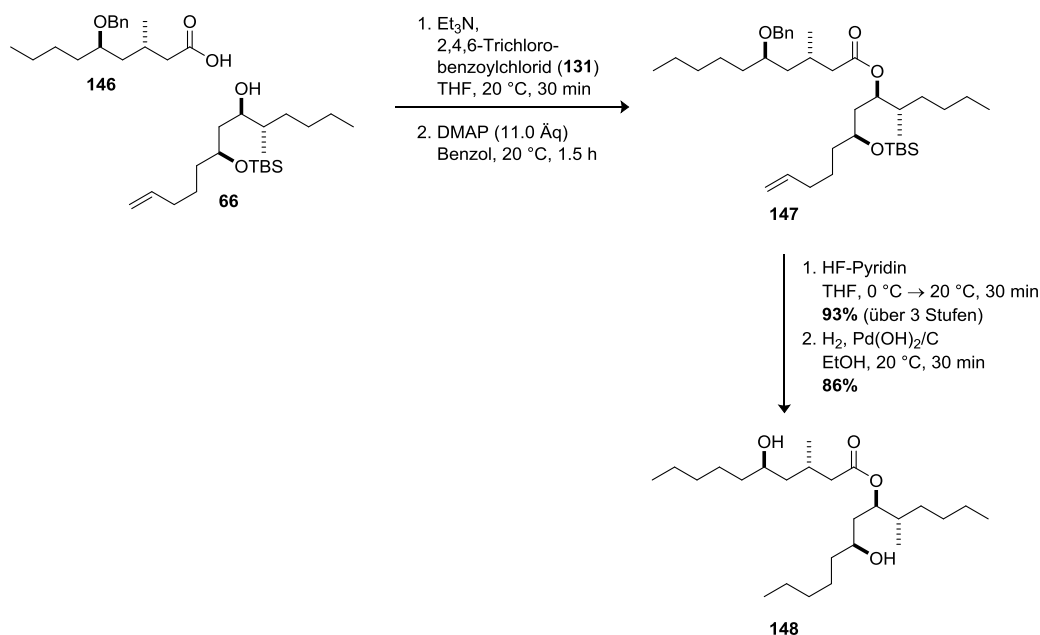
Um den Effekt einer *anti*-Stellung der Methylgruppe an C<sup>3</sup> in Bezug auf die Hydroxygruppe an C<sup>5</sup> auf die Verschiebung der Signale zu untersuchen, wurde ein Modellsubstrat synthetisiert, welches den Ausschnitt des in Abbildung 23 gezeigten Teil des Zielmoleküls wiedergibt.

Ausgehend von (*S*)-Citronellol (**43**) konnte die Carbonsäure **146** über acht Stufen synthetisiert werden. Nach der Silylschätzung konnte über eine Ozonolysereaktion und anschließender  $\alpha$ -Chlorierung mit baseninduzierten Ringeschluss das Epoxid **141** generiert werden. Durch die Öffnung mit <sup>n</sup>Buthyllithium wurde die Hydroxygruppe in einer *anti*-Konfiguration zu der Methylgruppe an C<sup>3</sup> erhalten. Es folgten erforderliche Schutzgruppenoperationen sowie die Oxidation zur Carbonsäure (Schema 51).



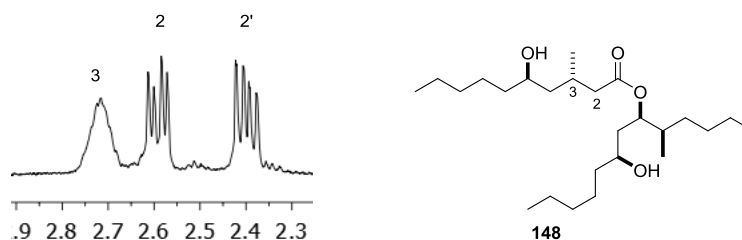
**Schema 51:** Darstellung der Carbonsäure **146** ausgehend von (*S*)-Citronellol (**43**).

Die bereits in Abschnitt 2.2.3 beschriebene Verbindung **66** wurde in diesem Zuge als Kupplungspartner in der *Yamaguchi*-Veresterung gewählt. Nach bereits zwei Stunden bei 20 °C konnte unter den angegebenen Bedingungen der Ester **147** isoliert werden. Im Anschluss erfolgten die Spaltung des Silylethers sowie die Entfernung der Benzylschutzgruppe durch Hydrogenolyse. Unter diesen Bedingungen wurde ebenfalls die terminale Doppelbindung hydriert (Schema 52).



**Schema 52:** Yamaguchi-Veresterung von **146** und **66**.

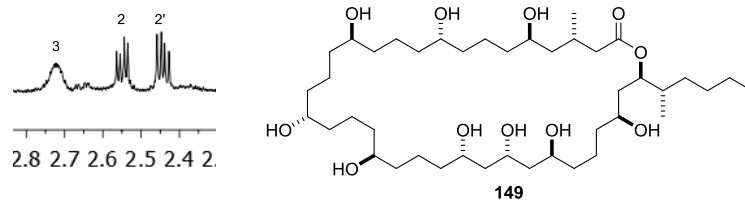
Die Aufnahme eines <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums in d<sub>5</sub>-Pyridin dieser Modellverbindung **148** zeigte, dass das Protonensignal an C<sup>3</sup> ins Tieffeld verschoben und das Signal des Protons H<sup>2</sup> ins Hochfeld gerückt ist (Abbildung 25).



**Abbildung 25:** Ausschnitt aus dem des <sup>1</sup>H NMR-Spektrums der Modellverbindung **148**.

Aufgrund der höheren Flexibilität des Modellsubstrats sind leichte Differenzen zum publizierten Spektrum des Naturstoffes erkennbar. Dennoch ist der Trend der chemischen Verschiebungen der Signale 2, 2' und 3 ablesbar und soll im Folgenden auf die Übertragbarkeit auf den Naturstoff überprüft werden.

Da in der Addition der *Grignard*-Verbindung an den Aldehyd **34** keine Selektivität erzielt werden konnte, sind auf diesem Weg auch die Makrolactone **133** und **134** synthetisch zugänglich (vgl. Abschnitt 2.5). Über die zuvor beschriebenen Synthesestufen gelang es somit das Diastereomer **149** des Naturstoffes darzustellen. Es konnten jedoch nur sehr geringe Mengen (< 1.0 mg) dieser Verbindung erhalten werden, was eine vollständige Analyse unmöglich machte. Allerdings konnte auch hier der oben beschriebene Trend der Signalverschiebungen beobachtet werden.



**Abbildung 26:** Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H NMR-Spektrums der Verbindung **149**, hergestellt aus dem Makrolacton **134**.

Diese Ergebnisse weisen auf eine relative *anti*-Konfiguration zwischen C<sup>3</sup> und C<sup>5</sup> im Naturstoff hin, wodurch die Anzahl der möglichen 256 zueinander diastereomeren Verbindungen auf 128 reduziert wurde. Wegen der Signalüberlappungen der anderen Signale kann keine weitere Aussage über die wahrscheinliche relative Konfiguration einzelner Stereozentren im Naturstoff getroffen werden.

# 3 Zusammenfassung

---

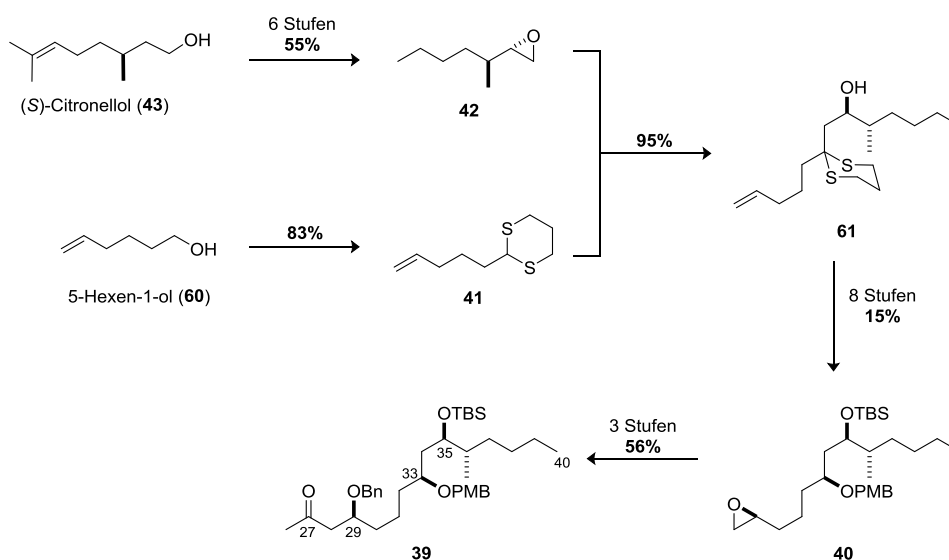


Caylobolid A, ein 36-gliedriges Makrolacton, konnte im Jahr 2002 aus dem Cyanobakterium *Lyngbya majuscula* isoliert werden. Neben der biologischen Aktivität gegen die Darmkrebszelllinie HCT-116 ( $IC_{50} = 9.9 \mu\text{M}$ ) stellt der Naturstoff aufgrund des besonderen strukturellen Aufbaus ein sehr interessantes Synthesziel dar. Zudem ist bis heute die absolute Konfiguration nicht vollständig bekannt, was einen totalsynthetischen Zugang zur Aufklärung unumgänglich macht.

In den Jahren 2011 und 2013 veröffentlichte *Jennings* die Synthese zweier Teilfragmente und 2014 publizierte *Yadav* die Synthese eines weiteren Bausteins.<sup>[28],[29]</sup> Dennoch ist eine Totalsynthese von Caylobolid A (**1**) bis zum heutigen Zeitpunkt nicht bekannt.

In der vorliegenden Arbeit konnte der erste totalsynthetische Zugang zu zwei Diastereomeren von Caylobolid A (**1**) erfolgreich abgeschlossen werden. Über einen konvergenten und zum Teil auch bidirektionalen Syntheseweg gelang es zwei Diastereomere von Caylobolid A (**1**) mit einer Gesamtausbeute von 0.21% über 29 Stufen in der längsten linearen Sequenz herzustellen.

Ausgehend von dem nachwachsenden Rohstoff (*S*)-Citronellol (**43**) wurde zunächst das  $C^{26}$ - $C^{40}$ -Hauptfragment **39** über insgesamt 18 Stufen aufgebaut (Schema 53). Die Darstellung des Epoxids **42** gelang über eine asymmetrische organokatalysierte  $\alpha$ -Chlorierung, gefolgt von einem baseninduzierten Ringschluss. Durch Öffnung des Epoxids mit dem Dithian **41** konnte das  $\beta$ -Hydroxythioketal **61** zugänglich gemacht werden, welches über acht weitere Stufen in das Epoxid **40** transformiert werden konnte. Dabei wurde das Stereozentrum an  $C^{33}$  über eine *anti*-selektive Reduktion und das Stereozentrum an  $C^{29}$  über eine weitere asymmetrische  $\alpha$ -Chlorierung aufgebaut. Schließlich konnte die Synthese des Methylketons **39** in 56% über 3 Stufen, ausgehend von Epoxid **40**, erfolgreich abgeschlossen werden, wobei die Einführung des Ketons durch eine *Wacker*-Oxidation realisiert werden konnte.

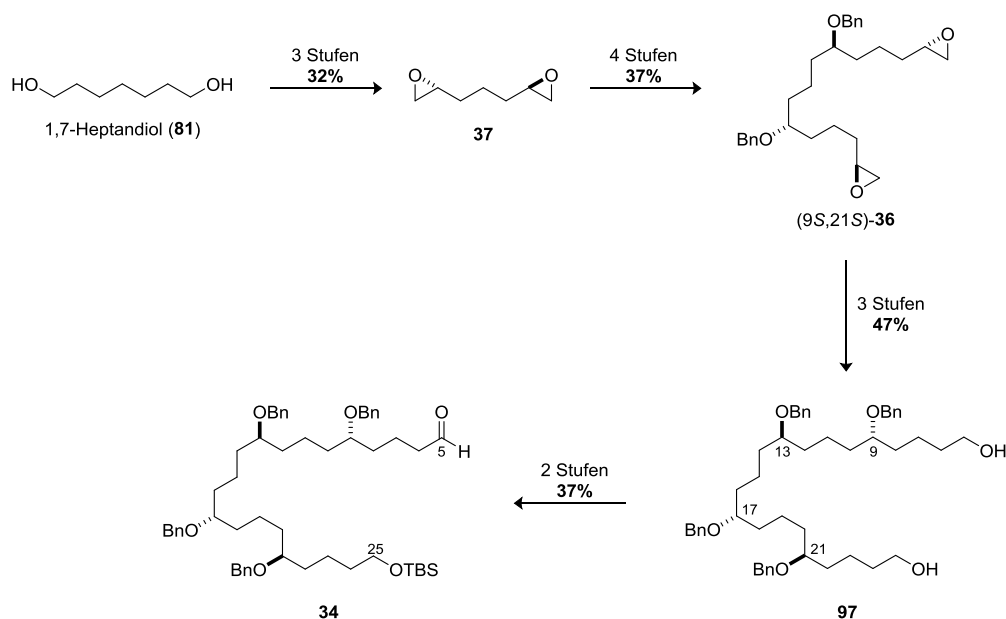


**Schema 53:** Zusammenfassung der Synthese des Methylketons **39**.

Aufgrund des  $C_2$ -symmetrischen Charakters des  $C^5$ - $C^{25}$ -Abschnittes, wurde ein bidirektionaler Syntheseanatz gewählt. Ausgangsmaterial bildete hierbei das 1,7-Heptandiol (**81**), welches in drei Stufen in das Epoxid **37** überführt werden konnte. Die weitere Umsetzung zum Bisepoxid (9*S*,21*S*)-**36**

erfolgte über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 37% und beinhaltete ebenfalls eine organokatalysierte  $\alpha$ -Chlorierung zum Aufbau der Stereozentren an C<sup>9</sup> und C<sup>21</sup>.

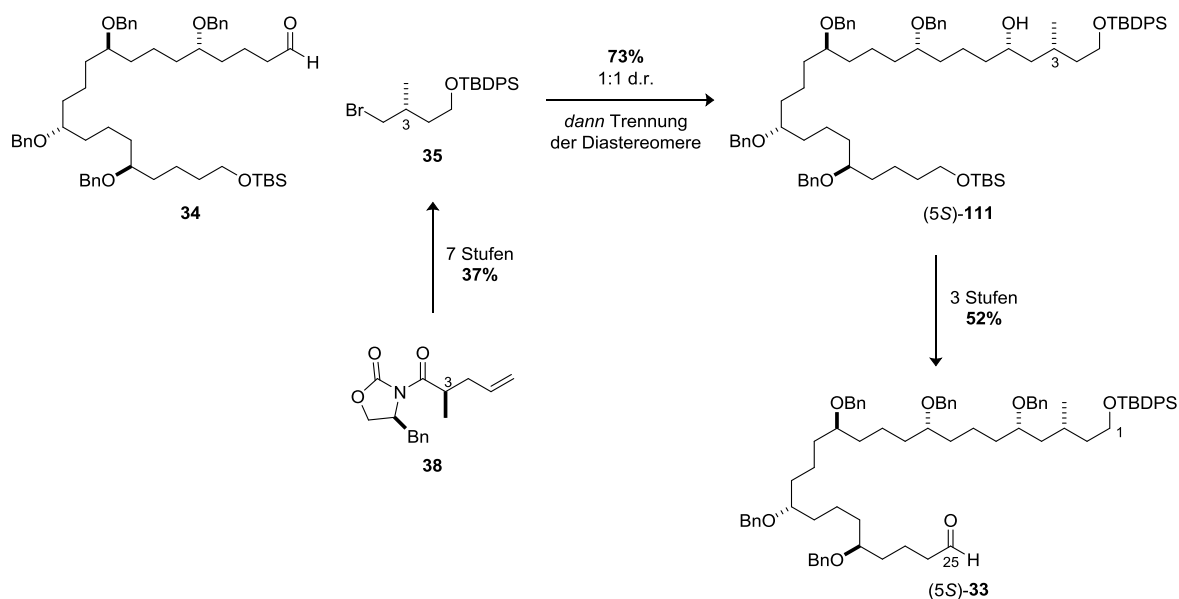
Durch den bidirektionalen Ansatz konnte zum einen die Anzahl der C-C-Verknüpfungsreaktionen zum Aufbau der 21-gliedrigen Kette und zum anderen der Aufbau der vier Stereozentren, die in einem 1,5-Abstand vorliegen, auf jeweils zwei Reaktionen begrenzt werden. Diese Reaktionsführung macht die Darstellung des C<sub>2</sub>-symmetrischen Diols **97** besonders effizient. Anhand einer Monosilylschützung wurde das Molekül desymmetrisiert und die Oxidation zum Aldehyd **34** lieferte abschließend den Vorläufer für die Verknüpfung mit Fragment **35** (Schema 54).



**Schema 54:** Zusammenfassung der bidirektionalen Synthese des Aldehyds **34**.

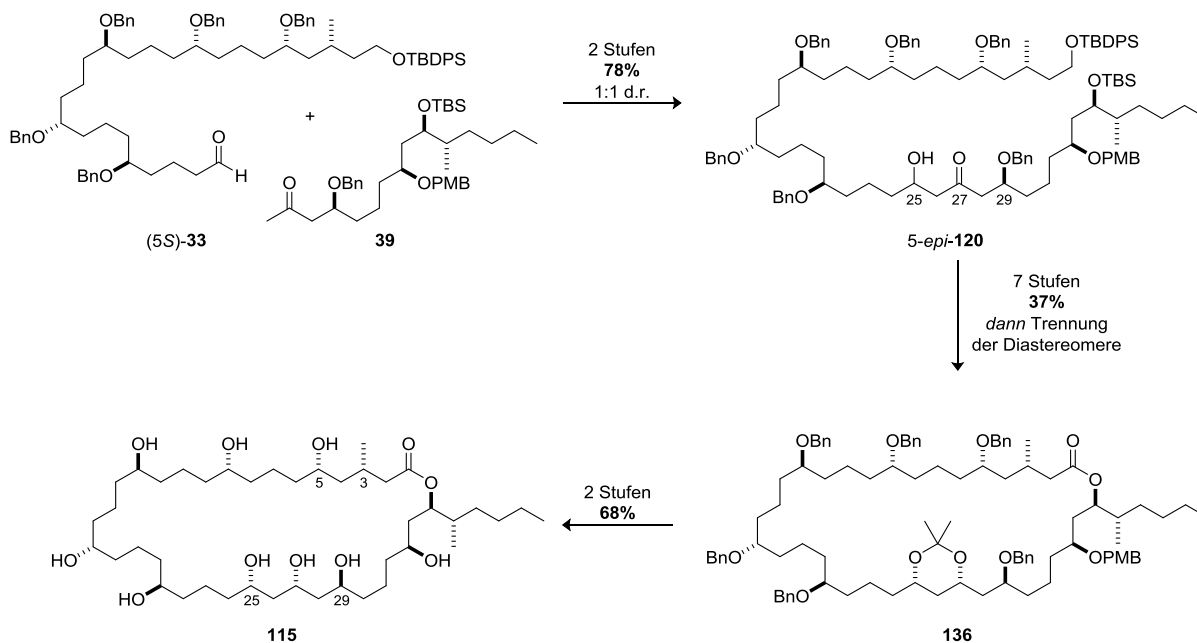
Für die enantioselektive Einführung der Methylgruppe an C<sup>3</sup> wurde die asymmetrische Alkylierungsmethode nach *Evans* gewählt. So konnte über sieben Stufen, ausgehend von **38** das C<sup>1</sup>-C<sup>4</sup>-Fragment **35** für die folgende Verknüpfung mit dem C<sup>5</sup>-C<sup>25</sup>-Baustein **34** im Multigrammaßstab bereitgestellt werden. Aus der Additionsreaktion resultierte ein Diastereomerenmisch von 1:1, welches mittels HPLC getrennt werden konnte. Durch eine Benzylschützung des sekundären Alkohols, selektive Spaltung des Silylethers an Position C<sup>25</sup> und darauffolgende Oxidation konnte das zweite Hauptfragment (5S)-**33** erfolgreich fertiggestellt werden (Schema 55).





**Schema 55:** Zusammenfassung der Synthese des Aldehyds (5S)-33.

Die beiden Hauptfragmente (5S)-33 und 39 konnten in einer *Mukaiyama*-Aldolreaktion in einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 miteinander verknüpft werden. Nach *syn*-selektiver Reduktion des  $\beta$ -Hydroxyketons zum Aufbau des Stereozentrums an C<sup>27</sup> innerhalb der Stereotriade und weiteren Schutzgruppenoperationen sowie Oxidationsreaktionen konnte schließlich in einer *Yamaguchi*-Makrolaktonisierung der Ring geschlossen werden. Auf dieser Stufe der Synthese gelang es die Diastereomere mittels HPLC zu trennen und folglich den Naturstoff in zwei Stufen vollständig zu entschützen (Schema 56).



**Schema 56:** Abschluss der Totalsynthese von zwei Diastereomeren von Caylobolid A (1); 115 und 138.

Über diesen Syntheseweg ist es gelungen 6.25 mg der Verbindung **115** und 1.56 mg des Diastereomers **138** herzustellen.

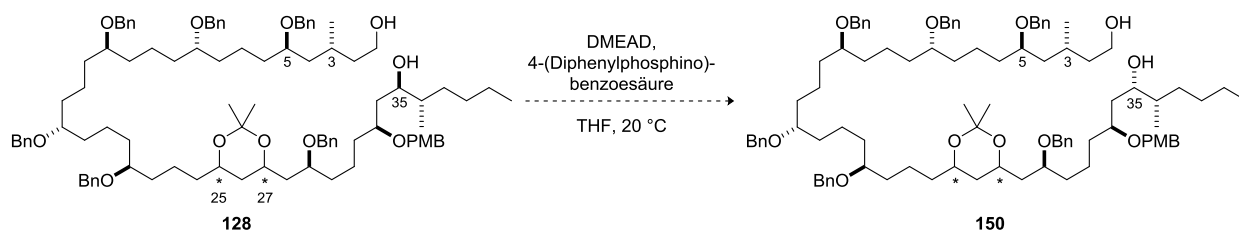
Der Vergleich des publizierten  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums mit den aufgenommenen Spektren von **115**, **138** und **149** bestätigt die postulierte *syn-anti*-Konfiguration der Stereotriade an  $\text{C}^{25}$ - $\text{C}^{29}$  und deutet auf eine *anti*-Konfiguration zwischen der Methylgruppe an  $\text{C}^3$  und der Hydroxygruppe an  $\text{C}^5$  hin.

# 4 Ausblick

---



Nachdem in der vorliegenden Arbeit ein Zugang zur Zielverbindung entwickelt wurde, sollte im Hinblick auf die unvollständig aufgeklärte absolute Konfiguration von Caylobolid A (**1**) hier der Schwerpunkt für weitere Studien liegen. Wie der Vergleich der Spektren gezeigt hat, ist es wahrscheinlich, dass die Hydroxygruppe an C<sup>5</sup> in einer *anti*-Konfiguration zu der Methylgruppe an C<sup>3</sup> steht. Um den Einfluss des Stereozentrums an C<sup>35</sup> zu untersuchen, wäre es möglich dieses zu einem späten Zeitpunkt in der Synthesesequenz durch eine *Mitsunobu*-Reaktion<sup>[117]</sup> zu invertieren.



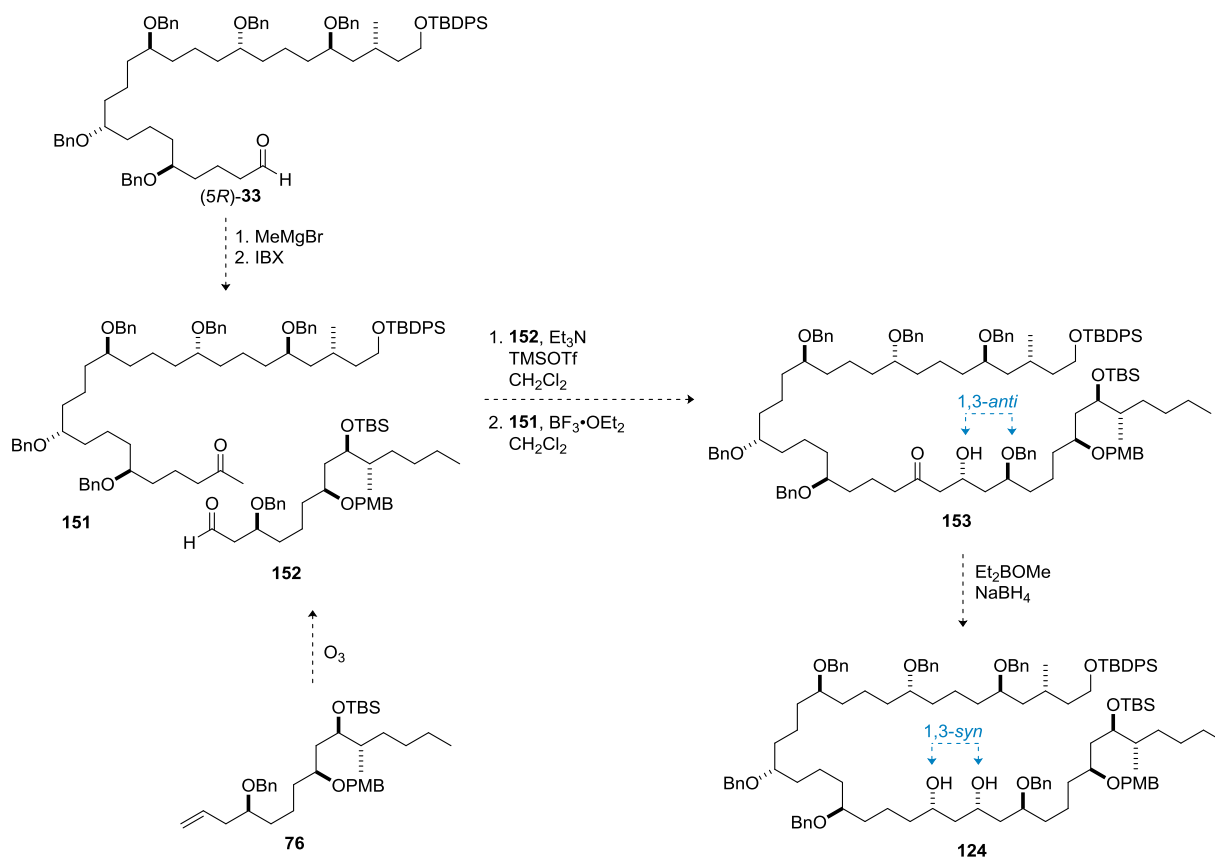
**Schema 57:** Invertierung des Stereozentrums an C<sup>35</sup> durch eine *Mitsunobu*-Reaktion;

\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

Desweiteren gilt es eine asymmetrische Methode zum Aufbau der C<sup>25</sup>-C<sup>29</sup>-Triade zu finden, denn die von *Molinski* postulierte C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup>-*syn*- und C<sup>27</sup>-C<sup>29</sup>-*anti*-Konfiguration konnte durch die Synthese der beiden Diastereomere **115** und **138** bestätigt werden.

Anstelle der fehlgeschlagenen borvermittelten Aldolreaktion unter einer 1,5-Induktion der Stereoinformation und der beschriebenen unselektiven *Mukaiyama*-Aldolreaktion in Kapitel 2.6.1, könnte eine 1,3-Induktion, resultierend aus einer *Mukaiyama*-Aldolreaktion<sup>[118]</sup> von C<sup>29</sup> zu C<sup>27</sup> genutzt werden. Die 1,3-Induktion hat bei der Addition von Silylenoethern an Aldehyde mit  $\beta$ -Alkoxy substituenten in Gegenwart von *Lewis*-Säuren einen bedeutenden Einfluss. Sowohl elektrostatische als auch chelatisierende Wechselwirkungen sind für die Übertragung der Stereoinformation verantwortlich und führen bevorzugt zur Bildung des entsprechenden *anti*-Produktes, was in diesem Falle die beabsichtigte Konfiguration zwischen C<sup>27</sup> und C<sup>29</sup> liefern würde. Hierzu ist es notwendig, die beiden Kupplungspartner dahingehend zu modifizieren.

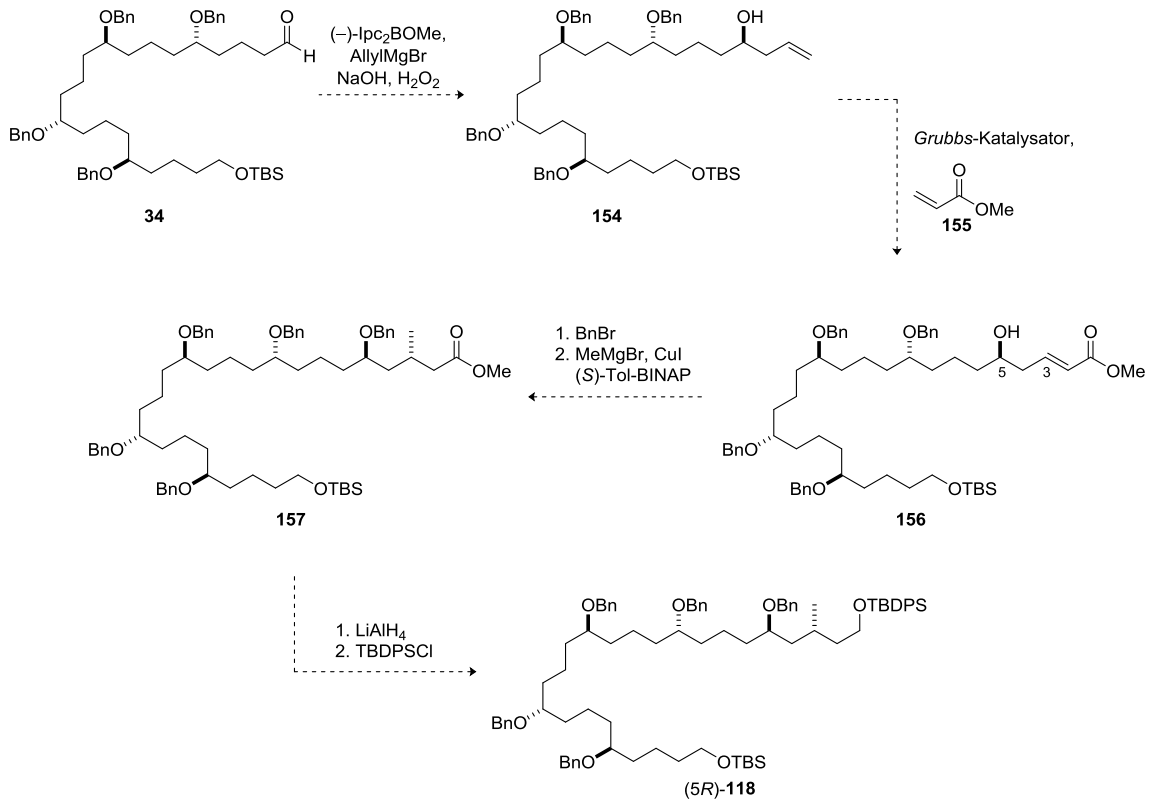
Das Substrat **33** könnte durch Addition von Methylmagnesiumbromid und anschließender Oxidation in das benötigte Methylketon **151** überführt werden, während der Baustein **76** durch Ozonolyse den Aldehyd **152** liefern würde. Nach der *Mukaiyama*-Aldolreaktion und *syn*-selektiver Reduktion unter den bereits erprobten Bedingungen sollte das Diol **124** erhalten werden können. Hier könnte auch der Einfluss der Schutzgruppe in  $\beta$ -Position untersucht werden, da sowohl das PMB- als auch das Bn-geschützte Substrat bereits zugänglich gemacht worden ist.



**Schema 58:** Mukaiyama-Aldolreaktion unter 1,3-*anti*-Stereoinduktion.

Der asymmetrische Aufbau der C<sup>3</sup>-C<sup>5</sup>-Einheit stellt wahrscheinlich eine wesentlich größere Herausforderung dar. Durch eine *Brown*-Allylierung könnte der Allylalkohol **154**, ausgehend von **34**, erhalten werden, welcher im Anschluss einer Metathese-Reaktion mit Acrylsäuremethylester (**155**) unterzogen werden könnte. Nach Benzylschützung der Hydroxyfunktion an C<sup>5</sup> könnte in einer asymmetrischen 1,4-Addition mit Methylmagnesiumbromid die Methylgruppe an C<sup>3</sup> eingeführt werden.<sup>[119]</sup> Diese Methode wurde bereits erfolgreich in der Totalsynthese von Fumonisin B<sub>1</sub> mit einem Benzylsubstituenten in  $\beta$ -Position zur Doppelbindung durchgeführt.<sup>[120]</sup> Diese Strategie würde den Aufbau der C<sup>3</sup>-C<sup>5</sup>-Einheit innerhalb von vier Stufen, ausgehend vom Aldehyd **34** ermöglichen und durch die Wahl des chiralen Borreagenzes und des Katalysators auch beide denkbaren relativen *anti*-Konfigurationen zwischen C<sup>3</sup> und C<sup>5</sup> synthetisch zugänglich machen.

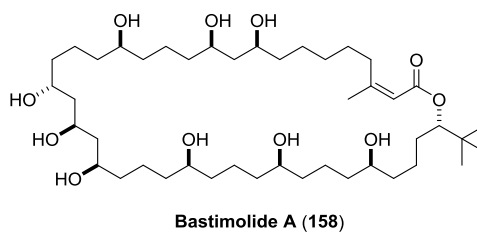
Unter Berücksichtigung der noch folgenden Synthesestufen ist es wahrscheinlich notwendig den Methyl ester zum primären Alkohol zu reduzieren und zu schützen (Schema 59).



**Scheme 59:** Alternativer Syntheseweg zur Verbindung (5R)-118.

Im Jahr 2015 gelang die Isolierung und Charakterisierung des strukturell verwandten Makrolactons Bastimolide A (**158**).<sup>[121]</sup> Es ist gelungen den Naturstoff durch die Umsetzung mit *p*-Nitrobenzoylchlorid in das entsprechenden Nona-*p*-nitrobenzoat zu transformieren und folglich auch zu kristallisieren. Dadurch konnte auf die absolute Konfiguration geschlossen werden (Abbildung 27).

Es ist denkbar, dass dieses auch mit dem in dieser Arbeit bearbeiteten Naturstoff möglich ist und damit auch die Frage nach der absoluten Konfiguration von Caylobolid A beantwortet werden könnte.



**Abbildung 27:** Struktureller Aufbau von Bastimolide A (**158**).

Nachdem der synthetische Zugang zu zwei diastereomeren Verbindungen gelungen ist, sollten diese Substrate auch biologischen Tests unterzogen werden und weiterreichende Untersuchungen bezüglich des Wirkmechanismus durchgeführt werden.





# 5 Experimenteller Teil

---



## 5.1 Arbeitstechniken

### Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen wurden in Normalschliff-Glasapparaturen durchgeführt. Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Alfa-Aesar, Carbolution, Fluka, Sigma-Aldrich und TCI bezogen und, wenn nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die Lösungsmittel für die säulenchromatographische Reinigung wurden zuvor durch Destillation unter vermindertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C aus technischen Lösungsmitteln gewonnen. Eingesetzt wurden hierzu Rotationsverdampfer der Firmen Heidolph und IKA mit Vakuubrand-Membranpumpen (PC3001VarioPro).

Für die Reaktionen, die unter Sauerstoffausschluss durchgeführt werden mussten, wurden die verwendeten Lösungsmittel (THF, Et<sub>2</sub>O, Toluol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) einem Lösungsmitteltrocknungssystem der Firma MBRAUN des Typs SPS-800 entnommen, welches mit Argon, aktivierten Aluminiumoxid-Säulen und Lösungsmitteln der Firma Fisher Scientific betrieben wurde. Trockene Lösungsmittel wie MeOH, DMF, EtOH wurden in Septumflaschen unter einer Argonatmosphäre von der Firma Acros bezogen.

Die Reaktionsgefäße für Reaktionen, die unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt werden mussten, wurden zunächst evakuiert und mit einem Heißluftfön ausgeheizt. Anschließend wurde das Gefäß mit Argon geflutet und unter einem stetigen Argonstrom abgekühlt.

Die Zugabe der festen bzw. flüssigen Reagenzien erfolgte über einen Trichter im Argongegenstrom bzw. über aufgesetzte Septen unter Verwendung von Einwegspritzen oder Transferkanülen.

### Reaktionskontrolle

Der Reaktionsverlauf und die Detektion der einzelnen Fraktionen während der säulenchromatographischen Reinigung wurden mittels Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt. Hierzu wurden DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey-Nagel verwendet. Diese bildeten die stationäre Phase während die mobile Phase aus einem entsprechenden Eluentengemisch bestand. Die Analyse erfolgte zunächst mittels einer UV-Lampe der Firma M & S Laborgeräte GmbH bei einer Wellenlänge von 254 nm. Anschließend wurden die DC-Platten mit einem Anfärbereagens [Anisaldehyd (5.75 mL Anisaldehyd, 8.75 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2.50 mL CH<sub>3</sub>COOH, 225 mL EtOH); Kaliumpermanganat (3.0 g KMnO<sub>4</sub>, 20.0 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5.0 mL NaOH (5% in H<sub>2</sub>O), 300 mL H<sub>2</sub>O); Vanillin (1.0 g Vanillin, 10.0 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 20.0 mL CH<sub>3</sub>COOH, 170 mL MeOH), Cer-Molybdato-phosphorsäure (5.0 g Molybdato-phosphorsäure, 16.0 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 200 mL H<sub>2</sub>O, 2.0 g Cer(IV)-Sulfat] angefärbt und dann mit einem Heißluftfön erwärmt.

### Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit Säulen mit einer Länge von 0.30-0.80 m und einem Durchmesser von 1.0-10.0 cm. Das hierbei verwendete Kieselgel 60 M stammte von der Firma Macherey-Nagel mit einem Porendurchmesser von 40-63 µm. Auch hier bildete das Kieselgel die stationäre Phase und ein entsprechendes Eluentengemisch die mobile Phase, wobei stets ein Gradient von unpolar zu polar verwendet wurde.

### 5.1.1 Analytische Methoden

#### Drehwertbestimmung

Für die Drehwertbestimmung der chiralen Verbindungen wurde ein Gerät der Firma Jasco, Typ P200 verwendet. Eine Lösung der Probe im angegebenen Lösungsmittel wurde in einer Küvette mit der Länge von 1.0 dm bei angegebener Temperatur und einer Wellenlänge von  $\lambda = 589$  nm (Na-D-Linie) vermessen. Der angegebene Wert wurde mittels folgender Gleichung berechnet:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

$\alpha$ : gemessener Drehwert,  $l$ : Küvettenlänge,  $c$ : Konzentration in g/100 mL

#### NMR-Spektroskopie

Die spektroskopischen Untersuchungen, wie  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und 2D-NMR erfolgten an Spektrometern der Firma Bruker der Typen DPX 400 (400 MHz), AVANCEIII500 (500 MHz) und AVANCEIII700 (700 MHz) sowie der Firma JOEL, Typen ECX (400 MHz), ECP (500 MHz). Die Messungen wurden stets bei Raumtemperatur durchgeführt und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren immer  $^1\text{H}$ -entkoppelt aufgenommen.

Die Auswertung aller aufgenommenen Spektren erfolgte mit der MestReNova-Version 10.0.1, wobei das verwendete unvollständig deuterierte Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$   $\delta$ : 7.26 ppm;  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 77.16 ppm), Pyridin- $d_5$  ( $^1\text{H}$   $\delta$ : 7.22 ppm;  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 135.91 ppm), DMSO- $d_6$  ( $^1\text{H}$   $\delta$ : 2.50 ppm;  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 39.52 ppm) oder  $\text{C}_6\text{D}_6$  ( $^1\text{H}$   $\delta$ : 7.16 ppm;  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 128.06 ppm) als interner Standard verwendet wurde.

Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  wurden in ppm (parts per million), die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz angegeben.

Die in dem  $^1\text{H}$ -Spektrum erhaltenen Multiplizitäten wurden jeweils mit einem Index (s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, m: Multiplett, br: breites Signal, dd: Dublett von Dublett, dt: Dublett von Triplett, ddt: Dublett von Dublett von Triplett usw.) gekennzeichnet.

Die strukturelle Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Signale erfolgte durch die Auswertung von 2D-NMR-Experimenten.

#### IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden an einem Gerät der Firma Jasco, Typ FT/IR-4100 im Wellenlängenbereich von 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  aufgenommen. Flüssige und feste Substanzen wurden auf einem industriellen Diamanten vermessen. Die Auftragung erfolgte gegen die prozentuale Transmission. Alle Banden sind als reziproke Wellenlängen angegeben.

#### Hochaufgelöste Massenspektroskopie (HRMS)

Die hochaufgelösten Massenspektren (HRMS-ESI) wurden an einem System der Firma Agilent-6210 gemessen.

Enantiomeren- / Diastereomerenüberschuss

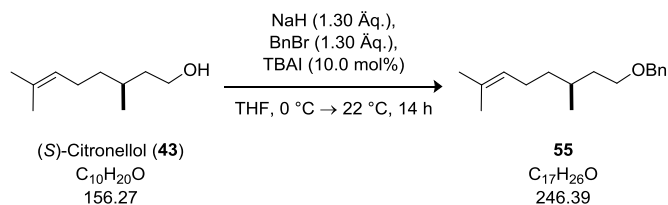
**HPLC:** Die HPLC-Analysen wurden mit einer Anlage der Firma Agilent Technologies, Typ 1200 mit einem Diodenarray-Detektor (DAD) durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden von der Firma Fischer Scientific in HPLC-Reinheit bezogen. Die verwendeten Säulen und Trennbedingungen sind jeweils angegeben.

**GC:** Die Bestimmung der Enantiomeren- bzw. Diastereomerenüberschüsse 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 C<sup>26</sup>-C<sup>40</sup> Fragments 39

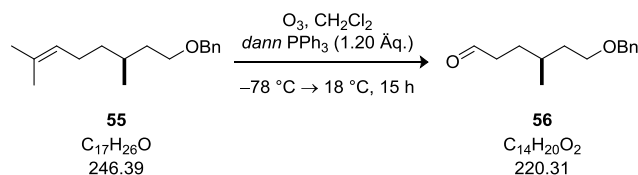
#### Benzylschützung von (S)-Citronellol zum Benzylether 55



Zunächst wurde (S)-Citronellol (**43**) (10.0 g, 63.9 mmol, 1.0 Äq.) in THF (150 mL, 2.30 mL/mmol) vorgelegt und langsam bei 0 °C mit NaH (4.0 g, 83.1 mmol, 1.30 Äq.) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wurden Benzylbromid (14.2 g, 83.1 mmol, 1.30 Äq.) und TBAI (185 mg, 0.10 mmol, 10.0 mol%) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 14 h gerührt, wobei es langsam auf 22 °C auftaute. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) beendet, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 80.0 mL) extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 100:1→20:1) gereinigt wonach Verbindung **55** als farbloses Öl (14.6 g, 59.3 mmol, 93%) erhalten werden konnte.

$R_f = 0.90$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -5.07$  (c 1.14, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.37 - 7.34$  (m, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 5.11 (tdt,  $J = 6.9, 2.6, 1.3$  Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J = 11.9, 2.3$  Hz, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 4H), 1.63 – 1.58 (m, 4H), 1.48 – 1.42 (m, 1H), 1.39 – 1.32 (m, 1H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta = 138.9, 131.3, 128.5$  (2), 127.7 (2), 127.6, 125.0, 73.0, 68.9, 37.3, 36.9, 29.7, 25.9, 25.6, 19.7, 17.8; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2961, 2915, 2853, 1453, 1376, 1364, 1098, 733, 696; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NaO ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 269.1876, gefunden: 269.1875.

#### Ozonolysereaktion von Alken 55 zum Aldehyd 56

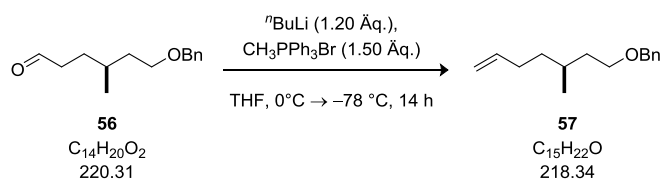


Alken **55** (14.6 g, 59.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL, 2.50 mL/mmol) gelöst und die Lösung auf –78 °C gekühlt. Unter stetigem Rühren wurde über ein Gaseinleitungsrohr mit Ozon angereicherter Sauerstoff bis zur Blaufärbung der Lösung durch die Reaktion geleitet. Nach vollständigem Umsatz erfolgte bei –78 °C die Zugabe von Triphenylphosphin (18.0 g, 71.2 mmol, 1.20 Äq.). Die Reaktionslösung wurde anschließend langsam auf 18 °C erwärmt und für 15 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel bei

vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in  $n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O (120 mL, 6:1) aufgenommen, der entstandene Niederschlag abgetrennt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>,  $n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1) und lieferte den Aldehyd **56** als farblose Flüssigkeit (10.7 g, 48.6 mmol, 86%).

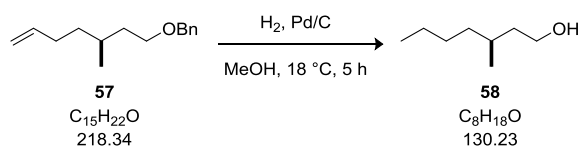
$R_f$  = 0.33 ( $n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = -5.26 (c 1.12, CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta$  = 9.78 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.60 – 3.47 (m, 2H), 2.45 – 2.37 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 3H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 0.91 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta$  = 202.8, 138.6, 128.5 (2), 127.7 (2), 127.6, 73.1, 68.4, 41.7, 36.6, 29.6, 29.0, 19.4; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2926, 2859, 2718, 1722, 1454, 1364, 1096, 736, 697; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 243.1355, gefunden: 243.1360.

### Wittig-Reaktion mit Aldehyd **56** zum Alken **57**



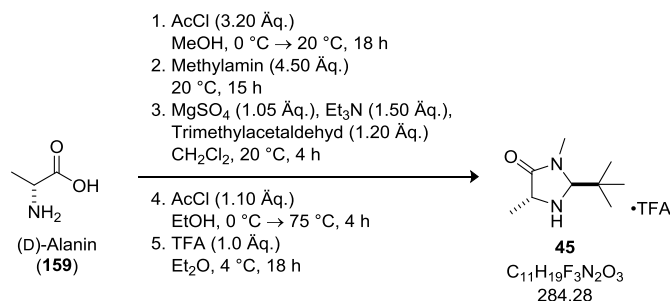
Das Wittig-Salz (24.3 g, 68.1 mmol, 1.50 Äq.) wurde in THF (120 mL, 1.80 mL/mmol) vorgelegt, bei 0 °C mit  $n$ BuLi (21.8 mL, 54.5 mmol, 1.20 Äq., 2.50 M in Hexan) versetzt und für 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde auf -78 °C gekühlt und der Aldehyd **56** (10.0 g, 45.4 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 14 h gerührt, wobei dieses langsam auftaute. Nach vollständiger Reaktion wurde diese durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) beendet, mit Et<sub>2</sub>O (3 x 80.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in kaltem  $n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O-Gemisch (100 mL, 1:1) aufgenommen, der ausfallende Feststoff abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>,  $n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 100:1) gereinigt, sodass Verbindung **57** als farbloses Öl (8.44 g, 38.6 mmol, 85%) erhalten werden konnte.

$R_f$  = 0.78 ( $n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = -2.09 (c 1.16, CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta$  = 7.37 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 5.83 (ddt,  $J$  = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.03 (dq,  $J$  = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.11– 1.99 (m, 1H), 1.73 – 1.67 (m, 1H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 2H), 1.25 (dddd,  $J$  = 13.4, 9.8, 7.8, 5.6 Hz, 1H), 0.91 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta$  = 139.3, 138.8, 128.5 (2), 127.7 (2), 127.6, 114.3, 73.0, 68.8, 36.8, 36.4, 31.4, 29.6, 19.6; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2925, 2852, 1639, 1454, 1364, 1097, 907, 732, 696; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NaO ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 241.1563, gefunden: 241.1567.

Hydrierung und Hydrogenolyse von Alken **57** zum Alkohol **58**

Alken **57** (8.0 g, 36.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 18 °C in MeOH (75.0 mL, 2.0 mL/mmol) vorgelegt und es wurde Pd/C (1.65 g, 45.0 mg/mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre für 5 h bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Gemisch über Celite® filtriert und das Filtrat mit Wasser versetzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **58** wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

$R_f = 0.38$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -2.09$  (c 1.05, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm): δ = 3.73 – 3.62 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 5H), 1.17 – 1.09 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm): δ = 61.4, 40.1, 37.0, 29.6, 29.3, 23.1, 19.8, 14.3; IR (ν̄/cm<sup>-1</sup>): 3326, 2955, 2925, 2871, 2856, 1459, 1378, 1054; HRMS (ESI) *m/z*: für C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>NaO ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 153.1250, gefunden: 153.1250.

Synthese des MacMillan-Katalysator **45**

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus MeOH (140 mL, 1.25 mL/mmol) und Acetylchlorid (25.6 mL, 359 mmol, 3.20 Äq.) wurde portionsweise (D)-Alanin (**159**) (10.0 g, 112 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und für 18 h bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in Toluol (50.0 mL) aufgenommen und wieder entfernt. Dieser Vorgang wurde zwei weitere Male wiederholt und schließlich das Rohprodukt am Hochvakuum getrocknet.

Zu dem Rückstand wurde Methylamin (42.0 mL, 336 mmol, 3.0 Äq., 33% in EtOH) hinzugegeben. Die weiße Suspension wurde für 30 Minuten gerührt und es folgte die Zugabe von weiterer Methylamin-Lösung (7.0 mL, 56.0 mmol, 0.50 Äq., 3 mal nach je 30 Minuten). Nach 15 h und vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Toluol (50.0 mL) aufgenommen und wieder entfernt. Dieser Vorgang wurde ein weiteres Mal wiederholt und schließlich das Rohprodukt am Hochvakuum getrocknet.

Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55.0 mL, 0.50 mL/mmol) gelöst und mit MgSO<sub>4</sub> (13.0 g, 108 mmol, 0.96 Äq.) versetzt. Es folgte die Zugabe von Et<sub>3</sub>N (23.3 mL, 168 mmol, 1.50 Äq.) sowie



Trimethylacetaldehyd (15.0 mL, 135 mmol, 1.20 Äq.). Nach 4 h bei 20 °C erfolgte die Zugabe von weiterem MgSO<sub>4</sub> (1.25 g, 10.4 mmol, 0.09 Äq.) und Trimethylacetaldehyd (0.75 mL, 6.75 mmol, 0.60 Äq.) und es wurde für weitere 4 h gerührt. Es wurde Toluol (75.0 mL) hinzugegeben und der Feststoff abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit Toluol gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde wieder in Toluol (50.0 mL) aufgenommen und darauffolgend eingengt und am Hochvakuum getrocknet.

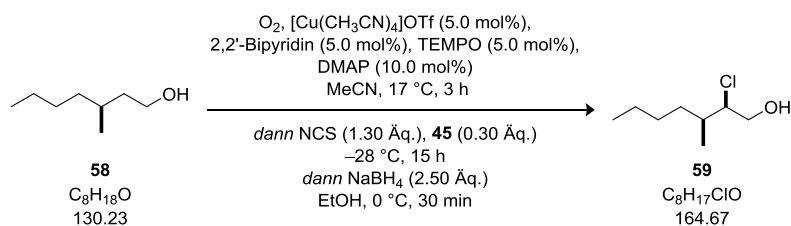
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus EtOH (60.0 mL, 0.50 mL/mmol) und Acetylchlorid (8.80 mL, 123 mmol, 1.10 Äq.) wurde tropfenweise das Imin zugegeben und für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung für 4 h auf 75 °C erhitzt und anschließend abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde bei 20 °C abfiltriert, mit EtOH gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Das HCl-Salz des *MacMillan*-Katalysators wurde zunächst in H<sub>2</sub>O (100 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und dann solange mit NaHCO<sub>3</sub> versetzt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Die Reaktionslösung wurde 15 Minuten bei 20 °C gerührt und anschließend mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 80.0 mL) extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt.

Der erhaltene farblose Rückstand wurde in Et<sub>2</sub>O (100 mL, 10.0 mL/mmol) aufgenommen und mit Trifluoressigsäure (8.60 mL, 112 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 4 °C im Kühlschrank gelagert, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das TFA-Salz des *MacMillan*-Katalysators **45** (13.9 g, 48.9 mmol, 44% über 5 Stufen) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +18.7$  (c = 0.96, EtOH), <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm): δ = 4.50 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm): δ = 169.7, 80.8, 53.6, 36.9, 32.2, 25.0 (3), 14.6; IR (ν̄/cm<sup>-1</sup>): 3436, 2968, 2733, 1733, 1673, 1605, 1459, 1430, 1402, 1378, 1315, 1265, 1209, 1179, 1132, 1048, 1031, 838, 798, 723, 663, 590, 547.

### Oxidation und α-Chlorierung von Alkohol **58** zum Chlorhydrin **59**

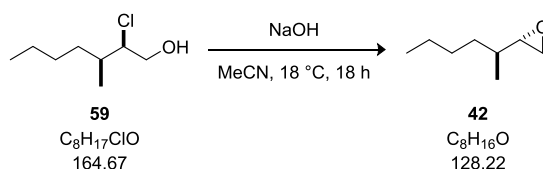


Zum Alkohol **58** (2.0 g, 15.3 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in MeCN (15.0 mL, 1.0 mL/mmol) wurden [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]OTf (289 mg, 0.77 mmol, 5.0 mol%), 2,2'-Bipyridin (119 mg, 0.77 mmol, 5.0 mol%), TEMPO (119 mg, 0.77 mmol, 5.0 mol%) und 4-DMAP (186 mg, 1.53 mmol, 10.0 mol%) gegeben und das Reaktionsgemisch unter Sauerstoffatmosphäre für 3 h bei 17 °C gerührt. Das Gemisch wurde auf -28 °C gekühlt und mit (2*S*,5*R*)-2-(*t*-Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz (**45**) (1.30 g, 4.60 mmol, 0.30 Äq.), *N*-Chlorsuccinimid (2.45 g, 18.4 mmol, 1.30 Äq.) versetzt und für 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf 0 °C wurde die Reaktionslösung mit EtOH (15.0 mL, 1.0 mL/mmol) verdünnt und es erfolgte die Zugabe von NaBH<sub>4</sub> (1.45 g, 38.3 mmol, 2.50 Äq.). Nach

30 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (30.0 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ ) gereinigt und das Chlorhydrin **59** als farbloses Öl (2.06 g, 12.5 mmol, 82%, > 20:1 d.r.) erhalten.

$R_f = 0.44$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{20} = -1.04$  (c 1.16,  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 4.07$  (td,  $J = 6.1, 3.8$  Hz, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 2H), 2.07 (br, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.52 – 1.44 (m, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 5H), 0.95 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 70.3, 65.8, 35.9, 33.9, 29.2, 22.8, 14.9, 14.1$ ; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3349, 2958, 2928, 2872, 2859, 1459, 1381, 1081, 1056, 1029, 667; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ClNaO}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 187.0860, gefunden: 187.0854.

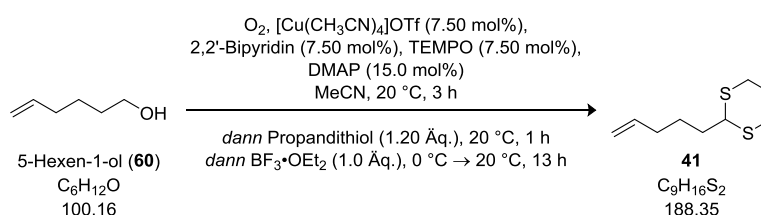
### Epoxidbildung von Chlorhydrin **59** zu Epoxid **42**



Chlorhydrin **59** (1.50 g, 9.11 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeCN (40.0 mL 4.40 mL/mmol) gelöst und bei 18 °C mit einer wässrigen NaOH-Lösung (100 mL, 10% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt. Nach 18 h wurde mit  ${}^n\text{Pentan}$  (10 x 30.0 mL) extrahiert und anschließend das Lösungsmittel vorsichtig über eine Vigreuxkolonne abdestilliert. Das Produkt **42** konnte als eine Lösung in  ${}^n\text{Pentan}$  (1.12 g, 8.77 mmol, quant, c = 7.44 mol/L in  ${}^n\text{Pentan}$ ) erhalten werden und wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt. Für die Charakterisierung wurde das Lösungsmittel vollständig entfernt.

$R_f = 0.76$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{20} = -5.29$  (c 1.17,  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 2.74 - 2.70$  (m, 2H), 2.48 (dd,  $J = 4.6, 3.2$  Hz, 1H), 1.59 – 1.48 (m, 1H), 1.44 – 1.26 (m, 6H), 0.96 – 0.86 (m, 6H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 56.8, 45.5, 35.8, 34.0, 28.8, 22.7, 15.4, 13.8$ ; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3045, 2960, 2860, 1728, 1484, 1463, 1413, 1379, 1343, 1259, 1215, 1126, 1104, 1074, 970, 931, 875, 849, 830, 796, 775, 729; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NaO}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), berechnet: 129.1274, gefunden: 129.1271.

### Dithian **41** aus 5-Hexen-1-ol (**60**)

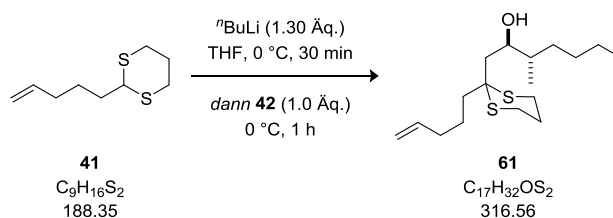


5-Hexen-1-ol (**60**) (3.0 g, 29.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeCN (30.0 mL, 1.0 mL/mmol) gelöst. Zur Lösung wurden  $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{OTf}$  (753 mg, 2.25 mmol, 7.50 mol%), 2,2'-Bipyridin (351 mg, 2.25 mmol,

7.50 mol%), TEMPO (351 mg, 2.25 mmol, 7.50 mol%), und 4-DMAP (549 mg, 4.50 mmol, 15.0 mol%) gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 3 h bei 20 °C unter Sauerstoffatmosphäre wurde 1,3-Propandithiol (3.90 g, 36.0 mmol, 1.20 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben und für 1 h gerührt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3.69 mL, 29.9 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und für weitere 13 h gerührt, wobei sich diese langsam auf 20 °C aufwärmte. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer wässrigen NaOH-Lösung (30.0 mL, 10% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) beendet und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit wässriger NaOH-Lösung (1 x 30.0 mL, 10% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 30.0 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ ) und lieferte das Dithian **41** (4.68 g, 24.8 mmol, 83%).

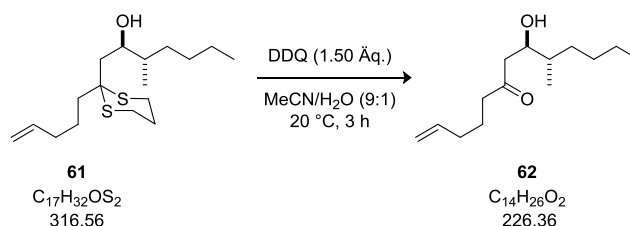
$R_f = 0.29$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 100:1$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta = 5.78$  (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.6$  Hz, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 2H), 4.04 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.93 – 2.78 (m, 4H), 2.16 – 2.03 (m, 3H), 1.92 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, ppm):  $\delta = 138.2, 115.1, 47.6, 35.0, 33.4, 30.6$  (2), 26.2, 26.0; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2990, 2856, 1729, 1639, 1421, 1275, 1181, 991, 907, 769.

#### Epoxidöffnung von **42** mit **41** zu Thioketal **61**



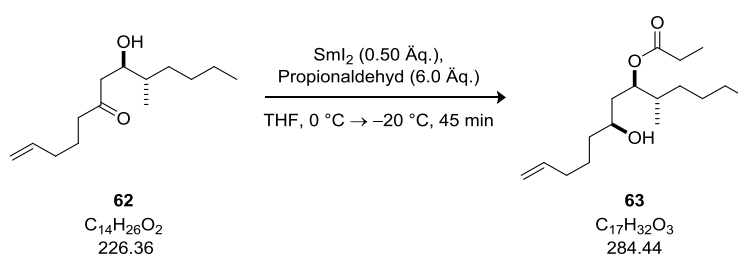
Das Dithian **41** (1.57 g, 8.36 mmol, 1.30 Äq.) wurde in THF (15.0 mL, 1.80 mL/mmol) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und  ${}^n\text{BuLi}$  (3.35 mL, 8.36 mmol, 2.50 M in Hexan, 1.30 Äq.) vorsichtig hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei dieser Temperatur für 30 Minuten gerührt. Anschließend erfolgte die langsame Zugabe des Epoxids **42** (825 mg, 6.43 mmol,  $c = 7.44$  mol/L in  ${}^n\text{Pentan}$ , 1.0 Äq.). Nach 1 h bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10.0 mL) beendet, die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10.0 mL) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 2:1$ ) konnte das Thioketal **61** (1.94 g, 6.13 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.65$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{21} = +23.1$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 5.79$  (ddt,  $J = 16.9, 10.1, 6.7$  Hz, 1H), 5.07 – 4.96 (m, 2H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.28 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.03 – 2.89 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 2H), 2.26 (dd,  $J = 15.2, 9.5$  Hz, 1H), 2.12 – 1.86 (m, 6H), 1.71 – 1.09 (m, 10H), 0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 138.2, 115.3, 72.1, 52.5, 40.8, 39.5, 39.2, 33.9, 32.0, 29.8, 26.6, 26.2, 25.1, 23.3, 23.1, 15.1, 14.3$ ; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3454, 2952, 2927, 2871, 1639, 1458, 1416, 991, 908; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NaOS}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 339.1787, gefunden: 339.1776.

Oxidative Spaltung des Thioketals **61** zum  $\beta$ -Hydroxyketon **62**

Thioketal **61** (5.20 g, 16.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus MeCN/H<sub>2</sub>O (164 mL, 10.0 mL/mmol, 9:1) vorgelegt und bei 20 °C mit DDQ (5.60 g, 24.6 mmol, 1.50 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur für 3 h gerührt und nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (120 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 80.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1) lieferte das  $\beta$ -Hydroxyketon **62** (3.03 g, 13.4 mmol, 82%) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.45$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{25} = +22.2$  (c 1.15, EtOH); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 5.75$  (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 5.04 – 4.95 (m, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 2.99 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.57 – 2.47 (m, 2H), 2.45 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.51 – 1.03 (m, 6H), 0.92 – 0.85 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 212.8, 138.0, 115.5, 71.5, 45.5, 43.0, 38.1, 33.1, 32.1, 29.5, 23.1, 22.7, 15.1, 14.2$ ; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3479, 2956, 2927, 2872, 1705, 1641, 1458, 1378, 992, 911; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 249.1825, gefunden: 249.1838.

Anti-selektive Reduktion von **62** zum  $\beta$ -Hydroxyester **63**SmI<sub>2</sub>-Herstellung:

Iod (2.54 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde zu einer Suspension aus Samarium (3.0 g, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) in THF (100 mL, 10.0 mL/mmol) gegeben und solange bei 20 °C gerührt bis die beigefarbene Reaktionslösung sich tief blau färbt (4-48 h). Für die exakte Konzentrationsbestimmung wurde die Lösung gegen eine 0.1 M I<sub>2</sub>-Lösung titriert.

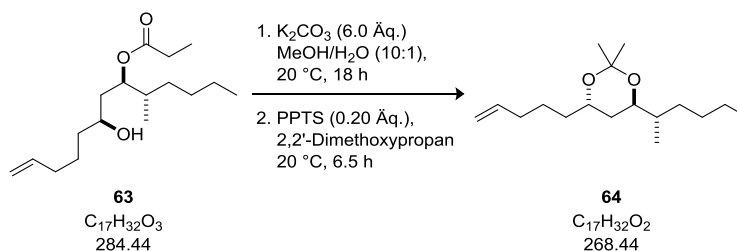
Unter striktem Sauerstoff- und Lichtausschluss ist die Lösung ca. drei Monate lagerbar.

Zu einer Lösung von frisch destilliertem Propionaldehyd (5.76 mL, 80.4 mmol, 6.0 Äq.) in THF (105 mL, 1.30 mL/mmol Aldehyd) wurde eine frisch hergestellte Lösung von SmI<sub>2</sub> (66.3 mL, 6.7 mmol, ~0.1 M in THF, 0.50 Äq.) bei 0 °C gegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend wurde die gelbe Lösung auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und das  $\beta$ -Hydroxyketon **62** (3.0 g, 13.4 mmol, 1.0 Äq.) in THF (150 mL, 11.0 mL/mmol Keton) langsam hinzugegeben. Nach 45 Minuten bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (100 mL) beendet, die wässrige Phase mit EtOAc ( $3 \times 80.0\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1 \rightarrow 5:1 \rightarrow 2:1$ ) gereinigt und der  $\beta$ -Hydroxyester **63** (3.44 g, 12.1 mmol, 90%) konnte als einziges Diastereomer erhalten werden.

$R_f = 0.55$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{21} = +9.01$  (c 1.19,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 5.80$  (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7\text{ Hz}$ , 1H), 5.02 – 4.92 (m, 3H), 3.39 (ddtd,  $J = 10.2, 7.7, 4.0, 2.3\text{ Hz}$ , 1H), 3.03 (d,  $J = 3.1\text{ Hz}$ , 1H), 2.37 (q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.69 – 1.19 (m, 13H), 1.16 (t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , 3H), 0.91 – 0.85 (m, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 176.0, 138.9, 114.6, 75.1, 67.2, 39.1, 37.1, 36.7, 33.9, 32.1, 29.3, 28.0, 25.3, 23.0, 15.5, 14.2, 9.5$ ; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3514, 2957, 2928, 2873, 1714, 1461, 1194, 1080, 1004, 908; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 307.2243, gefunden: 307.2254.

#### Verseifung und Acetonidbildung von **63** zum 1,3-Acetonid **64**

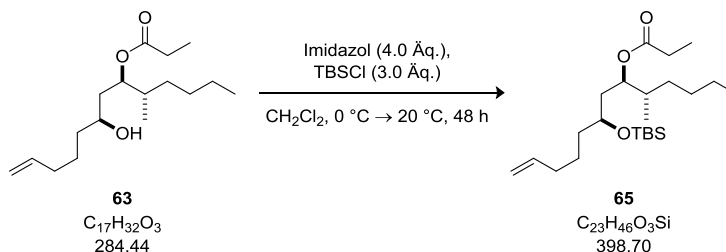


Zu einer Lösung des  $\beta$ -Hydroxyesters **63** (200 mg, 0.70 mmol, 1.0 Äq.) in einem  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ - Gemisch (17.5 mL, 25 mL/mmol, 10:1) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (583 mg, 4.22 mmol, 6.0 Äq.) gegeben und bei  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 18 h gerührt. Nach Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (7.0 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 15.0\text{ mL}$ ) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde das erhaltene Diol in 2,2'-Dimethoxypropan (8.80 mL, 70.3 mmol, 100 Äq.) gelöst und mit PPTS (35.3 mg, 0.14 mmol, 0.20 Äq.) versetzt. Nach 6.5 h bei  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde die Reaktionslösung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5.0\text{ mL}$ ) extrahiert. Nach der Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  wurden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 50:1$ ) gereinigt. Das *anti*-konfigurierte Acetonid **64** konnte als farbloses Öl (159 mg, 0.59 mmol, 84%) erhalten werden.

$R_f = 0.83$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ );  $[\alpha]_D^{25} = +95.3$  (c 0.95, EtOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 5.81$  (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7\text{ Hz}$ , 1H), 5.03 – 4.88 (m, 2H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.67 – 1.35 (m, 10H), 1.33 (s, 6H), 1.30 – 1.23 (m, 2H), 1.10 – 1.00 (m, 1H), 0.89 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H), 0.82 (d,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 139.0, 114.7, 100.3, 70.5, 66.9, 37.9, 36.4, 35.6, 33.8, 32.4, 29.1, 25.0, 24.8, 24.6, 23.2, 14.4, 14.3$ ; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2985, 2933,

2860, 1641, 1459, 1377, 1224, 1176, 993, 909; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $C_{17}H_{33}O_2$  ( $[M+H]^+$ ), berechnet: 269.2475 gefunden: 269.2472.

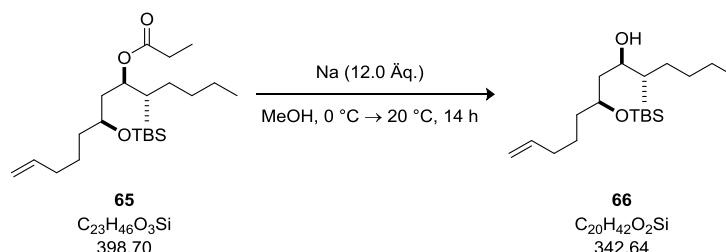
### Silylschützung vom $\beta$ -Hydroxyester **63** zum Silylether **65**



$\beta$ -Hydroxyester **63** (200 mg, 0.70 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.0 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Imidazol (190 mg, 2.80 mmol, 4.0 Äq.) und TBSCl (315 mg, 2.10 mmol, 3.0 Äq.) wurde für 48 h gerührt und die Reaktionslösung auf 20 °C aufgewärmt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (5.0 mL) beendet, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 10.0 mL) extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 50:1$ ) gereinigt wonach Verbindung **65** als farbloses Öl (264 mg, 0.66 mmol, 94%) erhalten werden konnte.

$R_f = 0.98$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{25} = +33.8$  (c 0.87 EtOH);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 5.80$  (ddt,  $J = 16.8, 10.1, 6.6$  Hz, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 3H), 3.71 – 3.60 (m, 1H), 2.29 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.65 – 1.20 (m, 12H), 1.12 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.93 – 0.83 (m, 12H), 0.83 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.02 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 174.0, 138.9, 114.6, 75.0, 69.2, 37.6, 36.4, 36.1, 34.0, 32.5, 29.5, 28.1, 26.0$  (3), 24.0, 22.9, 18.1, 14.5, 14.1, 9.4, – 4.1, – 4.7; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3078, 2956, 2929, 2857, 1735, 1642, 1463, 1379, 1253, 1188, 1069, 1004, 937, 910, 835, 807, 774, 729, 664; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{Si}$  ( $[M+H]^+$ ), berechnet: 399.3289, gefunden: 399.3279.

### Verseifung von **65** zum $\beta$ -Hydroxysilylether **66**

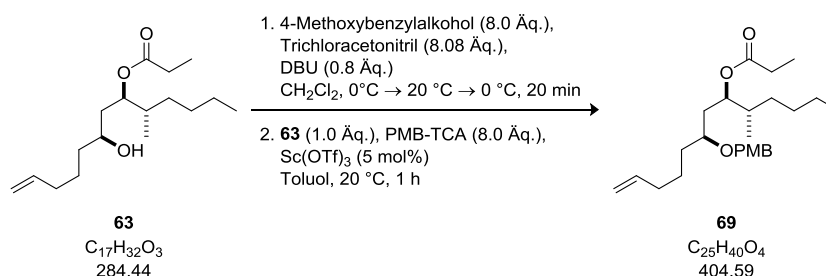


Ester **65** (260 mg, 0.65 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (1.20 mL, 2.0 mL/mmol) gelöst und zu einer frisch hergestellten Natriummethanolat-Lösung (180 mg Natrium, 7.80 mmol, 12.0 Äq. in 2.7 mL MeOH) bei 0 °C getropft. Nach Erwärmen auf 20 °C wurde die Lösung für 14 h gerührt und dann durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (3.0 mL) beendet. Durch die Zugabe von

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) konnten die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5.0 mL) extrahiert werden. Nach der Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  wurden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 20:1$ ) gereinigt. Der  $\beta$ -Hydroxysilylether **66** konnte als farbloses Öl (192 mg, 0.56 mmol, 86%) isoliert werden.

$R_f = 0.86$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{25} = +28.5$  (c 0.83 EtOH);  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 5.79$  (ddt,  $J = 16.9, 10.1, 6.6$  Hz, 1H), 5.06 – 4.91 (m, 2H), 4.00 (tt,  $J = 6.7, 4.4$  Hz, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.37 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.68 – 1.16 (m, 12H), 1.15 – 1.01 (m, 1H), 0.93 – 0.81 (m, 15H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 138.7, 114.8, 72.0, 72.0, 39.0, 37.0, 35.6, 33.9, 32.2, 29.7, 26.0$  (3), 25.3, 23.2, 18.1, 14.9, 14.3, –4.4, –4.6; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3476, 2954, 2929, 2858, 1641, 1426, 1378, 1254, 1069, 1007, 910, 833, 807, 774, 665; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), berechnet: 343.30268, gefunden: 343.30360.

### PMB-Schützung vom $\beta$ -Hydroxyester **63** zum PMB-Ether **69**



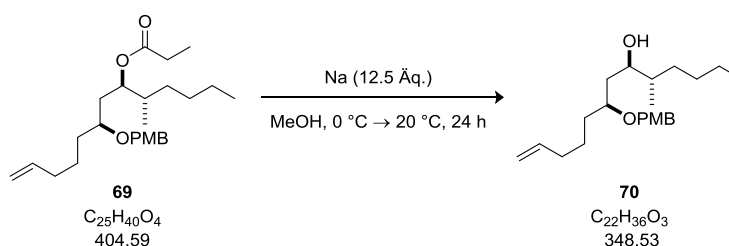
Zu einer Lösung aus 4-Methoxybenzylalkohol (3.50 mL, 28.1 mmol, 8.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28.0 mL, 1.0 mL/mmol) wurde bei  $0^\circ\text{C}$  Trichloracetonitril (2.85 mL, 28.4 mmol, 8.08 Äq.) sowie DBU (420  $\mu\text{L}$ , 2.81 mmol, 0.80 Äq.) gegeben. Es wurden 5 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt, dann auf  $20^\circ\text{C}$  erwärmt und nach weiteren 10 Minuten wieder auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Nach weiteren 5 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (30.0 mL) und  $\text{HCl}$  (30.0 mL, 1.0 M) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{EtOAc}$  (3 x 50.0 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen mit wässriger gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1 x 150 mL) gewaschen. Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Der Alkohol **63** (1.0 g, 3.52 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Toluol (11.0 mL, 0.32 mL/mmol) gelöst und bei  $20^\circ\text{C}$  mit dem zuvor frisch hergestellten 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat und  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (86.6 mg, 0.18 mmol, 5.0 mol%) versetzt und für 1 h bei  $20^\circ\text{C}$  gerührt. Die trübe Reaktionslösung wurde über Celite<sup>®</sup> filtriert, wobei mit  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL, 5:1) nachgespült wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt konnte mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 8:1$ ) gereinigt werden. Schließlich konnte der PMB-Ether **69** (856 mg, 2.12 mmol, 60%) erhalten werden.

$R_f = 0.60$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 5:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = +39.5$  (c 0.43,  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta = 7.34 - 7.27$  (m, 2H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 5.81 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 1H),

5.05 – 4.93 (m, 2H), 4.44 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.37 – 3.30 (m, 1H), 2.29 (qd,  $J = 7.6, 2.3$  Hz, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.17 (m, 12H), 1.14 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.90 – 0.83 (m, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 174.2, 159.3, 138.8, 131.0, 129.8$  (2), 114.8, 113.9 (2), 75.6, 74.7, 71.4, 55.4, 36.7, 35.1, 34.0, 33.9, 32.3, 29.6, 28.1, 24.5, 23.0, 14.8, 14.2, 9.5; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2930, 2859, 1732, 1613, 1514, 1462, 1247, 1187, 1079, 1037, 910, 821; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 427.2819, gefunden: 427.2823.

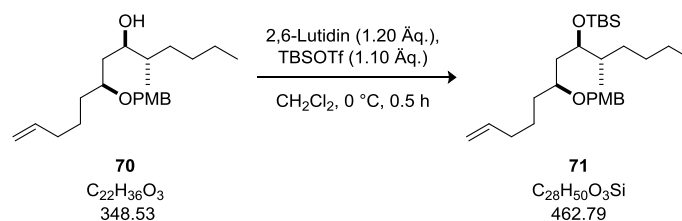
### Verseifung von **69** zum $\beta$ -Hydroxy-PMB-Ether **70**



PMB-Ether **69** (3.47 g, 8.57 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (17.0 mL, 2.0 mL/mmol) gelöst und zu einer frisch hergestellten Natriummethanolatlösung (2.46 g Natrium, 107 mmol, 12.5 Äq. in 100 mL MeOH) bei 0 °C getropft. Nach Erwärmen auf 20 °C wurde die Lösung für 24 h gerührt und dann durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (50.0 mL) beendet. Durch die Zugabe von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) konnten die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50.0 mL) extrahiert werden. Nach der Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  wurden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 5:1 \rightarrow 2:1$ ) gereinigt. Der  $\beta$ -Hydroxy-PMB-Ether **70** konnte als farbloses Öl (2.19 g, 6.29 mmol, 73%) isoliert werden.

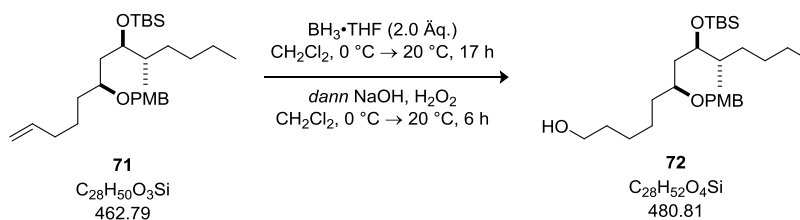
$R_f = 0.43$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{21} = +11.3$  (c 1.21,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.30 - 7.22$  (m, 2H), 6.92 – 6.82 (m, 2H), 5.80 (ddt,  $J = 16.9, 10.1, 6.7$  Hz, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 2H), 4.50 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 2.74 (br, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.58 – 1.04 (m, 11H), 0.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 159.4, 138.8, 130.6, 129.6$  (2), 114.8, 114.0 (2), 77.0, 72.3, 71.0, 55.4, 39.0, 35.6, 33.9, 33.0, 32.2, 29.7, 25.0, 23.2, 15.2, 14.3; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3463, 2927, 2858, 1612, 1513, 1459, 1302, 1247, 1173, 1070, 1036, 909, 820; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NaO}_3$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 371.2556, gefunden: 371.2571.



Silylschützung von **70** zum TBS-Ether **71**

Zu einer Lösung aus Alkohol **70** (506 mg, 1.45 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15.0 mL, 10.0 mL/mmol) wurde bei 0 °C 2,6-Lutidin (202  $\mu\text{L}$ , 1.74 mmol, 1.20 Äq.) sowie TBSOTf (366  $\mu\text{L}$ , 1.60 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und für 30 Minuten gerührt. Durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10.0 mL) wurde die Reaktion beendet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Silylethers erfolgte säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ ). Es konnte die silylgeschützte Verbindung **71** (643 mg, 1.39 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.84$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 5:1$ );  $[\alpha]_D^{21} = +32.4$  (c 1.09,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.31 - 7.22$  (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 5.82 (ddt,  $J = 16.8, 10.0, 6.6$  Hz, 1H), 5.05 – 4.94 (m, 2H), 4.50 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.67 – 1.36 (m, 8H), 1.30 – 1.22 (m, 5H), 1.16 – 1.01 (m, 12H), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 159.1, 139.0, 131.6, 129.1$  (2), 114.7, 113.9 (2), 76.3, 72.8, 70.2, 55.4, 39.3, 37.0, 34.1, 33.7, 33.0, 30.2, 26.1 (3), 24.5, 23.2, 18.3, 14.3, 13.9, –3.9, –4.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2926, 2855, 1614, 1514, 1463, 1248, 1065, 911, 834, 772; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{NaO}_3\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 485.3421, gefunden: 485.3433.

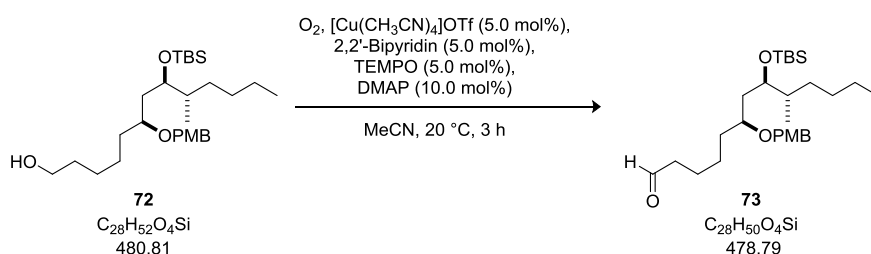
Hydroborierung von Alken **71** zum Alkohol **72**

Alken **71** (2.80 g, 6.05 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60.0 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ -Komplex (12.0 mL, 12.0 mmol, 2.0 Äq., 1.0 M in THF) wurde für 17 h gerührt, wobei die Reaktionslösung langsam auf 20 °C erwärmte. Es folgte die Zugabe von wässriger NaOH (120 mL, 20.0 mL/mmol, 3.0 M), und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (60.0 mL, 10.0 mL/mmol) zu der auf 0 °C gekühlten Reaktionslösung. Nach 6 h Rühren und Erwärmen auf 20 °C wurde die Reaktion mit  $\text{H}_2\text{O}$  (40.0 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 40.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen mit wässriger gesättigter NaCl-Lösung (1 x 100 mL) gewaschen und anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei

vermindertem Druck entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1→0:1) lieferte den Alkohol **72** (1.92 g, 4.0 mmol, 66%) als farbloses Öl.

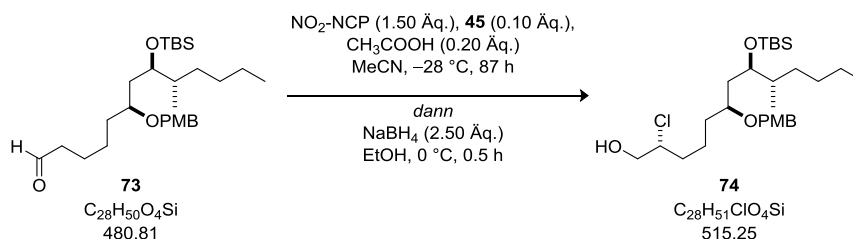
$R_f = 0.81$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 0:1);  $[\alpha]_D^{24} = +27.2$  (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.27 - 7.25$  (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 4.49 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 9.0, 3.4, 2.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.53 (dddd,  $J = 9.2, 6.5, 4.9, 2.9$  Hz, 1H), 1.64 – 1.51 (m, 7H), 1.41 – 1.35 (m, 4H), 1.31 – 1.21 (m, 6H), 1.12 – 1.06 (m, 1H), 0.90 – 0.87 (m, 12H), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta = 159.1, 131.5, 129.1$  (2), 113.9 (2), 76.4, 72.8, 70.2, 63.1, 55.4, 39.3, 37.0, 34.3, 33.0 (2), 30.2, 26.1 (4), 25.0, 23.2, 18.3, 14.3, 13.9, –3.9, –4.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3364, 2953, 2927, 2856, 1613, 1514, 1463, 1247, 1172, 1058, 937, 833, 807, 772; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>4</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 503.3527, gefunden: 503.3531.

### Stahl-Oxidation von Alkohol **72** zum Aldehyd **73**



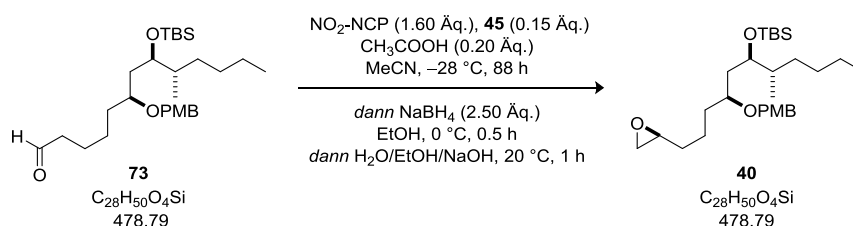
Zu einer Lösung aus Alkohol **72** (372 mg, 0.77 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (7.70 mL, 10.0 mL/mmol) wurden [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]OTf (14.6 mg, 38.7  $\mu\text{mol}$ , 5.0 mol%), 2,2'-Bipyridin (6.0 mg, 38.7  $\mu\text{mol}$ , 5.0 mol%), TEMPO (6.0 mg, 38.7  $\mu\text{mol}$ , 5.0 mol%) und 4-DMAP (9.4 mg, 77.4  $\mu\text{mol}$ , 10.0 mol%) bei 20 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde entgast und mit Sauerstoff geflutet. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (5.0 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Aldehyds **73** erfolgte säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1) und das gewünschte Produkt konnte als farbloses Öl (336 mg, 0.70 mmol, 91%) erhalten werden.

$R_f = 0.64$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +27.7$  (c 1.06, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 9.76$  (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 4.48 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.85 (ddd,  $J = 9.4, 3.6, 2.3$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.53 (dddd,  $J = 9.1, 6.2, 5.0, 2.9$  Hz, 1H), 2.43 (td,  $J = 7.4, 1.8$  Hz, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 4H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 3H), 1.32 – 1.19 (m, 5H), 1.12 – 1.03 (m, 1H), 0.89 – 0.85 (m, 12H), 0.83 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 202.7, 159.1, 131.4, 129.0$  (2), 113.8 (2), 76.2, 72.8, 70.2, 55.4, 44.0, 39.2, 36.8, 34.1, 33.0, 30.1, 26.1 (3), 24.7, 23.1, 22.4, 18.2, 14.2, 13.8, –3.9, –4.4; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2927, 2856, 1726, 1613, 1514, 1463, 1247, 1172, 1062, 833, 772; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>NaO<sub>4</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 501.3370, gefunden: 501.3355.

**$\alpha$ -Chlorierung von Aldehyd **73** zum Chlorhydrin **74****

Aldehyd **73** (148 mg, 0.31 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit (2*S*,5*R*)-2-(<sup>t</sup>Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz (**45**) (8.50 mg, 0.03 mmol, 0.10 Äq.), NO<sub>2</sub>-NCP (102 mg, 0.45 mmol, 1.50 Äq.), und Essigsäure (34.0  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol, 0.20 Äq.) in MeCN (1.50 mL, 5.0 mL/mmol) versetzt und für 87 h bei  $-28 \text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  wurde die Reaktionslösung mit EtOH (1.0 mL, 3.0 mL/mmol) verdünnt und es folgte die Zugabe von NaBH<sub>4</sub> (28.4 mg, 0.75 mmol, 2.50 Äq.). Nach 30 Minuten wurde die Reaktion durch die Zugabe von wässriger gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5.0 mL) beendet und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1  $\rightarrow$  1:1) gereinigt. Das Chlorhydrin **74** (112 mg, 0.22 mmol, 70%) wurde als farbloses Öl erhalten.

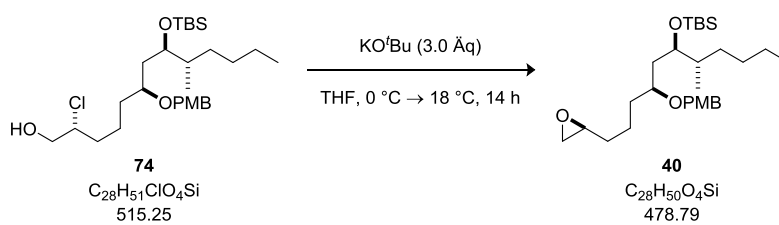
$R_f = 0.31$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +34.0$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.27 - 7.25$  (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 4.48 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.02 (dddd,  $J = 8.7, 7.0, 5.0, 3.8$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 9.3, 3.5, 2.4$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (ddd,  $J = 11.8, 8.0, 3.8$  Hz, 1H), 3.66 (ddd,  $J = 12.2, 7.0, 5.5$  Hz, 1H), 3.55 (dtd,  $J = 8.1, 5.3, 2.9$  Hz, 1H), 1.99 (dd,  $J = 8.0, 5.6$  Hz, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 5H), 1.52 – 1.45 (m, 1H), 1.39 (ddd,  $J = 14.2, 9.3, 3.0$  Hz, 1H), 1.34 – 1.20 (m, 5H), 1.13 – 1.06 (m, 1H), 0.90 – 0.87 (m, 12H), 0.84 (d,  $J = 6.8$ , 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta = 159.2, 131.3, 129.1$  (2), 113.9 (2), 76.1, 72.9, 70.3, 67.1, 65.3, 55.4, 39.2, 36.9, 34.5, 33.8, 33.0, 30.2, 26.1 (3), 23.2, 22.0, 18.3, 14.3, 13.9, – 3.9, –4.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2923, 2852, 2363, 1738, 1514, 1458, 1377, 1249, 1068, 835, 772, 733; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>28</sub>H<sub>51</sub>ClNaO<sub>4</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 537.3137, gefunden: 537.3158.

**Epoxidbildung zu **40******Ausgehend von Aldehyd **73****

Eine Lösung von Aldehyd **73** (1.59 g, 3.34 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (35.0 mL, 10.0 mL/mmol) wurde auf  $-28 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und mit (2*S*,5*R*)-2-(<sup>t</sup>Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz (**45**) (95.0 mg,

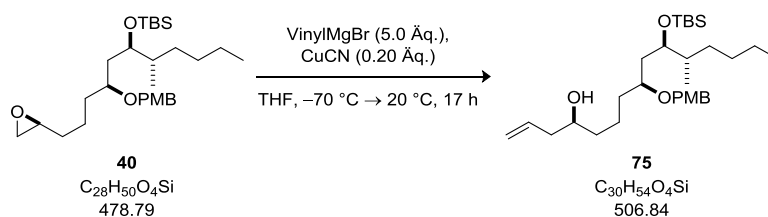
0.33 mmol, 0.10 Äq.), NO<sub>2</sub>-NCP (984 mg, 4.0 mmol, 1.30 Äq.) und Essigsäure (38.2 µL, 0.67 mmol, 0.20 Äq.) versetzt. Nach 64 h bei -28 °C wurden nochmals (2*S*,5*R*)-2-(<sup>t</sup>Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz (**45**) (47.5 mg, 0.16 mmol, 0.05 Äq.) und NO<sub>2</sub>-NCP (227 mg, 1.0 mmol, 0.30 Äq.) nachgegeben und für weitere 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C aufgewärmt und mit EtOH (16.0 mL, 5.0 mL/mmol) und NaBH<sub>4</sub> (316 mg, 8.35 mmol, 2.50 Äq.) versetzt und für 30 Minuten gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde ein Gemisch aus H<sub>2</sub>O/EtOH/NaOH hinzugegeben (10.0 mL, 3.0 mL/mmol; 10.0 mL H<sub>2</sub>O; 4.20 mL EtOH; 5.0 g NaOH) und bei 20 °C für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde beendet indem gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (30.0 mL) hinzugegeben wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40.0 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1) und das Epoxid **40** (1.20 g, 2.51 mmol, 75%, > 20:1 d.r.) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

#### Ausgehend von Chlorhydrin **74**



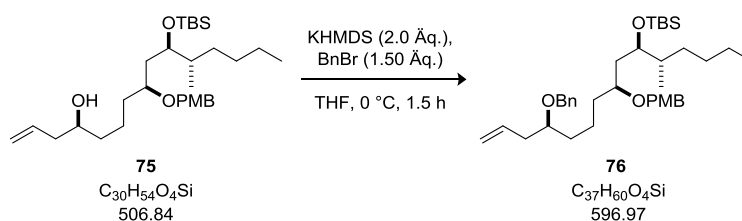
Chlorhydrin **74** (82.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (1.60 mL, 10 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von KO<sup>t</sup>Bu (58.6 mg, 0.48 mmol, 3.0 Äq.). Die Reaktionslösung wurde für 14 h gerührt, wobei diese langsam auf 18 °C aufgewärmt wurde. Durch die Zugabe von H<sub>2</sub>O (2.0 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 4:1) gereinigt. Das Epoxid **40** (43.0 mg, 0.09 mmol, 56%, > 20:1 d.r.) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.48$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{21} = +28.0$  (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.29 - 7.22$  (m, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 4.50 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 9.3, 3.6, 2.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (ddt,  $J = 8.7, 5.9, 2.6$  Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.75 (dd,  $J = 5.0, 3.9$  Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J = 5.0, 2.7$  Hz, 1H), 1.70 - 1.46 (m, 8H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.19 (m, 5H), 1.13 - 1.04 (m, 1H), 0.90 - 0.86 (m, 12H), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 159.1, 131.4, 129.1$  (2), 113.9 (2), 76.3, 72.8, 70.3, 55.4, 52.4, 47.2, 39.3, 36.9, 34.2, 33.1, 32.8, 30.2, 26.1 (3), 23.2, 21.7, 18.3, 14.3, 13.8, -3.9, -4.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2926, 2853, 1514, 1248, 1067, 908, 834, 774, 732; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>NaO<sub>4</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 501.3370, gefunden: 501.3374.

Epoxidöffnung von **40** zum Homoallylalkohol **75**

Epoxid **40** (1.20 g, 2.51 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (25.0 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und auf  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Es folgte die Zugabe von  $\text{CuCN}^1$  (50.0 mg, 0.50 mmol, 0.20 Äq.) sowie Vinylmagnesiumbromid (17.8 mL, 12.5 mmol, 5.0 Äq., 0.70 M in THF). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht langsam auf  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  aufgetaut, wobei dieses sich von weiß zu schwarz färbte. Nach 17 h wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (20.0 mL) bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 20.0 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ ) und der Homoallylalkohol **75** (1.20 g, 2.38 mmol, 95%) konnte als leicht gelbliches Öl erhalten werden.

$R_f = 0.46$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = +24.8$  (c 0.79,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.27 - 7.25$  (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 5.87 – 5.79 (m, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 2H), 4.50 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 9.3, 3.5, 2.3$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (td,  $J = 7.7, 4.2$  Hz, 1H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 2.14 (dtt,  $J = 13.9, 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 1.66 – 1.46 (m, 8H), 1.42 – 1.36 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 5H), 1.12 – 1.06 (m, 1H), 0.88 (m, 12H), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 159.1, 135.0, 131.5, 129.1$  (2), 118.3, 113.9 (2), 76.4, 72.8, 70.8, 70.3, 55.4, 42.1, 39.3, 37.2, 36.9, 34.4, 33.1, 30.2, 26.1 (3), 23.2, 21.4, 18.3, 14.3, 13.9,  $-3.9, -4.3$ ; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2927, 2856, 1613, 1514, 1463, 1302, 1248, 1172, 1065, 1039, 834, 773; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{NaO}_4\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 529.3683, gefunden: 529.3685.

Benzylschützung von **75** zum Benzylether **76**

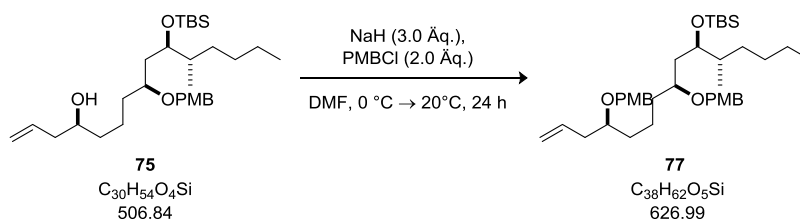
Alkohol **75** (1.20 g, 2.38 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  in THF (24.0 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und mit KHMDS (6.80 mL, 4.76 mmol, 2.0 Äq., 0.70 M in Toluol) und Benzylbromid (425  $\mu\text{L}$ , 3.57 mmol, 1.50 Äq.) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1.5 h bei  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  wurde wässrige gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -

<sup>1</sup> Kupfercyanid wurde zuvor mit heißem  $\text{H}_2\text{O}$  und anschließend mit  $\text{EtOH}$  gewaschen. Getrocknet wurde das weiß-grüne Pulver bei  $100 \text{ }^\circ\text{C}$ .

Lösung (15.0 mL) hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Benzylether **76** wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 20:1 \rightarrow 10:1$ ) gereinigt und das gewünschte Produkt konnte als farbloses Öl (1.30 g, 2.19 mmol, 92%) isoliert werden.

$R_f = 0.52$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = +17.4$  (c 1.04,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.36 - 7.31$  (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 6.87 – 6.84 (m, 2H), 5.86 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 7.1$  Hz, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 2H), 4.58 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.52 – 4.46 (m, 2H), 4.35 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.87 (ddd,  $J = 9.3, 3.5, 2.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (dtd,  $J = 8.9, 6.0, 2.8$  Hz, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 1.64 – 1.46 (m, 7H), 1.42 – 1.36 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 5H), 1.13 – 1.05 (m, 1H), 0.90 – 0.87 (m, 12H), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 159.1, 139.0, 135.1, 131.5, 129.1$  (2), 128.5 (2), 127.9 (2), 127.6, 117.0, 113.9 (2), 78.6, 76.4, 72.8, 71.1, 70.2, 55.4, 39.3, 38.5, 37.0, 34.5, 34.3, 33.0, 30.2, 26.1 (3), 23.2, 21.2, 18.3, 14.3, 13.9, –3.9, –4.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2927, 2856, 1513, 1462, 1247, 1172, 1062, 1039, 912, 833, 772, 733; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{NaO}_4\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 619.4153, gefunden: 619.4174.

#### PMB-Schützung von **75** zum PMB-Ether **77**

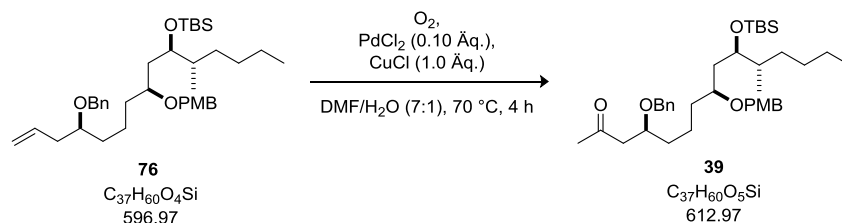


Alkohol **75** (570 mg, 1.12 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C in DMF (5.60 mL, 5.0 mL/mmol) gelöst und mit NaH (134 mg, 3.36 mmol, 3.0 Äq., 60% in Mineralöl) und PMBCl (304  $\mu\text{L}$ , 2.24 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 h und langsamen Erwärmen auf 20 °C wurde wässrige gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (15.0 mL) hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 15.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene PMB-Ether **77** wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 5:1$ ) gereinigt und das gewünschte Produkt wurde als farbloses Öl (646 mg, 1.03 mmol, 92%) isoliert.

$R_f = 0.66$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = +12.3$  (c 0.53,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.28 - 7.23$  (m, 4H), 6.87 – 6.84 (m, 4H), 5.85 (ddt,  $J = 17.2, 10.1, 7.0$  Hz, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 2H), 4.52 – 4.33 (m, 4H), 3.86 (ddd,  $J = 9.3, 3.5, 2.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 5H), 1.43 – 1.33 (m, 2H), 1.34 – 1.21 (m, 5H), 1.13 – 1.05 (m, 1H), 0.91 – 0.87 (m, 12H), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 159.2, 159.1, 135.2, 131.6, 131.2, 129.4$  (2), 129.1 (2), 117.0, 113.9 (4), 78.3, 76.4, 72.8, 70.8, 70.2, 55.4 (2), 39.3, 38.5, 37.0, 34.5, 34.3, 33.0, 30.2, 26.1 (3), 23.2, 21.2, 18.3, 14.3, 13.9, –3.9, –4.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2929, 2856, 1613, 1514,

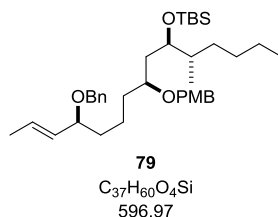
1463, 1248, 1069, 1038, 773; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $C_{38}H_{62}NaO_5Si$  ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 649.4259, gefunden: 649.4273.

### Wacker-Oxidation von Alken **76** zum Methylketon **39**



Alken **76** (1.87 g, 3.14 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus DMF/H<sub>2</sub>O (31.4 mL, 10.0 mL/mmol, 7:1) gelöst und dann mit PdCl<sub>2</sub> (55.6 mg, 0.31 mmol, 10 mol%) und CuCl<sup>2</sup> (310 mg, 3.14 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Über einen Ballon wurde kontinuierlich Sauerstoff durch die braun gefärbte Reaktionslösung geleitet, welche auf 70 °C erhitzt wurde. Nach 4 h wurde der Reaktionsansatz mit H<sub>2</sub>O (10.0 mL) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.0 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 10.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1→2:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt **39** konnte als leicht gelb gefärbtes Öl (1.31 g, 2.14 mmol, 68%) isoliert werden. Bei geringeren Temperaturen und höherer Katalysatorbeladung wurde auch das isomerisierte Produkt **79** erhalten (vgl. Tabelle 3).

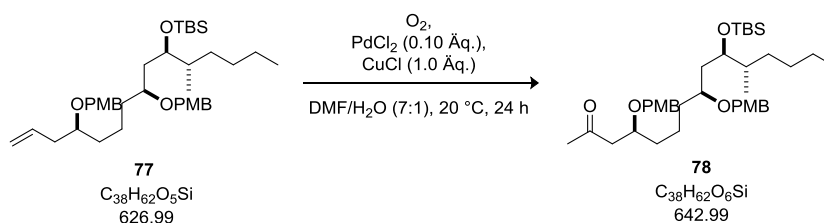
$R_f$  = 0.35 (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{23}$  = +28.7 (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta$  = 7.34 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 6.87 – 6.84 (m, 2H), 4.54 – 4.35 (m, 4H), 3.94 (dddd,  $J$  = 7.5, 6.3, 5.5, 4.8 Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J$  = 9.3, 3.5, 2.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (dddd,  $J$  = 9.1, 6.2, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J$  = 15.9, 7.5 Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J$  = 15.9, 4.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.64 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.36 (m, 6H), 1.33 – 1.21 (m, 5H), 1.13 – 1.06 (m, 1H), 0.90 – 0.87 (m, 12H), 0.85 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta$  = 207.8, 159.1, 138.6, 131.5, 129.0 (2), 128.5 (2), 128.0 (2), 127.7, 113.9 (2), 76.3, 75.7, 72.8, 71.8, 70.3, 55.4, 48.7, 39.3, 36.9, 34.7, 34.4, 33.0, 31.3, 30.2, 26.1 (3), 23.2, 20.9, 18.3, 14.3, 13.9, –3.9, –4.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2927, 2856, 1717, 1514, 1462, 1359, 1247, 1059, 834, 773, 735; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $C_{37}H_{60}NaO_5Si$  ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 635.4102, gefunden: 635.4107.



<sup>2</sup> Kupferchlorid wurde in konzentrierter HCl gelöst. Vorsichtig wurde etwas H<sub>2</sub>O hinzugegeben. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit EtOH und Et<sub>2</sub>O gewaschen. Das weiß-grüne Pulver wurde im Hochvakuum getrocknet.

$R_f = 0.62$  ( $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{22} = +11.1$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.35 - 7.31$  (m, 4H), 7.27 – 7.23 (m, 3H), 6.87 – 6.84 (m, 2H), 5.63 (dq,  $J = 15.2, 6.5, 0.7$  Hz, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 4.58 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.36 – 4.32 (m, 2H), 3.86 (ddd,  $J = 9.2, 3.5, 2.4$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (dt,  $J = 8.2, 6.5$  Hz, 1H), 3.52 (tdd,  $J = 9.1, 4.8, 2.8$  Hz, 1H), 1.75 (dd,  $J = 6.5, 1.6$  Hz, 3H), 1.72 – 1.21 (m, 14H), 1.13 – 1.06 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 2.7$  Hz, 12H), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 159.1, 139.2, 132.3, 131.5, 129.1$  (2), 128.9, 128.4 (2), 127.9 (2), 127.4, 113.8 (2), 80.1, 76.5, 72.8, 70.2, 69.8, 55.4, 39.2, 37.0, 36.0, 34.2, 33.0, 30.2, 26.1 (3), 23.2, 21.2, 18.3, 17.9, 14.3, 13.9, -3.9, -4.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2927, 2856, 1613, 1513, 1462, 1302, 1247, 1065, 1006, 968, 834, 773, 733; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{NaO}_5\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 619.4153, gefunden: 619.4170.

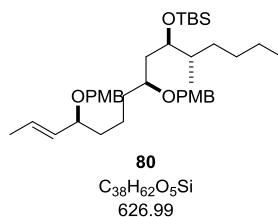
### Wacker-Oxidation von Alken **77** zum Methylketon **78**



Alken **77** (33.5 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL, 10.0 mL/mmol, 7:1) gelöst und dann mit  $\text{PdCl}_2$  (0.90 mg, 5.3  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) und  $\text{CuCl}^2$  (5.2 mg, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Über einen Ballon wurde kontinuierlich Sauerstoff durch die braun gefärbte Reaktionslösung geleitet. Nach 24 h wurde der Reaktionsansatz mit  $\text{H}_2\text{O}$  (1.0 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 2.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 5:1 \rightarrow 1:1$ ) gereinigt. Das gewünschte Produkt **78** (9.6 mg, 0.02 mmol, 30%) und das Isomerisierungsprodukt **80** (19.4 mg, 0.03 mmol, 58%) konnten als leicht gelb gefärbte Öle isoliert werden.

$R_f = 0.37$  ( $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = +21.6$  (c 1.18,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.26 - 7.20$  (m, 4H), 6.88 – 6.83 (m, 4H), 4.49 – 4.34 (m, 4H), 3.94 – 3.89 (m, 1H), 3.87 (ddd,  $J = 9.3, 3.5, 2.3$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (dddd,  $J = 9.0, 6.2, 5.1, 2.9$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 15.8, 7.5$  Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 15.8, 4.8$  Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.64 – 1.58 (m, 3H), 1.56 – 1.21 (m, 12H), 1.12 – 1.06 (m, 1H), 0.91 – 0.87 (m, 11H), 0.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 207.9, 159.3, 159.1, 131.5, 130.8, 129.5$  (2), 129.0 (2), 113.9 (4), 76.3, 75.4, 72.8, 71.4, 70.2, 55.4 (2), 48.8, 39.3, 36.9, 34.8, 34.4, 33.0, 31.3, 30.2, 26.1 (3), 23.2, 20.9, 18.3, 14.3, 13.9, -3.9, -4.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 2852, 2252, 1716, 1613, 1514, 1375, 1249, 1036, 918, 835; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{NaO}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 665.4208, gefunden: 665.4214.

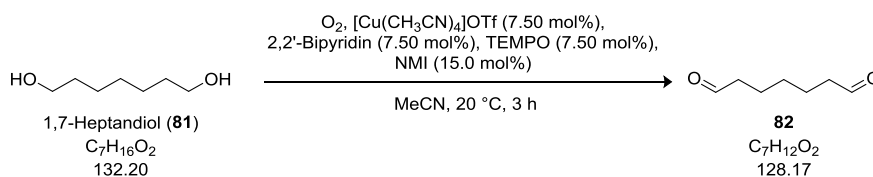




$R_f = 0.65$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{21} = +4.0$  (c 0.97, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.27 - 7.22$  (m, 4H), 6.88 – 6.83 (m, 4H), 5.66 – 5.59 (m, 1H), 5.39 – 5.33 (m, 1H), 4.50 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 1.74 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 3H), 1.66 – 1.21 (m, 14H), 1.11 – 1.06 (m, 1H), 0.92 – 0.85 (m, 12H), 0.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta = 159.1, 132.4, 131.6, 131.3, 129.4$  (2), 129.1 (2), 128.8, 113.8 (4), 79.8, 76.5, 72.8, 70.2, 69.4, 55.4 (2), 39.2, 37.1, 36.0, 34.2, 33.0, 30.1, 26.1 (3), 23.2, 21.3, 18.3, 17.9, 14.3, 13.9, –3.9, –4.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2927, 2855, 1613, 1513, 1245, 1172, 1060, 1038, 833, 772; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>38</sub>H<sub>62</sub>NaO<sub>5</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 649.4259, gefunden: 649.4282.

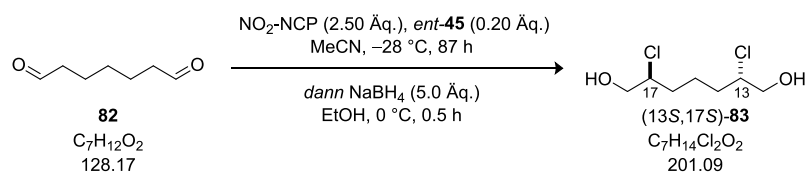
## 5.2.2 Vorschriften zur Synthese des C<sup>5</sup>-C<sup>25</sup> Fragments 34

### Stahl-Oxidation von 1,7-Heptandiol (81) zu 82

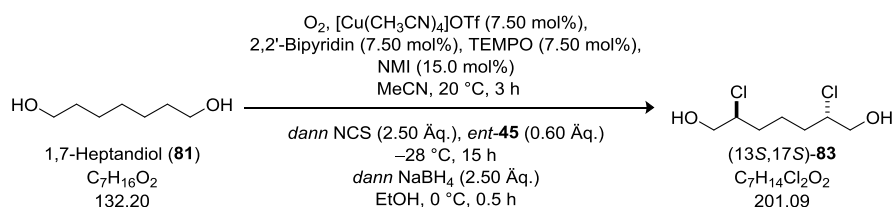


Eine Lösung von 1,7-Heptandiol (**81**) (15.0 g, 113 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (567 mL, 5.0 mL/mmol) wurde bei 20 °C mit [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]OTf (3.21 g, 8.50 mmol, 7.50 mol%), 2,2'-Bipyridin (1.33 g, 8.50 mmol, 7.5 mol%), TEMPO (1.33 g, 8.50 mmol, 7.50 mol%) und *N*-Methylimidazol (1.38 mL, 17.0 mmol, 15.0 mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wurde entgast und anschließend unter Sauerstoffatmosphäre für 3 h gerührt bis sich das braune Reaktionsgemisch grün färbte. Durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (300 mL) wurde die Reaktion beendet und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H<sub>2</sub>O (1 x 500 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1→2:1) gereinigt und 1,7-Heptandial (**82**) (12.5 g, 97.2 mmol, 86%) konnte als rötliches Öl erhalten werden.

$R_f = 0.68$  (EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):  $\delta = 9.76$  (t,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 2.44 (td,  $J = 7.3, 1.5$  Hz, 4H), 1.64 (q,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 1.41 – 1.31 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 202.4$  (2), 43.7 (2), 28.7, 21.8 (2); IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 2937, 2725, 1722, 1463, 1391, 1110; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 151.0730, gefunden: 151.0729.

**$\alpha$ -Chlorierung zum Chlorhydrin (13S,17S)-83**Ausgehend von Dialdehyd **82**

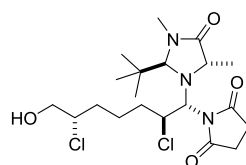
Der frisch hergestellte Dialdehyd **82** (14.6 g, 113 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit (2*R*,5*S*)-2-(*t*-Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz (*ent*-**45**) (6.46 g, 22.7 mmol, 0.20 Äq.), NO<sub>2</sub>-NCP (64.5 g, 284 mmol, 2.50 Äq.) und MeCN (568 mL, 5.0 mL/mmol) versetzt und für 87 h bei –28 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Aldehyds wurde bei 0 °C die Reaktionslösung mit EtOH (250 mL, 2.20 mL/mmol) verdünnt und es folgte die Zugabe von NaBH<sub>4</sub> (21.5 g, 568 mmol, 5.0 Äq.). Nach 30 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (250 mL) beendet. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt, der Rückstand mit EtOAc (300 mL) verdünnt und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 250 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:5) gereinigt. Das Chlorhydrin (13*S*,17*S*)-**83** (9.38 g, 46.7 mmol, 41%, > 99% *de*, > 99% *ee*) wurde nach zweimaliger Umkristallisation aus Chloroform als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

Ausgehend von 1,7-Heptandiol (**83**)

Zu einer Lösung aus 1,7-Heptandiol (5.0 g, 37.8 mmol, 1.0 Äq.), in MeCN (380 mL, 10.0 mL/mmol) wurden [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]OTf (1.07 g, 2.84 mmol, 7.50 mol%), 2,2'-Bipyridin (443 mg, 2.84 mmol, 7.50 mol%), TEMPO (443 mg, 2.84 mmol, 7.50 mol%) und *N*-Methylimidazol (446 µl, 5.67 mmol, 15.0 mol%) gegeben und das Reaktionsgemisch unter Sauerstoffatmosphäre für 3 h bei 20 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit (2*R*,5*S*)-2-(*t*-Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz (*ent*-**45**) (4.32 g, 15.1 mmol, 0.60 Äq.), *N*-Chlorsuccinimid (12.6 g, 94.5 mmol, 2.50 Äq.) und MeCN (380 mL, 10.0 mL/mmol) versetzt und für weitere 18 h bei –28 °C gerührt. Bei 0 °C wurde anschließend die Reaktionslösung mit EtOH (380 mL, 10.0 mL/mmol) verdünnt und es folgte die Zugabe von NaBH<sub>4</sub> (7.15 g, 189 mmol, 5.0 Äq.). Nach 30 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (200 mL) beendet. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt, der Rückstand mit EtOAc (200 mL) verdünnt und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das

Rohprodukt wurde auf Kieselgel gezogen und säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:5$ ) gereinigt. Das Chlorhydrin (13S,17S)-**83** (10.2 mmol, 2.05 g, 27%, > 99% *de*, > 99% *ee*) wurde nach zweimaliger Umkristallisation aus Chloroform als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

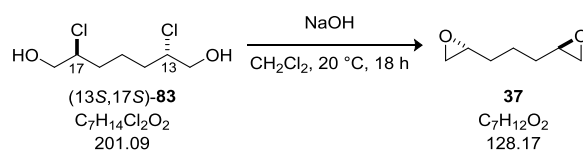
$R_f = 0.51$  (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = +51.1^\circ$  (c 1.18,  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 4.06 - 4.00$  (m, 2H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 1.90 (br. s, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 4H) 1.76 – 1.67 (m, 2H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 67.1$  (2), 64.7 (2), 33.8 (2), 23.4; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3324, 2962, 2866, 1455, 1391, 1286, 1073, 1020, 998, 745, 611, 568, 510, 455; **HRMS** (ESI) *m/z*: für  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Cl}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 201.0444, gefunden: 201.0443; **Schmelzpunkt**: 79 °C, **GC-MS**: Macherey-Nagel Hydrodex- $\beta$ -TBDAC, 170 °C isotherm, 1.1 mL/min He, 50:1 split, *t* = 67.6 min.



**84**  
 $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$   
450.40

$R_f = 0.39$  (EtOAc);  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 4.98$  (s, 1H), 4.91 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.90 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.76 – 2.56 (m, 4H), 2.48 – 2.41 (m, 1H), 1.89 – 1.64 (m, 6H), 1.41 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.01 (s, 9H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, ppm):  $\delta = 179.5$ , 176.7, 175.7, 84.7, 71.4, 67.0, 64.7, 60.4, 58.1, 38.5, 35.8, 34.0, 31.8, 28.1, 28.0, 27.8 (3), 23.7, 11.5; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3388, 2945, 1709, 1672, 1338, 1144, 1033, 776, 680, 627, 581; **HRMS** (ESI) *m/z*: für  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Cl}_2\text{N}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  berechnet: 472.1740, gefunden: 472.1736; **Schmelzpunkt**: 115 °C.

### Epoxidbildung von Chlorhydrin (13S,17S)-**83** zum Bisepoxid **37**

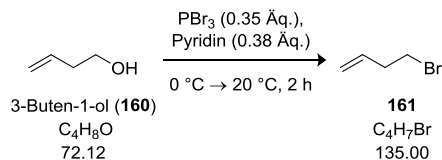


Chlorhydrin (13S,17S)-**83** (1.60 g, 7.96 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (32.0 mL, 4.0 mL/mmol) gelöst und bei 20 °C mit einer NaOH-Lösung (100 mL, 3.0 M) versetzt. Nach 18 h wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 75.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$ ) und das Bisepoxid **37** konnte als farbloses Öl (937 mg, 7.31 mmol, 92%) erhalten werden.

$R_f = 0.66$  (EtOAc);  $[\alpha]_D^{20} = +23.0$  (c 1.10 EtOH);  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 2.95 - 2.89$  (m, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 2H), 2.48 (dd,  $J = 5.0, 2.7$  Hz, 2H), 1.68 – 1.62 (m, 4H), 1.60 – 1.52 (m, 2H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 52.2$  (2), 47.1 (2), 32.4 (2), 22.7; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2985, 2929, 2862,

1410, 1258, 1133, 911, 831, 764, 512; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $C_7H_{13}O_2$   $[M+H]^+$  berechnet: 129.0910, gefunden: 129.0907.

### Synthese von **161** aus 3-Buten-1-ol (**160**)

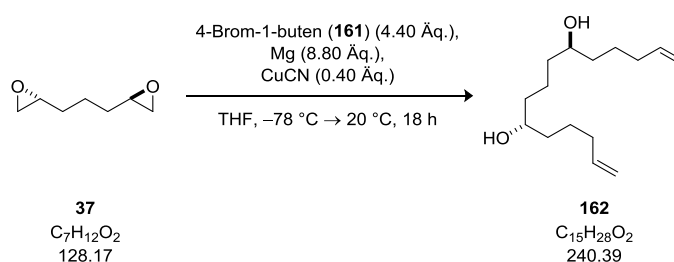


$\text{PBr}_3$  (2.26 mL, 4.84 mmol, 0.35 Äq.) wurde vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Vorsichtig wurden abwechselnd über je eine Spitze Pyridin (2.10 mL, 26.3 mmol, 0.38 Äq.) und 3-Buten-1-ol (**160**) (5.00 g, 69.3 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden gerührt und dabei auf 20 °C aufgetaut. Anschließend wurde eine Kurzweg-Destille mit Vigreuxkolonne und Kühlfinger aufgesetzt und das entstandene Bromid **161** aus dem Reaktionsgemisch bei einer Ölbadtemperatur von 150 °C herausdestilliert. 4-Brom-1-buten (**161**) konnte als farblose Flüssigkeit (7.12 g, 52.7 mmol, 76%) erhalten werden.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 5.81$  (ddt,  $J = 17.0, 10.3, 6.7$  Hz, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 2H), 3.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.62 (dt,  $J = 7.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, ppm):  $\delta = 135.3, 117.5, 37.1, 32.0$ ; **Siedepunkt**: 98 °C.

Die angegebenen Daten stimmen mit der kommerziell erhältlichen Verbindung überein.<sup>[122]</sup>

### Epoxidöffnung von Bisepoxid **37** zum Diol **162**

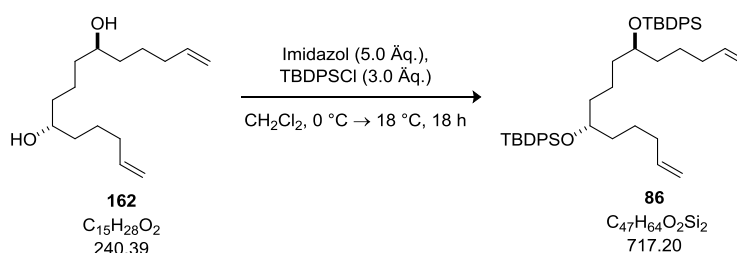


Es wurden Magnesiumspäne (330 mg, 13.7 mmol, 8.80 Äq.) vorgelegt und mit THF (0.70 mL 0.10 mL/mmol Bromid **161**) überschichtet. Es wurde solange konzentriertes Bromid **161** zugetropft bis die Reaktion startete. Das restliche Bromid (insgesamt 927 mg, 6.86 mmol, 4.40 Äq.) wurde in THF (13.0 mL, 1.90 mL/mmol Bromid **161**) gelöst und über einen Tropftrichter hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktion auf 70 °C erhitzt und für 3 h gerührt. In einem zweiten Kolben wurde das Bisepoxid **37** (200 mg, 1.56 mmol, 1.0 Äq.) in THF (1.50 mL, 1.0 mL/mmol) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von  $\text{CuCN}^1$  (55.9 mg, 0.63 mmol, 0.40 Äq.). Mittels einer Überführkanüle wurde die auf 20 °C abgekühlte *Grignard*-Lösung über einen Zeitraum von 30 Minuten zum Bisepoxid gegeben. Nach 18 h und Erwärmen auf 20 °C wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$

getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$ ) gereinigt und Verbindung **162** konnte als weißer Feststoff (324 mg, 1.35 mmol, 87%) erhalten werden.

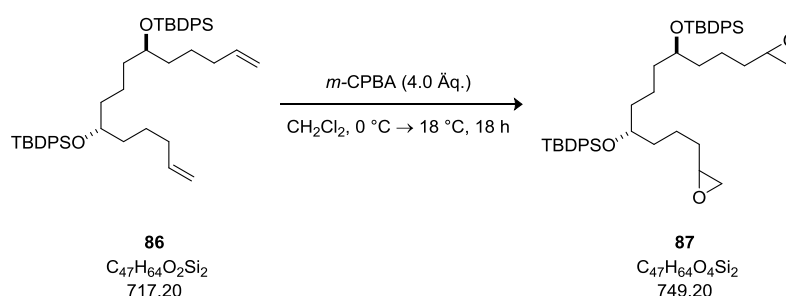
$R_f = 0.39$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$ );  $[\alpha]_D^{23} = +0.66$  (c 1.13  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm)  $\delta = 5.83$  (ddt,  $J = 17.0, 10.3, 6.7$  Hz, 2H), 5.07 – 4.94 (m, 4H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 4H), 1.68 – 1.39 (m, 16H)  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, ppm):  $\delta = 138.8$  (2), 114.8 (2), 71.8 (2), 37.4 (2), 37.1 (2), 33.9 (2), 25.1 (2), 21.9; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3321, 2925, 2860, 1640, 1457, 1107, 994, 907, 635; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 241.2162, gefunden: 241.2167.

### Silylschützung von Diol **162** zum TBDPS-Ether **86**



Diol **162** (370 mg, 1.54 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL, 3.0 mL/mmol) gelöst und mit Imidazol (680 mg, 7.70 mmol, 5.0 Äq.) und TBDPSCI (1.26 mL, 4.62 mmol, 3.0 Äq.) bei 0 °C versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung für 18 h bei 18 °C gerührt. Bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 5:1$ ) gereinigt und Verbindung **86** konnte als farbloses viskoses Öl (993 mg, 1.39 mmol, 90%) erhalten werden.

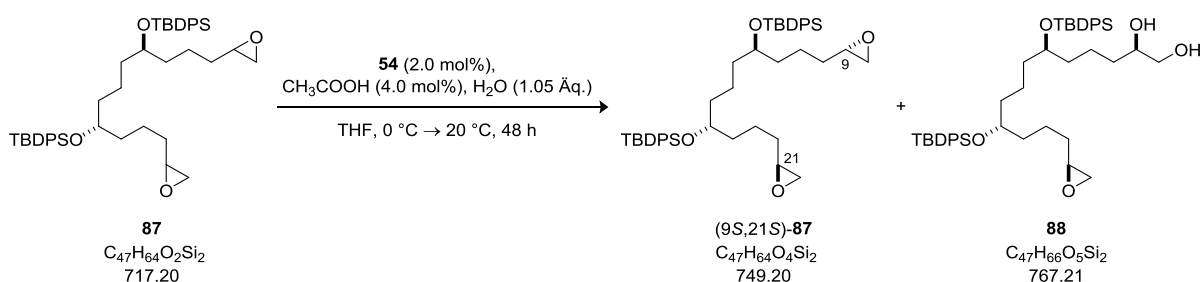
$R_f = 0.82$  ( ${}^n\text{Pentan}:\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ );  $[\alpha]_D^{25} = -3.56$  (c 1.04  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta = 7.70 - 7.64$  (m, 8H), 7.45 – 7.32 (m, 12H), 5.71 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.6$  Hz, 2H), 4.97 – 4.86 (m, 4H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 1.88 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 1.43 – 1.13 (m, 14H), 1.05 (s, 18H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz, ppm):  $\delta = 139.0$  (2), 136.0 (8), 134.8 (2), 129.5 (6), 127.5 (8), 114.4 (2), 73.2 (2), 36.6 (2), 35.7 (2), 33.9 (2), 27.2 (6), 24.3 (2), 20.3, 19.6 (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3070, 2932, 2857, 1427, 1106, 909, 821, 738, 699, 610, 504, 485; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{47}\text{H}_{65}\text{O}_2\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 717.4448, gefunden: 717.44960.

Unselektive Epoxidierung von Alken **86** zum Bisepoxid **87**

Zu einer Lösung aus Alken **86** (700 mg, 0.97 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL, 5.0 mL/mmol) wurde bei 0 °C *m*-CPBA (960 mg, 3.90 mmol, 4.0 Äq.) portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Durch Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (5.50 mL, 5.0 mL/mmol, 3 M) bei 0 °C wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer wässrigen gesättigten NaCl-Lösung (1 x 30.0 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt konnte säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1 \rightarrow 0:1$ ) gereinigt und Verbindung **87** als farbloses viskoses Öl (632 mg, 0.84 mmol, 87%, 1:2:1 d.r.) erhalten werden.

$R_f = 0.92$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.71 - 7.60$  (m, 8H), 7.44 – 7.29 (m, 12H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 2.78 – 2.73 (m, 2H), 2.70 – 2.65 (m, 2H), 2.35 (td,  $J = 4.7, 2.7$  Hz, 2H), 1.43 – 1.26 (m, 16H), 1.24 – 1.15 (m, 2H), 1.04 (s, 18H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 136.0$  (8), 134.8, 134.7, 129.6 (6), 127.6 (8), 73.1, 73.1\*, 52.3, 52.3\*, 47.1 (2), 36.6, 36.5\*, 36.1, 36.0\*, 32.6 (2), 27.2 (6), 21.4, 21.3\*, 20.5, 19.5 (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2933, 2857, 1461, 1427, 1360, 1106, 1044, 821, 40, 700, 609, 504, 486; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{O}_4\text{Si}_2$  [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$  berechnet: 766.46814, gefunden: 766.46972.

\* Kennzeichnung der weiteren Diastereomere.

Hydrolytisch kinetische Racematspaltung von **87**

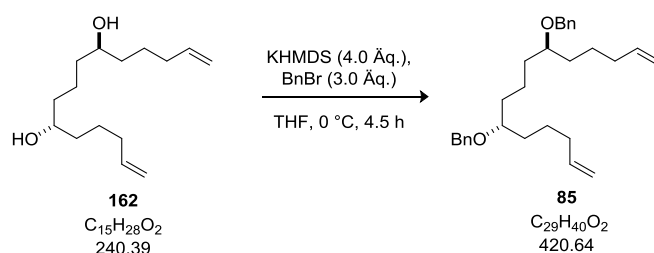
Bisepoxid **87** (434 mg, 0.61 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (1.0 mL, 1.70 mL/mmol) gelöst und mit (1*S*,2*S*)-(–)-12-Cyclohexandiamino-*N,N'*-bis(3,5-di-*t*-butylsalicyliden)cobalt(II) (**54**) (7.68 mg, 0.01 mmol, 2.0 mol%) und Essigsäure (1.46  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol, 4.0 mol%) versetzt. Bei 0 °C wurde anschließend  $\text{H}_2\text{O}$  (11.5  $\mu\text{L}$ , 0.64 mmol, 1.05 Äq.) hinzugegeben und der Reaktionsansatz bei 20 °C für 48 h gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:1 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$ ) lieferte

Verbindung (9*S*,21*S*)-**87** (107 mg, 0.14 mmol, 24%) und Verbindung **88** (167 mg, 0.22 mmol, 36%) als viskose braune Öle.

(9*S*,21*S*)-**87**:  $R_f = 0.92$  ( $^n$ Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1)  $[\alpha]_D^{25} = -2.43$  (c 1.07 CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$  (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.83 - 7.80$  (m, 8H), 7.25 – 7.22 (m, 12H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 2H), 2.33 (dd,  $J = 5.4, 3.8$  Hz, 2H), 2.05 (dd,  $J = 5.4, 2.6$  Hz, 2H), 1.51 – 1.22 (m, 18H), 1.21 (s, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 136.5$  (8), 135.1, 135.0, 130.1 (4), 128.1 (10), 73.6 (2), 51.9 (2), 46.6 (2), 37.0 (2), 36.6 (2), 33.0 (2), 27.5 (6), 22.0 (2), 20.9, 19.9 (2);  $\text{IR}$  ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2933, 2857, 1461, 1427, 1360, 1106, 1044, 821, 40, 700, 609, 504, 486;  $\text{HRMS}$  (ESI):  $m/z$  für C<sub>47</sub>H<sub>68</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> berechnet: 766.46814, gefunden: 766.46972.

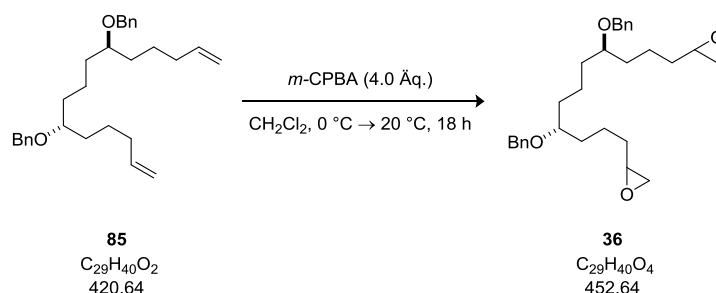
**88**:  $R_f = 0.52$  ( $^n$ Pentan:Et<sub>2</sub>O = 0:1);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.69 - 7.64$  (m, 8H), 7.44 – 7.33 (m, 12H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.37 – 3.28 (m, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.68 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.38 (dd,  $J = 5.0, 2.7$  Hz, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.43 – 1.17 (m, 18H), 1.05 (s, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 136.0$  (8), 134.8, 134.7 (3), 129.6 (6), 127.5 (6), 73.1, 73.0, 72.2, 66.8, 52.4, 47.2, 36.5 (2), 36.2, 36.0, 33.2, 32.5, 27.2 (6), 21.3, 20.9, 20.4, 19.5 (2);  $\text{IR}$  ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3396, 2934, 2857, 1461, 1427, 1106, 1048, 909, 821, 733, 700, 609, 504, 486;  $\text{HRMS}$  (ESI)  $m/z$ : für C<sub>47</sub>H<sub>67</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> berechnet: 767.45215, gefunden: 767.45373.

### Benzylschützung von Diol **162** zum Benzylether **85**



Das Diol **162** (320 mg, 1.35 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C in THF (13.5 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und mit KHMDS (7.70 mL, 5.40 mmol, 4.0 Äq., 0.70 M in Toluol) und Benzylbromid (500  $\mu\text{L}$ , 4.05 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4.5 h bei 0 °C wurde wässrige gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10.0 mL) hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Benzylether **85** wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>,  $^n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 100:1→2:1) gereinigt und als farbloses Öl (412 mg, 0.98 mmol, 73%) erhalten.

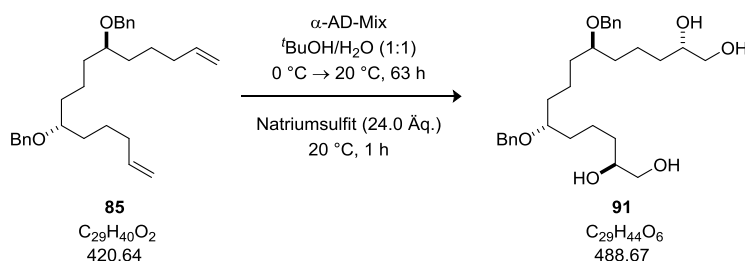
$R_f = 0.69$  ( $^n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{22} = -3.23$  (c 1.02 CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.34 - 7.32$  (m, 8H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 5.81 (ddt,  $J = 18.7, 10.2, 6.7$  Hz, 2H), 5.03 – 4.94 (m, 4H), 4.49 (s, 4H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.60 – 1.43 (m, 14H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta = 139.2$  (2), 139.0 (2), 128.4 (4), 127.9 (4), 127.6 (2), 114.7 (2), 78.9 (2), 71.0 (2), 34.2 (2), 34.0 (2), 33.4 (2), 24.7 (2), 21.4;  $\text{IR}$  ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2929, 2860, 1454, 1092, 1066, 994, 907, 730, 696;  $\text{HRMS}$  (ESI)  $m/z$ : für C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>NaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 443.2920, gefunden: 443.2901.

Unselektive Epoxidierung von Alken **85** zum Bisepoxid **36**

Zu einer Lösung aus Alken **85** (50.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.20 mL, 10.0 mL/mmol) wurde bei 0 °C unter Rühren *m*-CPBA (88.0 mg, 0.36 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Durch Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (0.60 mL, 5.0 mL/mmol, 3 M) bei 0 °C wurde die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter NaCl-Lösung (1 x 6.0 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1 \rightarrow 1:1$ ) gereinigt und Verbindung **36** konnte als klares viskoses Öl (41.0 mg, 0.09 mmol, 75%, 1:2:1 d.r.) erhalten werden.

$R_f = 0.57$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.35 - 7.30$  (m, 8H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 4.52 – 4.47 (m, 4H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.74 (ddd,  $J = 4.9, 3.9, 2.2$  Hz, 2H), 2.46 (dt,  $J = 5.0, 3.1$  Hz, 2H), 1.64 – 1.42 (m, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta = 139.1$  (2), 128.5 (4), 127.9 (4), 127.6 (2), 78.9, 78.8\*, 71.1, 71.0\*, 52.4, 52.4\*, 47.2, 47.2\*, 34.2, 34.1\*, 33.8, 33.7\*, 32.8, 32.7\*, 22.0, 21.9, 21.3.

\* Kennzeichnung der weiteren Diastereomere.

Sharpless-Dihydroxylierung von Alken **85** zum Tetraol **91**

Der AD-Mix- $\alpha$  (68.0 mg, 6.80 mg/mmol) wurde bei 20 °C in  $^t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (0.24 mL, 10.0 mL/mmol, 1:1) gelöst und solange gerührt bis beide Phasen klar waren. Bei 0 °C wurde das Alken **85** (10.0 mg, 24.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) hinzugegeben und für 63 h gerührt. Durch die Zugabe von Natriumsulfit (72.0 mg, 0.57 mmol, 24.0 Äq.) wurde die Reaktion beendet und für weitere 60 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (6 x 2.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem

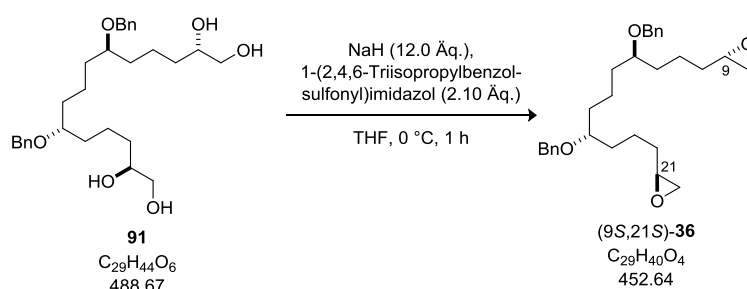


Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$ ) konnte das Tetraol **91** (11.7 mg, 24.0  $\mu\text{mol}$ , quant.) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.05$  (EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.38 - 7.24$  (m, 10H), 4.52 – 4.45 (m, 4H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 3.58 (dd,  $J = 11.1, 2.9$  Hz, 2H), 3.43 – 3.37 (m, 4H), 2.71 (br. s, 4H), 1.61 – 1.38 (m, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta = 139.0$  (2), 128.5 (4), 128.0 (4), 127.7 (2), 78.9 (2), 78.7\*, 72.2\*, 72.1 (2), 71.0 (2), 66.9 (2), 33.8 (2), 33.6 (2), 33.2 (2), 29.8, 21.4 (2), 21.3\*, 21.0; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3368, 2925, 2855, 1456, 1065, 1029, 735, 699, 687, 674, 655; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NaO}_6$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 511.3030, gefunden: 511.3027.

\* Kennzeichnung des Diastereomers.

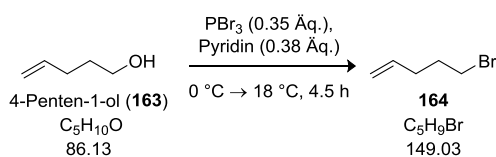
### Epoxidbildung von Tetraol **91** zum Bisepoxid (9*S*,21*S*)-**36**



Tetraol **91** (11.7 mg, 24.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in THF (600  $\mu\text{L}$ , 25.0 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von NaH (5.50 mg, 143  $\mu\text{mol}$ , 6.0 Äq.) wurde für 30 Minuten gerührt. Es folgte die Zugabe von 1-(2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonyl)imidazol (16.7 mg, 50.0  $\mu\text{mol}$ , 2.10 Äq.). Nach weiteren 30 Minuten wurde nochmals NaH (5.50 mg, 143  $\mu\text{mol}$ , 6.0 Äq.) hinzugegeben, das Eisbad entfernt und für 1 h bei 20 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1.0 mL) beendet, die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ ) gereinigt und Verbindung (9*S*,21*S*)-**36** konnte als farbloses Öl (8.90 mg, 19.7  $\mu\text{mol}$ , 83%, 66:31:3 d.r.) erhalten werden.

Charakterisierung siehe S. 114

### Synthese von **164** aus 4-Penten-1-ol (**163**)



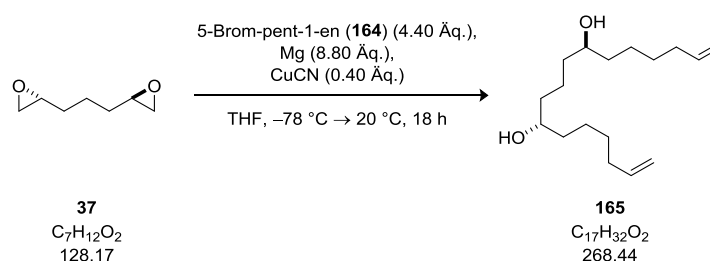
$\text{PBr}_3$  (4.0 mL, 42.0 mmol, 0.35 Äq.) wurde vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Vorsichtig wurden abwechselnd über je eine Spitze Pyridin (3.74 mL, 46.4 mmol, 0.38 Äq.) und 4-Penten-1-ol (**163**) (10.5 g, 122 mmol, 1.0 Äq.) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 4.5 h gerührt und dabei

auf 18 °C aufgewärmt. Anschließend wurde eine Kurzweg-Destillationsbrücke mit Vigreuxkolonne und integriertem Kühlfinger aufgesetzt und das entstandene Bromid **164** aus dem Reaktionsgemisch bei einer Ölbadtemperatur von 170 °C herausdestilliert. Das 5-Brom-1-penten (**164**) konnte als farblose Flüssigkeit (14.5 g, 97.3 mmol, 80%) erhalten werden.

**Siedepunkt:** 126 °C; **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm): δ = 5.76 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.13 – 4.97 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.26 – 2.15 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm): δ = 136.8, 116.0, 33.2, 32.1, 31.9.

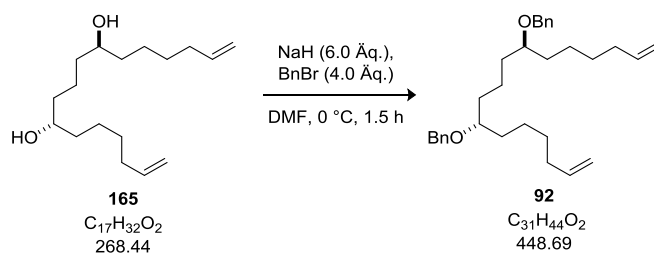
Die angegebenen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[132]</sup>

### Epoxidöffnung von Epoxid **37** zum Diol **165**



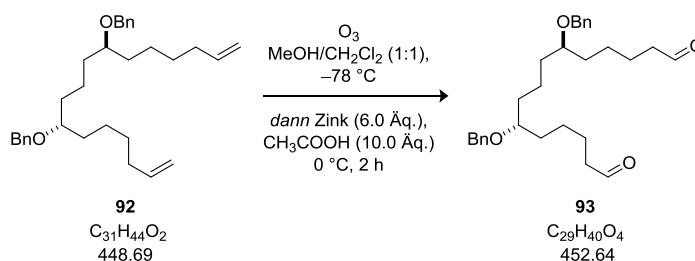
Es wurden Magnesiumspäne (9.41 g, 392 mmol, 8.80 Äq.) vorgelegt und mit THF (20.0 mL 0.10 mL/mmol Bromid **164**) überschichtet. Es wurde solange konzentriertes Bromid **164** zugetropft bis die Reaktion startete. Das restliche Bromid (insgesamt 29.2 g, 196 mmol, 4.40 Äq.) wurde in THF (380 mL, 1.90 mL/mmol Bromid **164**) gelöst und über einen Tropftrichter hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktion auf 70 °C erhitzt und für 3 h gerührt. In einem zweiten Kolben wurde das Bisepoxid **37** (5.70 g, 45.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (45.0 mL, 1.0 mL/mmol) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von CuCN<sup>1</sup> (1.61 g, 18.0 mmol, 0.40 Äq.). Mittels einer Überführkanüle wurde die auf 20 °C abgekühlte *Grignard*-Lösung über einen Zeitraum von 30 Minuten zum Bisepoxid gegeben. Nach 18 h und Auftauen auf 20 °C wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (300 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/EtOAc = 1:0→0:1) gereinigt und Verbindung **165** konnte als weißer Feststoff (10.6 g, 39.4 mmol, 87%) erhalten werden.

**R<sub>f</sub>** = 0.34 (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 0:1); **[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>** = +2.69 (c 1.11, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm): δ = 5.80 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 2H), 5.02 – 4.92 (m, 4H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 2.08 – 2.03 (m, 4H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.30 (m, 18H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm): δ = 139.0 (2), 114.5 (2), 71.9 (2), 37.6 (2), 37.3 (2), 33.9 (2), 29.1 (2), 25.3 (2), 21.9; **IR** (ν̄/cm<sup>-1</sup>): 3262, 2925, 2854, 1640, 1462, 1131, 1083, 990, 907; **HRMS** (ESI) *m/z*: für C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 291.2294, gefunden: 291.2297.

Benzylschützung von Diol **165** zum Benzylether **92**

Das Diol **165** (10.6 g, 39.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DMF (100 mL, 2.50 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von NaH (9.50 g, 236 mmol, 6.0 Äq., 60% in Mineralöl) wurde 30 Minuten gerührt und dann Benzylbromid (19.0 mL, 157 mmol, 4.0 Äq.) hinzugegeben. Nach weiteren 45 Minuten wurde die Suspension mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) verdünnt und das Reaktionsgemisch bei 0 °C vorsichtig zu einer wässrigen gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (200 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 100:1→10:1) gereinigt und der Benzylether **92** (17.4 g, 38.8 mmol, 98%) konnte als farbloses viskoses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.49$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1);  $[\alpha]_D^{22} = +1.77$  (c 0.63, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.38 - 7.30$  (m, 8H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 5.88 – 5.76 (m, 2H), 5.07 – 4.89 (m, 4H), 4.50 (s, 4H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 4H), 1.64 – 1.30 (m, 18H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 139.2$  (2), 139.1 (2), 128.4 (4), 127.9 (4), 127.5 (2), 114.5 (2), 79.1 (2), 71.0 (2), 34.2 (2), 33.9 (2), 33.8 (2), 29.2 (2), 25.0 (2), 21.4; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2858, 1454, 1092, 1065, 907, 729, 696; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 471.3233, gefunden: 471.3217.

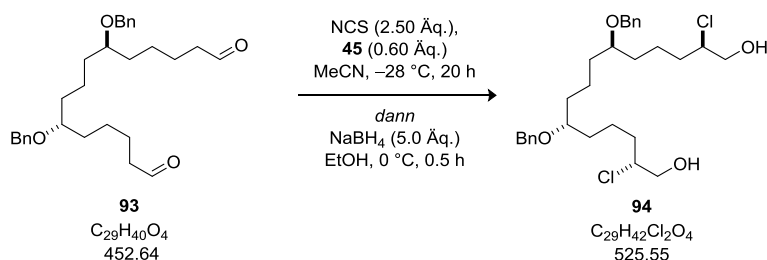
Ozonolysereaktion von Alken **92** zum Dialdehyd **93**

Alken **92** (660 mg, 1.47 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30.0 mL, 20.0 mL/mmol, 1:1) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Durch die Reaktionslösung wurde bei dieser Temperatur so lange ozonangereicherter Sauerstoff geleitet bis die charakteristische Blaufärbung auftrat. Anschließend wurde reiner Sauerstoff durch die Lösung geleitet bis diese wieder farblos war. Es wurde für eine weitere Stunde bei –78 °C gerührt und anschließend auf 0 °C aufgewärmt. Es folgte die Zugabe von Zink (577 mg, 8.82 mmol, 6.0 Äq.) und Essigsäure (850 µL, 14.7 mmol, 10.0 Äq.). Nach weiteren 2 h bei 0 °C wurde die Reaktionslösung filtriert und das Filtrat mit wässriger gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30.0 mL) versetzt. Die Phasen wurde getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30.0 mL)

extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ ) gereinigt und der Dialdehyd **93** (551 mg, 1.14 mmol, 77%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

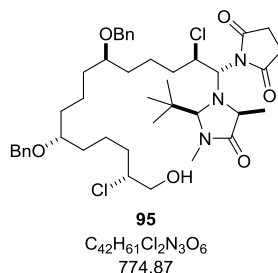
$R_f = 0.27$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ );  $[\alpha]_D^{22} = +5.76$  (c 0.96,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 9.75$  (t,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 8H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 4.48 (d,  $J = 2.5$  Hz, 4H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 2.42 (td,  $J = 7.3, 1.8$  Hz, 4H), 1.67 – 1.30 (m, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 202.8$  (2), 139.0 (2), 128.5 (4), 127.9 (4), 127.6 (2), 78.8 (2), 71.1 (2), 44.0 (2), 34.1 (2), 33.7 (2), 25.0 (2), 22.3 (2), 21.3; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2934, 2863, 1721, 1454, 1065, 907, 726, 697; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 475.2819, gefunden: 475.2802.

### $\alpha$ -Chlorierung von Dialdehyd **93** zum Chlorhydrin **94**



Dialdehyd **93** (1.80 g, 3.98 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeCN (40.0 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und das Gemisch wurde auf  $-28^\circ\text{C}$  gekühlt und mit (2*S*,5*R*)-2-(*t*-Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz (**45**) (678 mg, 2.39 mmol, 0.60 Äq.), *N*-Chlorsuccinimid (1.32 g, 9.94 mmol, 2.50 Äq.) versetzt und für 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf  $0^\circ\text{C}$  wurde die Reaktionslösung mit EtOH (40.0 mL, 10.0 mL/mmol) verdünnt und es erfolgte die Zugabe von NaBH<sub>4</sub> (753 mg, 20.0 mmol, 5.0 Äq.). Nach 30 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (30.0 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 40.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc} = 1:0 \rightarrow 0:1$ ) gereinigt und das Chlorhydrin **94** als farbloses Öl (1.46 g, 2.79 mmol, 70%, 9:1:0 d.r.) erhalten. Unter Verwendung von NCS als  $\text{Cl}^-$ -Quelle konnte auch das Intermediat **95** isoliert werden.

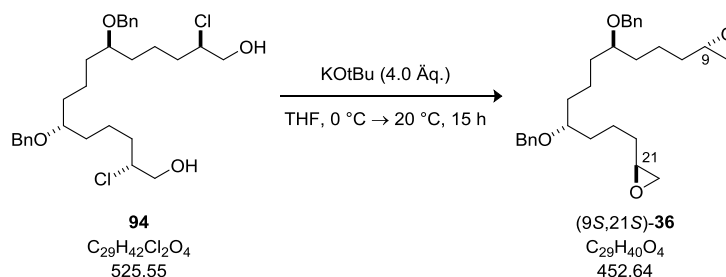
$R_f = 0.48$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$ );  $[\alpha]_D^{22} = +14.2$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.29$  – 7.23 (m, 8H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 4.47 – 4.36 (m, 4H), 3.92 (tt,  $J = 8.8, 4.1$  Hz, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 2H), 2.01 – 1.96 (m, 2H), 1.71 – 1.34 (m, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz ppm):  $\delta = 139.0$  (2), 128.5 (4), 128.0 (4), 127.7 (2), 78.7 (2), 71.1 (2), 67.1 (2), 65.3 (2), 34.4 (2), 34.1 (2), 33.3 (2), 22.3 (2), 21.2; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3397, 2939, 2865, 1455, 1348, 1065, 1027, 737, 698; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 547.2352, gefunden: 547.2341.



$R_f = 0.01$  (<sup>1</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 0:1);  $[\alpha]_D^{20} = +18.5$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.37 - 7.33$  (m, 8H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.94 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 4H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.90 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 12.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J = 12.1, 6.8$  Hz, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.79 – 2.71 (m, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 1.87 – 1.46 (m, 18H), 1.41 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.00 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz ppm):  $\delta = 179.6, 176.8, 175.7, 139.0$  (2), 128.5 (4), 127.9 (4), 127.6 (2), 84.7, 78.9, 78.6, 71.5, 71.1 (2), 67.1, 65.3, 60.8, 58.1, 38.5, 36.4, 34.4, 34.1, 33.5, 33.4, 31.8, 28.1, 28.0, 27.8 (3), 25.9, 22.5, 22.3, 21.2, 11.5; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 2941, 2867, 1708, 1455, 1331, 1149, 1092, 1065, 738, 698; HRMS (ESI)  $m/z$  für C<sub>42</sub>H<sub>61</sub>Cl<sub>2</sub>NaN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 796.3829, gefunden: 796.3836.

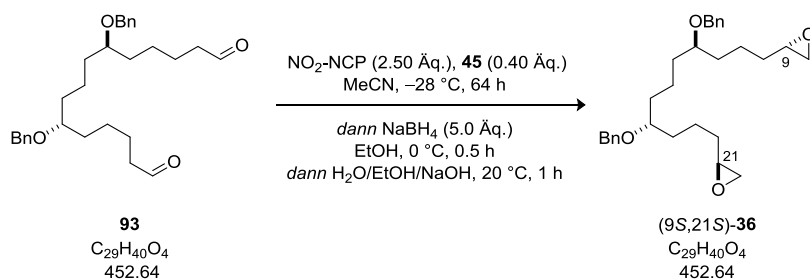
### Epoxidbildung zum Bisepoxid (9S,21S)-36

Ausgehend von Chlorhydrin 94



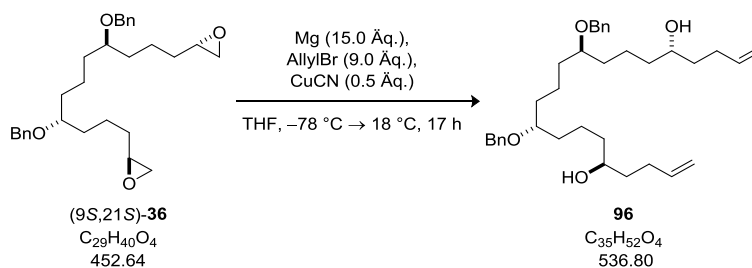
Das Chlorhydrin **94** (1.56 g, 2.96 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (29.0 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst, bei 0 °C mit KO<sup>t</sup>Bu (1.33 g, 11.9 mmol, 4.0 Äq.) versetzt und für 15 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H<sub>2</sub>O (1 x 60.0 mL) gewaschen und anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Das Bisepoxid (9S,21S)-**36** (857 mg, 1.89 mmol, 64%) wurde als klares Öl erhalten.

Charakterisierung siehe S. 114

Ausgehend von Aldehyd **93**

Eine Lösung von Aldehyd **93** (6.65 g, 14.7 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (150 mL, 10.0 mL/mmol) wurde auf  $-28 \text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und mit (2*S*,5*R*)-2-(<sup>t</sup>Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz (**45**) (1.67 g, 5.88 mmol, 0.40 Äq.) und  $\text{NO}_2\text{-NCP}$  (8.33 g, 36.8 mmol, 2.50 Äq.) versetzt. Nach 64 h bei  $-28 \text{ }^\circ\text{C}$  wurde das Reaktionsgemisch auf  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  aufgewärmt und mit EtOH (75.0 mL, 5.0 mL/mmol) und  $\text{NaBH}_4$  (2.78 mg, 73.5 mmol, 5.0 Äq.) versetzt und für 30 Minuten gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde ein Gemisch aus  $\text{H}_2\text{O/EtOH/NaOH}$  hinzugegeben (110 mL, 7.50 mL/mmol; 77.5 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ; 32.5 mL EtOH; 38.5 g NaOH) und bei  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde beendet indem gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (75.0 mL) hinzugegeben wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 200 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan/Et}_2\text{O} = 1:1 \rightarrow 0:1$ ) und das Bisepoxid (9*S*,21*S*)-**36** (3.80 g, 8.40 mmol, 57%, 96:4:0 d.r.) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.57$  ( $^n\text{Pentan/Et}_2\text{O} = 0:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = -10.7$  (c 1.04,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.35 - 7.30$  (m, 8H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 4.53 – 4.48 (m, 4H), 3.45 – 3.33 (m, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.74 (dd,  $J = 5.1, 3.9$  Hz, 2H), 2.46 (dd,  $J = 5.1, 2.7$  Hz, 2H), 1.64 – 1.41 (m, 18H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 139.1$  (2), 128.5 (4), 127.9 (4), 127.6 (2), 78.8 (2), 71.0 (2), 52.4 (2), 47.2 (2), 34.1 (2), 33.7 (2), 32.7 (2), 21.9 (2), 21.3; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2915, 2870, 2842, 1460, 1378, 737; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 475.2819, gefunden: 475.2842; **HPLC**: Chiralpak IC, 5% EtOH/Heptan, 1 mL/min, 50 bar,  $t = 18.4$  min.

Epoxidöffnung von Bisepoxid (9*S*,21*S*)-**36** zum Diol **96**

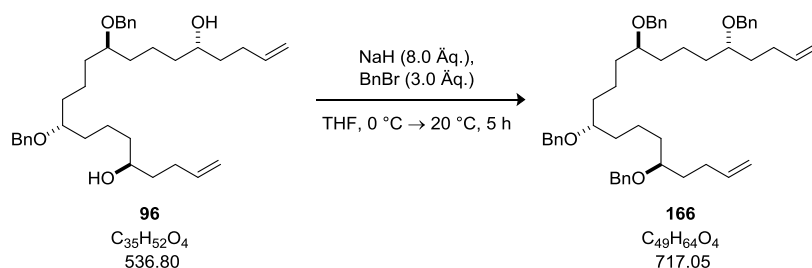
Es wurden Magnesiumspäne (2.20 g, 90.5 mmol, 15.0 Äq.) vorgelegt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (9.50 mL, 0.10 mL/mmol Allylbromid) überschichtet. Es wurde solange konzentriertes Allylbromid zugetropft bis die Reaktion startete. Das restliche Bromid (insgesamt 5.0 mL, 58.1 mmol, 9.50 Äq.) wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$

(45.5 mL 0.5 mL/mmol Allylbromid) gelöst und über einen Tropftrichter bei 0 °C hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktion für 3 h bei 20 °C gerührt. In einem zweiten Kolben wurde das Bisepoxid (9*S*,21*S*)-**36** (2.77 g, 6.12 mmol, 1.0 Äq.) in Et<sub>2</sub>O (6.20 mL, 1.0 mL/mmol) gelöst und auf -70 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von CuCN<sup>1</sup> (220 mg, 2.45 mmol, 0.40 Äq.). Mittels einer Überführkanüle wurde die *Grignard*-Lösung über einen Zeitraum von 30 Minuten zum Bisepoxid gegeben. Nach 18 h und Erwärmen auf 20 °C wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1→0:1) und das Diol **96** (2.22 g, 4.14 mmol, 68%) konnte als klares viskoses Öl erhalten werden.

Neben dem gewünschten Produkt **96** konnte bei der Verwendung von kommerziell erhältlichem Allylmagnesiumbromid in THF die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet werden, welches erst auf der nächsten Stufe vollständig abgetrennt werden konnte (vgl. Abschnitt 2.3.4).

$R_f = 0.13$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -3.15$  (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm): δ = 7.35 – 7.30 (m, 8H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 5.84 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 2H), 5.07 – 4.93 (m, 4H), 4.51 – 4.48 (m, 4H), 3.61 (td, *J* = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 3.39 (p, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.20 (dq, *J* = 14.6, 6.5 Hz, 2H), 2.13 (dq, *J* = 14.6, 6.5 Hz, 2H), 1.62 – 1.40 (m, 24H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm): δ = 139.1 (2), 138.7(2), 128.5 (4), 127.9 (4), 127.6 (2), 114.9 (2), 79.0 (2), 71.5 (2), 71.1 (2), 37.7 (2), 36.7 (2), 34.2 (2), 34.0 (2), 30.2 (2), 21.6 (2), 21.3; IR (ν̄/cm<sup>-1</sup>): 3416, 2932, 2861, 2359, 1639, 1454, 1344, 1063, 1028, 910, 733, 697; HRMS (ESI) *m/z*: für C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>4</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 559.3758, gefunden: 559.3735.

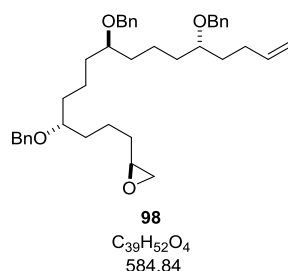
### Benzylschützung von Diol **96** zum Benzylether **166**



Alkohol **96** (2.20 g, 4.14 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C in DMF (42.0 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und mit NaH (1.33 g, 33.1 mmol, 8.0 Äq., 60% in Mineralöl) und Benzylbromid (1.50 mL, 12.4 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei 20 °C wurde wässrige gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50.0 mL) bei 0 °C langsam hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Benzylether **166** wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1→5:1→2:1→1:1) gereinigt und als farbloses Öl (2.57 g, 3.58 mmol, 87%) erhalten. Das Nebenprodukt **98** aus der zuvorigen Reaktion konnte auf dieser Stufe abgetrennt werden.

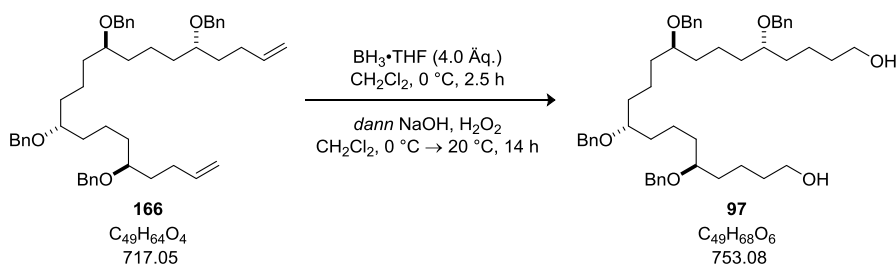
$R_f = 0.76$  ( $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ );  $[\alpha]_D^{25} = +2.11$  (c 0.98,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.36 - 7.29$  (m, 16H), 7.28 – 7.24 (m, 4H), 5.83 (ddt,  $J = 16.9, 10.1, 6.6$  Hz, 2H), 5.06 – 4.92 (m, 4H), 4.52 – 4.47 (m, 8H), 3.43 – 3.34 (m, 4H), 2.22 – 2.07 (m, 4H), 1.76 – 1.36 (m, 22H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 139.2$  (2), 139.1 (2), 138.9 (2), 128.5 (8), 127.9 (8), 127.6 (2), 127.6 (2), 114.6 (2), 79.1 (2), 78.5 (2), 71.1 (4), 34.3 (4), 34.2 (2), 33.3 (2), 29.8 (2), 21.5 (2), 21.4; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2975, 2925, 2858, 1454, 1381, 1350, 1117, 1068, 911, 734, 696; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{49}\text{H}_{64}\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 739.4697, gefunden: 739.4665.

### Nebenprodukt 98 der Epoxidöffnung von (9S,21S)-36



$R_f = 0.62$  ( $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ );  $[\alpha]_D^{23} = -3.42$  (c 1.07,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.42 - 7.24$  (m, 15H), 5.84 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.6$  Hz, 1H), 5.06 – 4.93 (m, 2H), 4.55 – 4.45 (m, 6H), 3.44 – 3.34 (m, 3H), 2.93 – 2.88 (m, 1H), 2.75 (dd,  $J = 5.0, 3.9$  Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J = 5.0, 2.7$  Hz, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 1.75 – 1.41 (m, 20H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 139.1$  (3), 138.9, 128.4 (6), 127.9 (6), 127.5 (3), 114.6, 79.0, 78.9, 78.5, 71.1 (2), 71.0, 52.4, 47.2, 34.2 (4), 33.8, 33.2, 32.8, 29.7, 22.0, 21.4, 21.3; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2935, 2860, 1454, 1347, 1205, 1091, 1065, 1028, 911, 733; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), berechnet: 585.3939, gefunden: 585.3958.

### Hydroborierung von Alken 166 zum Diol 97



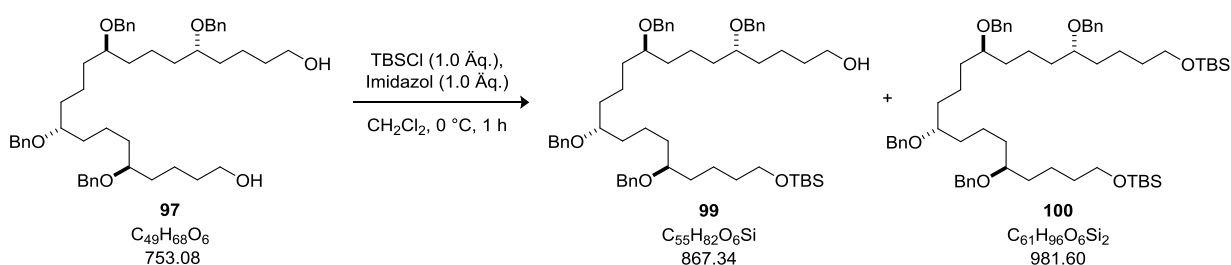
Zu einer Lösung von Alken **166** (145 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL, 10.0 mL/mmol) wurde bei 0 °C  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ -Komplex (0.80 mL, 0.80 mmol, 4.0 Äq., 1.0 M in THF) gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 2.5 h bei 0 °C wurde bei dieser Temperatur die Reaktion langsam mit einer wässrigen  $\text{NaOH}$ -Lösung (4.0 mL, 20.0 mL/mmol, 3 M) und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (8.0 mL, 40.0 mL/mmol) versetzt und anschließend über 14 h auf 20 °C aufgetaut. Nachdem vollständiger Umsatz erreicht war, wurde die Reaktion mit  $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des



Diols **97** erfolgte säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1 \rightarrow 1:0$ ) und das gewünschte Produkt konnte als farbloses Öl (120 mg, 0.16 mmol, 80%) erhalten werden.

$R_f = 0.32$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$ );  $[\alpha]_D^{21} = +0.08$  (c 0.88,  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.34 - 7.30$  (m, 16H), 7.27 – 7.25 (m, 4H), 4.53 – 4.45 (m, 8H), 3.62 (t,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 3.40 – 3.35 (m, 4H), 1.62 – 1.40 (m, 32H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 139.2$  (4), 128.5 (8), 127.9 (8), 127.6 (4), 79.1 (2), 79.0 (2), 71.1 (4), 63.0 (2), 34.3 (4), 34.2 (2), 33.7 (2), 33.0 (2), 21.7 (2), 21.4 (3); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3241, 2916, 2849, 2365, 2342, 1730, 1469, 1195, 1178, 1046, 720; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{49}\text{H}_{68}\text{NaO}_6$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 775.4908, gefunden: 775.4891.

### Desymmetrisierung von **97** zum Mono-TBS-Ether **99**

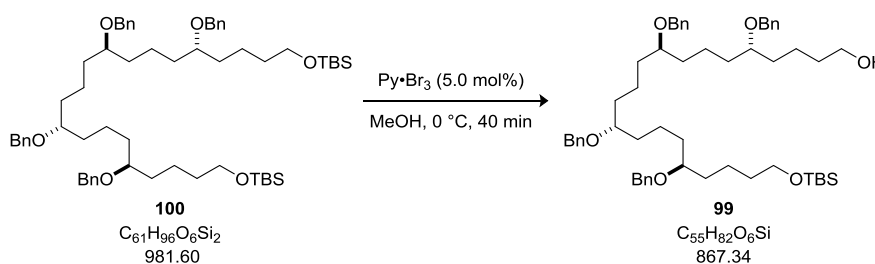


Zu einer Lösung aus Diol **97** (3.10 g, 4.10 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (41.0 mL, 10.0 mL/mmol) wurde bei 0 °C Imidazol (280 mg, 4.10 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Nach 30 Minuten wurde TBSCl (620 mg, 4.10 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und für weitere 30 Minuten gerührt. Durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (20.0 mL) wurde die Reaktion beendet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Trennung der Silylether erfolgte säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:1 \rightarrow 0:1 \rightarrow \text{EtOAc}$ ). Es konnten die monosilylgeschützte Verbindung **99** (1.66 g, 1.92 mmol, 47%) sowie die bissilylierte Verbindung **100** (847 mg, 0.86 mmol, 21%) als farblose Öle erhalten werden. Das nicht umgesetzte Startmaterial **97** (859 mg, 1.14 mmol, 28%) konnte reisoliert werden.

**99**:  $R_f = 0.61$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$ );  $[\alpha]_D^{20} = +0.55$  (c 0.85,  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.35 - 7.29$  (m, 16H), 7.28 – 7.24 (m, 4H), 4.52 – 4.46 (m, 8H), 3.64 – 3.58 (m, 4H), 3.40 – 3.34 (m, 4H), 1.61 – 1.32 (m, 31H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 139.1$  (4), 128.4 (8), 127.9 (8), 127.6 (4), 79.1 (2), 79.0 (2), 71.1 (4), 63.3, 63.0, 34.3 (3), 34.2, 33.9, 33.7, 33.2, 33.0, 26.1 (3), 21.8 (2), 21.7 (2), 21.5 (2), 21.4, 18.5, –5.1 (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2925, 2855, 1734, 1455, 1216, 1092, 1065, 836, 750, 697, 666; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{55}\text{H}_{82}\text{NaO}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 889.5773, gefunden: 889.5774.

**100:**  $R_f = 0.80$  ( $^{n}\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$ );  $[\alpha]_D^{20} = +0.06$  (c 1.17,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.37 - 7.29$  (m, 16H), 7.28 – 7.24 (m, 4H), 4.53 – 4.44 (m, 8H), 3.62 (t,  $J = 6.5$  Hz, 4H), 3.47 – 3.33 (m, 4H), 1.65 – 1.35 (m, 30H), 0.91 (s, 18H), 0.06 (s, 12H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 139.2$  (4), 128.4 (8), 127.9 (8), 127.5 (4), 79.2 (4), 71.1 (2), 71.0 (2), 63.3 (2), 34.4 (4), 34.3 (2), 33.9 (2), 33.2 (4), 26.1 (6), 21.9 (2), 21.5, 18.5 (2), –5.1 (4); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 2857, 1455, 1361, 1255, 1095, 1068, 836, 775, 733, 696; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{61}\text{H}_{96}\text{NaO}_6\text{Si}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 1003.6637, gefunden: 1003.6648.

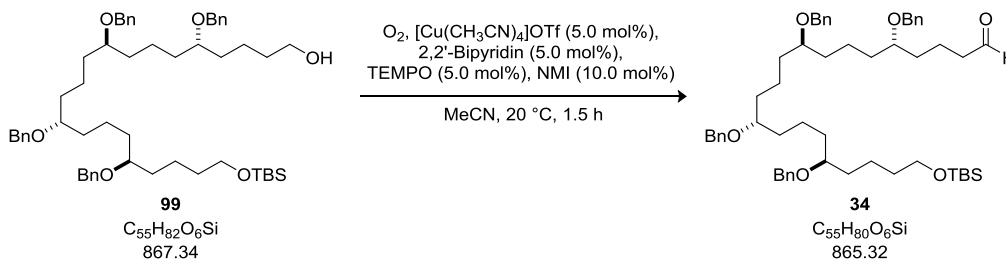
### Silylentschützung von **100** zu Mono-TBS-Ether **99**



Silylether **100** (1.09 g, 1.10 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (11.0 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C mit  $\text{Py}\cdot\text{Br}_3$  (17.7 mg, 0.06 mmol, 5.0 mol%) versetzt. Nach 40 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10.0 mL) beendet. Die Reaktionslösung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase anschließend mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es konnten die monosilylgeschützte Verbindung **99** (203 g, 0.24 mmol, 21%) sowie die entschützte Verbindung **97** (630 mg, 0.84 mmol, 76%) als farblose Öle erhalten werden.

Charakterisierung von **99** und von **97** siehe Seite 117.

### Oxidation von Alkohol **99** zu Aldehyd **34**



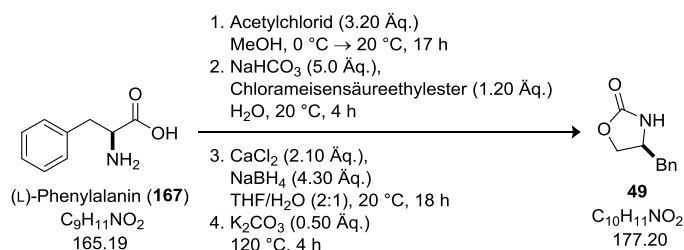
Zu einer Lösung aus Alkohol **99** (2.65 g, 3.05 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (30.0 mL, 10.0 mL/mmol) wurden  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{OTf}$  (57.6 mg, 153  $\mu\text{mol}$ , 5.0 mol%), 2,2'-Bipyridin (23.9 mg, 153  $\mu\text{mol}$ , 5.0 mol%), TEMPO (23.9 mg, 153  $\mu\text{mol}$ , 5.0 mol%) und 4-DMAP (37.3 mg, 305  $\mu\text{mol}$ , 10.0 mol%) bei 20 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde entgast und mit Sauerstoff geflutet. Nach 1.5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (25.0 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase

wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1 \rightarrow 0:1$ ) und der gewünschte Aldehyd **34** konnte als farbloses Öl (2.07 g, 2.40 mmol, 79%) erhalten werden.

$R_f = 0.32$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{20} = +4.57$  (c 0.33,  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 9.73$  (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 15H), 7.27 – 7.23 (m, 5H), 4.52 – 4.42 (m, 8H), 3.60 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.41 – 3.31 (m, 4H), 2.40 (tt,  $J = 7.1, 1.7$  Hz, 2H), 1.67 – 1.33 (m, 28H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 202.6, 139.2$  (2), 139.1, 138.9, 128.5, 128.4 (6), 127.9 (6), 127.6, 127.5 (6), 79.1 (3), 78.6, 71.1 (2), 71.0 (2), 63.3, 44.0, 34.3, 34.2 (3), 34.0, 33.9, 33.3, 33.2 (2), 26.1 (3), 21.8, 21.4 (2), 21.3, 18.5, 18.1, –5.1 (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2933, 2859, 1724, 1496, 1454, 1254, 1093, 1068, 836, 775, 734, 696; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{55}\text{H}_{80}\text{NaO}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 887.5616, gefunden: 887.5610.

### 5.2.3 Vorschriften zur Synthese des Bromids **35**

#### Synthese des *Evans*-Auxiliars **49**

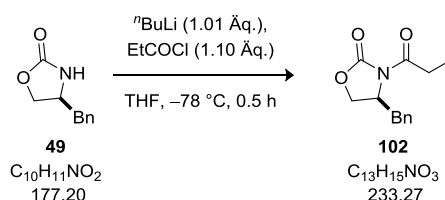


Zu trockenem Methanol (70.5 mL, 1.25 mL/mmol) wurde bei 0 °C Acetylchlorid (15.0 mL, 180 mmol, 3.20 Äq.) hinzuge tropft. Die Lösung wurde dann mit (L)-Phenylalanin (**167**) (9.30 g, 56.3 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und für 17 h bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  (190 mL, 3.40 mL/mmol) aufgenommen und mit  $\text{NaHCO}_3$  (23.6 g, 282 mmol, 5.0 Äq.) versetzt. Zu der erhaltenen Suspension wurde Chlorameisensäureethylester (6.50 mL, 67.6 mmol, 1.20 Äq.) gegeben und für 4 h bei 20 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (125 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3 x 200 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 500 mL) und wässriger gesättigter NaCl-Lösung (1 x 500 mL) gewaschen. Das Produkt wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde in einem Gemisch aus THF/ $\text{EtOH}$  (163 mL, 2.9 mL/mmol, 1:2) gelöst und mit  $\text{CaCl}_2$  (13.1 g, 118.2 mmol, 2.10 Äq.) und  $\text{NaBH}_4$  (9.20 g, 242 mmol, 4.30 Äq.) versetzt und für 18 h bei 20 °C gerührt. Bei 0 °C wurde das Reaktionsgemisch in Zitronensäure (191 mL, 3.40 mL/mmol, 1 M in  $\text{H}_2\text{O}$ ) gegossen wodurch die Reaktion beendet wurde. Die organischen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter NaCl-Lösung (1 x 500 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Zu dem erhaltenen Produkt wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.90 g, 28.2 mmol, 0.50 Äq.) gegeben und die Suspension auf 120 °C bei verminderten Druck (5.0 mbar) über einen Zeitraum von 4 h erhitzt. Das Gemisch wurde auf 20 °C abgekühlt und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (80.0 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80.0 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 80.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels konnte das Auxiliar **49** als weißer Feststoff (8.60 g, 48.7 mmol, 86% über 4 Stufen) erhalten werden.

$[\alpha]_D^{20} = -35.3$  (c 1.02  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, ppm):  $\delta = 7.37 - 7.15$  (m, 5H), 5.79 (br. s, 1H), 4.44 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 2H), 2.96 – 2.80 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta = 159.5, 136.1, 129.1$  (4), 127.4, 69.7, 53.9, 41.6; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3276, 1745, 1706, 1403, 1242, 1017, 942, 756, 706, 616, 527; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{KNO}_2$  ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ ) berechnet: 216.0422, gefunden: 216.0433.

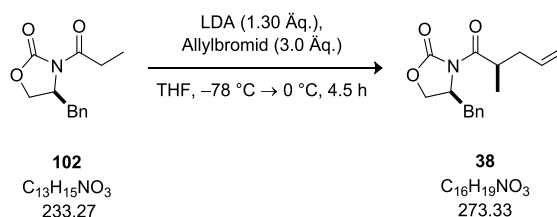
### Acylierungsreaktion des Evans-Auxiliars **49** zu **102**



Oxazolidinon **49** (8.40 g, 47.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (143 mL, 3.0 mL/mmol) gelöst und bei  $-78$  °C zunächst mit  $n\text{BuLi}$  (19.1 mL, 47.7 mmol, 1.01 Äq., 2.50 M in Hexan) und dann mit Propionylchlorid (4.95 mL, 52.0 mmol, 1.10 Äq.) versetzt. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionslösung auf 18 °C erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (75.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 75.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit wässriger  $\text{NaOH}$ -Lösung (1 x 150 mL, 1 M) und wässriger gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (1 x 150 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **102** kristallisierte bei 4 °C als weißer Feststoff (10.7 g, 46.1 mmol, 97%).

$[\alpha]_D^{20} = +46.0$  (c 1.02  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.36 - 7.20$  (m, 5H), 4.67 (ddt,  $J = 9.6, 7.4, 3.2$  Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 2.77 (dd,  $J = 13.3, 9.8$  Hz, 1H), 1.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta = 174.2, 153.7, 135.5, 129.6$  (2), 129.1 (2), 127.5, 66.4, 55.3, 38.1, 29.3, 8.4; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 1773, 1698, 1372, 1210, 1078, 1007, 702; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 256.0944, gefunden: 256.0947.

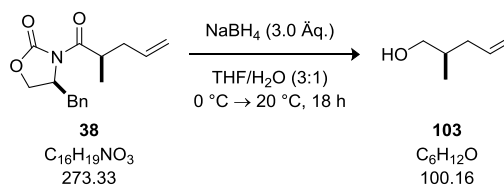
### Alkylierungsreaktion von **102** zum Alken **38**



Zu einer aus (*i*Pr)<sub>2</sub>NH (9.30 mL, 65.9 mmol, 1.40 Äq.) und <sup>n</sup>BuLi (25.0 mL, 61.2 mmol, 1.30 Äq., 2.50 M in <sup>n</sup>Hexan) *in situ* hergestellte LDA-Lösung in THF (141 mL, 3.0 mL/mmol **102**) wurde bei -78 °C eine Lösung von **102** (11.0 g, 47.1 mmol, 1.0 Äq.) in THF (14.1 mL, 0.3 mL/mmol **102**) gegeben. Nach 30 Minuten wurde bei -78 °C frisch destilliertes Allylbromid (12.2 mL, 141 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und danach für 4 h bei 0 °C gerührt. Beendet wurde die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (80.0 mL) bei 0 °C. Nach dem Erwärmen erfolgte die Extraktion der wässrigen Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 80.0 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1) wurde das Produkt **38** als viskoses Öl (7.32 g, 26.8 mmol, 57%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +35.1$  (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm): δ = 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 5.82 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.15 – 4.99 (m, 2H), 4.67 (ddt, *J* = 10.8, 7.5, 3.2 Hz, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 2H), 3.86 (sxt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 13.4, 9.8 Hz, 1H), 2.52 (dtt, *J* = 13.7, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 2.30 – 2.17 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm): δ = 176.6, 153.2, 135.5, 135.4, 129.5 (2), 129.1 (2), 127.4, 117.3, 66.1, 55.5, 38.2, 38.1, 37.3, 16.5; IR (ν̄/cm<sup>-1</sup>): 2978, 2932, 1774, 1696, 1383, 1349, 1240, 1207, 1097, 917, 701; HRMS (ESI) *m/z*: für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet 296.1257, gefunden: 296.1243.

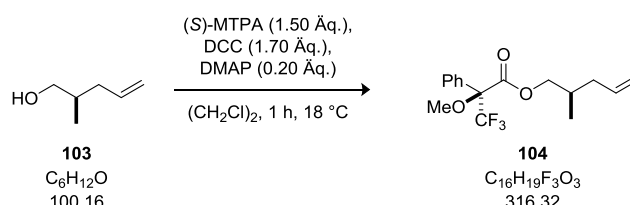
### Reduktive Abspaltung des Evans-Auxiliars zum Alkohol 103



Amid **38** (5.84 g, 21.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF/H<sub>2</sub>O (86.0 mL, 4.0 mL/mmol, 3:1) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von NaBH<sub>4</sub> (2.43 g, 64.1 mmol, 3.0 Äq.). Nach 18 h, wobei sich die Reaktionslösung langsam auf 20 °C erwärmte, wurde die Reaktion durch die Zugabe von wässriger gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt konnte durch Kugelrohrdestillation (5.0 mbar, 120 °C, Kühlung mit Trockeneis) gereinigt und der Alkohol **103** als farblose, flüchtige Flüssigkeit (1.74 g, 17.3 mmol, 81%) erhalten werden.

$R_f = 0.48$  ( $^n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +1.72$  (c 1.04, CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 5.80$  (ddt,  $J = 17.2, 10.1, 7.2$  Hz, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 3.50 (dd,  $J = 10.6, 6.2$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.6, 6.2$  Hz, 1H), 2.16 (dddt,  $J = 14.2, 7.2, 5.9, 1.3$  Hz, 1H), 1.92 (dt,  $J = 13.9, 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 137.1, 116.2, 68.0, 37.9, 35.7, 16.5$ ; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 2956, 2913, 1640, 1457, 1440, 1378, 1040, 1029, 992, 909.

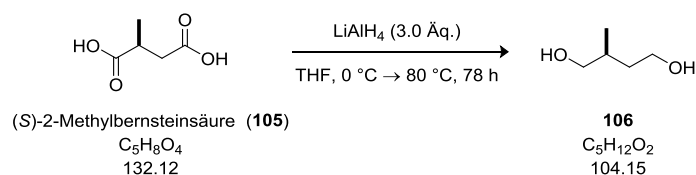
### Bildung des Mosher-Ester 104 aus Alkohol 103



Alkohol **103** (43.0 mg, 0.43 mmol, 1.0 Äq.) wurde in (CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> (4.0 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und bei 18 °C mit (S)-MTPA (152 mg, 0.64 mmol, 1.50 Äq.), DCC (150 mg, 0.73 mmol, 1.70 Äq.) sowie DMAP (10.0 mg, 85.0  $\mu\text{mol}$ , 0.20 Äq.) versetzt. Nach 1 h wurde die vollständig abgelaufene Reaktion durch die Zugabe von wässriger gesättigter NaCl-Lösung (4.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 4.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Mosher-Esters **104** erfolgte säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>,  $^n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1) und das gewünschte Produkt konnte als farbloses Öl (135 mg, 0.43 mmol, quant. 96:4 d.r.) erhalten werden.

$R_f = 0.80$  ( $^n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1);  $[\alpha]_D^{21} = -49.2$  (c 1.0 CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.56 - 7.48$  (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 5.73 (ddt,  $J = 17.1, 10.2, 6.9$  Hz, 1H), 5.06 – 4.96 (m, 2H), 4.25 (dd,  $J = 10.8, 5.5$  Hz, 0.04H<sup>neben</sup>), 4.22 – 4.13 (m, 1.96H<sup>haupt</sup>), 4.09 (dd,  $J = 10.8, 5.9$  Hz, 0.04H<sup>neben</sup>), 3.55 (q,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 0.94 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta = 166.8, 135.7, 132.5, 129.7, 128.5$  (3), 127.5, 124.6, 120.1, 117.1, 70.6, 55.6, 37.5, 32.4, 16.6; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2952, 1747, 1452, 1269, 1243, 1166, 1120, 1081, 1020, 996, 916, 764, 717, 696; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>3</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 339.1178, gefunden: 339.1195.

### Reduktion von (S)-2-Methylbernsteinsäure (105) zum Diol 106



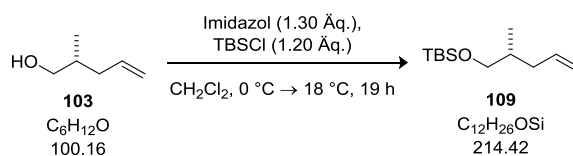
(S)-2-Methylbernsteinsäure (**105**) (500 mg, 3.80 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C in THF (12.0 mL, 3.0 mL/mmol) gelöst und vorsichtig mit LiAlH<sub>4</sub> (432 mg, 11.4 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Langsam wurde die Reaktionslösung auf 20 °C aufgewärmt und anschließend für 78 h auf 80 °C erhitzt. Die Reaktion

wurde durch die Zugabe von Et<sub>2</sub>O (1.60 mL), H<sub>2</sub>O (1.60 mL), wässriger NaOH-Lösung (1.60 mL, 3 M) und nochmals mit H<sub>2</sub>O (4.80 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3 x 15.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Diol **106** konnte als farbloses, flüchtiges Öl (118 mg, 1.13 mmol, 30%) erhalten werden.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm): δ = 3.76 – 3.66 (m, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.7, 4.6 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 10.7, 7.5 Hz, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.66 – 1.49 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm): δ = 68.4, 61.3, 37.7, 34.3, 17.4.

Die angegebenen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[84a]</sup>

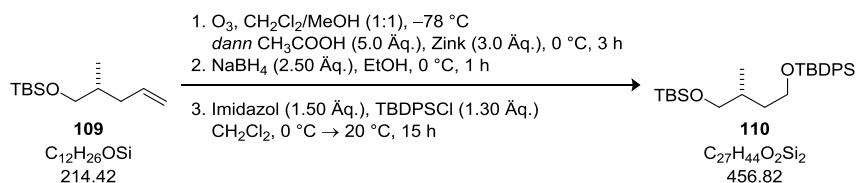
### Silylschätzung von Alkohol **103** zum TBS-Ether **109**



Der Alkohol **103** (1.70 g, 17.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17.0 mL, 1.0 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von Imidazol (1.50 g, 22.0 mmol, 1.30 Äq.) und TBSCl (3.10 g, 20.4 mmol, 1.20 Äq.) wurde die Reaktion für 19 h gerührt und dabei langsam auf 18 °C aufgetaut. Nach vollendeter Reaktion wurde diese durch Zugabe von wässriger gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1) und der Silylether **109** konnte als farbloses Öl (2.78 g, 13.0 mmol, 77%) erhalten werden.

*R*<sub>f</sub> = 0.88 (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1); [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +0.58 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm): δ = 5.78 (dddd, *J* = 17.0, 10.2, 7.5, 6.8 Hz, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 2H), 3.44 (dd, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.8, 6.2 Hz, 1H), 2.19 (dddt, *J* = 13.8, 6.9, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 1.85 (dtt, *J* = 13.8, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 1.68 (ddt, *J* = 13.0, 7.8, 6.5 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.04 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm): δ = 137.5, 115.8, 67.9, 37.8, 35.8, 26.1 (3), 18.5, 16.5, –5.2 (2); IR (ν̄/cm<sup>-1</sup>): 2955, 2928, 2857, 1471, 1387, 1361, 1252, 1091, 910, 834, 773; HRMS (ESI) *m/z*: für C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>NaOSi ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 237.1645, gefunden: 237.1651.

### Ozonolyse und Silylschätzung von Alken **109** zum Silylether **110**

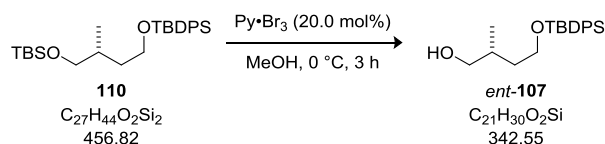


In einen Zweihalskolben mit einem Gaseinleitungsrohr und Gasauslass wurde das Alken **109** (1.59 g, 7.42 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (150 mL, 20.0 mL/mmol, 1:1) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Durch die Reaktionslösung wurde bei dieser Temperatur solange mit Ozon angereicherter Sauerstoff geleitet bis die charakteristische Blaufärbung auftrat. Anschließend wurde reiner Sauerstoff durch die Reaktion geleitet bis diese Blaufärbung nicht mehr erkennbar war und für eine weitere Stunde bei -78 °C gerührt. Nach Auftauen auf 0 °C erfolgte die Zugabe von Essigsäure (2.12 mL, 37.1 mmol, 5.0 Äq.) und Zink (1.45 g, 22.3 mmol, 3.0 Äq.). Die Suspension wurde für weitere 3 h bei 0 °C gerührt und anschließend über Celite<sup>®</sup> filtriert. Das Filtrat wurde vorsichtig mit wässriger gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (75.0 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in EtOH (75.0 mL, 10.0 mL/mmol) aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktionslösung wurde mit NaBH<sub>4</sub> (702 mg, 18.6 mmol, 2.50 Äq.) versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (40.0 mL) beendet. Es folgte die Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20.0 mL) und es wurden weitere 10 min bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Alkohol wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.0 mL, 4.0 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Imidazol (758 mg, 11.1 mmol, 1.50 Äq.) und TBDPSCI (2.65 g, 9.64 mmol, 1.30 Äq.) wurde für 15 h gerührt und die Reaktionslösung konnte dabei langsam auf 20 °C erwärmt werden. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (20.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde schließlich säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1) und der Silylether **110** konnte als farbloses, viskoses Öl (3.01 g, 6.60 mmol, 89% über 3 Stufen) erhalten werden.

$R_f = 0.90$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5:1);  $[\alpha]_D^{21} = +1.70$  (c 0.83, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.69 - 7.66$  (m, 4H), 7.43 - 7.35 (m, 6H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.44 (dd,  $J = 9.8, 5.7$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 9.8, 6.4$  Hz, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.02 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 135.7$  (4), 134.3 (2), 129.6 (2), 127.7 (4), 68.5, 62.4, 36.3, 32.8, 27.0 (3), 26.1 (3), 19.4, 18.5, 16.9, -5.2 (2); IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3071, 2954, 2929, 2857, 1471, 1428, 1389, 1361, 1254, 1090, 1006, 836, 759, 738; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 479.2772, gefunden: 479.2783.

### Selektive TBS-Entschützung von Silylether **110** zum Alkohol *ent-107*

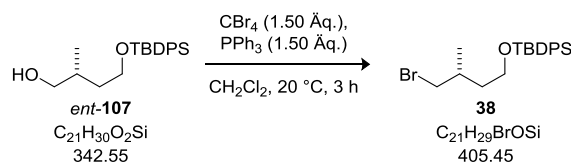




Silylether **110** (1.50 g, 3.28 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem MeOH (33.0 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von Py·Br<sub>3</sub> (210 mg, 0.66 mmol, 20.0 mol%). Die rotgefärbte Lösung wurde 3 h gerührt. Durch die vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10.0 mL) wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Alkohol *ent*-**107** wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1) und konnte als farbloses Öl (880 mg, 2.57 mmol, 78%) erhalten werden.

$R_f = 0.36$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{21} = +7.17$  (c 1.07, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta = 7.71 - 7.66$  (m, 4H), 7.47 – 7.37 (m, 6H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.52 (dd,  $J = 10.8, 5.4$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 10.8, 6.5$  Hz, 1H), 2.45 (br, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.70 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 135.7$  (4), 133.6 (2), 129.9 (2), 127.8 (4), 68.4, 62.6, 36.9, 34.0, 26.9 (3), 19.3, 17.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3353, 2956, 2929, 2857, 1471, 1427, 1389, 1107, 1086, 1039, 996, 822, 736, 699; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>2</sub>Si ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 365.1907, gefunden: 365.1907.

#### Appel-Reaktion von Alkohol *ent*-**107** zum Bromid **35**



Zu einer Lösung aus Alkohol *ent*-**107** (842 mg, 2.46 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25.0 mL, 10.0 mL/mmol) wurden bei 20 °C CBr<sub>4</sub> (1.22 g, 3.69 mmol, 1.50 Äq.) und PPh<sub>3</sub> (967 mg, 9.69 mmol, 1.50 Äq.) gegeben und die Reaktion für 3 h gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in einem <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O-Gemisch (50.0 mL, 1:1) aufgenommen und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittelgemisch wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt konnte säulenchromatographisch gereinigt werden (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 100:1). Das Bromid **35** wurde als farbloses Öl (843 mg, 2.08 mmol, 86%) erhalten.

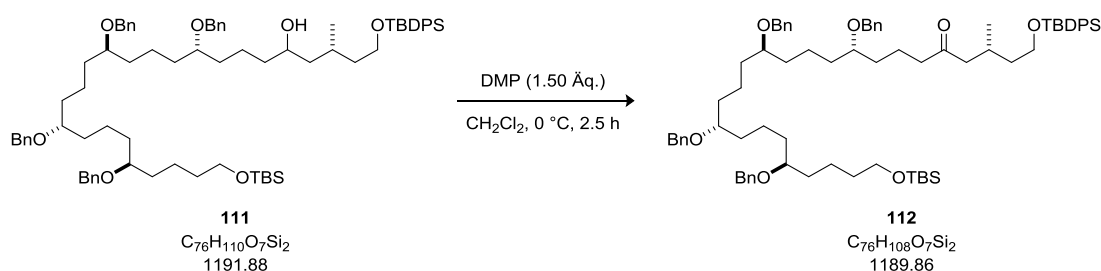
$R_f = 0.57$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{21} = -0.58$  (c 1.90, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, ppm):  $\delta = 7.71 - 7.64$  (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 6H), 3.74 – 3.69 (m, 2H), 3.43 (dd,  $J = 9.8, 4.7$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 9.8, 6.0$  Hz, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 1.01 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 135.7$  (4), 133.9 (2), 129.8 (2), 127.8 (4), 61.7, 41.8, 37.5, 32.0, 27.0 (3), 19.3, 18.9; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 2930, 2857, 1471, 1427, 1106, 1091,



–5.1 (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2918, 2850, 1736, 1458, 1109, 1067, 907, 731, 700; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{76}\text{H}_{110}\text{NaO}_7\text{Si}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 1213.7682, gefunden: 1213.7695; **HPLC**: Chiralpak IA 5.0  $\mu\text{m}$  (4.6 x 250 mm), 2% IPA/Hexan, 1.0 mL/min, 63.0 bar,  $t=11.7$  min.

(5*R*)-**111**:  $R_f = 0.24$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{20} = -2.58$  (c 0.99,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.72 - 7.69$  (m, 4H), 7.47 – 7.39 (m, 6H), 7.38 – 7.31 (m, 16H), 7.30 – 7.26 (m, 4H), 4.55 – 4.49 (m, 8H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.70 – 3.65 (m, 1H), 3.64 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.43 – 3.37 (m, 4H), 1.80 – 1.89 (m, 1H), 1.33 – 1.64 (m, 34H), 1.19 (ddd,  $J = 14.0, 9.4, 3.4$  Hz, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.08 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = [139.2, 135.7, 134.2, 129.7, 128.4, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5$  (insgesamt 36 C, Ar)], 79.2 (3), 79.1, 71.1 (4), 69.7, 63.3, 62.2, 45.2, 40.5, 38.6, 34.4 (4), 34.3 (2), 34.1, 33.9, 33.2, 27.0 (3), 26.4, 26.2 (3), 21.9, 21.7, 21.5 (3), 19.7, 19.3, 18.5, –5.1 (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2918, 2850, 1736, 1458, 1109, 1067, 907, 731, 700; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{76}\text{H}_{110}\text{NaO}_7\text{Si}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 1213.7682, gefunden: 1213.7695; **HPLC**: Chiralpak IA 5.0  $\mu\text{m}$  (4.60 x 250 mm), 2% IPA/Hexan, 1.0 mL/min, 63.0 bar,  $t=13.2$  min.

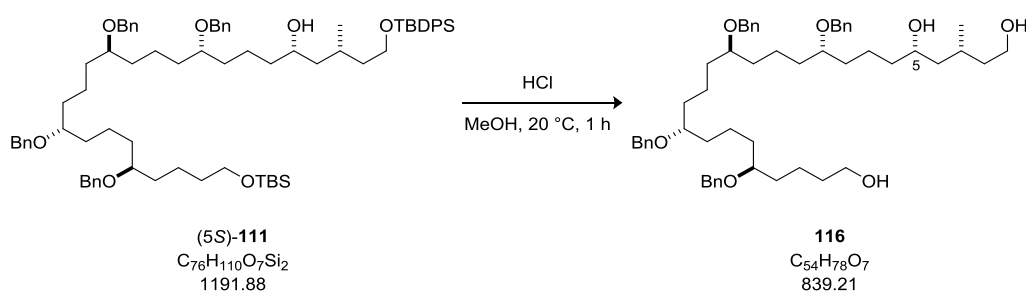
### Oxidation vom $\beta$ -Methylalkohol **111** zum $\beta$ -Methylketon **112**



Alkohol **111** (30.0 mg, 0.03 mmol, 1.0  $\text{\AA}q.$ ) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250  $\mu\text{L}$ , 10.0 mL/mmol) gelöst und bei 0  $^\circ\text{C}$  mit *Dess-Martin-Periodinan* (16.0 mg, 0.04 mmol, 1.50  $\text{\AA}q.$ ) versetzt. Nach 2.5 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 2.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 5:1 \rightarrow 2:1$ ) gereinigt. Das  $\beta$ -Methylketon **112** konnte als farbloses Öl (21.8 mg, 0.02 mmol, 73%) erhalten werden.

$R_f = 0.24$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 5:1$ );  $[\alpha]_D^{20} = +2.90$  (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.68 - 7.65$  (m, 4H), 7.44 – 7.28 (m, 25H), 7.25 – 7.24 (m, 1H), 4.48 (s, 8H), 3.68 (td,  $J = 6.4, 2.6$  Hz, 2H), 3.61 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 4H), 2.39 – 2.31 (m, 3H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 1.61 – 1.41 (m, 30H), 1.05 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.85 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 210.7, [139.2, 139.0, 135.7, 134.0, 129.7, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5$  (insgesamt 36 C, Ar)], 79.1 (3), 78.9, 71.1 (2), 71.0 (2), 63.3, 62.0, 50.3, 43.3, 39.5, 34.3 (5), 34.1, 33.9, 33.5, 33.2, 27.0 (3), 26.9, 26.3, 26.1 (3), 21.8, 21.5, 21.4, 20.0, 19.7, 19.3, 18.5, –5.2 (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2952, 2918, 2851, 1735, 1216, 1092, 836, 751, 698, 667; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{76}\text{H}_{108}\text{NaO}_7\text{Si}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 1211.7526, gefunden: 1211.7490.

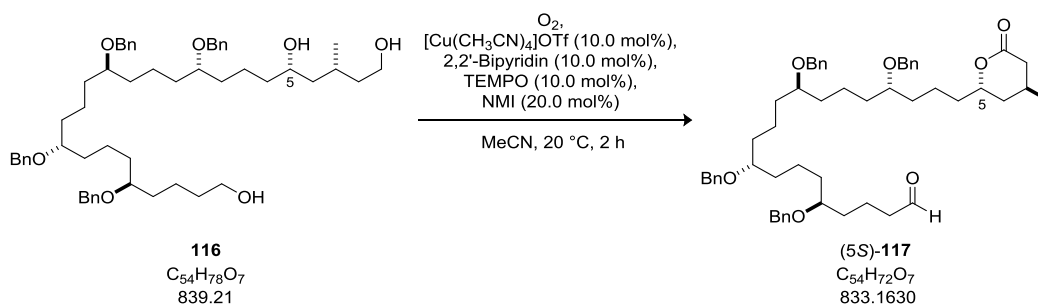
### Silylentschützung vom $\beta$ -Methylalkohol (5*S*)-**111** zum Triol **116**



Eine Lösung von Silylether **(5S)-111** (40.0 mg, 34.0  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in MeOH (2.50 mL, 75.0 mL/mmol) wurde bei 20 °C mit HCl (200  $\mu$ L, 37% in H<sub>2</sub>O) versetzt und für eine Stunde gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (2.0 mL) beendet und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 3.0 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/EtOAc = 1:0→0:1) gereinigt und das Triol **116** konnte als klares Öl (27.8 mg, 33.0  $\mu$ mol, 93%) isoliert werden.

$R_f$  = 0.08 (Pentan/Et<sub>2</sub>O = 0:1);  $[\alpha]_D^{23}$  = +0.56 (c 0.82 CHCl<sub>3</sub>);  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta$  = 7.38 – 7.22 (m, 20H), 4.58 – 4.43 (m, 8H), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 3H), 3.42 – 3.32 (m, 4H), 1.93 – 1.75 (m, 4H), 1.70 – 1.33 (m, 34H), 0.93 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta$  = [139.2, 128.4, 127.9, 127.6 (insgesamt 24 C, Ar)], 79.1 (2), 79.0 (2), 71.0 (2), 71.0 (2), 69.5, 62.9, 61.1, 45.0, 39.0, 38.0, 34.2 (3), 34.1 (2), 33.9, 33.7, 33.0, 29.8, 26.3, 21.7, 21.4 (3), 21.3, 21.1; IR ( $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ ): 2924, 2860, 1728, 1496, 1454, 1347, 1240, 1052, 1065, 1027, 801, 734; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>54</sub>H<sub>78</sub>NaO<sub>7</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>), berechnet: 861.5640, gefunden: 861.5621.

#### Oxidation von Triol **116** zum Lacton **(5S)-117**



Triol **116** (13.4 mg, 16.0  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurde in MeCN (160  $\mu$ L, 10.0 mL/mmol) gelöst und mit [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]OTf (0.60 mg, 1.60  $\mu$ mol, 10.0 mol%), 2,2'-Bipyridin (0.25 mg, 1.60  $\mu$ mol, 10.0 mol%), TEMPO (0.25 mg, 1.60  $\mu$ mol, 10.0 mol%) und NMI (0.26  $\mu$ L, 3.20  $\mu$ mol, 20.0 mol%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter einer Sauerstoffatmosphäre für 2 h bei 20 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktion durch die Zugabe von H<sub>2</sub>O (1.0 mL) beendet und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 2.0 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Lacton **(5S)-117**

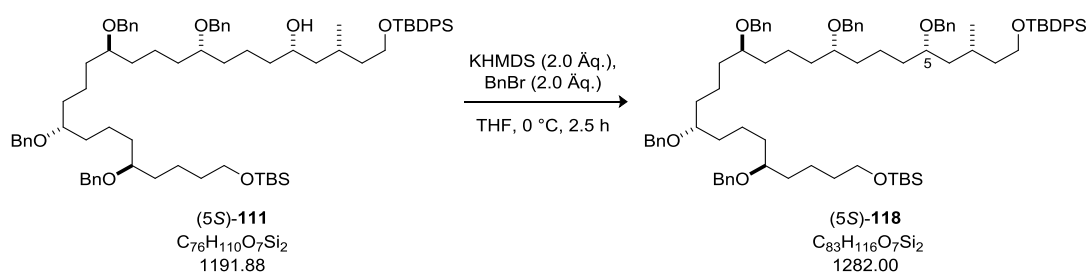
wurde durch Säulenchromatographie gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:10$ ) und konnte schließlich als farbloses Öl (9.20 mg, 11.0  $\mu\text{mol}$ , 69%) erhalten werden.

(5S)-117:  $R_f = 0.78$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$ );  $[\alpha]_D^{23} = -18.2$  (c 0.61  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 9.76$  (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 20H), 4.58 – 4.46 (m, 8H), 4.36 (tt,  $J = 8.9, 4.6$  Hz, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 4H), 2.61 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.42 (m, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 4H), 1.63 – 1.44 (m, 26H), 1.10 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 202.5, 172.5, [139.0, 138.8, 128.3, 127.8, 127.5, 127.4$  (insgesamt 24 C, Ar)], 79.0 (2), 78.7, 78.5, 70.9 (4), 43.9, 37.5, 35.6, 35.0, 34.2 (4), 34.0, 33.9, 33.6, 33.2, 29.7, 23.8, 21.4, 21.3 (2), 21.2, 21.0, 18.0; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2917, 2850, 1731, 1456, 1064, 749, 697; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{54}\text{H}_{72}\text{NaO}_7$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 855.5170, gefunden: 855.5175.

Ausgehend von (5R)-111 wurde (5R)-117 auf gleichem Weg synthetisiert.

(5R)-117:  $R_f = 0.78$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 0:1$ );  $[\alpha]_D^{21} = +11.4$  (c 0.33  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 9.76$  (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 15H), 7.31 – 7.26 (m, 5H), 4.56 – 4.47 (m, 8H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 4H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.92 – 1.86 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 4H), 1.63 – 1.43 (m, 24H), 1.24 – 1.16 (m, 1H), 1.05 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 202.6, 171.6, [139.2, 139.1, 139.0, 128.5, 127.9, 127.7, 127.6$  (insgesamt 24 C, Ar)], 80.7, 79.2, 79.1, 78.6, 71.2, 71.1 (3), 44.1, 38.2, 37.1, 36.4, 34.3 (6), 34.1, 34.0, 33.4, 26.9, 21.8, 21.5, 21.4, 21.6, 21.0, 18.1; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2924, 2860, 1728, 1454, 1347, 1240, 1091, 1065, 1027, 801, 734; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{54}\text{H}_{72}\text{KO}_7$  ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ ), berechnet: 871.4910, gefunden: 871.4937.

### Benzylschützung vom $\beta$ -Methylalkohol (5S)-111 zum Benzylether (5S)-118



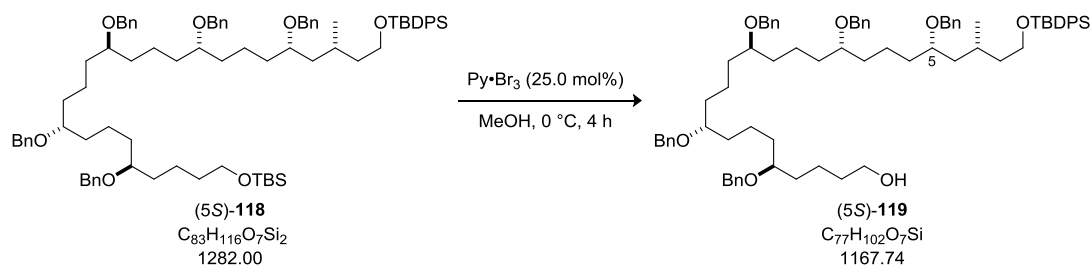
Alkohol (5S)-111 (38.3 mg, 32.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q.$ ) wurde in THF (640  $\mu\text{L}$ , 20.0 mL/mmol) gelöst und auf 0  $^\circ\text{C}$  gekühlt. Nach Zugabe von KHMDS (91.0  $\mu\text{L}$ , 64.0  $\mu\text{mol}$ , 2.0  $\text{\AA}q.$  0.70 M in Toluol) und Benzylbromid (7.60  $\mu\text{L}$ , 64.0  $\mu\text{mol}$ , 2.0  $\text{\AA}q.$ ) wurde für 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 2.0 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 100:1 \rightarrow 5:1$ ) gereinigt. Der Benzylether (5S)-118 konnte als farbloses Öl (36.6 mg, 28.5  $\mu\text{mol}$ , 89%) isoliert werden.

(5S)-**118**:  $R_f = 0.23$  ( ${}^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 5:1$ );  $[\alpha]_D^{21} = +2.76$  (c 1.22  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.69 - 7.66$  (m, 4H), 7.44 – 7.28 (m, 26H), 7.28 – 7.24 (m, 5H), 4.52 – 4.46 (m, 10H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.62 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 4H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 1.68 (dtd,  $J = 13.8, 7.1, 4.9$  Hz, 1H), 1.63 – 1.43 (m, 29H), 1.42 – 1.33 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.06 (s, 6H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = [139.2, 139.1, 135.7, 134.2, 129.7, 128.4, 127.9, 127.7, 127.5$  (insgesamt 42 C, Ar)], 79.2 (5), 71.1 (3), 71.0 (2), 63.3, 62.2, 42.1, 39.8, 34.5, 34.4 (5), 34.3 (2), 33.9 (2), 33.2, 27.0 (3), 26.5, 26.2 (3), 21.9, 21.5 (2), 21.3, 20.4, 19.3, 18.5,  $-5.1$  (2);  $\text{IR}$  ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2918, 2850, 1737, 1455, 1378, 1361, 1254, 1093, 1068, 1028, 836, 735;  $\text{HRMS}$  (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{83}\text{H}_{116}\text{NaO}_7\text{Si}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 1303.8152, gefunden: 1303.8126.

Ausgehend von (5R)-**111** wurde (5R)-**118** auf gleichem Weg synthetisiert.

(5R)-**118**:  $R_f = 0.23$  ( ${}^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 5:1$ );  $[\alpha]_D^{23} = -6.57$  (c 1.0  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.70 - 7.65$  (m, 4H), 7.42 – 7.24 (m, 31H), 4.53 – 4.41 (m, 10H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 3.61 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.67 – 1.34 (m, 33H), 1.19 (ddd,  $J = 13.6, 8.8, 4.4$  Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.06 (s, 6H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = [139.2, 135.7, 134.2, 129.6, 128.4, 127.9, 127.7, 127.5$  (insgesamt 42 C, Ar)], 79.2 (5), 71.1 (3), 71.0, 70.9, 63.3, 62.2, 42.4, 40.5, 34.7, 34.4 (4), 34.3 (2), 33.9 (2), 33.2 (2), 27.0 (3), 26.3, 26.2 (3), 21.9, 21.5 (2), 21.3, 19.7, 19.3, 18.5,  $-5.1$  (2);  $\text{IR}$  ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2918, 2850, 1737, 1455, 1378, 1361, 1254, 1093, 1068, 1028, 836, 735;  $\text{HRMS}$  (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{83}\text{H}_{116}\text{NaO}_7\text{Si}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 1303.8152, gefunden: 1303.8126.

### Selektive TBS- Entschützung von Silylether (5S)-118 zum Alkohol (5S)-119



Zu einer Lösung aus Silylether (5S)-**118** (36.6 mg, 28.5  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in MeOH (570  $\mu\text{L}$ , 20.0 mL/mmol) wurde bei 0 °C  $\text{Py}\cdot\text{Br}_3$  (2.27 mg, 7.10  $\mu\text{mol}$ , 0.25 Äq.) gegeben. Das Gemisch wurde für 4 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2.0 mL) beendet, die Phasen getrennt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 2:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow 0:1$ ). Der primäre Alkohol (5S)-**119** konnte als farbloses, viskoses Öl (23.0 mg, 19.7  $\mu\text{mol}$ , 69%) erhalten werden.

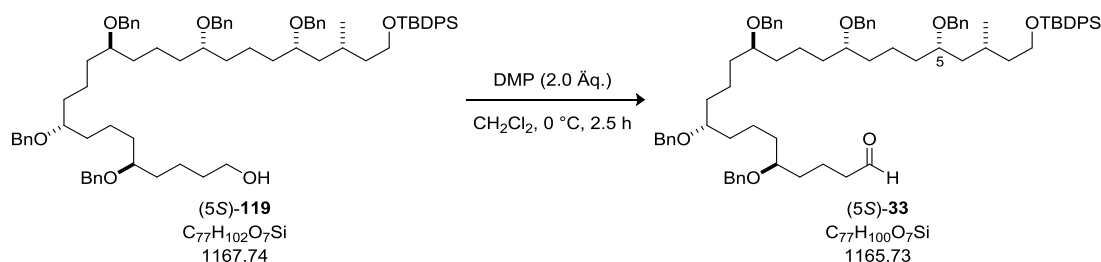
(5S)-**119**:  $R_f = 0.25$  ( ${}^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ );  $[\alpha]_D^{19} = -0.90$  (c 0.99  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.70 - 7.66$  (m, 4H), 7.43 – 7.22 (m, 31H), 4.52 – 4.44 (m, 10H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.62 (td,  $J = 6.4, 4.3$  Hz, 2H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 4H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.68 (dtd,  $J = 13.7, 7.1, 4.9$  Hz, 1H), 1.62 – 1.28 (m, 34H), 1.05 (s, 9H), 0.85 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,

126 MHz, ppm):  $\delta$  = [139.2, 139.1, 135.7, 134.2, 129.7, 128.4, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5 (insgesamt 42 C, Ar)], 79.2 (3), 79.1, 79.0, 71.1 (4), 71.0, 63.0, 62.2, 42.1, 39.8, 34.5, 34.4 (4), 34.3 (2), 34.2, 33.7, 33.0, 27.0 (3), 26.5, 21.7, 21.5 (2), 21.4, 21.3, 20.4, 19.3; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3029, 2931, 2859, 1454, 1428, 1360, 1205, 1107, 1088, 1065, 1028, 822, 733; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{77}\text{H}_{102}\text{NaO}_7\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 1189.7287, gefunden: 1189.7299.

Ausgehend von (5*R*)-**118** wurde (5*R*)-**119** auf gleichem Weg synthetisiert.

(5*R*)-**119**:  $R_f$  = 0.25 ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$  = 1:1);  $[\alpha]_D^{23}$  = -6.55 (c 0.99  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta$  = 7.70 – 7.66 (m, 4H), 7.44 – 7.23 (m, 31H), 4.53 – 4.42 (m, 10H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.62 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.48 – 3.43 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.66 – 1.36 m, 34H), 1.19 (ddd,  $J$  = 13.6, 8.8, 4.4 Hz, 1H) 1.05 (s, 9H), 0.82 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta$  = [139.2, 139.1, 135.7, 134.2, 129.6, 128.4, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5 (insgesamt 42 C, Ar), 79.2 (2), 79.1, 79.0 (2), 71.1 (4), 70.9, 63.0, 62.2, 42.4, 40.4, 34.7, 34.4 (4), 34.3 (2), 34.2, 33.7, 33.0, 27.0 (3), 26.3, 21.7, 21.5 (2), 21.4, 21.3, 19.7, 19.3; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3029, 2931, 2859, 1454, 1428, 1360, 1205, 1107, 1088, 1065, 1028, 822, 733; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{77}\text{H}_{102}\text{KO}_7\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ ), berechnet: 1205.7027, gefunden: 1205.7026.

### Oxidation von Alkohol (5*S*)-**119** zum Aldehyd (5*S*)-**33**



Alkohol (5*S*)-**119** (19.9 mg, 17.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL, 60.0 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach dem Zusatz von *Dess-Martin*-Periodinan (14.4 mg, 34.0  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) wurde für 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde diese durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2.0 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$  = 1:1) gereinigt und der Aldehyd (5*S*)-**33** (16.8 mg, 14.4  $\mu\text{mol}$ , 85%) konnte erhalten werden.

(5*S*)-**33**:  $R_f$  = 0.51 ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$  = 1:1);  $[\alpha]_D^{21}$  = +0.85 (c 1.12  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta$  = 9.74 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 4H), 7.42 – 7.22 (m, 31H), 4.53 – 4.44 (m, 10H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 4H), 2.41 (tt,  $J$  = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.29 (m, 29H), 1.05 (s, 9H), 0.85 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta$  = 202.6, [139.2, 139.1, 139.0, 135.7, 134.2, 129.7, 129.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5 (insgesamt 42 C, Ar), 79.2 (3), 79.1, 78.6, 71.1 (4), 71.0, 62.2, 44.0, 42.1, 39.8, 34.5, 34.4 (4), 34.3 (2), 34.1, 33.4, 27.0 (3), 26.5, 21.5 (2), 21.4, 21.3, 20.4, 19.4, 18.1; **IR**

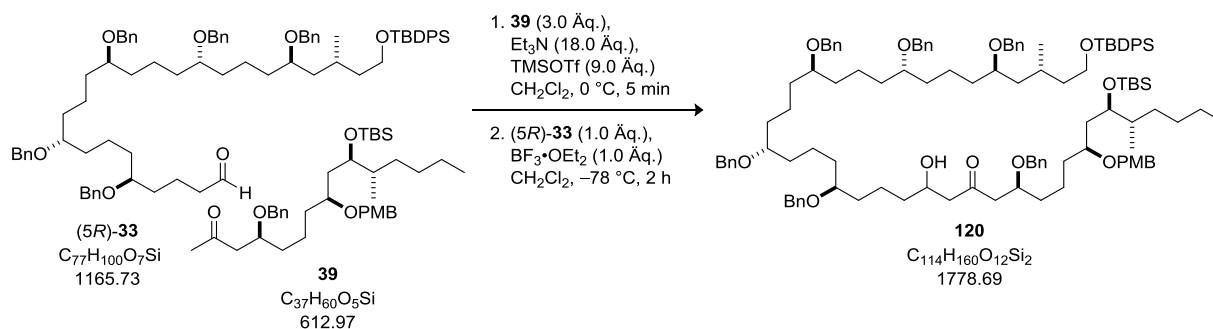
( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2918, 2851, 1728, 1455, 1216, 1091, 1065, 750; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{77}\text{H}_{100}\text{NaO}_7\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), berechnet: 1187.7130, gefunden: 1187.7142.

Ausgehend von (5*R*)-**119** wurde (5*R*)-**33** auf gleichem Weg synthetisiert.

(5*R*)-**33**:  $R_f = 0.51$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{23} = -3.52$  (c 0.84  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 9.74$  (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 4H), 7.43 – 7.23 (m, 31H), 4.53 – 4.41 (m, 10H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.47 – 3.43 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 2.41 (tt,  $J = 7.3, 2.0$  Hz, 2H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.33 (m, 31H), 1.04 (s, 9H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta$  202.6, [139.2, 139.0, 135.7, 134.2, 129.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 127.5 (insgesamt 42 C, Ar)], 79.2 (2), 79.1 (2), 78.6, 71.1 (4), 70.9, 62.2, 44.0, 42.4, 40.4, 34.7, 34.4 (4), 34.3 (2), 34.1, 33.4, 27.0 (3), 26.3, 21.5 (2), 21.3 (2), 19.7, 19.3, 18.1; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2918, 2851, 1728, 1455, 1216, 1091, 1065, 750; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{77}\text{H}_{100}\text{KO}_7\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ ), berechnet: 1203.6870, gefunden: 1203.6869.

## 5.2.5 Vorschriften zur Synthese des Makrolactonvorläufers 130

### Mukaiyama-Aldolreaktion von (5*R*)-**33** und **39** zum $\beta$ -Hydroxyketon **120**



Keton **39** (242 mg, 0.39 mmol, 3.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.85 mL, 15.0 mL/mmol Keton) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von  $\text{Et}_3\text{N}$  (325  $\mu\text{L}$ , 2.34 mmol, 18.0 Äq.) und  $\text{TMSOTf}$  (212  $\mu\text{L}$ , 1.17 mmol, 9.0 Äq.). Nach 5 Minuten wurde die vollständig abgelaufene Reaktion durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 8.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Silylenolether wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

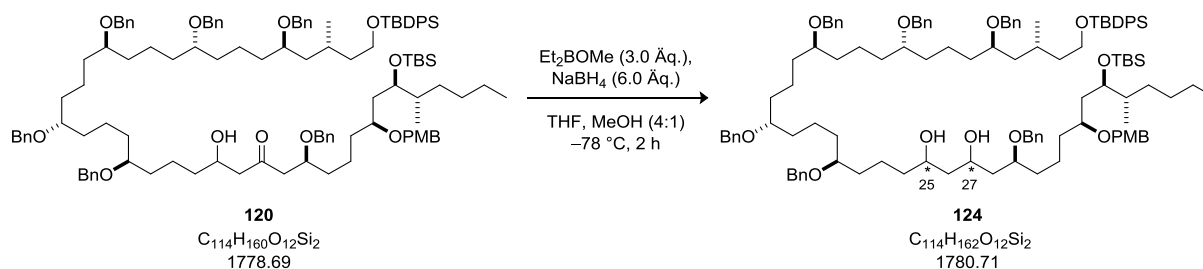
Das Rohprodukt wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.85 mL, 15.0 mL/mmol Keton) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von Aldehyd (5*R*)-**33** (146 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.90 mL, 15.0 mL/mmol Aldehyd) sowie  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (15.8  $\mu\text{L}$ , 0.13 mmol, 1.0 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei -78 °C gerührt und nach vollständigem Umsatz durch die Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (8.0 mL) beendet. Nach Auftauen der Reaktionslösung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 8.0 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter verminderten Druck entfernt.



Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1→1:1→0:1) gereinigt. Das Aldolprodukt **120** konnte als Diastereomerenmischung (173 mg, 97.5 μmol, 78%) isoliert werden.

$R_f = 0.29$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm): δ = 7.68 – 7.65 (m, 4H), 7.42 – 7.22 (m, 38H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.54 – 4.35 (m, 14H), 4.03 – 3.97 (m, 1H), 3.96 – 3.91 (m, 1H), 3.86 (dt,  $J = 9.3, 2.9$  Hz, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 3H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.57 – 3.52 (m, 1H), 3.44 (dq,  $J = 10.2, 5.4$  Hz, 1H), 3.39 – 3.35 (m, 4H), 3.02 (d,  $J = 3.6$  Hz, 0.5H), 2.98 (d,  $J = 3.6$  Hz, 0.5H), 2.78 – 2.72 (m, 1H), 2.62 – 2.44 (m, 3H), 1.89 – 1.83 (m, 1H), 1.66 – 1.06 (m, 49H), 1.04 (s, 9H), 0.89 (s, 12H), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm): δ = 211.3, 211.1, [159.1, 139.2, 138.5, 138.4, 135.7, 134.2, 131.4, 129.6, 129.0, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 113.9 (insgesamt 54 C, Ar)], 79.2, 79.2, 79.0, 76.3, 75.8, 75.7, 72.8, 71.8, 71.8, 71.1, 71.0, 70.9, 70.3, 67.8, 67.6, 62.2, 55.4 (PMB), 50.8, 50.7, 48.6, 48.5, 42.4, 40.5, 39.3, 36.9, 36.8, 36.8, 36.6, 34.7, 34.3, 34.3, 34.1, 33.9, 33.1, 30.2, 27.0 (TBDPS), 26.3, 26.1 (TBS), 23.2, 21.6, 21.5, 21.5, 21.4, 21.3, 20.8, 20.8, 19.7, 19.3 (TBDPS), 18.3 (TBS), 14.3, 13.9, –3.9 (TBS), –4.3 (TBS); IR (ν̄/cm<sup>-1</sup>): 2928, 2856, 1709, 1513, 1455, 1248, 1108, 1086, 1065, 1028, 834, 822, 773, 733; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>114</sub>H<sub>160</sub>NaO<sub>12</sub>Si<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 1800.1340, gefunden: 1800.1299.

### Syn-selektive Reduktion vom β-Hydroxyketon **120** zum Diol **124**



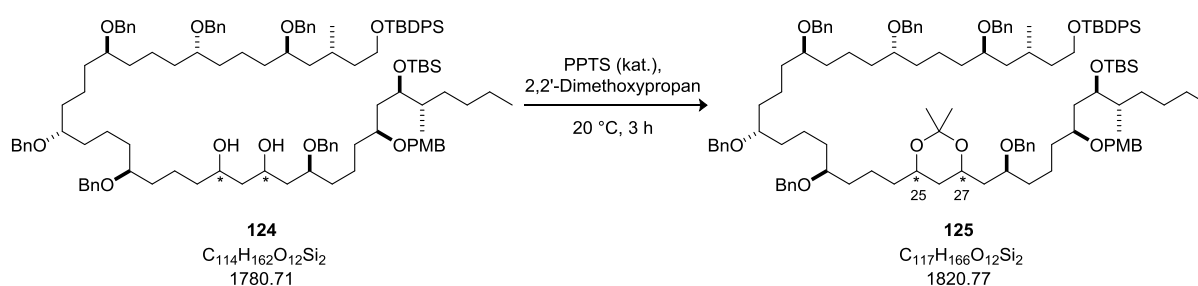
\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

Hydroxyketon **120** (173 mg, 97.5 μmol, 1.0 Äq.) wurde in einem THF/MeOH-Gemisch (5.0 mL, 50.0 mL/mmol, 4:1) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Nach Zugabe von Et<sub>2</sub>BOMe (292 μL, 0.29 mmol, 3.0 Äq., 1.0 M in THF) wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann folgte der Zusatz von NaBH<sub>4</sub> (22.1 mg, 0.59 mmol, 6.0 Äq.). Nach vollständigem Umsatz (2 h) wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (1.0 mL, 3 M) bei –78 °C und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (750 μL) bei 0 °C beendet und für weitere 60 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit H<sub>2</sub>O (4.0 mL) verdünnt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 5.0 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 0:1) gereinigt und das Diol **124** konnte als farbloses Öl (166 mg, 93.2 μmol, 96%) isoliert werden.

$R_f = 0.66$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 0:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm): δ = 7.69 – 7.65 (m, 4H), 7.43 – 7.21 (m, 38H), 6.89 – 6.87 (m, 2H), 4.17 – 4.13 (m, 1H), 4.65 – 4.35 (m, 14H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.89 –

3.85 (m, 1H), 3.85 – 3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 – 3.66 (m, 3H), 3.58 – 3.53 (m, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 4H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.66 – 1.16 (m, 52H), 1.05 (s, 9H), 0.90 – 0.87 (m, 12H), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = [159.2, 139.2, 138.2, 138.0, 135.7, 134.2, 131.4, 129.6, 129.0, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 113.9$  (insgesamt 54 C, Ar)], 80.0, 79.3, 79.2, 79.1, 76.3, 73.2, 72.8, 72.7, 72.3, 71.5, 71.1, 70.9, 70.8, 70.4, 70.3, 62.2, 55.4 (PMB), 43.8, 43.5, 42.4, 41.7, 40.5, 39.3, 38.2, 36.8, 34.7, 34.6, 34.5, 34.4, 34.2, 33.7, 33.1, 30.2, 27.0 (TBDPS), 26.3, 26.1 (TBS), 23.2, 21.6, 21.5, 21.3, 21.1, 20.2, 19.7, 19.3 (TBDPS), 18.3 (TBS), 14.3, 13.8, -3.9 (TBS), -4.3 (TBS); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2857, 1512, 1456, 1247, 1108, 1084, 1065, 1028, 832, 773, 732; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{114}\text{H}_{162}\text{NaO}_{12}\text{Si}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 1802.1497, gefunden: 1802.1440.

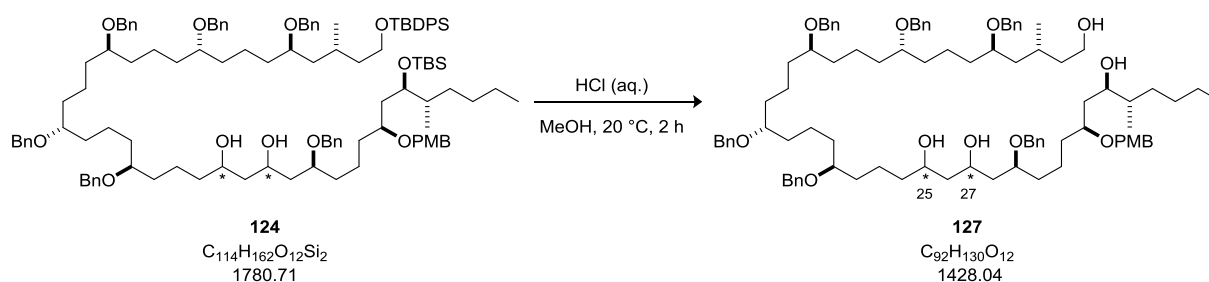
### Acetonidbildung von Diol **124** zum 1,3-Acetonid **125**



\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

Diol **124** (15.0 mg, 8.40  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in 2,2'-Dimethoxypropan (1.0 mL) gelöst und bei 20 °C mit PPTS (eine Spatelspitze) versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktionslösung mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) verdünnt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 2.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt wurde, wurde das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ ) gereinigt. Das gewünschte Acetonid **125** wurde als farbloses Öl (14.3 mg, 7.80  $\mu\text{mol}$ , 93%) erhalten.

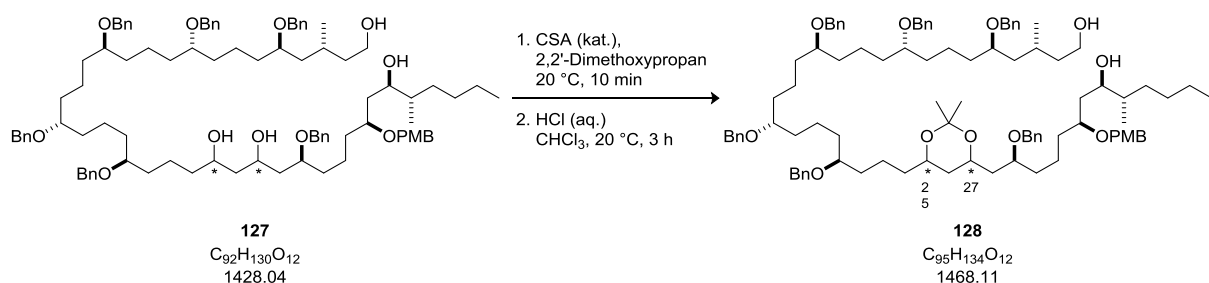
$R_f = 0.41$  ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.71 - 7.68$  (m, 4H), 7.45 – 7.25 (m, 38H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.60 – 4.36 (m, 14H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.91 – 3.88 (m, 1H), 3.82 – 3.80 (m, 3H), 3.76 – 3.68 (m, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 4H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.63 – 1.24 (m, 57H), 1.07 (s, 9H), 0.93 – 0.89 (m, 12H), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.07 – 0.03 (m, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = [159.1, 139.2, 135.7, 134.2, 131.5, 129.6, 129.0, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 113.7$  (insgesamt 54C Ar)], 98.6 (Acetal), 79.2, 76.4, 75.1, 72.8, 71.9, 71.1, 70.9, 70.6, 70.3, 69.1, 66.3, 65.7, 62.2, 55.4 (PMB), 42.4, 40.9, 40.5, 39.3, 37.8, 37.3, 36.9, 36.8, 36.7, 34.7, 34.4, 33.1, 30.5, 30.2, 27.0 (TBDPS), 26.3, 26.2 (TBS), 23.2, 21.5, 21.3, 21.1, 20.9, 20.6, 20.2, 20.0, 19.8, 19.3 (TBDPS), 18.3 (TBS), 14.3, 13.9, -3.9 (TBS), -4.3 (TBS); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2929, 2857, 1514, 1455, 1378, 1248, 1202, 1109, 1089, 1067, 835, 773, 733; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{117}\text{H}_{166}\text{NaO}_{12}\text{Si}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 1842.1810, gefunden: 1842.1809.

Silylschutzung von Diol **124** zum Tetraol **127**

\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

Diol **124** (143 mg, 0.08 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (16.0 mL, 200 mL/mmol) gelöst und bei 20 °C mit HCl (1.30 mL, 16.0 mL/mmol, 37% in H<sub>2</sub>O) versetzt. Nach 2 h und vollständigem Umsatz wurde die Reaktion mit H<sub>2</sub>O und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (je 10.0 mL) verdünnt und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 10.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Tetraol **127** konnte säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/EtOAc = 1:2) gereinigt und als farbloses Öl (82.0 mg, 57.4 µmol, 72%) isoliert werden.

$R_f = 0.48$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:10); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm): δ = 7.38 – 7.25 (m, 32H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 4.65 – 4.43 (m, 14H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.82 – 3.80 (m, 3H), 3.76 – 3.62 (m, 4H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.19 (m, 56H), 1.16 – 1.08 (m, 1H), 0.95 – 0.87 (m, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm): δ = [159.4, 139.2, 139.0, 130.6, 129.6, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 114.0 (insgesamt 42 C, Ar)], 79.7, 79.2, 79.1, 73.0, 72.7, 72.4, 71.5, 71.2, 71.1, 71.0, 70.8, 70.2, 61.1, 55.4 (PMB), 43.8, 43.5, 41.9, 41.6, 40.6, 39.1, 38.2, 35.8, 34.5, 34.4, 34.3, 34.2, 34.0, 33.9, 33.8, 33.6, 32.2, 29.7, 26.4, 23.2, 21.7, 21.5, 21.3, 21.2, 20.8, 20.2, 15.2, 14.3; IR (ν̄/cm<sup>-1</sup>): 3419, 2931, 2861, 1612, 1514, 1455, 1345, 1303, 1248, 1087, 1065, 1028, 821, 734; HRMS (ESI) *m/z*: für C<sub>92</sub>H<sub>130</sub>NaO<sub>12</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 1449.9454, gefunden: 1449.9478.

Acetonidbildung von Tetraol **127** zum 1,3-Acetonid **128**

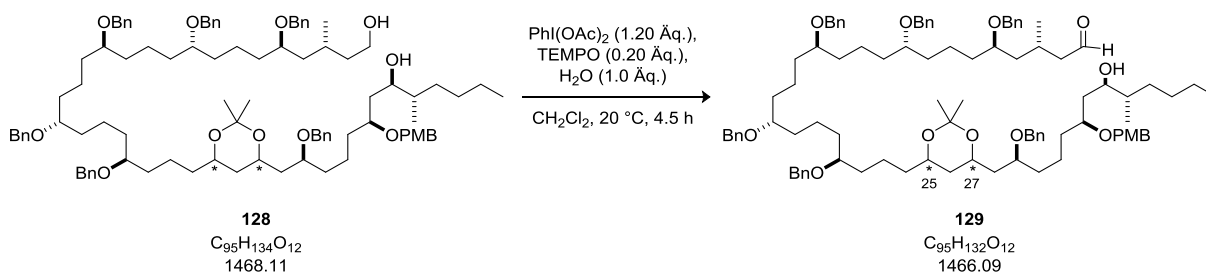
\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

Das Tetraol **127** (65.4 mg, 45.8 µmol, 1.0 Äq.) wurde in 2,2'-Dimethoxypropan (1.95 mL, 40.0 mL/mmol) gelöst und bei 20 °C mit (±)-Camphersulfonsäure (ein Kristall) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Reaktionslösung mit H<sub>2</sub>O und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (je 2.0 mL) verdünnt, die Phasen getrennt

und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde dann in  $\text{CHCl}_3$  (6.50 mL, 142 mL/mmol) gelöst und mit  $\text{HCl}$  (85  $\mu\text{L}$ , 1.0 M in  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt, um das teilweise gebildete gemischte Acetal an der primären Alkoholfunktion zu spalten. Die Reaktion wurde nach vollständigem Umsatz zum 1,3-Acetonid durch die Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (je 3.0 mL) beendet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 8.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt konnte mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:10$ ) gereinigt und das gewünschte Produkt **128** als farbloses Öl (60.7 mg, 41.0  $\mu\text{mol}$ , 90%) erhalten werden.

$R_f = 0.56$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:10$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.35 - 7.24$  (m, 32H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 4.58 – 4.42 (m, 14H), 4.11 – 4.05 (m, 0.5H), 3.96 – 3.91 (m, 0.5H), 3.79 (s, 3H), 3.74 – 3.60 (m, 5H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 1.91 – 1.84 (m, 0.5H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.75 – 1.19 (m, 62.5H), 1.14 – 1.05 (m, 2H), 0.91 – 0.84 (m, 9H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = [159.4, 139.2, 139.0, 130.6, 129.6, 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 114.0$  (insgesamt 42 C, Ar)], [98.5, 98.4 (Acetal)], 79.2, 79.1, 75.0, 72.3, 71.9, 71.1, 71.1, 71.0, 70.6, 69.1, 66.3, 65.7, 61.0, 55.4 (PMB), 42.4, 41.9, 40.8, 40.5, 39.0, 37.7, 37.3, 36.8, 36.7, 35.7, 34.8, 34.5, 34.4, 34.3, 34.2, 34.1, 33.9, 33.8, 32.2, 30.5, 30.5, 29.8, 29.7, 26.4, 23.2, 21.5, 21.5, 21.4, 21.2, 21.0, 20.8, 20.2, 20.0, 15.2, 14.3; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3472, 2932, 2861, 1513, 1496, 1455, 1248, 1202, 1173, 1090, 1065, 1028, 820, 734; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{95}\text{H}_{134}\text{NaO}_{12}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 1489.9767, gefunden: 1489.9745.

### Oxidation der primären Hydroxyfunktion in **128** zum Aldehyd **129**

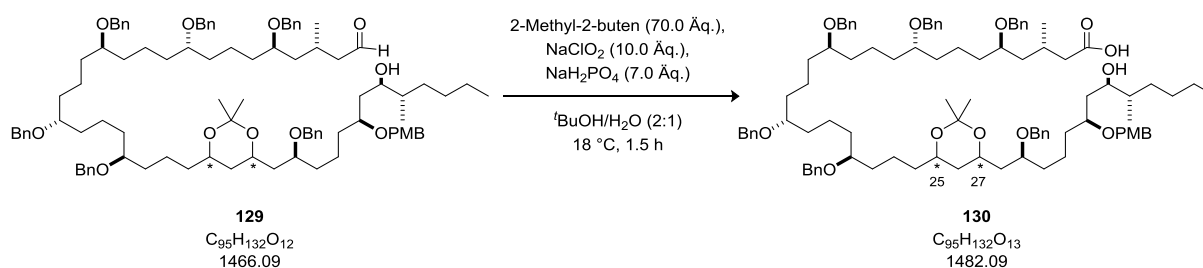


\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration:  $\text{C}^{25}\text{-C}^{27}$  stehen *syn* zueinander.

Der Alkohol **128** (54.0 mg, 37.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL, 27.0 mL/mmol) gelöst und mit Diacetoxyiodbenzol (14.2 mg, 44.0  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.), TEMPO (1.14 mg, 7.40  $\mu\text{mol}$ , 0.20 Äq.) sowie  $\text{H}_2\text{O}$  (0.66  $\mu\text{L}$ , 37.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) bei 20 °C versetzt und für 4.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (500  $\mu\text{L}$ ) beendet. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 2.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Aldehyd **129** wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:1 \rightarrow 1:10$ ) gereinigt und das gewünschte Produkt konnte als farbloses Öl (51.8 mg, 35.0  $\mu\text{mol}$ , 95%) isoliert werden.

$R_f = 0.22$  ( $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 9.72$  (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 32H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 4.59 – 4.40 (m, 14H), 4.12 – 4.07 (m, 0.5H), 3.97 – 3.91 (m, 0.5H), 3.79 (s, 3.5H), 3.74 – 3.65 (m, 3H), 3.55 – 3.50 (m, 0.5H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 4H), 2.72 (br, 1H), 2.41 (dd,  $J = 5.4, 2.0$  Hz, 0.5H), 2.39 (dd,  $J = 5.3, 2.1$  Hz, 0.5H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.25 (dd,  $J = 7.9, 2.6$  Hz, 0.5H), 2.23 (dd,  $J = 7.8, 2.6$  Hz, 0.5H), 1.91 – 1.85 (m, 0.5H), 1.71 – 1.29 (m, 54.5H), 1.14 – 1.05 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 202.9$ , [159.4, 139.2, 139.1, 139.0, 138.9, 130.6, 129.6, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 114.0 (insgesamt 42 C, Ar)], [98.5, 98.4 (Acetal)], 79.2, 79.1, 79.0, 77.1, 76.7, 75.0, 72.3, 71.9, 71.1, 71.0, 70.8, 70.6, 69.1, 66.3, 65.7, 55.4 (PMB), 51.7, 41.8, 40.8, 39.0, 37.3, 36.8, 36.7, 35.7, 35.7, 34.4, 34.3, 34.2, 34.1, 33.9, 33.8, 32.2, 30.5, 29.7, 25.2, 23.2, 21.5, 21.4, 21.2, 21.1, 21.0, 20.8, 20.1, 20.0, 15.2, 14.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3474, 2933, 2861, 1722, 1612, 1513, 1454, 1378, 1348, 1248, 1201, 1173, 1089, 1065, 1028, 820, 734; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{95}\text{H}_{132}\text{NaO}_{12}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 1487.9611, gefunden: 1487.9593.

### Pinnick-Oxidation des Aldehyds **129** zur Carbonsäure **130**



\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

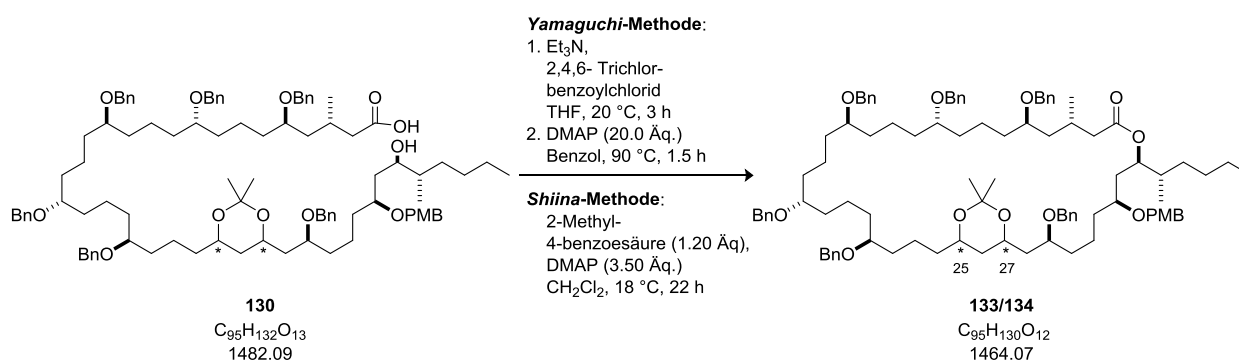
Zu einer Lösung aus Aldehyd **129** (48.3 mg, 33.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q.$ ) in  $t\text{-BuOH}$  (660  $\mu\text{L}$ , 20.0 mL/mmol) wurden 2-Methyl-2-buten (245  $\mu\text{L}$ , 2.31 mmol, 70.0  $\text{\AA}q.$ ),  $\text{NaClO}_2$  (29.8 mg, 0.33 mmol, 10.0  $\text{\AA}q.$ ),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (31.8 mg, 0.23 mmol, 7.0  $\text{\AA}q.$ ) und  $\text{H}_2\text{O}$  (330  $\mu\text{L}$ , 10.0 mL/mmol) hinzugegeben und bei 18  $^\circ\text{C}$  für 1.5 h gerührt. Nach 1.5 h wurde die Reaktion mit  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (je 2.0 mL) verdünnt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (4 x 2.0 mL) und anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:2 \rightarrow 1:10$ ) und die Carbonsäure **130** (42.2 mg, 28.5  $\mu\text{mol}$ , 86%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.51$  ( $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:10$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.35$  – 7.23 (m, 32H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.58 – 4.41 (m, 14H), 4.11 – 4.06 (m, 0.5H), 3.96 – 3.91 (m, 0.5H), 3.78 (s, 3.5H), 3.74 – 3.65 (m, 3H), 3.54 – 3.50 (m, 0.5H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 3.41 – 3.34 (m, 4H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.22 – 2.16 (m, 2H), 1.88 (dt,  $J = 13.7, 6.7$  Hz, 0.5H), 1.72 – 1.25 (m, 56.5H), 1.12 – 1.05 (m, 2H), 0.96 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 176.8$ , [159.4, 139.1, 139.0, 138.8, 130.6, 129.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 114.0 (insgesamt 42 C, Ar)], (98.6, 98.5 (Acetal)], 79.2, 79.1, 79.0, 75.0, 72.4, 71.9, 71.1, 71.0, 70.8, 70.6, 69.1, 66.3, 65.7, 55.4 (PMB), 42.4, 41.9, 41.3, 40.8, 39.0, 37.7, 37.3, 36.7, 36.7, 35.7, 34.8, 34.3, 34.2, 34.0, 33.9, 33.8, 32.2, 30.5, 30.5, 29.8, 29.7, 27.3, 23.2, 21.5, 21.4, 21.2,

21.1, 21.0, 20.8, 20.1, 20.0, 15.2, 14.3; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3483, 2929, 2859, 1731, 1514, 1455, 1378, 1349, 1249, 1090, 1066, 1028, 735; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{95}\text{H}_{132}\text{NaO}_{13}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 1503.9560, gefunden: 1503.9598.

## 5.2.6 Vorschriften zur Synthese der Diastereomere von Caylobolid A (1)

### Makrolactonisierung der Carbonsäure **130** zu den Lactonen **133** und **134**



\*Kennzeichnung der relativen Konfiguration: C<sup>25</sup>-C<sup>27</sup> stehen *syn* zueinander.

#### Yamaguchi-Methode:

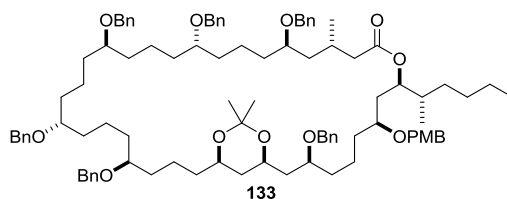
Zunächst wurde eine Stammlösung hergestellt: 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (27.0  $\mu\text{L}$ , 0.17 mmol) und Triethylamin (48.0  $\mu\text{L}$ , 0.34 mmol) wurden bei 20 °C in THF (4.50 mL) gelöst.

Die Carbonsäure **130** (1.0 mg, 0.67  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in einem separaten Kolben vorgelegt, mit der oben beschriebenen Stammlösung (100  $\mu\text{L}$ ) versetzt und für 3 h bei 20 °C gerührt. Die leicht trübe Reaktionslösung wurde über Watte filtriert, wobei mit THF (2.0 mL) nachgespült wurde. Das gebildete gemischte Anhydrid wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend in Benzol (1.0 mL) gelöst und zu einer Lösung aus DMAP (1.66 mg, 13.5  $\mu\text{mol}$ , 20.0 Äq.) bei 90 °C gegeben. Die Zugabe erfolgte tropfenweise über einen Zeitraum von 25 Minuten. Nach beendeter Zugabe wurde für eine weitere Stunde bei 90 °C gerührt und anschließend die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow \text{EtOAc}$ ) gereinigt und die Makrolactone **133** und **134** (0.72 mg, 0.49  $\mu\text{mol}$ , 73%) konnten als klares Öl isoliert werden.

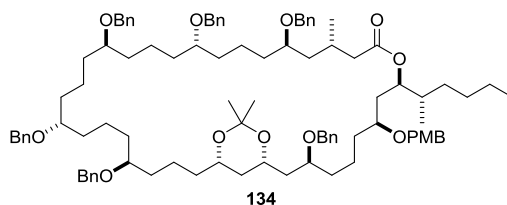
#### Shiina-Methode:

2-Methyl-4-benzoesäureanhydrid (0.30 mg, 0.81  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Äq.) und DMAP (0.30 mg, 2.35  $\mu\text{mol}$ , 3.50 Äq.) wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) gelöst. Es folgte die Zugabe der Säure **130** (1.0 mg, 0.67  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) über eine Spritzenpumpe (0.25 mL/h, insgesamt 8 h). Die Reaktionslösung wurde nach vollendeter Zugabe für weitere 12 h bei 20 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 2.0 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow \text{EtOAc}$ ) gereinigt und die Makrolactone **133** und **134** (0.65 mg, 0.44  $\mu\text{mol}$ , 65%) konnten als klares Öl isoliert werden.

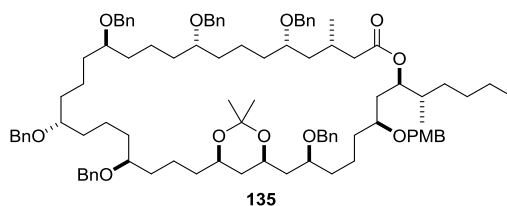
Die Trennung der Diastereomere mittels HPLC lieferte die Makrolactone **133** und **134** ausgehend von (5*R*)-**33** und die Makrolactone **135** und **136** ausgehend von (5*S*)-**33**.



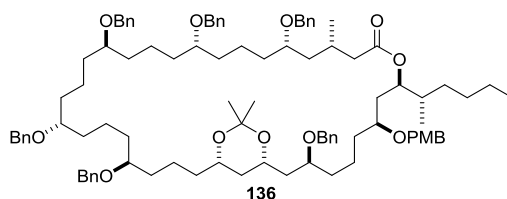
$R_f = 0.55$  ( $^n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1);  $[\alpha]_D^{23} = +6.18$  (c 0.83 CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.37 - 7.22$  (m, 32H), 6.86 – 6.82 (m, 2H), 5.17 (dt,  $J = 9.4, 3.6$  Hz, 1H), 4.56 – 4.32 (m, 14H), 3.93 (dtd,  $J = 8.9, 6.4, 2.3$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 4H), 3.34 – 3.29 (m, 1H), 2.34 (dd,  $J = 14.4, 5.0$  Hz, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.07 (dd,  $J = 14.4, 9.2$  Hz, 1H), 1.85 (dt,  $J = 13.7, 6.8$  Hz, 1H), 1.77 – 1.71 (m, 1H), 1.62 – 1.24 (m, 53H), 1.12 – 1.02 (m, 2H), 0.91 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.89 – 0.84 (m, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta = 172.6$ , [159.3, 139.2, 139.1, 139.0, 131.0, 129.8, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 113.9 (insgesamt 42 C, Ar)], 98.4 (Acetal), 79.1, 79.0, 78.8, 76.6, 76.1, 75.2, 74.6, 71.8, 71.1, 71.0, 70.5, 69.0, 66.3, 55.4 (PMB), 43.2, 41.9, 40.8, 37.1, 36.7, 36.7, 35.2, 35.1, 34.5, 34.2, 34.1, 34.0, 33.9, 33.6, 32.4, 30.5, 29.9, 29.7, 27.4, 23.0, 21.4, 21.3, 21.2, 20.9, 20.7, 20.0, 19.6, 14.8, 14.3; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2861, 1725, 1455, 1248, 1091, 1065, 1028, 736, 697; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für C<sub>95</sub>H<sub>130</sub>NaO<sub>12</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 1485.9454, gefunden: 1485.9426; **HPLC**: Nucleosil 50-5 (32 x 250 mm), 1% IPA/Pentan, 1.0 mL/min, 39 bar,  $t_r = 8.0$  min.



$R_f = 0.55$  ( $^n$ Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1:1);  $[\alpha]_D^{23} = +12.7$  (c 0.74 CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.38 - 7.25$  (m, 32H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 5.22 (ddd,  $J = 10.4, 4.2, 2.0$  Hz, 1H), 4.59 – 4.34 (m, 14H), 4.10 (ddt,  $J = 11.7, 9.1, 2.9$  Hz, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 4H), 3.70 (ddt,  $J = 9.0, 6.0, 3.6$  Hz, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 4H), 3.35 – 3.30 (m, 1H), 2.38 (dd,  $J = 14.5, 4.9$  Hz, 1H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 2.10 (dd,  $J = 14.5, 9.4$  Hz, 1H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 1.72 – 1.21 (m, 54H), 1.17 – 1.08 (m, 2H), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.91 – 0.88 (m, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta = 172.7$ , [159.3, 139.2, 139.1, 139.0, 131.0, 129.8, 129.7, 128.5, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 113.9 (insgesamt 42 C, Ar)], 98.5 (Acetal), 79.1, 79.0, 78.8, 76.7, 76.3, 74.9, 74.6, 71.8, 71.7, 71.1, 71.0, 70.9, 69.0, 65.6, 55.4 (PMB), 43.2, 42.1, 42.0, 37.6, 36.8, 36.6, 35.3, 35.2, 34.5, 34.4, 34.2, 34.1, 33.9, 33.7, 32.5, 30.5, 29.7, 27.4, 23.0, 21.4, 21.3, 21.2, 21.0, 20.9, 20.7, 20.2, 19.6, 14.8, 14.2; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2860, 1725, 1454, 1248, 1090, 1065, 1028, 733, 696; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für C<sub>95</sub>H<sub>130</sub>NaO<sub>12</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 1485.9454, gefunden: 1485.9448; **HPLC**: Nucleosil 50-5 (32 x 250 mm), 1% IPA/Pentan, 1.0 mL/min, 39 bar,  $t_r = 7.0$  min.

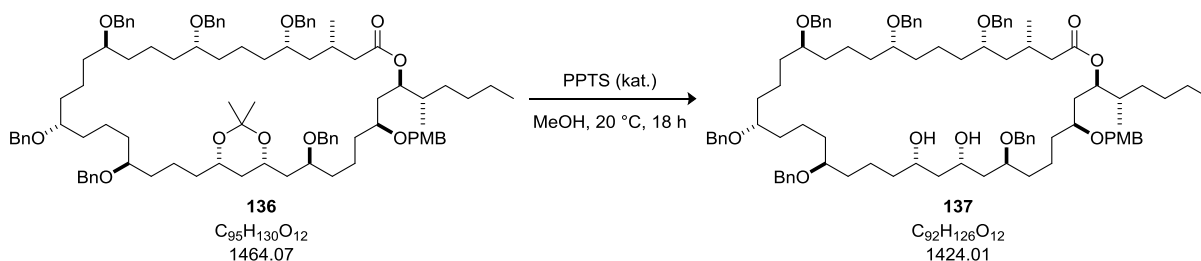


$R_f = 0.55$  ( ${}^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ );  $[\alpha]_D^{23} = +18.6$  (c 0.94  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.36 - 7.22$  (m, 32H), 6.86 – 6.82 (m, 2H), 5.18 (dt,  $J = 8.1, 4.0$  Hz, 1H), 4.53 – 4.32 (m, 14H), 3.92 (dtd,  $J = 13.1, 6.4, 2.4$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 3.44 – 3.41 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 3.34 – 3.31 (m, 1H), 2.38 (dd,  $J = 14.5, 4.7$  Hz, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.01 (dd,  $J = 14.5, 9.3$  Hz, 1H), 1.84 (dt,  $J = 13.7, 6.7$  Hz, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 1H), 1.66 – 1.20 (m, 53H), 1.13 – 1.00 (m, 2H), 0.97 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.90 – 0.84 (m, 6H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 172.5$ , [159.1, 139.0, 138.9, 138.8, 130.8, 129.6, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 113.8 (insgesamt 42 C, Ar)], 98.3 (Acetal), 78.9, 78.7, 76.8, 76.0, 75.0, 74.5, 71.6, 71.0, 70.9, 70.8, 70.4, 68.8, 66.1, 55.3 (PMB), 41.9, 41.5, 40.6, 37.0, 36.6, 36.5, 35.1, 34.9, 34.2, 34.1, 34.0, 33.9, 33.8, 33.4, 32.2, 30.4, 29.5, 27.3, 22.9, 21.2, 21.1, 20.5, 19.9, 14.8, 14.1; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2933, 2861, 1726, 1454, 1248, 1090, 1065, 1028, 732, 696; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{95}\text{H}_{130}\text{NaO}_{12}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 1485.9454, gefunden: 1485.9521; **HPLC**: Nucleosil 50-5 (32 x 250 mm), 1% IPA/Pentan, 1.0 mL/min, 39 bar,  $t = 7.4$  min.



$R_f = 0.55$  ( ${}^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ );  $[\alpha]_D^{23} = +24.7$  (c 1.01  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.35 - 7.22$  (m, 32H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 5.20 (ddd,  $J = 10.2, 4.2, 2.1$  Hz, 1H), 4.57 – 4.31 (m, 14H), 4.07 (ddt,  $J = 11.7, 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 4H), 3.67 (dtd,  $J = 9.0, 5.5, 3.3$  Hz, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 4H), 3.33 – 3.28 (m, 1H), 2.40 (dd,  $J = 14.4, 4.4$  Hz, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 1.99 (dd,  $J = 14.4, 9.7$  Hz, 1H), 1.77 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.19 (m, 54H), 1.14 – 1.06 (m, 2H), 0.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.91 – 0.84 (m, 6H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 172.7$ , [159.3, 139.2, 139.0, 138.9, 131.0, 129.8, 128.5, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 113.9 (insgesamt 42 C, Ar)], 98.5 (Acetal), 79.1, 78.8, 76.8, 76.3, 74.9, 74.6, 71.8, 71.7, 71.1, 70.9, 69.0, 65.6, 55.4 (PMB), 42.1, 42.0, 41.8, 37.6, 36.8, 36.6, 35.3, 35.2, 34.4, 34.2, 34.1, 33.9, 33.7, 32.4, 30.5, 29.7, 27.4, 23.0, 21.3, 21.2, 21.0, 20.7, 20.2, 14.9, 14.2; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2860, 1726, 1514, 1454, 1248, 1091, 1065, 1028, 733, 696; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{95}\text{H}_{130}\text{NaO}_{12}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 1485.9454, gefunden: 1485.9512; **HPLC**: Nucleosil 50-5 (32 x 250 mm), 1% IPA/Pentan, 1.0 mL/min, 39 bar,  $t = 6.7$  min.

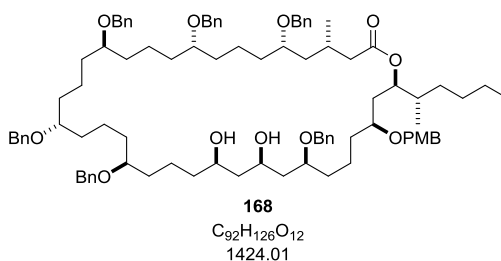


Acetalentschützung vom Makrolacton **136** zum Diol **137**

Das Makrolacton **136** (18.0 mg, 12.0  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (0.8. mL, 66.0 mL/mmol) gelöst und mit PPTS (eine Spatelspitze) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 18 h bei 20 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde diese mit wässriger gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung (1.0 mL) verdünnt, die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert (4 x 2.0 mL) und anschließend die gesammelten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie ( $SiO_2$ ,  $^n$ Pentan/ $Et_2O$  = 1:1 $\rightarrow$ 0:1) und das Diol **137** (11.7 mg, 8.2  $\mu$ mol, 68%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f$  = 0.60 ( $^n$ Pentan/ $Et_2O$  = 0:1);  $[\alpha]_D^{21} = +14.8$  (c 0.83  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta$  = 7.36 – 7.22 (m, 32H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 5.17 (dt,  $J$  = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.35 (m, 14H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 3.35 – 3.31 (m, 1H), 2.39 (dd,  $J$  = 14.5, 4.8 Hz, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.02 (dd,  $J$  = 14.5, 9.2 Hz, 1H), 1.78 – 1.17 (m, 52H), 1.14 – 1.07 (m, 1H), 0.97 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.89 – 0.85 (m, 6H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta$  = 172.7, [159.3, 139.2, 139.1, 138.9, 138.2, 130.9, 129.7, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 113.9 (insgesamt 42 C, Ar)], 79.1, 78.9, 77.2, 76.1, 74.7, 72.5, 71.7, 71.4, 71.1, 71.0, 70.9, 70.2, 55.4, 43.4, 42.0, 41.6, 40.4, 38.2, 36.8, 35.2, 34.8, 34.4, 34.2, 34.1, 34.0, 33.9, 33.7, 33.5, 32.3, 29.6, 27.4, 23.0, 21.4, 21.3, 21.1, 20.7, 14.9, 14.2; IR ( $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ ): 2928, 2862, 1727, 1513, 1454, 1248, 1215, 1065, 1028, 812, 751, 733, 696, 663; HRMS (ESI)  $m/z$ : für  $C_{92}H_{126}NaO_{12}$  ( $[M+Na]^+$ ) berechnet: 1445.9141, gefunden: 1445.9200.

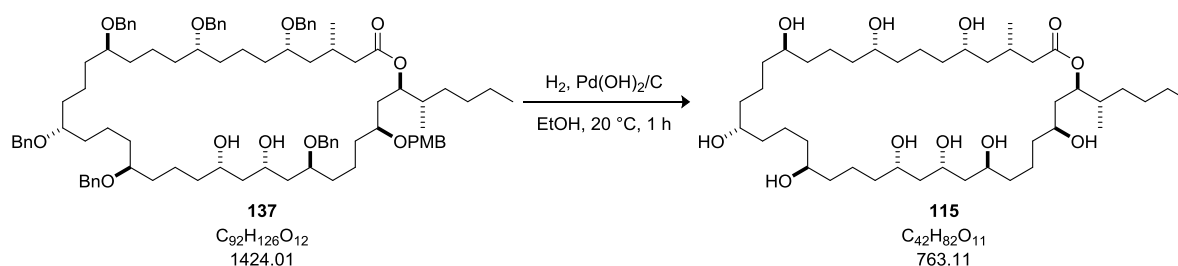
Ausgehend von **135** wurde **168** auf gleichem Weg synthetisiert.



$R_f$  = 0.60 ( $^n$ Pentan/ $Et_2O$  = 0:1);  $[\alpha]_D^{23} = +10.0$  (c 0.44  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta$  = 7.35 – 7.23 (m, 32H), 6.86 – 6.83 (m, 2H), 5.18 (dt,  $J$  = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 4.62 – 4.35 (m, 14H), 4.14 (br. s, 1H), 3.96 (tt,  $J$  = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (br. s, 1H), 3.64 (ddt,  $J$  = 10.3, 7.2, 3.7 Hz, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 3.35 – 3.30 (m, 1H), 2.40 (dd,  $J$  = 14.5, 4.7 Hz, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.01 (dd,  $J$  = 14.4, 9.3 Hz, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.69 –

1.18 (m, 52H), 1.14 – 1.07 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.88 – 0.85 (m, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 172.7$ , [159.3, 139.2, 138.9, 138.0, 130.9, 129.7, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 113.9 (insgesamt 42 C, Ar), 79.8, 79.1, 79.0, 78.9, 76.2, 74.7, 73.0, 72.2, 71.1, 71.0, 70.9, 70.7, 55.4 (PMB), 43.6, 42.0, 41.6, 38.1, 36.8, 35.3, 35.1, 34.3, 34.2, 34.1, 34.0, 33.9, 33.7, 33.6, 32.4, 29.9, 29.7, 27.4, 23.0, 21.3, 21.2, 21.1, 21.0, 20.7, 14.9, 14.3]; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2927, 2856, 1727, 1513, 1455, 1248, 1090, 1067, 1028, 731, 697; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{92}\text{H}_{126}\text{NaO}_{12}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 1445.9141, gefunden: 1445.9117.

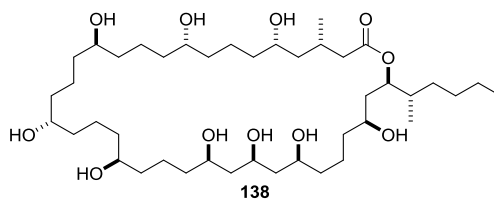
### Globale Entschützung des Makrolactons **137** zum Diastereomer **115** von Caylobolid A (**1**)



Das geschützte Makrolacton **137** (11.7 mg, 8.2  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in EtOH (1.30 mL, 150 mL/mmol) gelöst und mit  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (11.7 mg, 1.0 mg/mg **137**, 20% auf Aktivkohle) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde entgast und der Kolben mit Wasserstoff geflutet und kräftig für 1 h bei 20 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Reaktionsgemisch über Watte filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt und das Diastereomer **115** von Caylobolid A (**1**) (6.25 mg, 8.2  $\mu\text{mol}$ , quant.) konnte erhalten werden.

$R_f = 0.60$  (MeOH/ $\text{H}_2\text{O} = 9:1$ );  $[\alpha]_D^{19} = +9.4$  (c 0.25  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (Pyridin- $d_5$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 6.24$  (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.93 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.79 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.76 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.74 – 5.69 (m, 4H), 4.76 – 4.71 (m, 1H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 6H), 2.75 (dd,  $J = 14.4, 5.1$  Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.38 (dd,  $J = 14.4, 8.5$  Hz, 1H), 2.15 – 1.68 (m, 45H), 1.49 – 1.43 (m, 1H), 1.39 – 1.34 (m, 1H), 1.27 – 1.19 (m, 4H), 1.18 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.83 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 4.99$  (ddd,  $J = 10.3, 4.4, 1.9$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.24 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 4H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.58 – 3.54 (m, 1H), 3.45 – 3.42 (m, 1H), 3.38 – 3.35 (m, 4H), 3.31 (m, 1H verdeckt durch Wasser im DMSO), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 1H), 1.48 – 1.23 (m, 48H), 1.08 – 1.04 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.86 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (Pyridin- $d_5$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 173.7, 75.4, 71.9, 71.4, 71.1, 71.0, 70.8, 69.6, 69.2, 68.6, 67.7, 46.1, 45.7$  (2), 42.3, 39.7, 39.6, 39.4, 39.3, 39.0, 38.9, 38.8, 38.7 (2), 38.5 (2), 38.4, 38.3, 37.4, 33.1, 30.1, 28.4, 23.5, 23.2 (2), 23.1, 22.8, 22.7, 22.6, 21.5, 15.3, 14.6;  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 176 MHz, ppm):  $\delta = 172.0, 74.0, 69.6, 69.3$  (2), 69.0, 68.7, 67.5, 66.5, 66.4, 66.1, 44.9, 44.8, 44.1, 40.9, 38.1, 37.9, 37.8, 37.5, 37.3, 37.1, 37.0 (2), 36.9, 36.8, 36.8, 36.7, 36.6, 35.9, 31.7, 28.8, 26.9, 22.3, 21.6, 21.4, 21.3, 21.2, 21.0, 20.9, 20.4, 14.6, 13.9; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2920, 2848, 1736, 1558, 1526, 1409, 1255, 816; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{NaO}_{11}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 785.5749, gefunden: 785.5724.

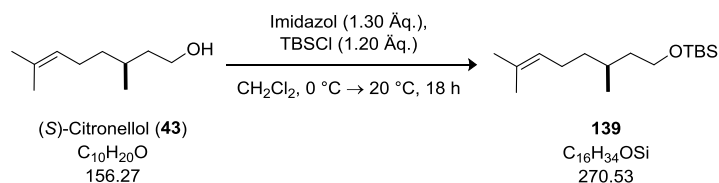
Ausgehend von **168** wurde **138** auf gleichem Weg synthetisiert.



$R_f = 0.60$  (MeOH/H<sub>2</sub>O = 9:1);  $[\alpha]_D^{19} = +30.0$  (c 0.12 MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (Pyridin-*d*<sub>5</sub>, 700 MHz, ppm):  $\delta = 6.35$  (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.13 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.79 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 5.76 – 5.68 (m, 5H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 6H), 2.76 (dd,  $J = 14.4, 5.1$  Hz, 1H), 2.68 – 2.61 (m, 1H), 2.38 (dd,  $J = 14.4, 8.6$  Hz, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.04 – 1.64 (m, 43H), 1.49 – 1.44 (m, 1H), 1.40 – 1.20 (m, 6H), 1.18 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.83 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (Pyridin-*d*<sub>5</sub>, 176 MHz, ppm):  $\delta = 173.7, 75.4, 72.0, 71.5, 71.4$  (2), 71.1 (2), 70.9, 69.2, 67.7, 45.7 (3), 42.3, 39.7, 39.6, 39.2 (2), 39.0, 38.8, 38.7 (2), 38.5 (4), 38.4, 37.4, 33.1, 30.1, 28.4, 23.5, 23.2, 23.0 (2), 22.7 (2), 22.6, 21.5, 15.4, 14.6; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 2853, 1739, 1365, 1228, 1217, 659; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für C<sub>42</sub>H<sub>82</sub>NaO<sub>11</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 785.5749, gefunden: 785.5724.

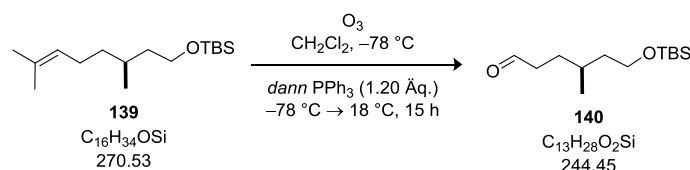
## 5.2.7 Vorschriften zur Synthese der Modellverbindung 148

### Silylschützung von (S)-Citronellol (**43**) zum Silylether **139**

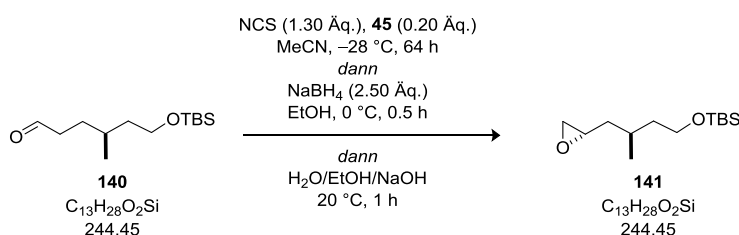


(S)-Citronellol (**43**) (10.0 g, 63.9 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL, 1.50 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von Imidazol (5.66 g, 83.1 mmol, 1.30 Äq.) sowie TBSCl (11.6 g, 76.7 mmol, 1.20 Äq.). Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h gerührt, wobei dieses langsam auf 20 °C auftaute. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von wässriger gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (70.0 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 70.0 mL) extrahiert. Nach der Trocknung über MgSO<sub>4</sub> wurden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1) gereinigt. Der Silylether **139** konnte als farbloses Öl (16.8 g, 62.1 mmol, 97%) erhalten werden.

$R_f = 0.88$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10:1);  $[\alpha]_D^{24} = -1.36$  (c 1.11 CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 5.13 - 5.07$  (m, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 1H), 0.89 (s, 12H), 0.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 131.2, 125.1, 61.6, 40.1, 37.4, 29.3, 26.1$  (3), 25.9, 25.7, 19.8, 18.5, 17.8, -5.1 (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2927, 2857, 1462, 1254, 1096, 834, 774; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>NaOSi ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 293.2271, gefunden: 293.2268.

Ozonolysereaktion von **139** zum Aldehyd **140**

Silylether **139** (16.8 g, 62.1 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (155 mL, 2.50 mL/mmol) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Unter stetigem Rühren wurde über ein Gaseinleitungsrohr mit Ozon angereicherter Sauerstoff bis zur Blaufärbung der Lösung durch die Reaktion geleitet. Nach vollständigem Umsatz erfolgte bei  $-78^\circ\text{C}$  die Zugabe von Triphenylphosphin (18.8 g, 74.5 mmol, 1.20 Äq.). Die Reaktionslösung wurde anschließend langsam auf  $18^\circ\text{C}$  erwärmt und für 15 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) verdünnt, die Phasen getrennt, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O}$  (120 mL, 6:1) aufgenommen, der entstandene Niederschlag abgetrennt und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 9:1$ ) und lieferte den sehr zersetzungsanfälligen Aldehyd **140** als farblose Flüssigkeit (11.4 g, 46.6 mmol, 75%).

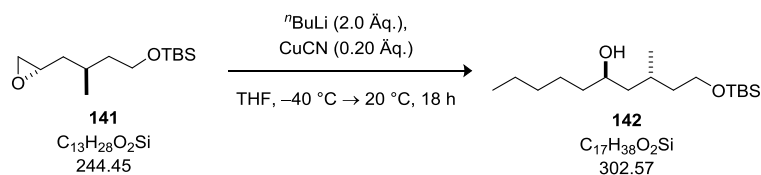
 $\alpha$ -Chlorierung und baseninduzierter Ringschluss von Aldehyd **140** zum Epoxid **141**

Der Aldehyd **140** (11.4 g, 46.6 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeCN (466 mL, 10.0 mL/mmol) gelöst, auf  $-28^\circ\text{C}$  gekühlt und mit (2*S*,5*R*)-2-(*t*-Butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on-TFA-Salz (**45**) (2.65 g, 9.32 mmol, 0.20 Äq.) und *N*-Chlorsuccinimid (8.07 g, 60.6 mmol, 1.30 Äq.) versetzt und für 64 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Auftauen auf  $0^\circ\text{C}$  wurde die Reaktionslösung mit EtOH (233 mL, 5.0 mL/mmol) verdünnt und es erfolgte die Zugabe von  $\text{NaBH}_4$  (4.41 g, 116 mmol, 2.50 Äq.). Nach 30 Minuten wurde ein Gemisch aus  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}/\text{NaOH}$  hinzugegeben (140 mL, 3.0 mL/mmol; 4.3 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ; 10.0 mL EtOH; 5.0 g NaOH,) und bei  $20^\circ\text{C}$  für 1 h gerührt. Durch die Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL) wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 9:1$ ) gereinigt und das Epoxid **141** als farbloses Öl (5.20 g, 21.3 mmol, 46%, > 15:1 d.r.) erhalten.

$R_f = 0.66$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = -1.72$  (c 1.0  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 3.72 - 3.57$  (m, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.79 – 2.73 (m, 1H), 2.44 (dd,  $J = 5.1, 2.7$  Hz, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 1H), 1.68 – 1.52 (m, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 1H), 1.38 – 1.25 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H);  ${}^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 61.2, 51.1, 47.6, 40.1, 40.0, 27.9, 26.1$  (3),

19.8, 18.4,  $-5.2$  (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2927, 2857, 1254, 1092, 833, 773; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NaO}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 267.1751, gefunden: 267.1758.

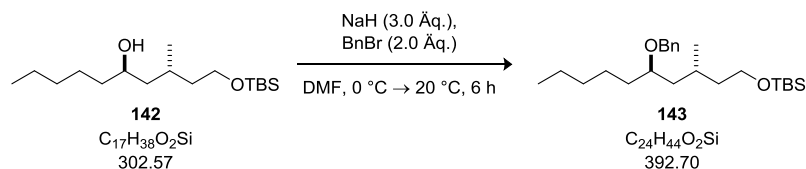
### Epoxidöffnung von **141** zum Alkohol **142**



Epoxid **141** (5.20 g, 21.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (45 mL, 2.0 mL/mmol) gelöst und auf  $-40$  °C gekühlt. Es wurde  $\text{CuCN}^1$  (381 mg, 4.26 mmol, 0.20 Äq.) und  $n\text{BuLi}$  (17.0 mL, 42.6 mmol, 2.0 Äq., 2.50 M in Hexan) hinzugegeben und für 18 h gerührt, wobei das Gemisch auf  $20$  °C auftaute. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (40 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Alkohol **142** wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1 \rightarrow 6:1$ ) gereinigt und das gewünschte Produkt als farbloses Öl (4.52 g, 14.0 mmol, 71%) erhalten.

$R_f = 0.48$  ( $n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = -8.37$  (c 1.0  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 3.71 - 3.61$  (m, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 2H), 1.50 – 1.35 (m, 5H), 1.37 – 1.16 (m, 6H), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.89 (s, 12H), 0.04 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 70.0, 61.4, 45.1, 40.6, 38.4, 32.1, 26.6, 26.1$  (3), 25.5, 22.8, 19.9, 18.5, 14.2,  $-5.1$  (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3362, 2954, 2927, 2857, 1463, 1254, 1093, 834, 773; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{NaO}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 325.2533, gefunden: 325.2544.

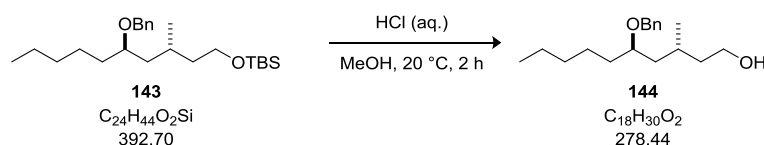
### Benzylschützung von **142** zum Benzylether **143**



Alkohol **142** (4.52 g, 14.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DMF (70.0 mL, 5.0 mL/mmol) gelöst und auf  $0$  °C gekühlt. Nach Zugabe von  $\text{NaH}$  (1.68 g, 42.0 mmol, 3.0 Äq., 60% in Mineralöl) wurde 30 Minuten gerührt und dann Benzylbromid (4.79 g, 28.0 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und auf  $20$  °C aufgewärmt. Nach 6 h wurde die Reaktion bei  $0$  °C mit wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (70.0 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 80.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Benzylether **143** wurde säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ ) gereinigt und das gewünschte Produkt als farbloses Öl (5.56 g, 13.3 mmol, 95%) erhalten.

$R_f = 0.73$  ( $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = -8.02$  (c 1.07  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.33 - 7.16$  (m, 5H), 4.46 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 1.57 – 1.37 (m, 4H), 1.34 – 1.10 (m, 8H), 0.82 (s, 12H), 0.79 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H),  $-0.03$  (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 139.3$ , 128.4 (2), 127.9 (2), 127.5, 77.0, 70.8, 61.5, 42.3, 40.8, 34.3, 32.3, 26.3, 26.1 (3), 25.1, 22.8, 19.8, 18.5, 14.2,  $-5.1$  (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2927, 2856, 1738, 1462, 1378, 1254, 1093, 834, 774, 732; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{NaO}_2\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 415.3003, gefunden: 415.3015.

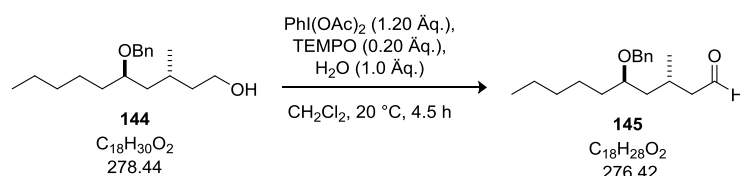
### Spaltung des Silylethers **143** zum Alkohol **144**



Silylether **143** (5.56 g, 13.3 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (140 mL, 10.5 mL/mmol) gelöst und bei 20 °C mit HCl (13.3 mL/mmol, 37% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt. Nach 2 h und vollständigem Umsatz wurde die Reaktion mit  $\text{H}_2\text{O}$  (20.0 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20.0 mL) verdünnt und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 20.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Alkohol **144** konnte säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ,  $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ ) gereinigt und als farbloses Öl (3.20 g, 11.4 mmol, 86%) isoliert werden.

$R_f = 0.15$  ( $^n$ Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = -29.4$  (c 1.11  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.38 - 7.23$  (m, 5H), 4.56 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.71 – 3.54 (m, 2H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 1.87 (br, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.55 – 1.37 (m, 3H), 1.39 – 1.22 (m, 6H), 1.19 (ddd,  $J = 14.1, 9.0, 3.7$  Hz, 1H), 0.94 – 0.83 (m, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz, ppm):  $\delta = 139.0$ , 128.5 (2), 128.0 (2), 127.6, 77.2, 70.9, 60.9, 41.8, 40.6, 34.2, 32.2, 26.3, 24.9, 22.8, 20.1, 14.2; **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3349, 2953, 2928, 2858, 1454, 1061, 733; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 301.2138, gefunden: 301.2148.

### Oxidation vom Alkohol **144** zum Aldehyd **145**

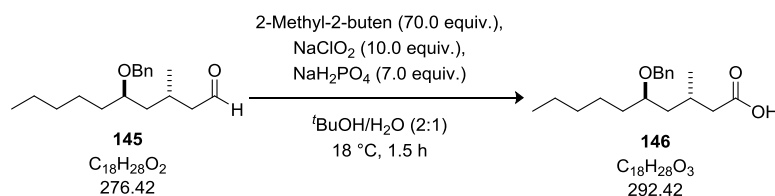


Alkohol **144** (3.20 g, 11.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (310 mL, 27.0 mL/mmol) gelöst und mit Diacetoxyiodbenzol (4.42 g, 13.7 mmol, 1.20 Äq.), TEMPO (358 mg, 2.29 mmol, 0.20 Äq.) sowie  $\text{H}_2\text{O}$  (200  $\mu\text{L}$ , 11.4 mmol, 1.0 Äq.) bei 20 °C versetzt und für 4.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (150 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 80.0 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Aldehyd **145** wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 6:1→4:1) gereinigt und schließlich als leicht rötliches Öl (2.99 g, 10.8 mmol, 94%) isoliert.

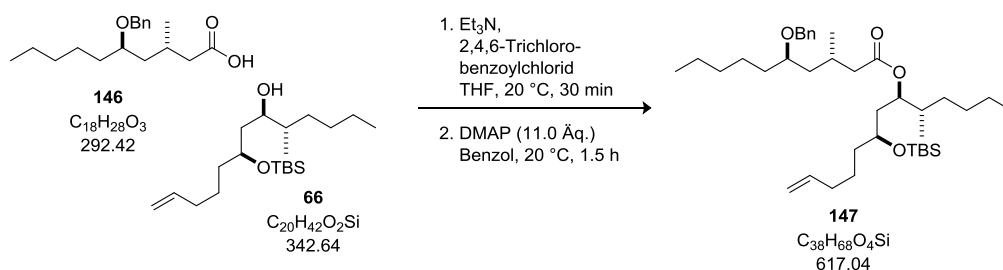
$R_f = 0.56$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{24} = -37.4$  (c 1.03 CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 9.72 - 9.70$  (m, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 5H), 4.58 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 2.40 (ddd,  $J = 15.4, 5.2, 2.0$  Hz, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.24 (ddd,  $J = 15.4, 7.7, 2.6$  Hz, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 1H), 1.37 – 1.24 (m, 7H), 0.96 – 0.85 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 203.0, 138.9, 128.5$  (2), 128.0 (2), 127.7, 76.7, 70.7, 51.8, 41.8, 34.0, 32.2, 25.2, 24.9, 22.8, 20.0, 14.2; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 2929, 2859, 1724, 1455, 1091, 1067, 734; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>2</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 299.1981, gefunden: 299.1994.

### Oxidation des Aldehyds **145** zur Carbonsäure **146**



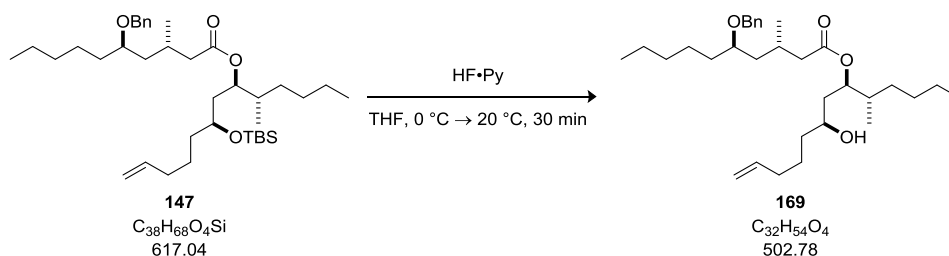
Zu einer Lösung aus dem Aldehyd **145** (2.99 g, 10.8 mmol, 1.0 Äq.) in <sup>t</sup>BuOH (216 mL, 20.0 mL/mmol) wurden 2-Methyl-2-buten (80.0 mL, 756 mmol, 70.0 Äq.), NaClO<sub>2</sub> (9.76 g, 108 mmol, 10.0 Äq.), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (10.4 g, 75.6 mmol, 7.0 Äq.) und H<sub>2</sub>O (108 mL, 10.0 mL/mmol) hinzugegeben und bei 18 °C für 1.5 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Reaktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) verdünnt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (4 x 80.0 mL) und anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, <sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 4:1→1:1) und die Carbonsäure **146** konnte als farbloses Öl (2.71 g, 9.25 mmol, 86%) isoliert werden.

$R_f = 0.25$  (<sup>n</sup>Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2:1);  $[\alpha]_D^{24} = -20.5$  (c 1.12 CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, ppm):  $\delta = 7.39 - 6.94$  (m, 5H), 4.57 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 1H), 1.41 – 1.23 (m, 8H), 0.96 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz, ppm):  $\delta = 179.1, 138.9, 128.5$  (2), 128.0 (2), 127.6, 77.16 (verdeckt vom Chloroform-Peak), 70.6, 42.2, 41.3, 34.1, 32.2, 27.2, 24.9, 22.8, 19.9, 14.2; IR ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2929, 2859, 1705, 1065, 733; HRMS (ESI)  $m/z$ : für C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>3</sub> ([M+Na]<sup>+</sup>) berechnet: 315.1930, gefunden: 315.1945.

Veresterung der Carbonsäure **146** mit dem Alkohol **66**

Zunächst wurde eine Stammlösung hergestellt: 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (81.0  $\mu\text{L}$ , 0.51 mmol) und Triethylamin (144.0  $\mu\text{L}$ , 1.02 mmol) wurden bei 20 °C in THF (13.5 mL) gelöst.

Die Carbonsäure **146** (50.0 mg, 0.17 mmol, 11.0 Äq.) wurde in einem separaten Kolben vorgelegt, mit der oben beschriebenen Stammlösung (5.40 mL) versetzt und für 2.5 h bei 20 °C gerührt. Die leicht trübe Reaktionslösung wurde über Watte filtriert, wobei mit THF (5.0 mL) nachgespült wurde. Das gebildete gemischte Anhydrid wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend in Benzol (1.0 mL) gelöst, mit DMAP (20.8 mg, 0.17 mmol, 11.0 Äq.) und dem Alkohol **66** (5.0 mg, 15.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) bei 0 °C versetzt und dann auf 20 °C aufgewärmt. Nach vollständiger Reaktion wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1$ ) gereinigt. Da das Produkt **147** noch DMAP als Verunreinigung enthielt, wurde die Ausbeute auf der nächsten Stufe bestimmt.

Spaltung des Silylethers **147** zum Alkohol **169**

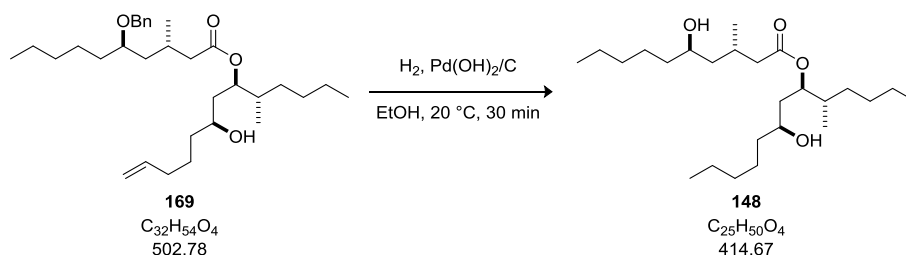
Ester **147** wurde in THF (350  $\mu\text{L}$ , 24.0 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es folgte die Zugabe von HF·Pyridin-Komplex (89  $\mu\text{L}$ , 70% HF, 30% Pyridin). Das Eisbad wurde entfernt und für 30 Minuten bei 20 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (0.50 mL) verdünnt und tropfenweise zu einer 0 °C kalten wässrigen gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (3.0 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (5 x 4.0 mL) und anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 10:1 \rightarrow 2:1$ ) und der Alkohol **169** konnte als farbloses Öl (6.9 mg, 14.0  $\mu\text{mol}$ , 93%) isoliert werden.

$R_f = 0.55$  ( ${}^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 2:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = -9.16$  (c 0.37  $\text{CHCl}_3$ );  ${}^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz, ppm):  $\delta = 7.41 - 7.26$  (m, 5H), 5.79 (ddt,  $J = 17.0, 10.2, 6.6$  Hz, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 2H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.07 (br, 1H), 2.36 (dd,  $J = 14.3, 5.6$  Hz, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.18 (dd,  $J = 14.3, 8.2$  Hz, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.72 -



1.17 (m, 22H), 1.16 – 1.09 (m, 1H), 0.94 – 0.85 (m, 12H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz, ppm):  $\delta$  = 174.3, 138.9, 138.8, 128.3 (2), 127.8 (2), 127.5, 114.5, 76.6, 74.9, 70.6, 67.0, 42.8, 41.4, 38.7, 36.9, 36.6, 34.0, 33.8, 32.1 (2), 29.3, 27.2, 25.2, 24.8, 22.9, 22.7, 19.6, 15.4, 14.1 (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2929, 2860, 1711, 1456, 1379, 1066, 988, 910, 733; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 525.3914, gefunden: 525.3921.

### Entschützung des Esters **169** zum Modellsubstrat **148**



Benzylether **169** (6.90 mg, 14.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in EtOH (0.50 mL) gelöst und mit  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (2.0 mg, 3.50 mg/mg **169**, 20% auf Aktivkohle) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde entgast und der Kolben mit Wasserstoff geflutet und kräftig für 30 Minuten bei 20 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Reaktionsgemisch über Watte filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Modellsubstrat **148** konnte als farbloses Öl (4.90 mg, 12.0  $\mu\text{mol}$ , 86%) erhalten werden.

$R_f$  = 0.45 ( $^n\text{Pentan}/\text{Et}_2\text{O} = 1:1$ );  $[\alpha]_D^{24} = +0.31$  (c 0.32  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (Pyridin- $d_5$ , 700 MHz, ppm):  $\delta$  = 5.84 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.77 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.74 – 5.67 (m, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.62 (dd,  $J = 14.4, 6.3$  Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 14.4, 8.1$  Hz, 1H), 2.01 – 1.20 (m, 27H), 1.17 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 5.3$  Hz, 3H), 0.88 – 0.80 (m, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (Pyridin- $d_5$ , 176 MHz, ppm):  $\delta$  = 173.6, 75.5, 68.9, 67.8, 45.6, 43.9, 39.8, 39.6, 38.6, 37.4, 33.2, 32.7 (2), 30.4, 30.1, 28.3, 26.5, 26.4, 23.6, 23.4 (2), 20.1, 15.4, 14.6 (2); **IR** ( $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ ): 3454, 2955, 2925, 2857, 1710, 1459, 1378, 1167; **HRMS** (ESI)  $m/z$ : für  $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{NaO}_4$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) berechnet: 437.3601, gefunden: 437.3604.



# 6 Literatur

---



- [1] Papyrus Ebers: Das Hermetische Buch über die Arzneimittel der alten Ägypter in hieratischer Schrift; der Papyrus wurde nach dem deutschen Ägyptologen Georg Ebers benannt, der die Rolle 1872 in Theben von Grabräubern kaufte. Sie wird heute in der Universitätsbibliothek Leipzig aufbewahrt.
- [2] A. Martins, H. Vieira, H. Gaspar, S. Santos, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 1066–1101.
- [3] G. Fuchs, *Allgemeine Mikrobiologie*, Thieme Verlag, 8. Auflage, Stuttgart, **2007**.
- [4] T. Lindel, U. Hentschel, *Vorbild Natur - Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland* (Hrsg.: DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.), DECHEMA e. V., Frankfurt a. M. **2007**.
- [5] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 7–24.
- [6] S. A. Pomponi, *J. Biotechn.* **1999**, *70*, 5–13.
- [7] R. Montaser, H. Luesch, *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1475–1489.
- [8] R. Singh, M. Sharma, P. Joshi, D. S. Rawat, *Med. Chem.* **2008**, *8*, 603–617.
- [9] C. Cuevas, A. Francesch, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 322–337.
- [10] E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202–9203.
- [11] (a) A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552–6554; (b) F. Kawagishi, T. Toma, T. Inui, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684–13687.
- [12] L. Hoffmann, *Eur. J. Phycol.* **1999**, *34*, 371–379.
- [13] R. B. Dixit, M. R. Suseela, *Antonie Van Leeuwenhoek* **2013**, *103*, 947–961
- [14] B. E. Schirrmeister, J. M. de Vos, A. Antonelli, H. C. Bagheri, *PNAS* **2013**, *110*, 1791–1796.
- [15] M. Mazid, T. A. Khan, Z. H. Khan, S. Quddusi, F. Mohammad, *Inter. J. Plat. Anin. Enviro. Sci.* **2011**, 167–184.
- [16] B. Naga Pavan Kumar, S. Mahaboobi, S. Satyam, *Jr. of Industrial Pollution Control* **2016**, *32*, 508–517.
- [17] J. H. Cardellina, B. S. Moore, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 301–302.
- [18] D. C. Carter, R. E. Moore, J. S. Mynderse, W. P. Niemczura, J. S. Todd, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 236–241.
- [19] A. M. Burja, B. Banaigs, E. Abou-Mansour, J. G. Burgess, P. C. Wright, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9347–9377.
- [20] Abgebildet mit Erlaubnis von M. Taniguchi, J. K. Nunnery, N. Engene, E. Esquenazi, T. Byrum, P. C. Dorrestein, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 393–398. Copyright (2010) American Chemical Society.
- [21] J. K. Sims, R. D. Z. VanRilland, *Hawaii Med. J.* **1981**, *40*, 243–248.
- [22] J. S. Mynderse, R. E. Moore, M. Kashiwagi, T. R. Norton, *Science* **1977**, *196*, 538–540.
- [23] J. H. Cardellina II, F. J. Marner, R. E. Moore, *Science* **1979**, *204*, 193–195.
- [24] N. J. T. Osborne, P. M. Webb, G. R. Shaw, *Environment International* **2001**, *27*, 381–392.
- [25] J. B. MacMillan, T. F. Molinski, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1535–1538.
- [26] L. A. Salvador, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1606–1609.
- [27] L. A. Salvador, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 452.

- [28] (a) D. De Joarder, M. P. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5124–5127; (b) D. De Joarder, M. P. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5826–5829.
- [29] J. S. Yadav, N. Swapnil, M. Venkatesh, A. R. Prasad, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1164–1167.
- [30] M. Schmidt, Masterarbeit: Arbeiten zur Totalsynthese von Caylobolid A, Technische Universität Dortmund (Deutschland), **2013**.
- [31] (a) J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357–2367; (b) B. L. Ryland, S. D. McCann, T. C. Brunold, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12166–12173.
- [32] M. A. Iron, A. M. Szpilman, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1368–1378.
- [33] P. Winter, J. Swatschek, M. Willot, L. Radke, T. Olbrisch, A. Schäfer, M. Christmann, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12200–12202.
- [34] (a) J. Swatschek, L. Grothues, J. O. Bauer, C. Strohmam, M. Christmann, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 976–983; (b) L. Grothues, Masterarbeit: Studien zur Totalsynthese von Caylobolid A, Technische Universität Dortmund (Deutschland), **2013**.
- [35] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [36] A. Stockhammer, Bachelorarbeit: Studien zur Synthese von Caylobolid A, Freie Universität Berlin (Deutschland), **2014**.
- [37] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [38] C. P. Decicco, P. J. Grover, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3534–3541.
- [39] J. M. Concellón, H. Cuervo, R. Fernández-Fano, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8983–8987.
- [40] M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, *277*, 936–938.
- [41] B. T. Gröbel, C. Seebach, *Synthesis*, **1977**, 357–402.
- [42] D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3779–3782, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667–3670.
- [43] K. Tanemura, H. Dohya, M. Imamura, T. Suzuki, T. Horaguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 453–457.
- [44] E. J. Corey, B. W. Erickson, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3552–3560.
- [45] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287–290.
- [46] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447–6449.
- [47] T. Imamoto, M. Ono, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 501–502.
- [48] S. D. Rychnovsky, D. J. Skalitzky, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945–948.
- [49] P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619–1624.
- [50] T. Reiss, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3286–3289.
- [51] O. Yasunori, O. Mamiko, B. Masafumi, Y. Hidetoshi, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 992–993.
- [52] G. C. Tay, M. R. Gesinski, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4536–4539.
- [53] F. Seela, T. Fröhlich, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 399–408.
- [54] L. van Hijfte, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3940–3942.
- [55] K. L. Jackson, W. Li, C.-L. Chen, Y. Kishi, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2263–2272.
- [56] H. C. Brown, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695.
- [57] S. Ponath, Masterarbeit: Studien zur  $\alpha$ -Chlorierung von Aldehyden, Freie Universität Berlin (Deutschland), **2016**.

- [58] (a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182; (b) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 93–102, *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 80–88.
- [59] H. G. Tang, D. C. Sherrington, *J. Mol. Catal.* **1994**, *94*, 7–17.
- [60] J. M. Sage, J. Goré, E. Guilmet, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6319–6322.
- [61] A. Kaszoni, J. Vojtko, M. Hroušovský, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1982**, *47*, 2128–2139.
- [62] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [63] K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957–962.
- [64] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562.
- [65] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [66] O. O. Fadeyi, M. L. Schulte, C. W. Lindsley, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3276–3278.
- [67] L. Wang, C. Cai, D. P. Curran, W. Zhang, *Synlett* **2010**, 433–436.
- [68] J. Vigneron, M. Dhaenens, A. Horeau, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1055–1059.
- [69] N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791.
- [70] M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108.
- [71] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741–6750.
- [72] N. Halland, A. Lie, A. Kjaersgaard, M. Marigo, B. Schiott, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7083–7090.
- [73] (a) A. Berkessel, T. Günther, Q. Wang, J. M. Neudörfl, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8625–8629, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8467–8471; (b) Q. Wang, J. M. Neudörfl, A. Berkessel, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 247–254; (c) M. Lansing, H. Engler, T. M. Leuther, J. M. Neudörfl, A. Berkessel, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3706–3709.
- [74] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [75] A. B. Smith, V. A. Doughty, C. Sfougataki, C. Bennett, J. Koyanagi, M. Takeuchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 783–786.
- [76] (a) M. Kavala, F. Mathia, J. Kožíšek, P. Szolcsányi, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 803–808; (b) P. Kubizna, I. Špánik, J. Kožíšek, P. Szolcsányi, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2351–2355.
- [77] N. Lewis, A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 561–568.
- [78] A. Gille, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.
- [79] S. Marimganti, R. Wieneke, A. Geyer, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2779–2790.
- [80] C. Lentsch, U. Rinner, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5326–5328.
- [81] J. Swatschek, Dissertation: Von kommerziell erhältlichen Terpenen zu Riechstoffen und Pheromonen, Technische Universität Dortmund (Deutschland), **2012**.
- [82] A. B. C. Deutman, S. Varghese, M. Moalin, J. A. A. W. Elemans, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 360–370.
- [83] L. M. Walsh, J. M. Goodman, *Chem. Commun.* **2003**, 2616–2617.
- [84] (a) M. Lautens, T. A. Stammers, *Synthesis* **2002**, 1993–2012; (b) P. Brignou, M. P. Gil, O. Casagrande, J. F. Carpentier, S. M. Guillaume, *Macromolecules* **2010**, *43*, 8007–8017.
- [85] A. Francais, A. Leyva, G. Etxebarria-Jardi, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 340–343.
- [86] D. Martinez-Solorio, M. P. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5175–5178.

- [87] R. Appel, *Angew. Chem*, **1975**, *87*, 863–874, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811.
- [88] E. Fernández-Mateos, B. Maciá, D. J. Ramón, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6851–6855.
- [89] B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chem*, **1992**, *104*, 96–97, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 84–86.
- [90] C.-S. Da, J.-R. Wang, X.-G. Yin, X.-Y. Fan, Y. Liu, S.-L. Yu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5578–5581.
- [91] C.-J. Li, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643–5668.
- [92] T. D. Haddad, L. C. Hirayama, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 642–649.
- [93] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.
- [94] H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539–1546.
- [95] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.
- [96] I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585–8588.
- [97] D. A. Evans, P. J. Coleman, B. J. Côté, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788–789.
- [98] (a) D. A. Evans, B. W. Trotter, P. J. Coleman, B. Côté, L. C. Dias, H. Rajapakse, A. N. Tyler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671–8726; (b) I. Paterson, M. J. Coster, D. Y. K. Chen, K. R. Gibson, D. J. Wallace, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2410–2419.
- [99] P. K. Park, S. J. O'Malley, D. R. Schmidt, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796–2797.
- [100] R. S. Paton, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253–1263.
- [101] D. A. Evans, B. Côté, P. J. Coleman, B. T. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10893–10898.
- [102] H. C. Brown, R. K. Dhar, K. Ganesan, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499–504.
- [103] H. Guo, M. S. Mortensen, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3149–3152.
- [104] L. C. Dias, A. A. de Marchi, M. A. B. Ferreira, A. M. Aguilar, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6299–6311.
- [105] J. Matsuo, M. Murakami, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9280–9289, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109–9118.
- [106] H. Gröger, E. M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137–1141.
- [107] S. B. J. Kan, K. K. H. Ng, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9267–9279, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9097–9108.
- [108] J. Mlynarski, J. Jankowska, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 521–525.
- [109] S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8739–8746.
- [110] G. E. Keck, D. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2363–2364.
- [111] J. R. Robinson, X. Fan, J. Yadav, P. J. Carroll, A. J. Wooten, M. A. Pericàs, E. J. Schelter, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8034–8041.
- [112] K. Narasaka, F. C. Pai, *Chem. Lett.* **1980**, 1415–1418.
- [113] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977.
- [114] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- [115] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.



- [116] I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822–1830.
- [117] N. Muramoto, K. Yoshino, T. Misaki, T. Sugimura, *Synthesis* **2013**, *45*, 931–935.
- [118] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322–4343.
- [119] S. Y. Wang, T. K. Lum, S. J. Ji, T. P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 673–677.
- [120] C. L. Pereira, Y. H. Chen, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6066–6067.
- [121] C. L. Shao, R. G. Linington, M. J. Balunas, A. Centeno, P. Boudreau, C. Zhang, N. Engene, C. Spadafora, T. S. Mutka, D. E. Kyle, L. Gerwick, C. Y. Wang, W. H. Gerwick, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7849–7855.
- [122] <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/167851?lang=de&region=DE>;  
<http://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/FNMR002026.PDF>. Stand: 27.04.2018.
- [123] I. W. Jones, Y. Monguchi, A. Dawson, M. D. Carducci, E. A. Mash, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2841–2843.

**Abdruckerlaubnis:**

[20] M. Taniguchi, J. K. Nunnery, N. Engene, E. Esquenazi, T. Byrum, P. C. Dorrestein. W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 393–398.

[25] J. B. MacMillan, T. F. Molinski, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1535–1538.

Rightslink® by Copyright Clearance Center

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet#form>

RightsLink®

Home

Create Account

Help



ACS Publications Title: Most Trusted. Most Cited. Most Read.

Palmyramide A, a Cyclic  
Depsipeptide from a Palmyra  
Atoll Collection of the Marine  
Cyanobacterium *Lyngbya*  
*majuscula*

Author: Masatoshi Taniguchi, Joshawna  
K. Nunnery, Niclas Engene, et al

Publication: Journal of Natural Products

Publisher: American Chemical Society

Date: Mar 1, 2010

Copyright © 2010, American Chemical Society

**LOGIN**

If you're a copyright.com  
user, you can login to  
RightsLink using your  
copyright.com credentials.  
Already a RightsLink user or  
want to learn more?

**PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE**

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested, permission must be obtained from that source.

Rightslink® by Copyright Clearance Center

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet#form>

RightsLink®

Home

Create Account

Help



ACS Publications Title: Most Trusted. Most Cited. Most Read.

Caylobolide A, a Unique 36-  
Membered Macrolactone from a  
Bahamian *Lyngbya majuscula*

Author: John B. MacMillan, Tadeusz F.  
Molinski

Publication: Organic Letters

Publisher: American Chemical Society

Date: May 1, 2002

Copyright © 2002, American Chemical Society

**LOGIN**

If you're a copyright.com  
user, you can login to  
RightsLink using your  
copyright.com credentials.  
Already a RightsLink user or  
want to learn more?

**PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE**

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested, permission must be obtained from that source.

BACK

CLOSE WINDOW

# 7 Anhang

---



**7.1 Abkürzungsverzeichnis**

2D	zweidimensional
Ac	Acetyl
Adm	Adamantyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
All	Allyl
aq.	In wässriger Lösung
Äq.	Äquivalente
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
c	cyclo
CBS	<i>Corey-Bakshi-Shibata</i>
CPBA	Chlorperbenzoesäure
CSA	Camphersulfonsäure
d	deutert
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[4,5,0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
de	Diastereomerenüberschuss
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMEAD	Di-2-methoxyethylazodicarboxylat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	Diastereomerenverhältnis
ee	Enantiomerenüberschuss
ent	Enantiomer
epi	Epimer
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
g	Gramm

GOESY	Gradient-Enhanced Nuclear Overhauser Effect
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
Hex	Hexyl
HeLa	Henrietta Lacks
HKR	Hydrolytische kinetische Racematspaltung
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMDS	Hexamethyldisilazan
HPLC	high performance liquid chromatography
HRFABMS	high resolution fast-atom bombardment mass spectrometry
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC <sub>50</sub>	Mittlere inhibitorische Konzentration
IPA	Isopropanol
(Ipc) <sub>2</sub> BCl	B-Chlordiisopinocampheylboran
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	Katalytisch
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i>	<i>metha</i>
M	molar [mol/L]
m	Multipllett
Me	Methyl
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mmol	Millimol
Ms	Methansulfonyl
MS	Massenspektrometrie
MTPA	Mosherssäure
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCP	<i>N</i> -Chlorphthalimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMI	<i>N</i> -Methylimidazol
NMR	Magnetische Kernresonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
<i>p</i>	<i>para</i>
Piv	Pivaloyl

PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -Toluolsulfonat
Pr	Propyl
Py	Pyridin
q	Quartett
quant.	Quantitativ
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
s	Singulett
SAR	structure-activity relationship
Smp.	Schmelzpunkt
SG	Schutzgruppe
<i>sp.</i>	Spezie
<i>spp.</i>	Plural von <i>sp.</i> (Spezies)
Suc	Succinimid
<i>t</i>	<i>tert</i>
t	Triplett
t	Zeit
T	Temperatur
TBAF	Tetra- <sup>n</sup> butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <sup>n</sup> butylammoniumiodid
TBDPS	<sup>t</sup> Butyldiphenylsilyl
TBHP	<sup>t</sup> Butylhydroperoxid
TBS	<sup>t</sup> Butyldimethylsilyl
TCA	Trichloracetimidat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TEMPOH	1-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin
TESCI	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluol
Triflat	Trifluormethansulfonat
Ts	<i>p</i> Toluolsulfonyl
UV	ultraviolett
v. Chr.	Vor Christi Geburt
vgl.	vergleiche
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
Vol.	Volumen
z.B.	zum Beispiel

## 7.2 InChI/InChIKey-Verzeichnis

- 55 InChI=1S/C17H26O/c1-15(2)8-7-9-16(3)12-13-18-14-17-10-5-4-6-11-17/h4-6,8,10-11,16H,7,9,12-14H2,1-3H3/t16-/m0/s1  
ITLMKEZZDGLMPC-INIZCTEOSA-N
- 56 InChI=1S/C14H20O2/c1-13(6-5-10-15)9-11-16-12-14-7-3-2-4-8-14/h2-4,7-8,10,13H,5-6,9,11-12H2,1H3/t13-/m0/s1  
RKZYNDQFWFVEQV-ZDUSSCGKSA-N
- 57 InChI=1S/C15H22O/c1-3-4-8-14(2)11-12-16-13-15-9-6-5-7-10-15/h3,5-7,9-10,14H,1,4,8,11-13H2,2H3/t14-/m0/s1  
MHGMJZRTJZVECA-AWEZNQCLSA-N
- 58 InChI=1S/C8H18O/c1-3-4-5-8(2)6-7-9/h8-9H,3-7H2,1-2H3/t8-/m0/s1  
MUPPEBVXFKNMCI-QMMMGPBSA-N
- 45 InChI=1S/C9H18N2O.C2HF3O/c1-6-7(12)11(5)8(10-6)9(2,3)4;3-2(4,5)1-6/h6,8,10H,1-5H3;1H/t6-,8+;/m1./s1  
MHDHZZQTLPLRJG-HNJRQZNRSA-N
- 59 InChI=1S/C8H17ClO/c1-3-4-5-7(2)8(9)6-10/h7-8,10H,3-6H2,1-2H3/t7-,8-/m0/s1  
VCAXCYZYNLZEIS-YUMQZZPRSA-N
- 42 InChI=1S/C8H14O/c1-3-4-5-7(2)8-6-9-8/h3,7-8H,1,4-6H2,2H3/t7-,8+/m0/s1  
VZNGNCCGWNWADI-JGVFFNPUSA-N
- 41 InChI=1S/C9H16S2/c1-2-3-4-6-9-10-7-5-8-11-9/h2,9H,1,3-8H2  
YSWJUCWMAUMWQZ-UHFFFAOYSA-N
- 61 InChI=1S/C17H32OS2/c1-4-6-8-11-17(19-12-9-13-20-17)14-16(18)15(3)10-7-5-2/h4,15-16,18H,1,5-14H2,2-3H3/t15-,16+/m0/s1  
ZCQFDFRNIABRAT-JKSUJKDBSA-N
- 62 InChI=1S/C14H26O2/c1-4-6-8-10-13(15)11-14(16)12(3)9-7-5-2/h4,12,14,16H,1,5-11H2,2-3H3/t12-,14+/m0/s1  
SAEOPPLUBFYSMS-GXTWGEPSA-N
- 63 InChI=1S/C17H32O3/c1-5-8-10-12-15(18)13-16(20-17(19)7-3)14(4)11-9-6-2/h5,14-16,18H,1,6-13H2,2-4H3/t14-,15-,16+/m0/s1  
ZEBWMQSUPWOUJX-HRCADAONSA-N
- 64 InChI=1S/C17H32O2/c1-6-8-10-12-15-13-16(14(3)11-9-7-2)19-17(4,5)18-15/h6,14-16H,1,7-13H2,2-5H3/t14-,15-,16+/m0/s1  
LMPOIKMIYCJZQE-HRCADAONSA-N
- 65 InChI=1S/C23H46O3Si/c1-10-13-15-17-20(26-27(8,9)23(5,6)7)18-21(25-22(24)12-3)19(4)16-14-11-2/h10,19-21H,1,11-18H2,2-9H3/t19-,20?,21+/m0/s1  
NIAIMPRQFZZBLX-SIGULFFNSA-N
- 66 InChI=1S/C20H42O2Si/c1-9-11-13-15-18(22-23(7,8)20(4,5)6)16-19(21)17(3)14-12-10-2/h9,17-19,21H,1,10-16H2,2-8H3/t17-,18?,19+/m0/s1  
DJSSYTKVLDDARA-LJJQOFDWSA-N
- 69 InChI=1S/C25H40O4/c1-6-9-11-13-23(28-19-21-14-16-22(27-5)17-15-21)18-24(29-25(26)8-3)20(4)12-10-7-2/h6,14-17,20,23-24H,1,7-13,18-19H2,2-5H3/t20-,23?,24+/m0/s1  
RBBRDXMKFABZDJ-OTHQKOMUSA-N
- 70 InChI=1S/C22H36O3/c1-5-7-9-11-21(16-22(23)18(3)10-8-6-2)25-17-19-12-14-20(24-4)15-13-19/h5,12-15,18,21-23H,1,6-11,16-17H2,2-4H3/t18-,21?,22+/m0/s1



PPRQNJKLHNOOIH-IDTFUIECSA-N

- 71** InChI=1S/C28H50O3Si/c1-10-12-14-16-26(30-22-24-17-19-25(29-7)20-18-24)21-27(23(3)15-13-11-2)31-32(8,9)28(4,5)6/h10,17-20,23,26-27H,1,11-16,21-22H2,2-9H3/t23-,26?,27?/m0/s1  
BYJXMSXUKCGWCN-IVINKASTSA-N
- 72** InChI=1S/C28H52O4Si/c1-9-10-14-23(2)27(32-33(7,8)28(3,4)5)21-26(15-12-11-13-20-29)31-22-24-16-18-25(30-6)19-17-24/h16-19,23,26-27,29H,9-15,20-22H2,1-8H3/t23-,26?,27?/m0/s1  
HXWXIQLGXWEMSW-IVINKASTSA-N
- 73** InChI=1S/C28H50O4Si/c1-9-10-14-23(2)27(32-33(7,8)28(3,4)5)21-26(15-12-11-13-20-29)31-22-24-16-18-25(30-6)19-17-24/h16-20,23,26-27H,9-15,21-22H2,1-8H3/t23-,26?,27?/m0/s1  
LOMQTAFZFIKIKW-IVINKASTSA-N
- 74** InChI=1S/C28H51ClO4Si/c1-9-10-12-22(2)27(33-34(7,8)28(3,4)5)19-26(14-11-13-24(29)20-30)32-21-23-15-17-25(31-6)18-16-23/h15-18,22,24,26-27,30H,9-14,19-21H2,1-8H3/t22-,24+,26?,27?/m0/s1  
LDZKXLXVNRMPJ-WVGC BKNGSA-N
- 40** InChI=1S/C28H50O4Si/c1-9-10-12-22(2)27(32-33(7,8)28(3,4)5)19-25(13-11-14-26-21-31-26)30-20-23-15-17-24(29-6)18-16-23/h15-18,22,25-27H,9-14,19-21H2,1-8H3/t22-,25?,26-,27?/m0/s1  
AILDMHSZTPDPEP-XAGJCVIXSA-N
- 75** InChI=1S/C30H54O4Si/c1-10-12-15-24(3)29(34-35(8,9)30(4,5)6)22-28(17-13-16-26(31)14-11-2)33-23-25-18-20-27(32-7)21-19-25/h11,18-21,24,26,28-29,31H,2,10,12-17,22-23H2,1,3-9H3/t24-,26+,28?,29?/m0/s1  
JPRBFZINFPEBGG-BYAWETRUSA-N
- 76** InChI=1S/C37H60O4Si/c1-10-12-18-30(3)36(41-42(8,9)37(4,5)6)27-35(40-29-32-23-25-33(38-7)26-24-32)22-16-21-34(17-11-2)39-28-31-19-14-13-15-20-31/h11,13-15,19-20,23-26,30,34-36H,2,10,12,16-18,21-22,27-29H2,1,3-9H3/t30-,34?,35?,36?/m0/s1  
VXMYZVHYPFZJLJ-CMQYUXBGSA-N
- 77** InChI=1S/C38H62O5Si/c1-11-13-16-30(3)37(43-44(9,10)38(4,5)6)27-36(42-29-32-21-25-34(40-8)26-22-32)18-14-17-35(15-12-2)41-28-31-19-23-33(39-7)24-20-31/h12,19-26,30,35-37H,2,11,13-18,27-29H2,1,3-10H3/t30-,35?,36?,37?/m0/s1  
IEISJNDRAGVOOH-PKXQGYEJSA-N
- 39** InChI=1S/C37H60O5Si/c1-10-11-16-29(2)36(42-43(8,9)37(4,5)6)26-35(41-28-32-21-23-33(39-7)24-22-32)20-15-19-34(25-30(3)38)40-27-31-17-13-12-14-18-31/h12-14,17-18,21-24,29,34-36H,10-11,15-16,19-20,25-28H2,1-9H3/t29-,34?,35?,36?/m0/s1  
GGLVOAWCQXXWSE-HWOYD TOXSA-N
- 79** InChI=1S/C37H60O4Si/c1-10-12-18-30(3)36(41-42(8,9)37(4,5)6)27-35(40-29-32-23-25-33(38-7)26-24-32)22-16-21-34(17-11-2)39-28-31-19-14-13-15-20-31/h11,13-15,17,19-20,23-26,30,34-36H,10,12,16,18,21-22,27-29H2,1-9H3/b17-11+/t30-,34?,35?,36?/m0/s1  
UYIZCMHGQAAQSJ-JDPJIDAHSA-N
- 78** InChI=1S/C38H62O6Si/c1-11-12-14-29(2)37(44-45(9,10)38(4,5)6)26-36(43-28-32-19-23-34(41-8)24-20-32)16-13-15-35(25-30(3)39)42-27-31-17-21-33(40-7)22-18-31/h17-24,29,35-37H,11-16,25-28H2,1-10H3/t29-,35?,36?,37?/m0/s1  
OJDGSBOZYULQCO-ANVJADIGSA-N
- 80** InChI=1S/C38H62O5Si/c1-11-13-16-30(3)37(43-44(9,10)38(4,5)6)27-36(42-29-32-21-25-34(40-8)26-22-32)18-14-17-35(15-12-2)41-28-31-19-23-33(39-7)24-20-31/h12,15,19-26,30,35-37H,11,13-14,16-18,27-29H2,1-10H3/b15-12+/t30-

- ,35?,36?,37?/m0/s1  
LOVKNXRVELMJCE-TYDHUQSQA-N
- 82** InChI=1S/C7H12O2/c8-6-4-2-1-3-5-7-9/h6-7H,1-5H2  
OOLBRPUFHUSCOS-UHFFFAOYSA-N
- 83** InChI=1S/C7H14Cl2O2/c8-6(4-10)2-1-3-7(9)5-11/h6-7,10-11H,1-5H2/t6-,7-/m0/s1  
OBIJQGGSFHXAC-BQBZGAKWSA-N
- 84** InChI=1S/C20H33Cl2N3O4/c1-12-18(29)23(5)19(20(2,3)4)24(12)17(25-15(27)9-10-16(25)28)14(22)8-6-7-13(21)11-26/h12-14,17,19,26H,6-11H2,1-5H3/t12-,13-,14-,17+,19-/m0/s1  
DMGUNTVDGVIAJ-AELFRYFLSA-N
- 37** InChI=1S/C7H12O2/c1(2-6-4-8-6)3-7-5-9-7/h6-7H,1-5H2/t6-,7-/m1/s1  
QWWBCQNZFMNNKJ-RNFRBKRXSA-N
- 161** InChI=1S/C4H7Br/c1-2-3-4-5/h2H,1,3-4H2  
DMAYBPBPEUFIHJ-UHFFFAOYSA-N
- 162** InChI=1S/C15H28O2/c1-3-5-7-10-14(16)12-9-13-15(17)11-8-6-4-2/h3-4,14-17H,1-2,5-13H2/t14-,15-/m0/s1  
RZKJNBQECBIGKA-GJZGRUSLSA-N
- 86** InChI=1S/C47H64O2Si2/c1-9-11-17-28-40(48-50(46(3,4)5,42-32-19-13-20-33-42)43-34-21-14-22-35-43)30-27-31-41(29-18-12-10-2)49-51(47(6,7)8,44-36-23-15-24-37-44)45-38-25-16-26-39-45/h9-10,13-16,19-26,32-41H,1-2,11-12,17-18,27-31H2,3-8H3  
BCXSJDKSOCDUSC-UHFFFAOYSA-N
- 87** InChI=1S/C47H64O4Si2/c1-46(2,3)52(42-28-11-7-12-29-42,43-30-13-8-14-31-43)50-38(24-20-26-40-36-48-40)22-19-23-39(25-21-27-41-37-49-41)51-53(47(4,5)6,44-32-15-9-16-33-44)45-34-17-10-18-35-45/h7-18,28-35,38-41H,19-27,36-37H2,1-6H3  
IDNWRECTSUOUOT-UHFFFAOYSA-N
- 88** InChI=1S/C47H66O5Si2/c1-46(2,3)53(42-28-11-7-12-29-42,43-30-13-8-14-31-43)51-39(23-19-22-38(49)36-48)24-20-25-40(26-21-27-41-37-50-41)52-54(47(4,5)6,44-32-15-9-16-33-44)45-34-17-10-18-35-45/h7-18,28-35,38-41,48-49H,19-27,36-37H2,1-6H3/t38-,39?,40?,41+/m1/s1  
XCEPNHOPODKIRY-STHMJPACSA-N
- 85** InChI=1S/C29H40O2/c1-3-5-9-20-28(30-24-26-16-11-7-12-17-26)22-15-23-29(21-10-6-4-2)31-25-27-18-13-8-14-19-27/h3-4,7-8,11-14,16-19,28-29H,1-2,5-6,9-10,15,20-25H2  
VEUPQVNGODPNOI-UHFFFAOYSA-N
- 36** InChI=1S/C29H40O4/c1-3-10-24(11-4-1)20-30-26(16-8-18-28-22-32-28)14-7-15-27(17-9-19-29-23-33-29)31-21-25-12-5-2-6-13-25/h1-6,10-13,26-29H,7-9,14-23H2  
RHZROAUXARVSFI-UHFFFAOYSA-N
- 91** InChI=1S/C29H44O6/c30-20-26(32)14-7-16-28(34-22-24-10-3-1-4-11-24)18-9-19-29(17-8-15-27(33)21-31)35-23-25-12-5-2-6-13-25/h1-6,10-13,26-33H,7-9,14-23H2/t26-,27-,28?,29?/m1/s1  
BECXFZCHHSIMDT-GMJLJOIUSA-N
- 164** InChI=1S/C5H9Br/c1-2-3-4-5-6/h2H,1,3-5H2  
LPNANKDXVBMDKE-UHFFFAOYSA-N
- 165** InChI=1S/C17H32O2/c1-3-5-7-9-12-16(18)14-11-15-17(19)13-10-8-6-4-2/h3-4,16-19H,1-2,5-15H2/t16-,17-/m0/s1  
SNELKKGALQDXRZ-IRXDYDNUSA-N

- 92** InChI=1S/C31H44O2/c1-3-5-7-15-22-30(32-26-28-18-11-9-12-19-28)24-17-25-31(23-16-8-6-4-2)33-27-29-20-13-10-14-21-29/h3-4,9-14,18-21,30-31H,1-2,5-8,15-17,22-27H2  
RZUTWNHEEFITJS-UHFFFAOYSA-N
- 93** InChI=1S/C29H40O4/c30-22-11-3-9-18-28(32-24-26-14-5-1-6-15-26)20-13-21-29(19-10-4-12-23-31)33-25-27-16-7-2-8-17-27/h1-2,5-8,14-17,22-23,28-29H,3-4,9-13,18-21,24-25H2  
KWISNPSCECTCJG-UHFFFAOYSA-N
- 94** InChI=1S/C29H42Cl2O4/c30-26(20-32)14-7-16-28(34-22-24-10-3-1-4-11-24)18-9-19-29(17-8-15-27(31)21-33)35-23-25-12-5-2-6-13-25/h1-6,10-13,26-29,32-33H,7-9,14-23H2/t26-,27-,28?,29?/m1/s1  
USHMQBSMMDVXIT-GMJLJOIUSA-N
- 95** InChI=1S/C42H61Cl2N3O6/c1-30-40(51)45(5)41(42(2,3)4)46(30)39(47-37(49)25-26-38(47)50)36(44)24-14-23-35(53-29-32-17-10-7-11-18-32)22-13-21-34(20-12-19-33(43)27-48)52-28-31-15-8-6-9-16-31/h6-11,15-18,30,33-36,39,41,48H,12-14,19-29H2,1-5H3/t30-,33+,34?,35?,36+,39-,41+/m0/s1  
QTFSIEUHFPLHLH-HGGNIVLXSA-N
- (9S, 21S)-36** InChI=1S/C29H40O4/c1-3-10-24(11-4-1)20-30-26(16-8-18-28-22-32-28)14-7-15-27(17-9-19-29-23-33-29)31-21-25-12-5-2-6-13-25/h1-6,10-13,26-29H,7-9,14-23H2/t26?,27?,28-,29-/m0/s1  
RHZROAUXARVSFI-QYVZARNFSA-N
- 96** InChI=1S/C35H52O4/c1-3-5-20-32(36)22-13-24-34(38-28-30-16-9-7-10-17-30)26-15-27-35(25-14-23-33(37)21-6-4-2)39-29-31-18-11-8-12-19-31/h3-4,7-12,16-19,32-37H,1-2,5-6,13-15,20-29H2/t32-,33-,34?,35?/m1/s1  
PJVVWLGKJFMDLJO-MIXHAXSFSA-N
- 166** InChI=1S/C49H64O4/c1-3-5-30-46(50-38-42-22-11-7-12-23-42)32-19-34-48(52-40-44-26-15-9-16-27-44)36-21-37-49(53-41-45-28-17-10-18-29-45)35-20-33-47(31-6-4-2)51-39-43-24-13-8-14-25-43/h3-4,7-18,22-29,46-49H,1-2,5-6,19-21,30-41H2  
AWXAHCYQKFNOFG-UHFFFAOYSA-N
- 98** InChI=1S/C39H52O4/c1-2-3-22-36(40-29-33-16-7-4-8-17-33)23-13-24-37(41-30-34-18-9-5-10-19-34)25-14-26-38(27-15-28-39-32-43-39)42-31-35-20-11-6-12-21-35/h2,4-12,16-21,36-39H,1,3,13-15,22-32H2/t36?,37?,38?,39-/m0/s1  
ZAQDTXSJFGSMPL-UNOIBKTOSA-N
- 97** InChI=1S/C49H68O6/c50-36-15-13-28-46(52-38-42-20-5-1-6-21-42)30-17-32-48(54-40-44-24-9-3-10-25-44)34-19-35-49(55-41-45-26-11-4-12-27-45)33-18-31-47(29-14-16-37-51)53-39-43-22-7-2-8-23-43/h1-12,20-27,46-51H,13-19,28-41H2  
ZWDZTQZSEHAWQJ-UHFFFAOYSA-N
- 99** InChI=1S/C55H82O6Si/c1-55(2,3)62(4,5)61-42-21-19-34-52(58-44-48-27-12-7-13-28-48)36-23-38-54(60-46-50-31-16-9-17-32-50)40-24-39-53(59-45-49-29-14-8-15-30-49)37-22-35-51(33-18-20-41-56)57-43-47-25-10-6-11-26-47/h6-17,25-32,51-54,56H,18-24,33-46H2,1-5H3  
ODFOZXFVFLDEIK-UHFFFAOYSA-N
- 100** InChI=1S/C61H96O6Si2/c1-60(2,3)68(7,8)66-46-25-23-38-56(62-48-52-30-15-11-16-31-52)40-27-42-58(64-50-54-34-19-13-20-35-54)44-29-45-59(65-51-55-36-21-14-22-37-55)43-28-41-57(63-49-53-32-17-12-18-33-53)39-24-26-47-67-69(9,10)61(4,5)6/h11-22,30-37,56-59H,23-29,38-51H2,1-10H3  
NVXGWMBARYESET-UHFFFAOYSA-N
- 34** InChI=1S/C55H80O6Si/c1-55(2,3)62(4,5)61-42-21-19-34-52(58-44-48-27-12-7-13-28-48)36-23-38-54(60-46-50-31-16-9-17-32-50)40-24-39-53(59-45-49-29-14-8-15-30-

- 49)37-22-35-51(33-18-20-41-56)57-43-47-25-10-6-11-26-47/h6-17,25-32,41,51-54H,18-24,33-40,42-46H2,1-5H3  
CWBPTKKGKGRTRNT-UHFFFAOYSA-N
- 49** InChI=1S/C10H11NO2/c12-10-11-9(7-13-10)6-8-4-2-1-3-5-8/h1-5,9H,6-7H2,(H,11,12)  
OJOFMLDBXPDXLQ-UHFFFAOYSA-N
- 102** InChI=1S/C13H15NO3/c1-2-12(15)14-11(9-17-13(14)16)8-10-6-4-3-5-7-10/h3-7,11H,2,8-9H2,1H3  
WHOBYFHKONUTMW-UHFFFAOYSA-N
- 38** InChI=1S/C16H19NO3/c1-3-7-12(2)15(18)17-14(11-20-16(17)19)10-13-8-5-4-6-9-13/h3-6,8-9,12,14H,1,7,10-11H2,2H3/t12-,14?/m1/s1  
QWFHQCNYEQKNGE-PUODRLBUSA-N
- 103** InChI=1S/C6H12O/c1-3-4-6(2)5-7/h3,6-7H,1,4-5H2,2H3/t6-/m1/s1  
CTHUAOGQNZSMC-ZCFIWIBFSA-N
- 104** InChI=1S/C16H19F3O3/c1-4-8-12(2)11-22-14(20)15(21-3,16(17,18)19)13-9-6-5-7-10-13/h4-7,9-10,12H,1,8,11H2,2-3H3/t12-,15?/m1/s1  
ZFUPAVOILYLRNS-KEKZHRQWSA-N
- 109** InChI=1S/C12H26OSi/c1-8-9-11(2)10-13-14(6,7)12(3,4)5/h8,11H,1,9-10H2,2-7H3/t11-/m1/s1  
UKOVQUHXLDAYFB-LLVKDONJSA-N
- 110** InChI=1S/C27H44O2Si2/c1-23(22-29-30(8,9)26(2,3)4)20-21-28-31(27(5,6)7,24-16-12-10-13-17-24)25-18-14-11-15-19-25/h10-19,23H,20-22H2,1-9H3/t23-/m1/s1  
BXUQCLGAYQPZKS-HSZRJFAPSA-N
- ent*-**107** InChI=1S/C21H30O2Si/c1-18(17-22)15-16-23-24(21(2,3)4,19-11-7-5-8-12-19)20-13-9-6-10-14-20/h5-14,18,22H,15-17H2,1-4H3/t18-/m1/s1  
NGFNRSUXJKWMO-GOSISDBHSA-N
- 35** InChI=1S/C21H29BrOSi/c1-18(17-22)15-16-23-24(21(2,3)4,19-11-7-5-8-12-19)20-13-9-6-10-14-20/h5-14,18H,15-17H2,1-4H3/t18-/m1/s1  
QOPVEDAJLQYOJX-GOSISDBHSA-N
- (5S)**-**111** InChI=1S/C76H110O7Si2/c1-63(55-57-83-85(76(5,6)7,73-51-24-14-25-52-73)74-53-26-15-27-54-74)58-68(77)42-30-44-70(79-60-65-36-18-11-19-37-65)46-32-48-72(81-62-67-40-22-13-23-41-67)50-33-49-71(80-61-66-38-20-12-21-39-66)47-31-45-69(78-59-64-34-16-10-17-35-64)43-28-29-56-82-84(8,9)75(2,3)4/h10-27,34-41,51-54,63,68-72,77H,28-33,42-50,55-62H2,1-9H3/t63-,68+,69?,70?,71?,72?/m1/s1  
OCTGZGKATIFTOU-XWCZWOKSSA-N
- (5R)**-**111** InChI=1S/C76H110O7Si2/c1-63(55-57-83-85(76(5,6)7,73-51-24-14-25-52-73)74-53-26-15-27-54-74)58-68(77)42-30-44-70(79-60-65-36-18-11-19-37-65)46-32-48-72(81-62-67-40-22-13-23-41-67)50-33-49-71(80-61-66-38-20-12-21-39-66)47-31-45-69(78-59-64-34-16-10-17-35-64)43-28-29-56-82-84(8,9)75(2,3)4/h10-27,34-41,51-54,63,68-72,77H,28-33,42-50,55-62H2,1-9H3/t63-,68-,69?,70?,71?,72?/m1/s1  
OCTGZGKATIFTOU-JAULXIHJSA-N
- 112** InChI=1S/C76H108O7Si2/c1-63(55-57-83-85(76(5,6)7,73-51-24-14-25-52-73)74-53-26-15-27-54-74)58-68(77)42-30-44-70(79-60-65-36-18-11-19-37-65)46-32-48-72(81-62-67-40-22-13-23-41-67)50-33-49-71(80-61-66-38-20-12-21-39-66)47-31-45-69(78-59-64-34-16-10-17-35-64)43-28-29-56-82-84(8,9)75(2,3)4/h10-27,34-41,51-54,63,69-72H,28-33,42-50,55-62H2,1-9H3/t63-,69?,70?,71?,72?/m1/s1  
DZYFGZNTXHVMPA-XAXLJJKJSA-N
- 116** InChI=1S/C54H78O7/c1-45(37-39-56)40-50(57)28-16-30-52(59-42-47-22-8-3-9-23-47)32-18-34-54(61-44-49-26-12-5-13-27-49)36-19-35-53(60-43-48-24-10-4-11-25-

- 48)33-17-31-51(29-14-15-38-55)58-41-46-20-6-2-7-21-46/h2-13,20-27,45,50-57H,14-19,28-44H2,1H3/t45-,50+,51?,52?,53?,54?/m1/s1  
LFTRSCARSPACBM-JVBZGRKRSA-N
- (5S)-117 InChI=1S/C54H72O7/c1-44-38-53(61-54(56)39-44)36-19-35-52(60-43-48-26-12-5-13-27-48)34-18-33-51(59-42-47-24-10-4-11-25-47)32-17-31-50(58-41-46-22-8-3-9-23-46)30-16-29-49(28-14-15-37-55)57-40-45-20-6-2-7-21-45/h2-13,20-27,37,44,49-53H,14-19,28-36,38-43H2,1H3/t44-,49?,50?,51?,52?,53-/m0/s1  
WANSJBMFRVCOG-LYFBTWEVSA-N
- (5R)-117 InChI=1S/C54H72O7/c1-44-38-53(61-54(56)39-44)36-19-35-52(60-43-48-26-12-5-13-27-48)34-18-33-51(59-42-47-24-10-4-11-25-47)32-17-31-50(58-41-46-22-8-3-9-23-46)30-16-29-49(28-14-15-37-55)57-40-45-20-6-2-7-21-45/h2-13,20-27,37,44,49-53H,14-19,28-36,38-43H2,1H3/t44-,49?,50?,51?,52?,53+/m0/s1  
WANSJBMFRVCOG-CCYSNHGMSA-N
- (5S)-118 InChI=1S/C83H116O7Si2/c1-69(60-62-90-92(83(5,6)7,80-56-27-15-28-57-80)81-58-29-16-30-59-81)63-79(88-68-74-45-25-14-26-46-74)55-36-54-78(87-67-73-43-23-13-24-44-73)53-35-52-77(86-66-72-41-21-12-22-42-72)51-34-50-76(85-65-71-39-19-11-20-40-71)49-33-48-75(84-64-70-37-17-10-18-38-70)47-31-32-61-89-91(8,9)82(2,3)4/h10-30,37-46,56-59,69,75-79H,31-36,47-55,60-68H2,1-9H3/t69-,75?,76?,77?,78?,79?/m1/s1  
WCXYBEVTLTDIP-HBUKQVNZSA-N
- (5R)-118 InChI=1S/C83H116O7Si2/c1-69(60-62-90-92(83(5,6)7,80-56-27-15-28-57-80)81-58-29-16-30-59-81)63-79(88-68-74-45-25-14-26-46-74)55-36-54-78(87-67-73-43-23-13-24-44-73)53-35-52-77(86-66-72-41-21-12-22-42-72)51-34-50-76(85-65-71-39-19-11-20-40-71)49-33-48-75(84-64-70-37-17-10-18-38-70)47-31-32-61-89-91(8,9)82(2,3)4/h10-30,37-46,56-59,69,75-79H,31-36,47-55,60-68H2,1-9H3/t69-,75?,76?,77?,78?,79?/m1/s1  
WCXYBEVTLTDIP-HBUKQVNZSA-N
- (5S)-119 InChI=1S/C77H102O7Si/c1-64(55-57-84-85(77(2,3)4,75-51-22-10-23-52-75)76-53-24-11-25-54-76)58-74(83-63-69-40-20-9-21-41-69)50-31-49-73(82-62-68-38-18-8-19-39-68)48-30-47-72(81-61-67-36-16-7-17-37-67)46-29-45-71(80-60-66-34-14-6-15-35-66)44-28-43-70(42-26-27-56-78)79-59-65-32-12-5-13-33-65/h5-25,32-41,51-54,64,70-74,78H,26-31,42-50,55-63H2,1-4H3/t64-,70?,71?,72?,73?,74?/m1/s1  
RYDHPOIFTLPSKP-QRYCTLATSA-N
- (5R)-119 InChI=1S/C77H102O7Si/c1-64(55-57-84-85(77(2,3)4,75-51-22-10-23-52-75)76-53-24-11-25-54-76)58-74(83-63-69-40-20-9-21-41-69)50-31-49-73(82-62-68-38-18-8-19-39-68)48-30-47-72(81-61-67-36-16-7-17-37-67)46-29-45-71(80-60-66-34-14-6-15-35-66)44-28-43-70(42-26-27-56-78)79-59-65-32-12-5-13-33-65/h5-25,32-41,51-54,64,70-74,78H,26-31,42-50,55-63H2,1-4H3/t64-,70?,71?,72?,73?,74?/m1/s1  
RYDHPOIFTLPSKP-QRYCTLATSA-N
- (5S)-33 InChI=1S/C77H100O7Si/c1-64(55-57-84-85(77(2,3)4,75-51-22-10-23-52-75)76-53-24-11-25-54-76)58-74(83-63-69-40-20-9-21-41-69)50-31-49-73(82-62-68-38-18-8-19-39-68)48-30-47-72(81-61-67-36-16-7-17-37-67)46-29-45-71(80-60-66-34-14-6-15-35-66)44-28-43-70(42-26-27-56-78)79-59-65-32-12-5-13-33-65/h5-25,32-41,51-54,56,64,70-74H,26-31,42-50,55,57-63H2,1-4H3/t64-,70?,71?,72?,73?,74?/m1/s1  
JTPQKHNDFFMSGR-QRYCTLATSA-N
- (5R)-33 InChI=1S/C77H100O7Si/c1-64(55-57-84-85(77(2,3)4,75-51-22-10-23-52-75)76-53-24-11-25-54-76)58-74(83-63-69-40-20-9-21-41-69)50-31-49-73(82-62-68-38-18-8-19-39-68)48-30-47-72(81-61-67-36-16-7-17-37-67)46-29-45-71(80-60-66-34-14-6-15-35-66)44-28-43-70(42-26-27-56-78)79-59-65-32-12-5-13-33-65/h5-25,32-41,51-54,56,64,70-74H,26-31,42-50,55,57-63H2,1-4H3/t64-,70?,71?,72?,73?,74?/m1/s1  
JTPQKHNDFFMSGR-QRYCTLATSA-N

- 120** InChI=1S/C114H160O12Si2/c1-13-14-45-92(3)112(126-127(11,12)113(4,5)6)83-109(124-90-99-74-76-102(117-10)77-75-99)69-44-68-108(123-89-98-56-33-20-34-57-98)82-101(116)81-100(115)58-39-59-103(118-84-93-46-23-15-24-47-93)60-40-61-104(119-85-94-48-25-16-26-49-94)62-41-63-105(120-86-95-50-27-17-28-51-95)64-42-65-106(121-87-96-52-29-18-30-53-96)66-43-67-107(122-88-97-54-31-19-32-55-97)80-91(2)78-79-125-128(114(7,8)9,110-70-35-21-36-71-110)111-72-37-22-38-73-111/h15-38,46-57,70-77,91-92,100,103-109,112,115H,13-14,39-45,58-69,78-90H2,1-12H3/t91-92+,100?,103?,104?,105?,106?,107?,108?,109?,112?/m1/s1  
HMGIIIVGERQGXTJ-FHBLWYJUSA-N
- 124** InChI=1S/C114H162O12Si2/c1-13-14-45-92(3)112(126-127(11,12)113(4,5)6)83-109(124-90-99-74-76-102(117-10)77-75-99)69-44-68-108(123-89-98-56-33-20-34-57-98)82-101(116)81-100(115)58-39-59-103(118-84-93-46-23-15-24-47-93)60-40-61-104(119-85-94-48-25-16-26-49-94)62-41-63-105(120-86-95-50-27-17-28-51-95)64-42-65-106(121-87-96-52-29-18-30-53-96)66-43-67-107(122-88-97-54-31-19-32-55-97)80-91(2)78-79-125-128(114(7,8)9,110-70-35-21-36-71-110)111-72-37-22-38-73-111/h15-38,46-57,70-77,91-92,100-101,103-109,112,115-116H,13-14,39-45,58-69,78-90H2,1-12H3/t91-92+,100?,101?,103?,104?,105?,106?,107?,108?,109?,112?/m1/s1  
BTIIHFNVGHNCDW-GCLMCBFUSA-N
- 125** InChI=1S/C117H166O12Si2/c1-15-16-47-94(3)114(129-130(13,14)115(4,5)6)85-109(125-92-101-76-78-102(118-12)79-77-101)70-46-69-108(124-91-100-58-35-22-36-59-100)83-111-84-110(127-117(10,11)128-111)71-45-67-106(122-89-98-54-31-20-32-55-98)65-43-63-104(120-87-96-50-27-18-28-51-96)61-41-60-103(119-86-95-48-25-17-26-49-95)62-42-64-105(121-88-97-52-29-19-30-53-97)66-44-68-107(123-90-99-56-33-21-34-57-99)82-93(2)80-81-126-131(116(7,8)9,112-72-37-23-38-73-112)113-74-39-24-40-75-113/h17-40,48-59,72-79,93-94,103-111,114H,15-16,41-47,60-71,80-92H2,1-14H3/t93-94+,103?,104?,105?,106?,107?,108?,109?,110?,111?,114?/m1/s1  
ZAUWNJRPHYBJXTL-UFIOPFQSSA-N
- 127** InChI=1S/C92H130O12/c1-5-6-31-74(3)92(96)65-91(104-72-81-56-58-84(97-4)59-57-81)55-30-54-90(103-71-80-42-23-12-24-43-80)64-83(95)63-82(94)44-25-45-85(98-66-75-32-13-7-14-33-75)46-26-47-86(99-67-76-34-15-8-16-35-76)48-27-49-87(100-68-77-36-17-9-18-37-77)50-28-51-88(101-69-78-38-19-10-20-39-78)52-29-53-89(62-73(2)60-61-93)102-70-79-40-21-11-22-41-79/h7-24,32-43,56-59,73-74,82-83,85-96H,5-6,25-31,44-55,60-72H2,1-4H3/t73-,74+,82?,83?,85?,86?,87?,88?,89?,90?,91?,92-/m1/s1  
SOYWHCZVLQYIQX-FMRCHIAMSANA
- 128** InChI=1S/C95H134O12/c1-7-8-33-76(3)94(97)67-91(105-74-83-58-60-84(98-6)61-59-83)56-32-55-90(104-73-82-44-25-14-26-45-82)65-93-66-92(106-95(4,5)107-93)57-31-53-88(102-71-80-40-21-12-22-41-80)51-29-49-86(100-69-78-36-17-10-18-37-78)47-27-46-85(99-68-77-34-15-9-16-35-77)48-28-50-87(101-70-79-38-19-11-20-39-79)52-30-54-89(64-75(2)62-63-96)103-72-81-42-23-13-24-43-81/h9-26,34-45,58-61,75-76,85-94,96-97H,7-8,27-33,46-57,62-74H2,1-6H3/t75-,76+,85?,86?,87?,88?,89?,90?,91?,92?,93?,94-/m1/s1  
WXSAUIZSGCKBDF-MNLYFJSKSA-N
- 129** InChI=1S/C95H132O12/c1-7-8-33-76(3)94(97)67-91(105-74-83-58-60-84(98-6)61-59-83)56-32-55-90(104-73-82-44-25-14-26-45-82)65-93-66-92(106-95(4,5)107-93)57-31-53-88(102-71-80-40-21-12-22-41-80)51-29-49-86(100-69-78-36-17-10-18-37-78)47-27-46-85(99-68-77-34-15-9-16-35-77)48-28-50-87(101-70-79-38-19-11-20-39-79)52-30-54-89(64-75(2)62-63-96)103-72-81-42-23-13-24-43-81/h9-26,34-45,58-61,63,75-76,85-94,97H,7-8,27-33,46-57,62,64-74H2,1-6H3/t75-,76+,85?,86?,87?,88?,89?,90?,91?,92?,93?,94-/m1/s1  
LDCUDRSZQZJNNX-MNLYFJSKSA-N
- 130** InChI=1S/C95H132O13/c1-7-8-33-75(3)93(96)66-90(106-73-82-58-60-83(99-6)61-59-82)56-32-55-89(105-72-81-44-25-14-26-45-81)64-92-65-91(107-95(4,5)108-92)57-31-53-87(103-70-79-40-21-12-22-41-79)51-29-49-85(101-68-77-36-17-10-18-37-77)47-27-46-84(100-67-76-34-15-9-16-35-76)48-28-50-86(102-69-78-38-19-11-20-39-78)52-30-54-88(62-74(2)63-94(97)98)104-71-80-42-23-13-24-43-80/h9-26,34-45,58-61,74-

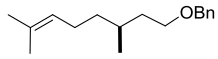
75,84-93,96H,7-8,27-33,46-57,62-73H2,1-6H3,(H,97,98)/t74-,75-  
,84?,85?,86?,87?,88?,89?,90?,91?,92?,93+/m0/s1  
FXIUKTLLFFZLDD-FSFVHOBRS-A-N

- 136** InChI=1S/C95H130O12/c1-7-8-33-75(3)93-66-90(104-73-82-58-60-83(97-6)61-59-82)56-32-55-89(103-72-81-44-25-14-26-45-81)64-92-65-91(106-95(4,5)107-92)57-31-53-87(101-70-79-40-21-12-22-41-79)51-29-49-85(99-68-77-36-17-10-18-37-77)47-27-46-84(98-67-76-34-15-9-16-35-76)48-28-50-86(100-69-78-38-19-11-20-39-78)52-30-54-88(62-74(2)63-94(96)105-93)102-71-80-42-23-13-24-43-80/h9-26,34-45,58-61,74-75,84-93H,7-8,27-33,46-57,62-73H2,1-6H3/t74-,75-,84?,85?,86?,87?,88?,89?,90?,91-,92+,93+/m0/s1  
LNQQFAHHFHABDH-WSIDAGOPSA-N
- 135** InChI=1S/C95H130O12/c1-7-8-33-75(3)93-66-90(104-73-82-58-60-83(97-6)61-59-82)56-32-55-89(103-72-81-44-25-14-26-45-81)64-92-65-91(106-95(4,5)107-92)57-31-53-87(101-70-79-40-21-12-22-41-79)51-29-49-85(99-68-77-36-17-10-18-37-77)47-27-46-84(98-67-76-34-15-9-16-35-76)48-28-50-86(100-69-78-38-19-11-20-39-78)52-30-54-88(62-74(2)63-94(96)105-93)102-71-80-42-23-13-24-43-80/h9-26,34-45,58-61,74-75,84-93H,7-8,27-33,46-57,62-73H2,1-6H3/t74-,75-,84?,85?,86?,87?,88?,89?,90?,91+,92-,93+/m0/s1  
LNQQFAHHFHABDH-GTCZISENSA-N
- 134** InChI=1S/C95H130O12/c1-7-8-33-75(3)93-66-90(104-73-82-58-60-83(97-6)61-59-82)56-32-55-89(103-72-81-44-25-14-26-45-81)64-92-65-91(106-95(4,5)107-92)57-31-53-87(101-70-79-40-21-12-22-41-79)51-29-49-85(99-68-77-36-17-10-18-37-77)47-27-46-84(98-67-76-34-15-9-16-35-76)48-28-50-86(100-69-78-38-19-11-20-39-78)52-30-54-88(62-74(2)63-94(96)105-93)102-71-80-42-23-13-24-43-80/h9-26,34-45,58-61,74-75,84-93H,7-8,27-33,46-57,62-73H2,1-6H3/t74-,75-,84?,85?,86?,87?,88?,89?,90?,91-,92+,93+/m0/s1  
LNQQFAHHFHABDH-WSIDAGOPSA-N
- 133** InChI=1S/C95H130O12/c1-7-8-33-75(3)93-66-90(104-73-82-58-60-83(97-6)61-59-82)56-32-55-89(103-72-81-44-25-14-26-45-81)64-92-65-91(106-95(4,5)107-92)57-31-53-87(101-70-79-40-21-12-22-41-79)51-29-49-85(99-68-77-36-17-10-18-37-77)47-27-46-84(98-67-76-34-15-9-16-35-76)48-28-50-86(100-69-78-38-19-11-20-39-78)52-30-54-88(62-74(2)63-94(96)105-93)102-71-80-42-23-13-24-43-80/h9-26,34-45,58-61,74-75,84-93H,7-8,27-33,46-57,62-73H2,1-6H3/t74-,75-,84?,85?,86?,87?,88?,89?,90?,91+,92-,93+/m0/s1  
LNQQFAHHFHABDH-GTCZISENSA-N
- 137** InChI=1S/C92H126O12/c1-5-6-31-73(3)91-64-90(103-71-80-56-58-83(96-4)59-57-80)55-30-54-89(102-70-79-42-23-12-24-43-79)63-82(94)62-81(93)44-25-45-84(97-65-74-32-13-7-14-33-74)46-26-47-85(98-66-75-34-15-8-16-35-75)48-27-49-86(99-67-76-36-17-9-18-37-76)50-28-51-87(100-68-77-38-19-10-20-39-77)52-29-53-88(60-72(2)61-92(95)104-91)101-69-78-40-21-11-22-41-78/h7-24,32-43,56-59,72-73,81-82,84-91,93-94H,5-6,25-31,44-55,60-71H2,1-4H3/t72-,73-,81-,82-,84?,85?,86?,87?,88?,89?,90?,91+/m0/s1  
DJGXIMWZORUSQY-NWEOHVGOSA-N
- 168** InChI=1S/C92H126O12/c1-5-6-31-73(3)91-64-90(103-71-80-56-58-83(96-4)59-57-80)55-30-54-89(102-70-79-42-23-12-24-43-79)63-82(94)62-81(93)44-25-45-84(97-65-74-32-13-7-14-33-74)46-26-47-85(98-66-75-34-15-8-16-35-75)48-27-49-86(99-67-76-36-17-9-18-37-76)50-28-51-87(100-68-77-38-19-10-20-39-77)52-29-53-88(60-72(2)61-92(95)104-91)101-69-78-40-21-11-22-41-78/h7-24,32-43,56-59,72-73,81-82,84-91,93-94H,5-6,25-31,44-55,60-71H2,1-4H3/t72-,73-,81+,82+,84?,85?,86?,87?,88?,89?,90?,91+/m0/s1v  
DJGXIMWZORUSQY-PKGGPWMESEA-N
- 115** InChI=1S/C42H82O11/c1-4-5-12-31(3)41-29-39(50)24-11-23-38(49)28-40(51)27-37(48)22-10-20-35(46)18-8-16-33(44)14-6-13-32(43)15-7-17-34(45)19-9-21-36(47)25-30(2)26-42(52)53-41/h30-41,43-51H,4-29H2,1-3H3/t30-,31-,32+,33+,34-,35-,36-,37-

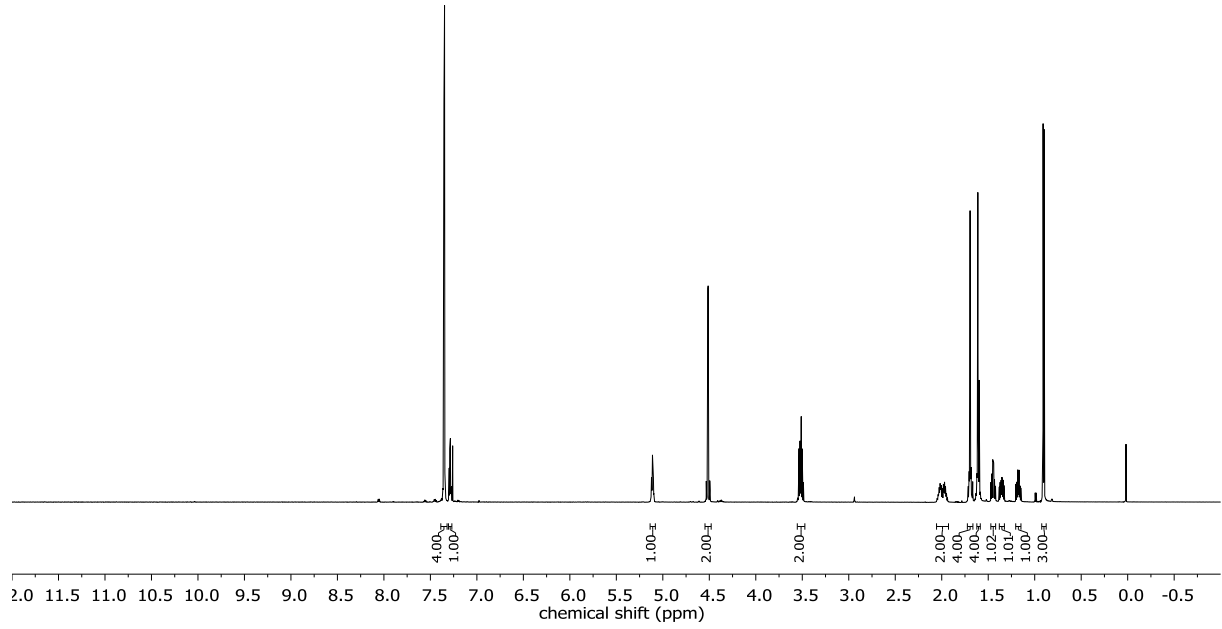
- ,38-,39-,40-,41+/m0/s1  
ROFXLRMRNXXAJM-SMPHYBQYSA-N
- 138** InChI=1S/C42H82O11/c1-4-5-12-31(3)41-29-39(50)24-11-23-38(49)28-40(51)27-37(48)22-10-20-35(46)18-8-16-33(44)14-6-13-32(43)15-7-17-34(45)19-9-21-36(47)25-30(2)26-42(52)53-41/h30-41,43-51H,4-29H2,1-3H3/t30-,31-,32+,33+,34-,35-,36-,37+,38-,39-,40+,41+/m0/s1  
ROFXLRMRNXXAJM-DTXHOZTNSA-N
- 139** InChI=1S/C16H34OSi/c1-14(2)10-9-11-15(3)12-13-17-18(7,8)16(4,5)6/h10,15H,9,11-13H2,1-8H3/t15-/m0/s1  
NFSXVFBFWBTHLM-HNNXBMFYSA-N
- 140** InChI=1S/C13H28O2Si/c1-12(8-7-10-14)9-11-15-16(5,6)13(2,3)4/h10,12H,7-9,11H2,1-6H3/t12-/m0/s1  
GFBFCMJKKULLHC-LBPRGKRZSA-N
- 141** InChI=1S/C13H28O2Si/c1-11(9-12-10-14-12)7-8-15-16(5,6)13(2,3)4/h11-12H,7-10H2,1-6H3/t11-,12+/m1/s1  
DFISGVSFXLWWBM-NEPJUHUSA-N
- 142** InChI=1S/C17H38O2Si/c1-8-9-10-11-16(18)14-15(2)12-13-19-20(6,7)17(3,4)5/h15-16,18H,8-14H2,1-7H3/t15-,16-/m1/s1  
ILHAJQRCCUHOXM-HZPDHXFCSA-N
- 143** InChI=1S/C24H44O2Si/c1-8-9-11-16-23(25-20-22-14-12-10-13-15-22)19-21(2)17-18-26-27(6,7)24(3,4)5/h10,12-15,21,23H,8-9,11,16-20H2,1-7H3/t21-,23?/m1/s1  
NTLJAFMBQWFHSA-FKHAVUOCSA-N
- 144** InChI=1S/C18H30O2/c1-3-4-6-11-18(14-16(2)12-13-19)20-15-17-9-7-5-8-10-17/h5,7-10,16,18-19H,3-4,6,11-15H2,1-2H3/t16-,18?/m1/s1  
HEGLRDHSNMZHIX-PYUWXLGESA-N
- 145** InChI=1S/C18H28O2/c1-3-4-6-11-18(14-16(2)12-13-19)20-15-17-9-7-5-8-10-17/h5,7-10,13,16,18H,3-4,6,11-12,14-15H2,1-2H3/t16-,18?/m1/s1  
OVPALYOOMFQYET-PYUWXLGESA-N
- 146** InChI=1S/C18H28O3/c1-3-4-6-11-17(12-15(2)13-18(19)20)21-14-16-9-7-5-8-10-16/h5,7-10,15,17H,3-4,6,11-14H2,1-2H3,(H,19,20)/t15-,17?/m0/s1  
YRLOKXRBTTWED-MYJWUSKBSA-N
- 147** InChI=1S/C38H68O4Si/c1-11-14-18-25-34(40-30-33-23-20-17-21-24-33)27-31(4)28-37(39)41-36(32(5)22-16-13-3)29-35(26-19-15-12-2)42-43(9,10)38(6,7)8/h12,17,20-21,23-24,31-32,34-36H,2,11,13-16,18-19,22,25-30H2,1,3-10H3/t31-,32-,34?,35?,36+/m0/s1  
FQBCZSANKDRZJM-DFSBIMNNSA-N
- 169** InChI=1S/C32H54O4/c1-6-9-13-20-29(33)24-31(27(5)17-11-8-3)36-32(34)23-26(4)22-30(21-14-10-7-2)35-25-28-18-15-12-16-19-28/h6,12,15-16,18-19,26-27,29-31,33H,1,7-11,13-14,17,20-25H2,2-5H3/t26-,27-,29-,30?,31+/m0/s1  
JTTJHHYRZRPRJI-BRAQRHCHSA-N
- 148** InChI=1S/C25H50O4/c1-6-9-12-15-22(26)17-20(4)18-25(28)29-24(21(5)14-11-8-3)19-23(27)16-13-10-7-2/h20-24,26-27H,6-19H2,1-5H3/t20-,21-,22+,23-,24+/m0/s1  
IPJCLZIHLDNEJ-OSFFKXSWSA-N



## 7.3 NMR Spektren



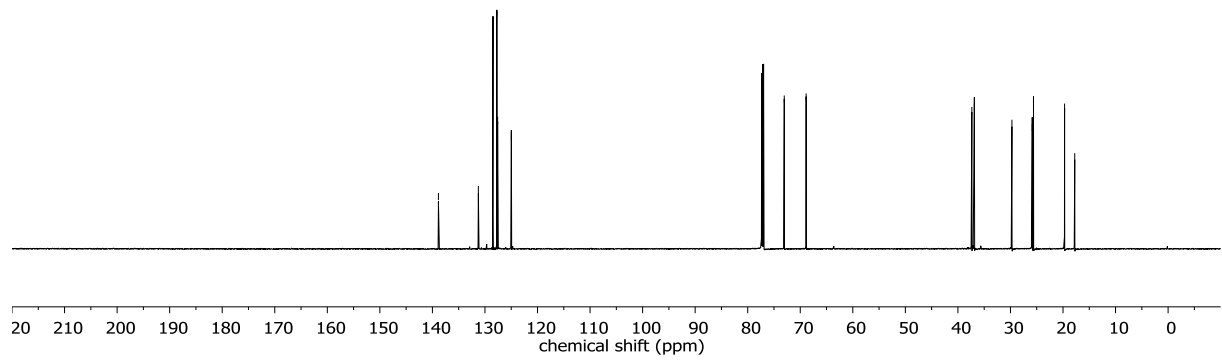
55

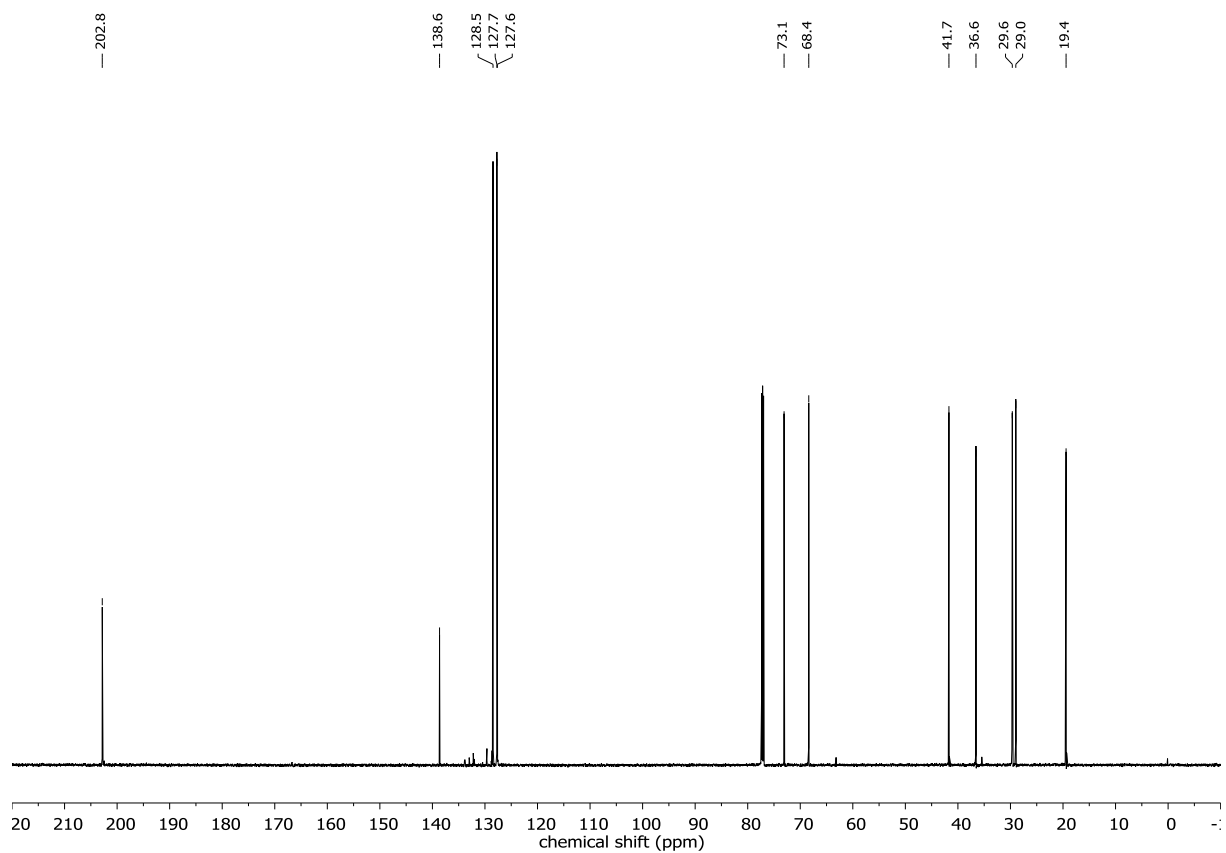
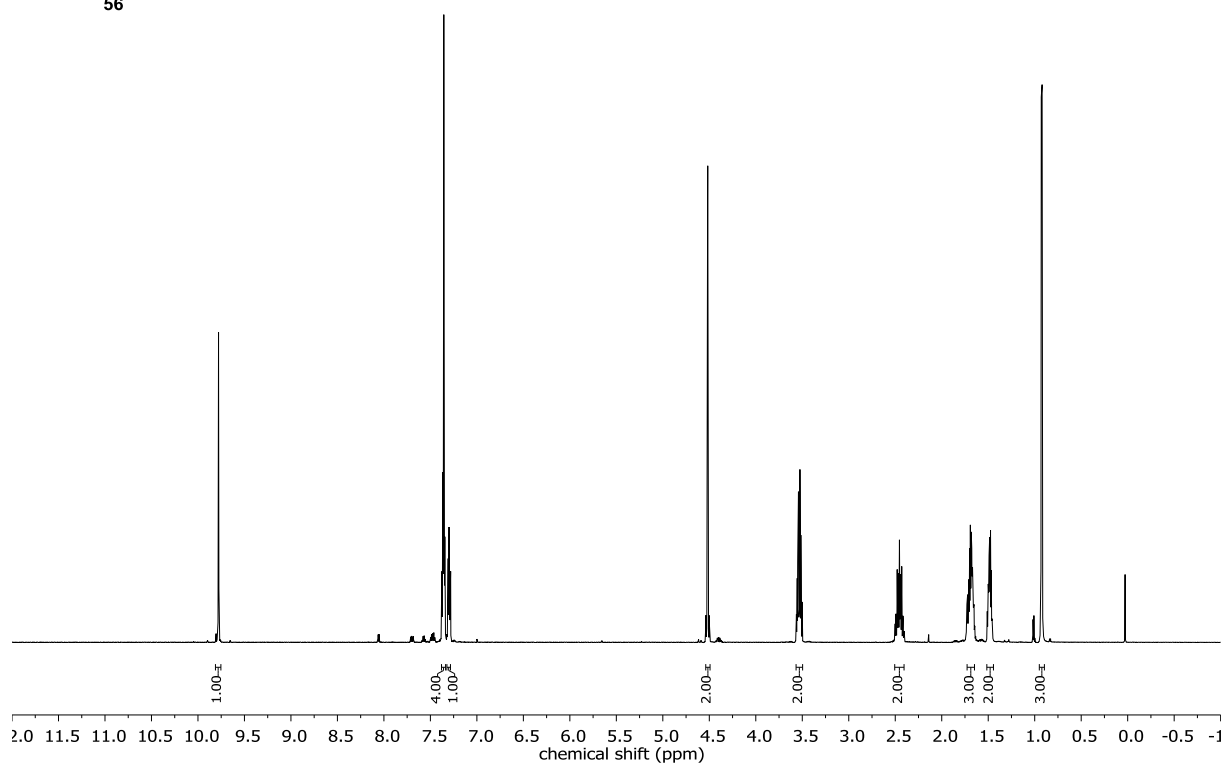
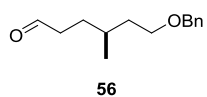


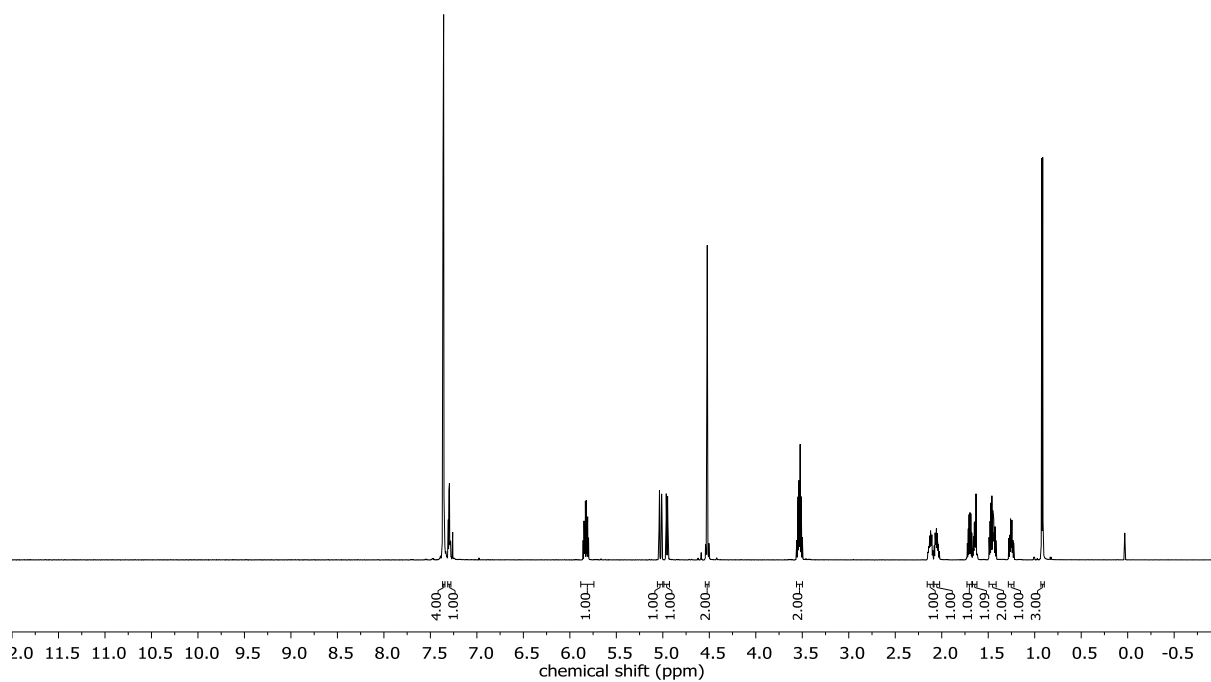
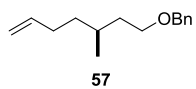
138.9  
131.3  
128.5  
127.7  
127.6  
125.0

73.0  
68.9

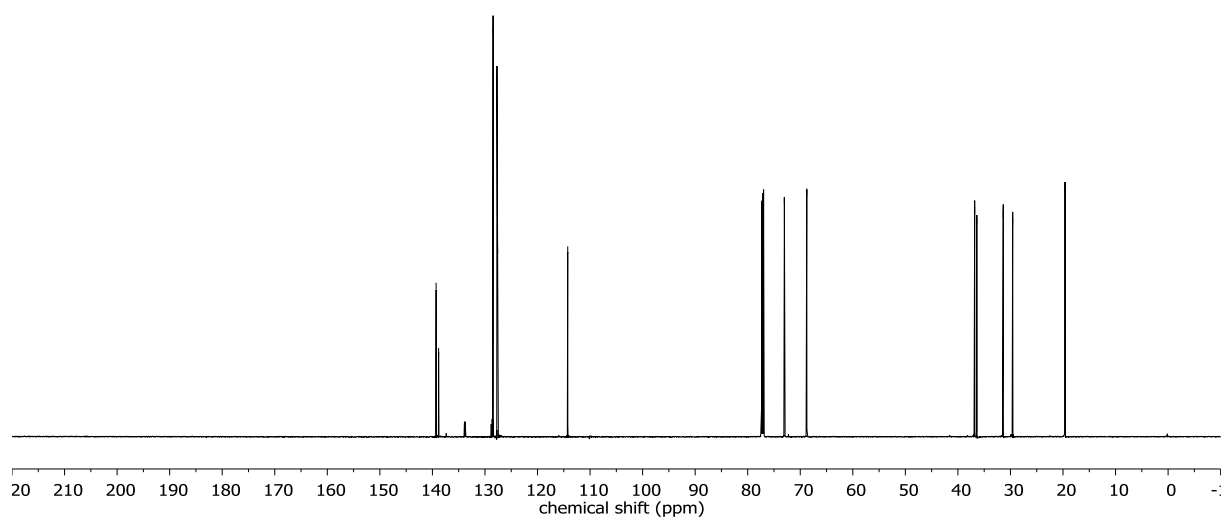
37.3  
36.9  
29.7  
25.9  
25.6  
19.7  
17.8

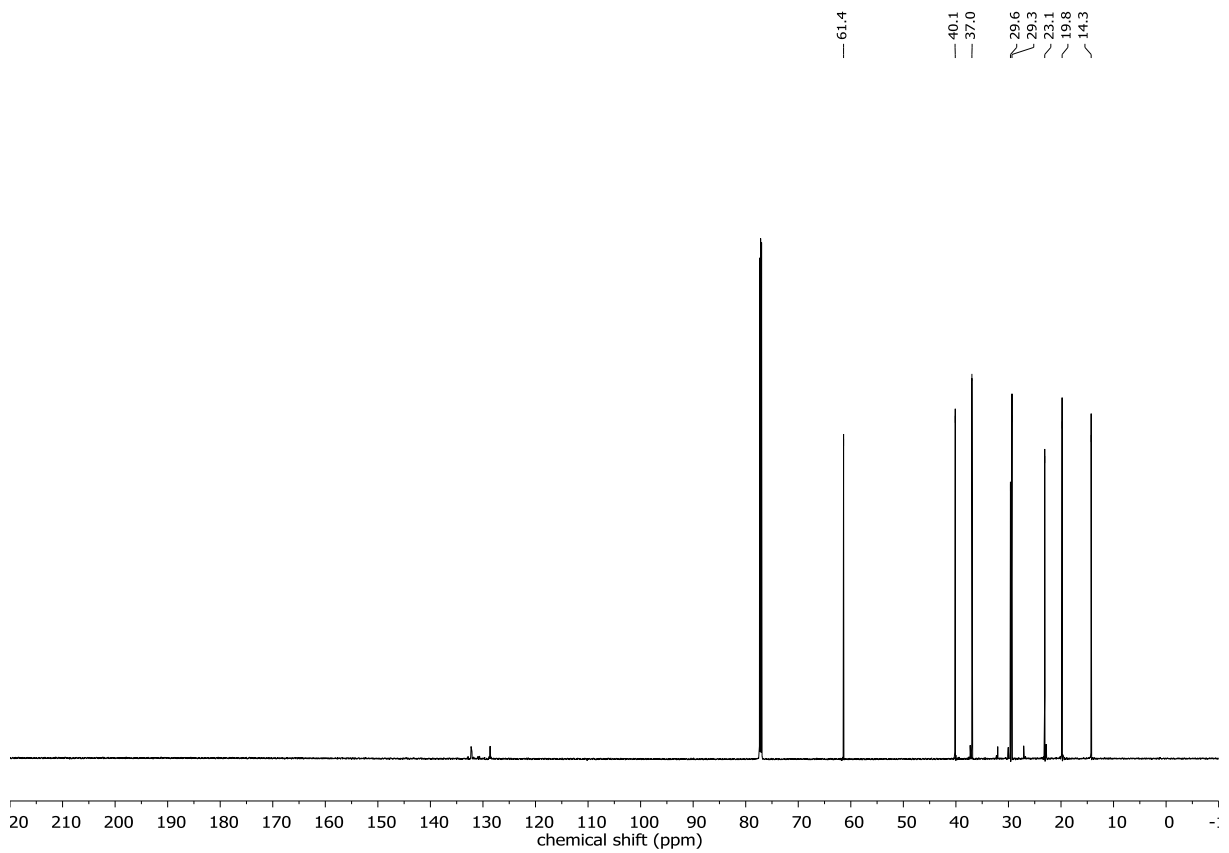
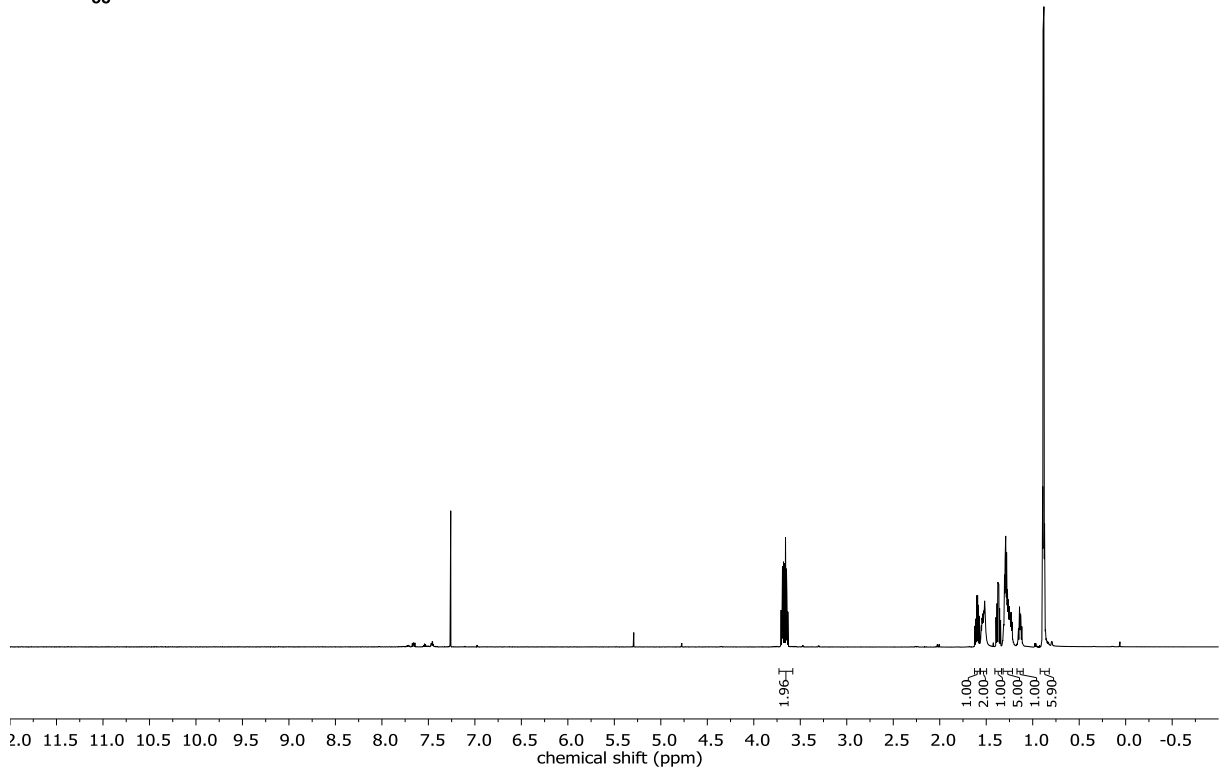
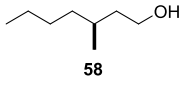


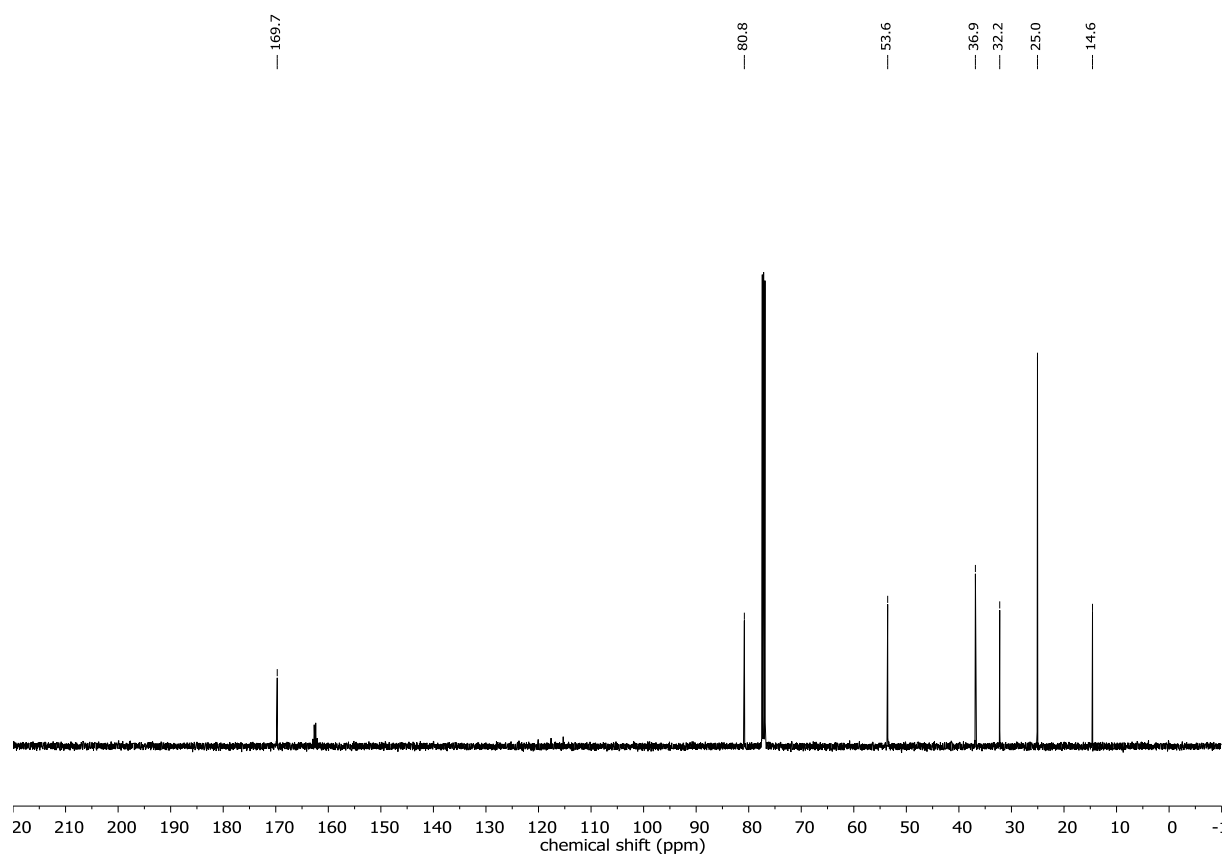
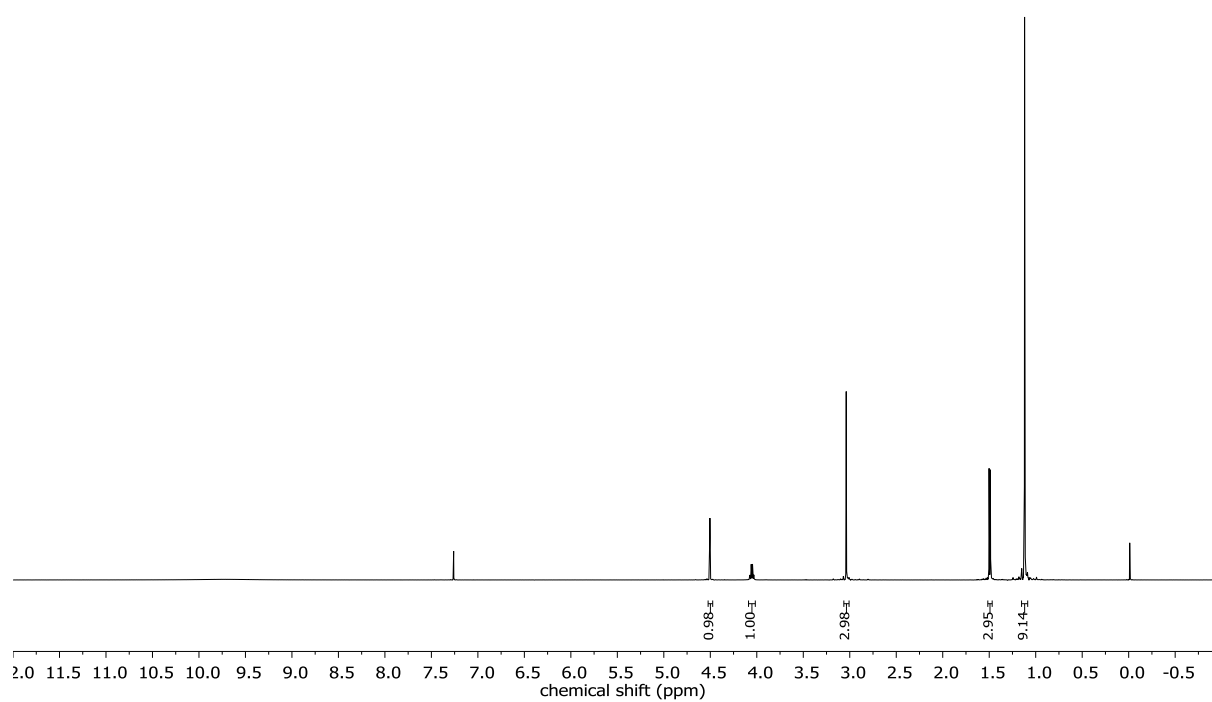
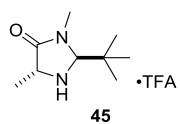


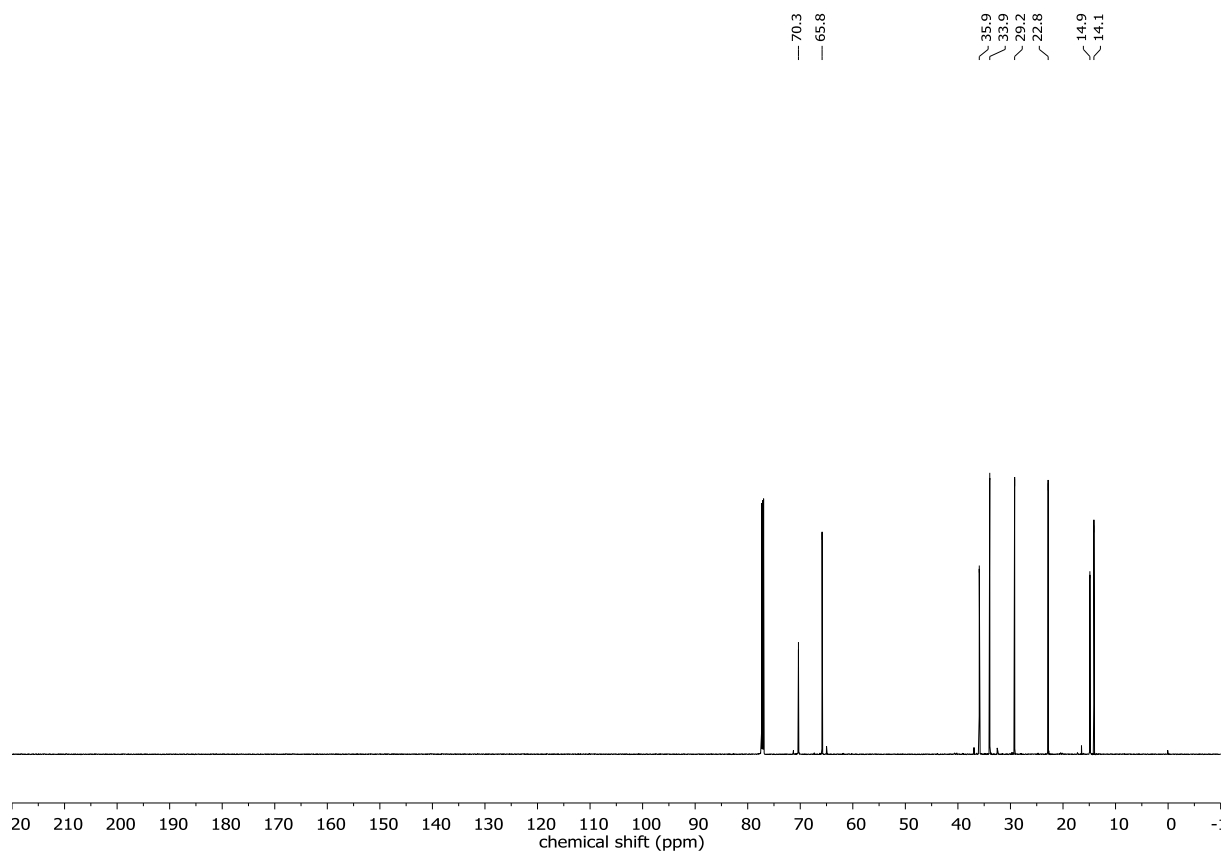
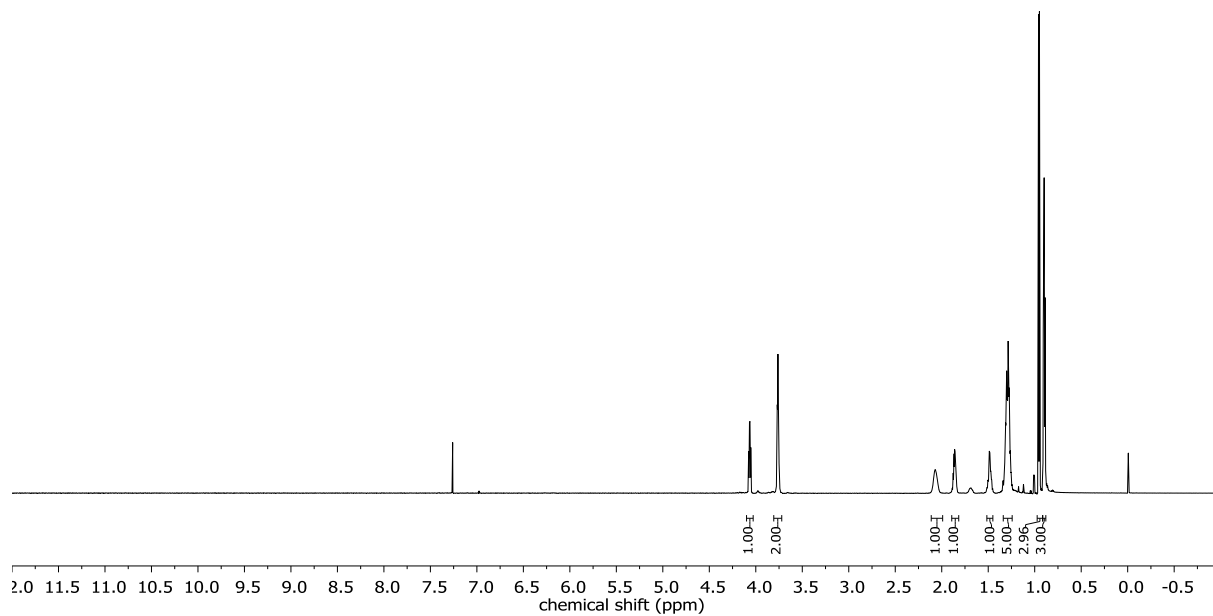
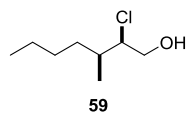


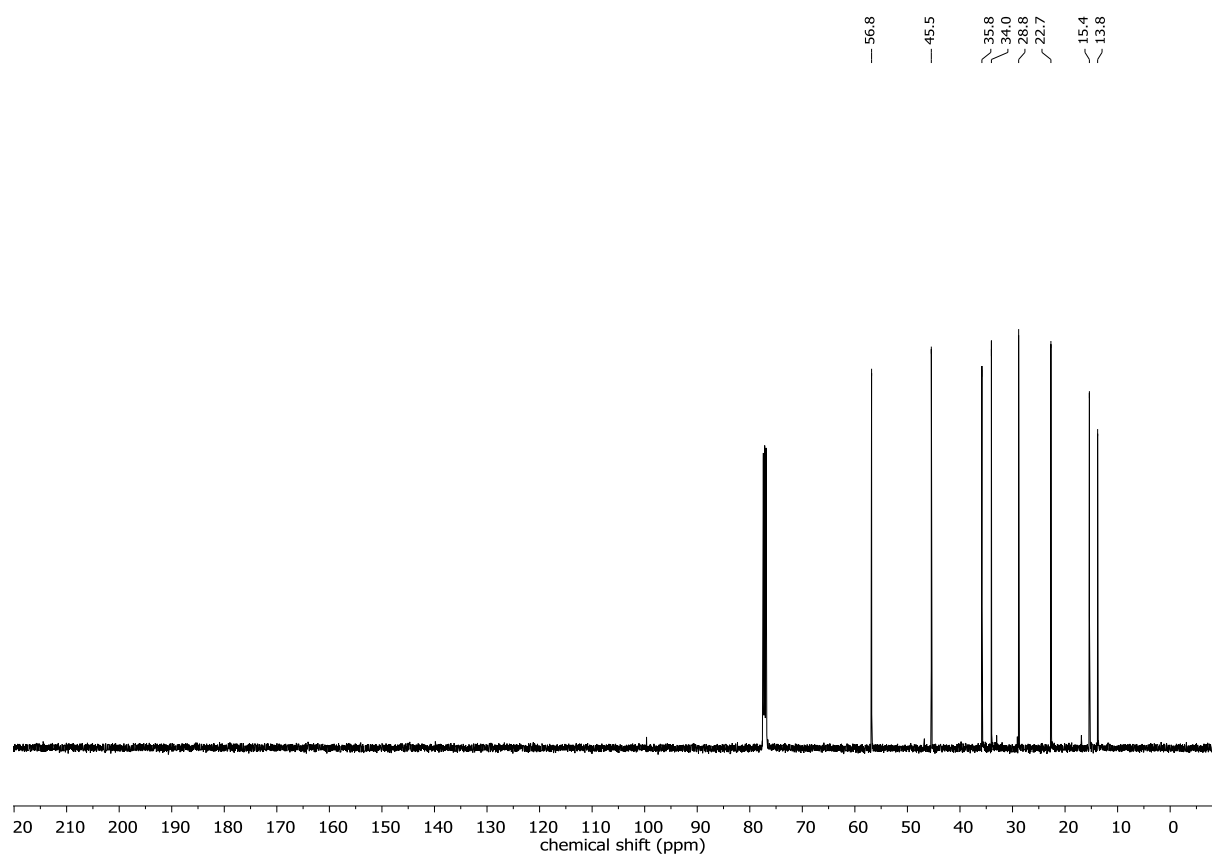
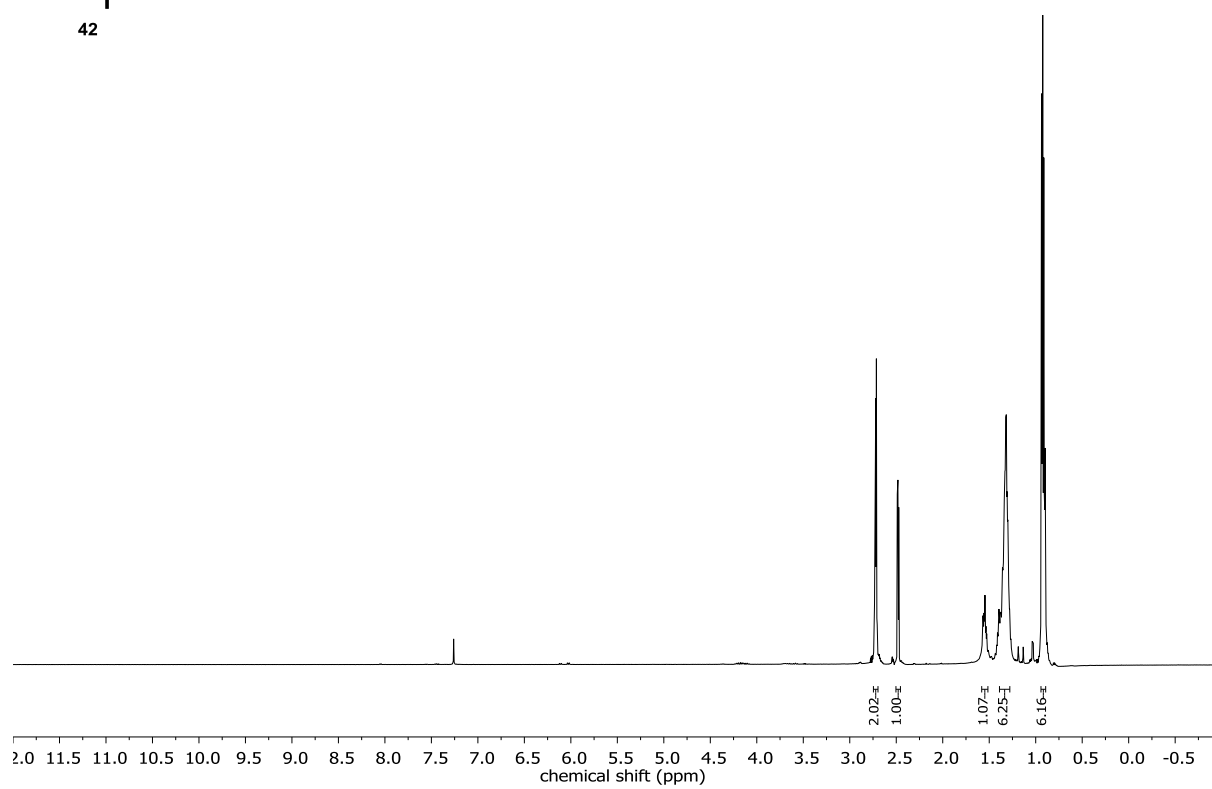
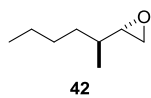
139.3  
138.8  
128.5  
127.7  
127.6  
— 114.3  
— 73.0  
— 68.8  
36.8  
36.4  
31.4  
29.6  
— 19.6

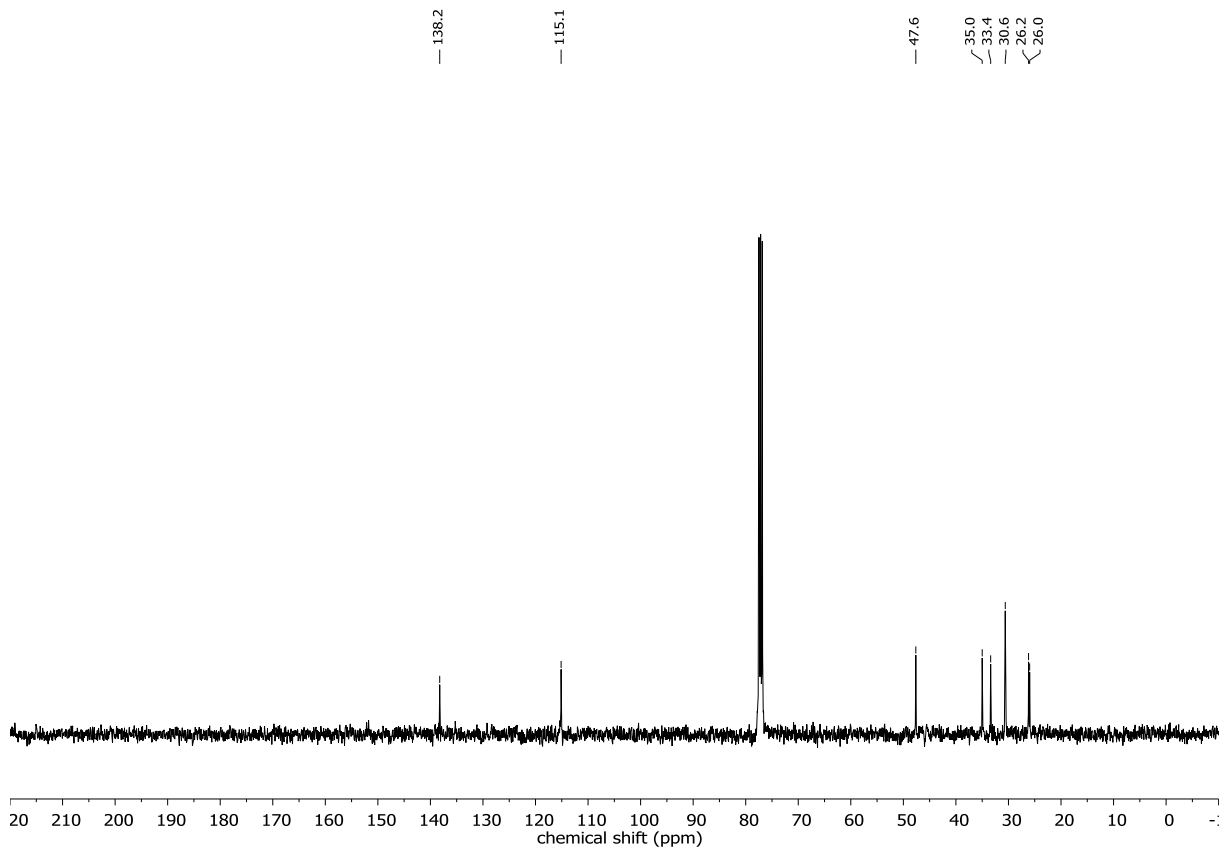
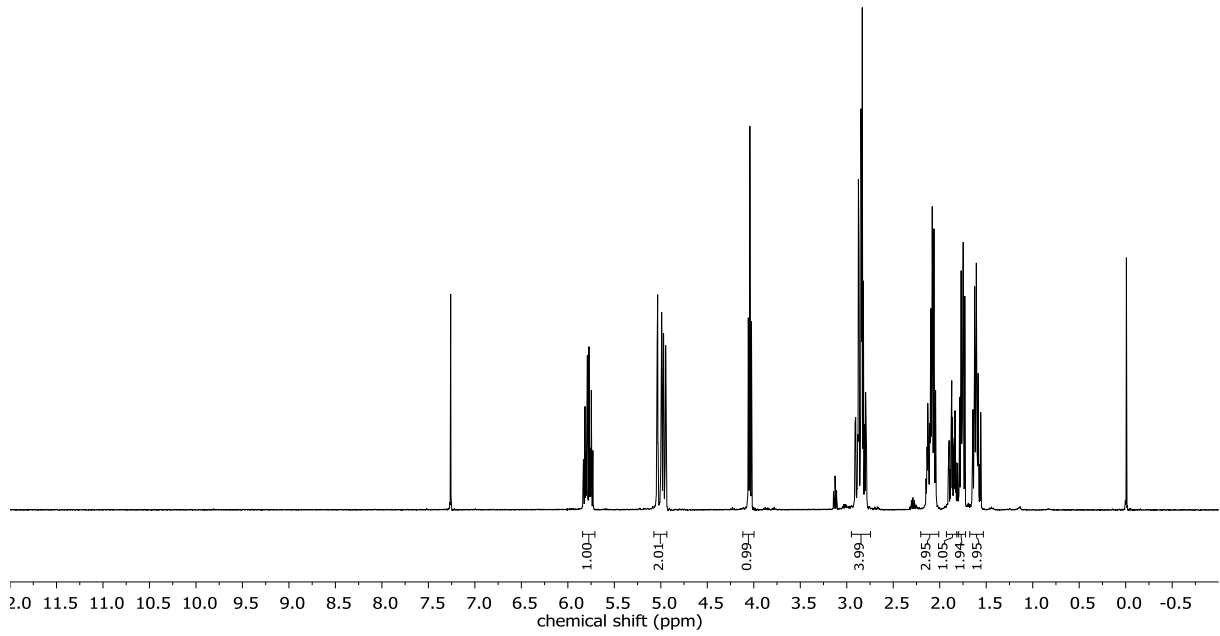
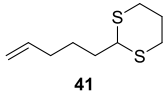




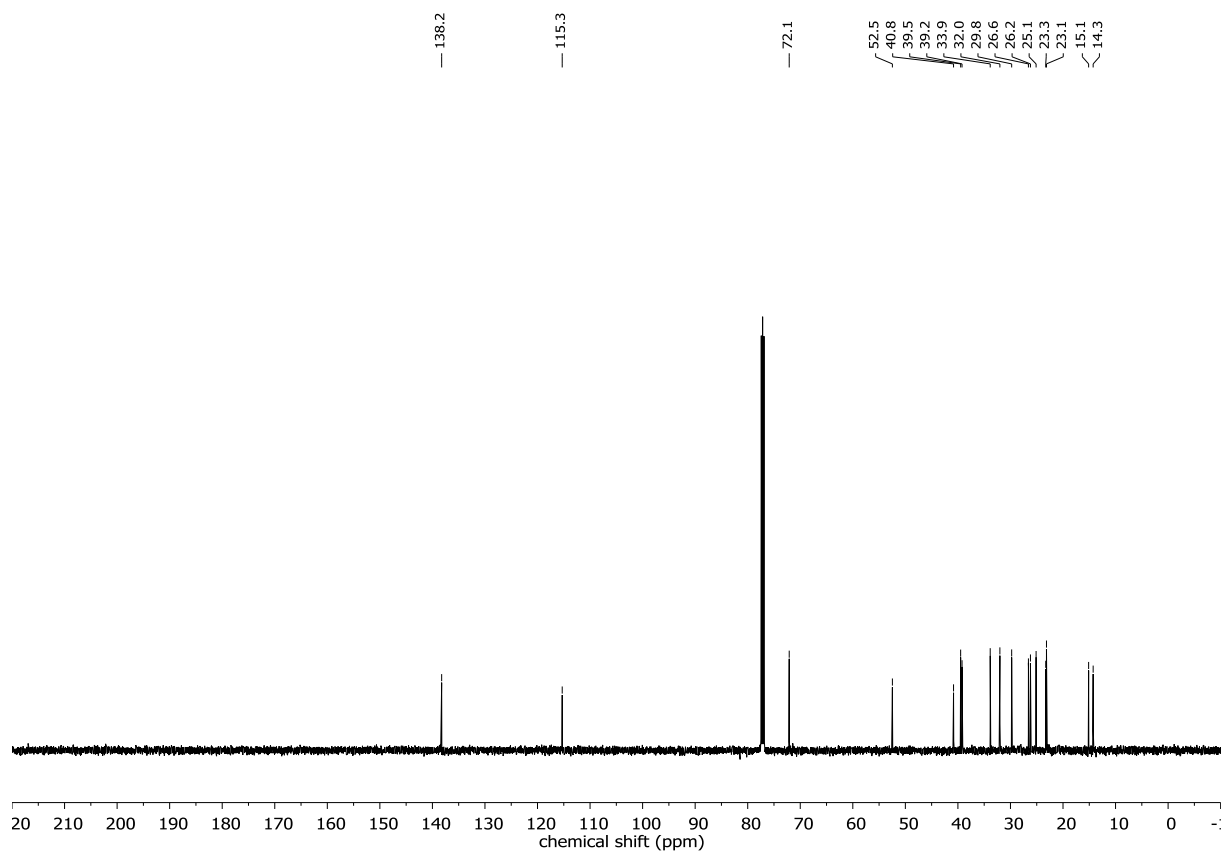
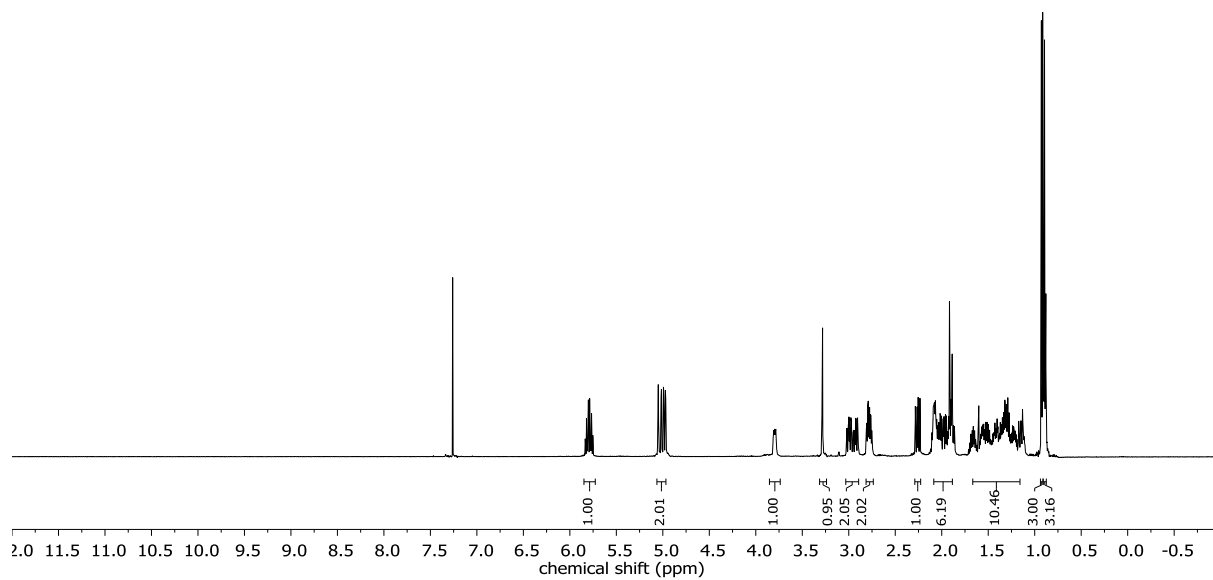
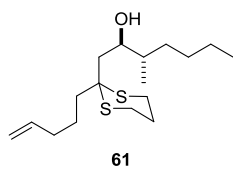


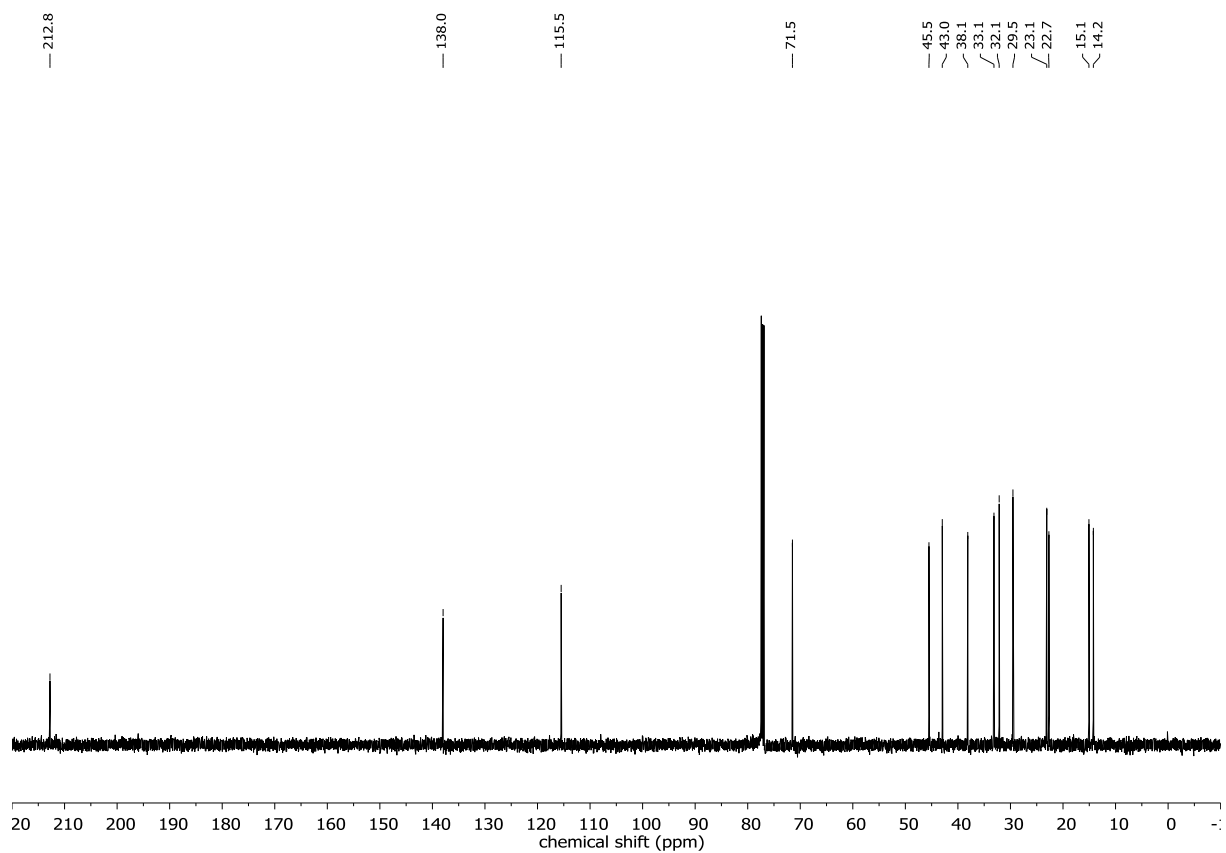
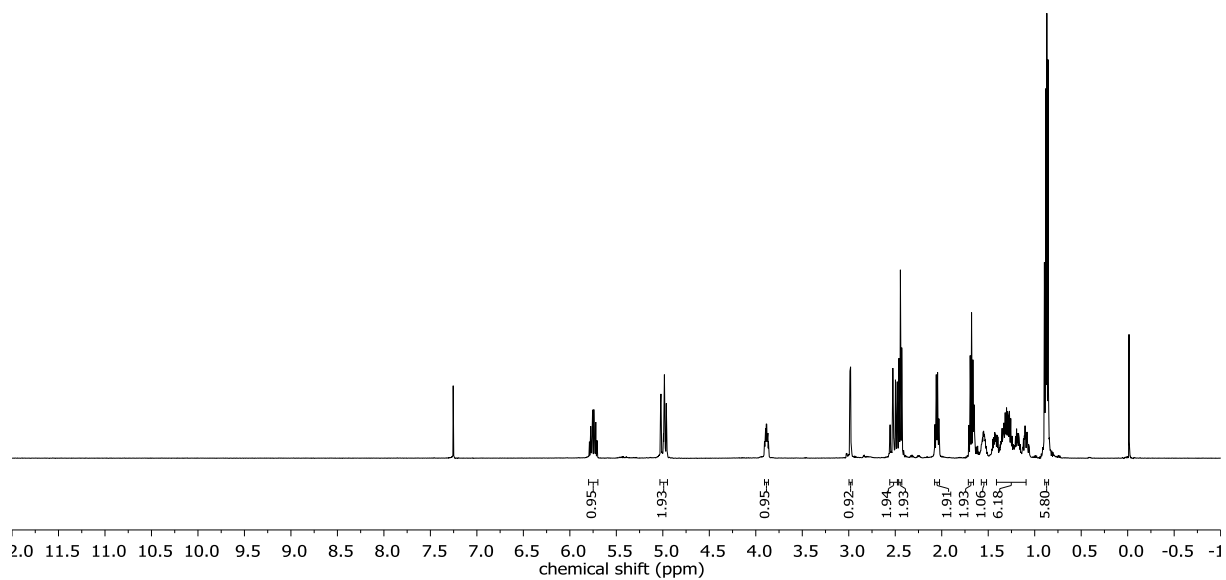
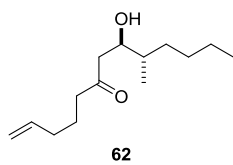


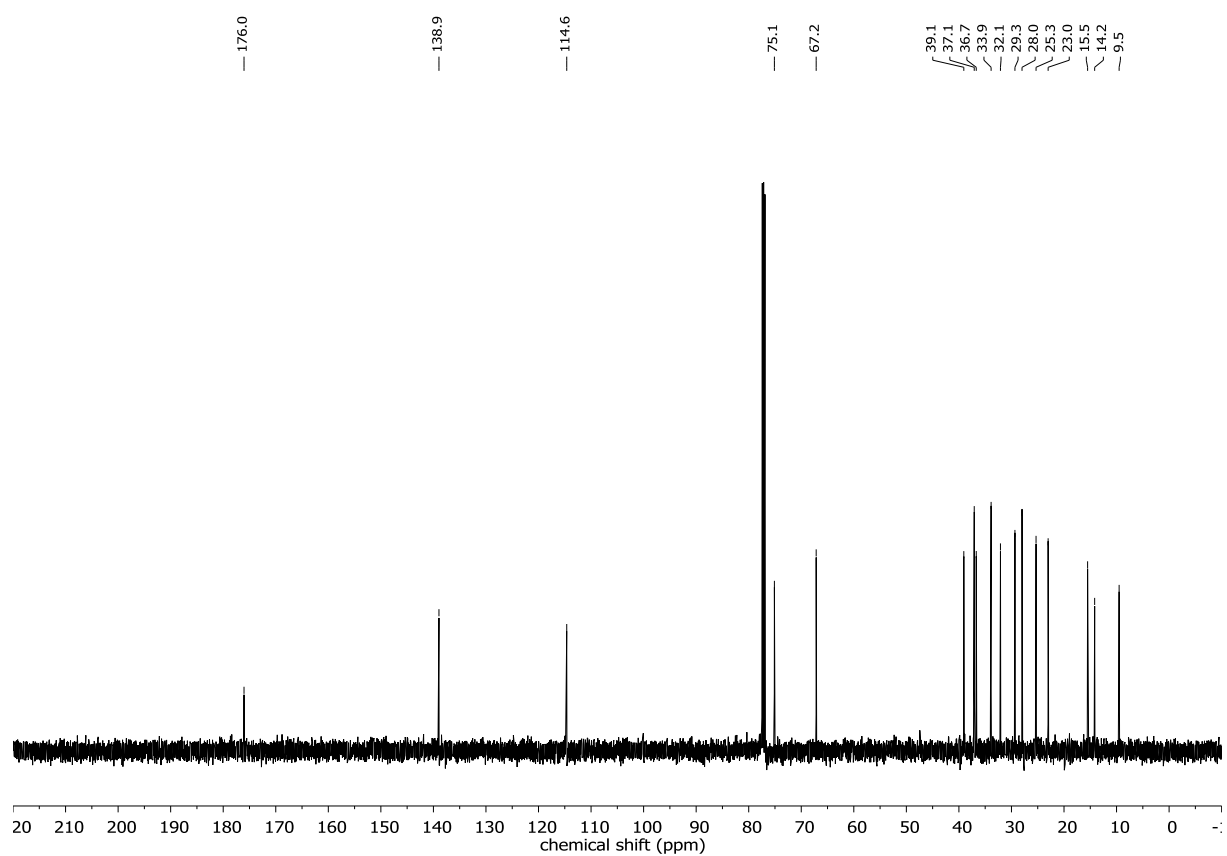
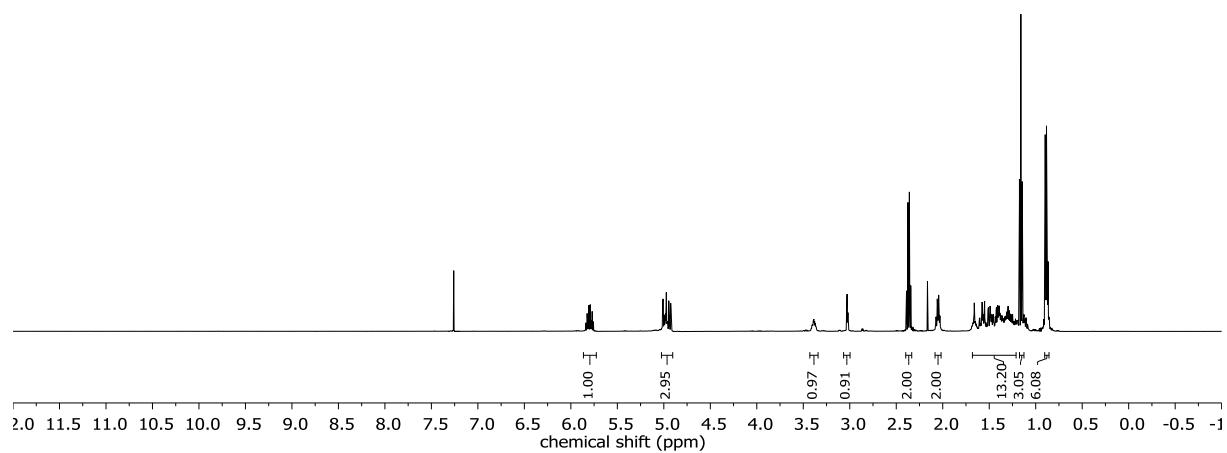
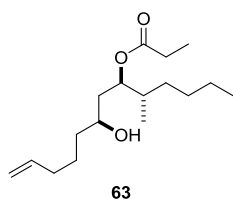


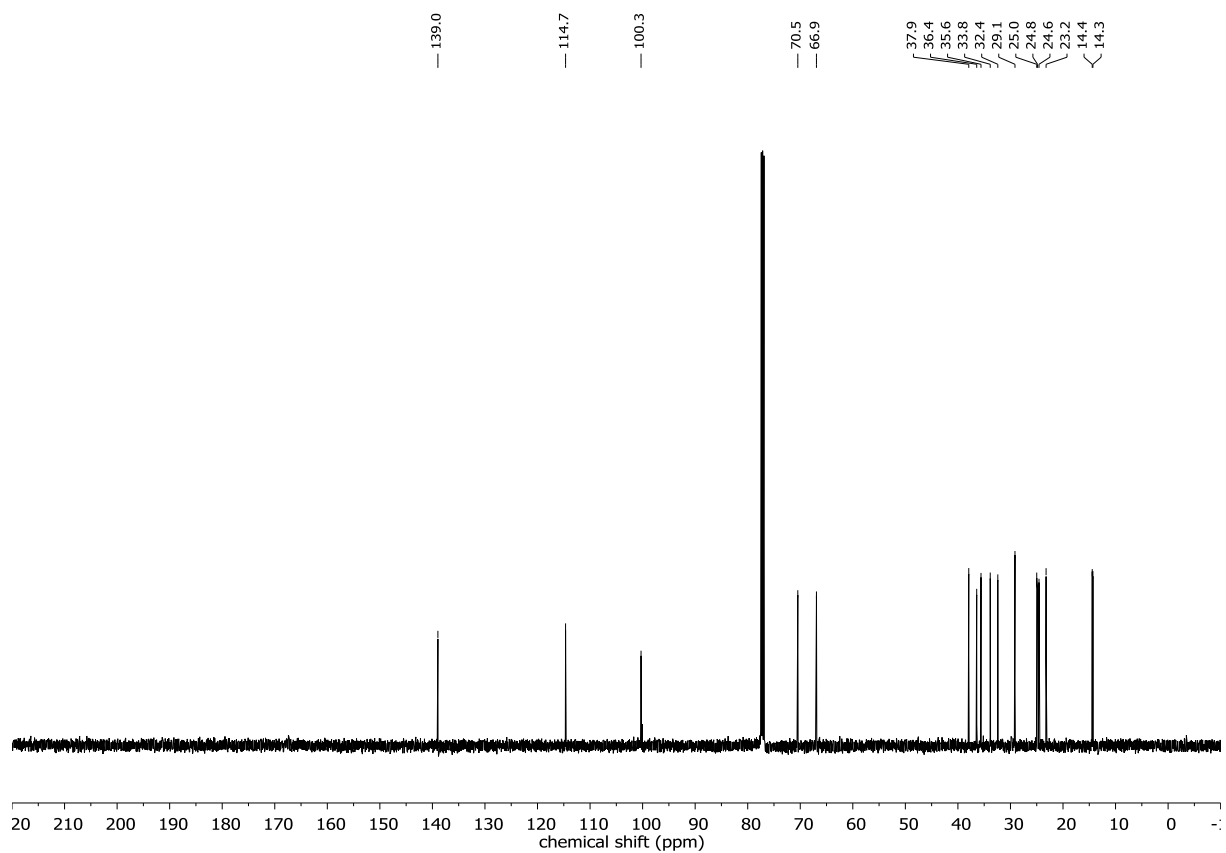
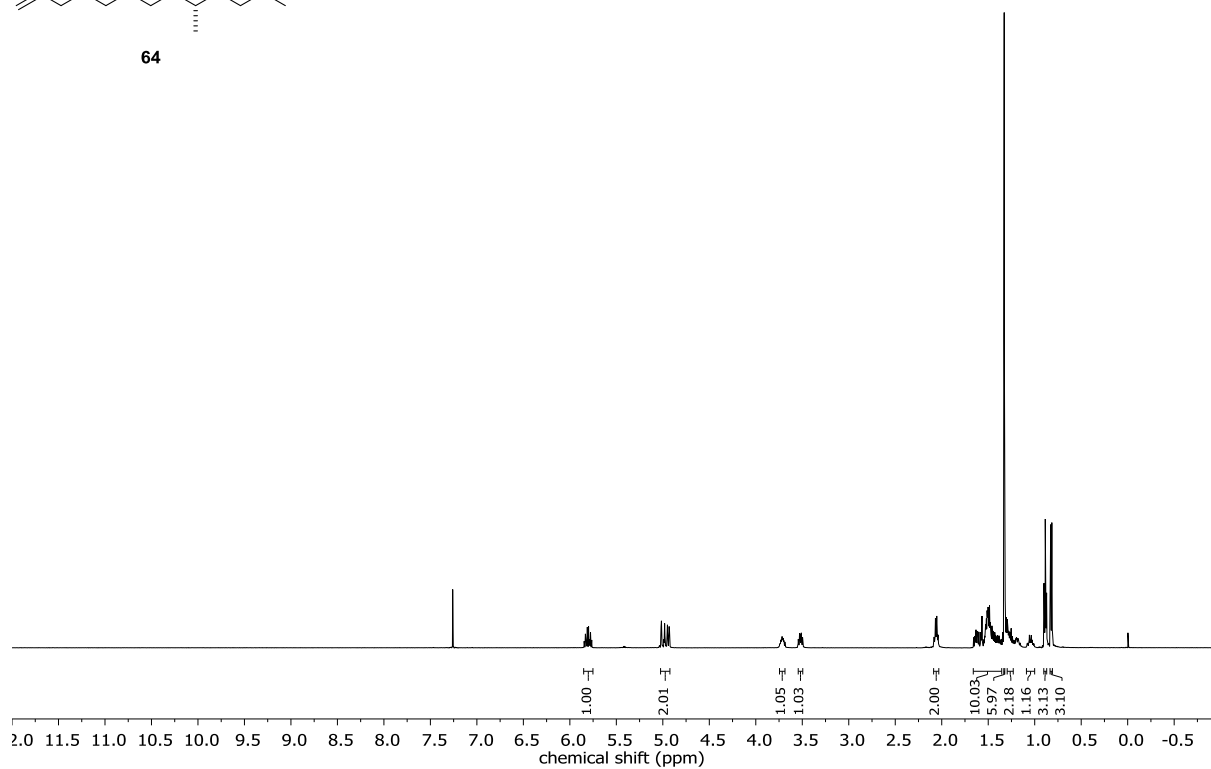
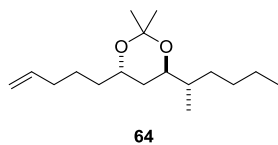


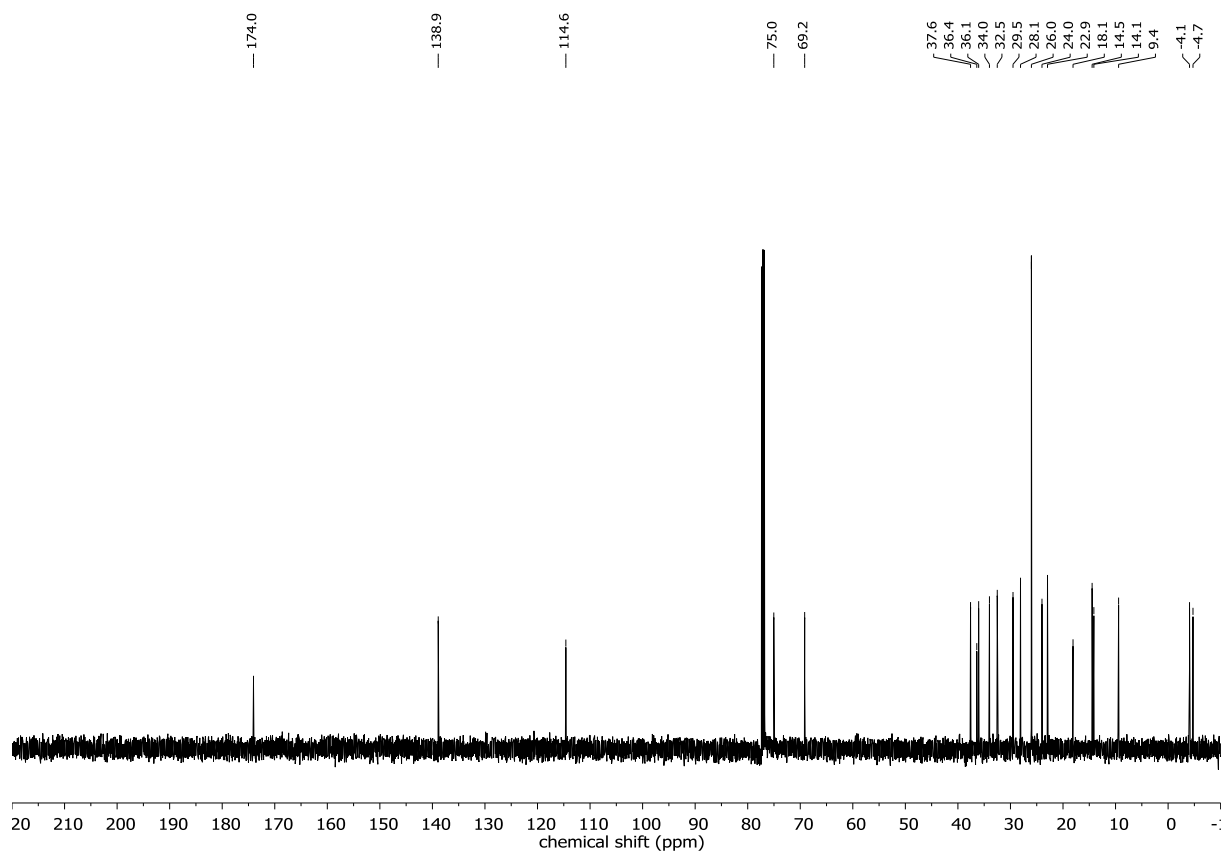
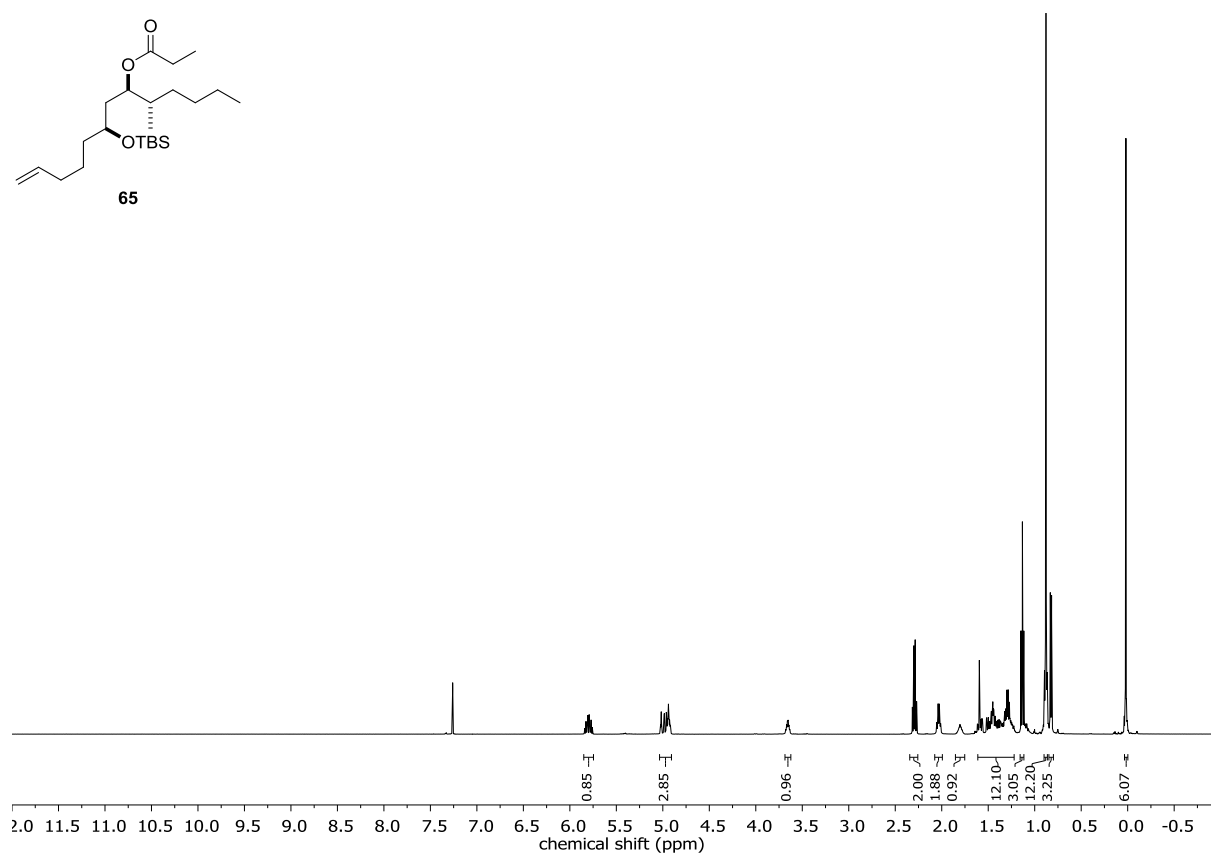
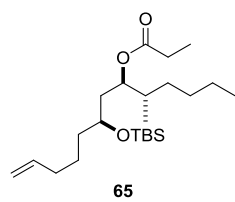


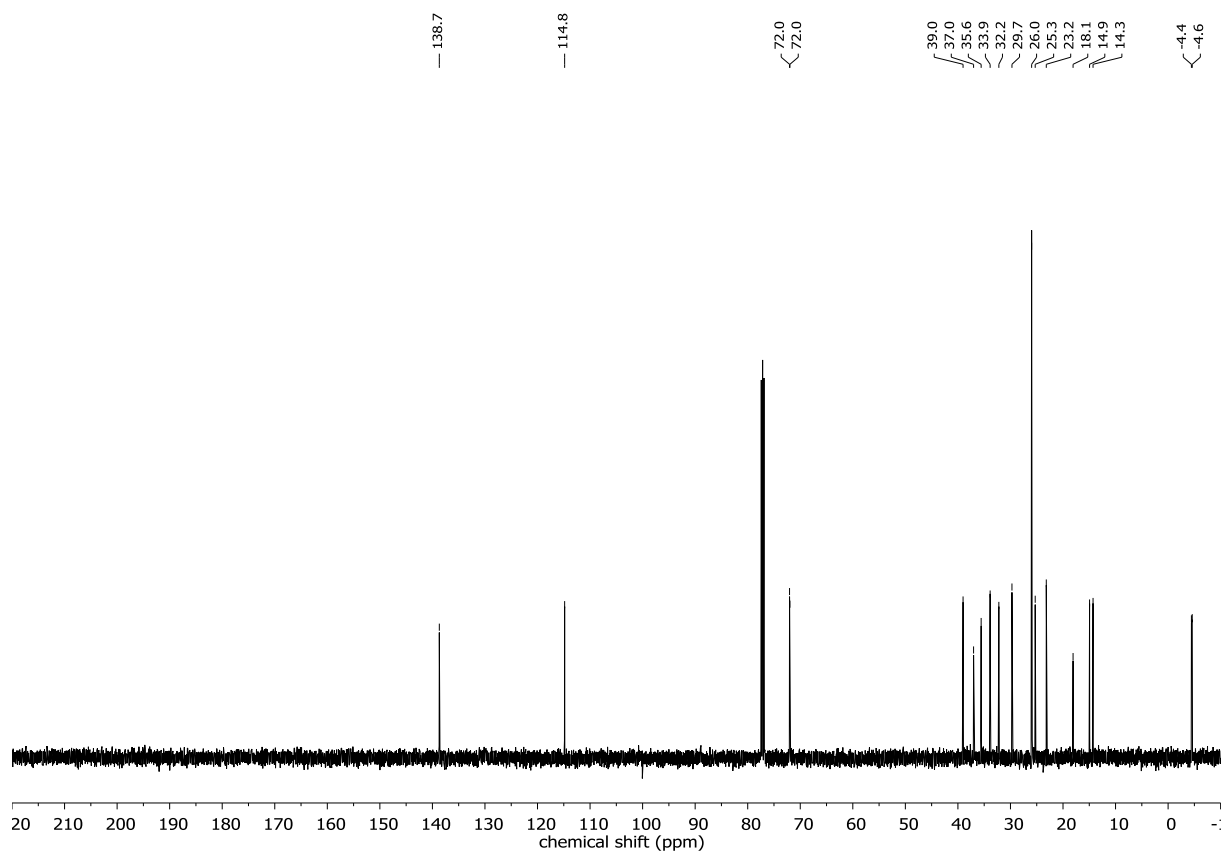
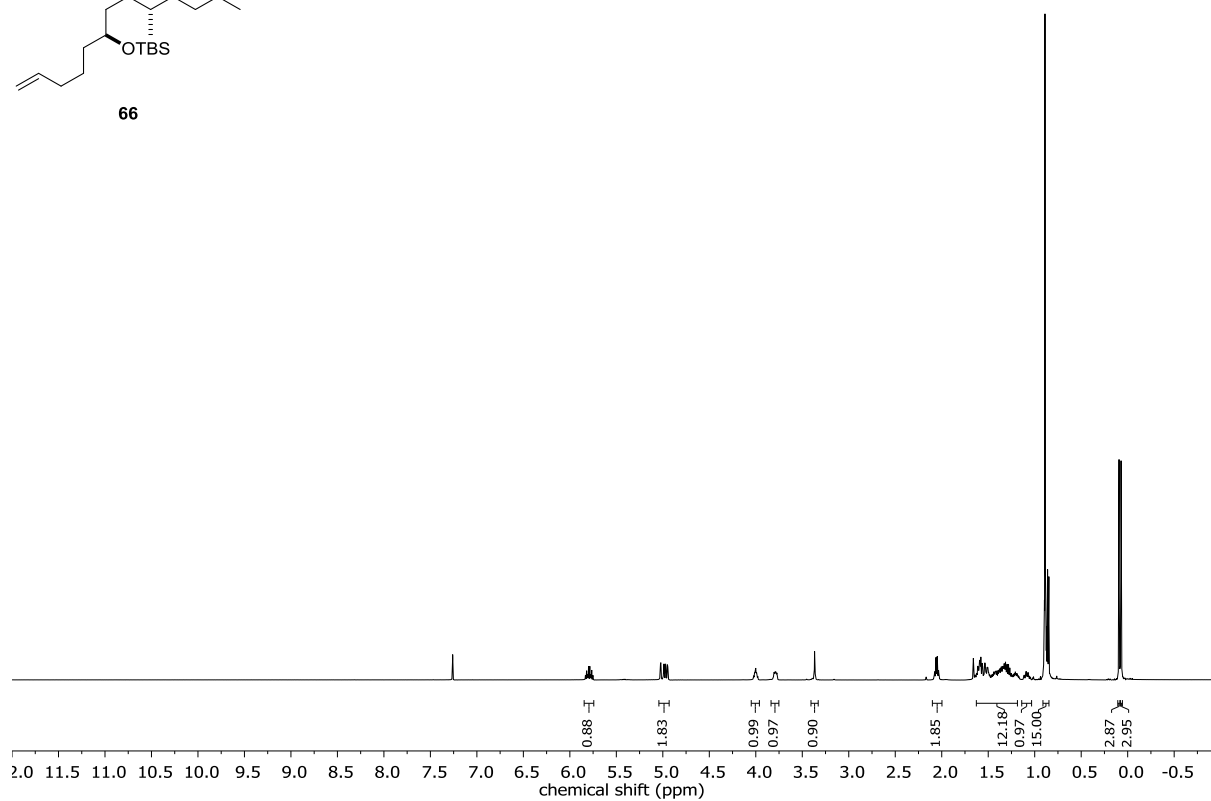
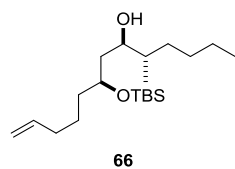


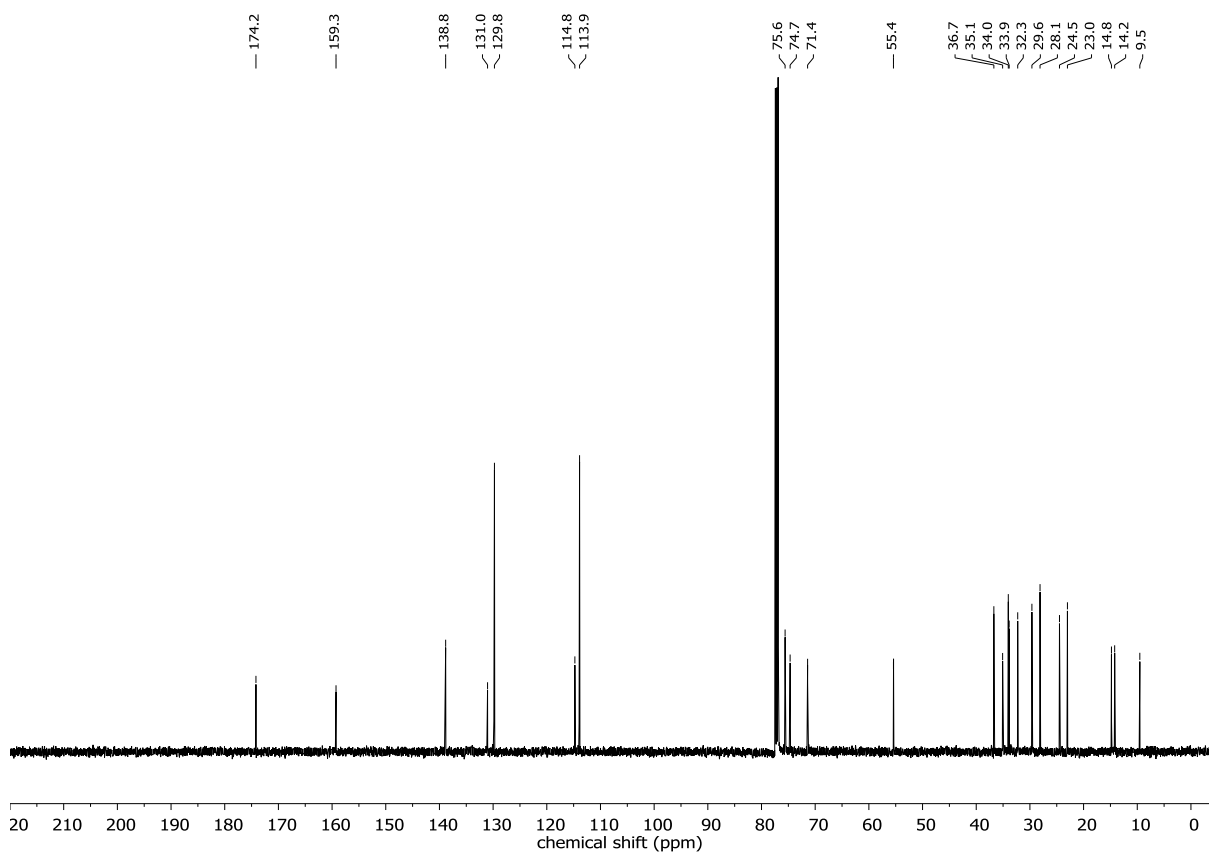
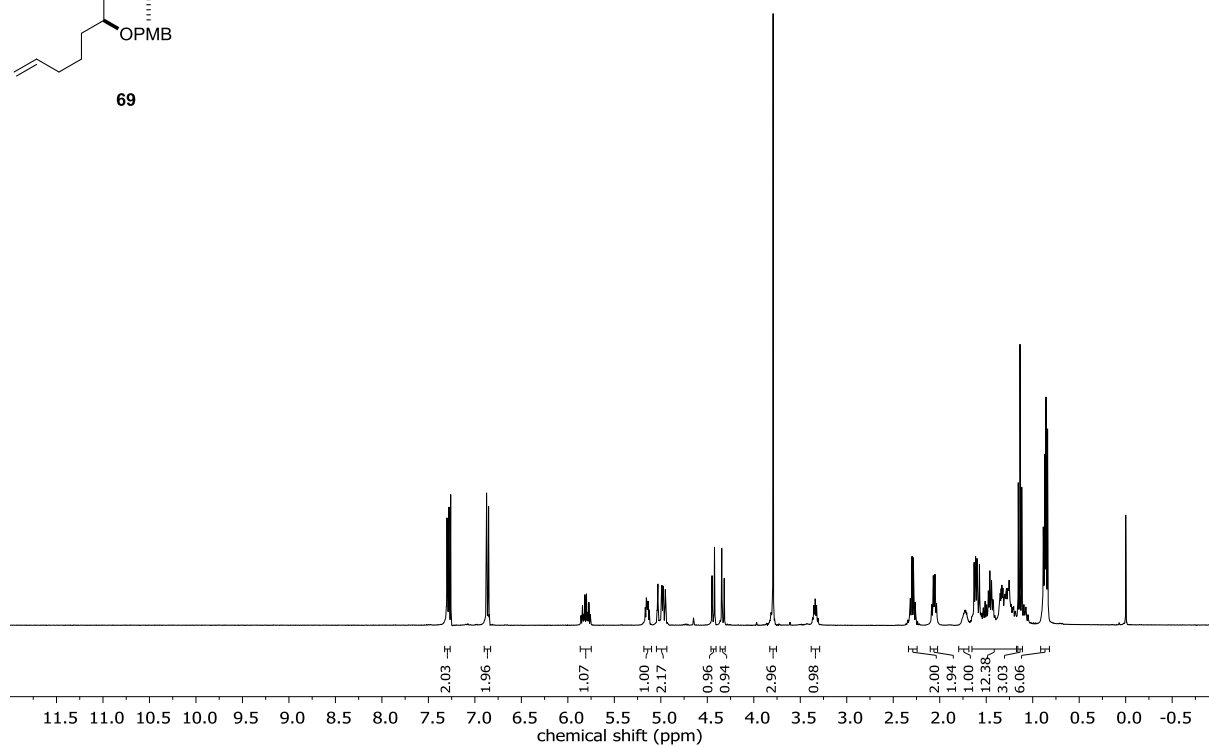
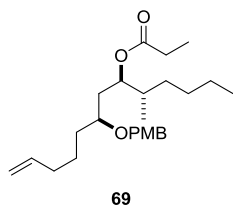


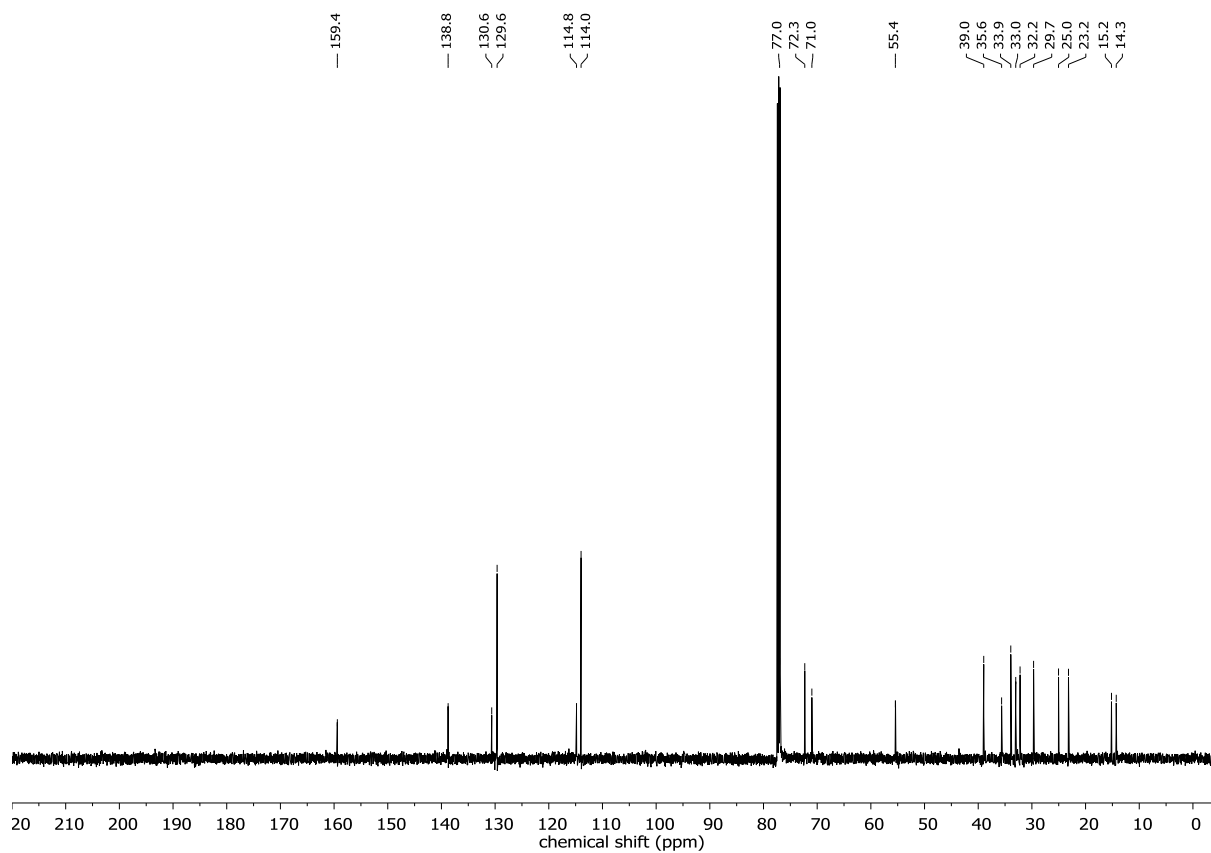
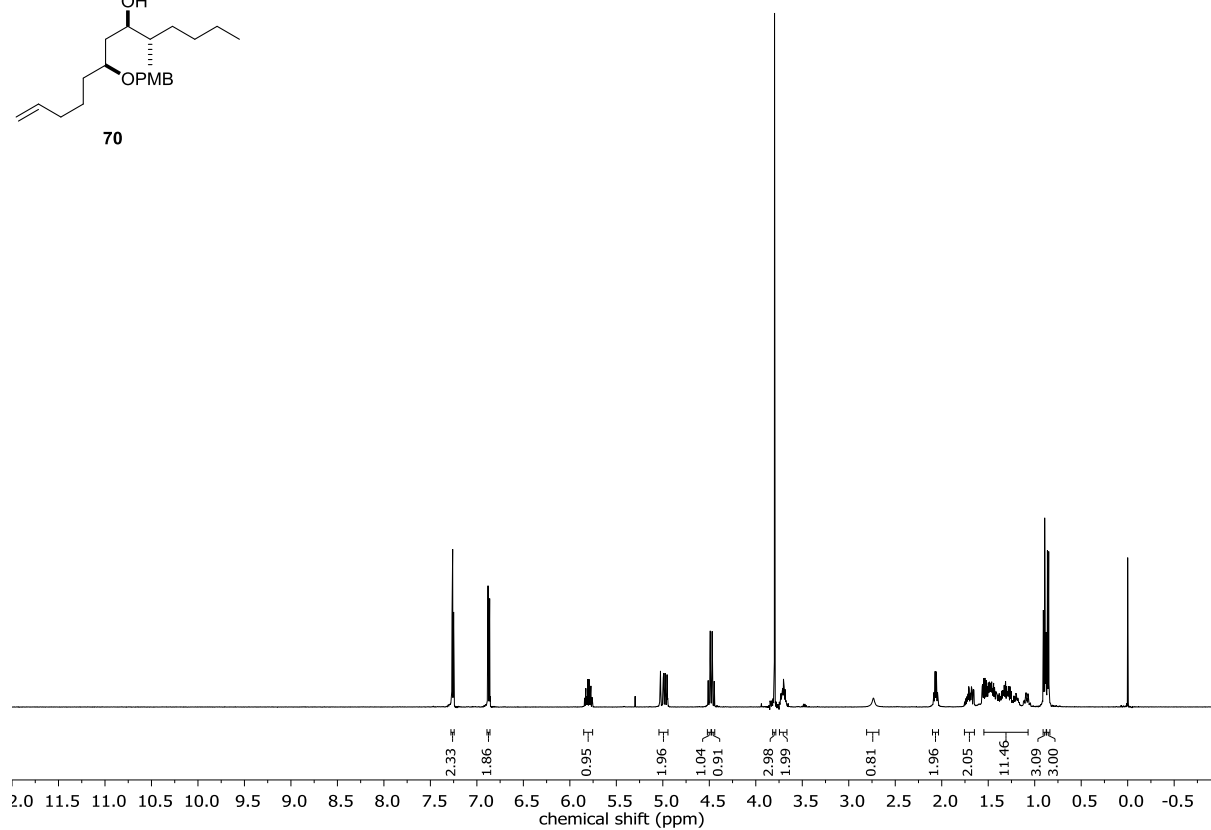
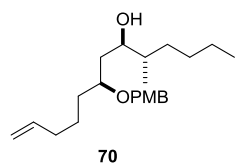




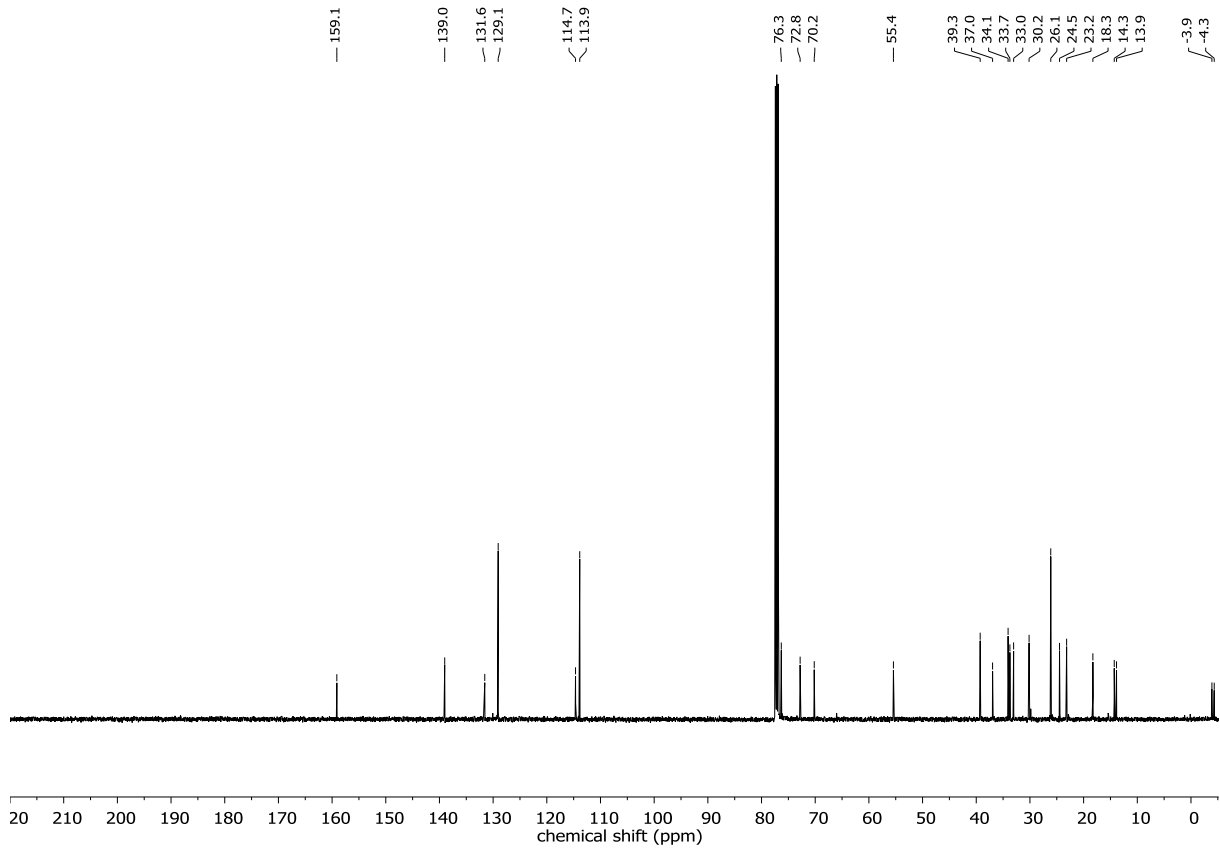
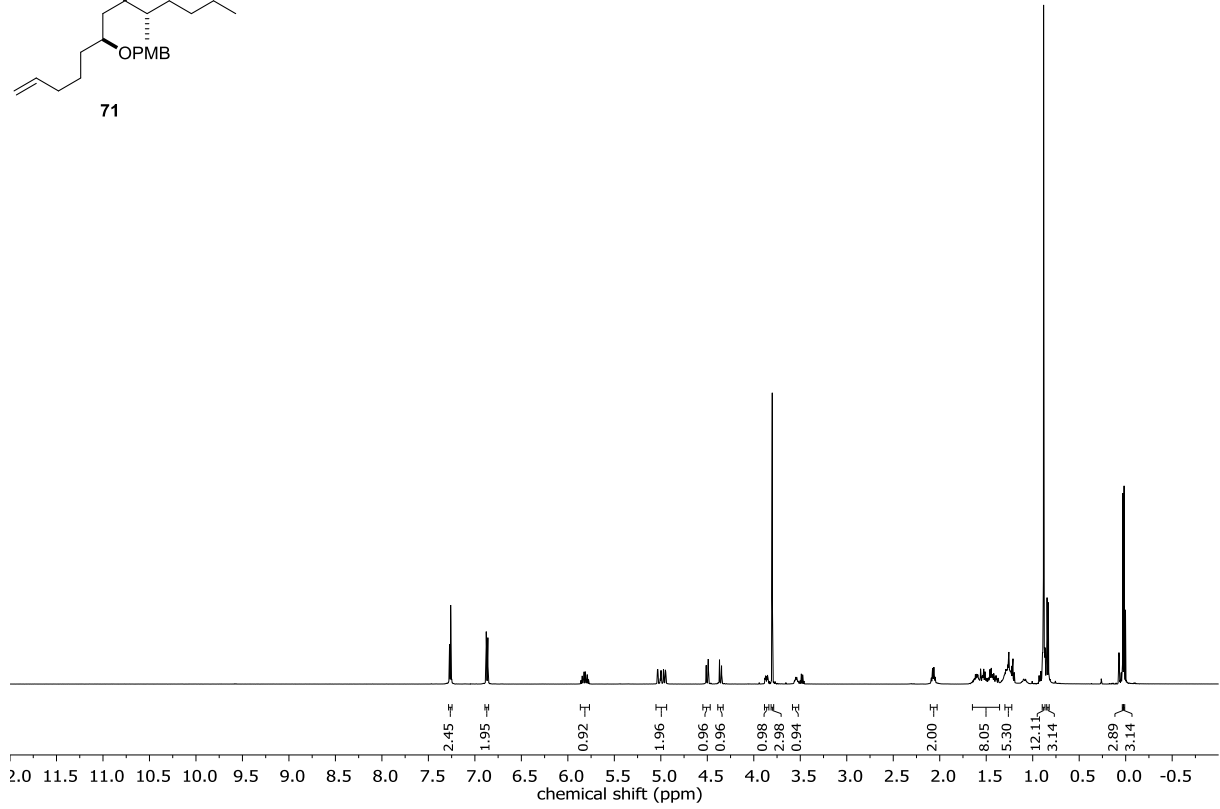
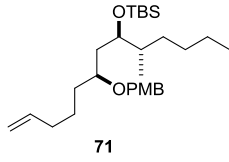


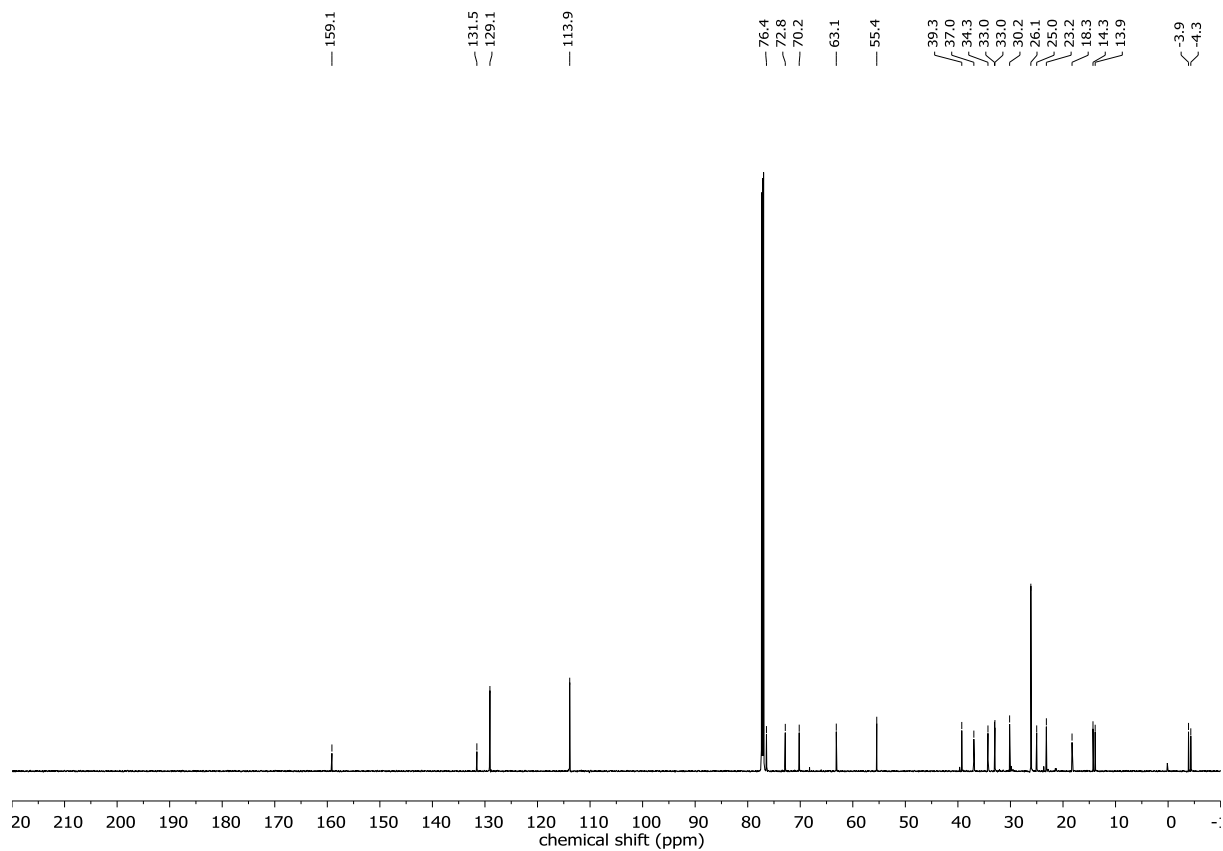
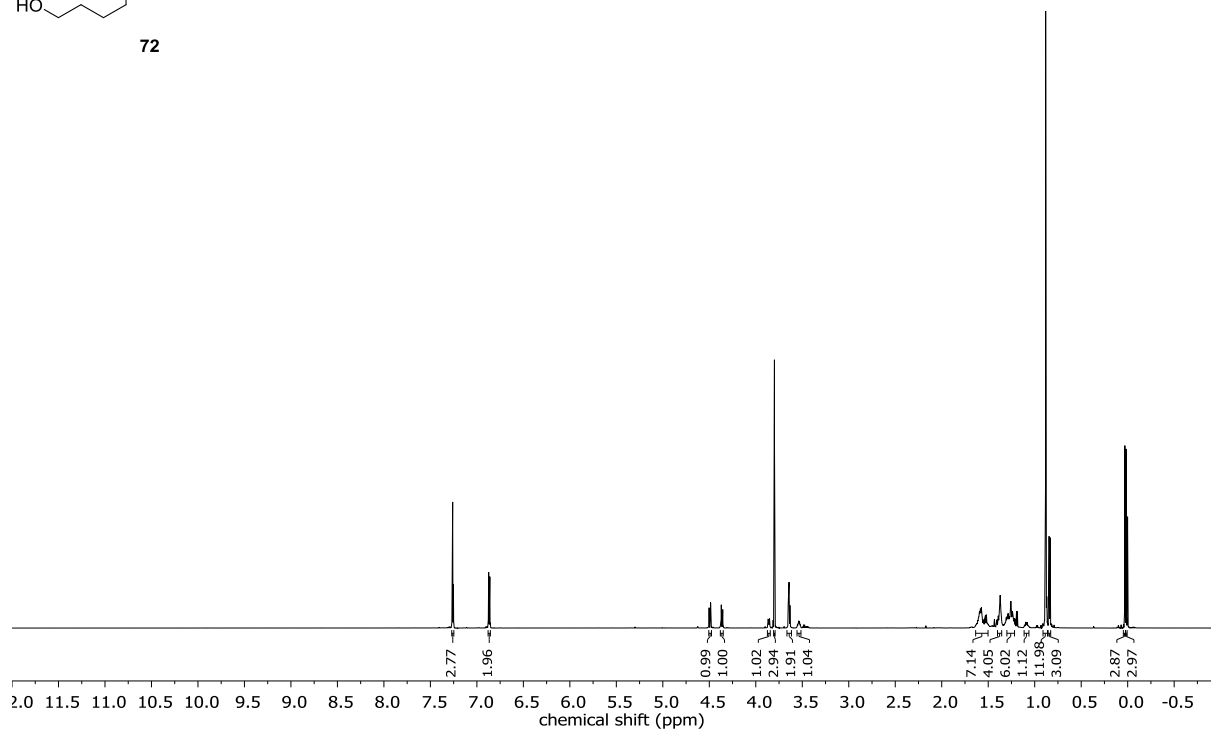
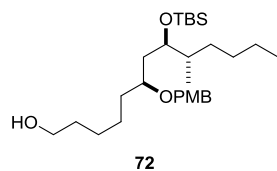


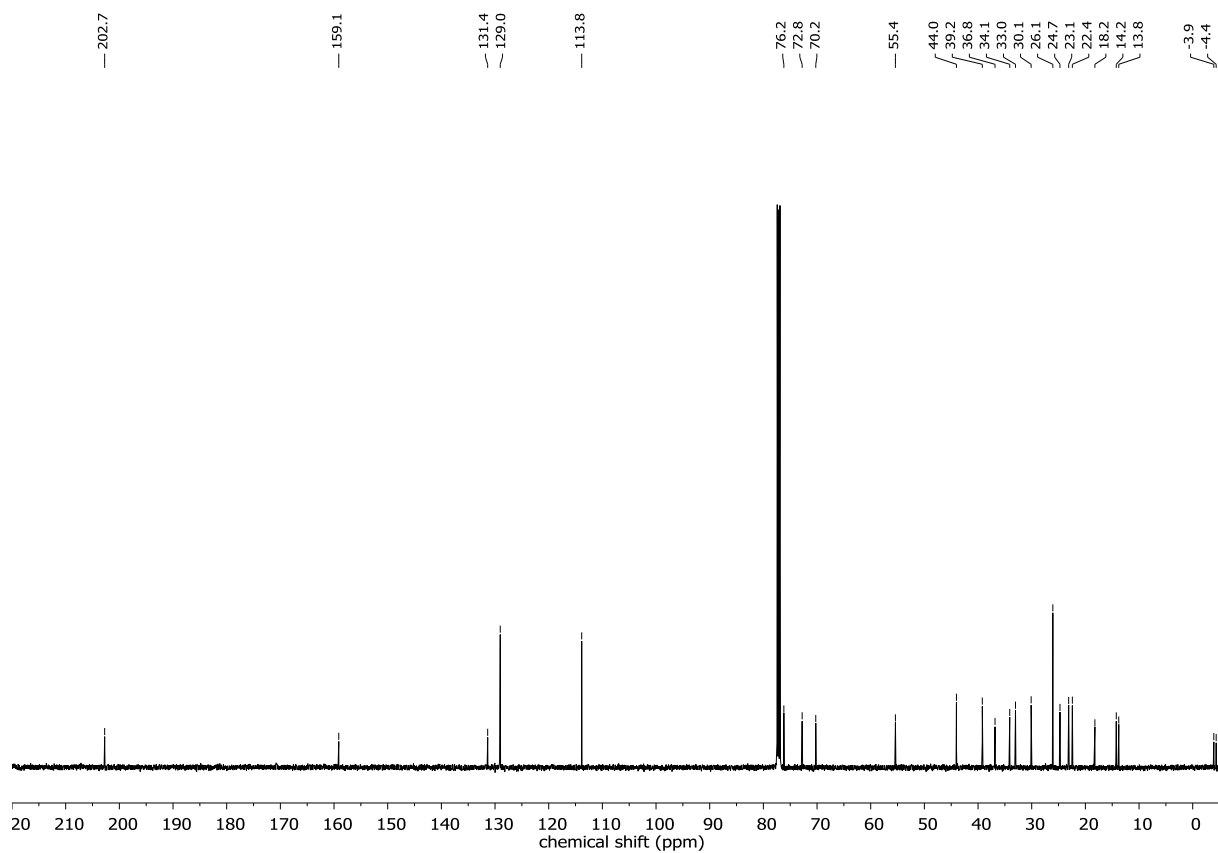
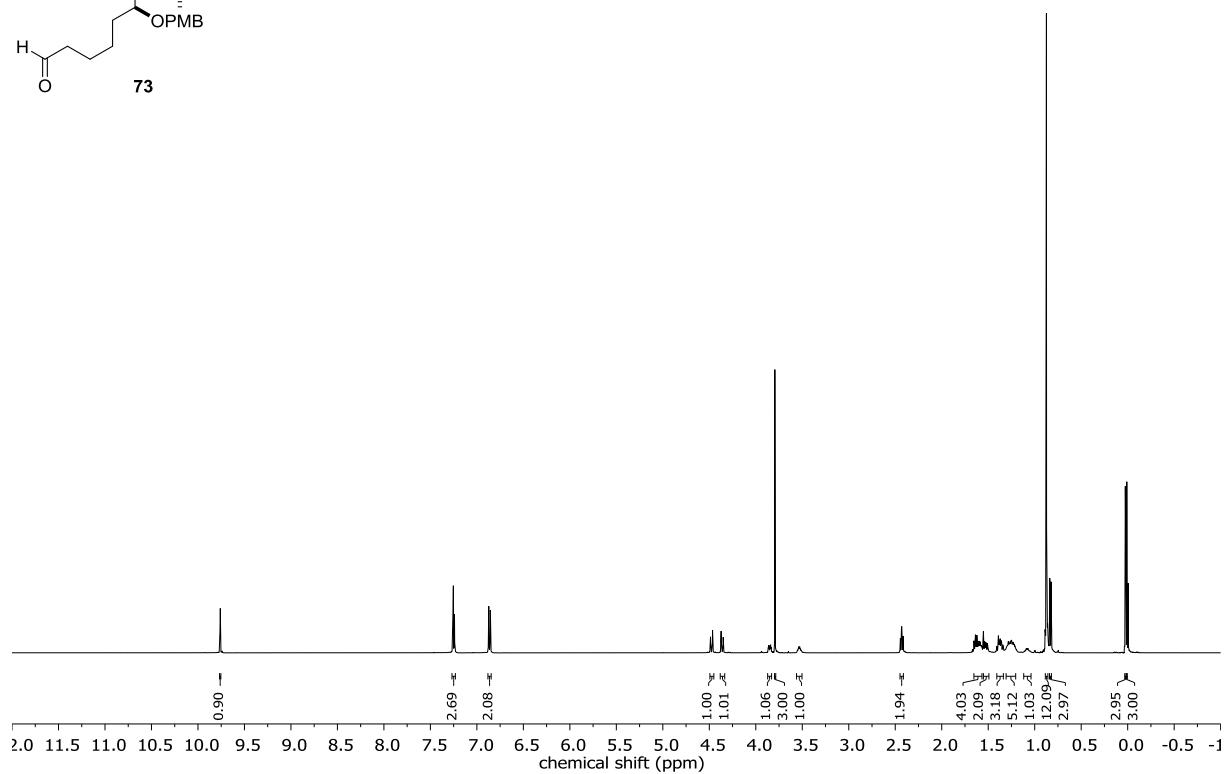
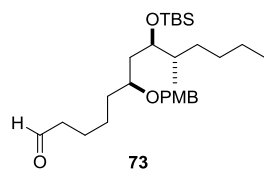


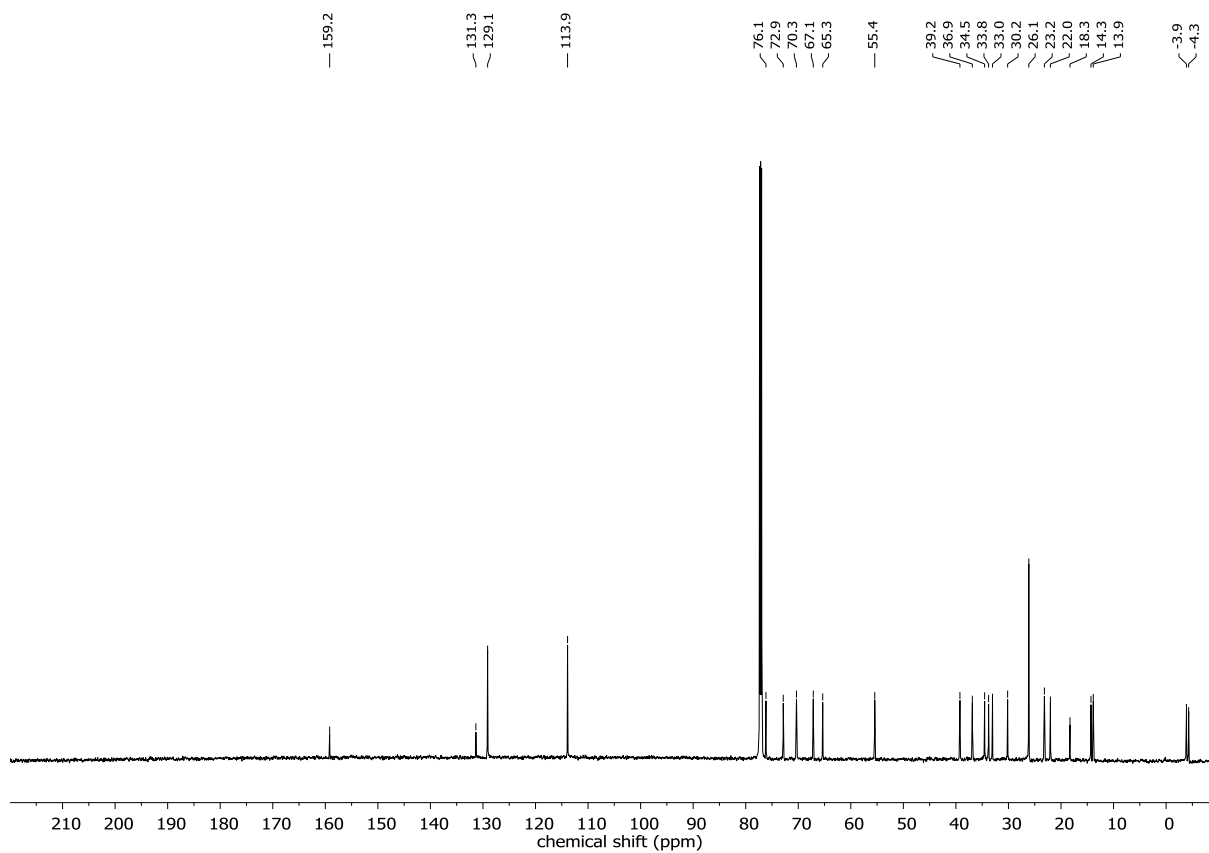
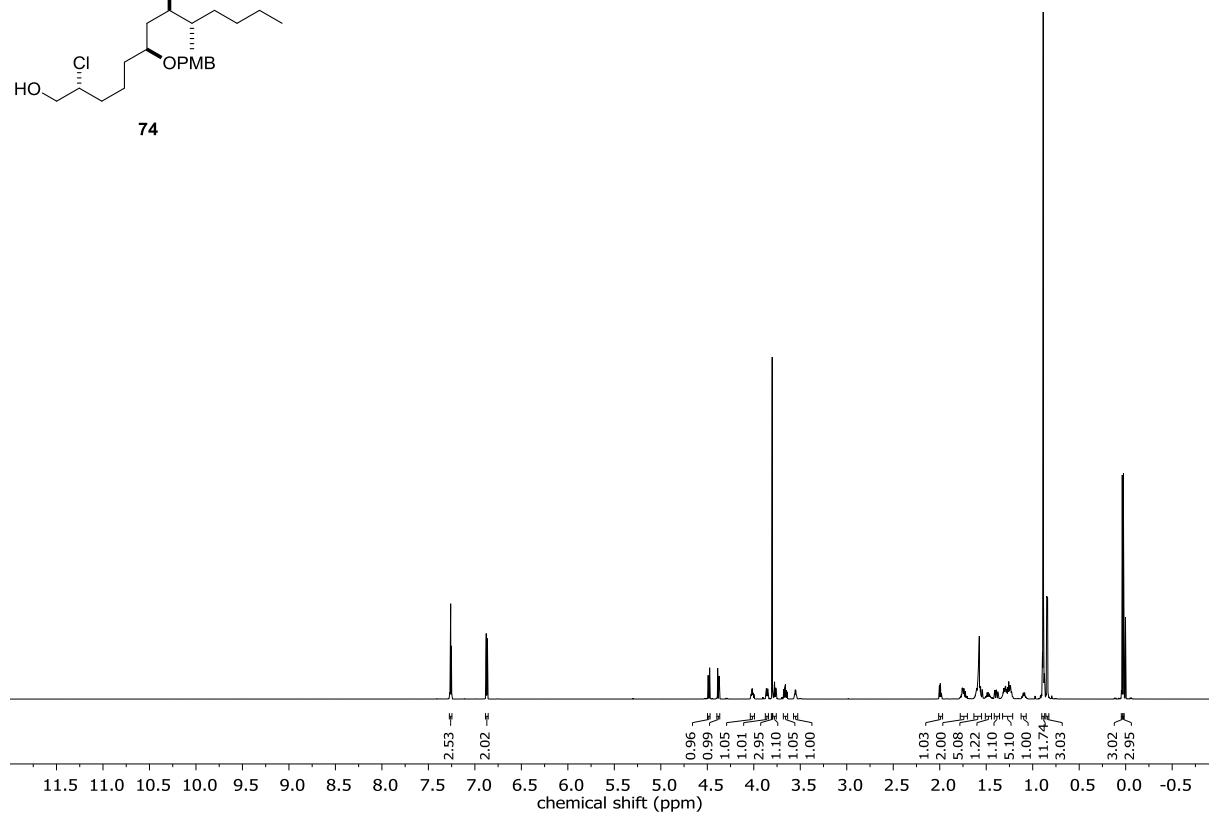
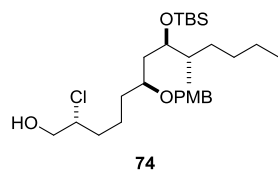


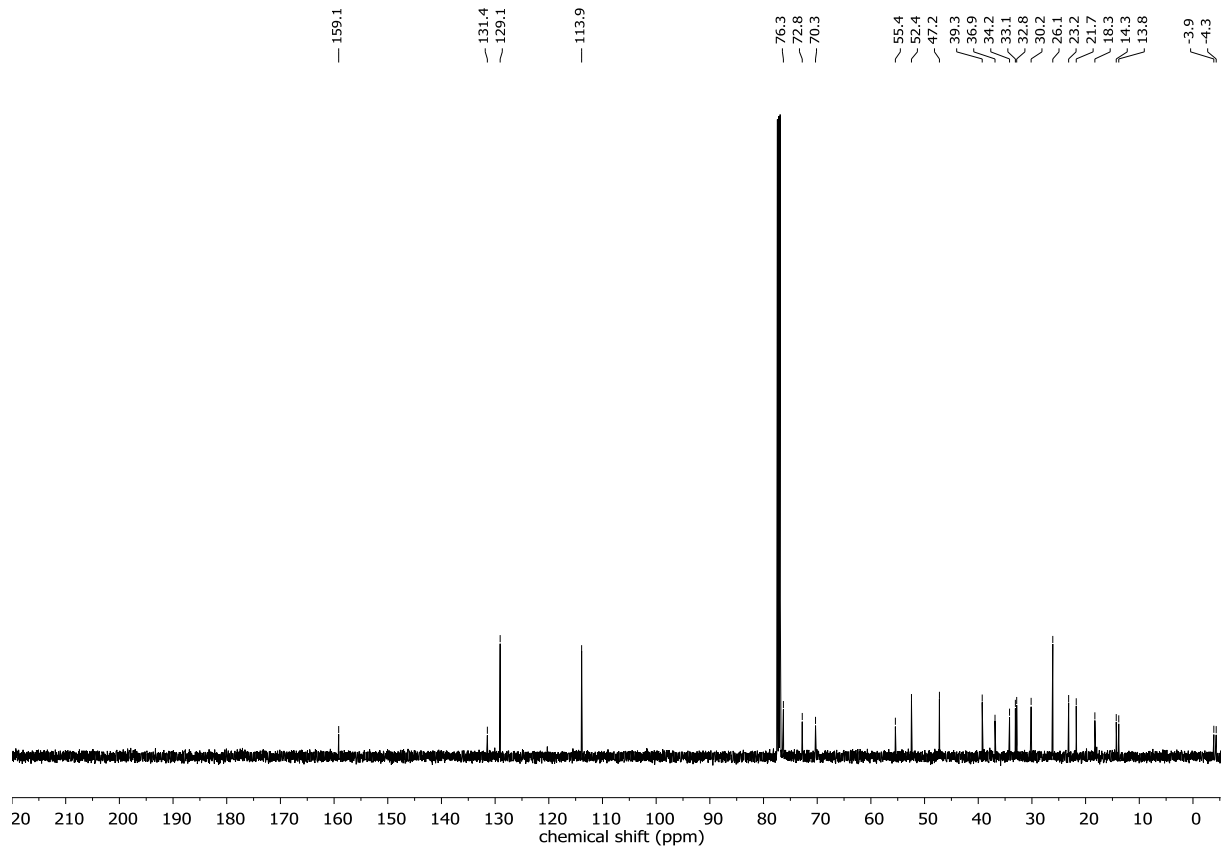
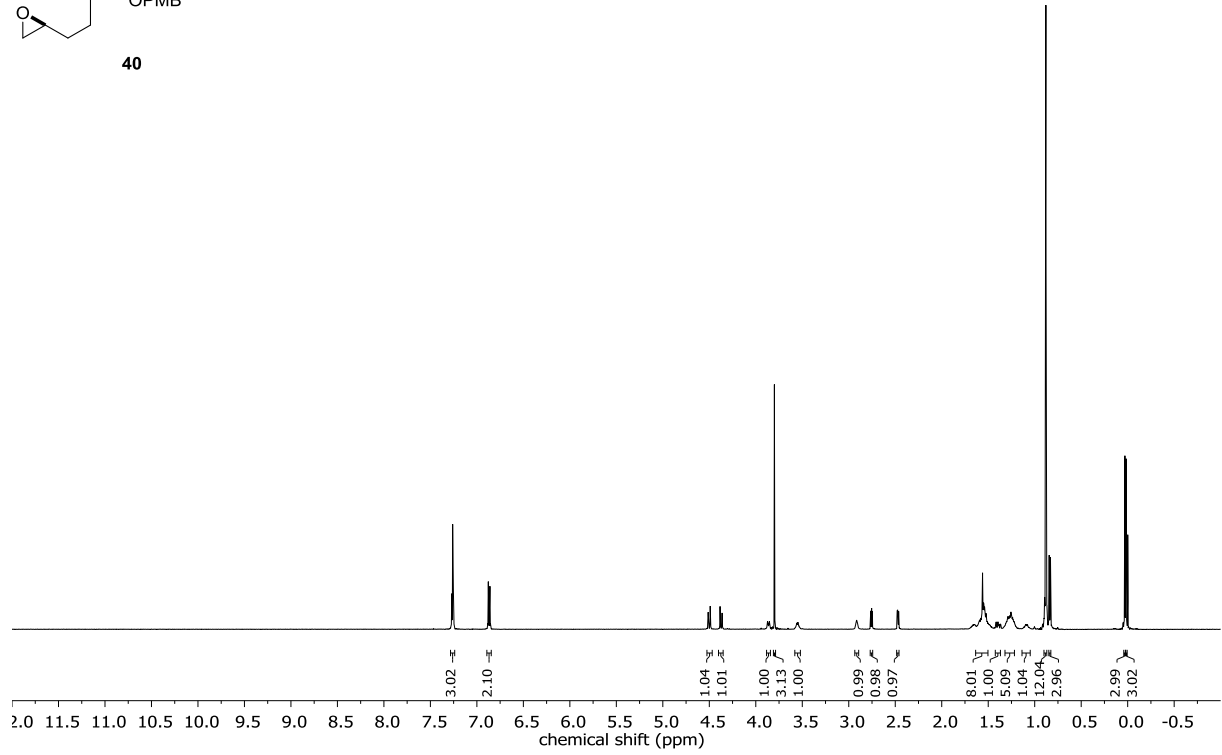
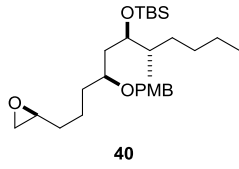


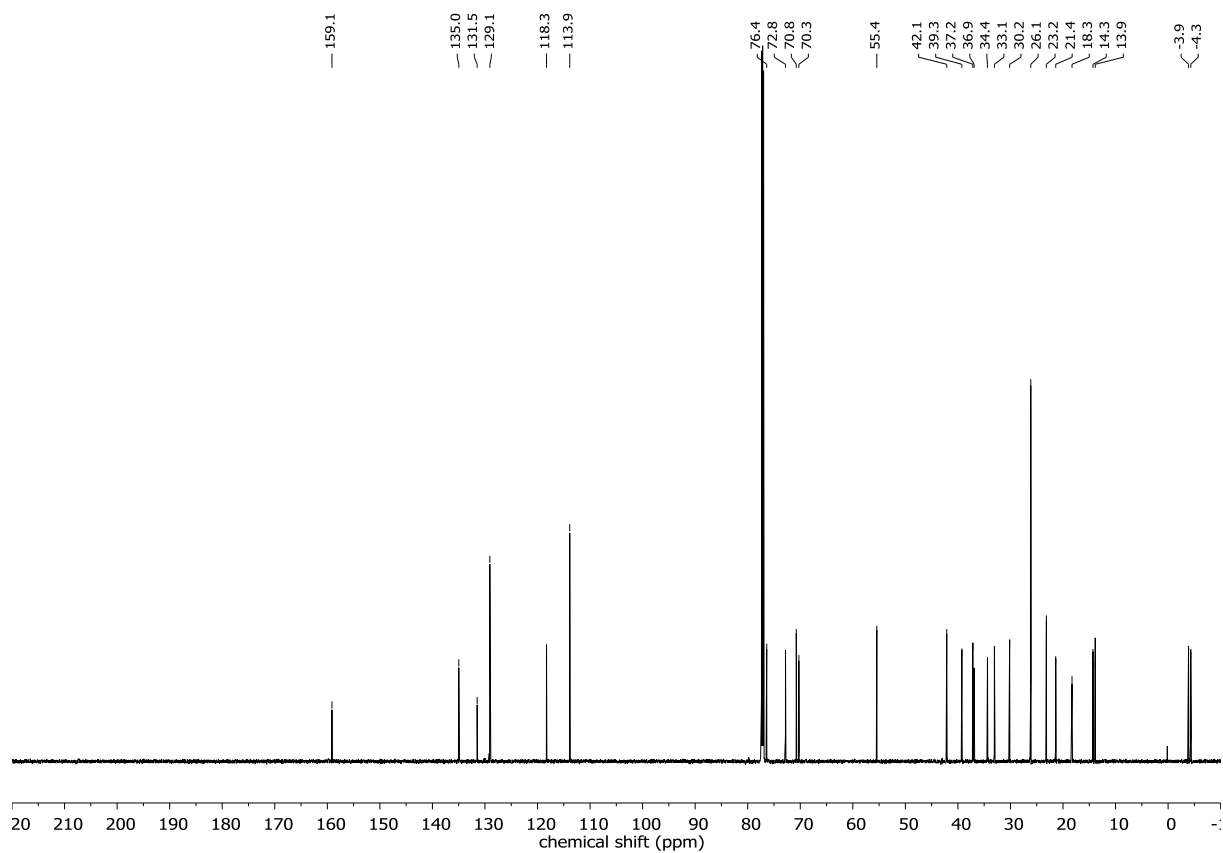
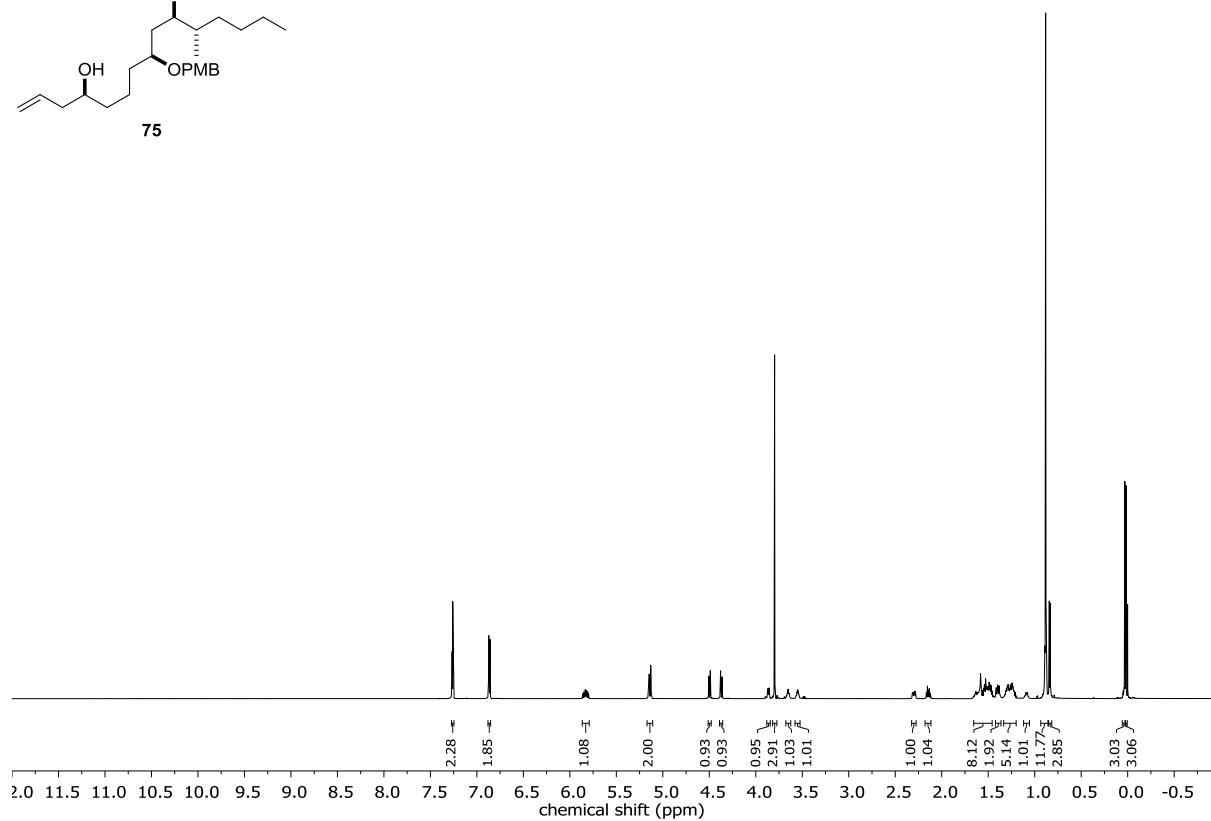
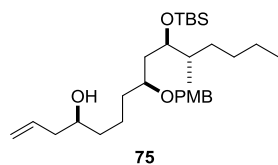


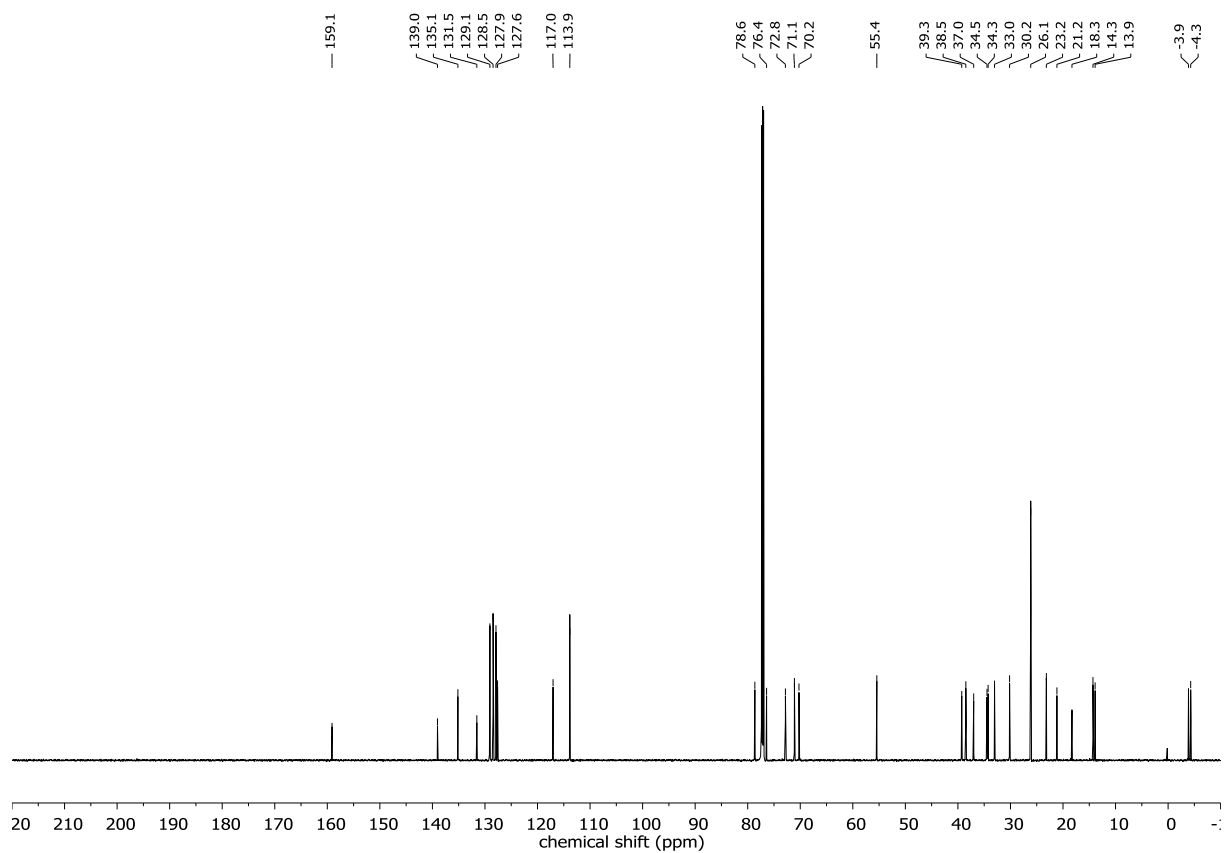
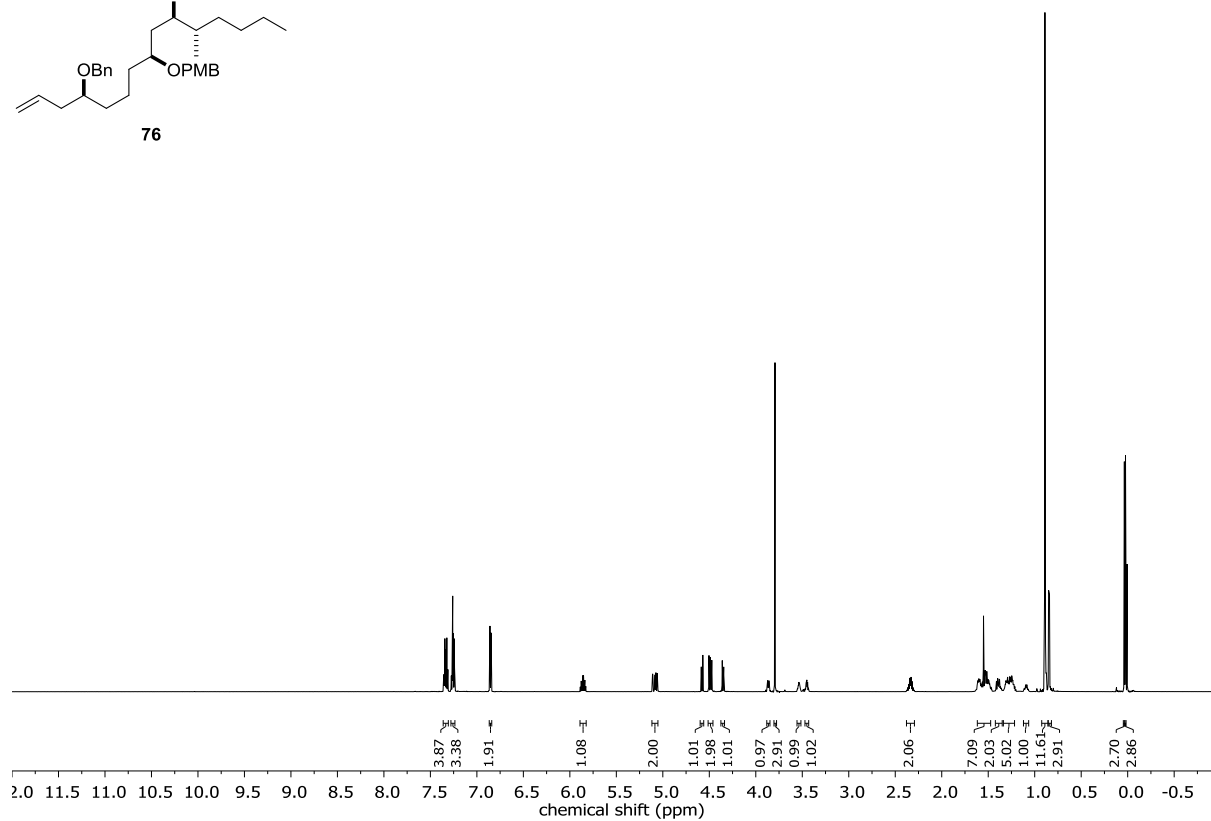
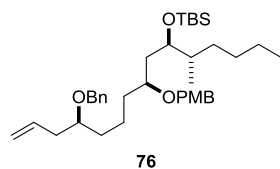


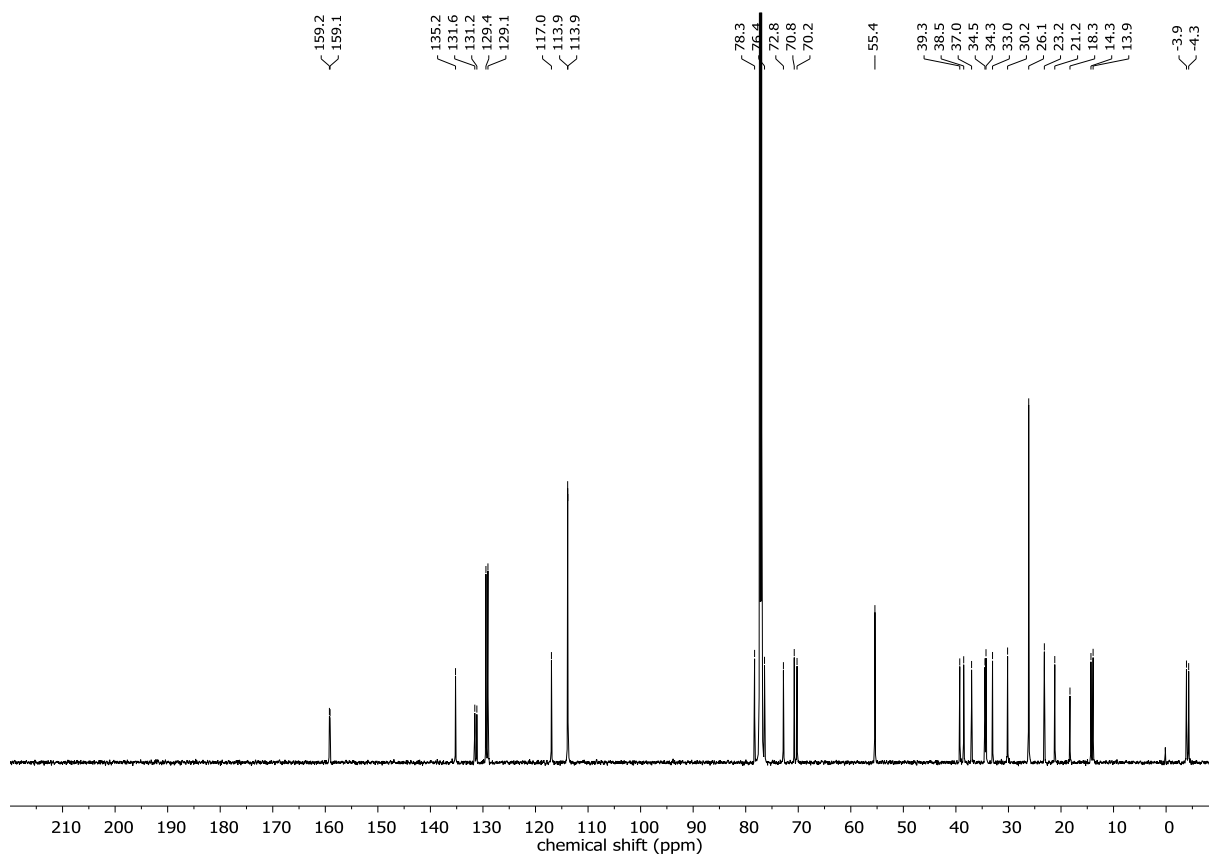
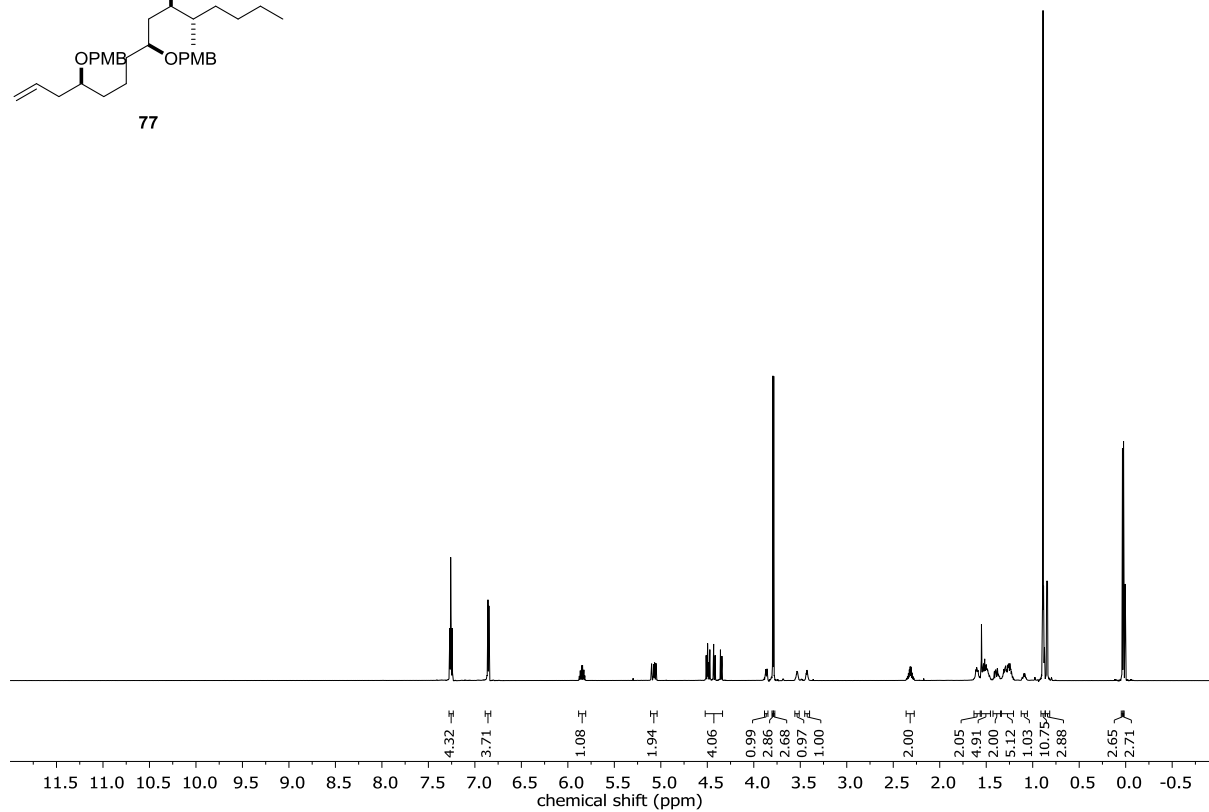
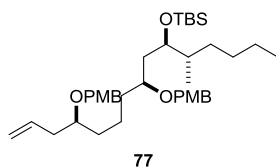




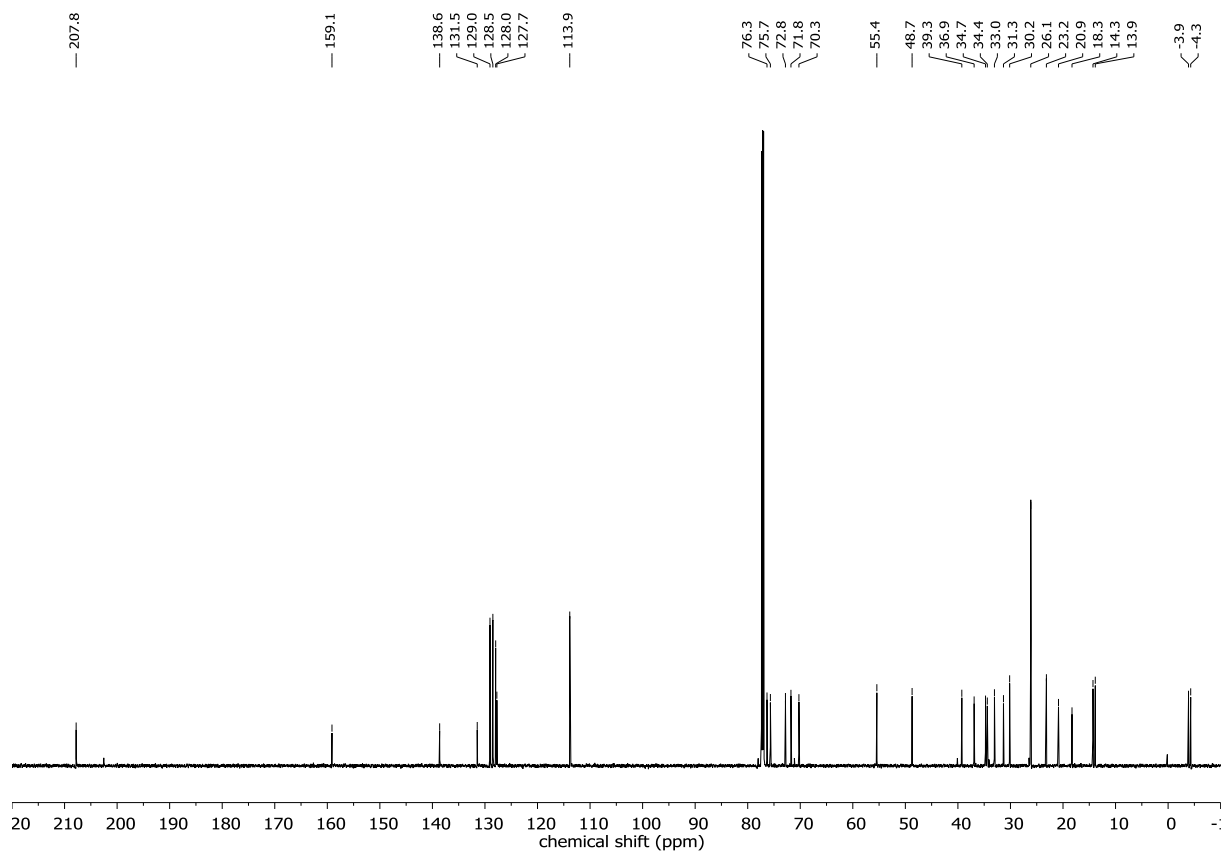
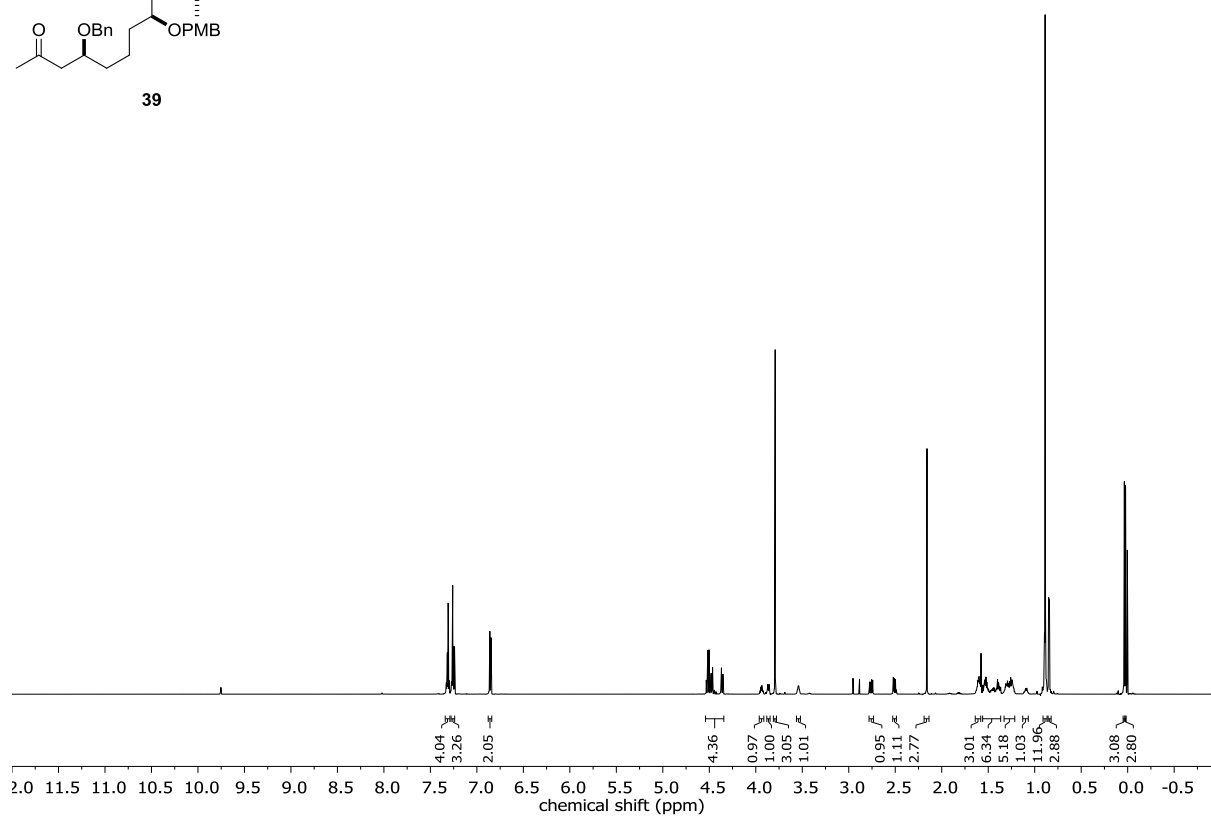
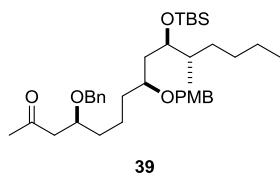


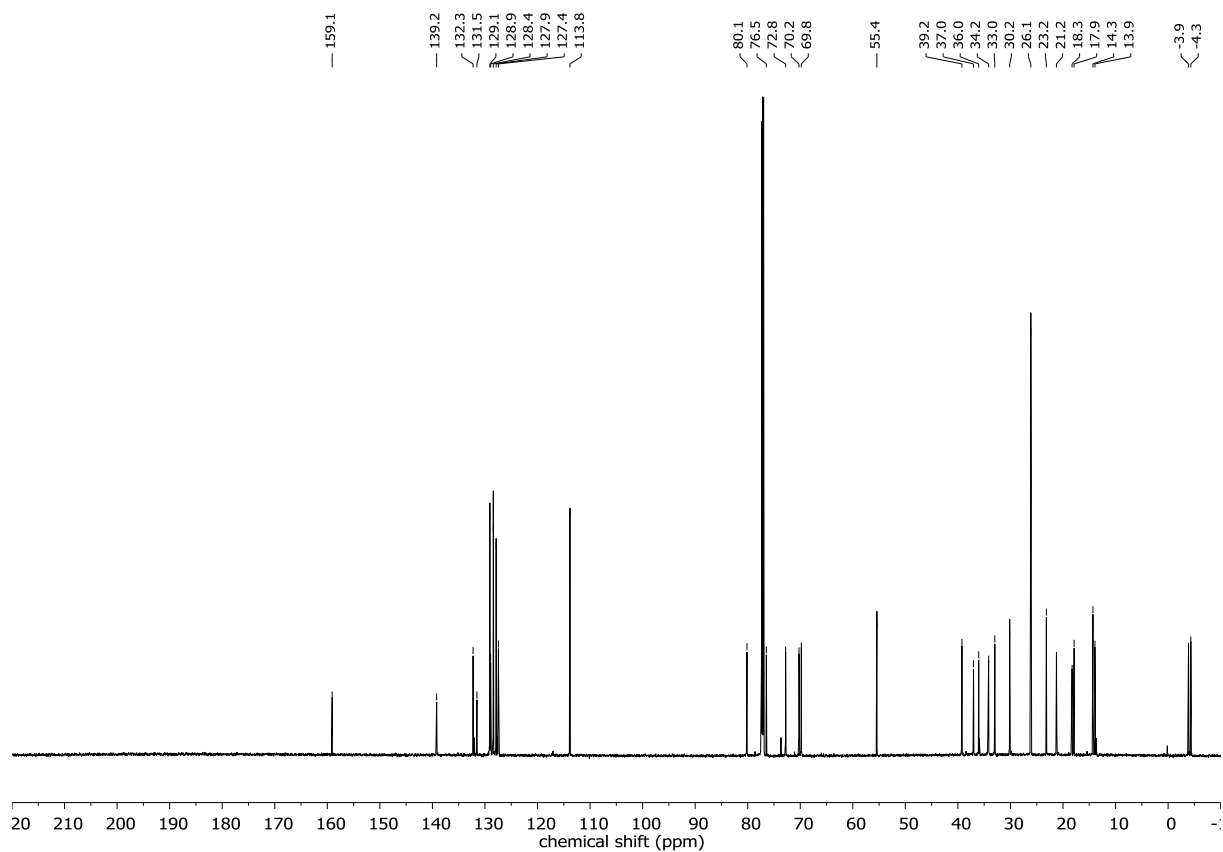
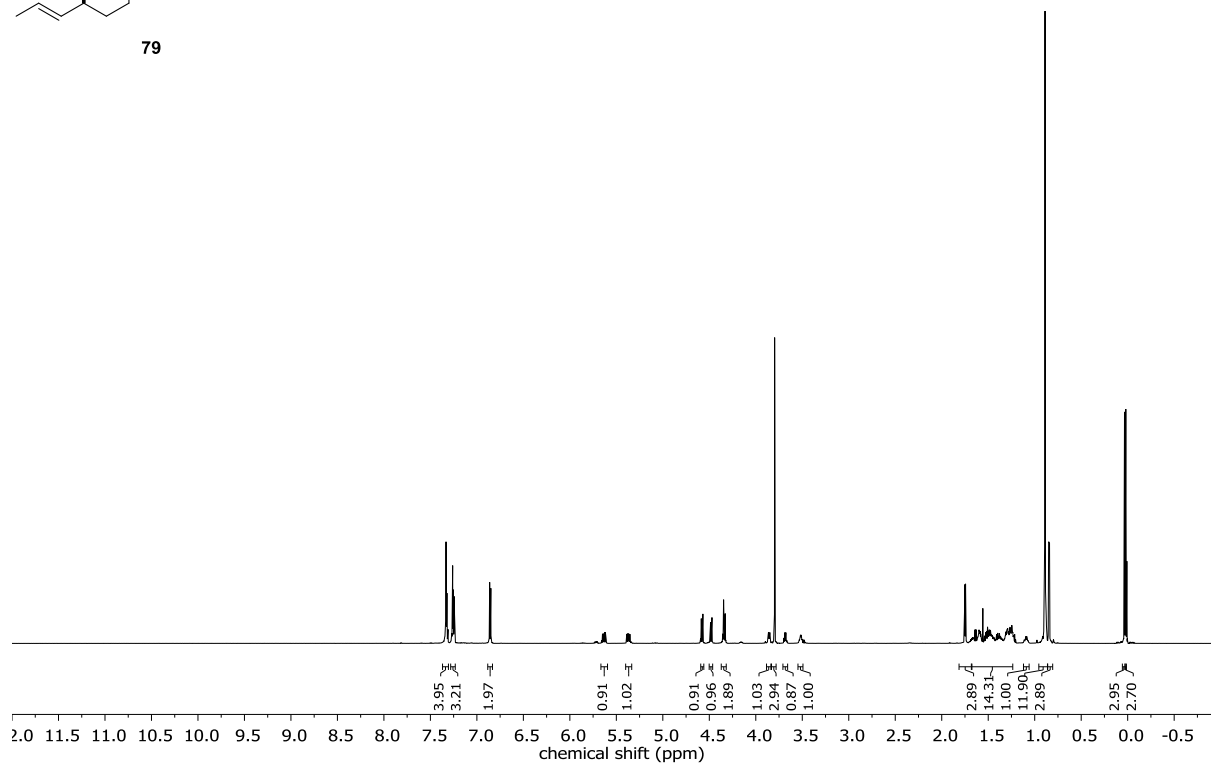
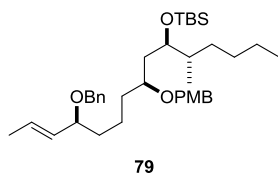


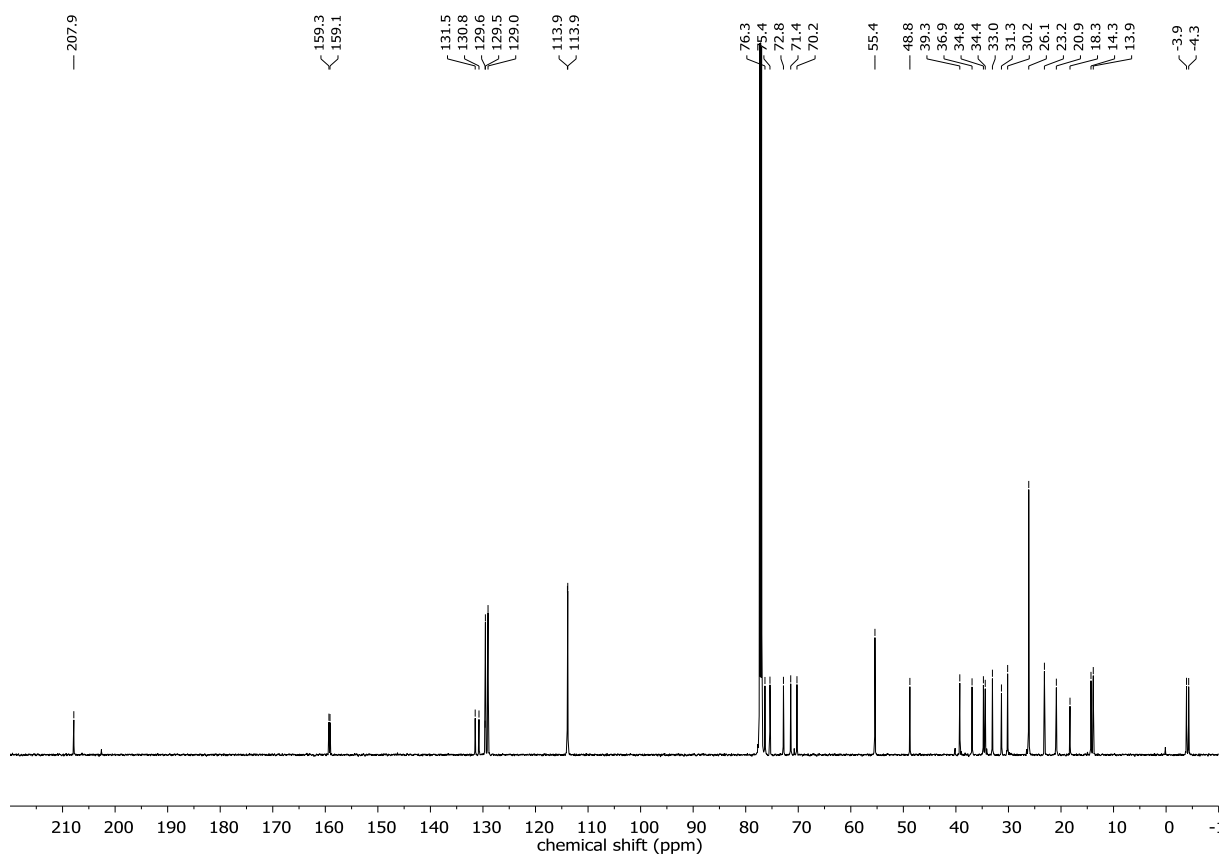
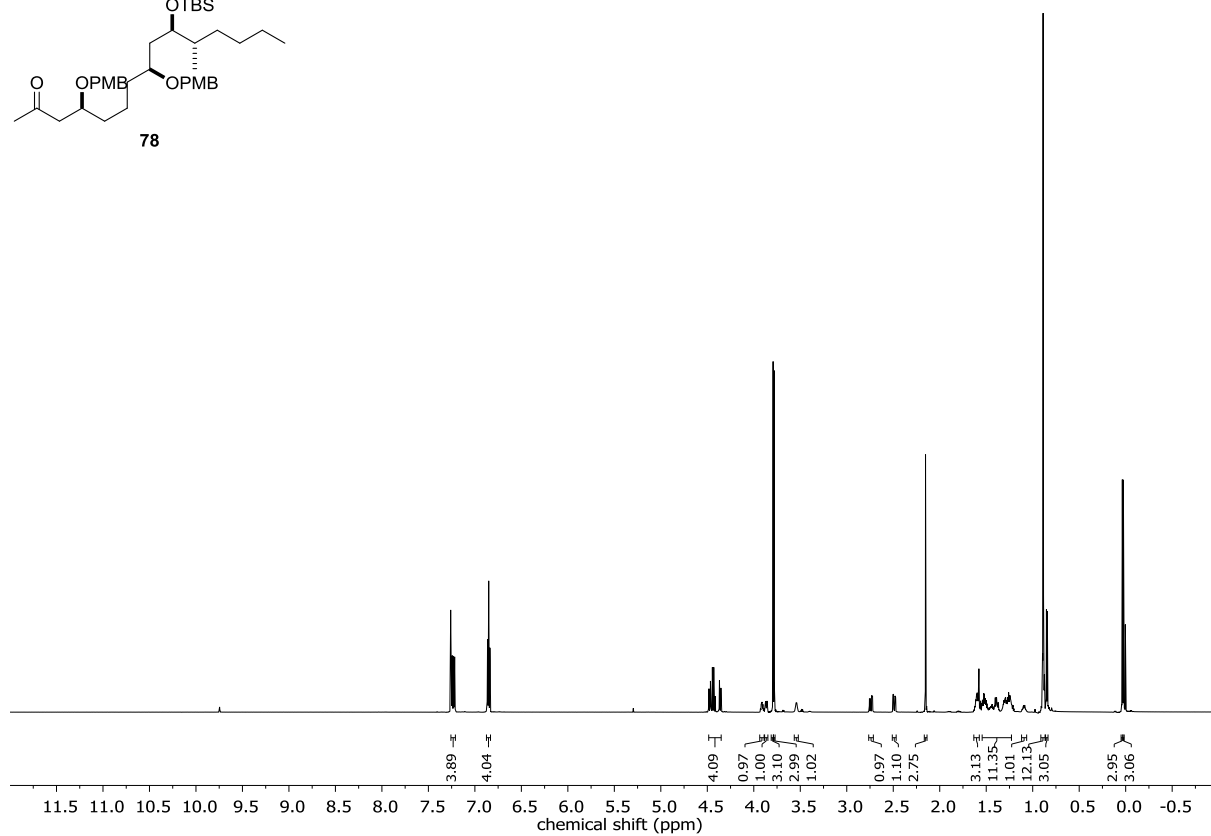
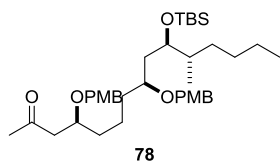


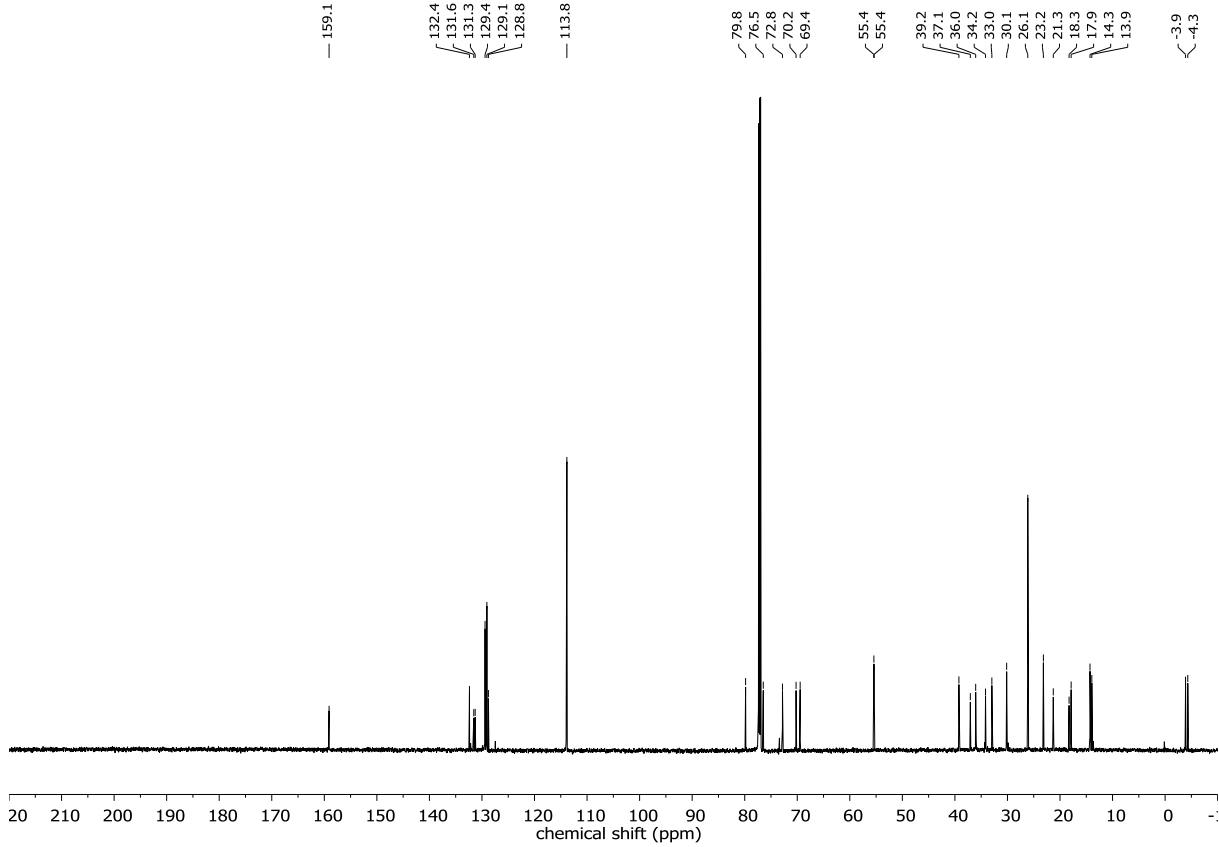
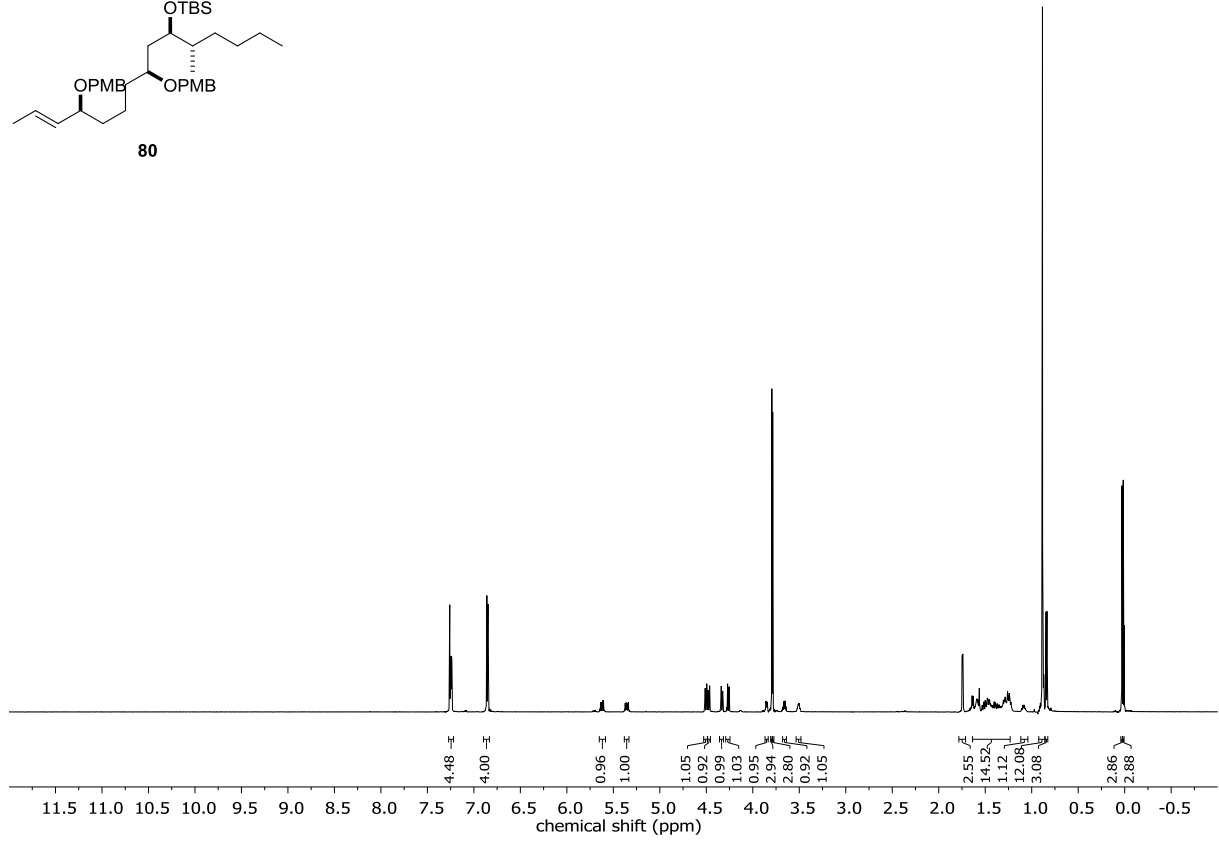
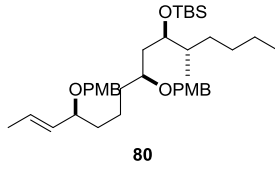


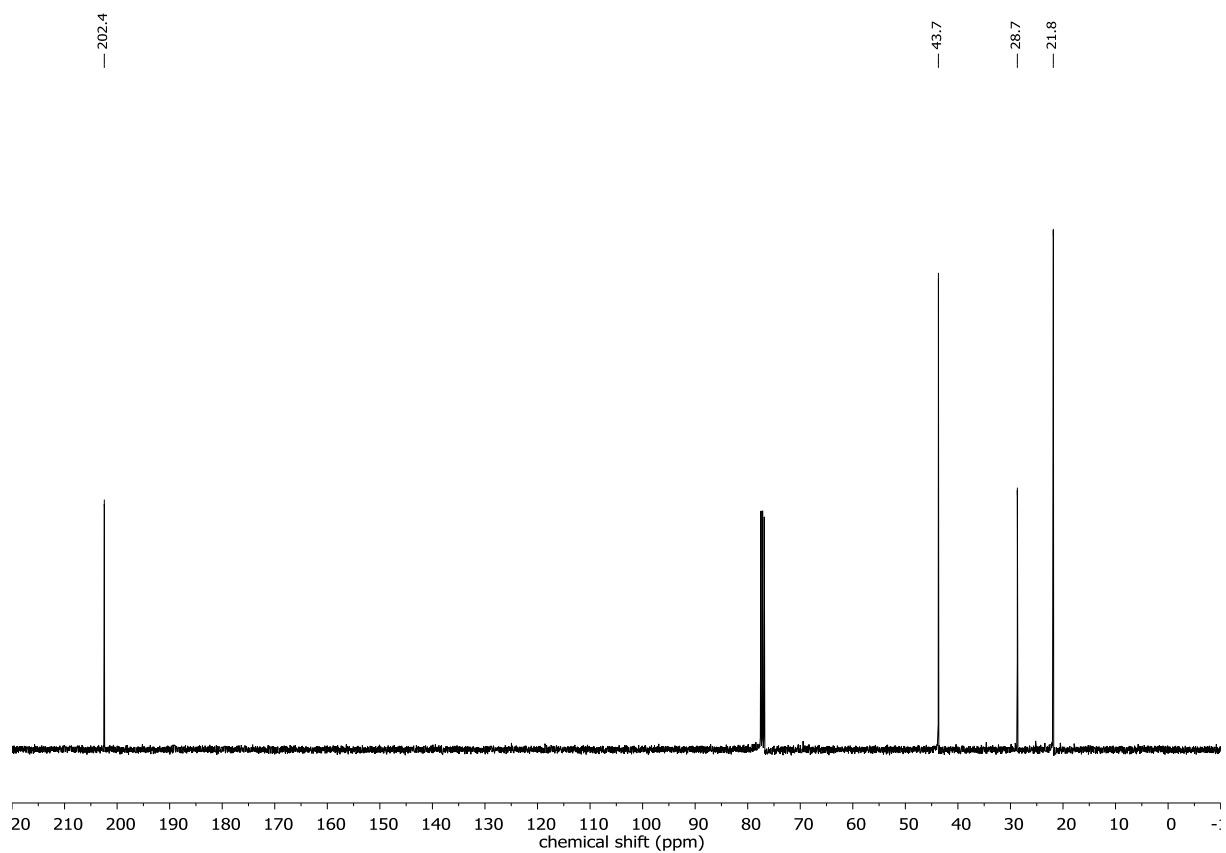
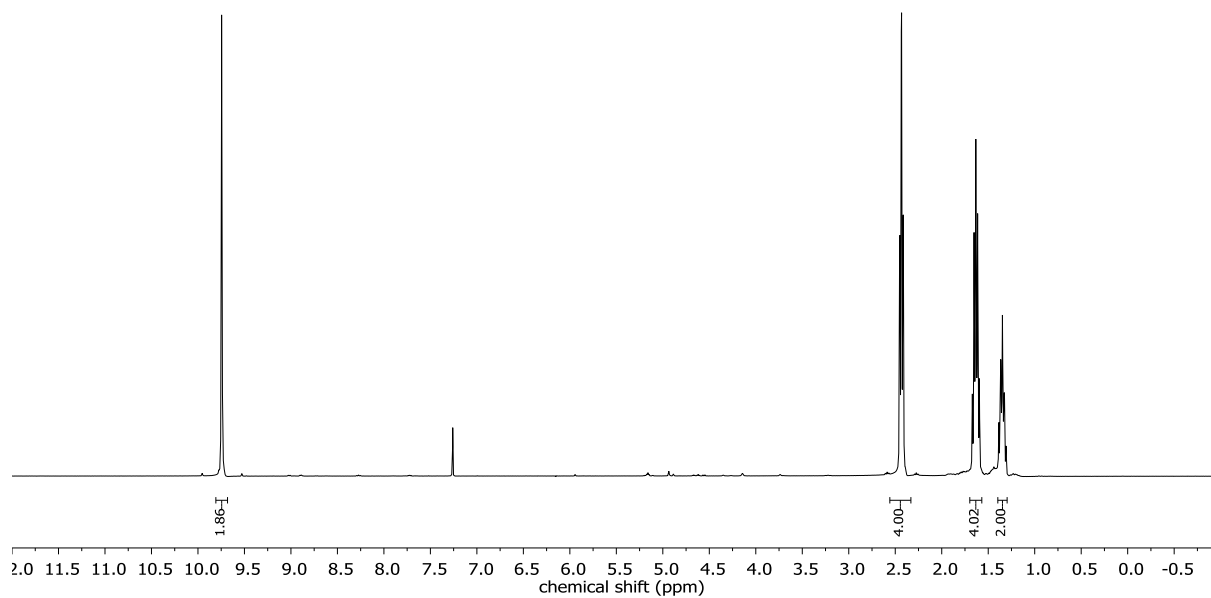
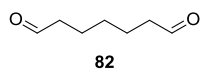


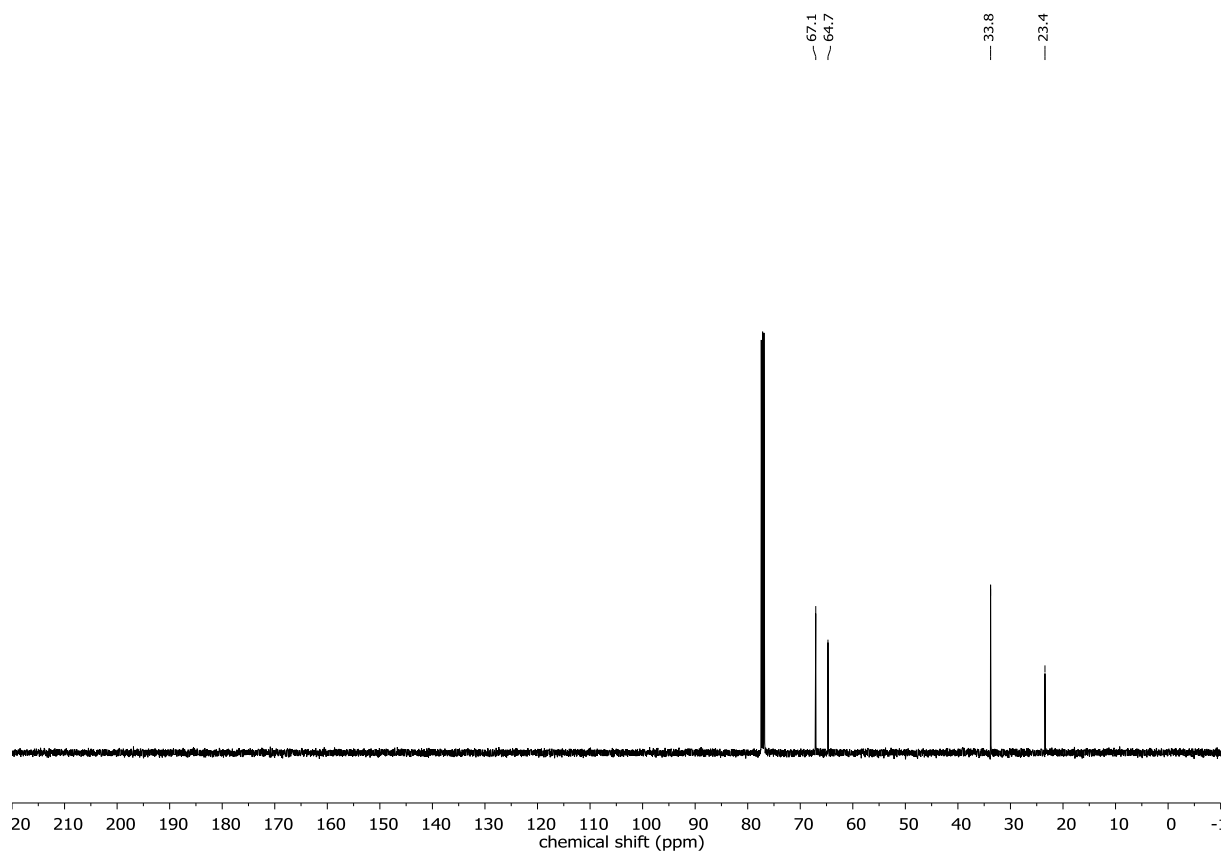
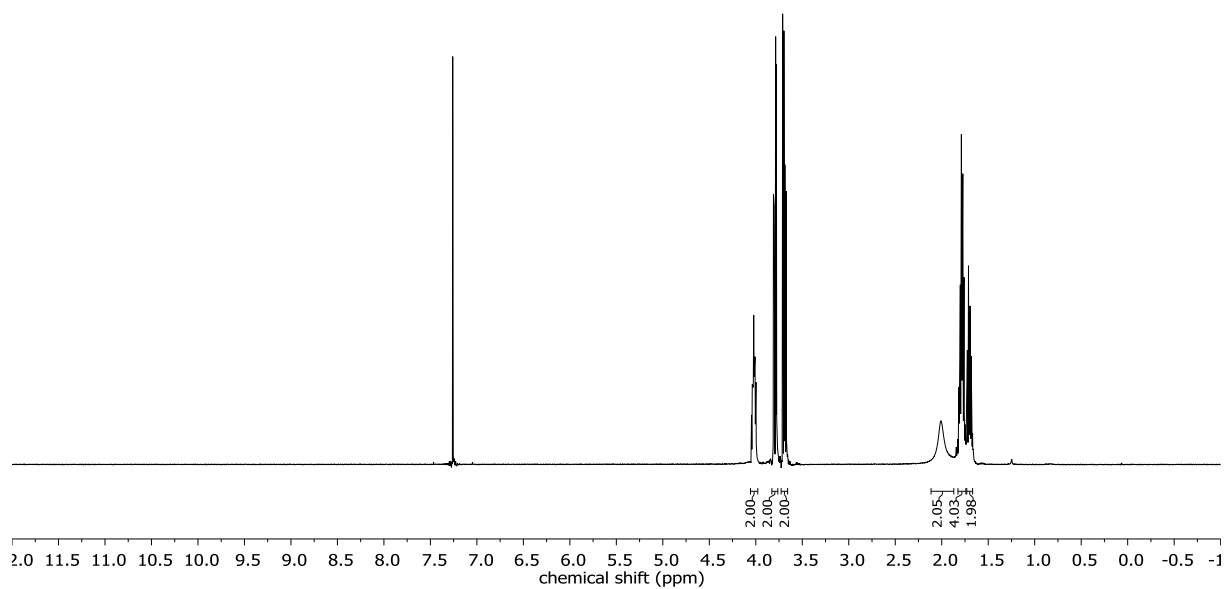
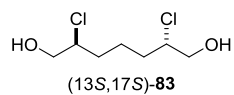


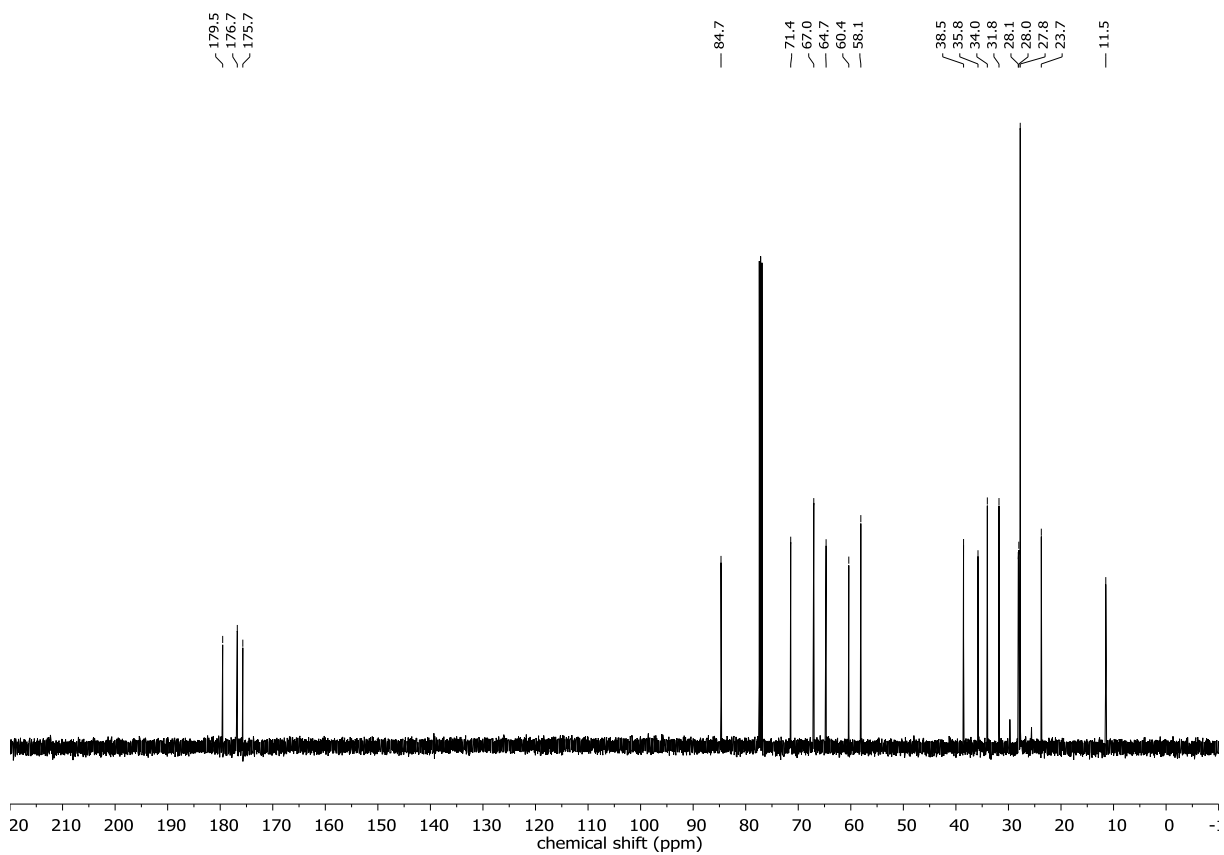
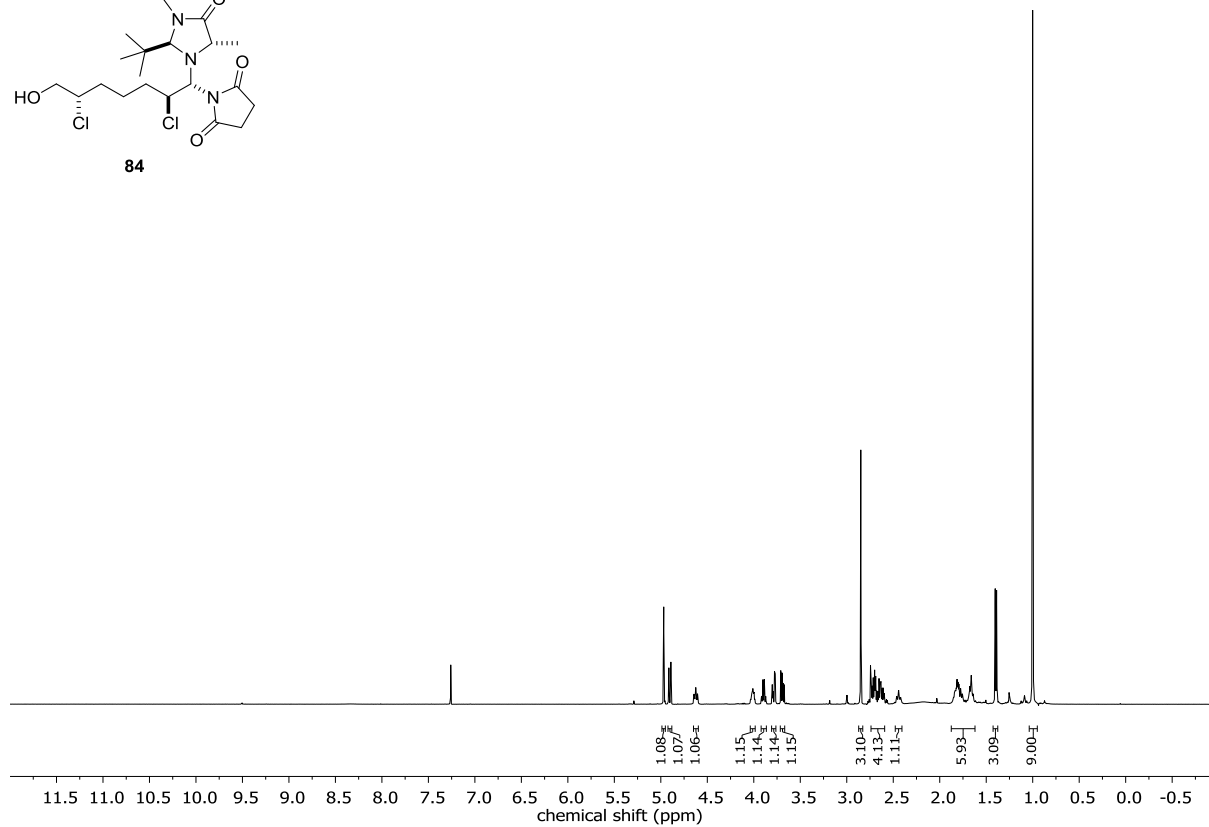
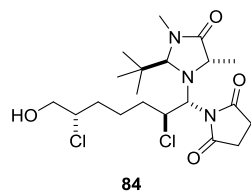


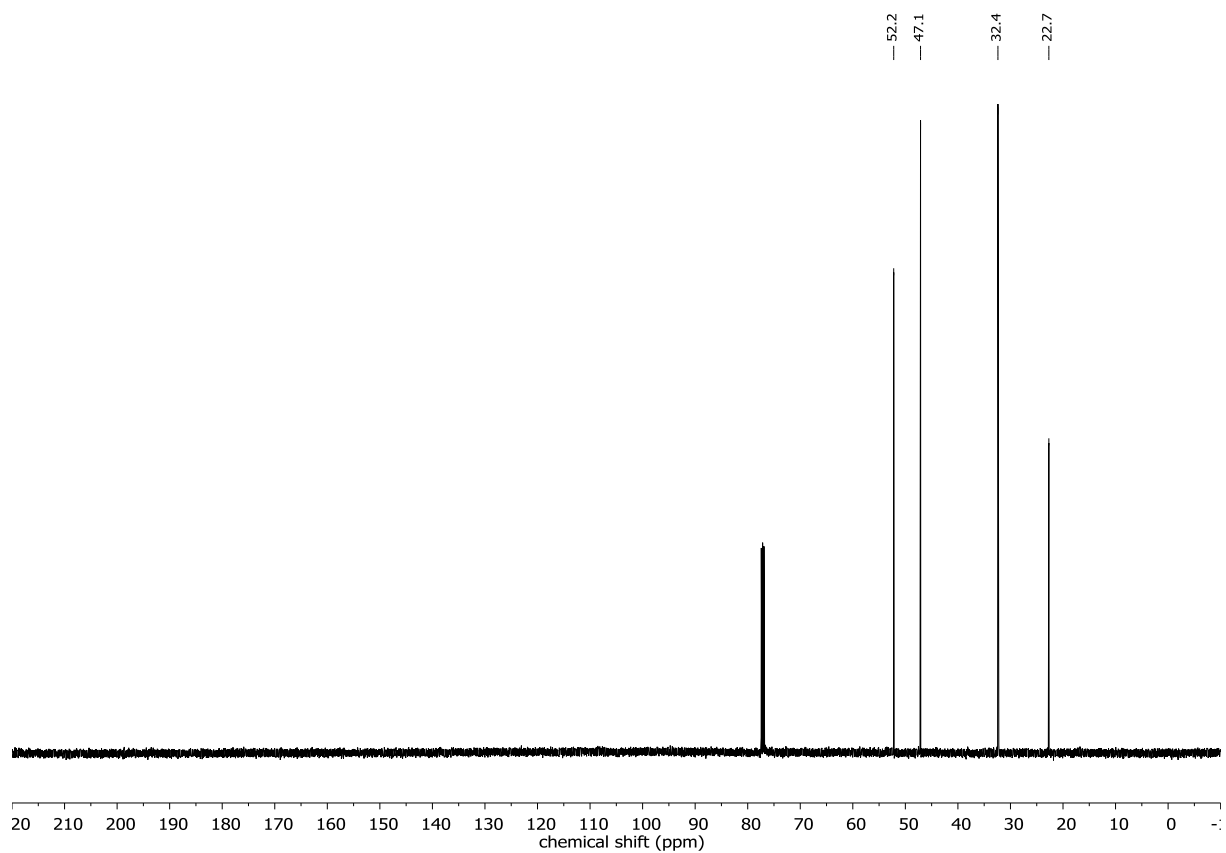
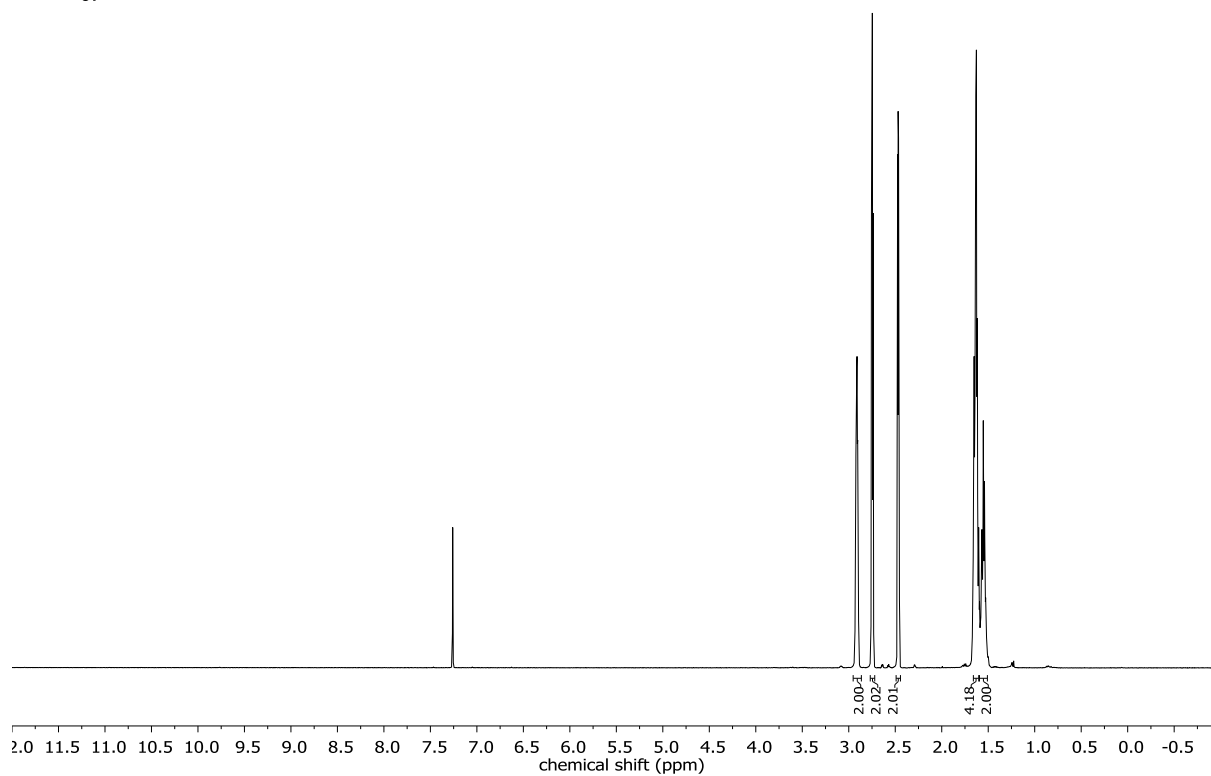
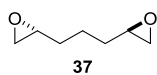




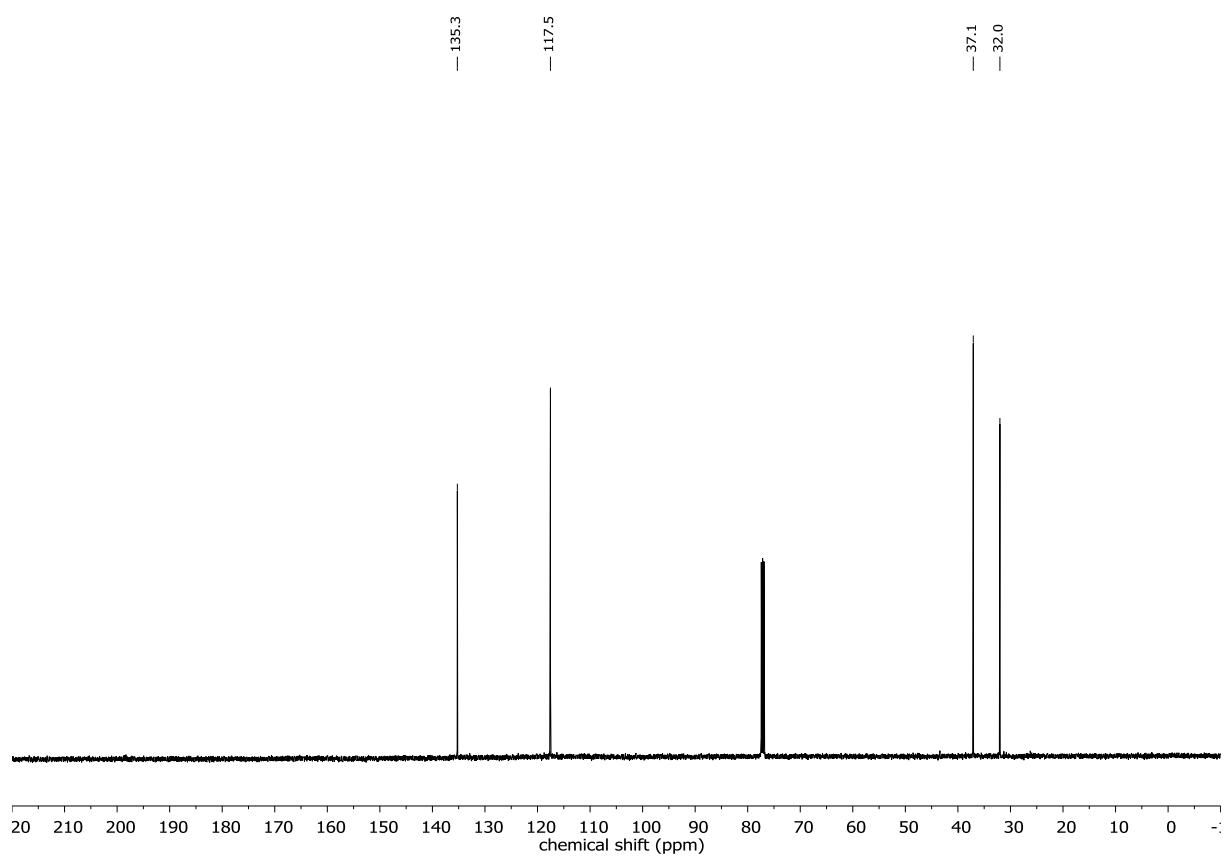
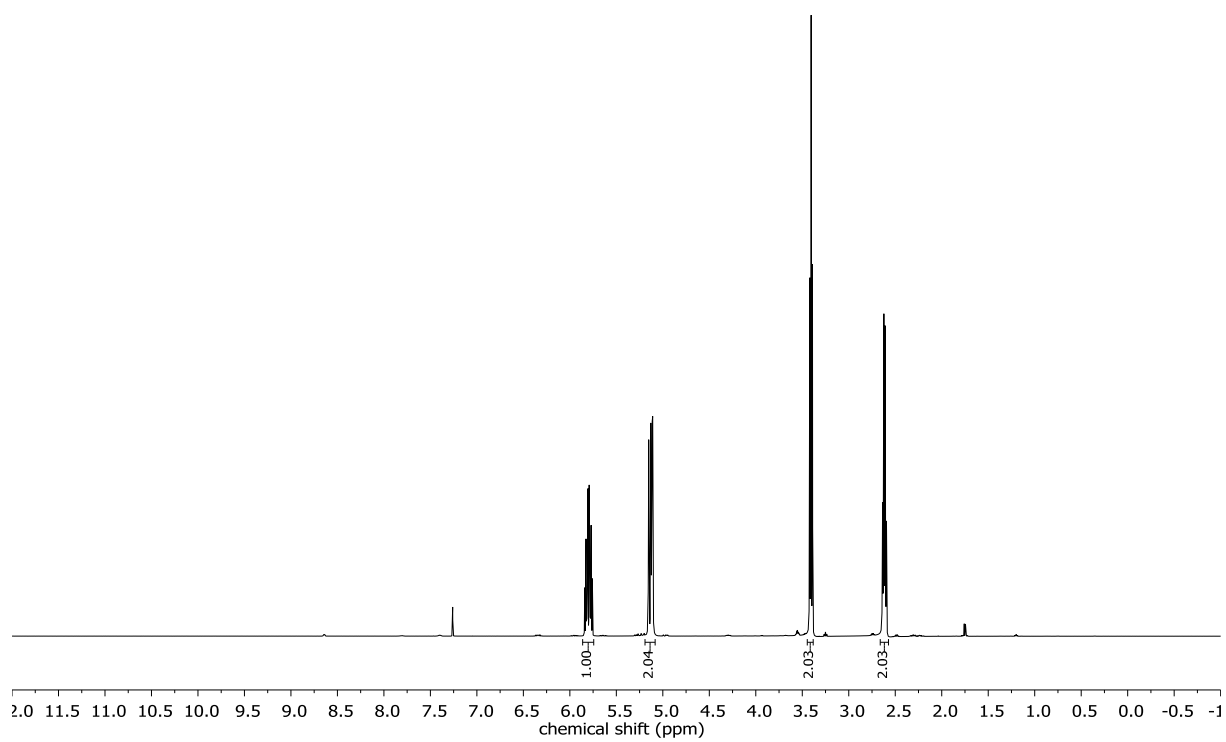
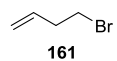


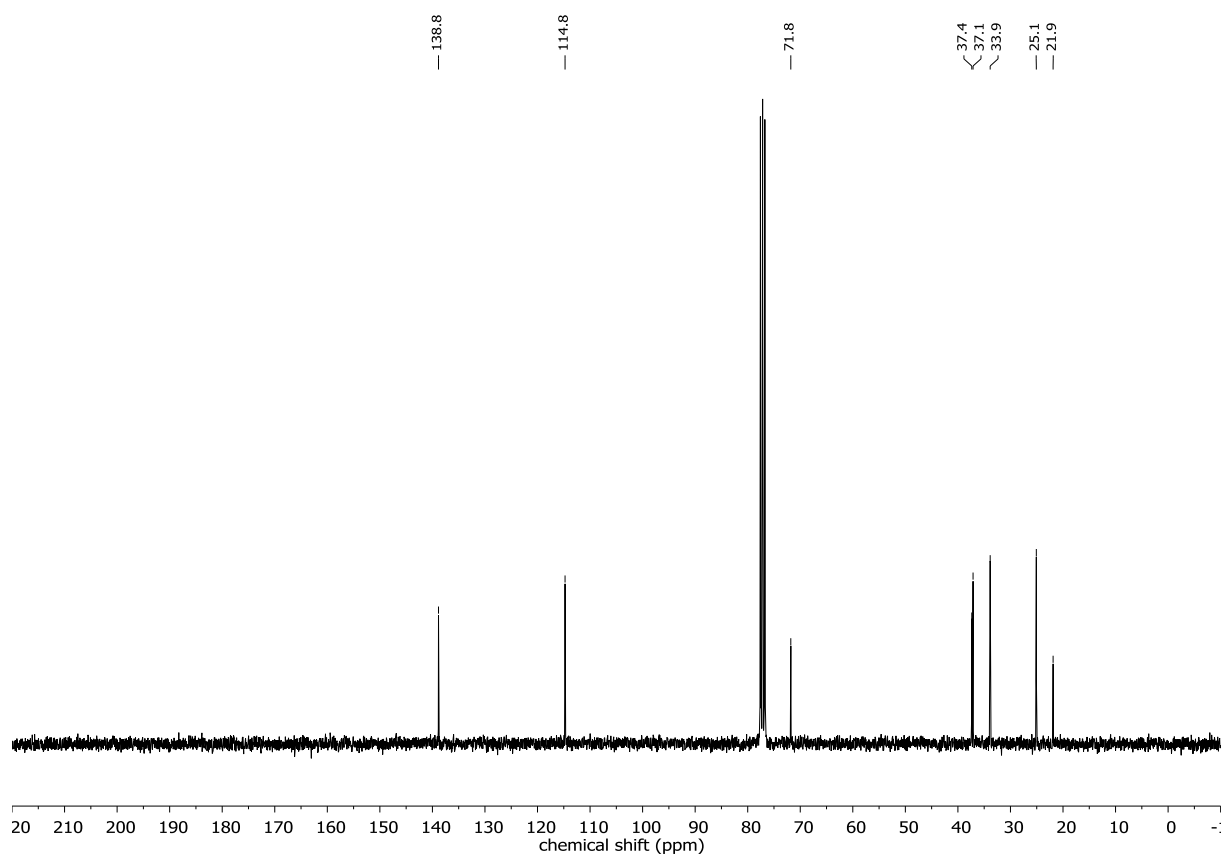
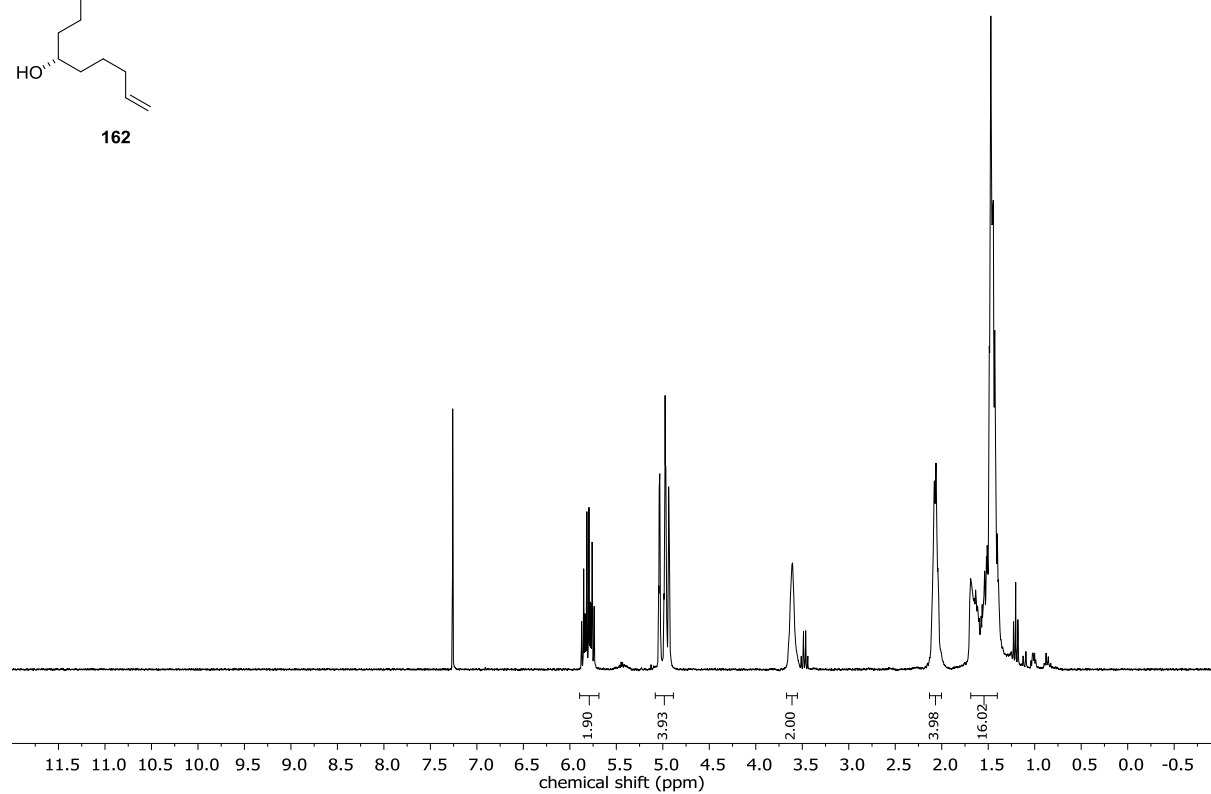
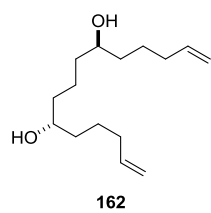


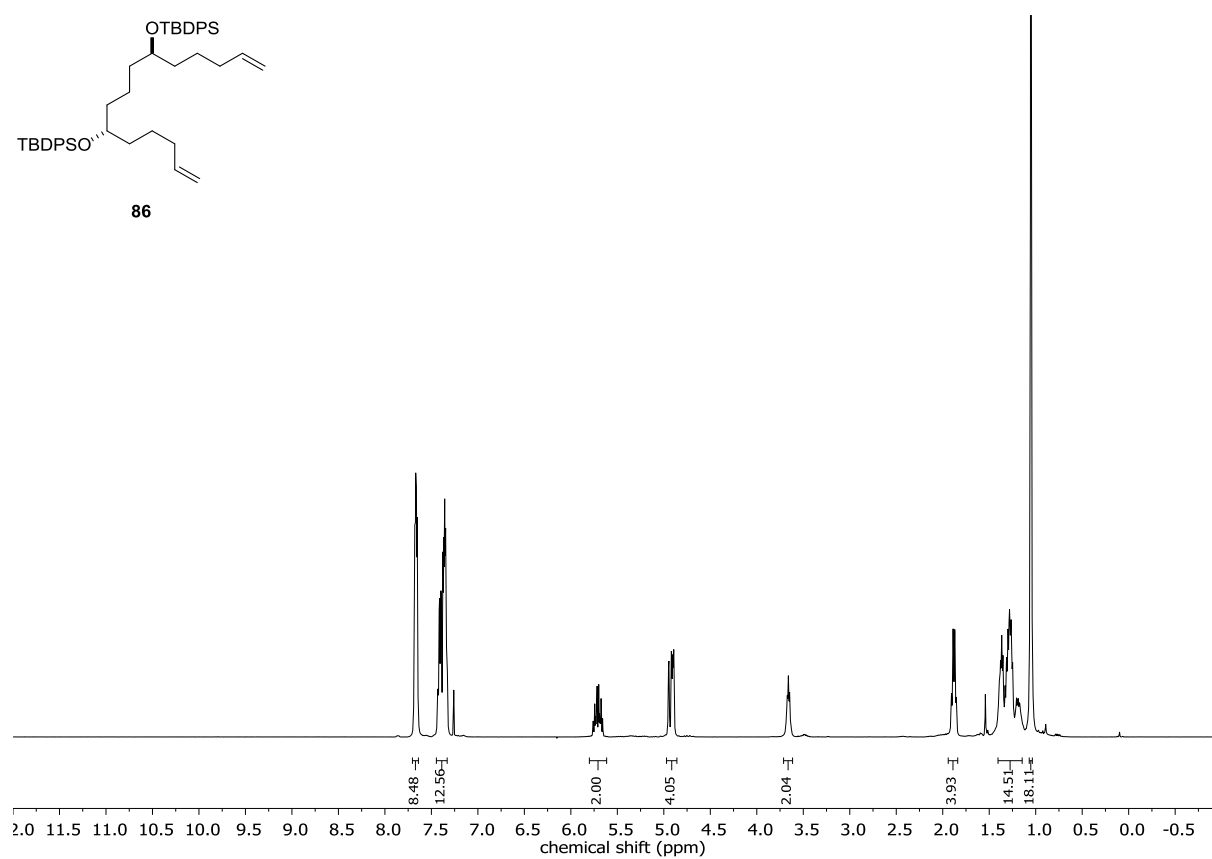
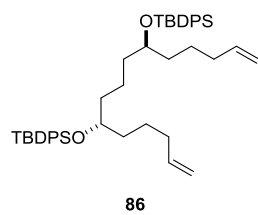




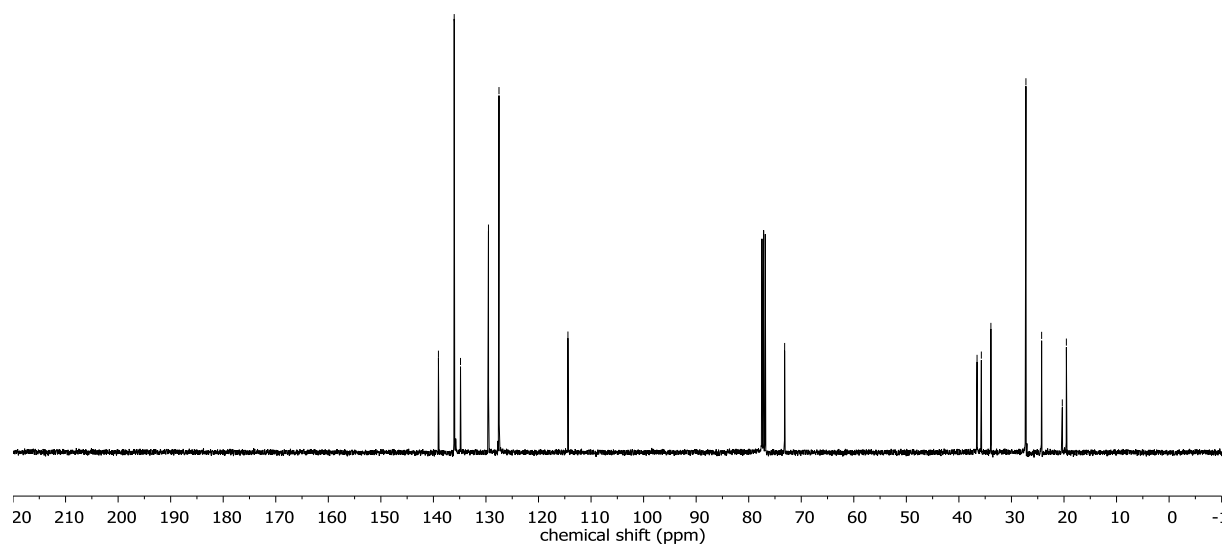


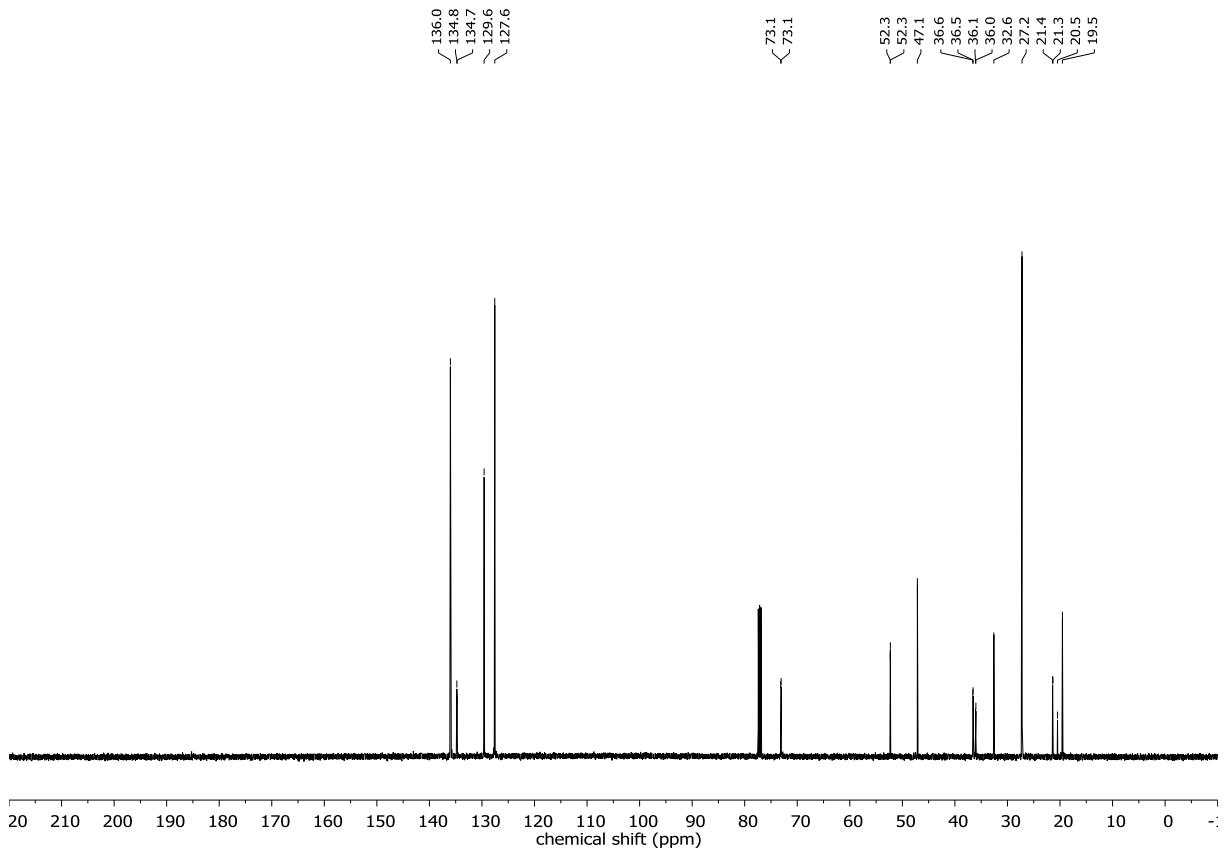
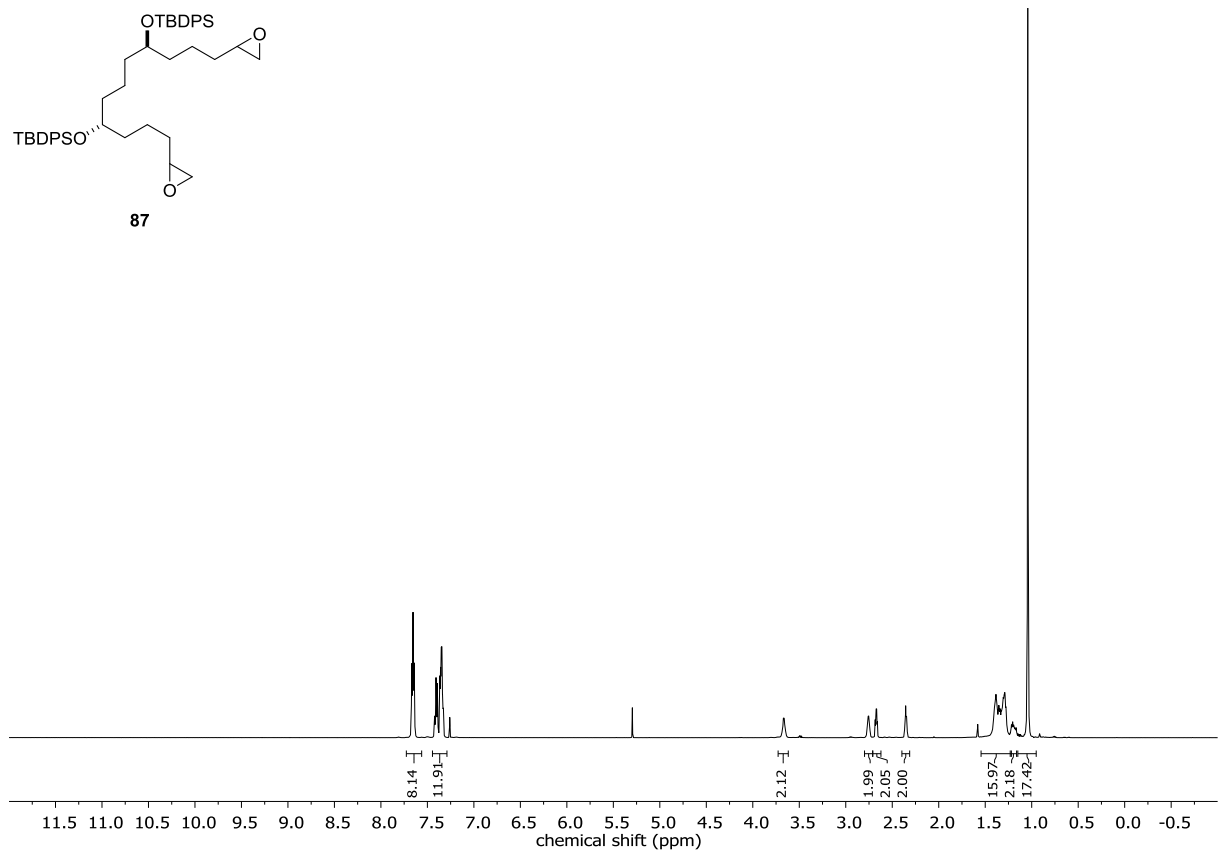
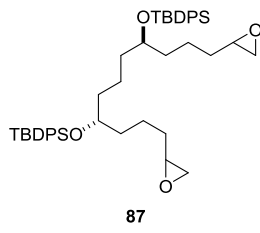


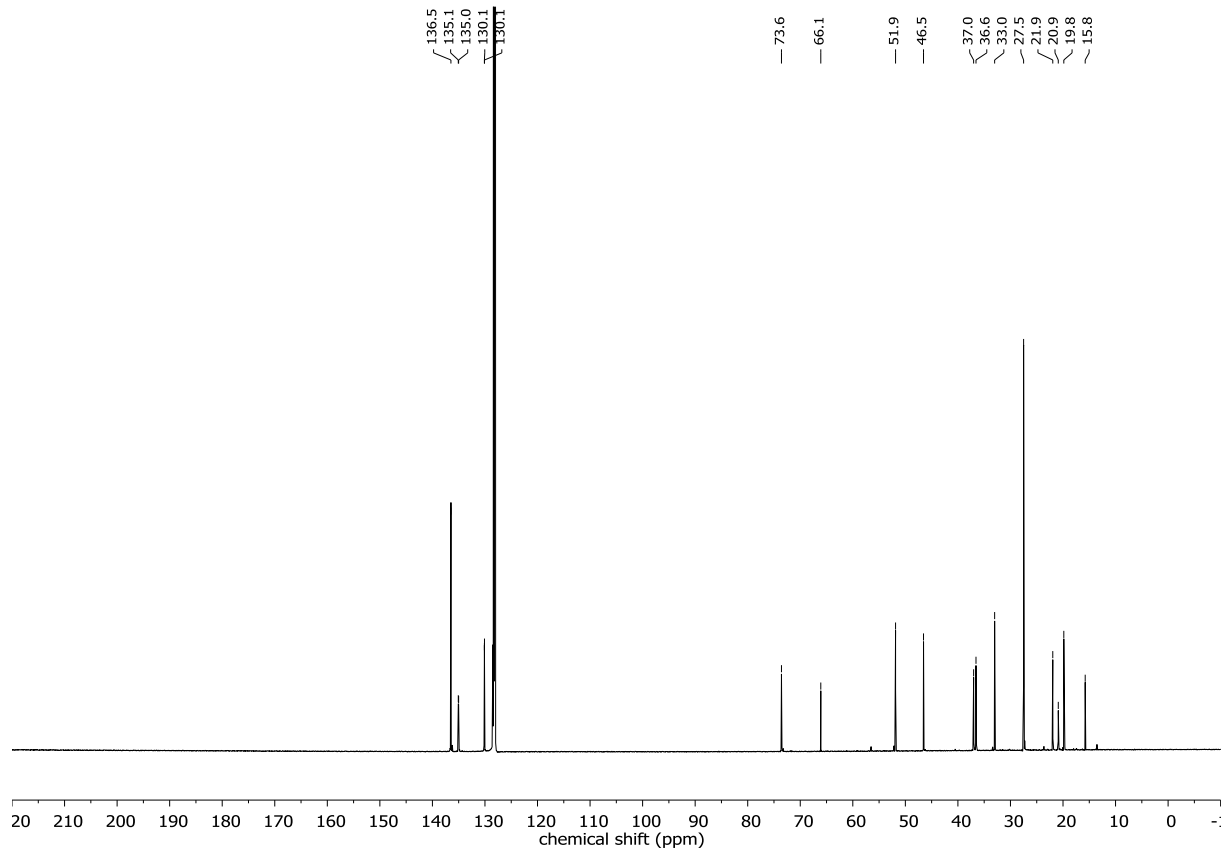
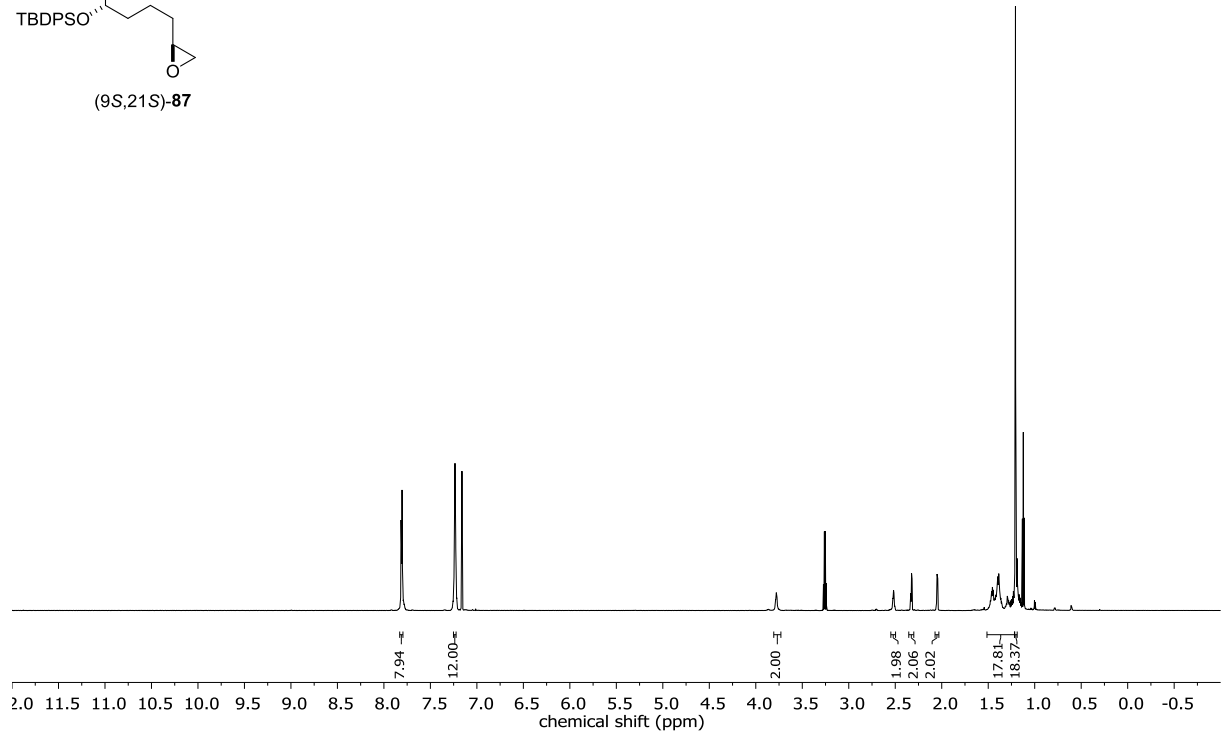
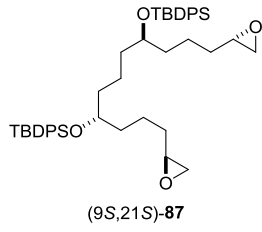


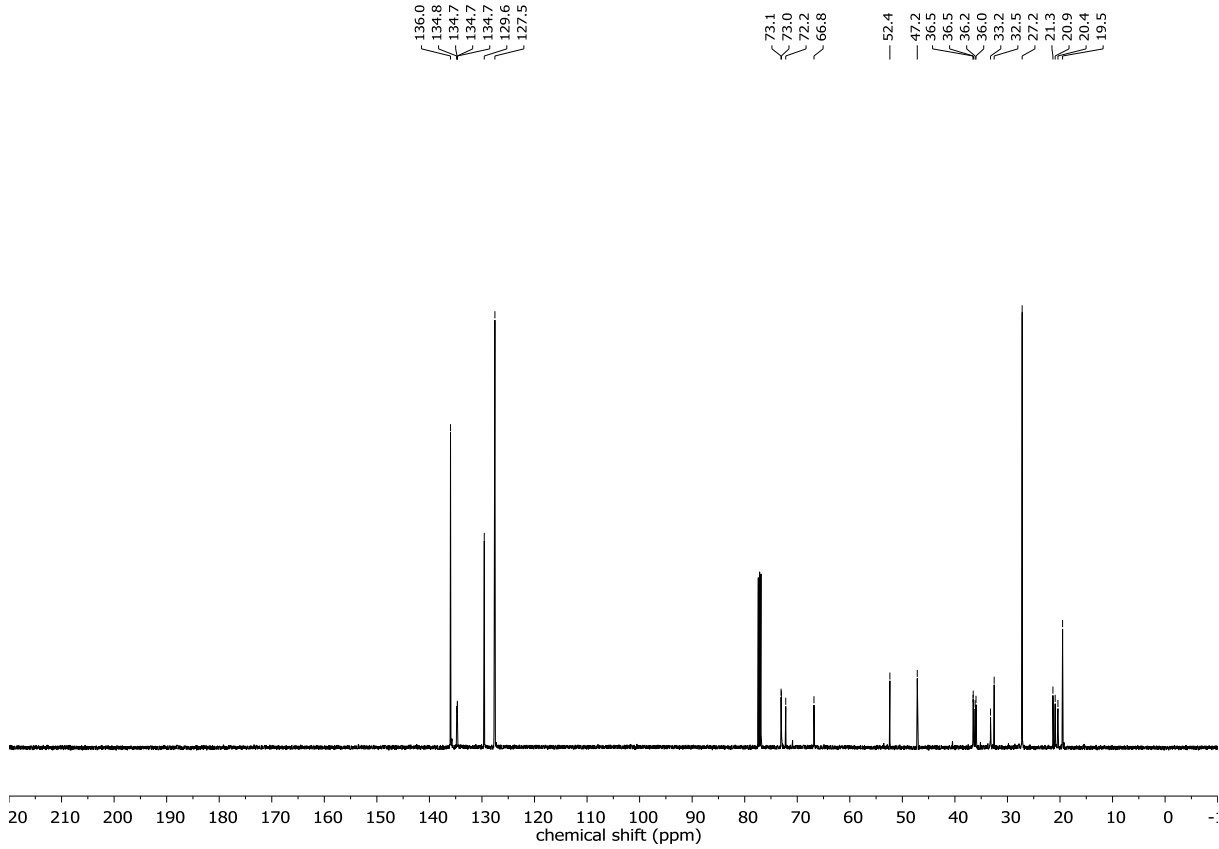
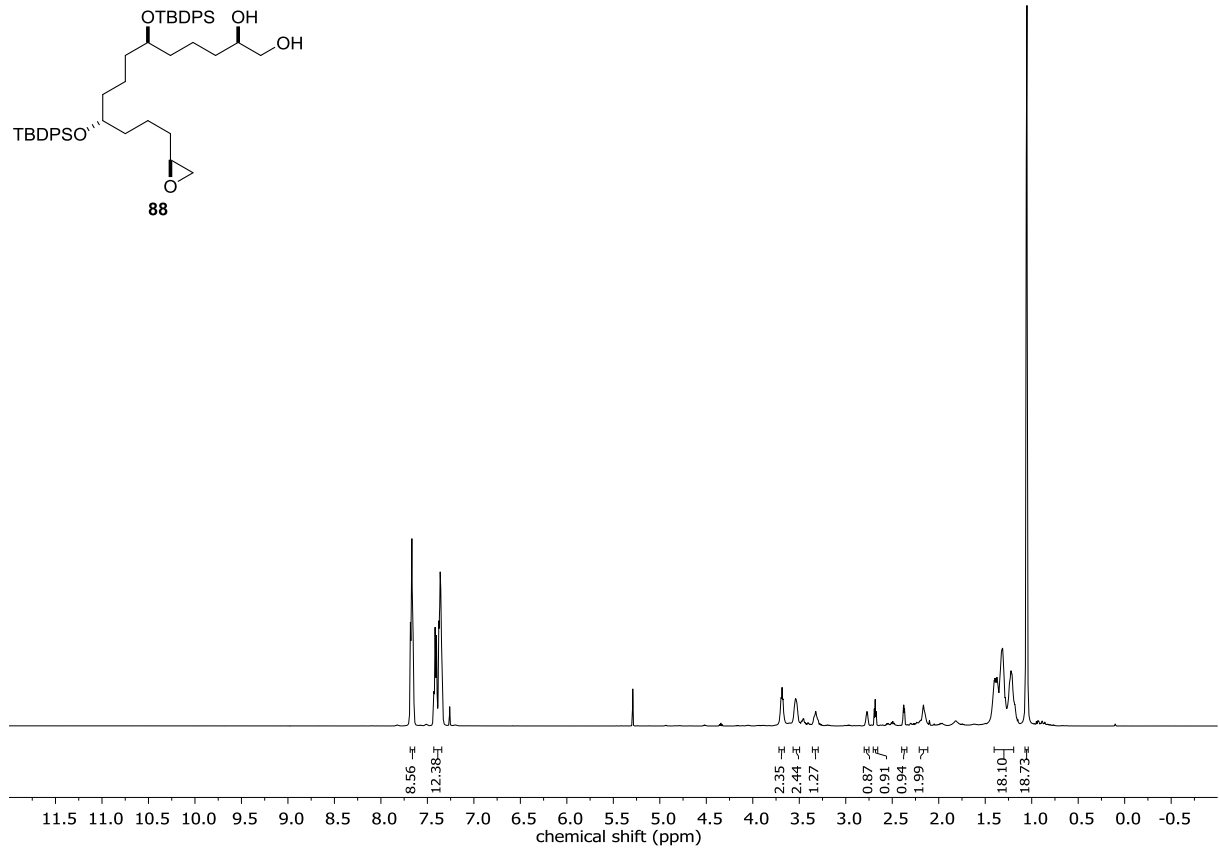
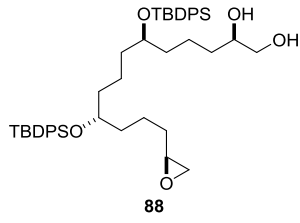


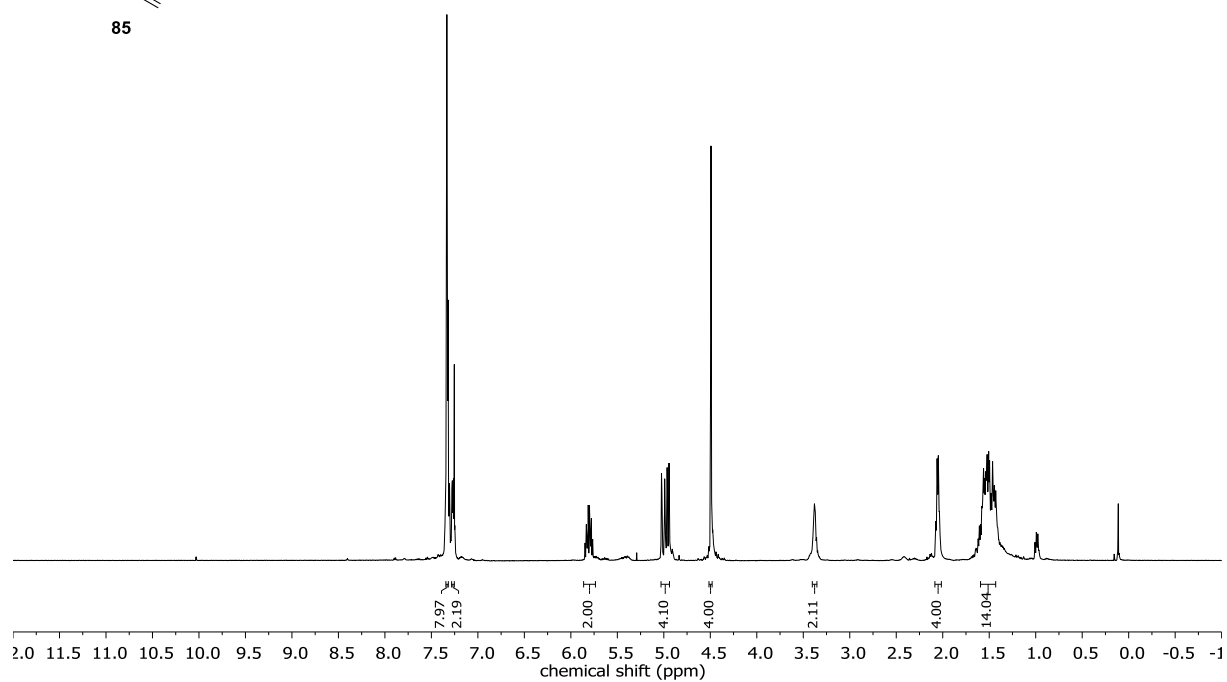
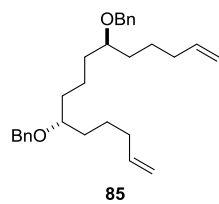
139.0  
136.0  
134.8  
129.5  
127.5  
114.4  
73.2  
36.5  
35.7  
33.9  
27.2  
24.3  
20.3  
19.5



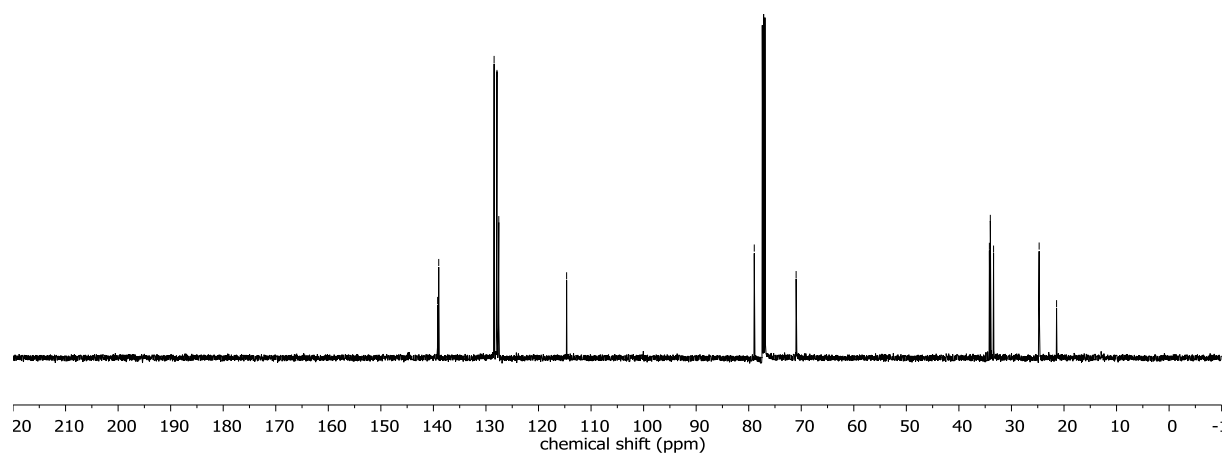


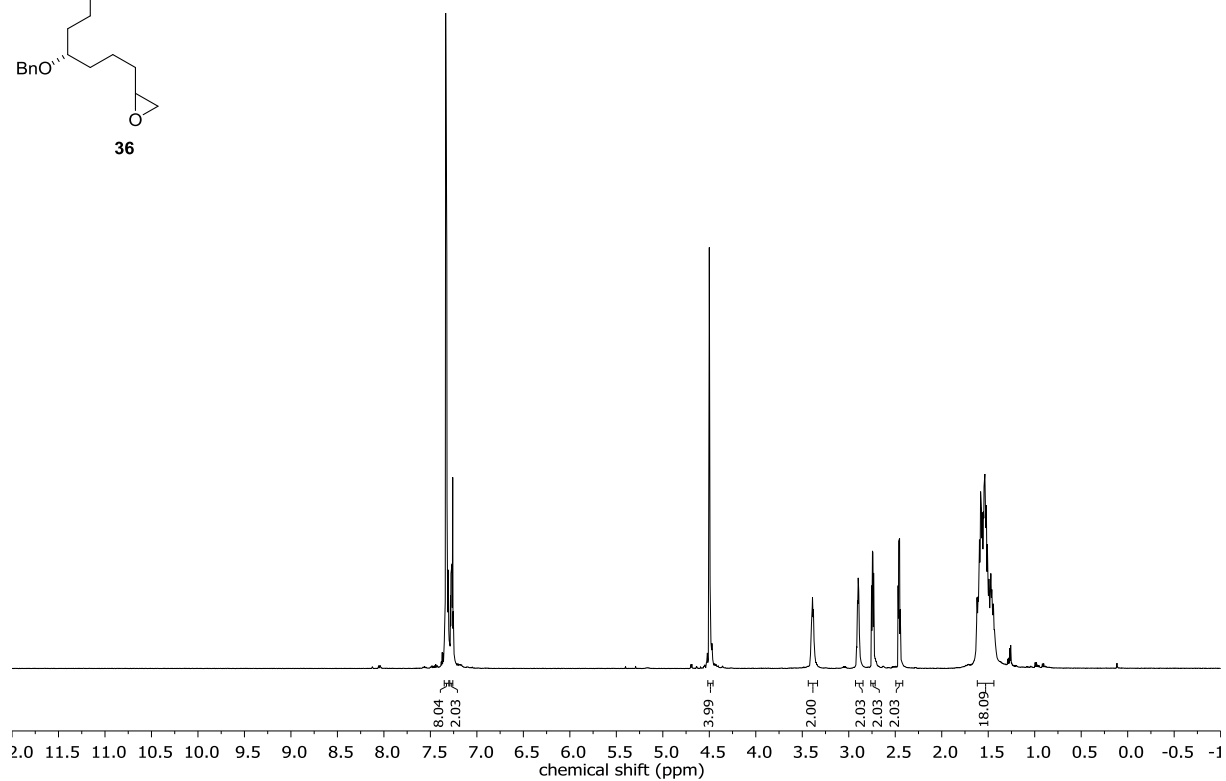
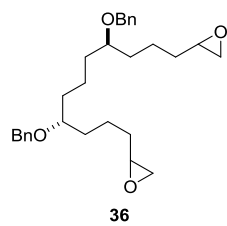




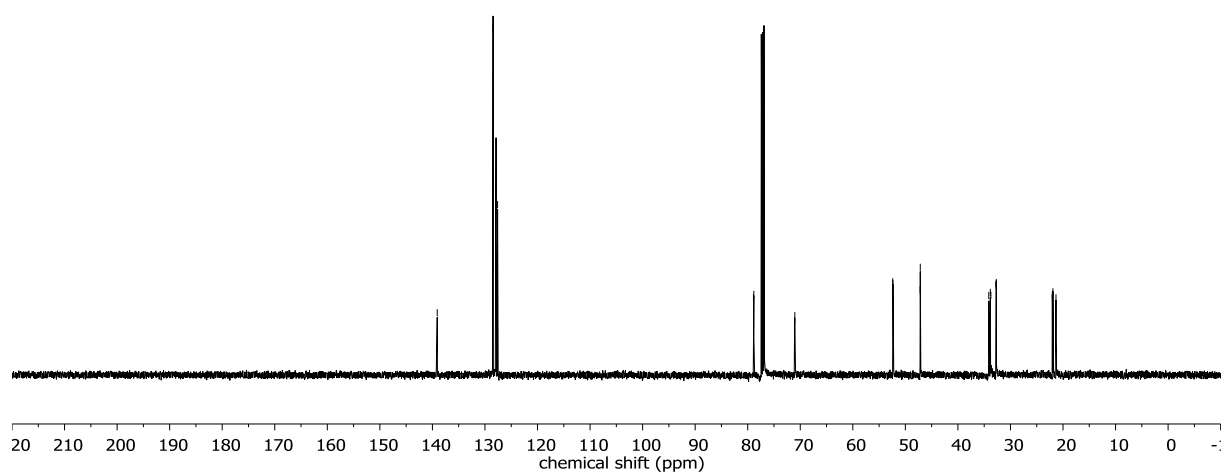


138.2  
139.0  
128.4  
127.9  
127.6  
114.7  
78.9  
71.0  
34.2  
34.0  
33.4  
24.7  
21.4

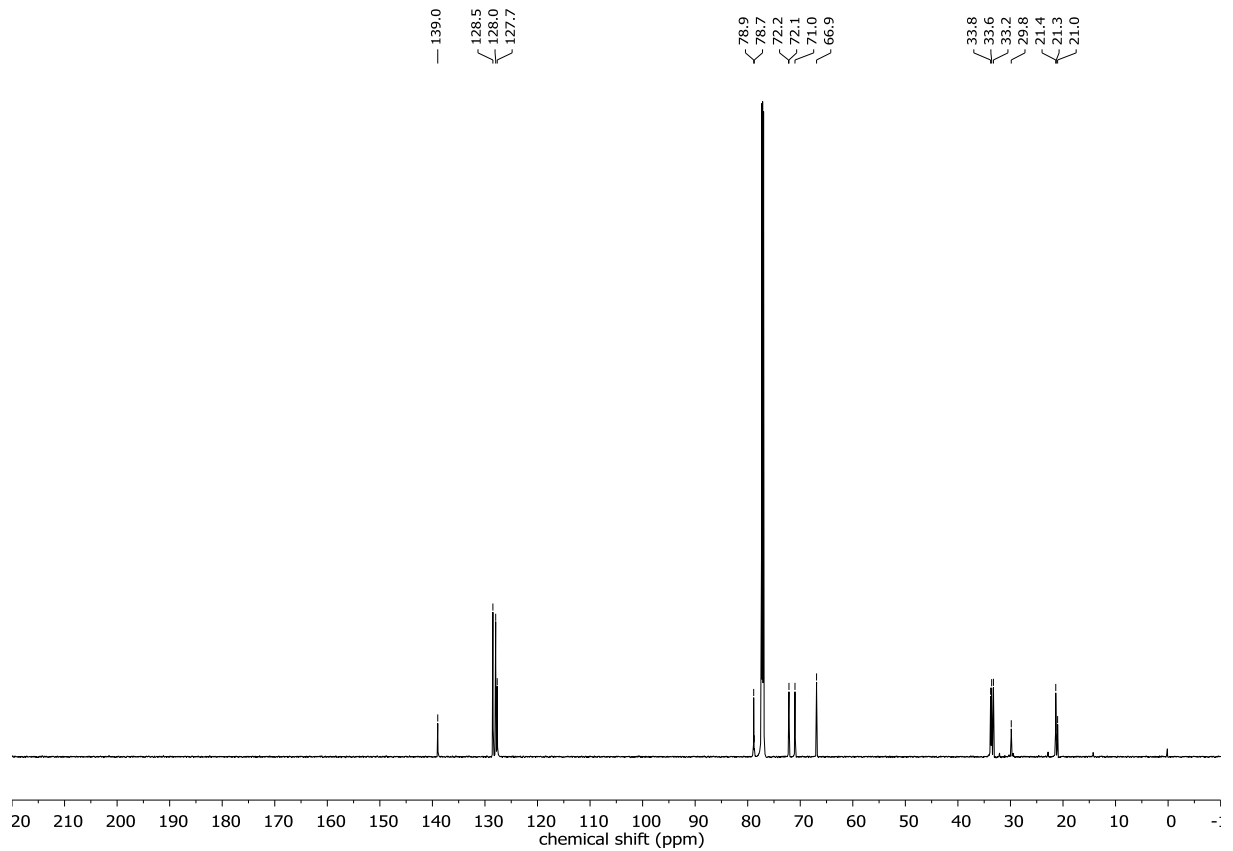
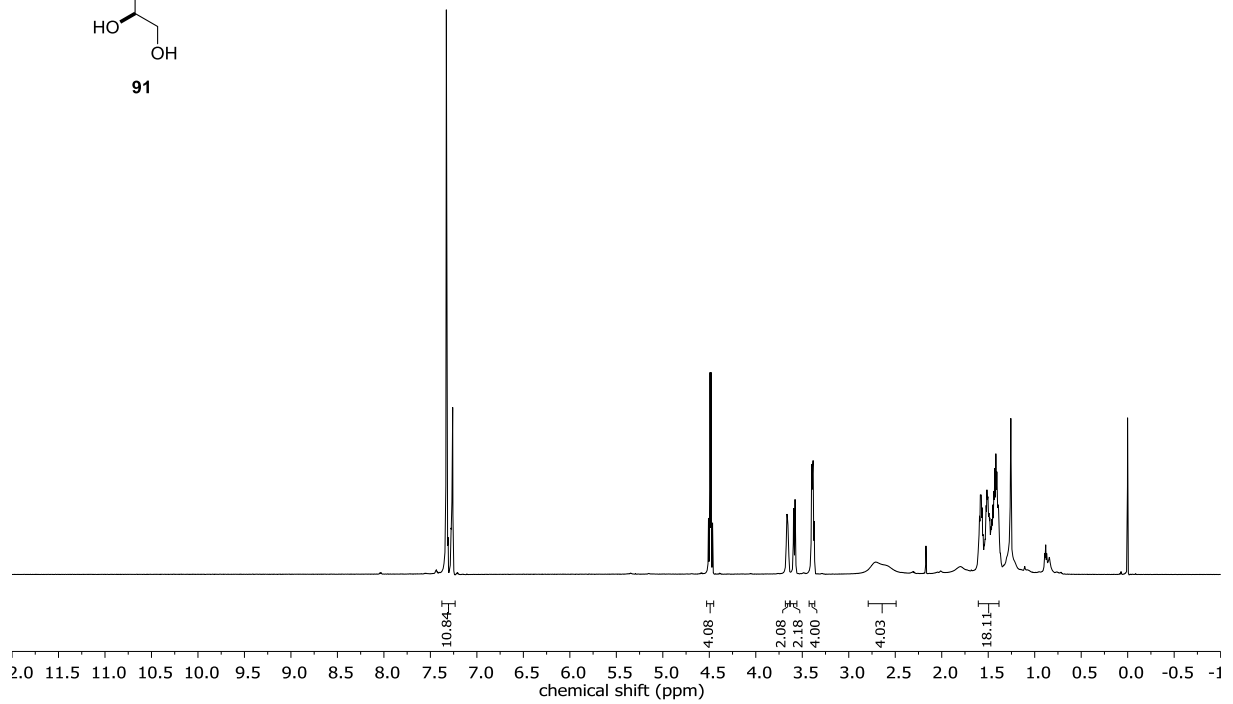
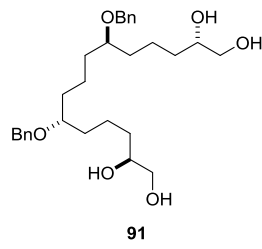


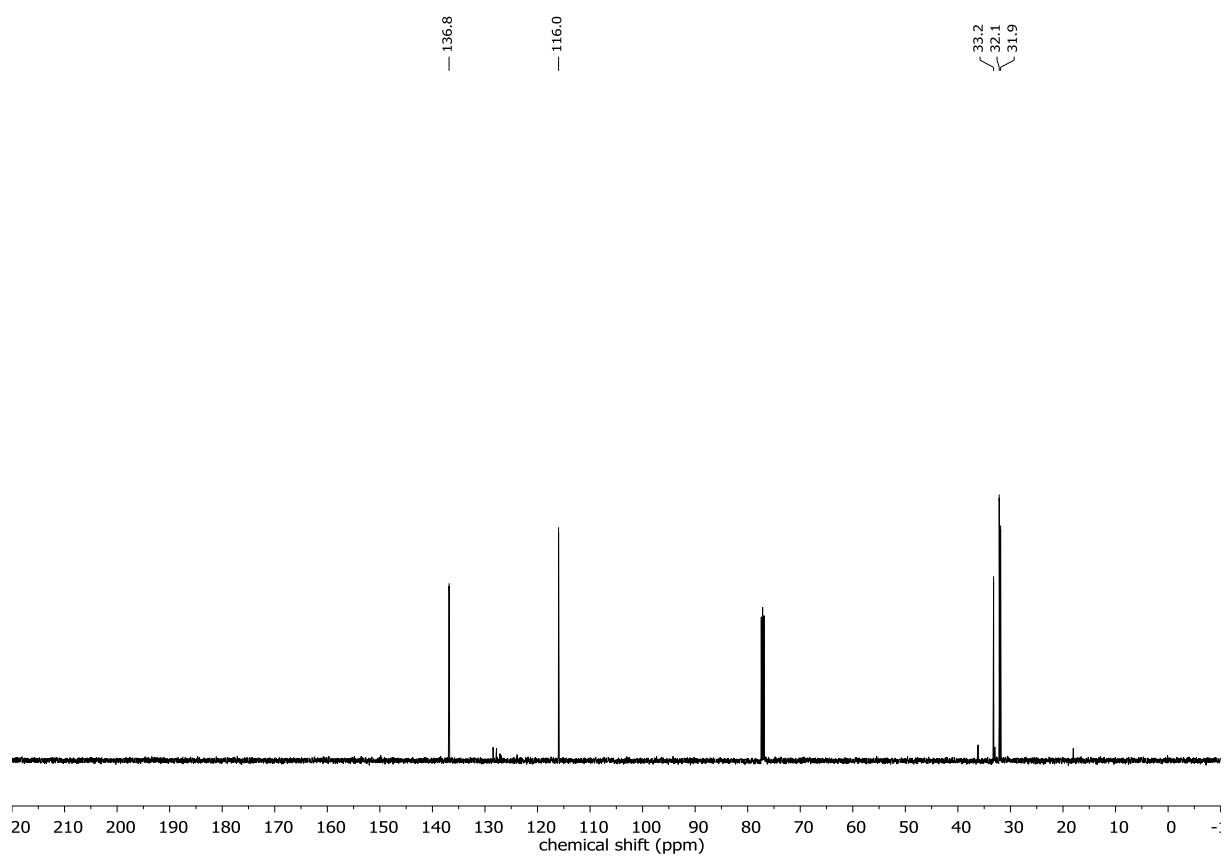
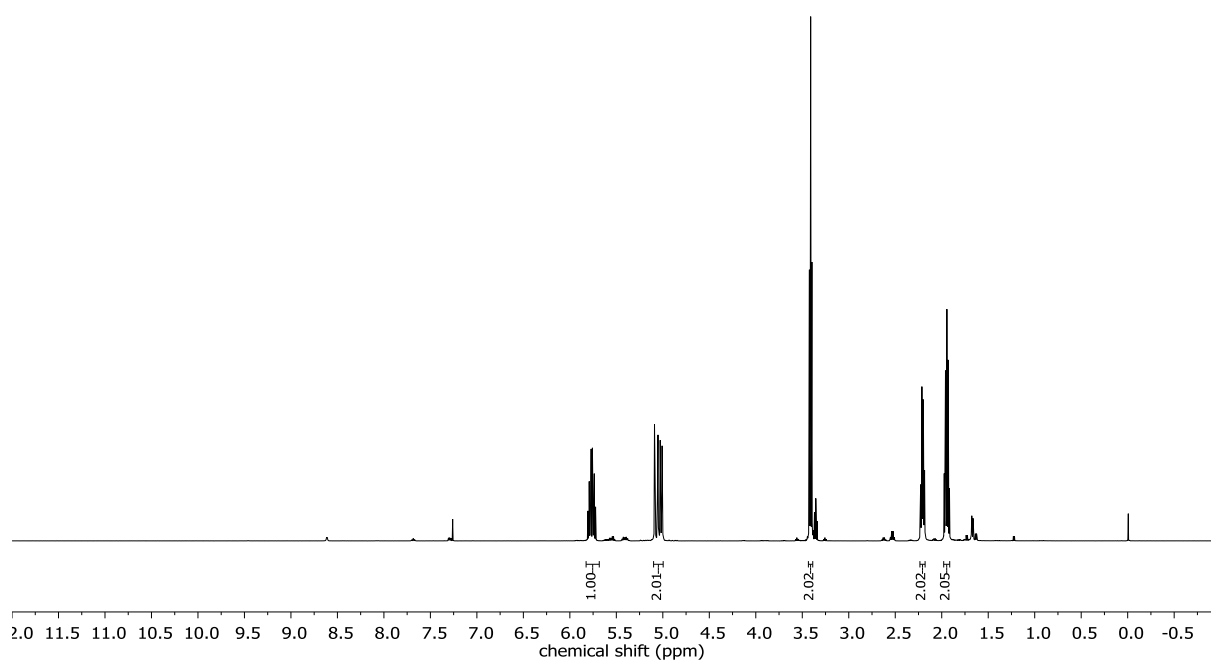
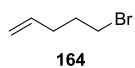


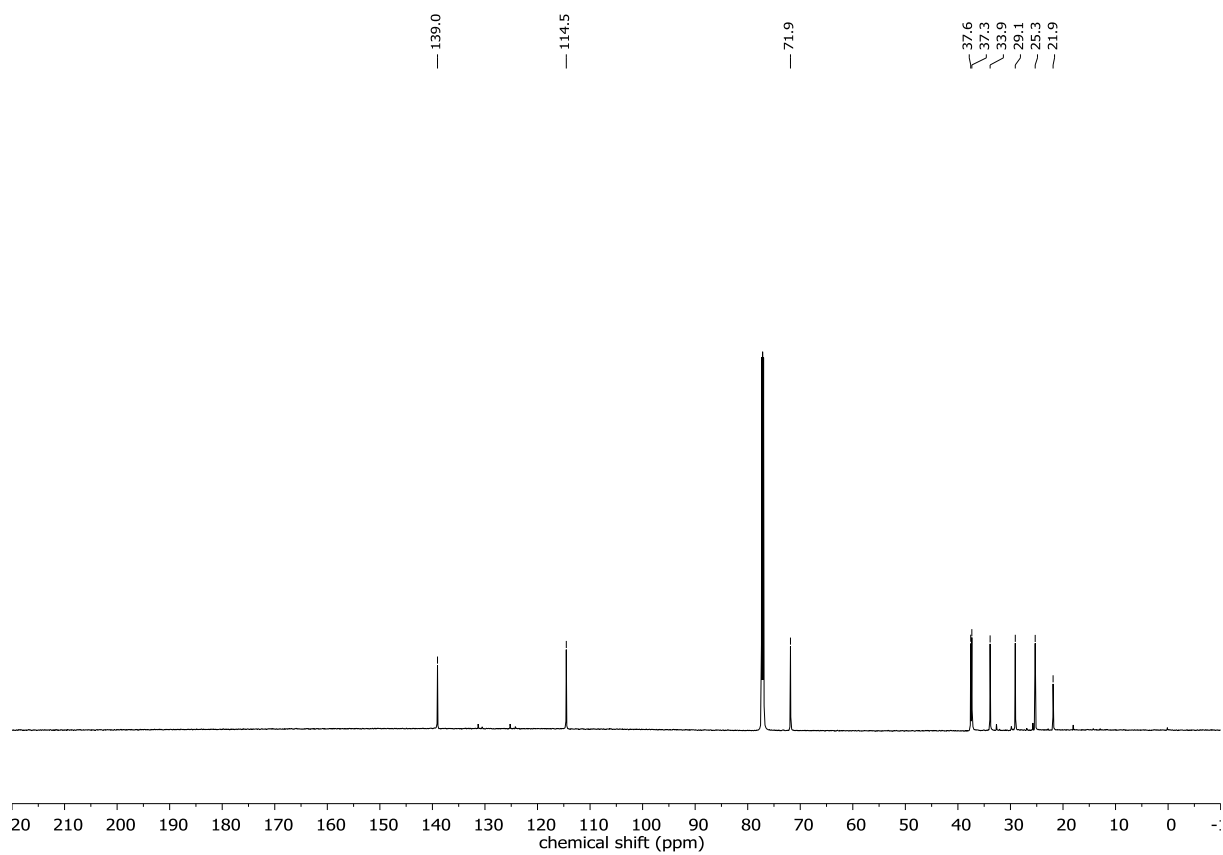
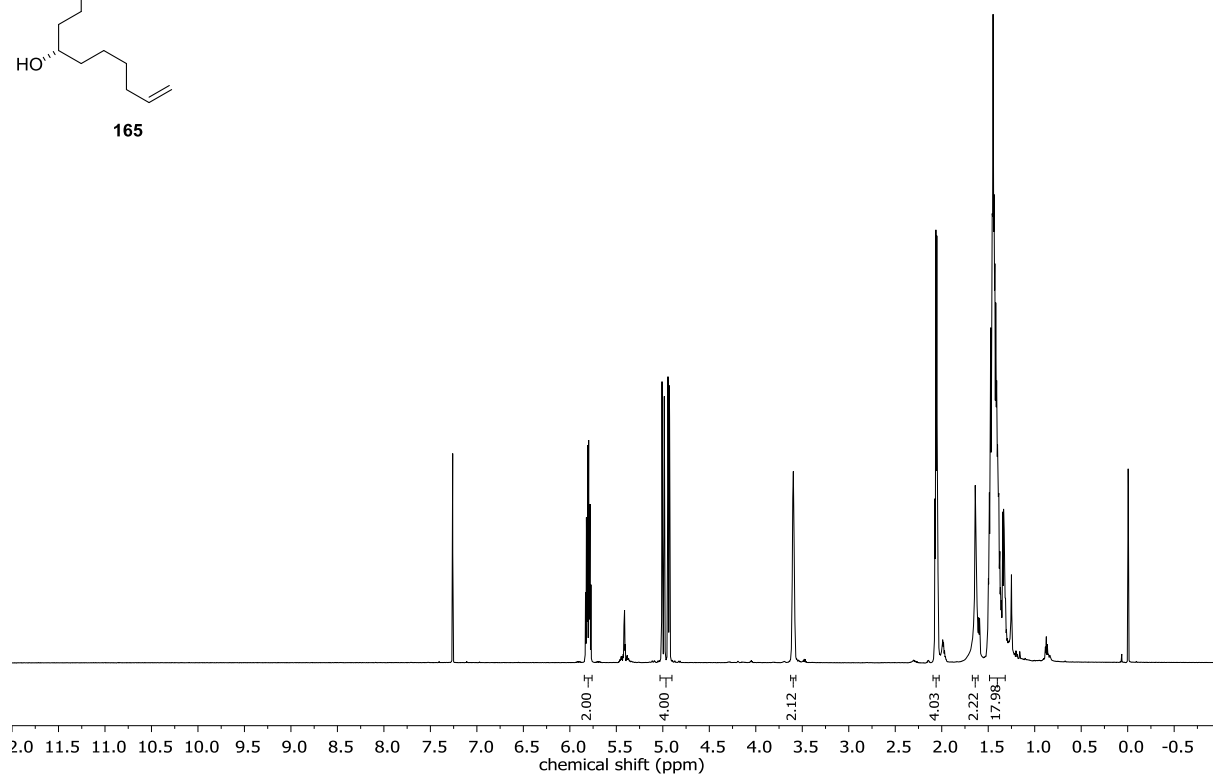
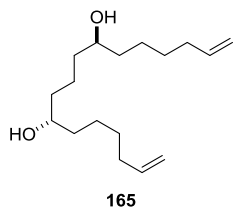
139.1  
128.5  
127.9  
127.6  
78.9  
78.8  
71.1  
71.0  
52.4  
52.4  
47.2  
47.2  
34.2  
34.1  
33.6  
33.7  
32.8  
32.7  
22.0  
21.9  
21.3

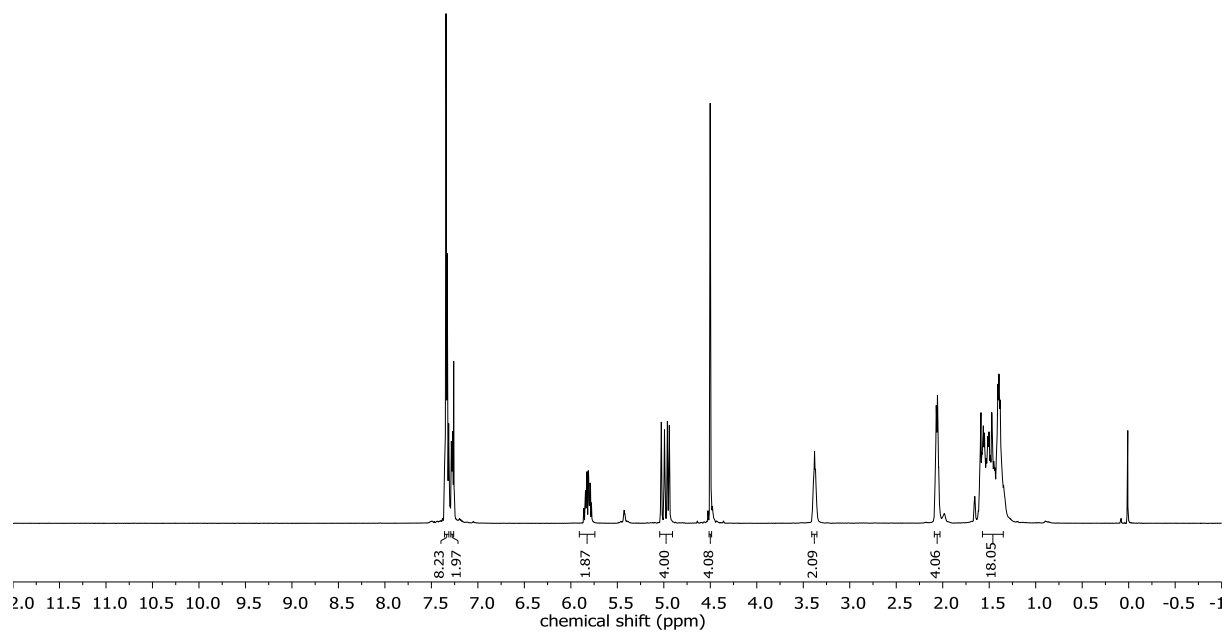
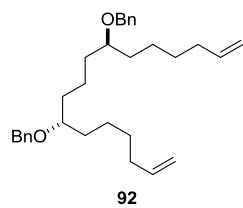




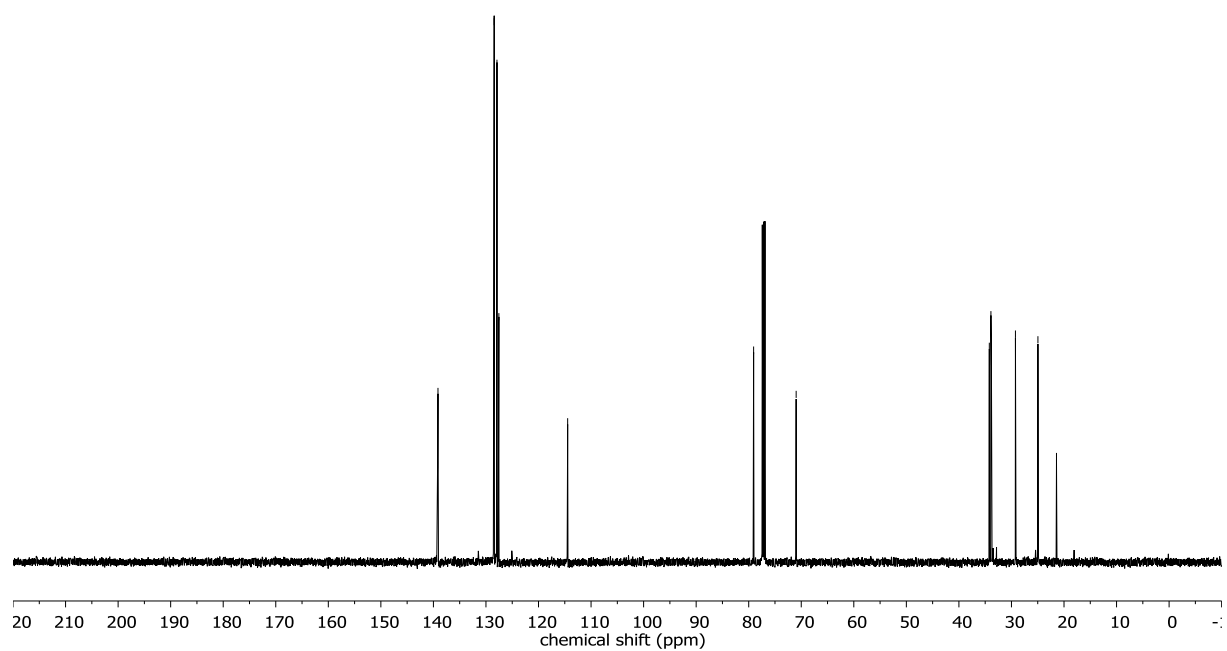


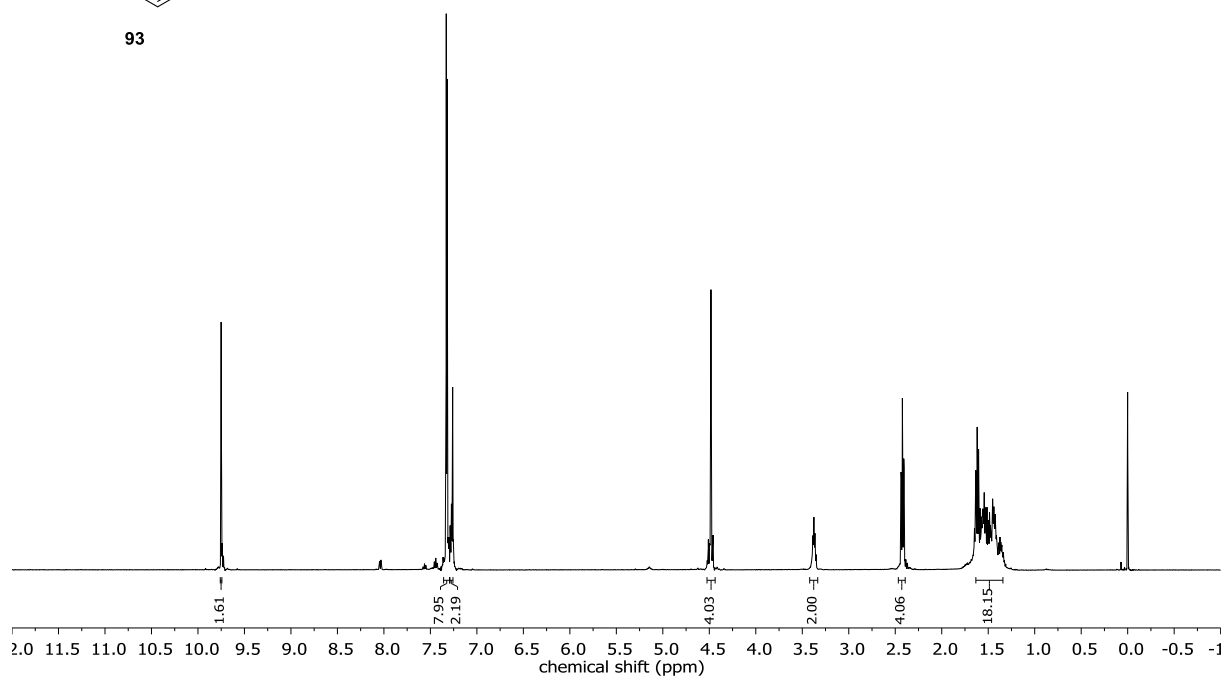
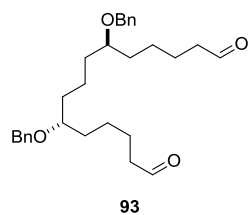






138.2  
139.1  
128.4  
127.9  
127.5  
114.5  
79.1  
71.0  
34.2  
33.9  
33.8  
29.2  
25.0  
21.4





— 202.8

— 139.0

— 128.5

— 127.9

— 127.6

— 78.8

— 71.1

— 44.0

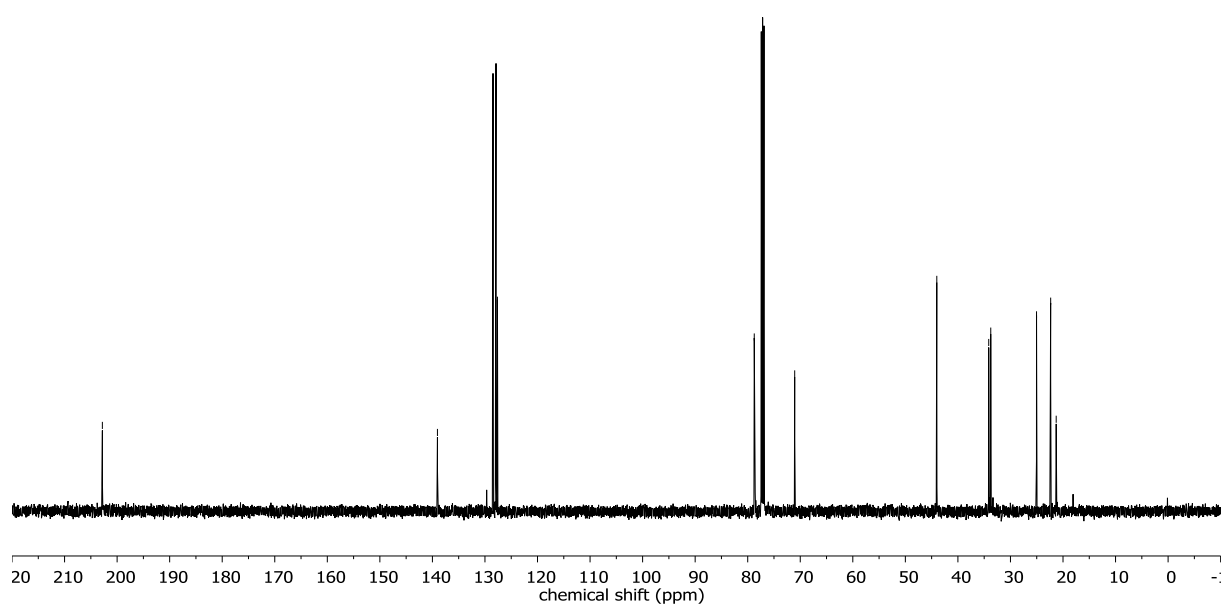
— 34.1

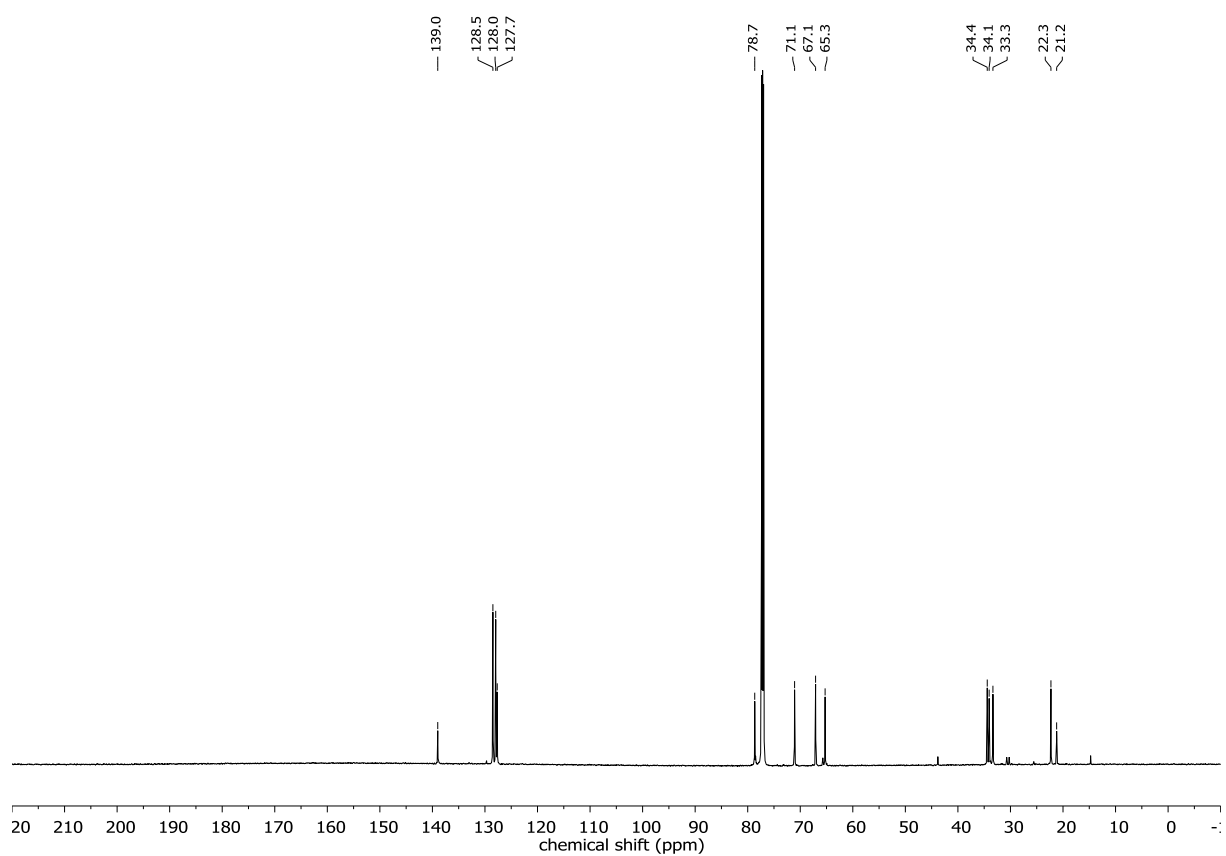
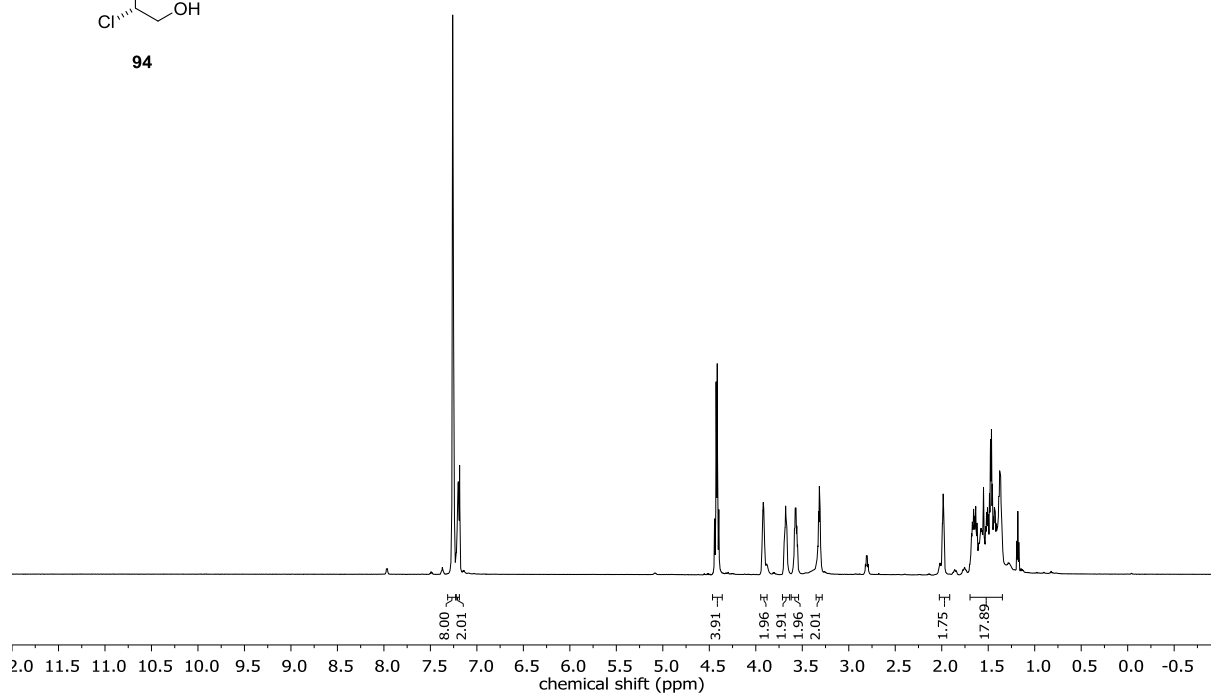
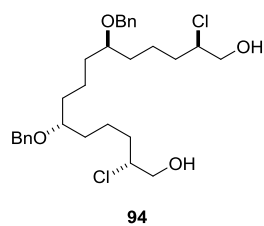
— 33.7

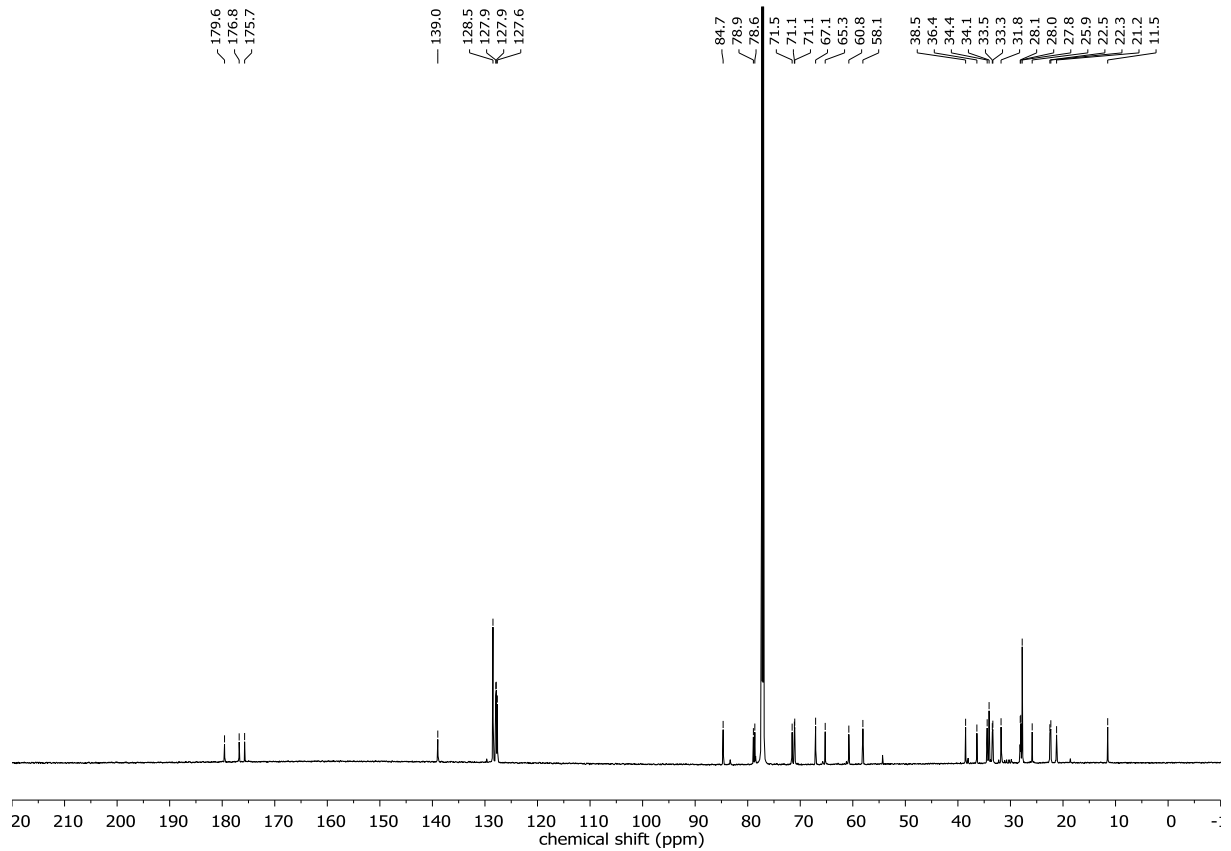
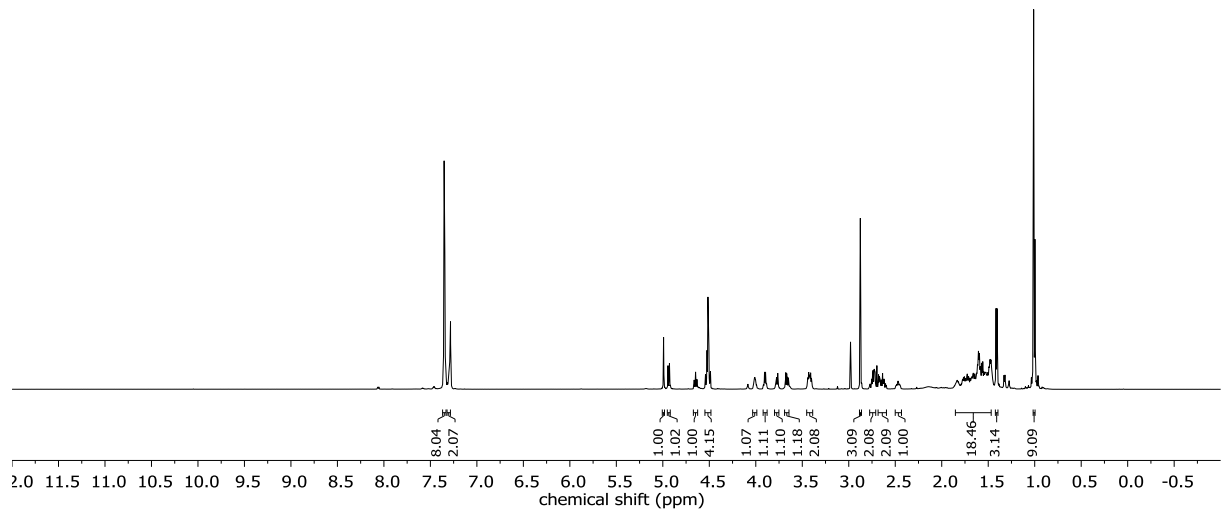
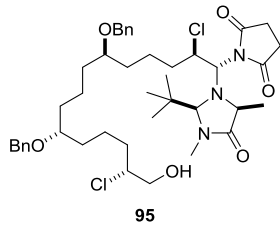
— 25.0

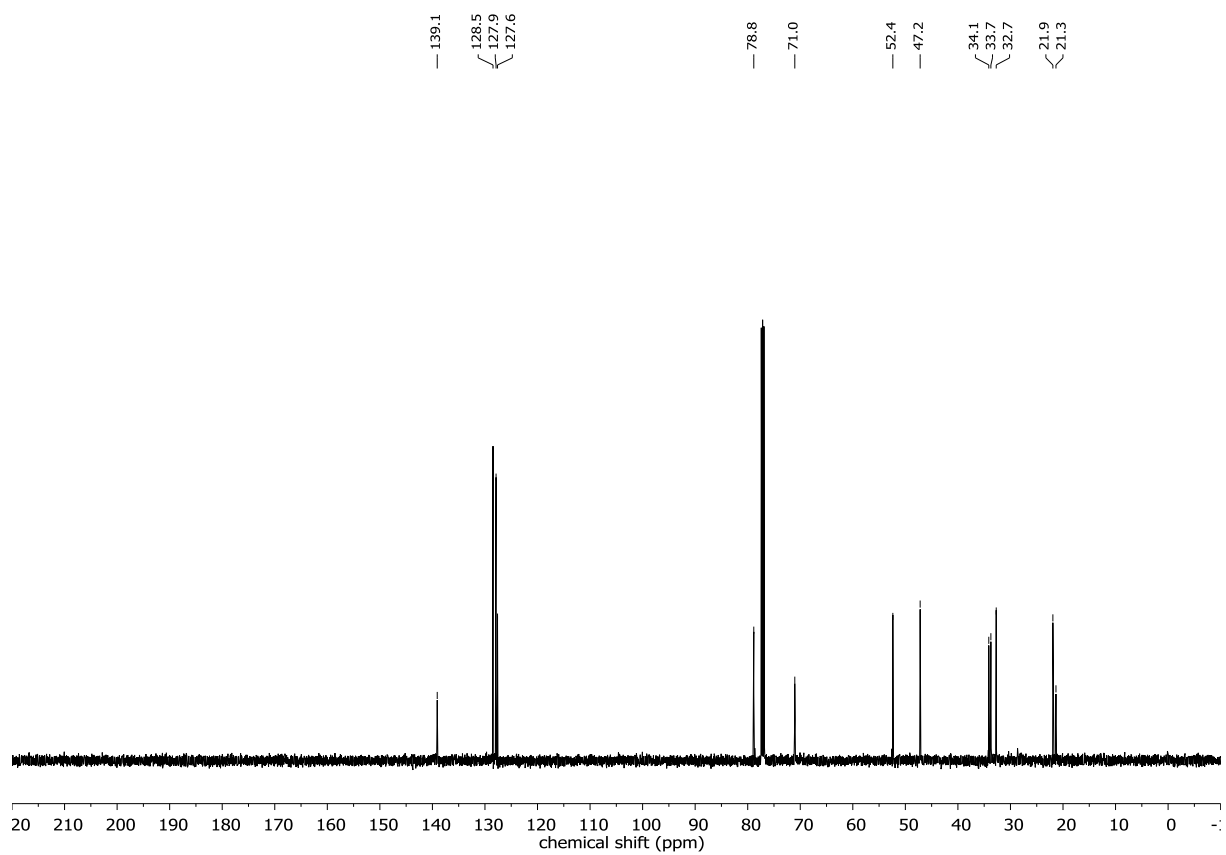
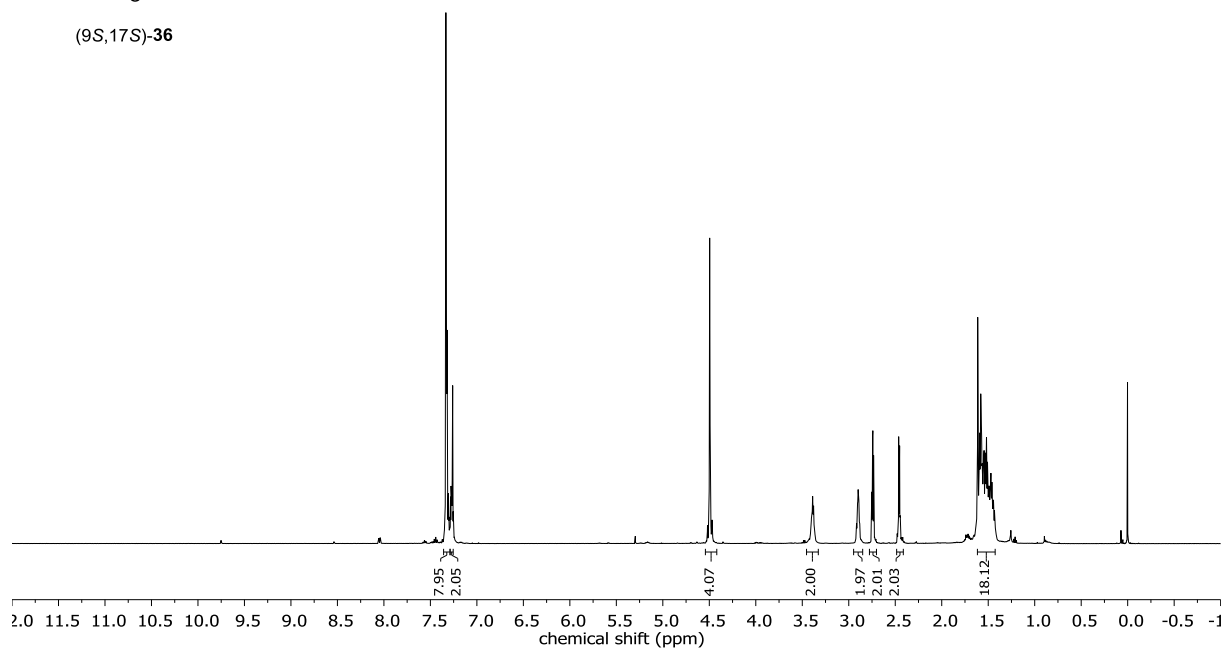
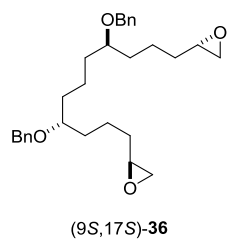
— 22.3

— 21.3

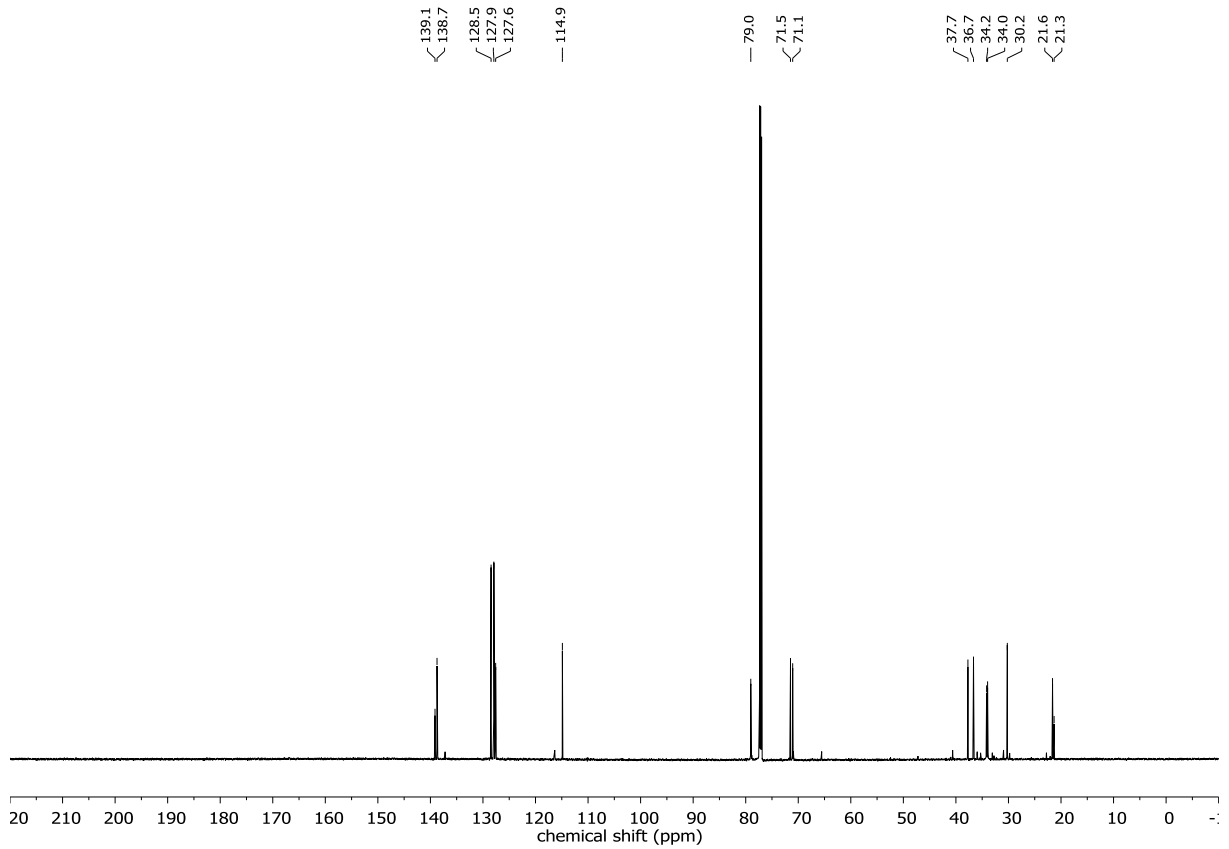
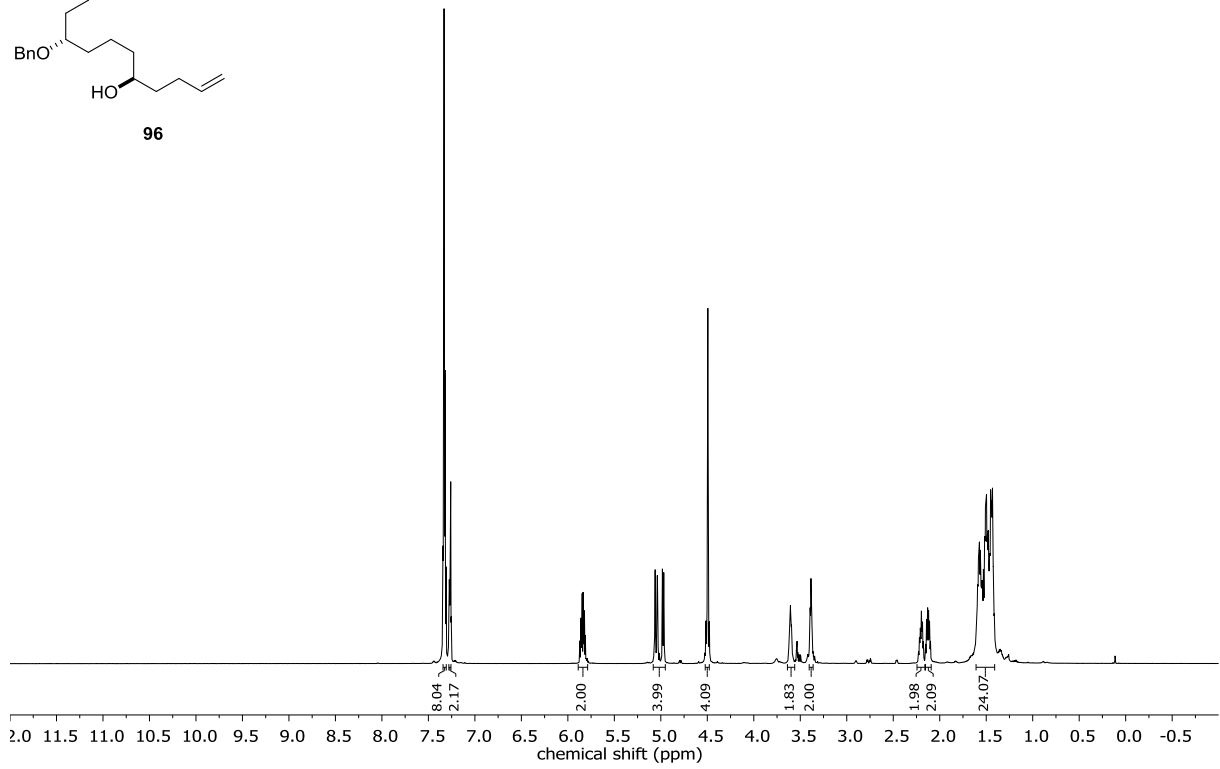
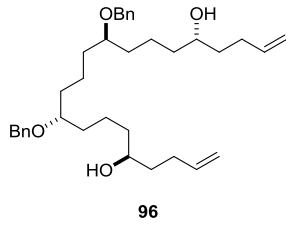


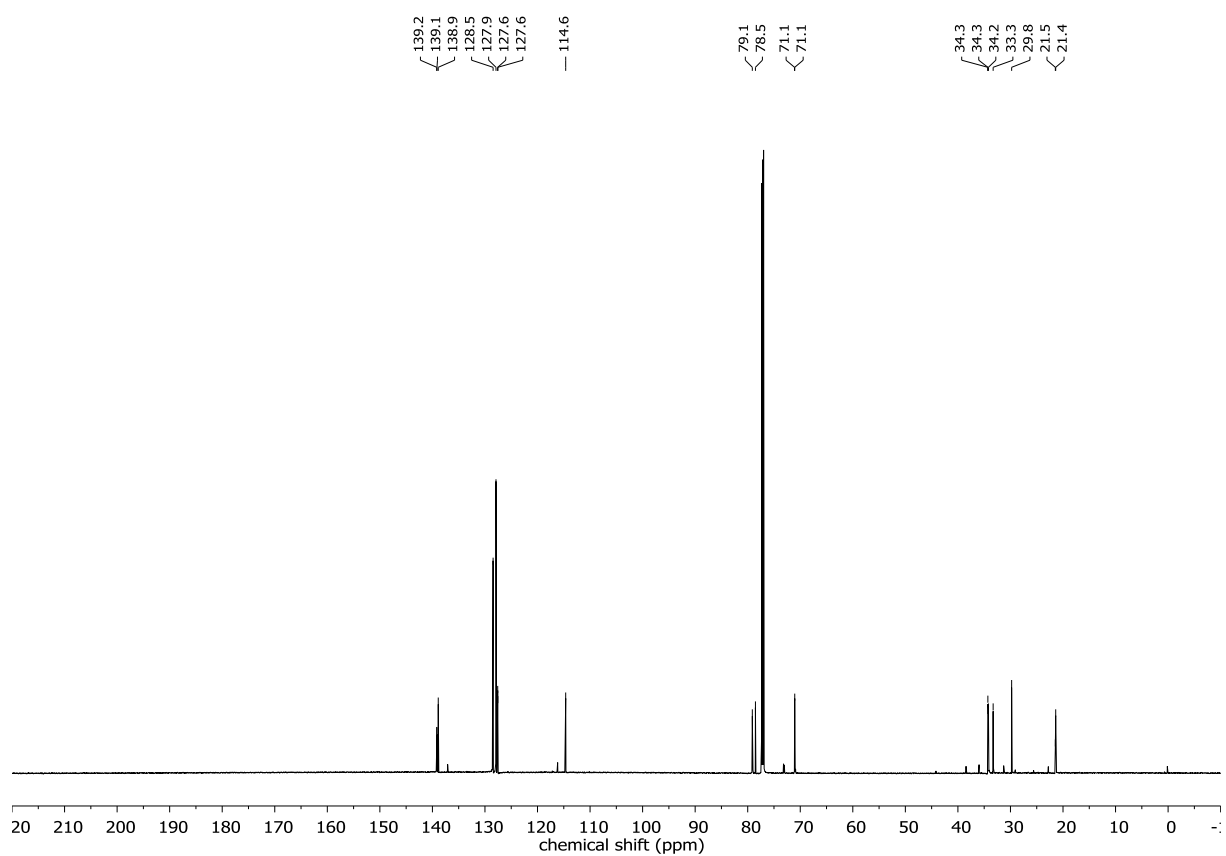
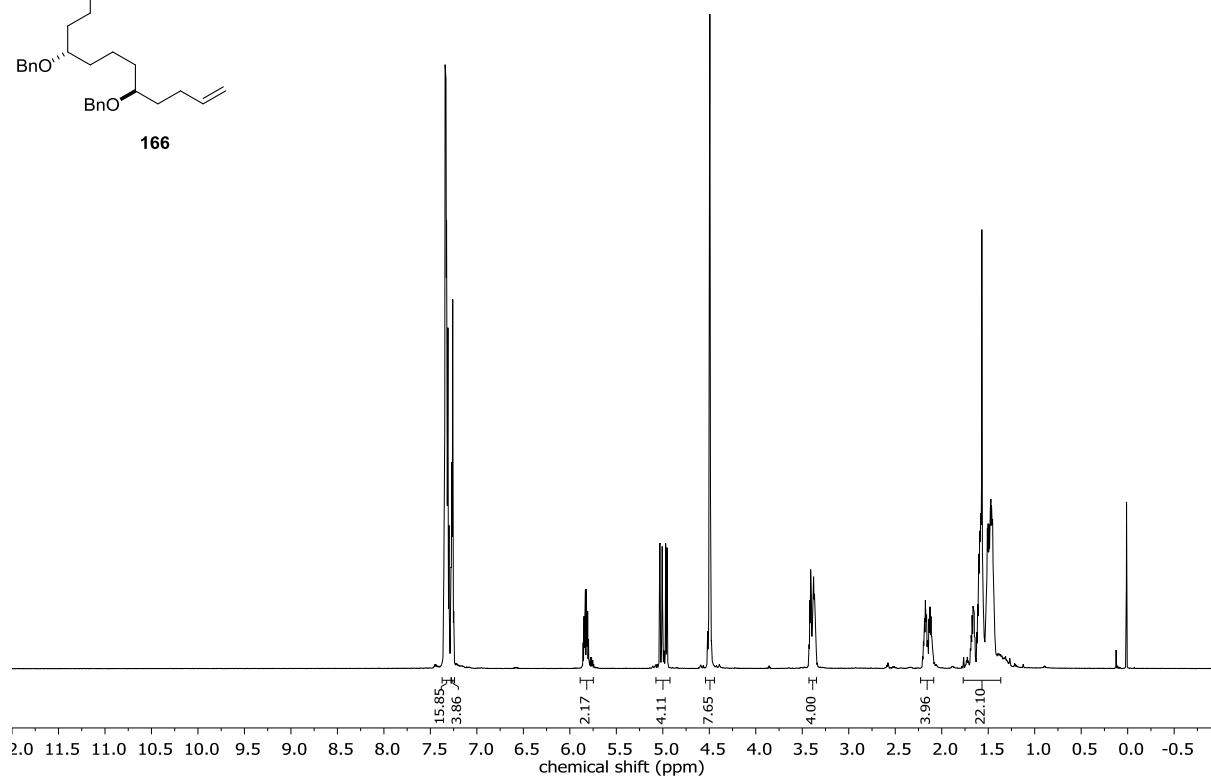
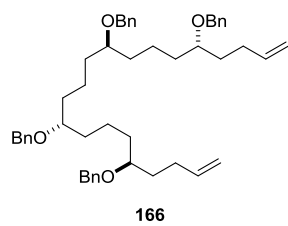


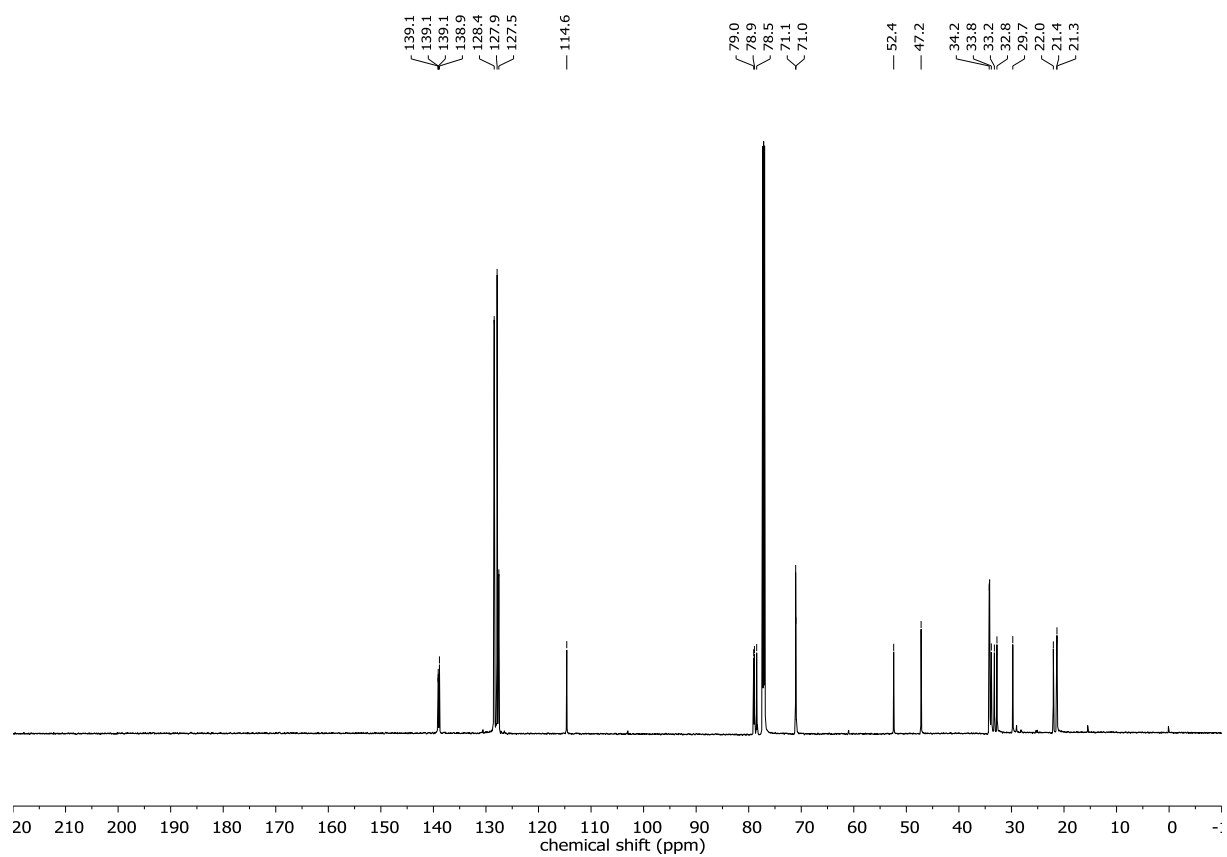
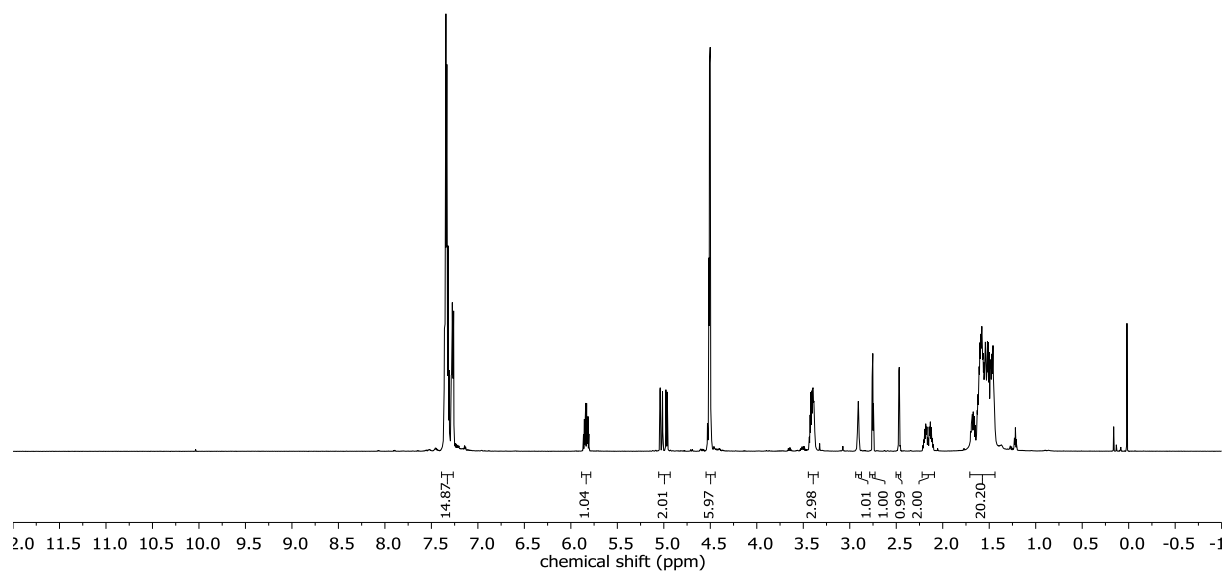
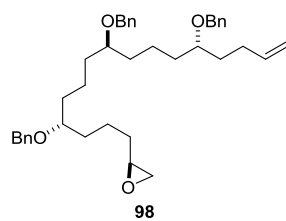


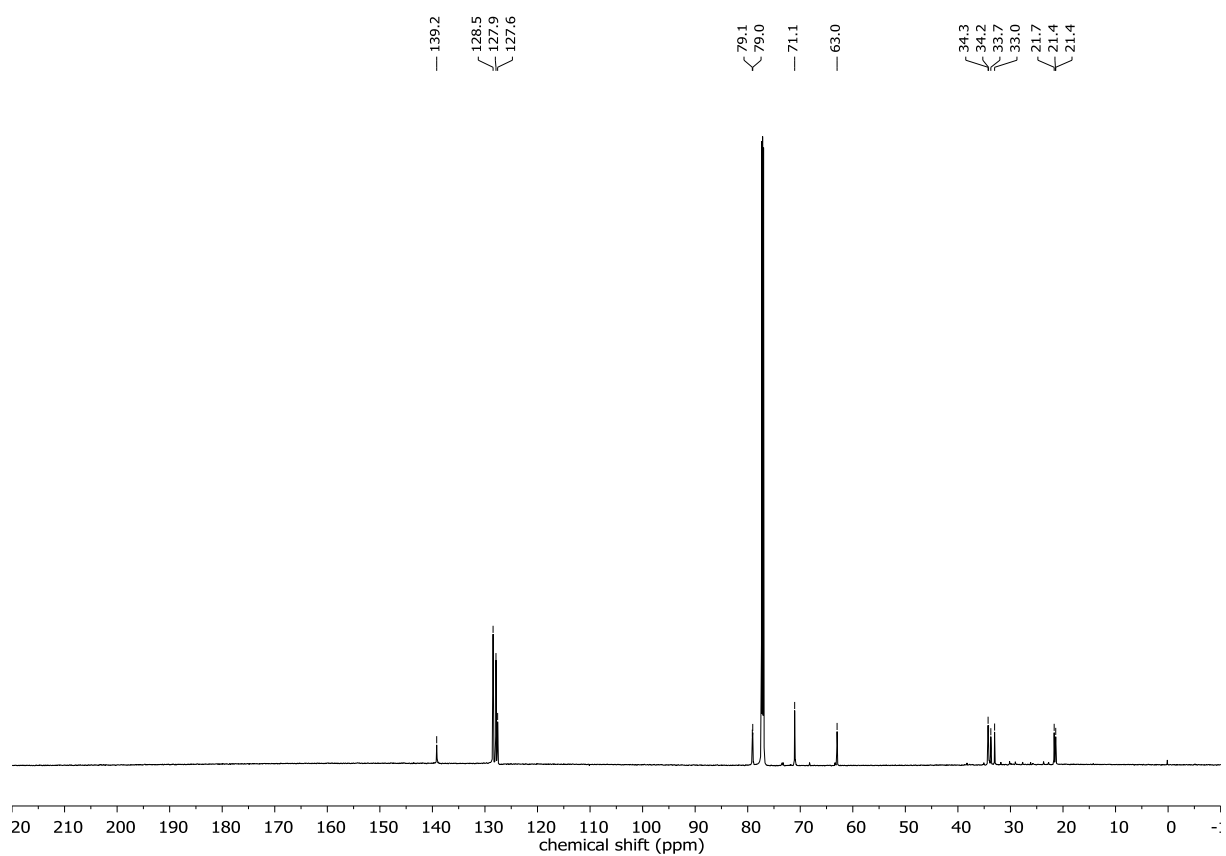
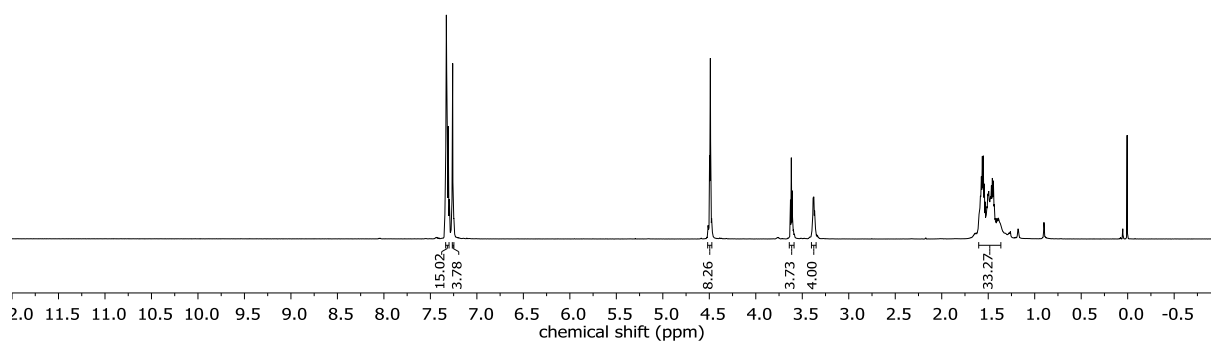
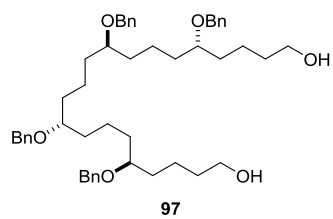


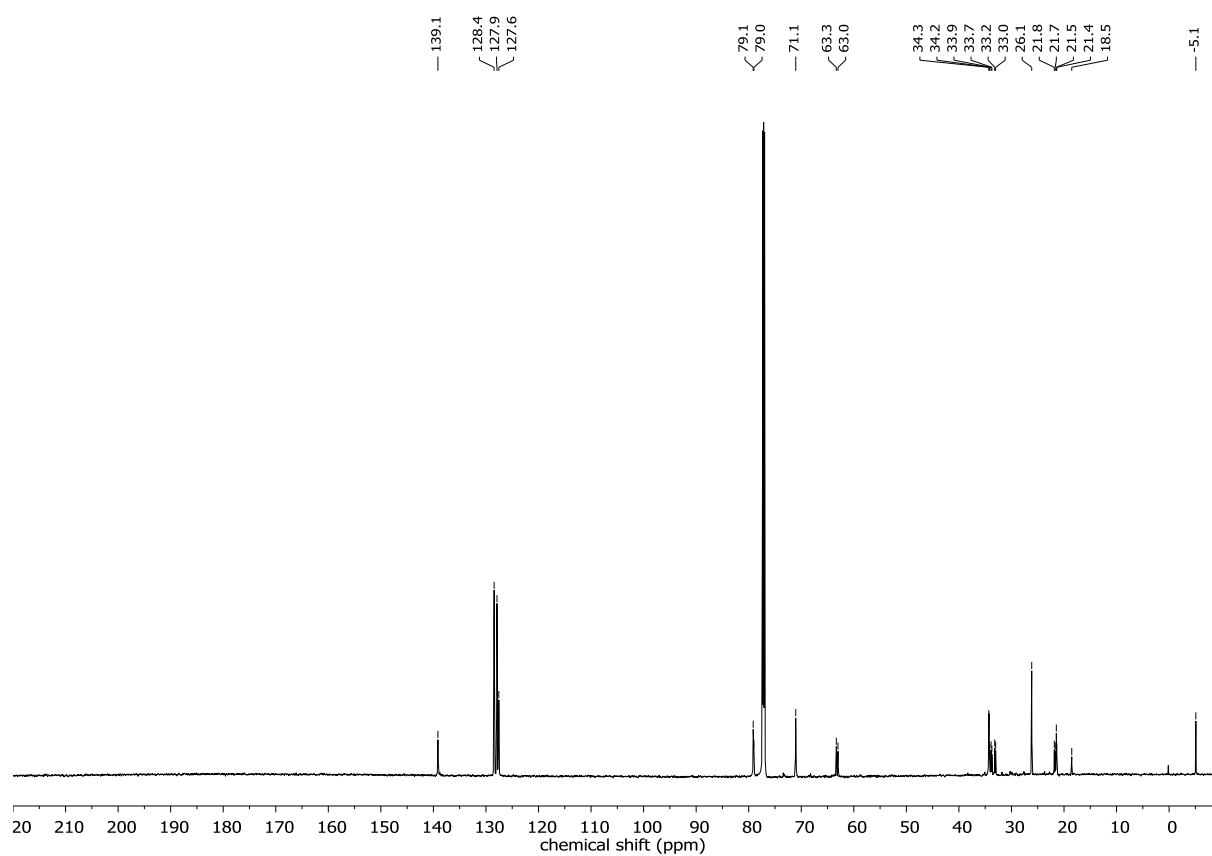
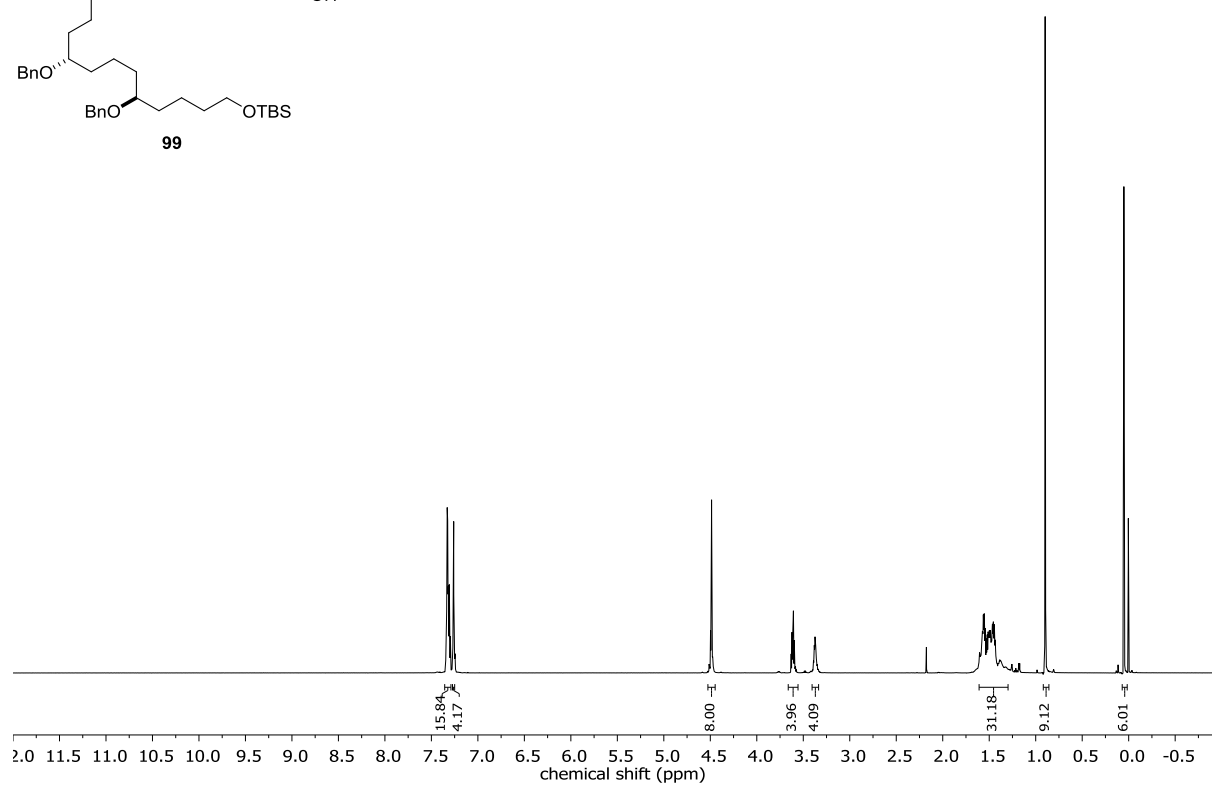
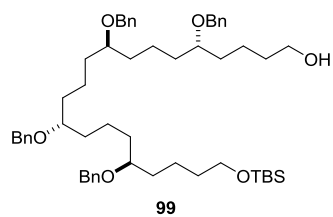


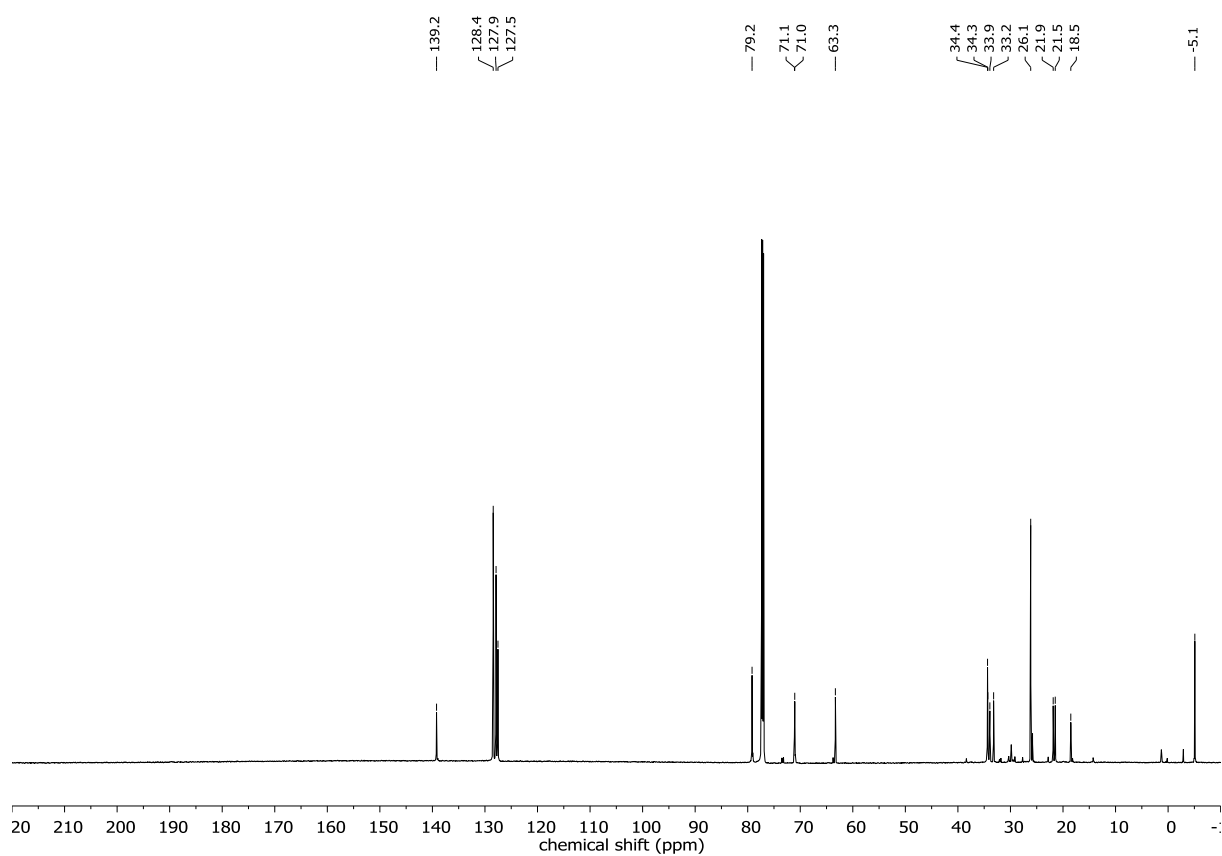
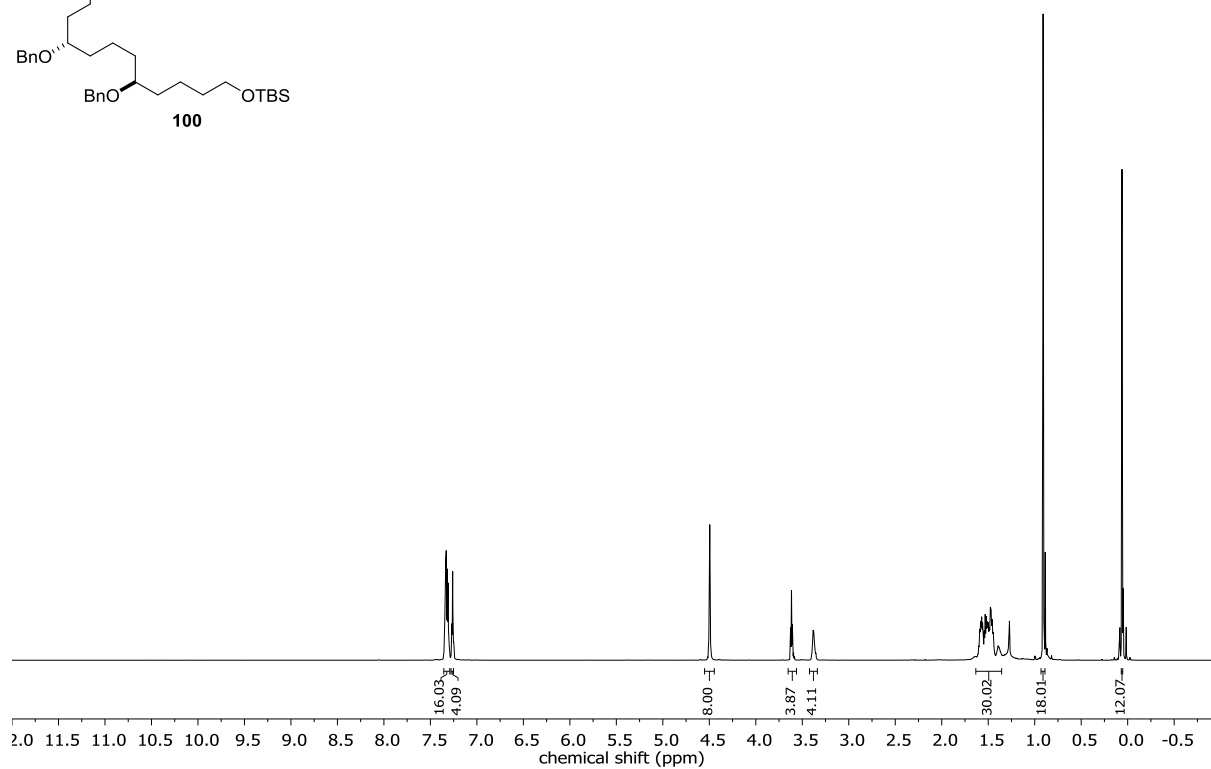
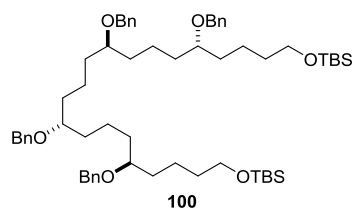


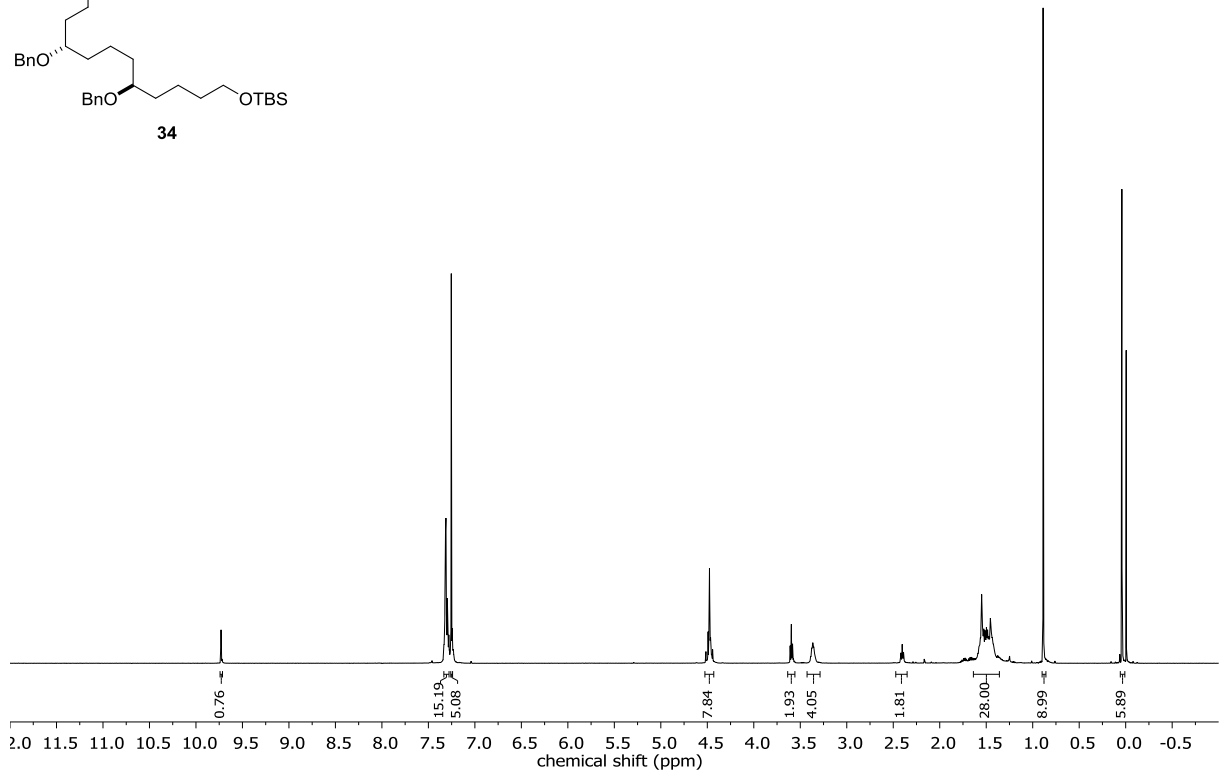
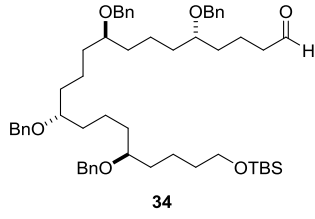












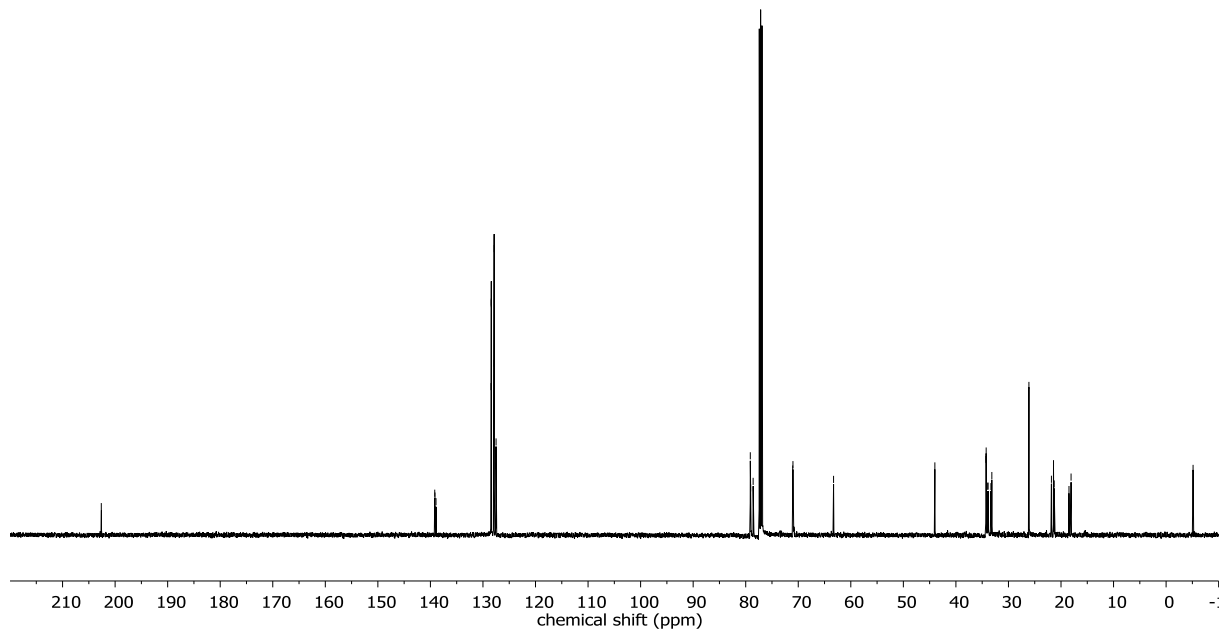
— 202.6

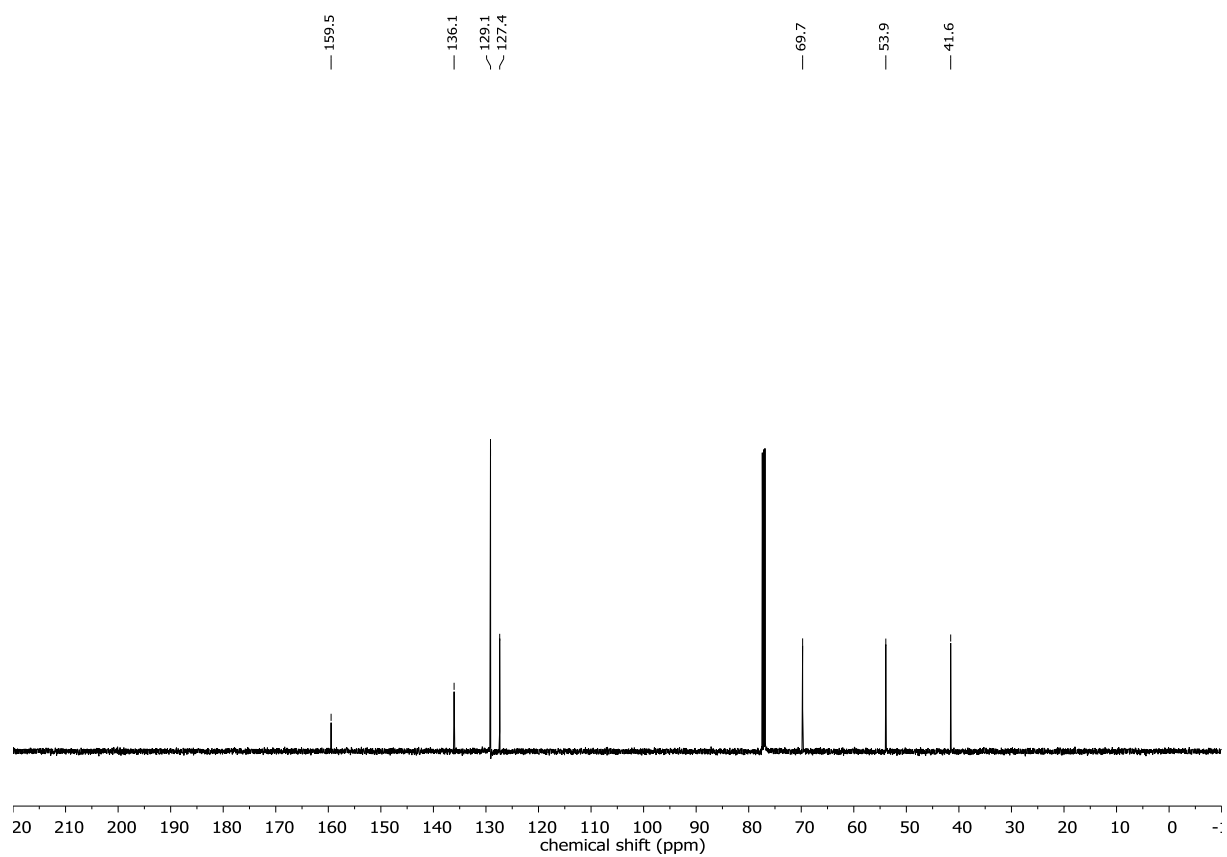
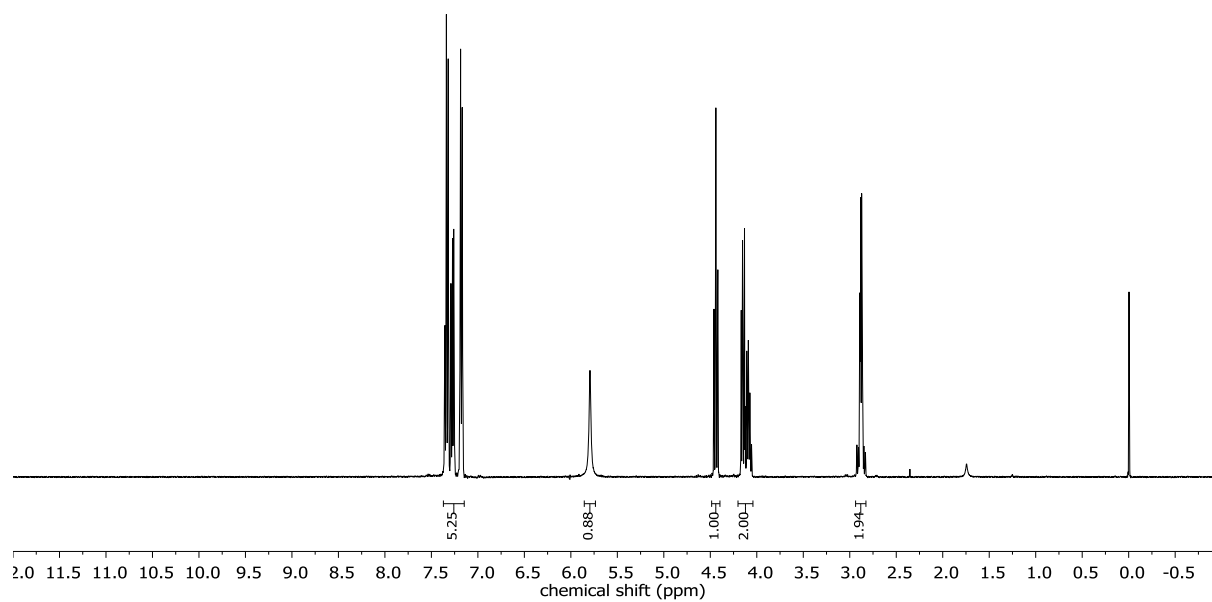
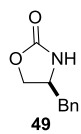
139.2  
139.1  
138.9  
128.5  
128.4  
127.9  
127.9  
127.6  
127.5  
127.5

79.1  
79.1  
78.6  
71.1  
71.0  
63.3

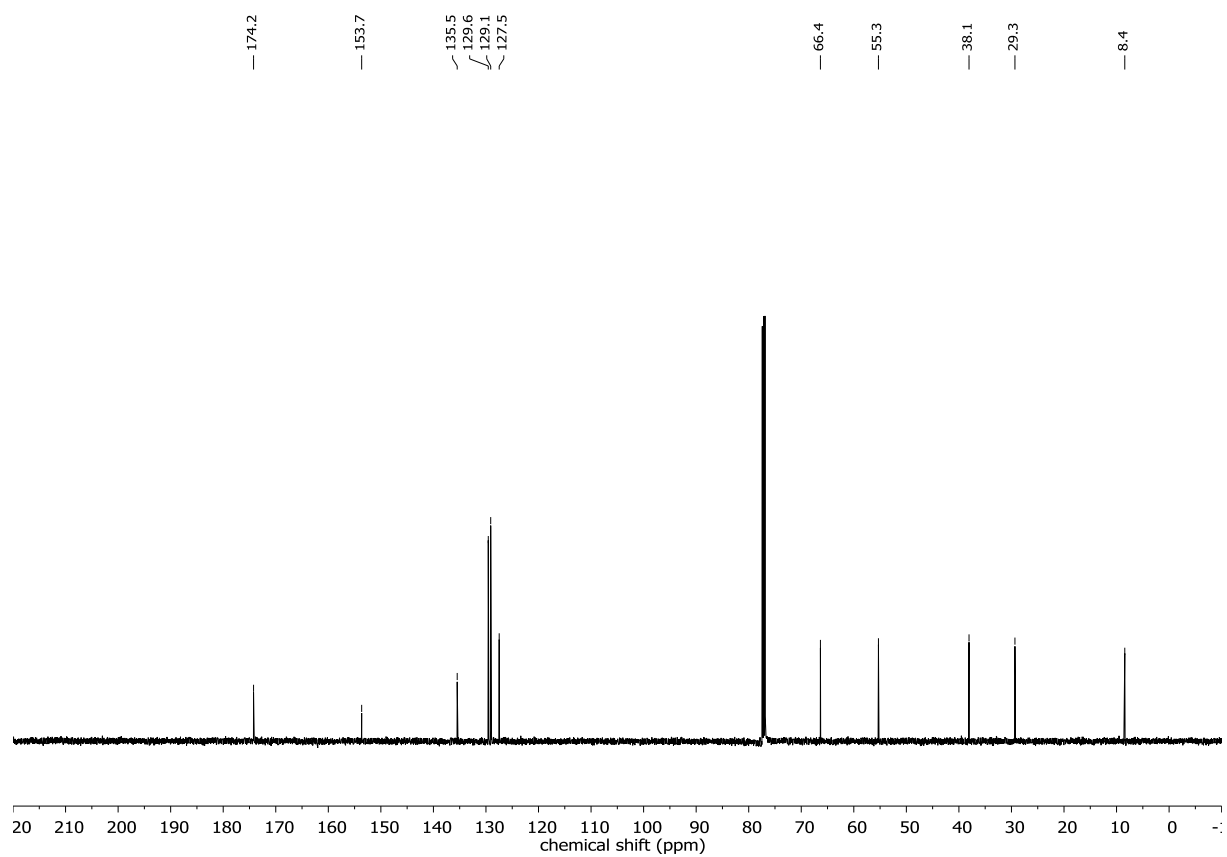
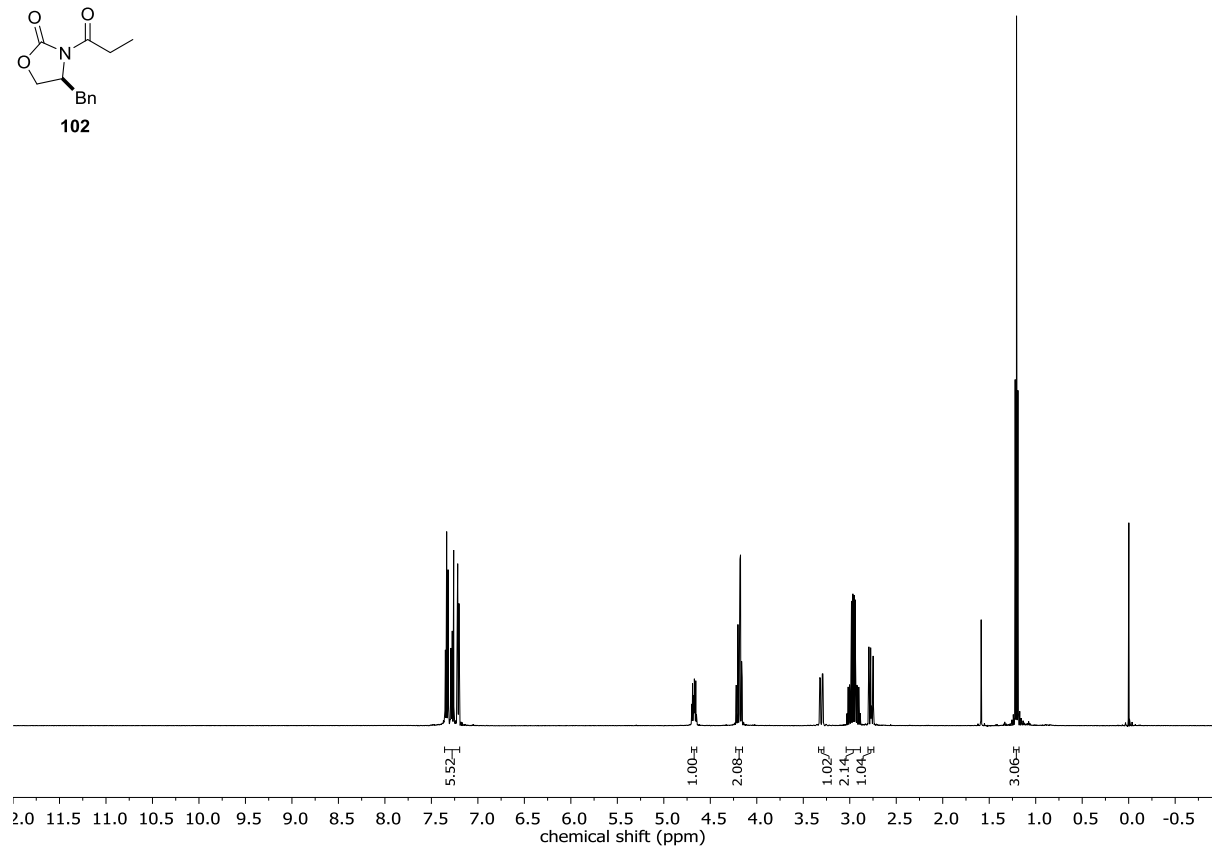
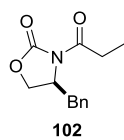
44.0  
34.3  
34.2  
34.0  
33.9  
33.3  
33.2  
26.1  
21.8  
21.4  
21.3  
18.5  
18.1

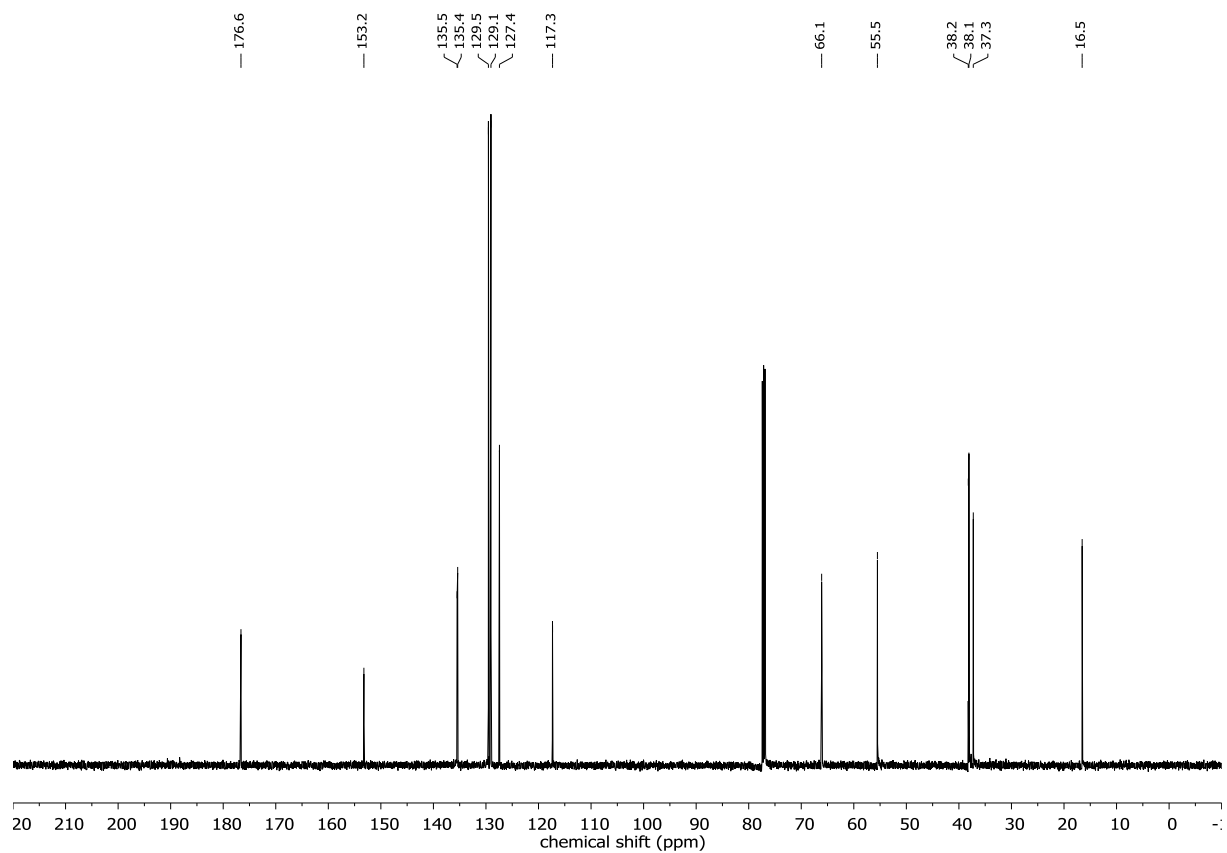
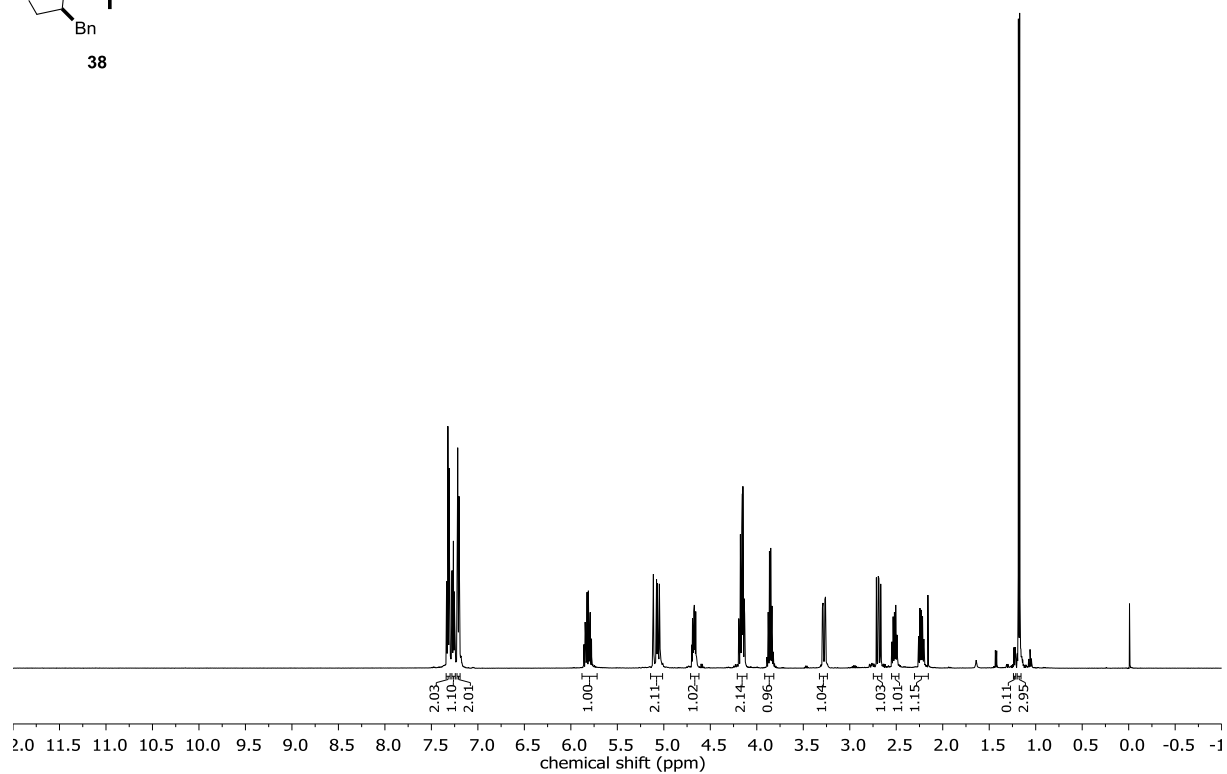
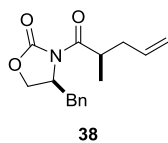
— 5.1

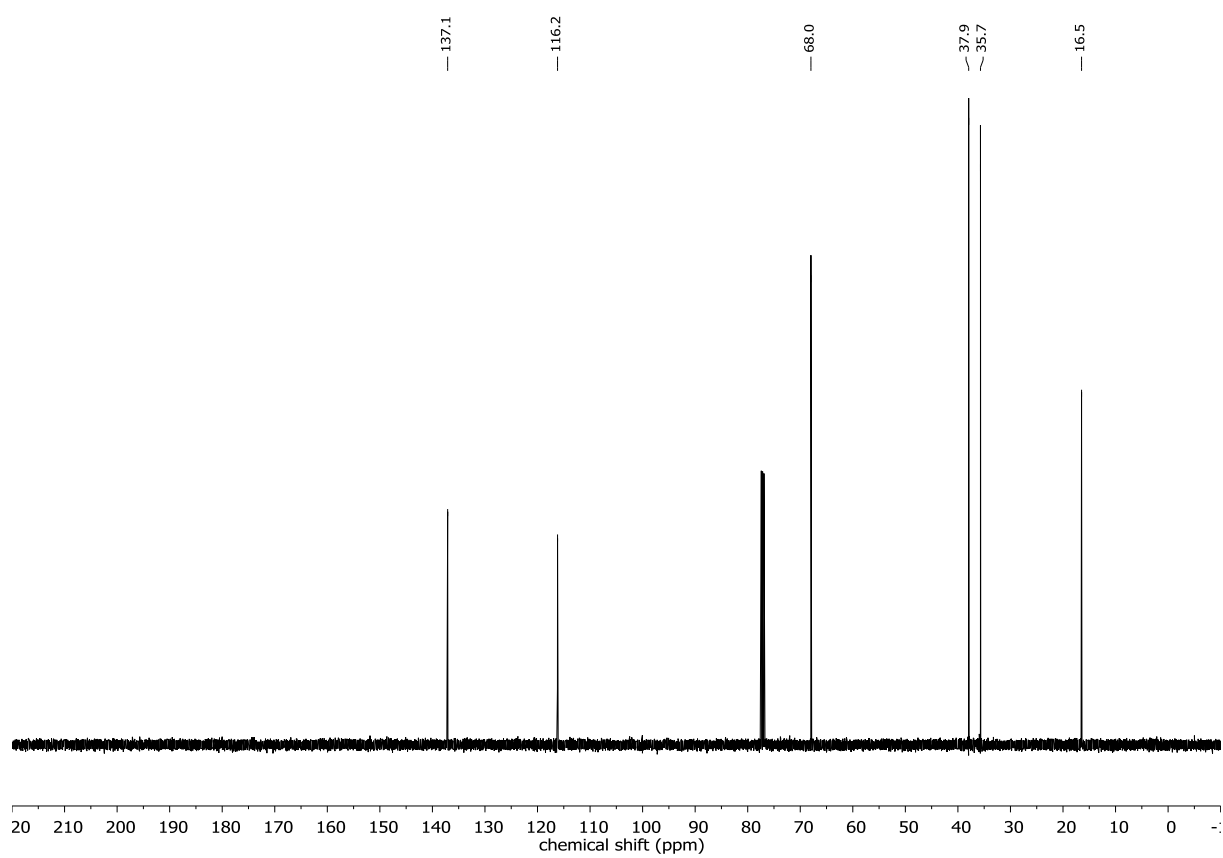
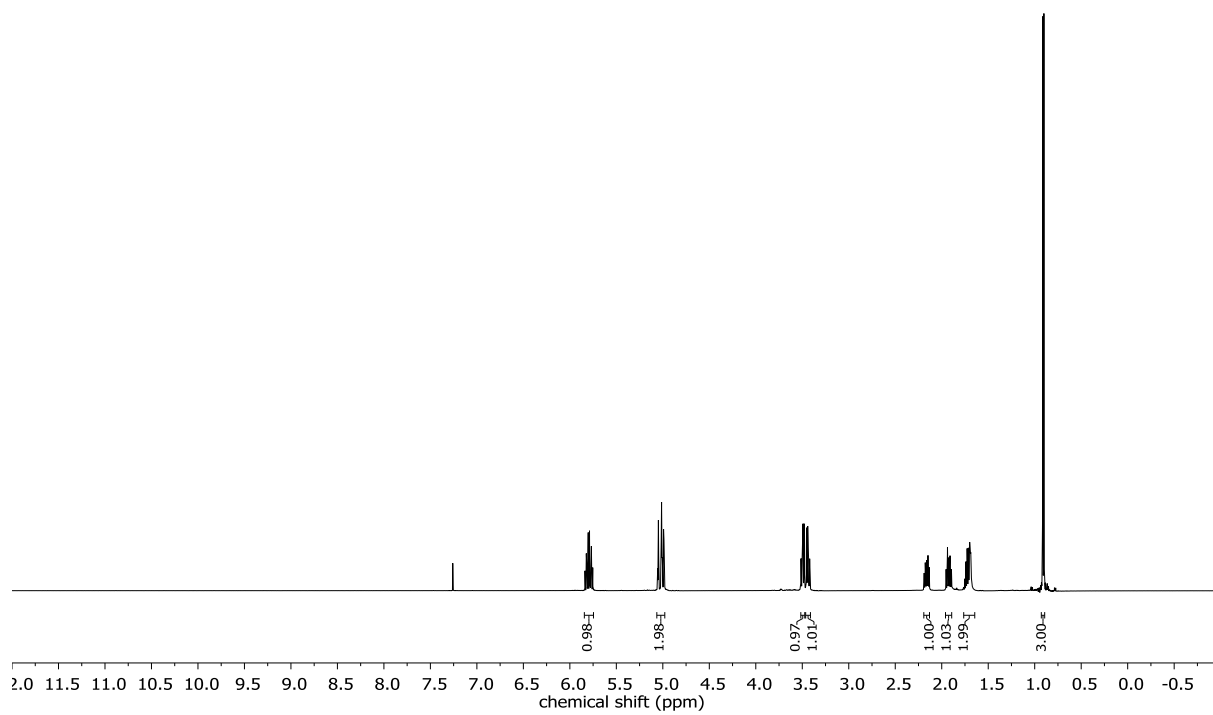
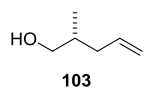


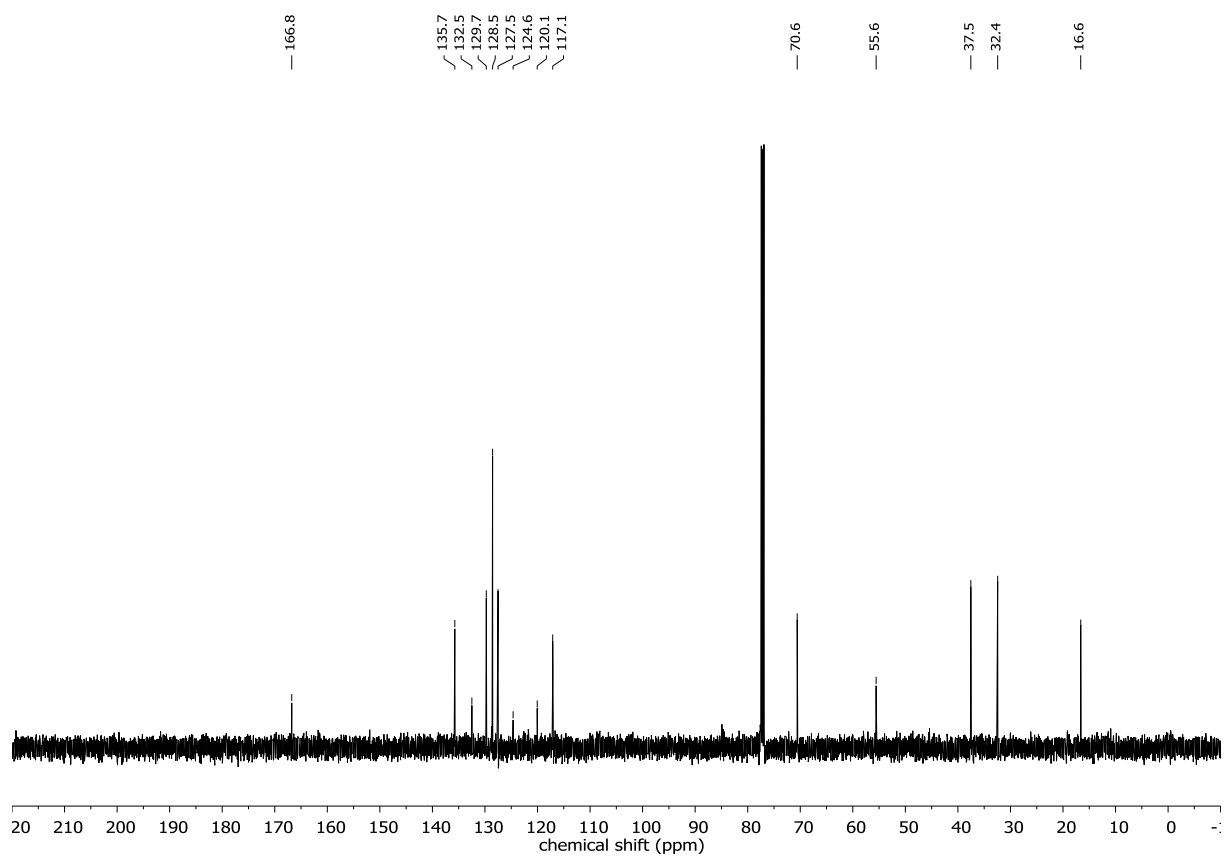
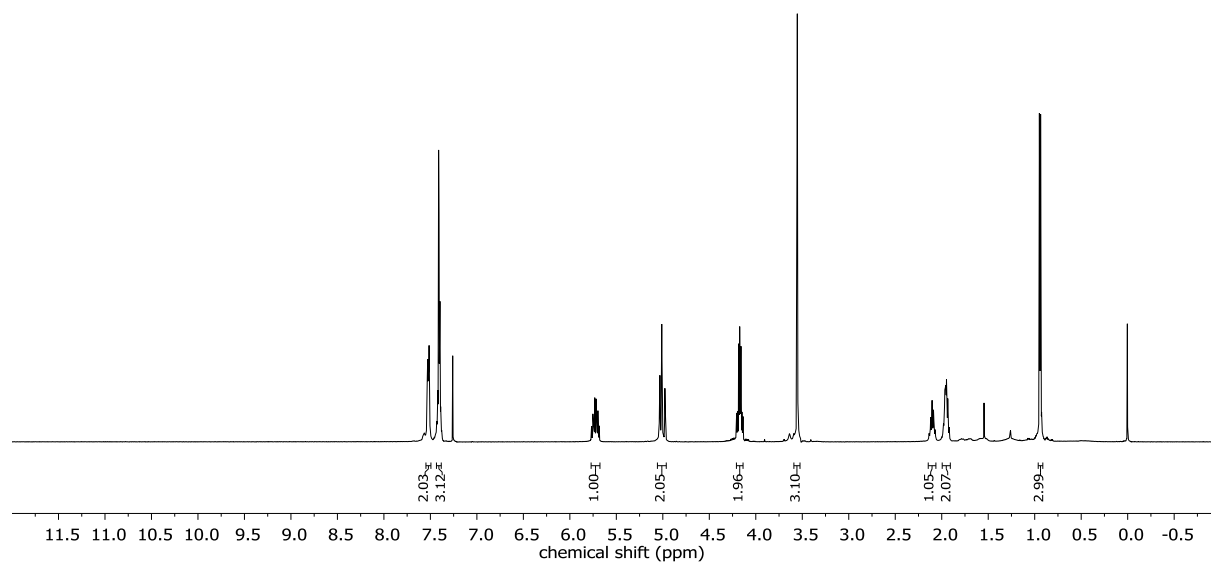
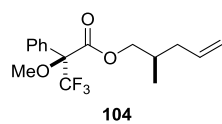


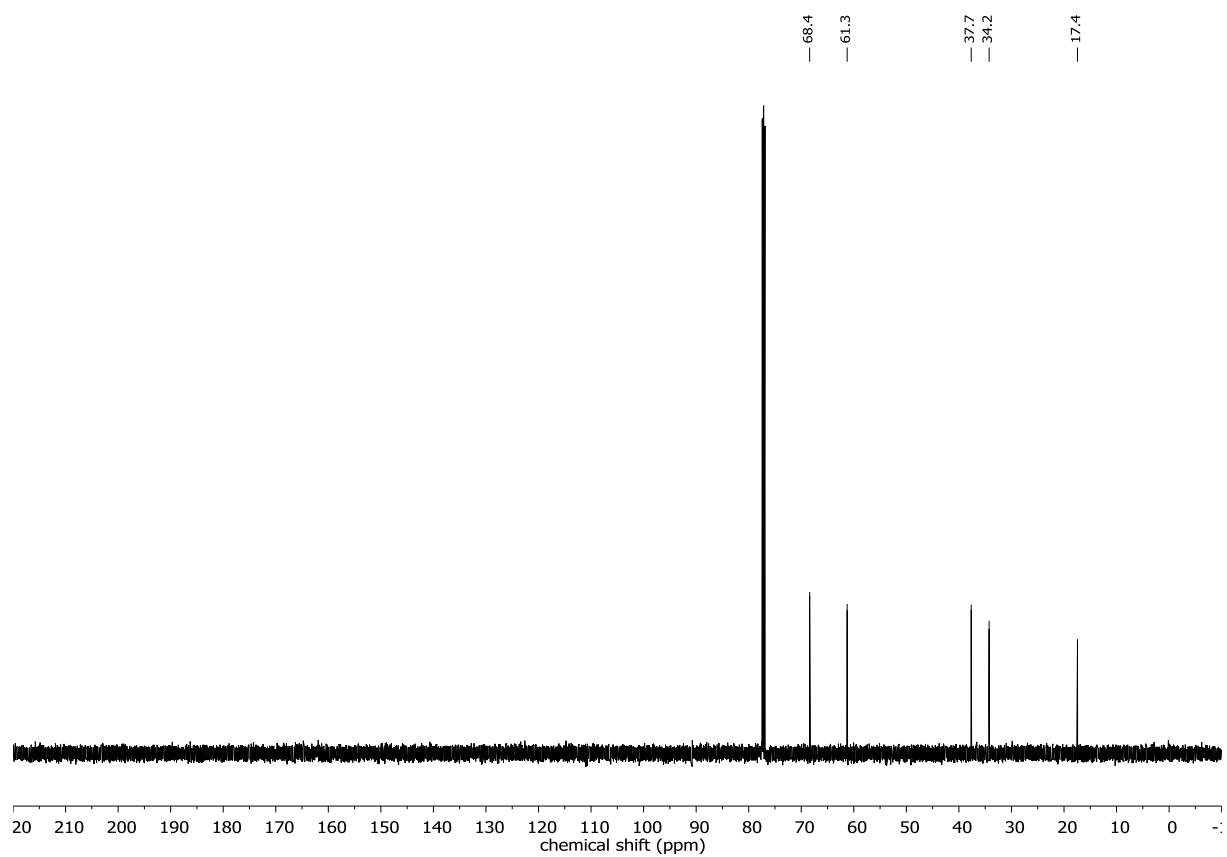
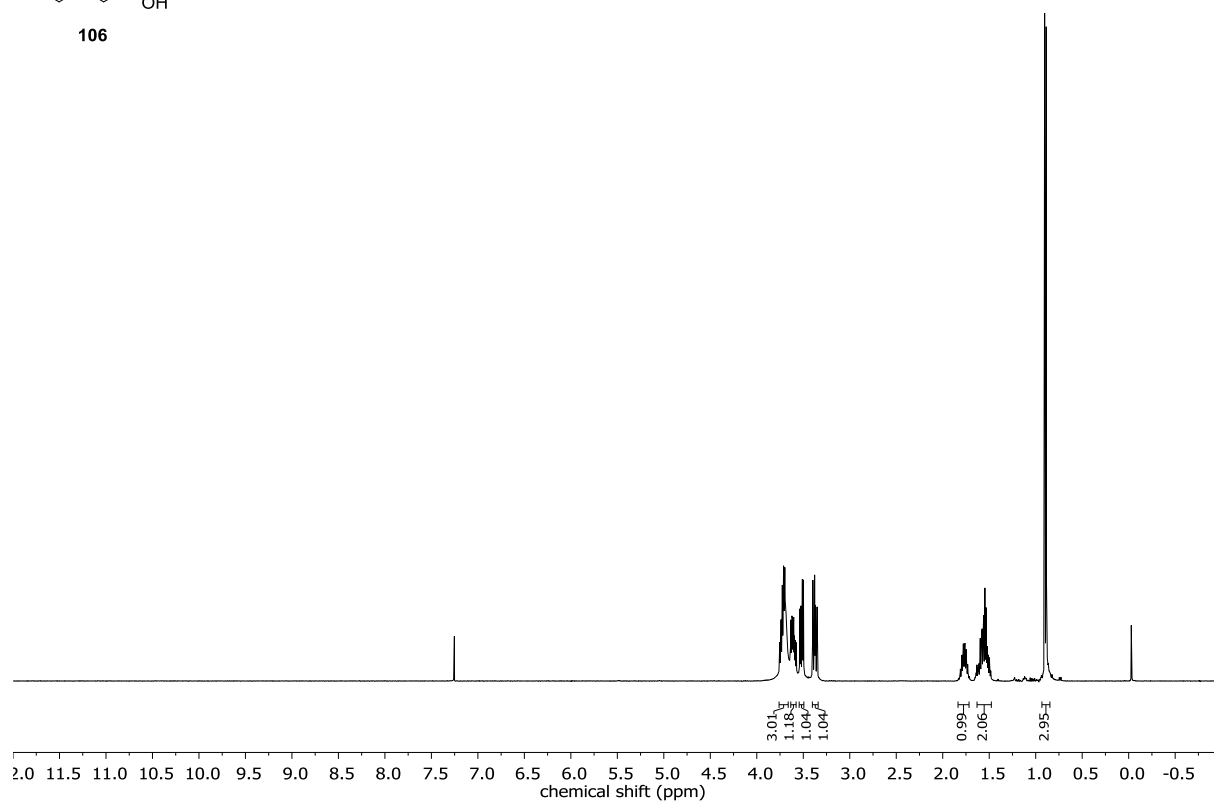
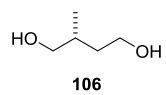


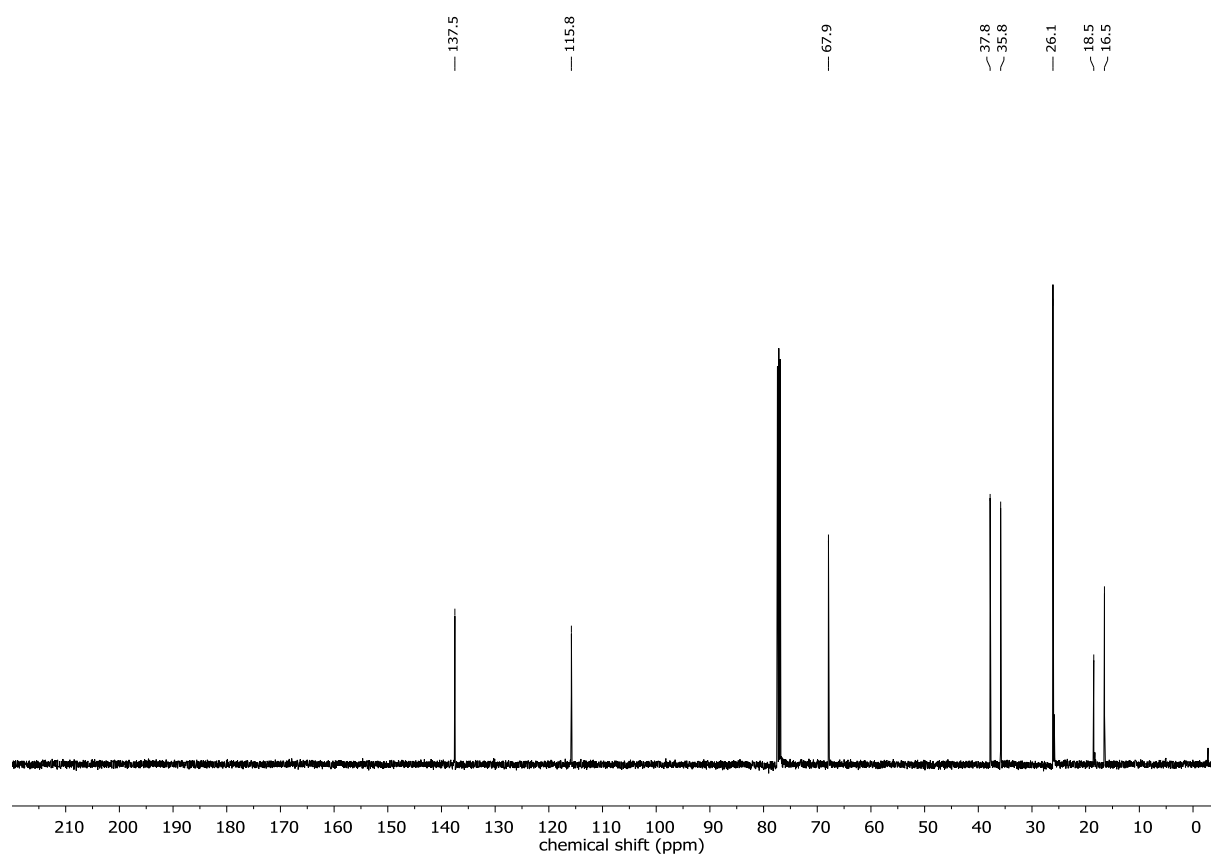
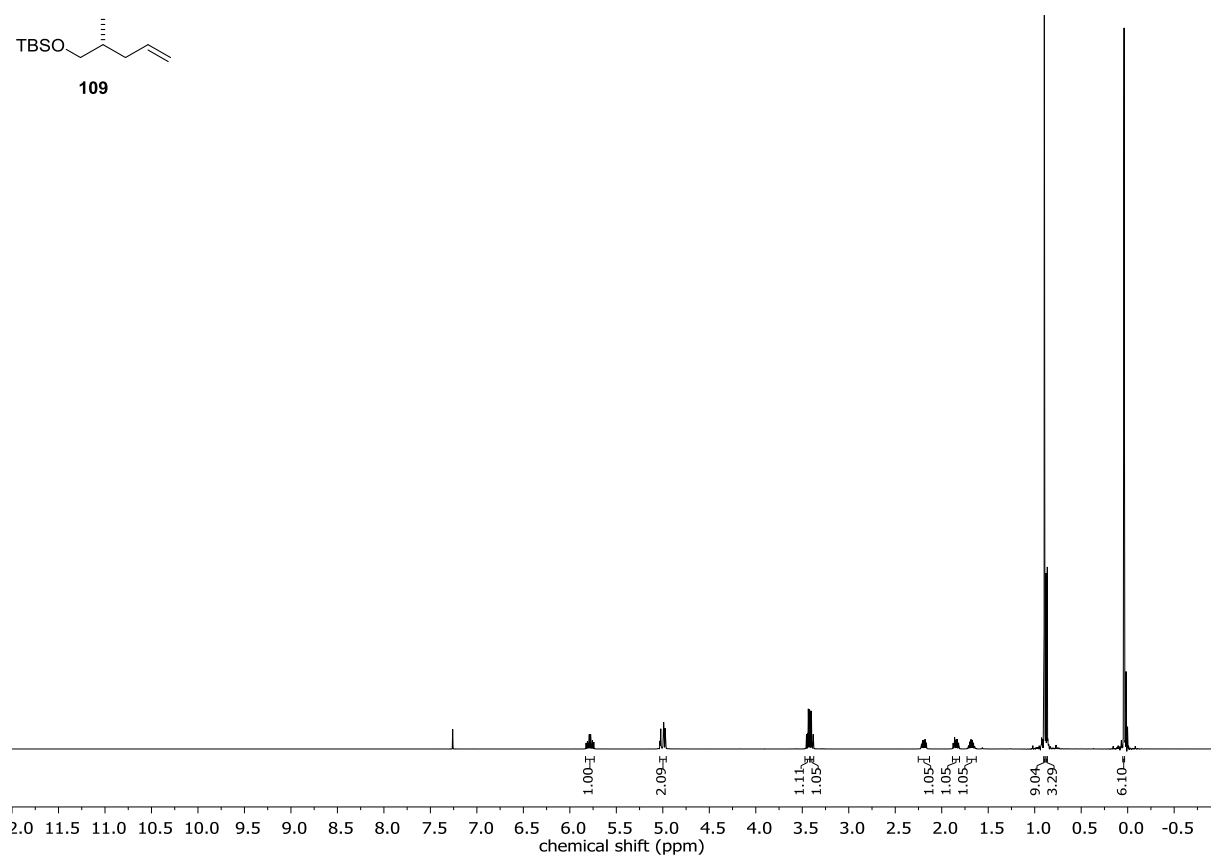
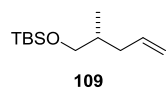




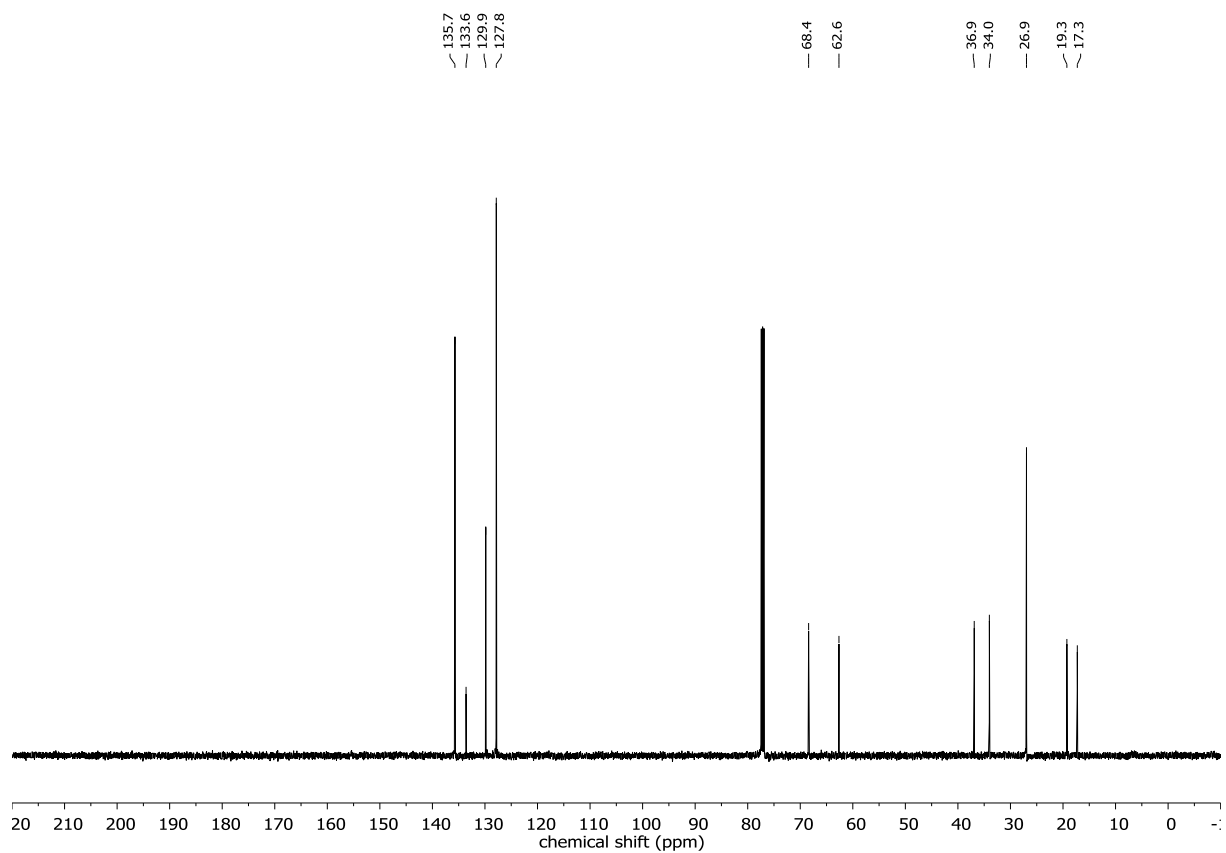
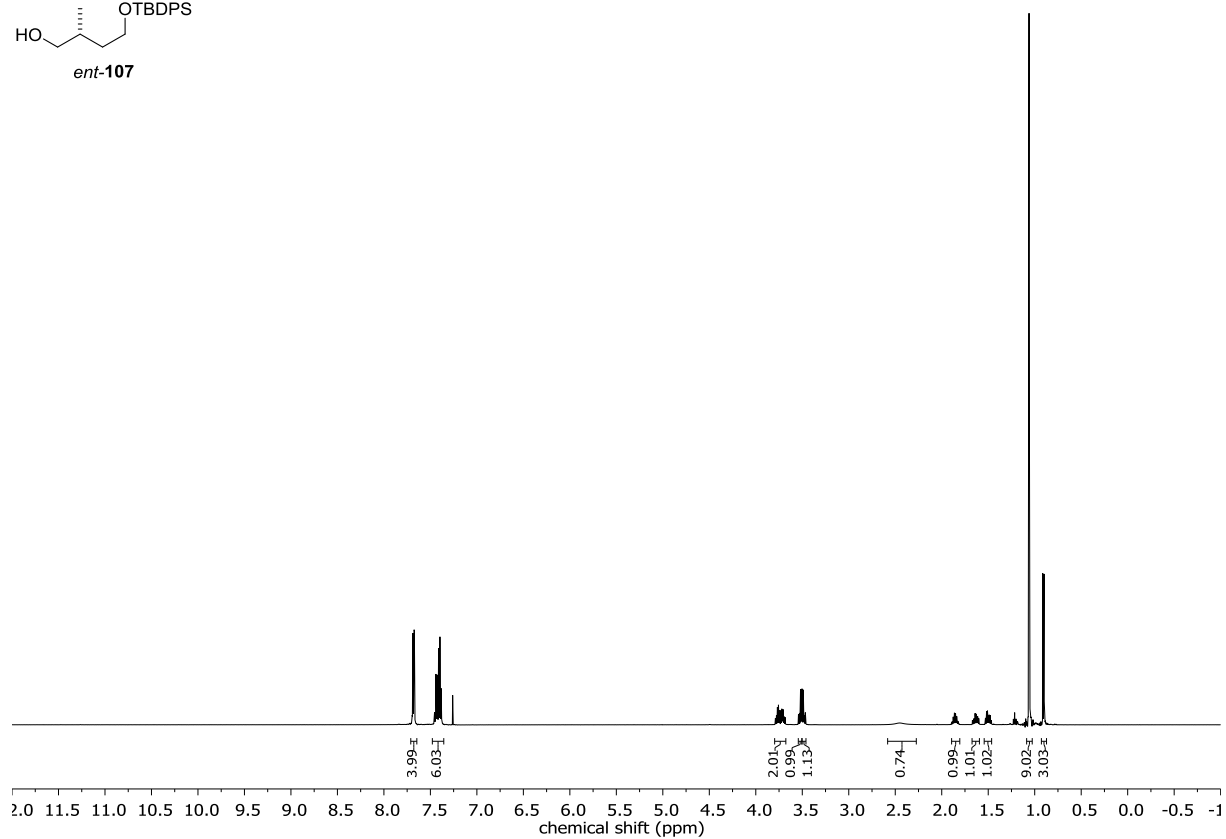
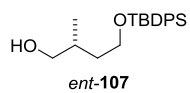




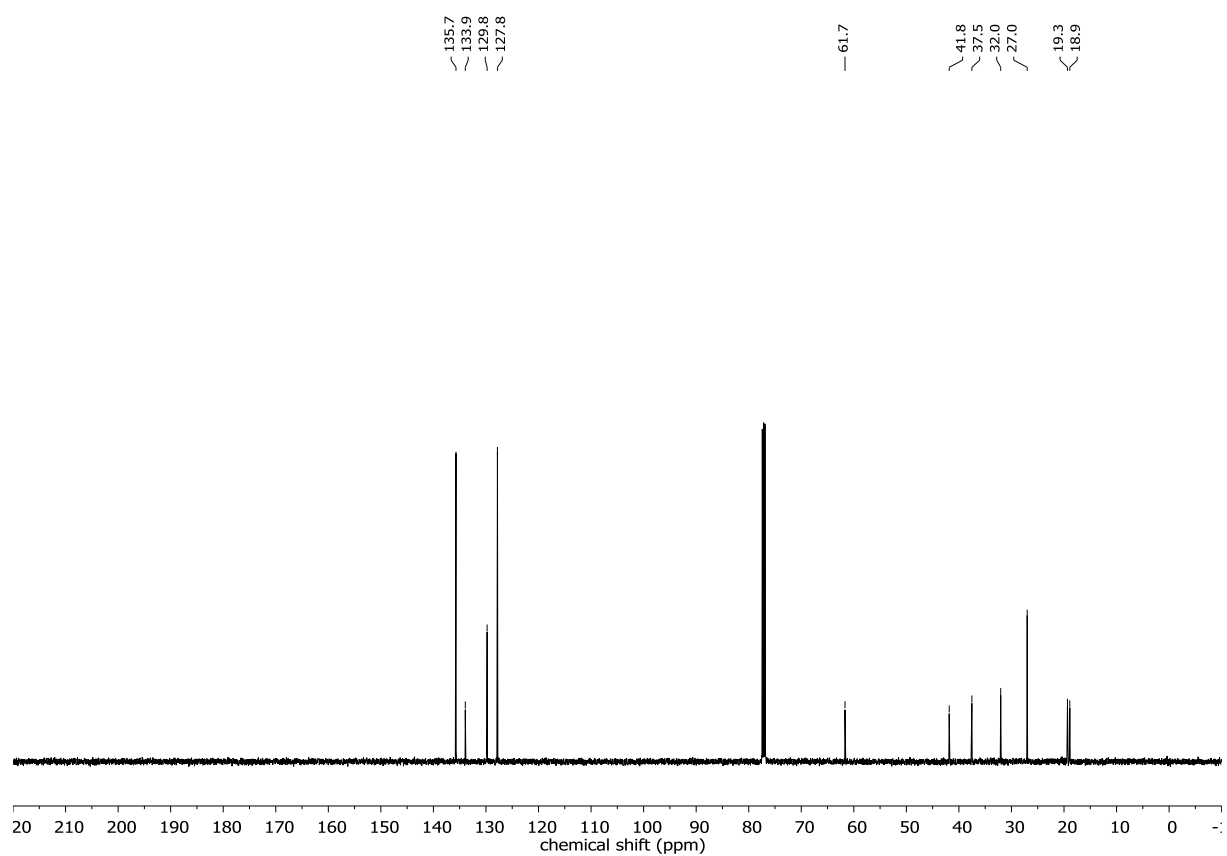
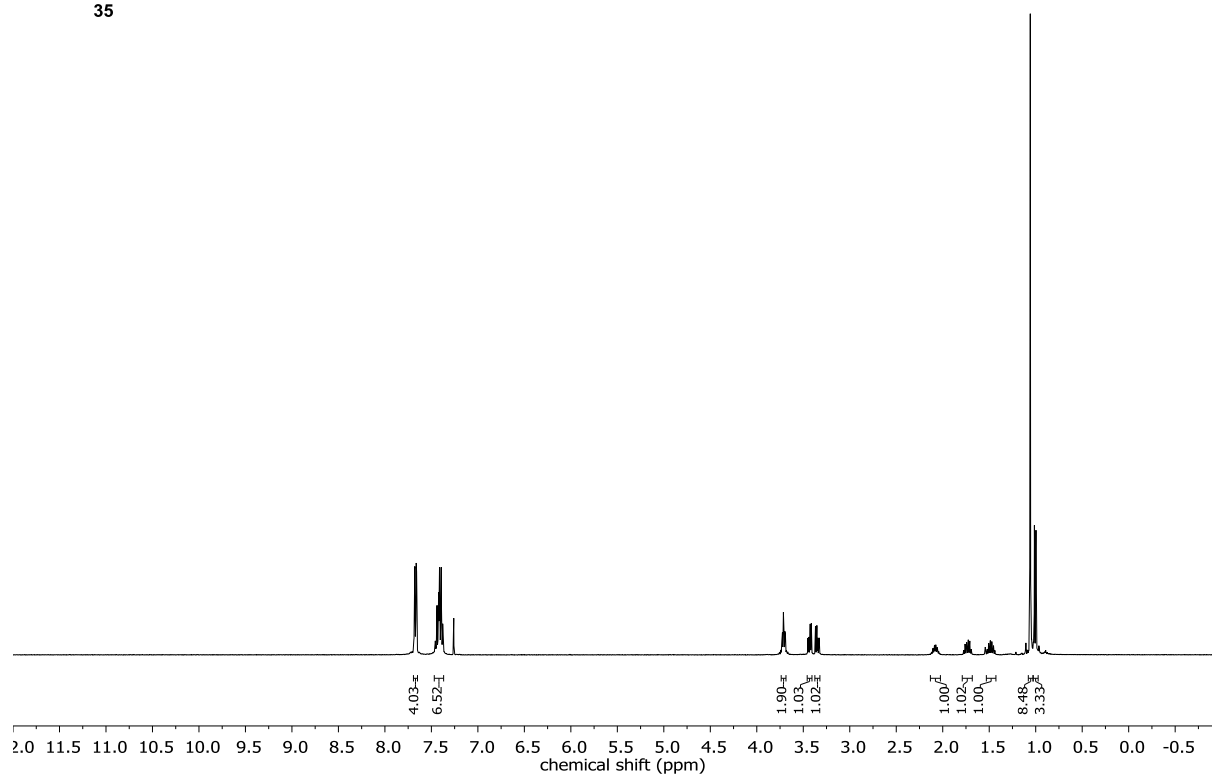
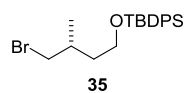


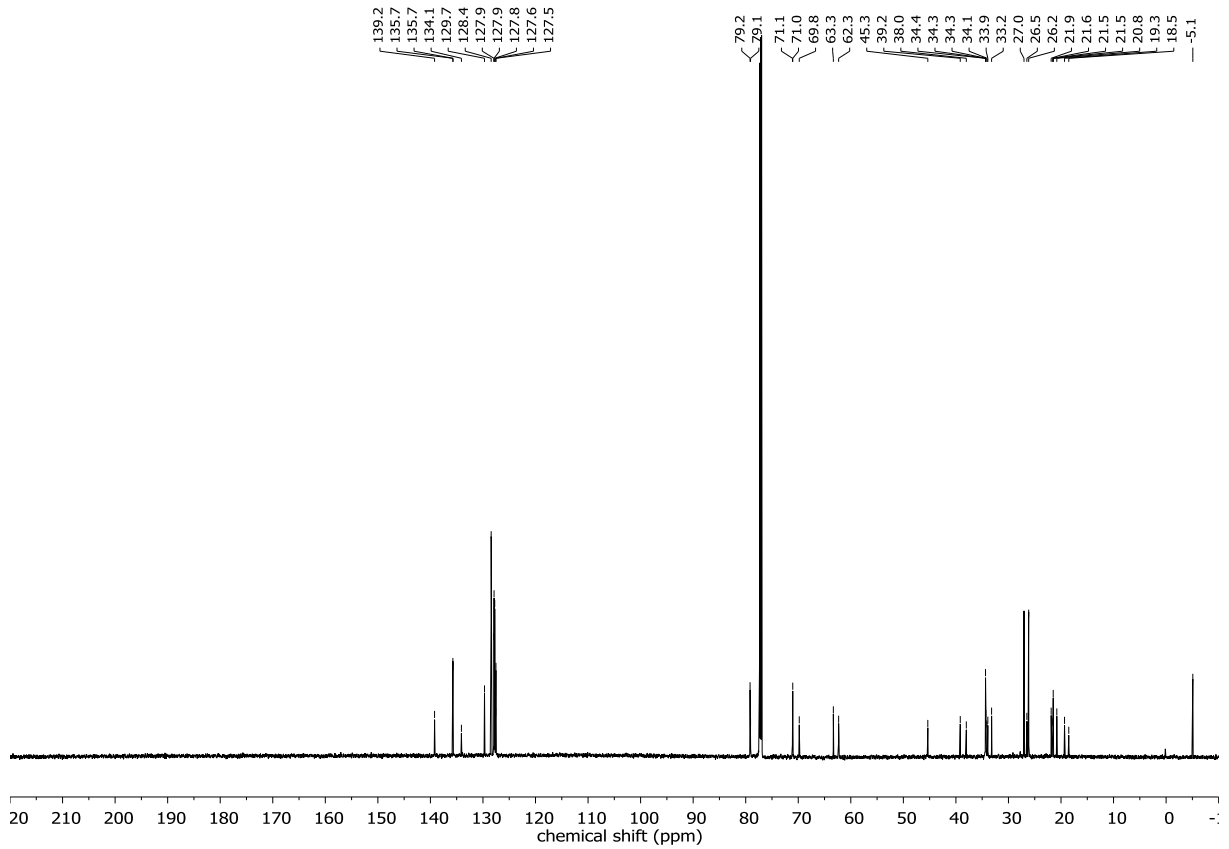
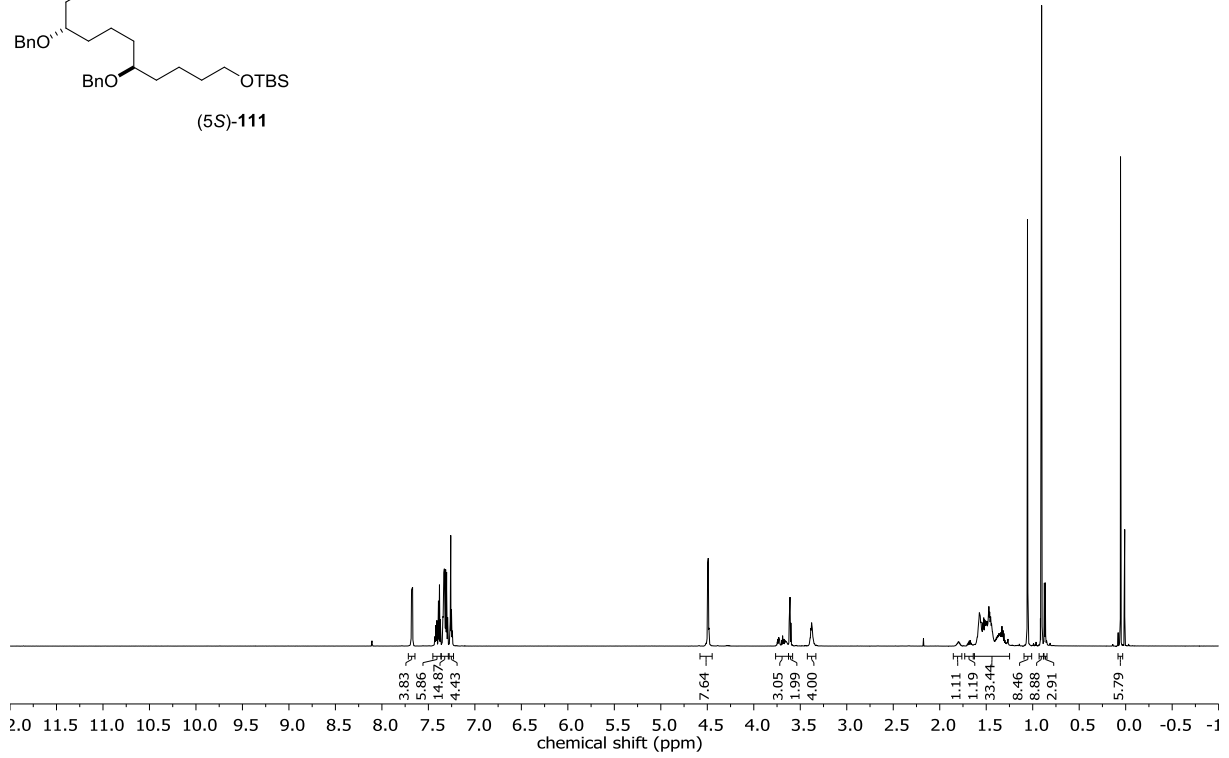
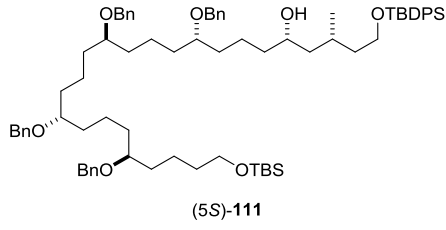


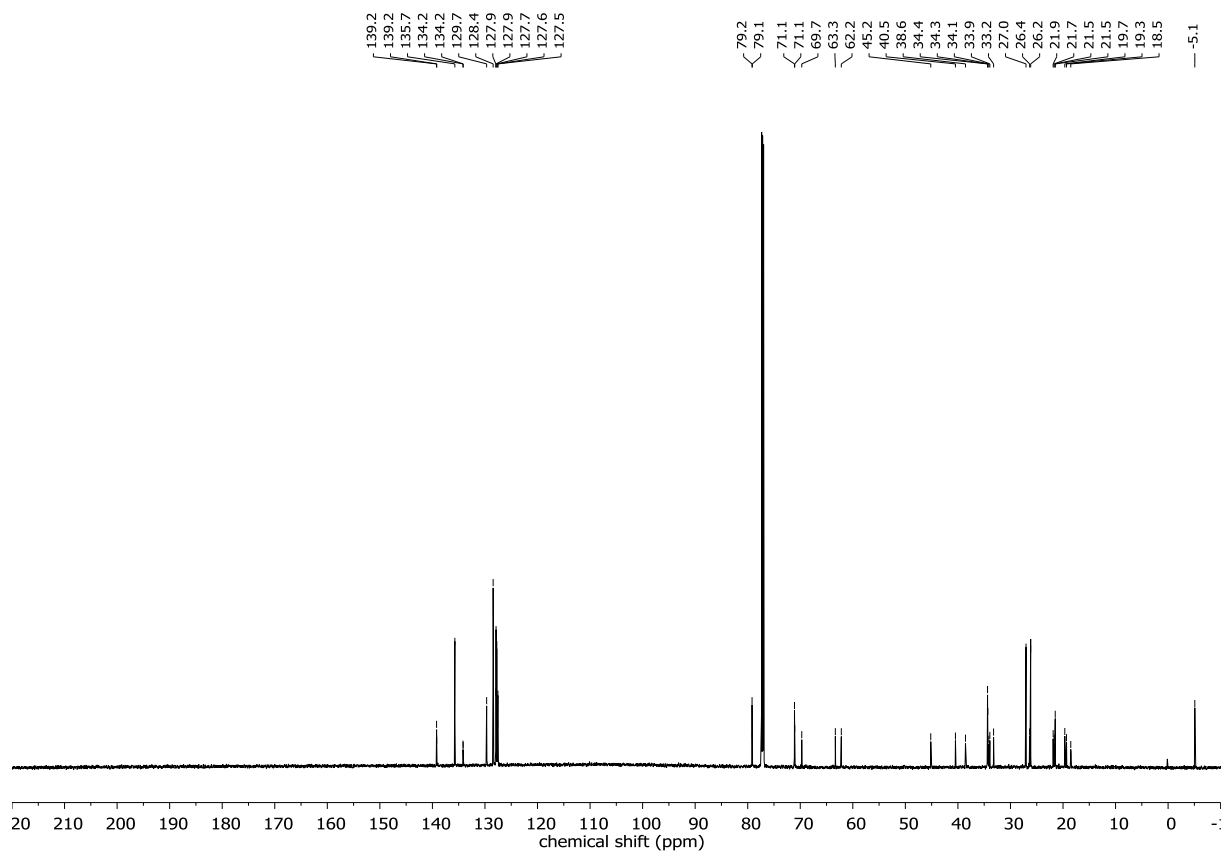
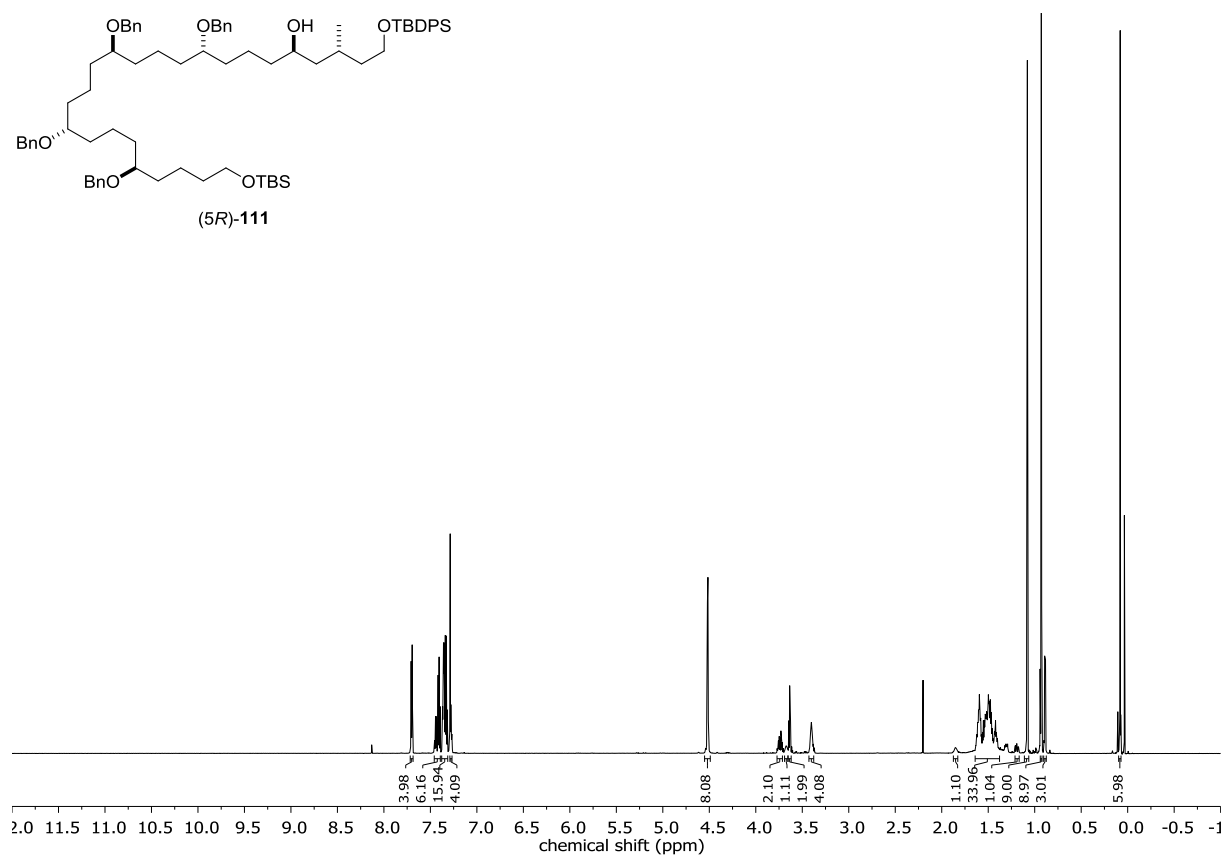
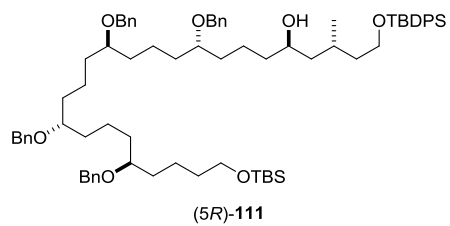


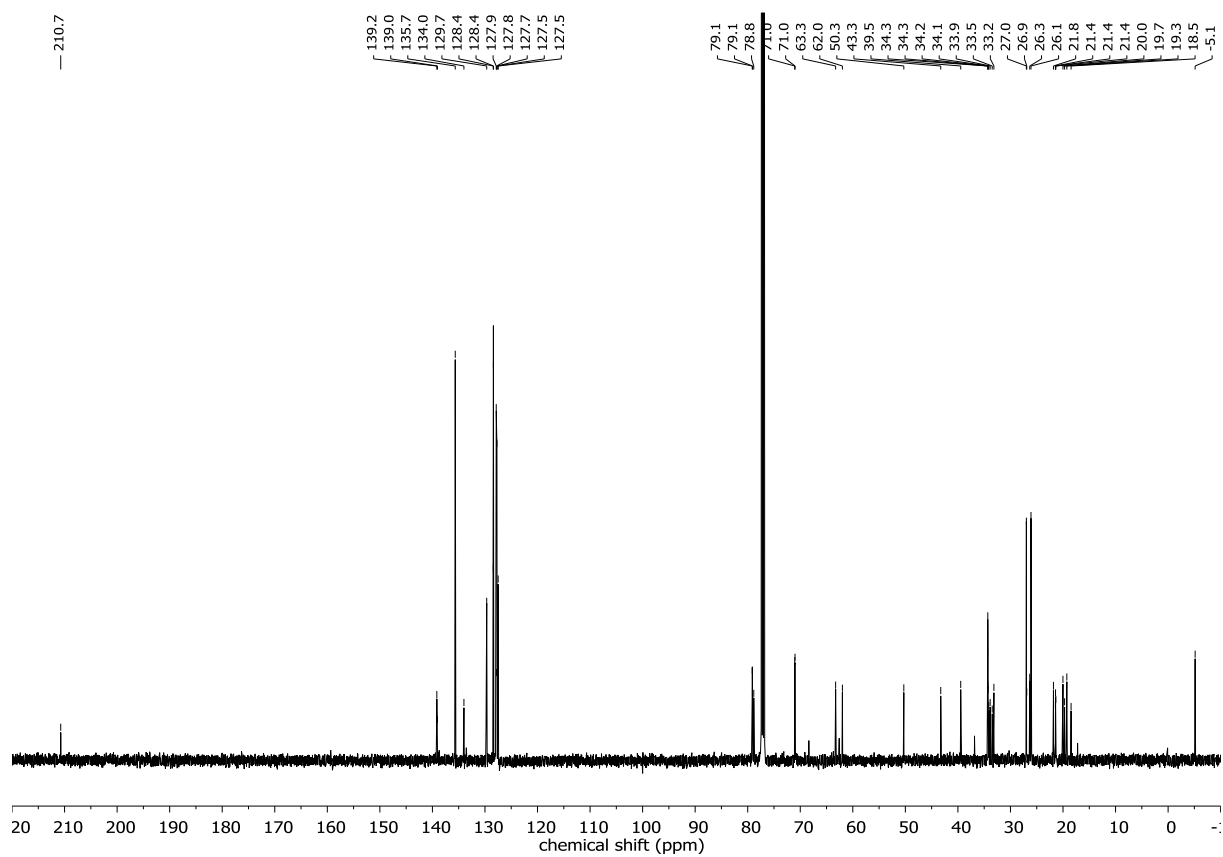
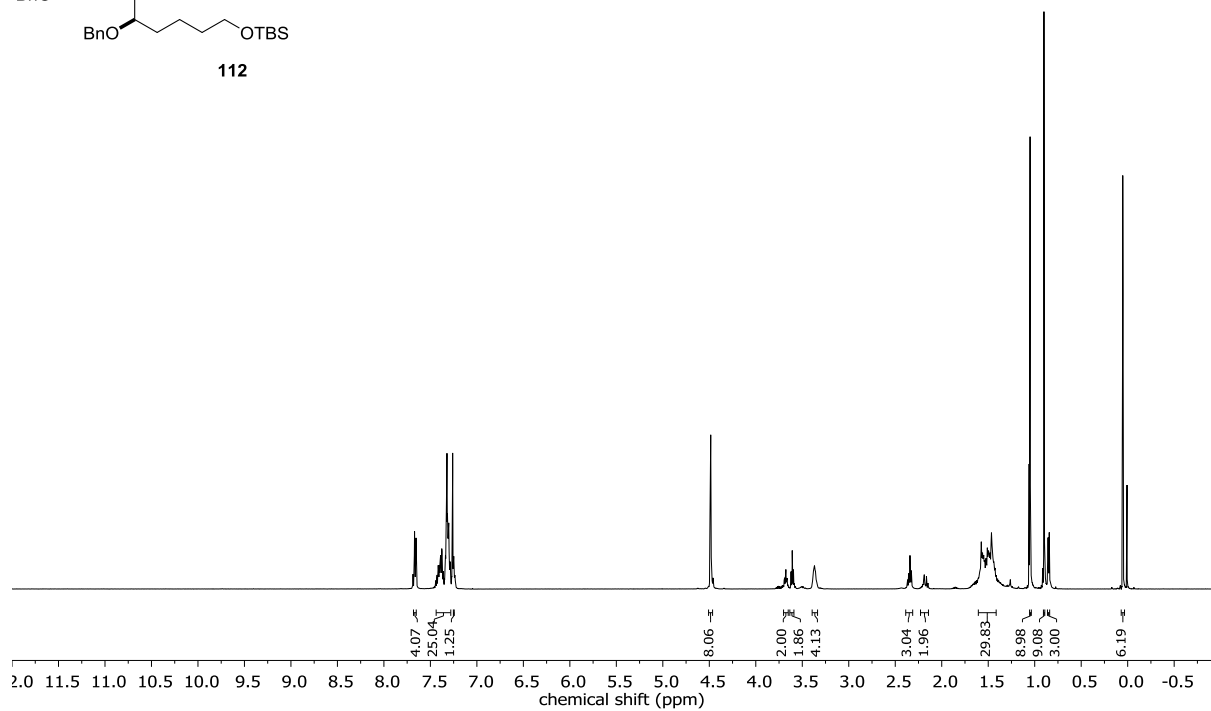
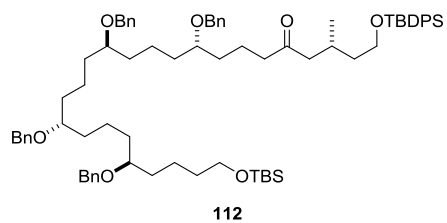


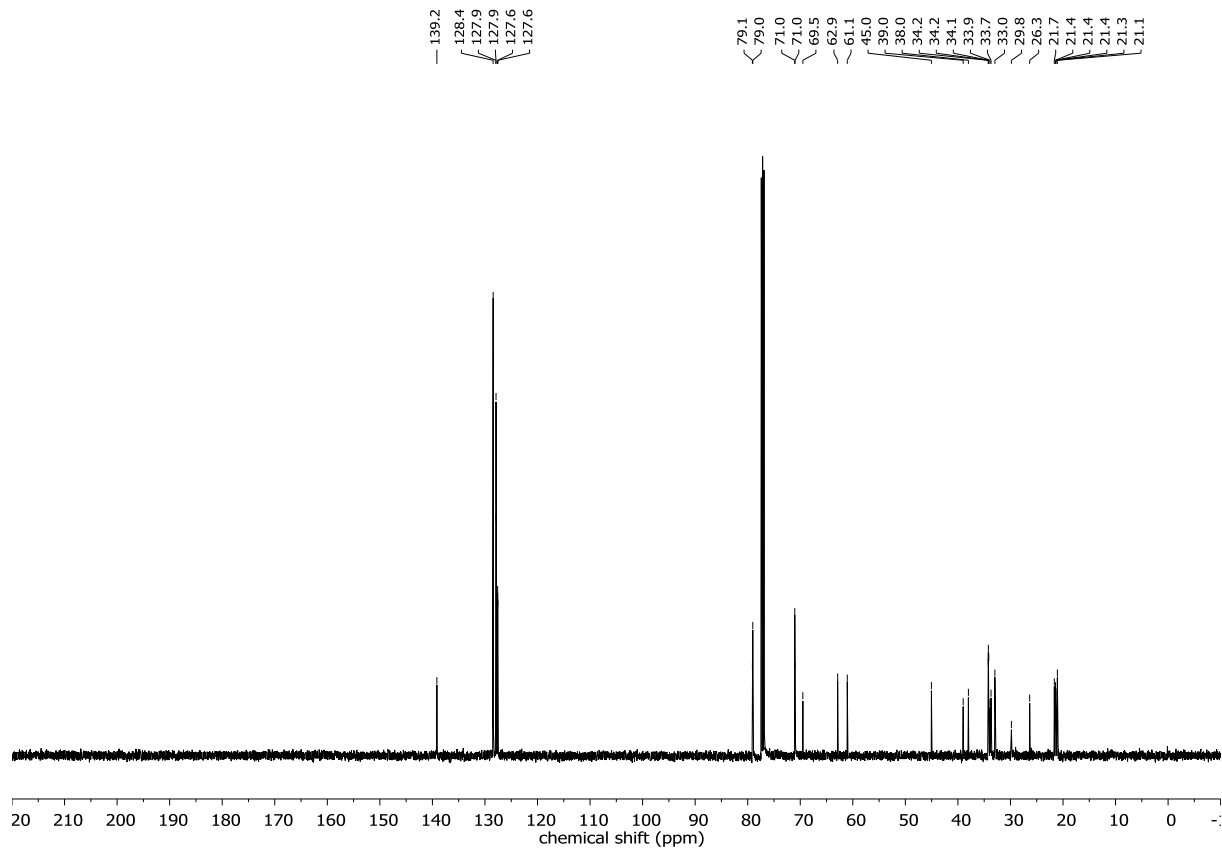
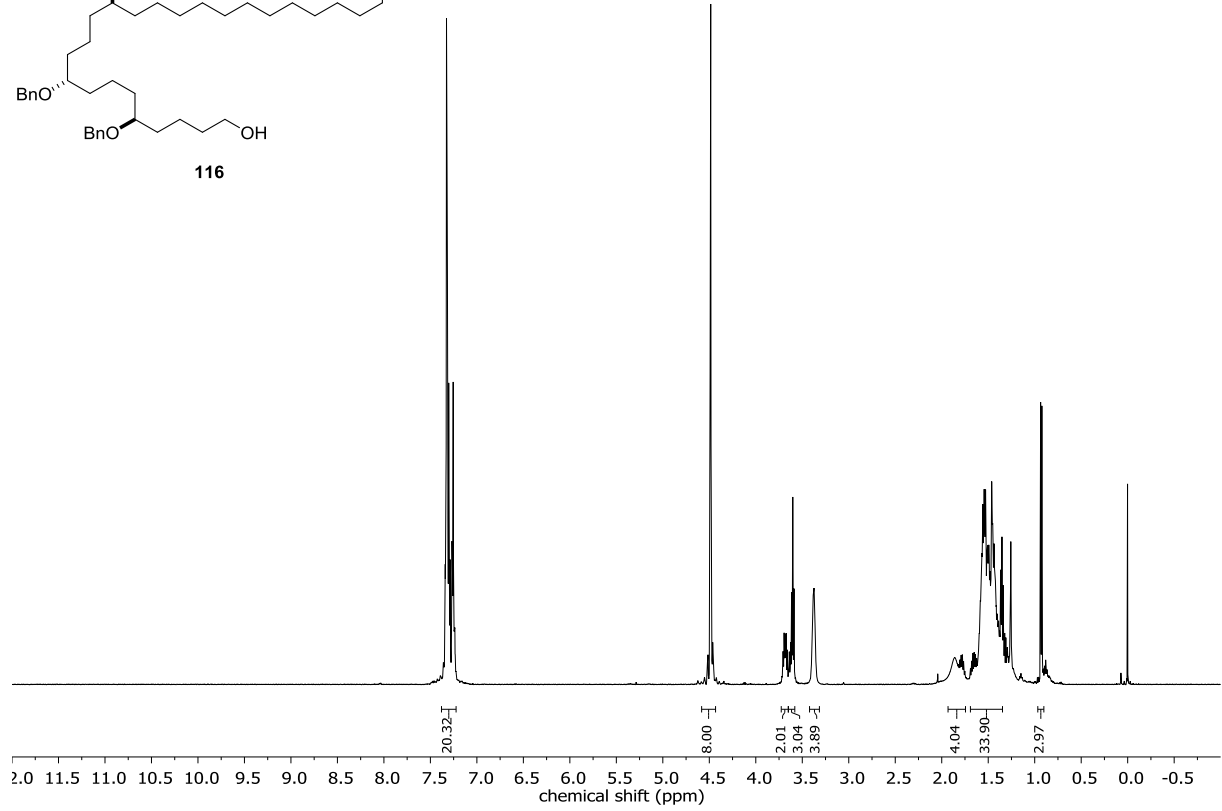
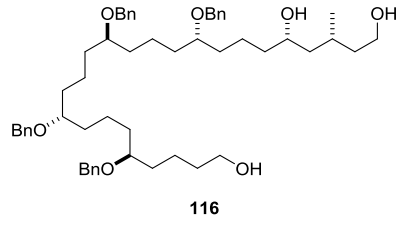


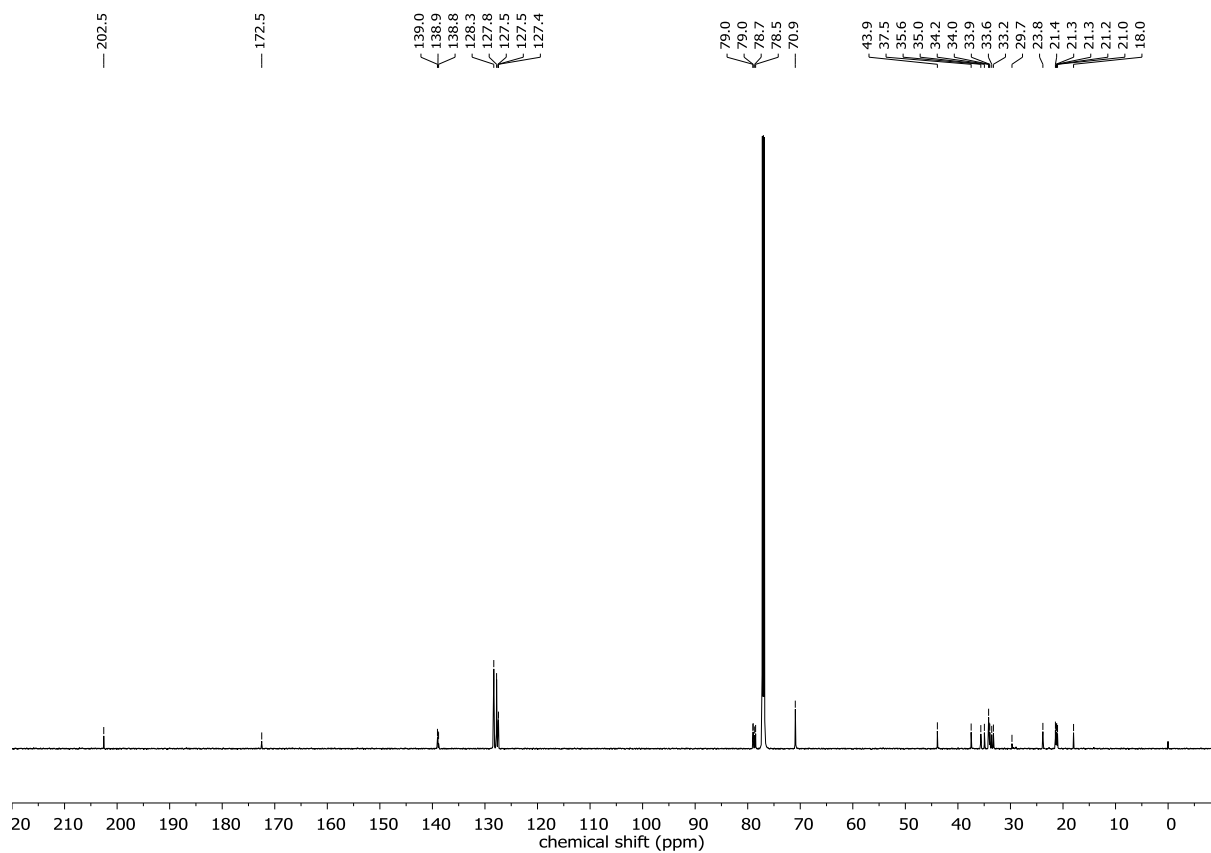
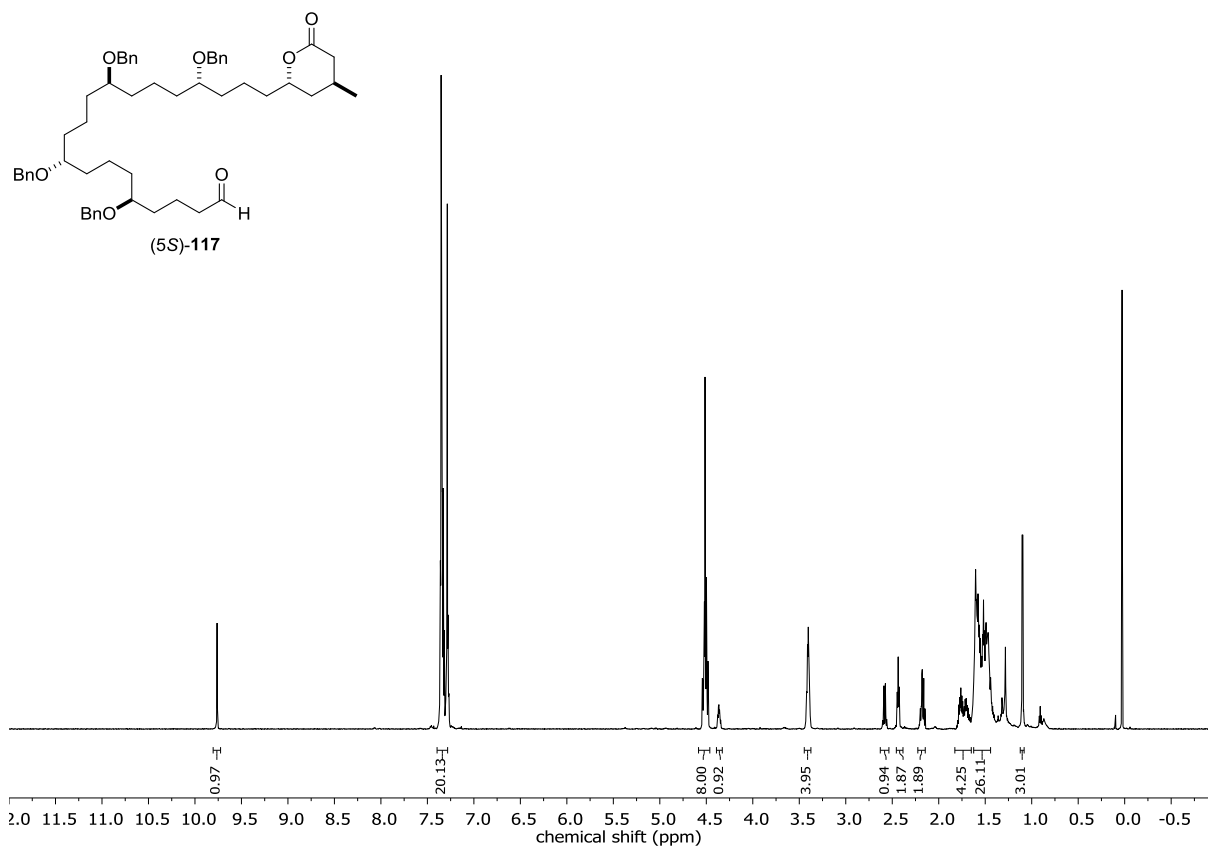


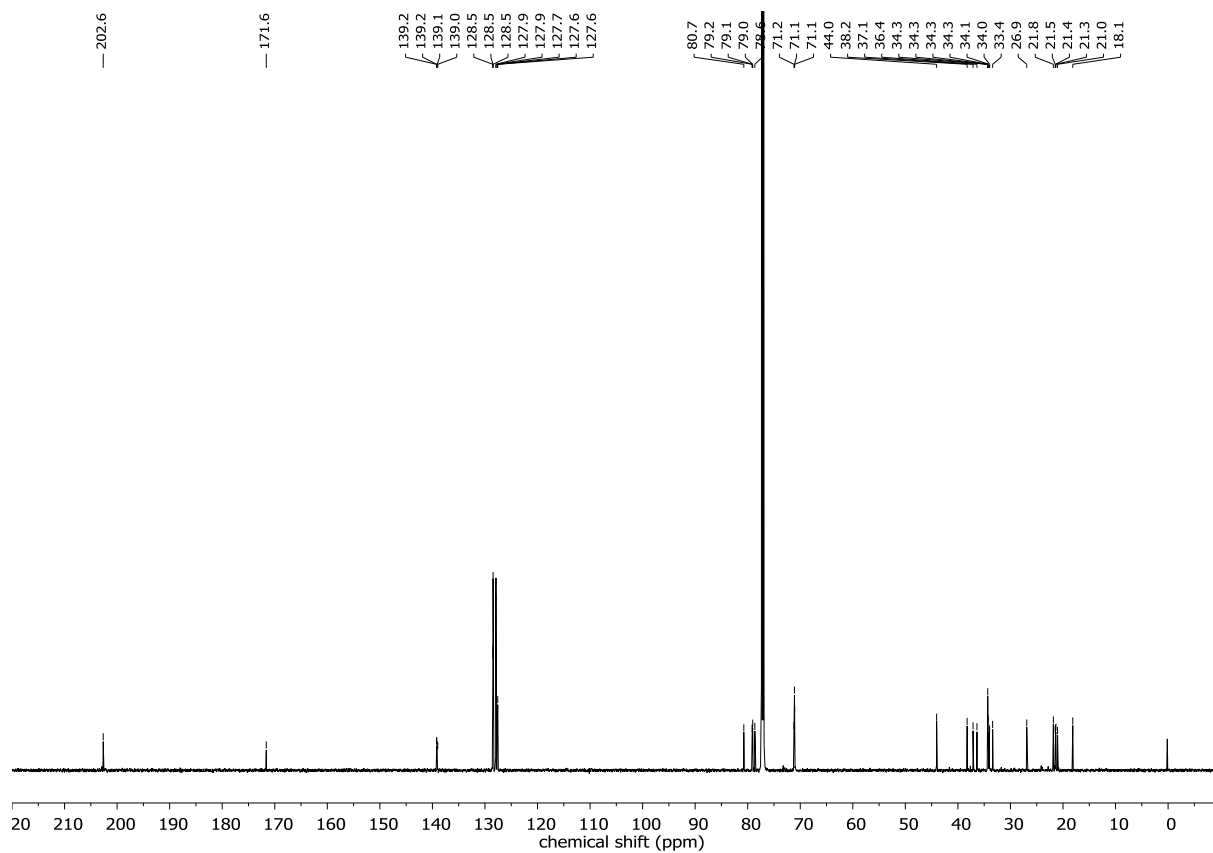
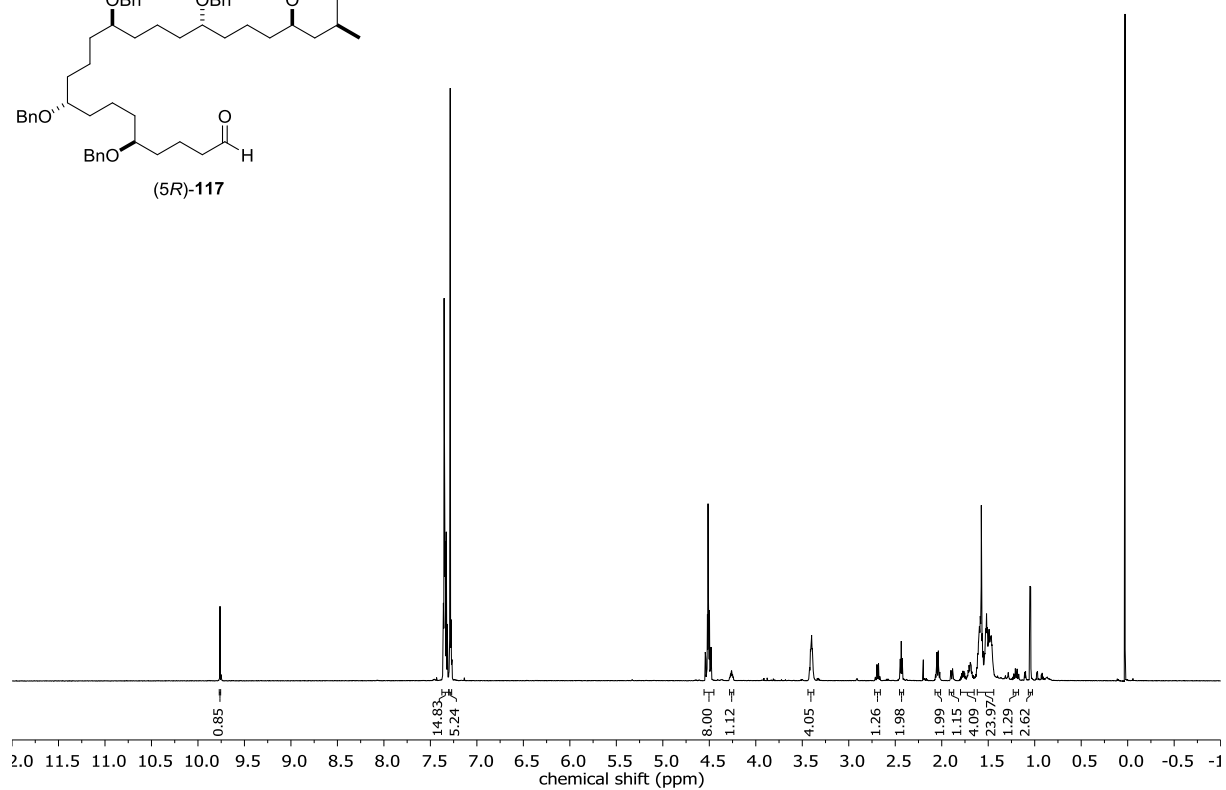
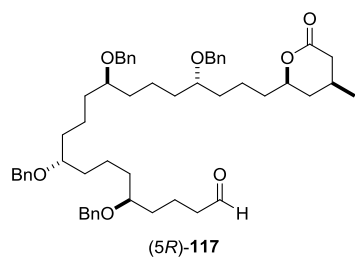


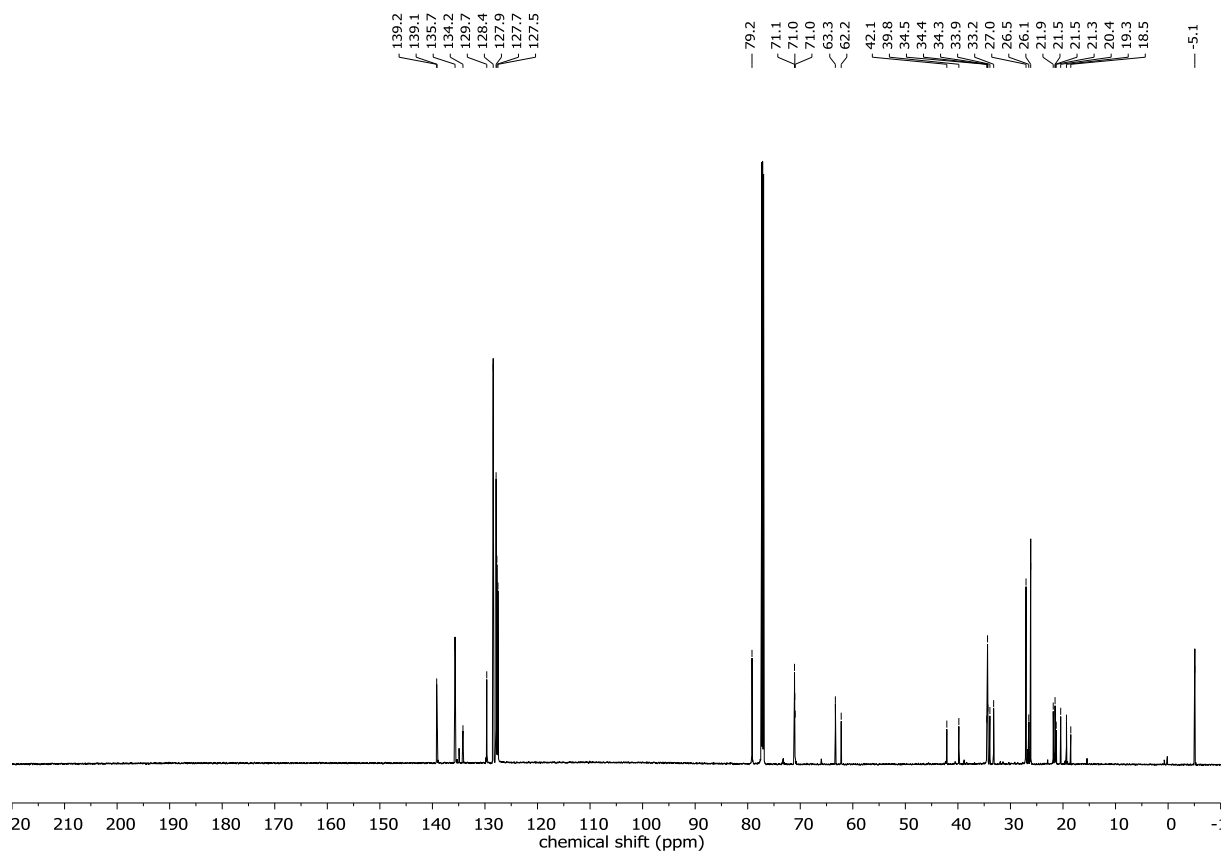
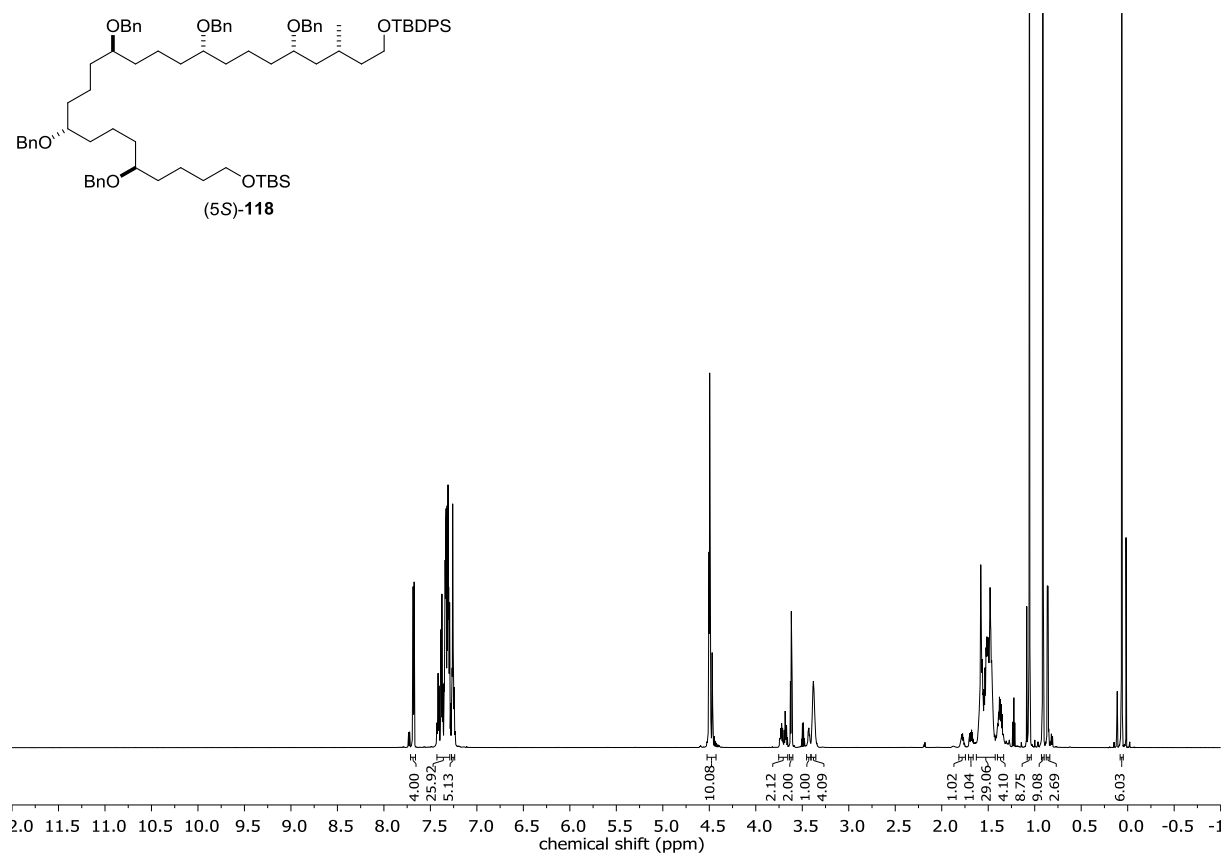
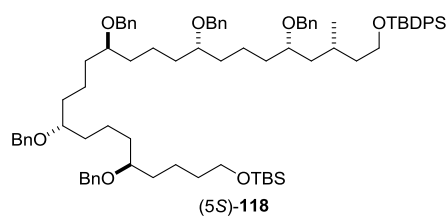




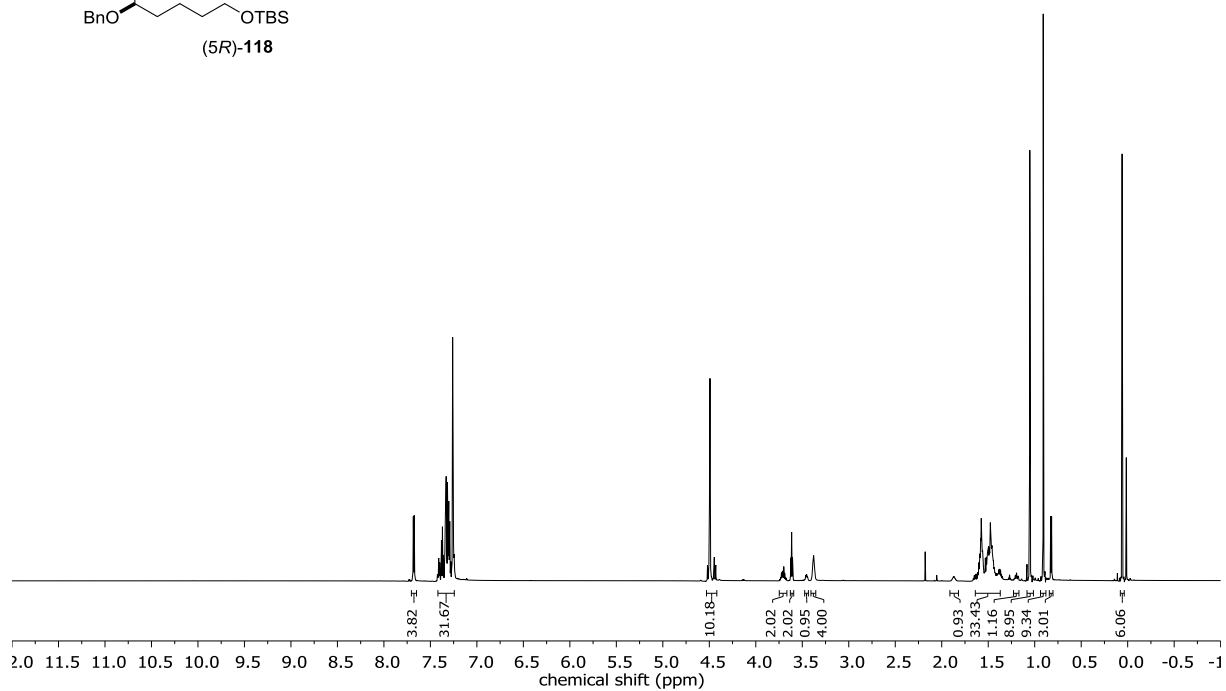
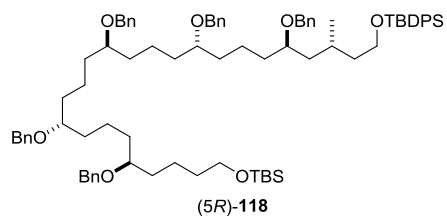






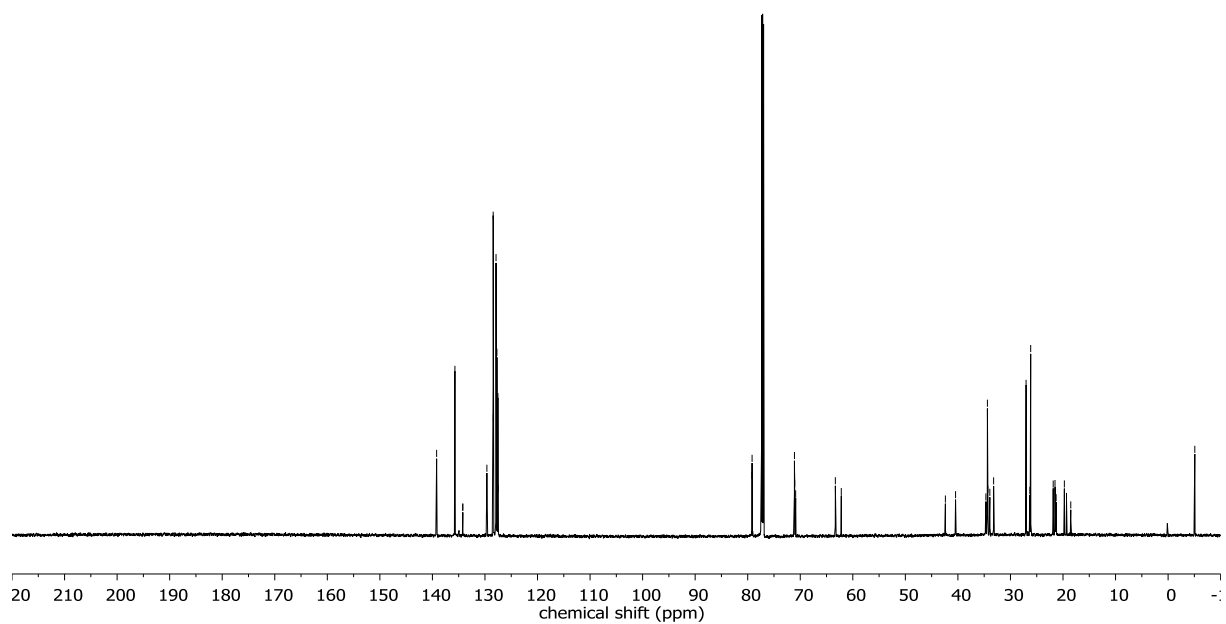


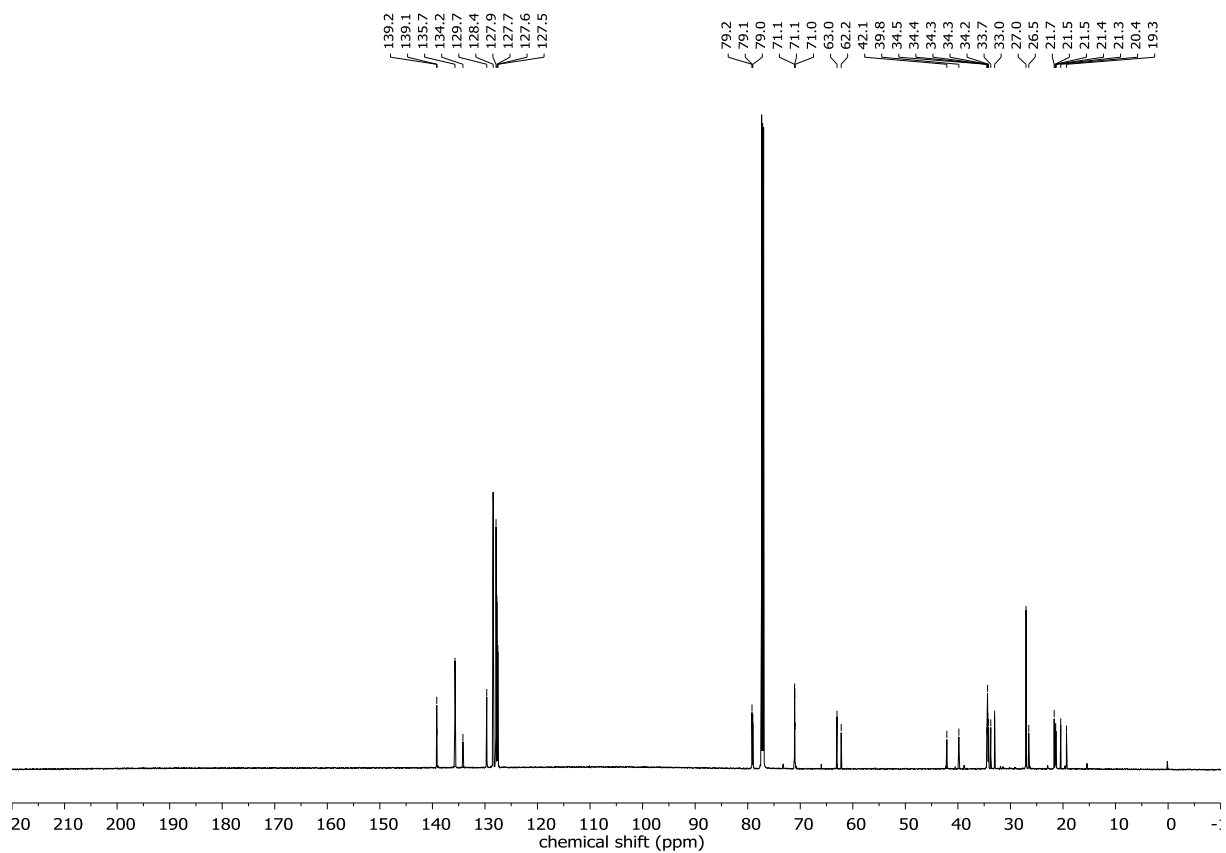
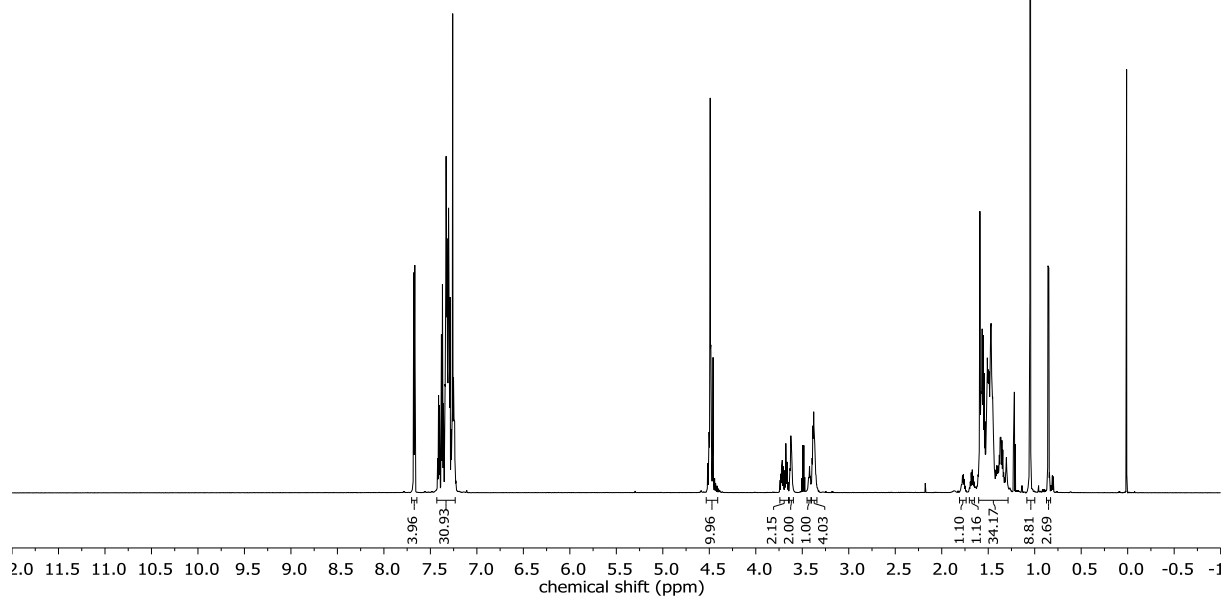
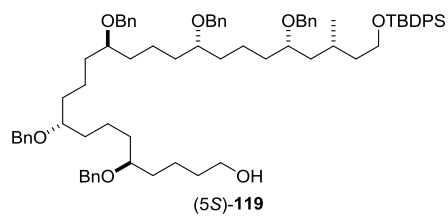


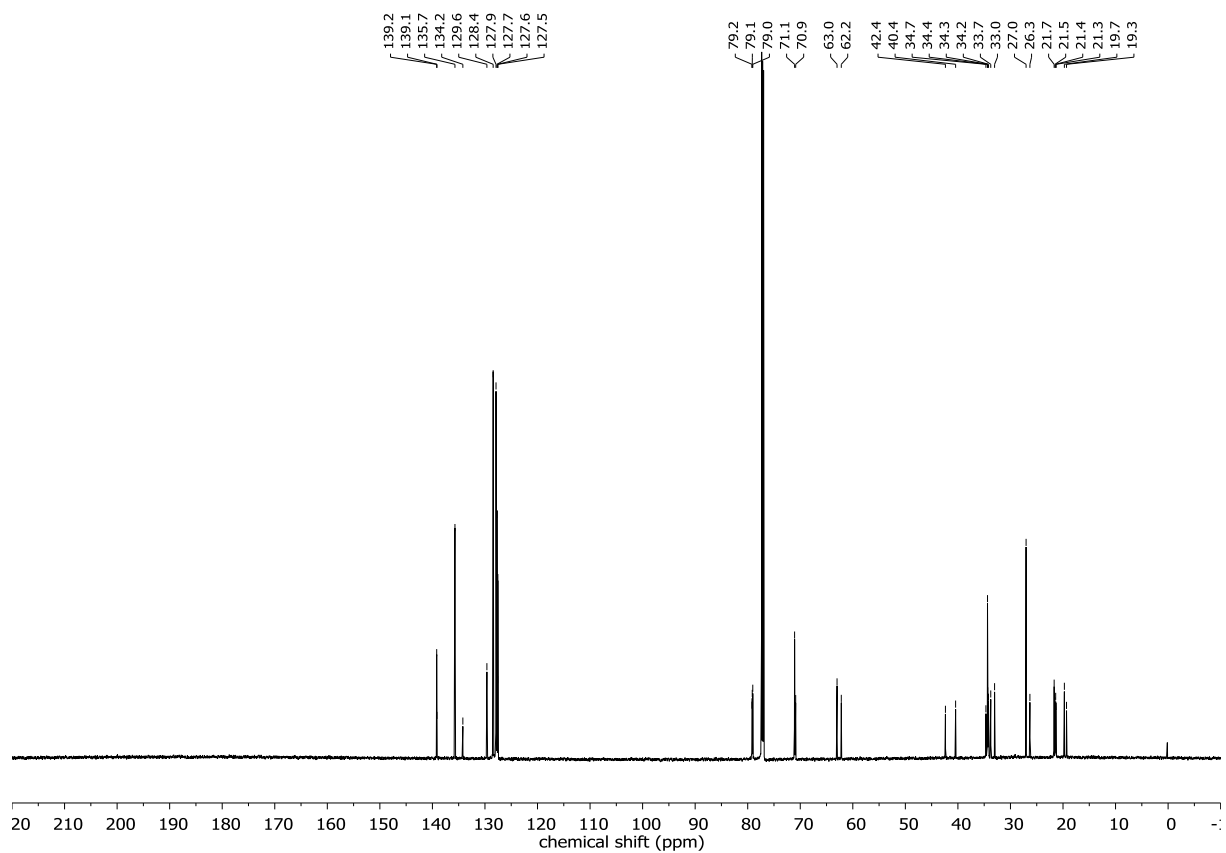
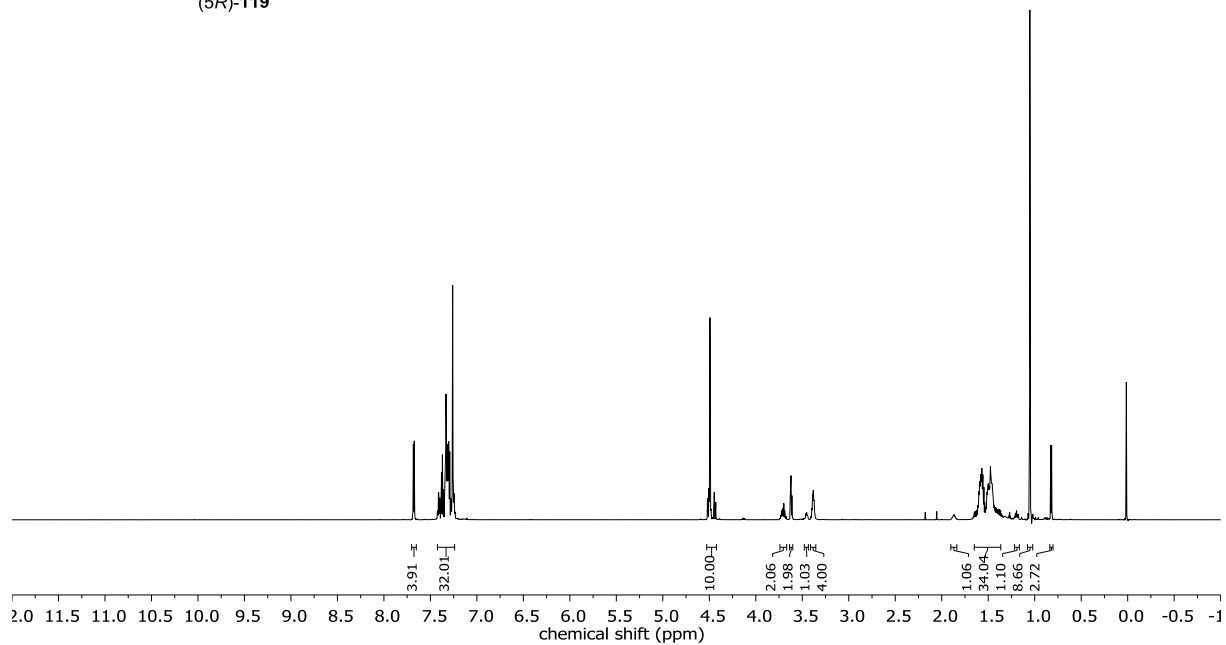
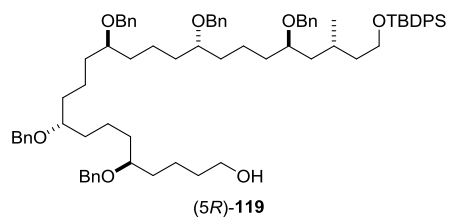


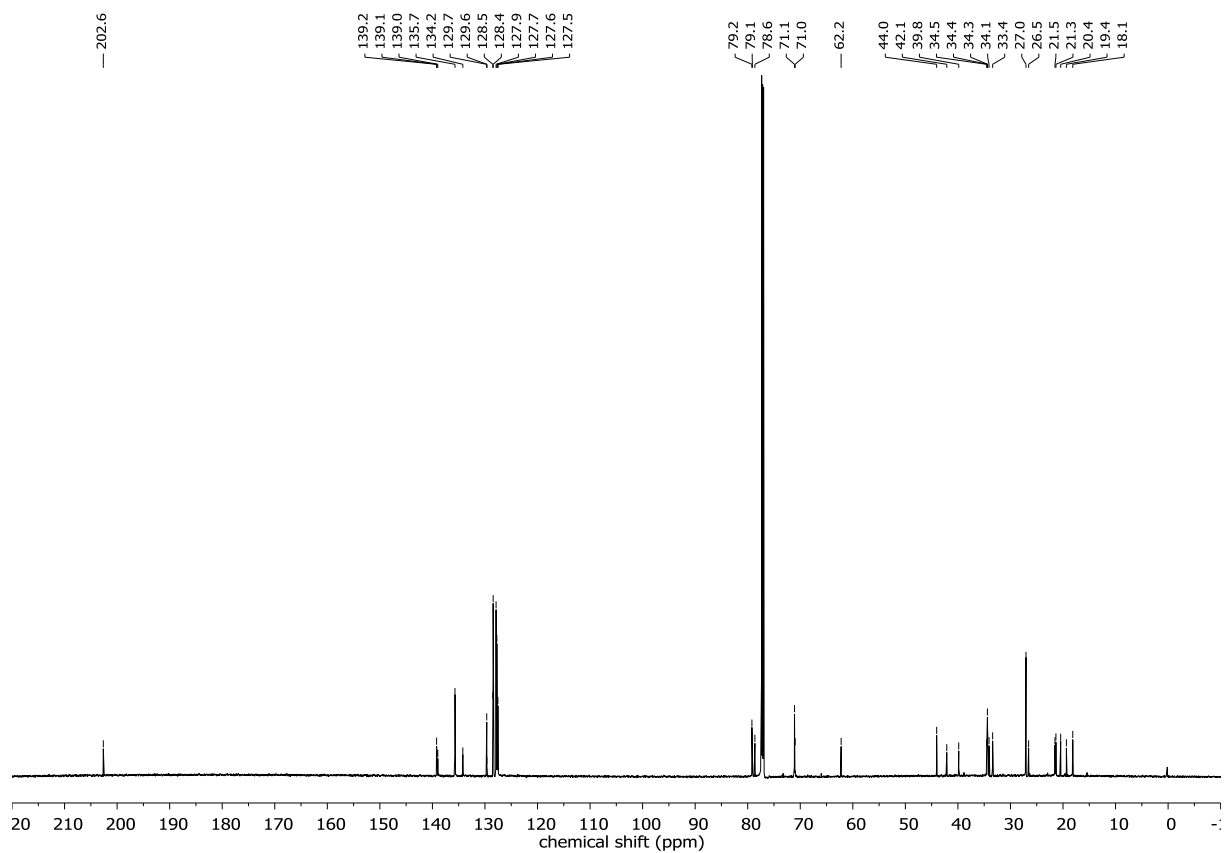
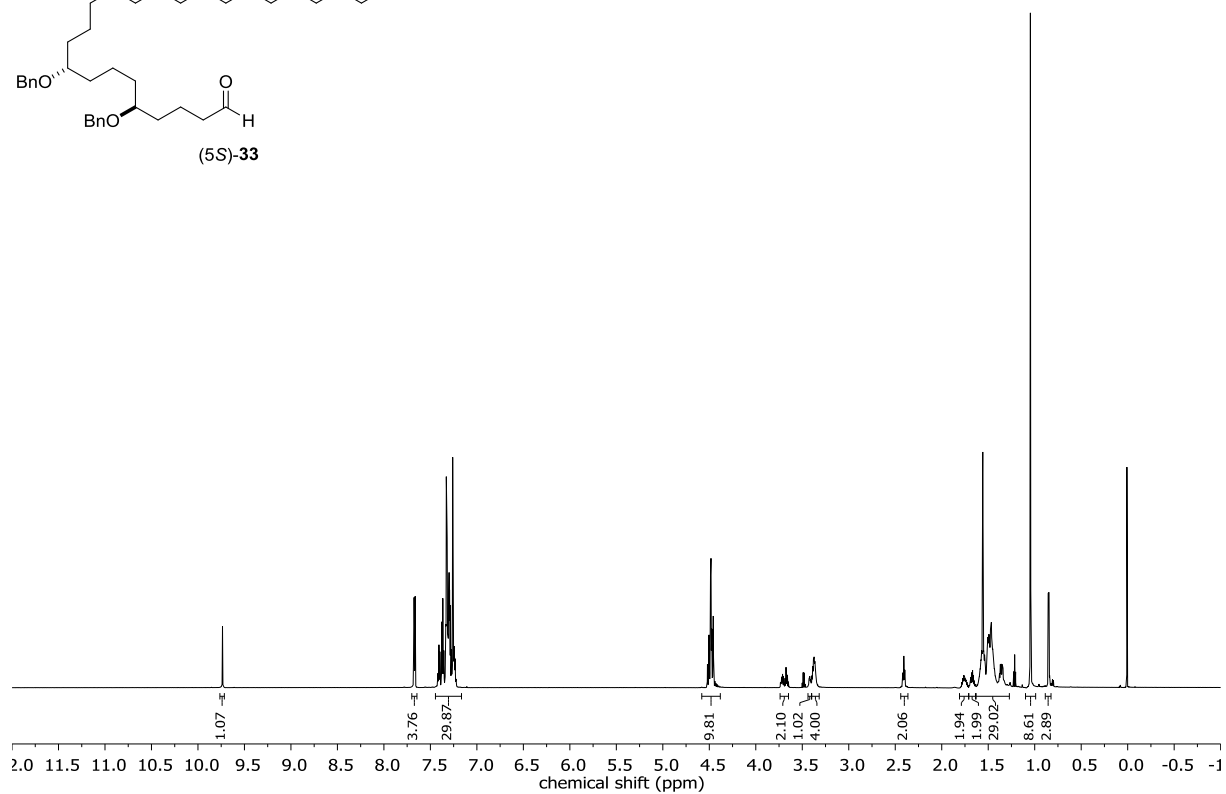
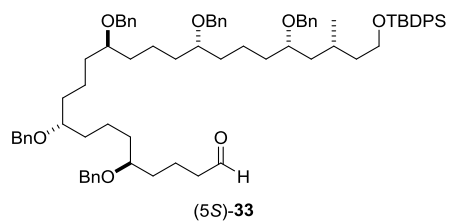
139.2  
135.7  
134.2  
134.2  
129.6  
128.4  
128.4  
127.9  
127.7  
127.5  
127.5

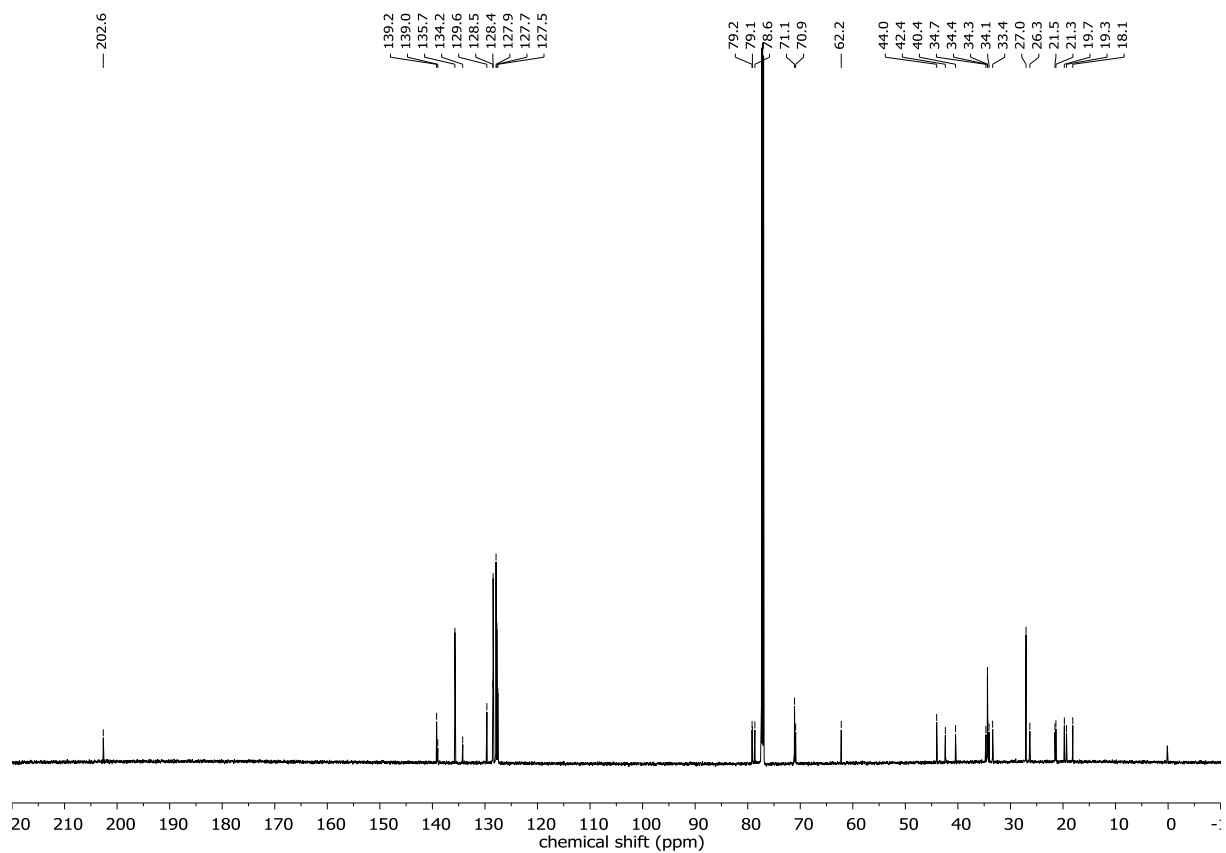
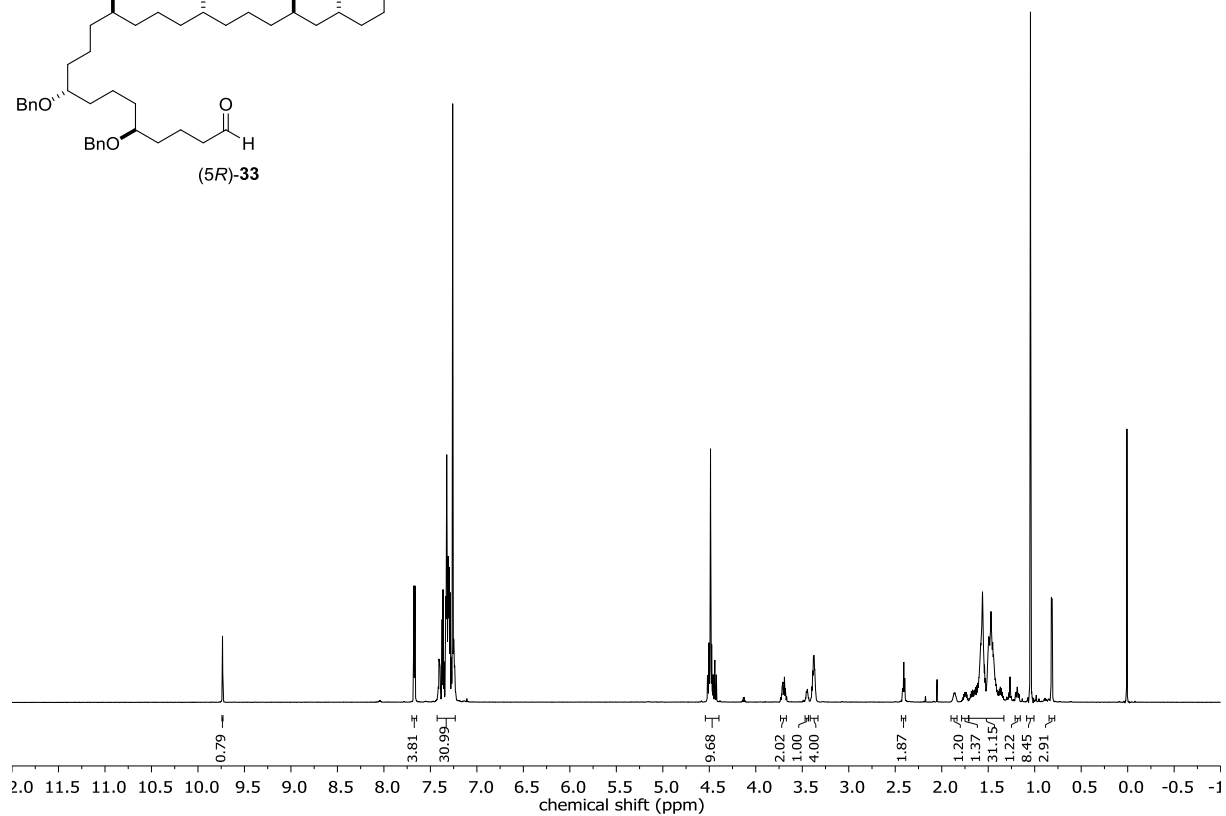
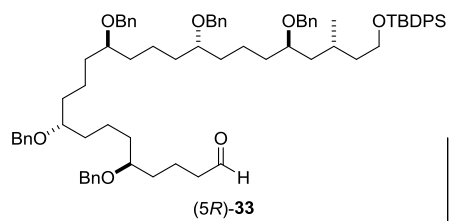
79.2  
79.2  
71.1  
71.1  
71.0  
70.9  
63.3  
62.2  
42.4  
40.4  
34.7  
34.4  
34.3  
33.9  
33.2  
27.0  
26.3  
26.1  
21.9  
21.5  
21.5  
21.3  
19.7  
19.3  
18.5  
-5.1



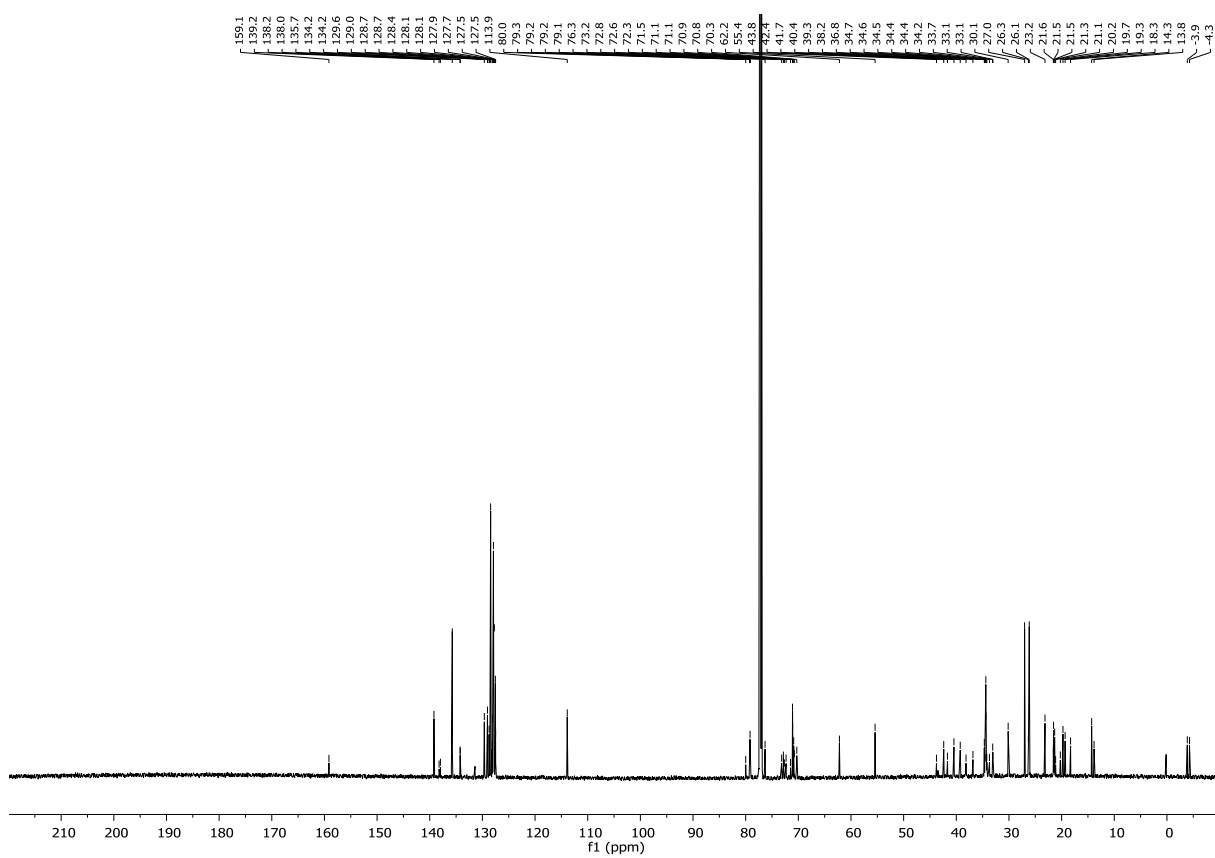
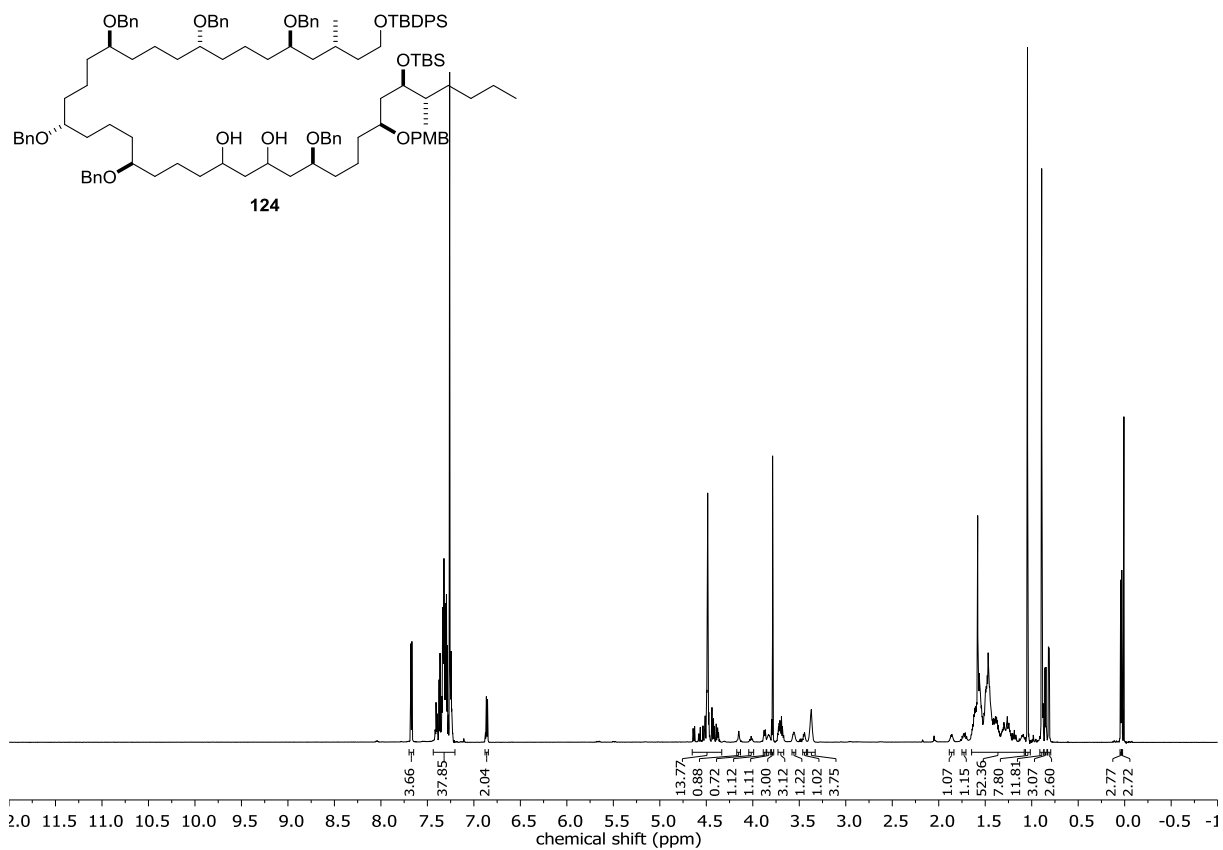


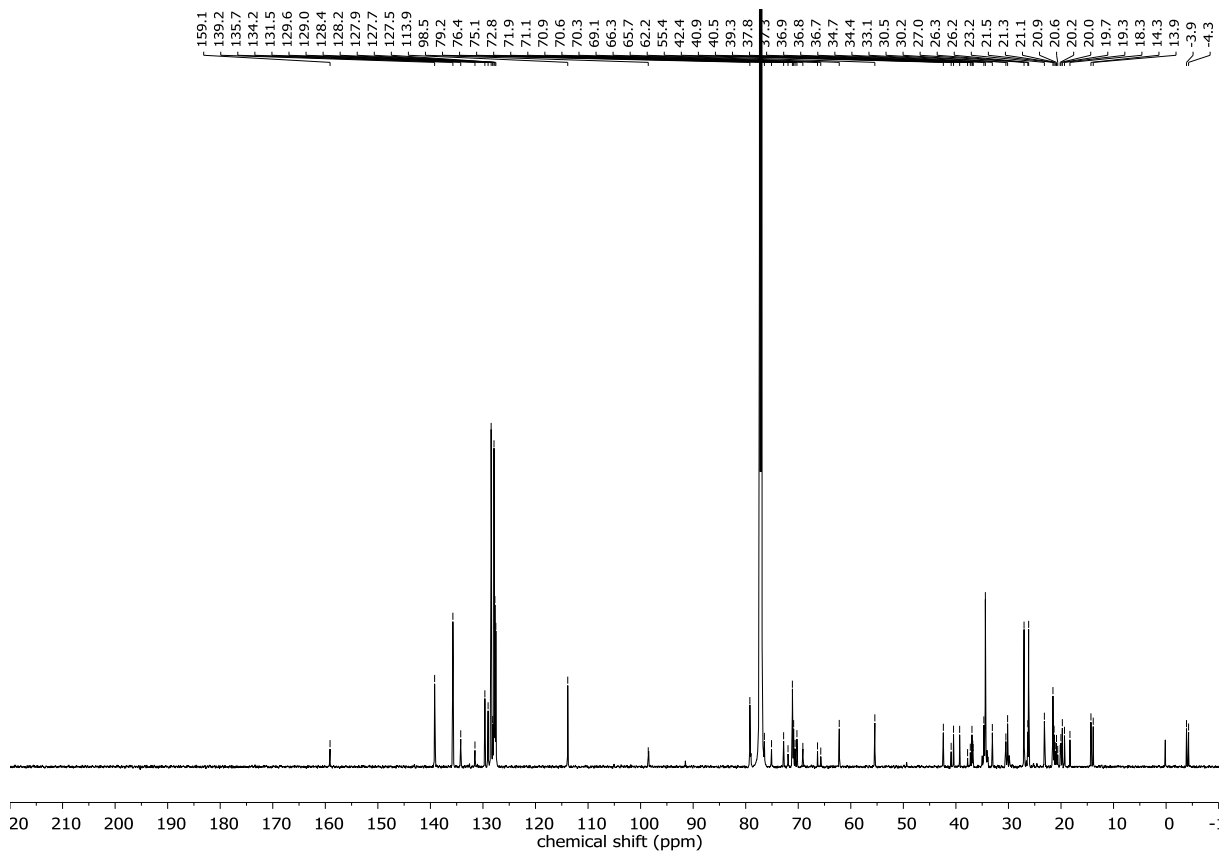
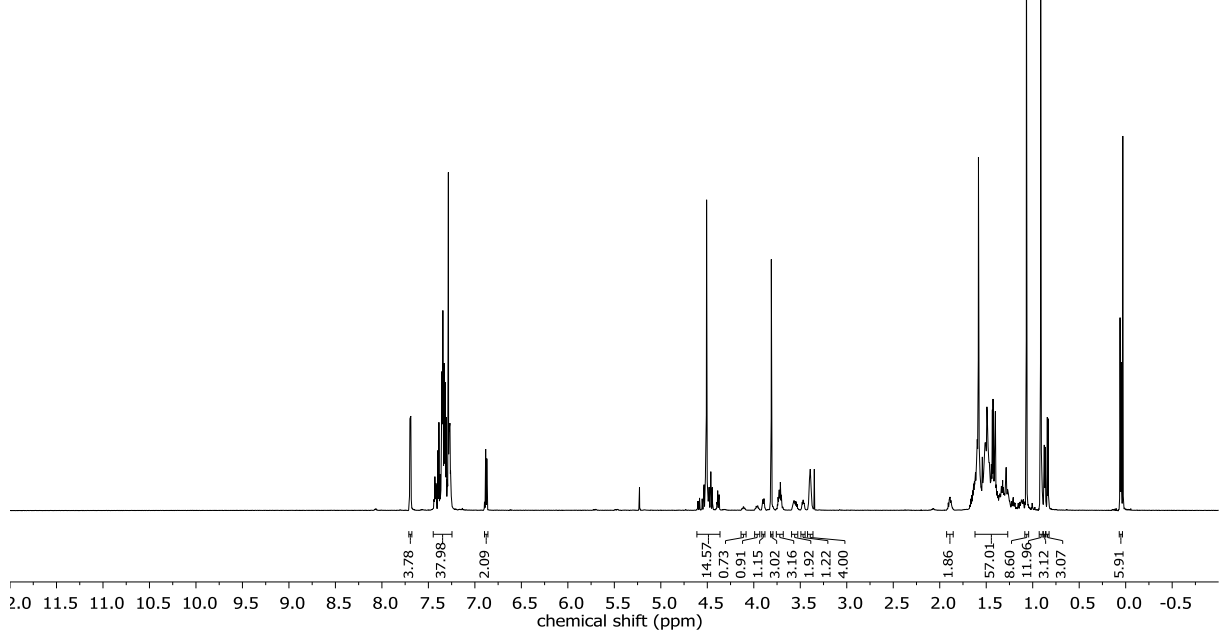
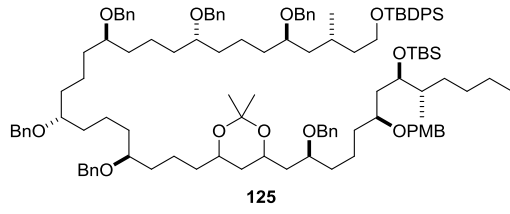




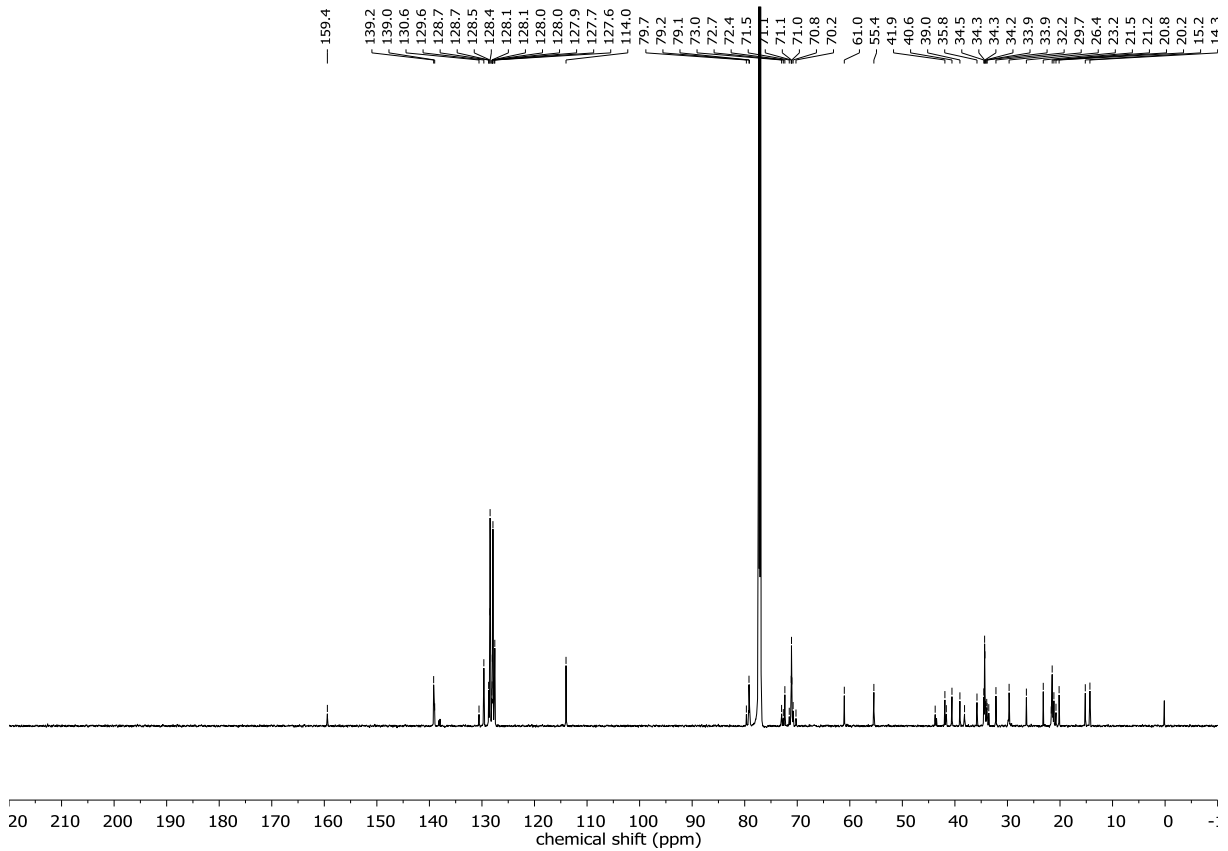
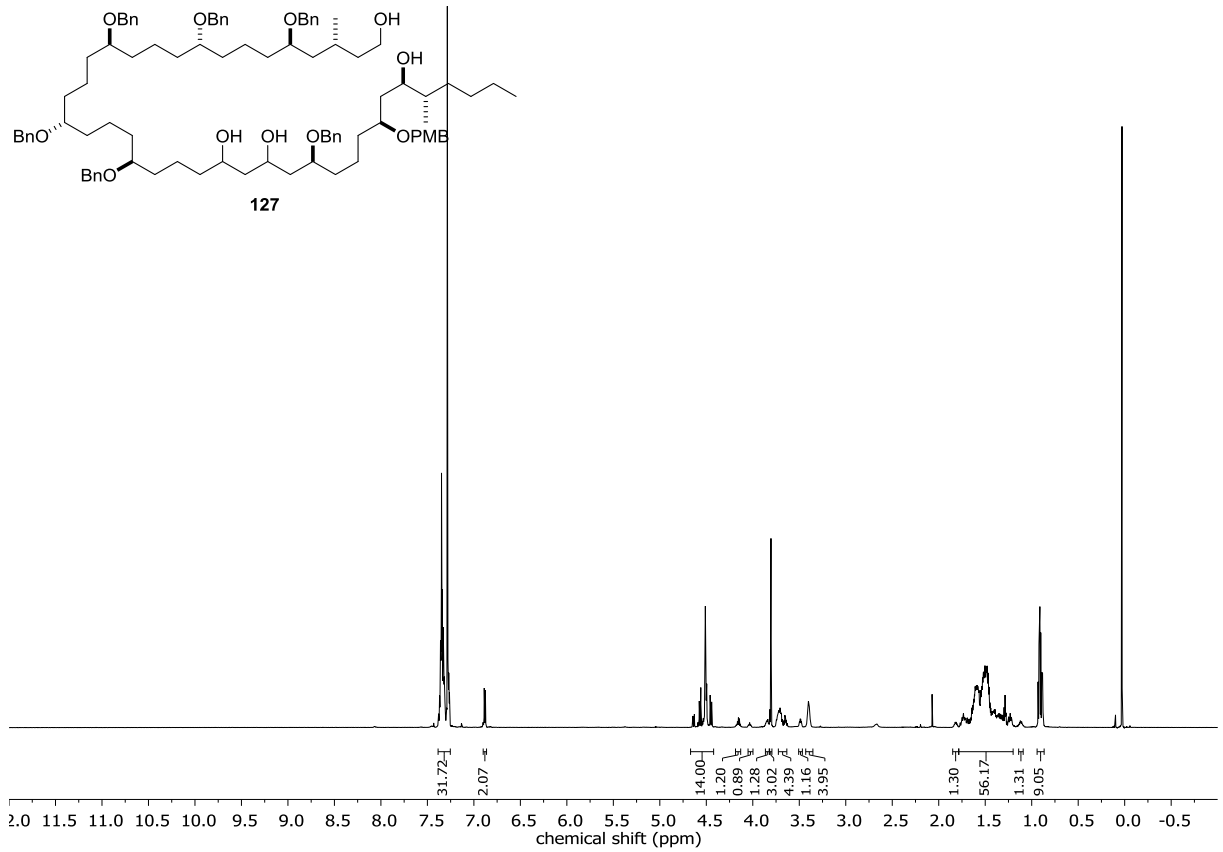


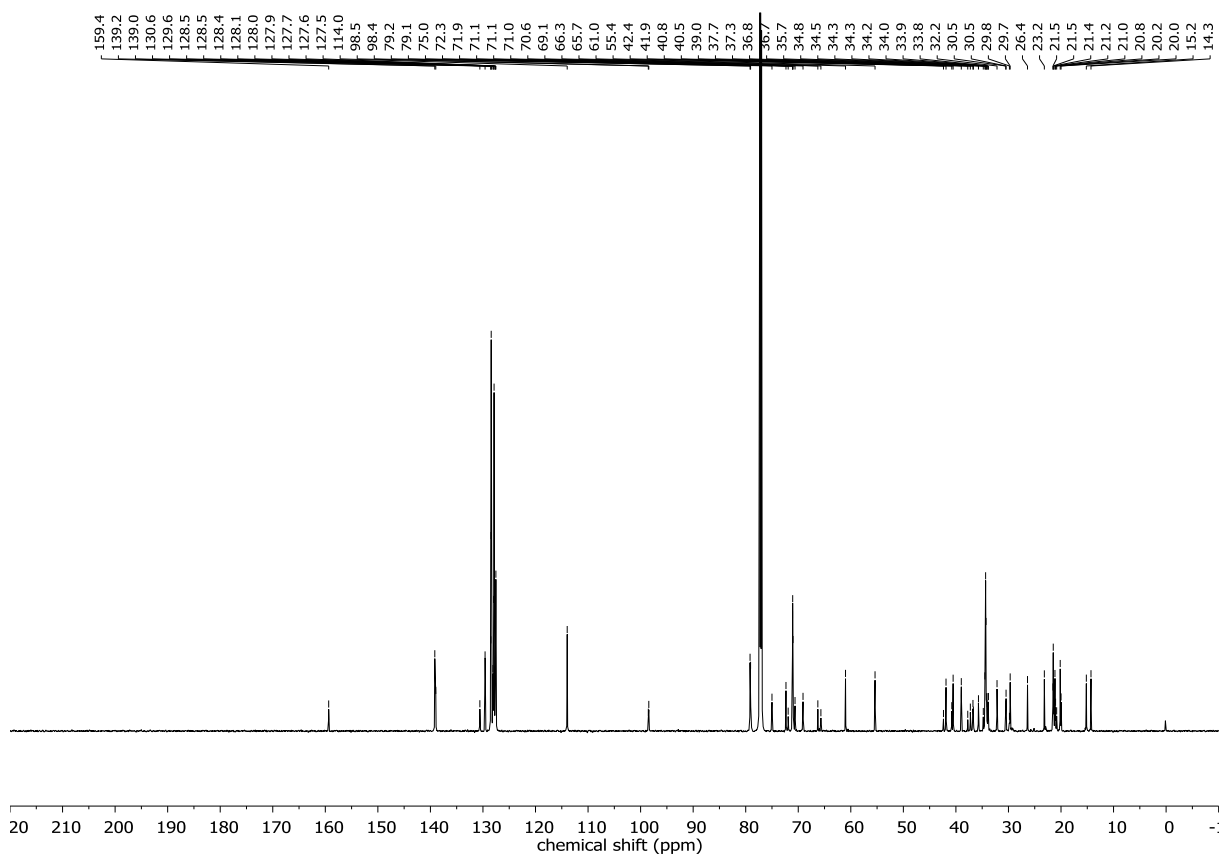
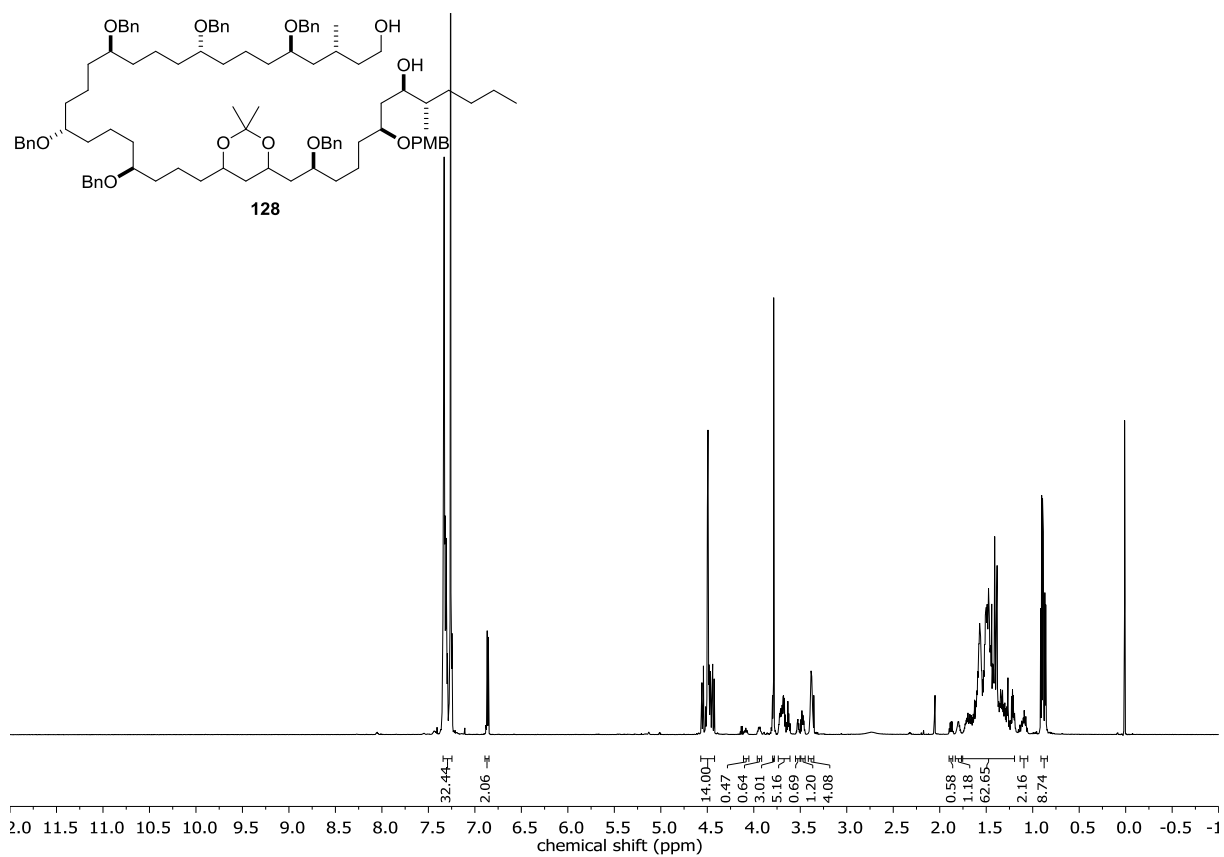


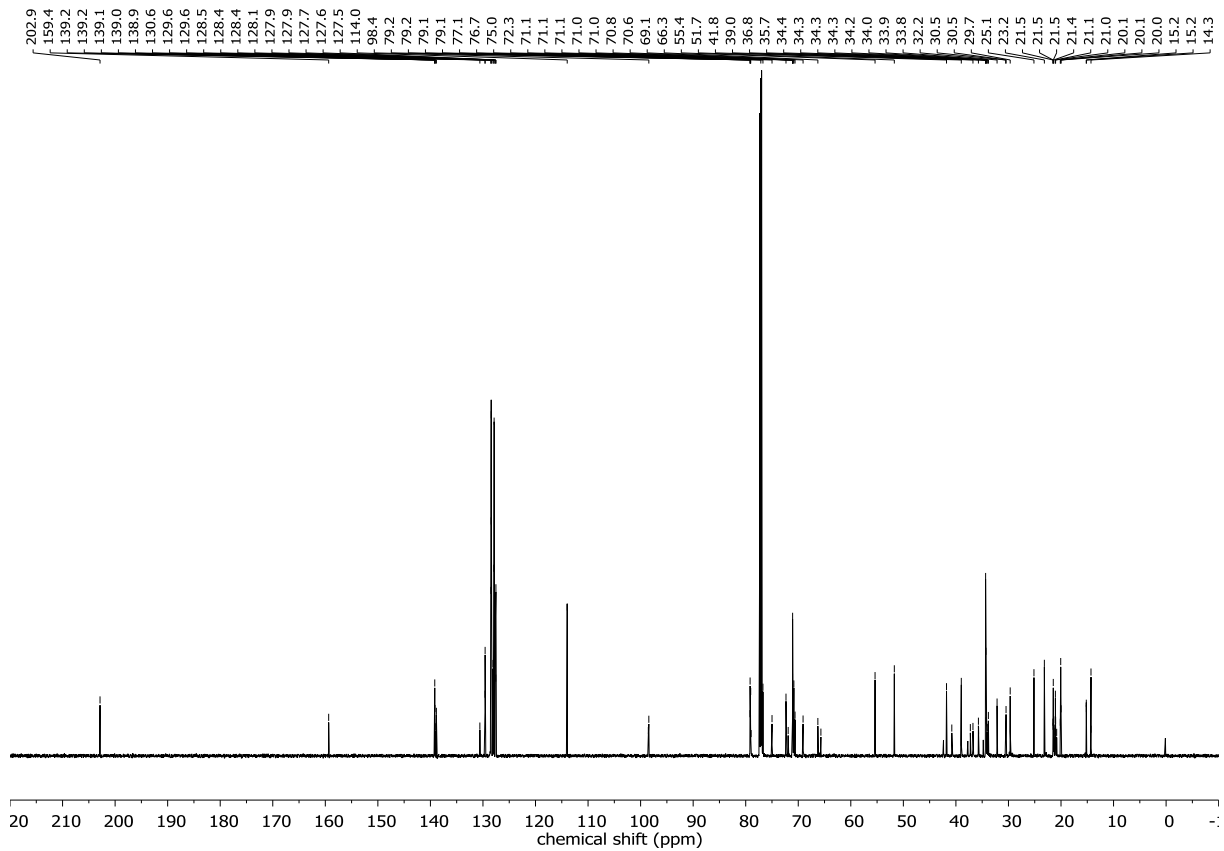
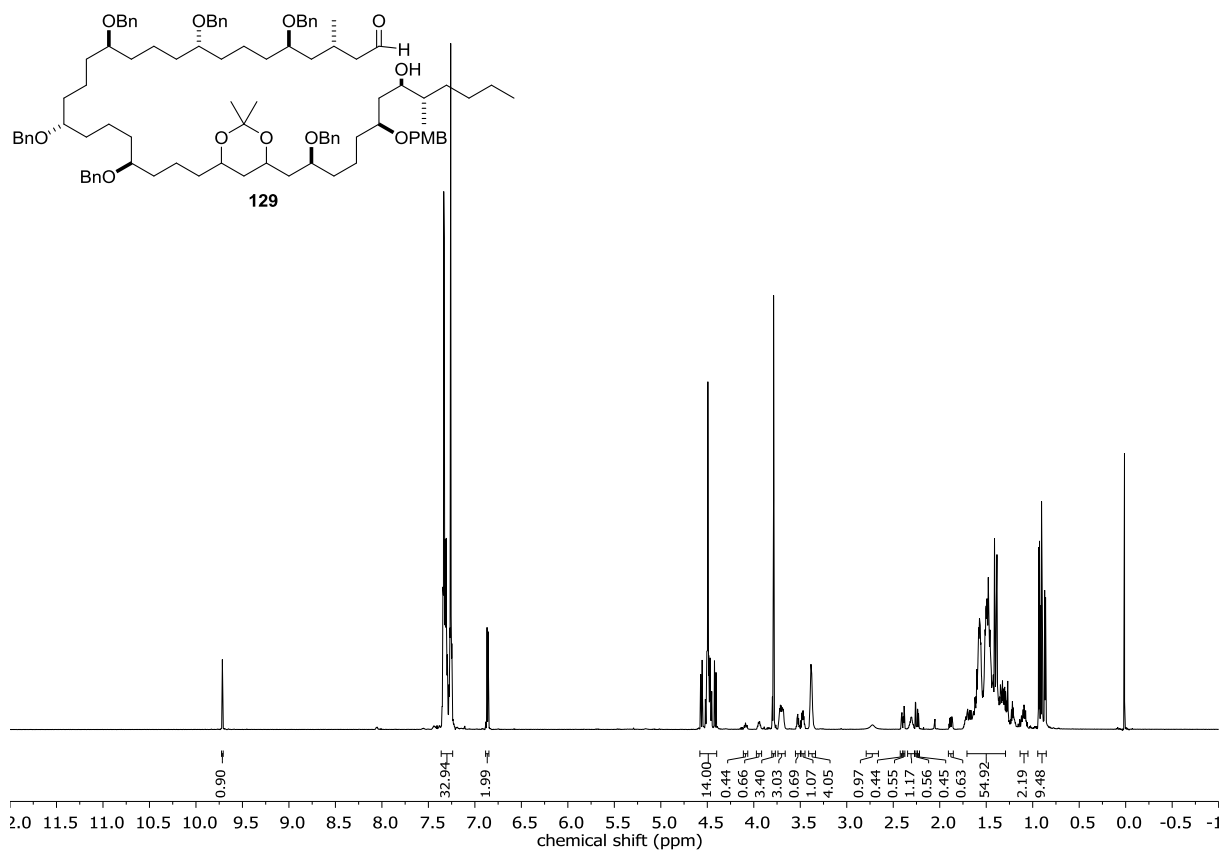


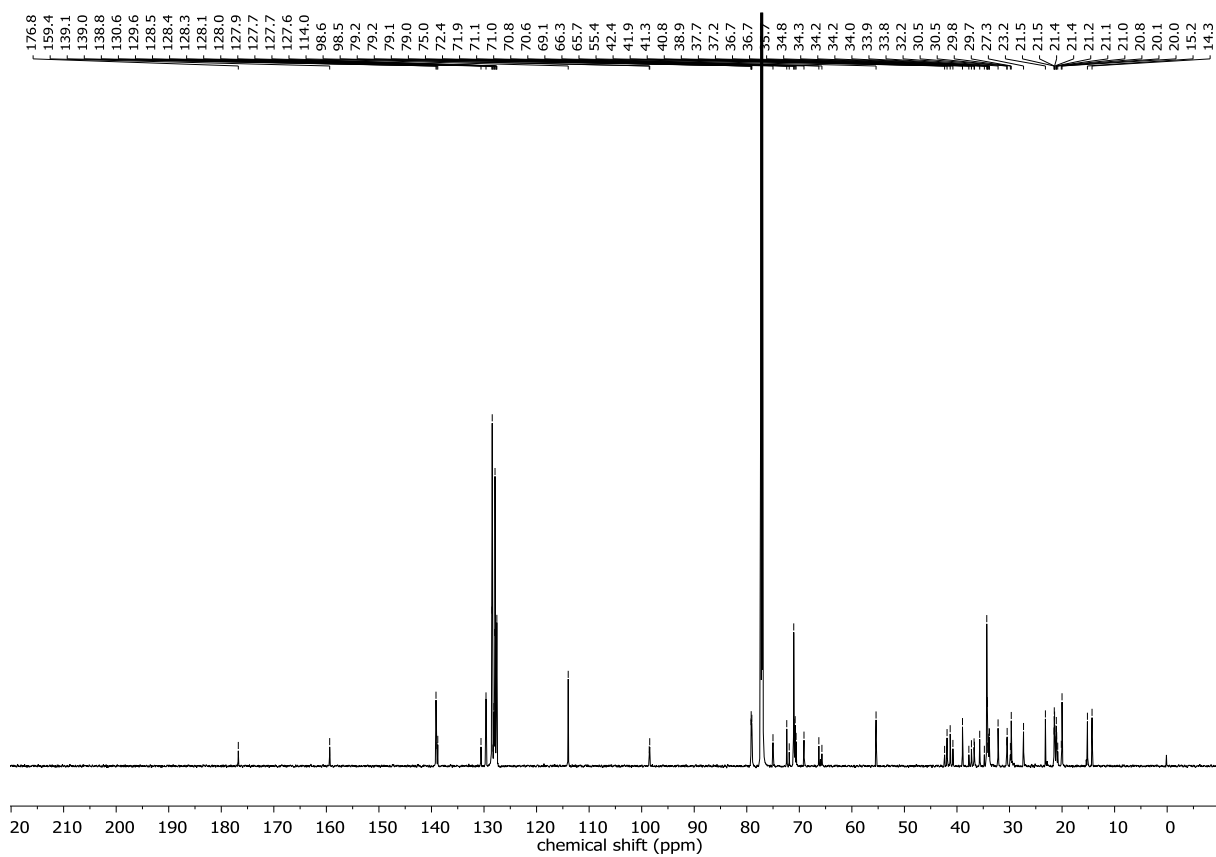
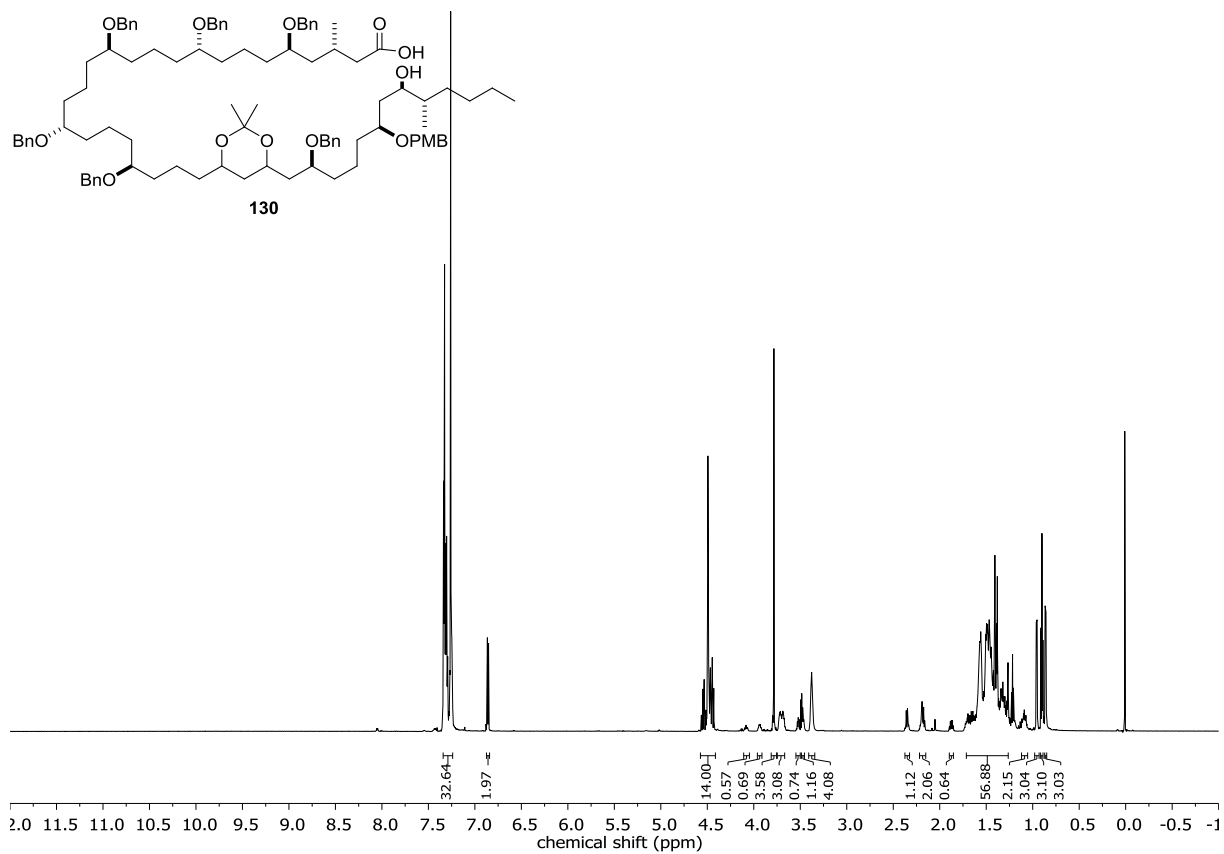


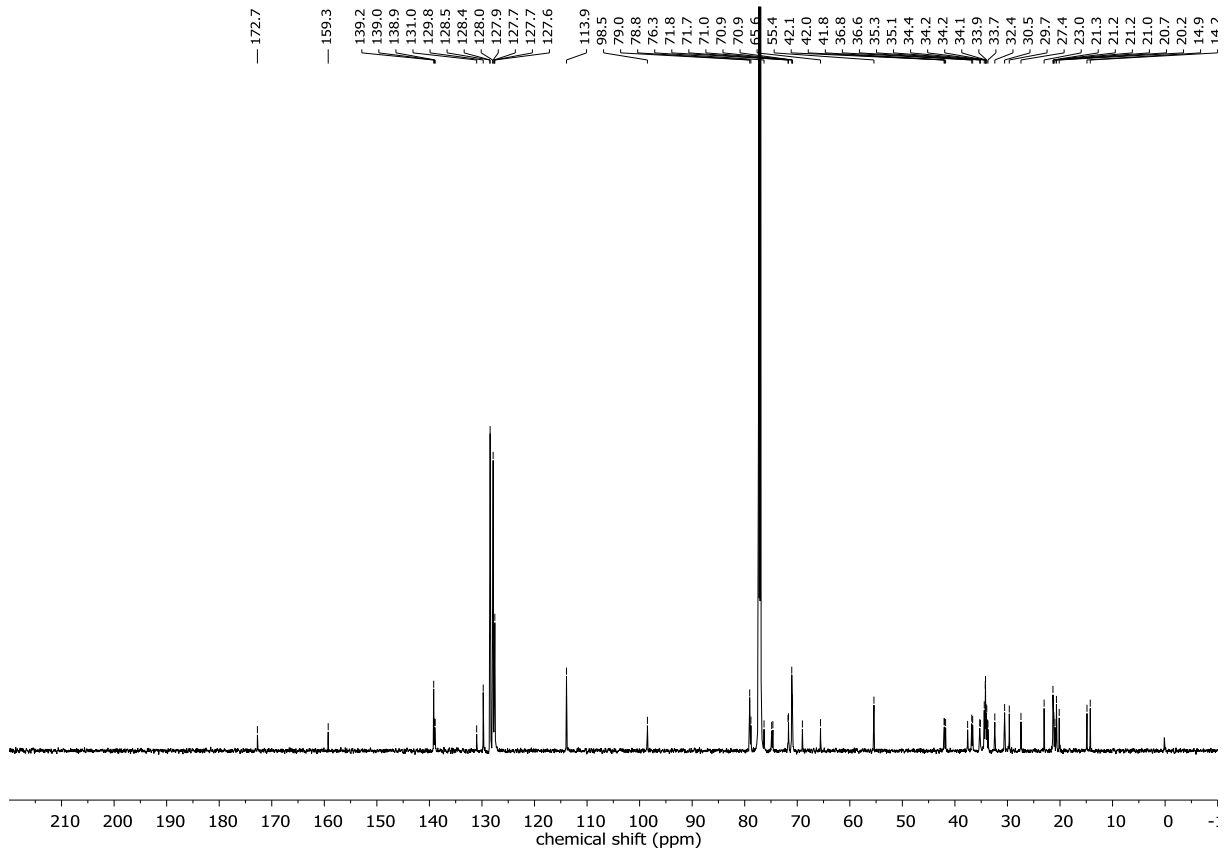
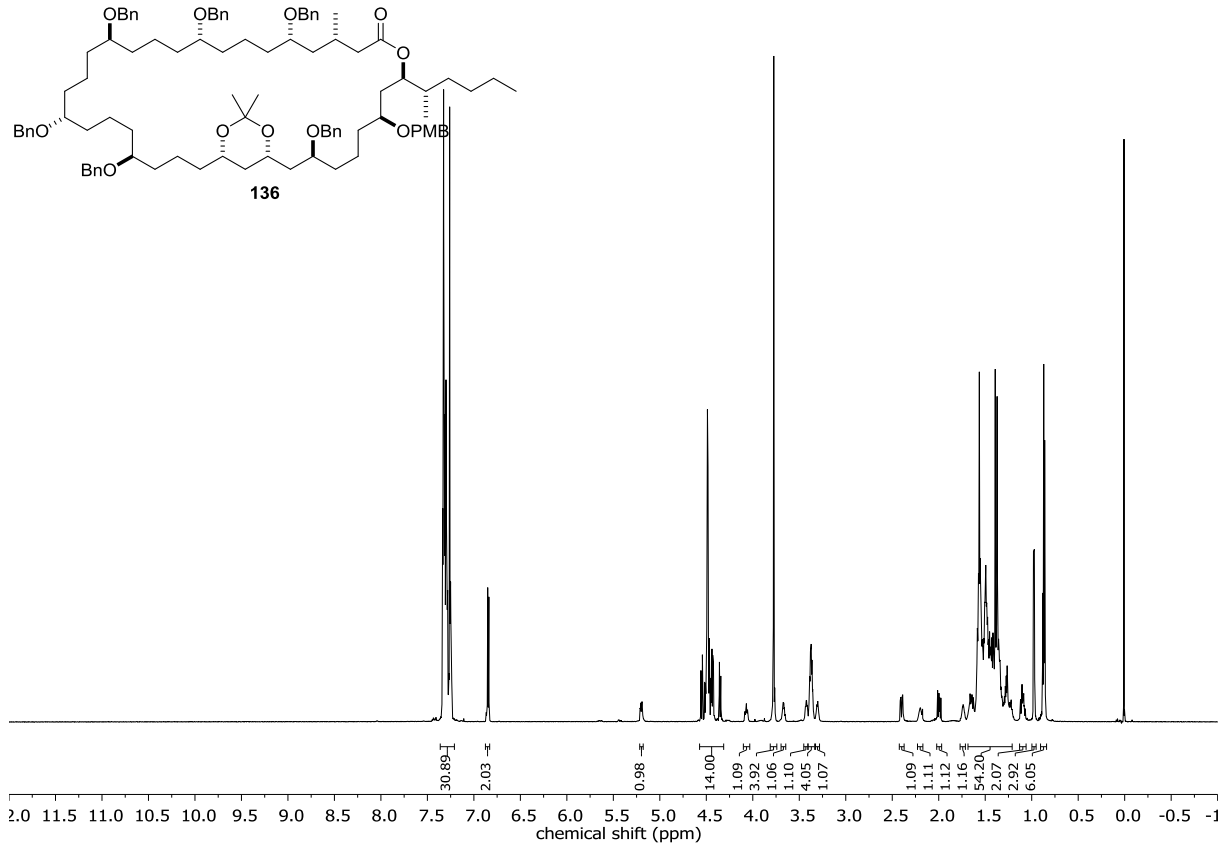


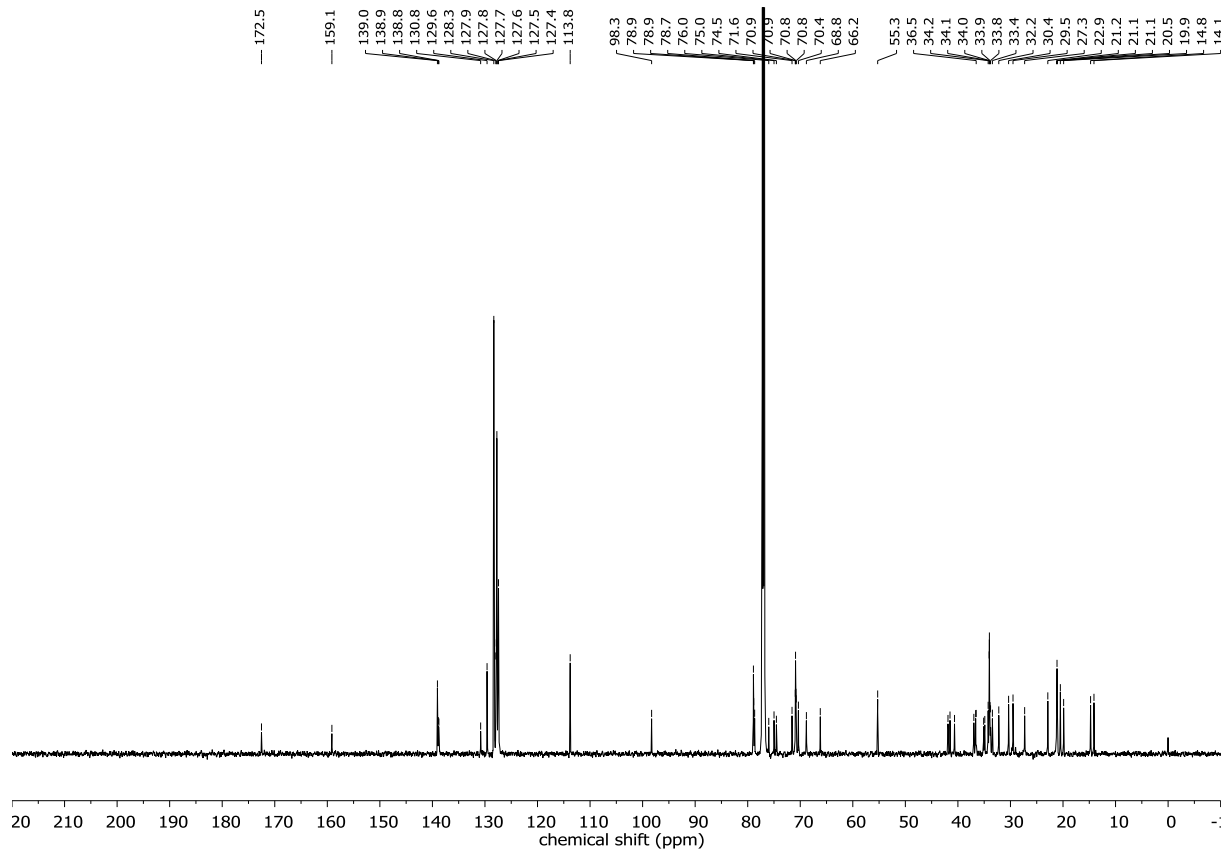
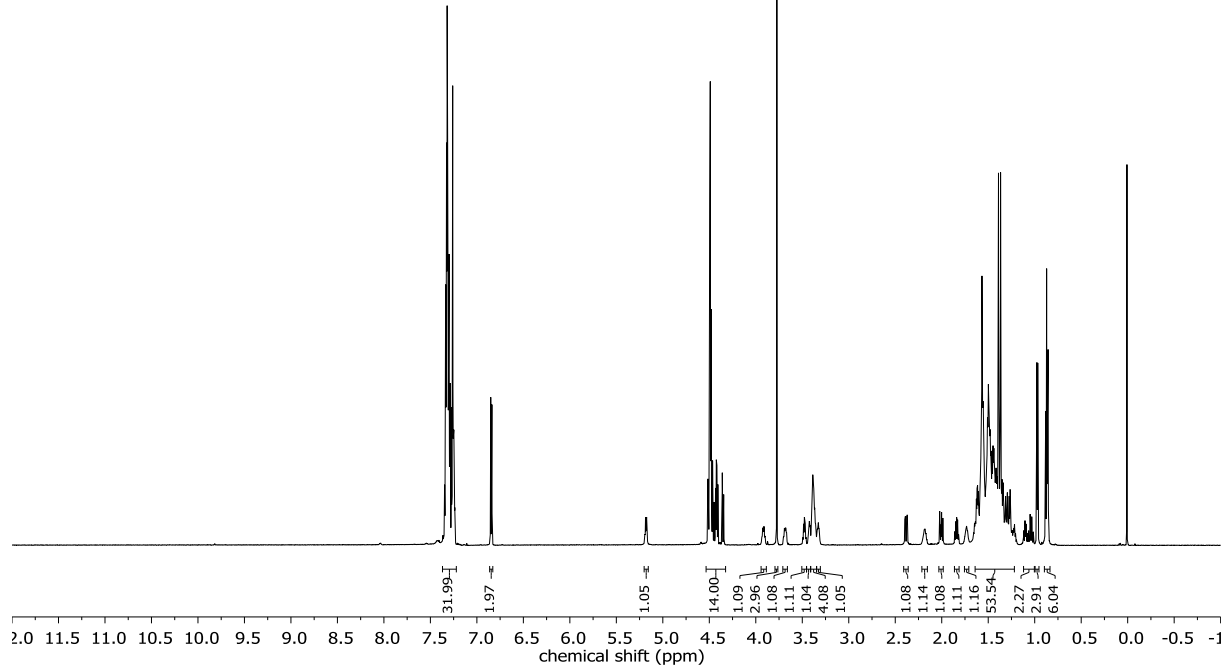
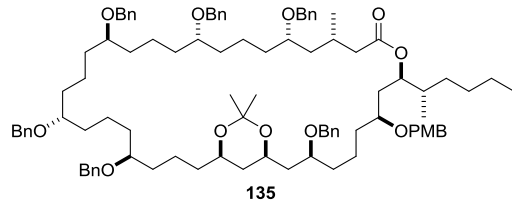


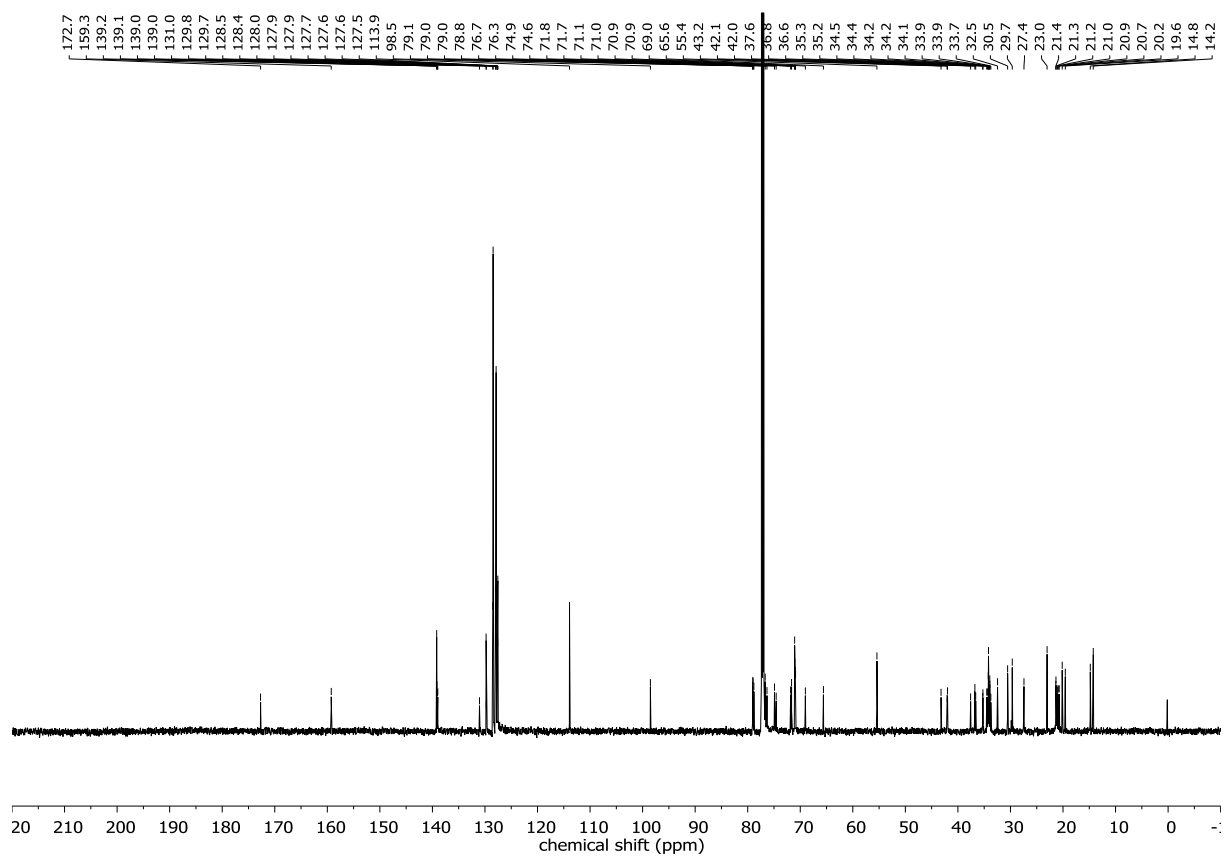
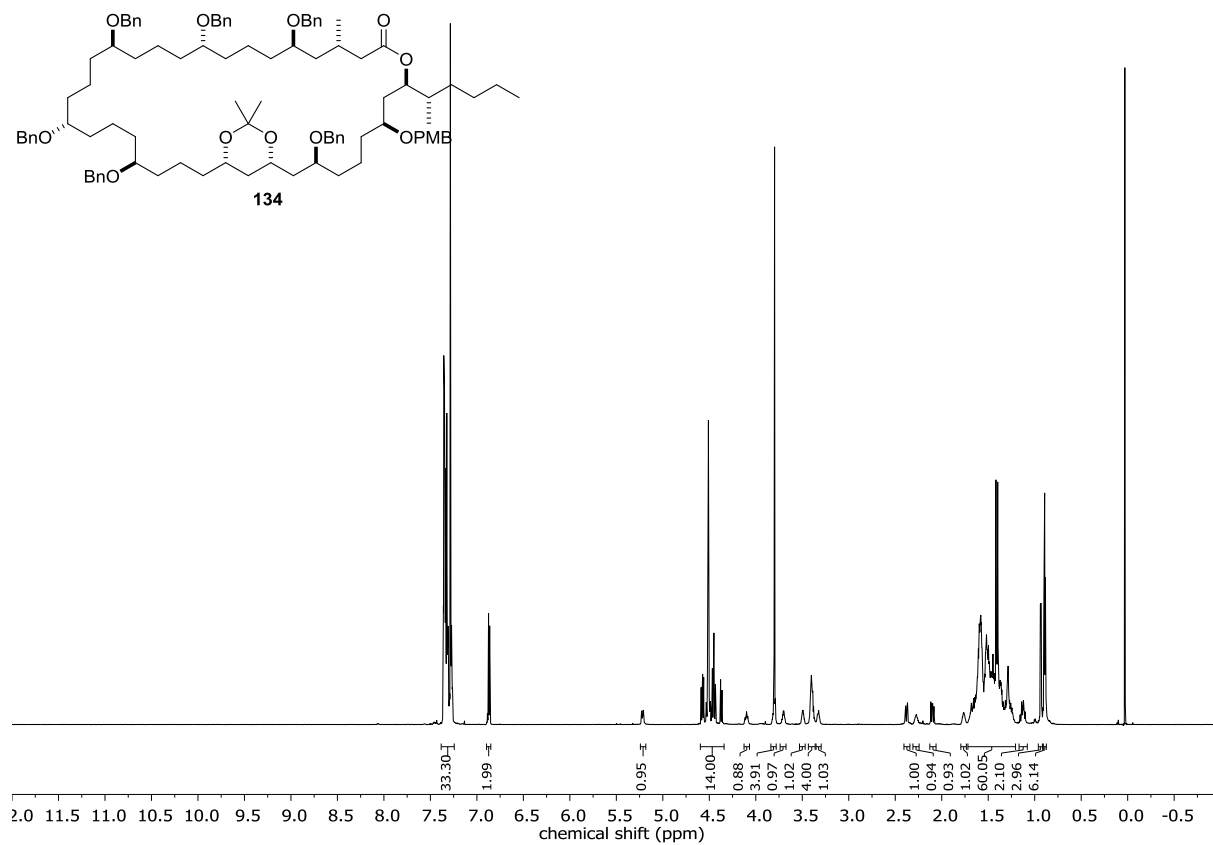


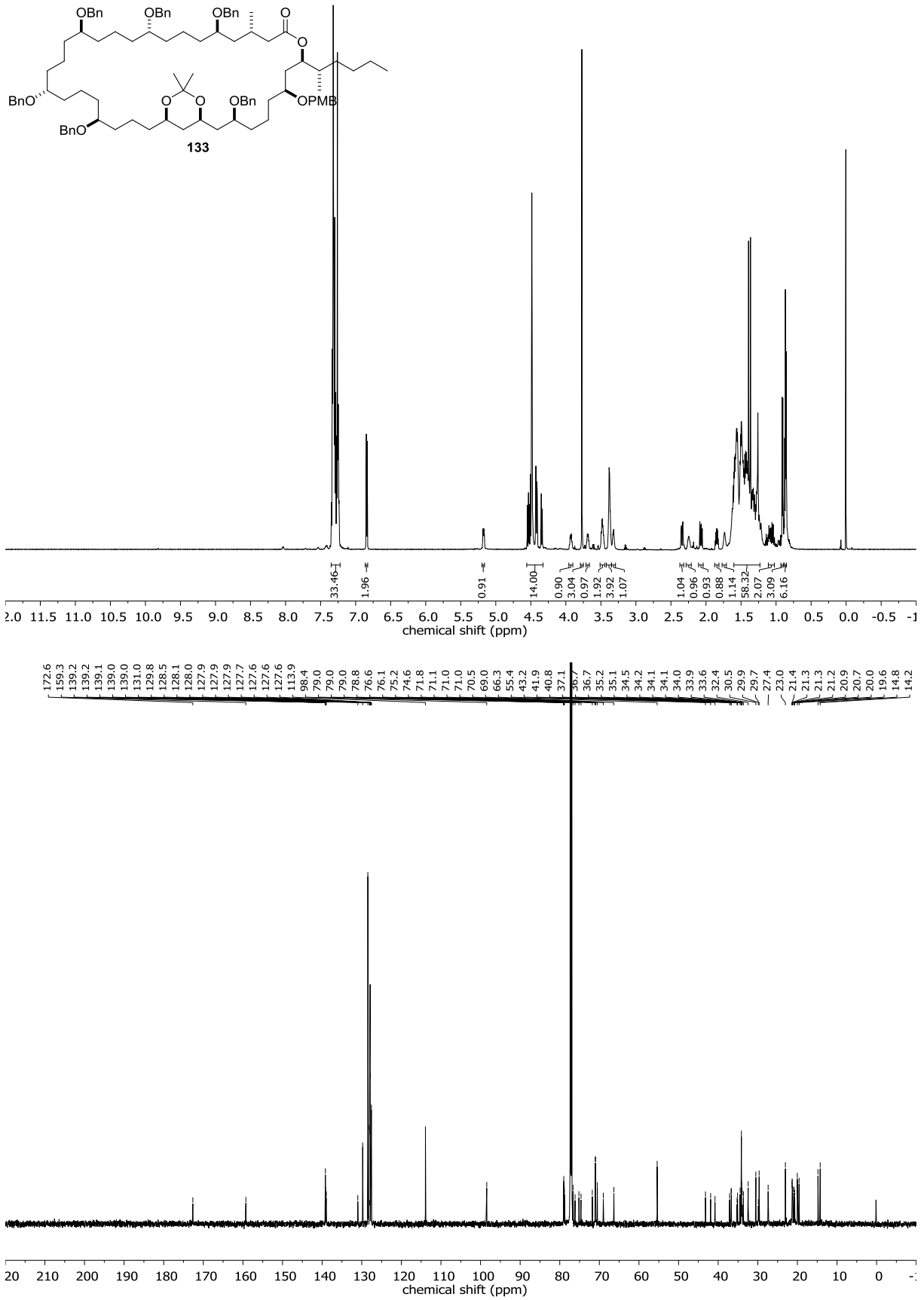




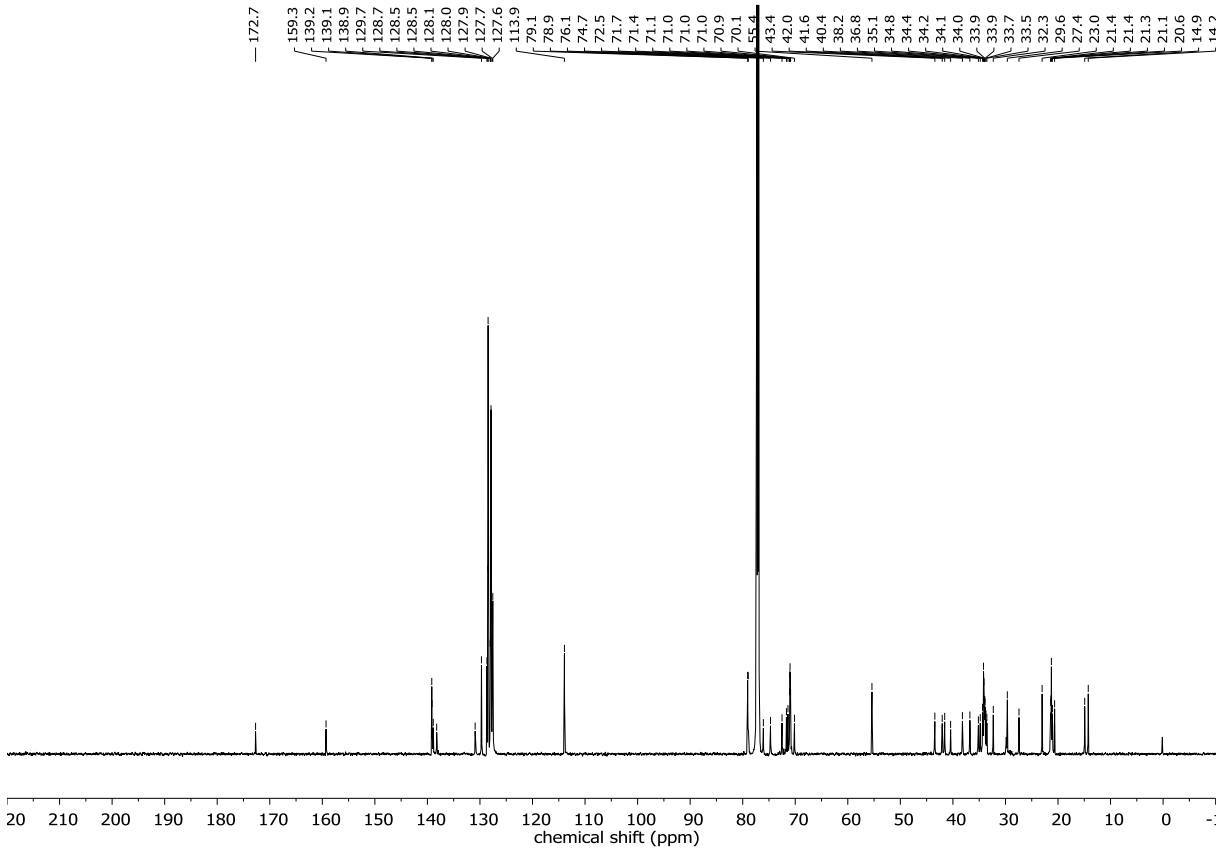
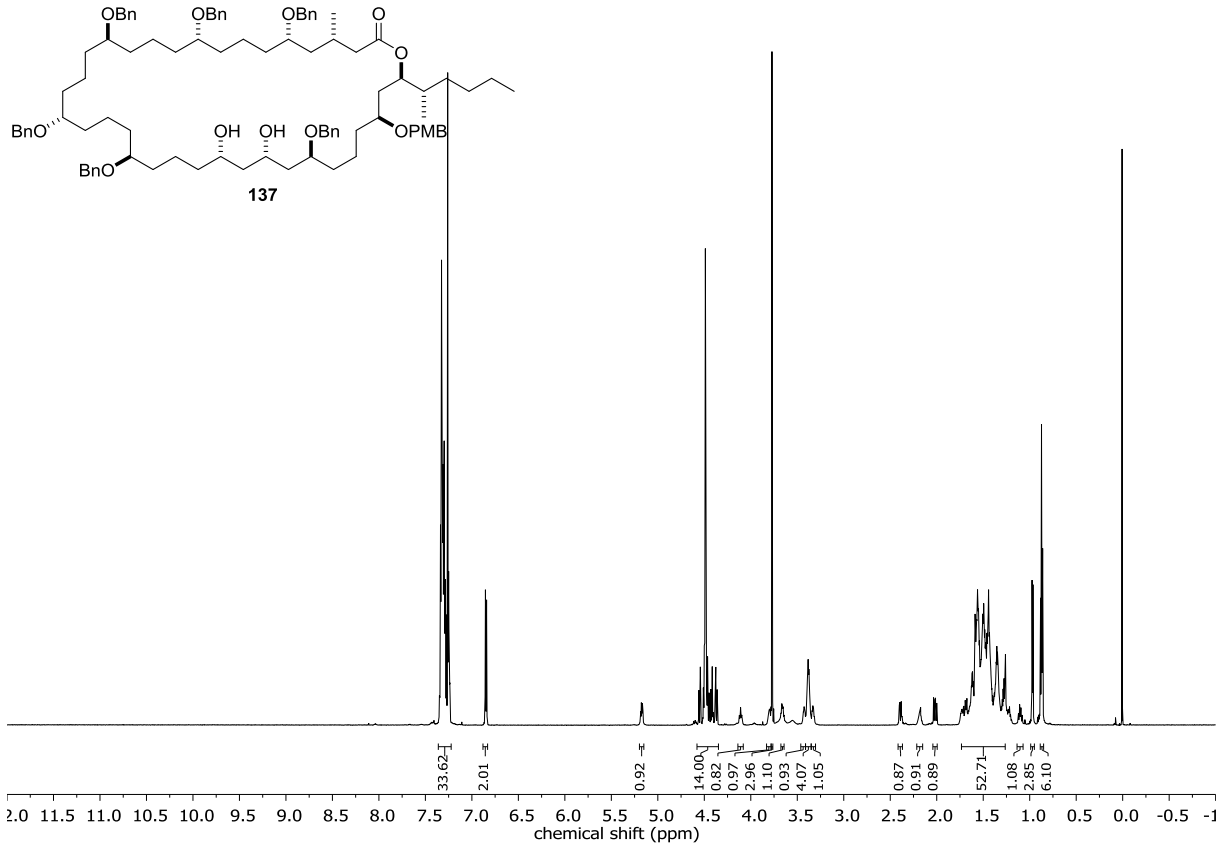


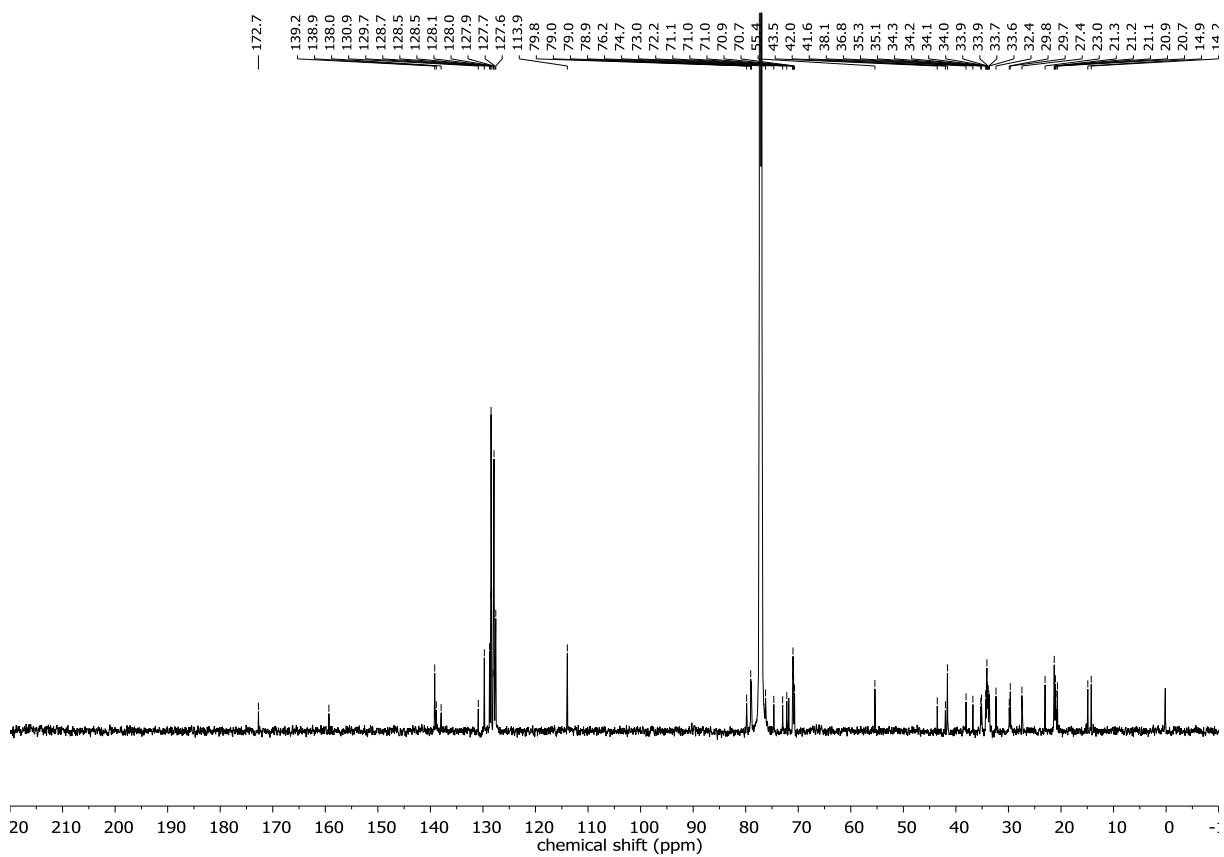
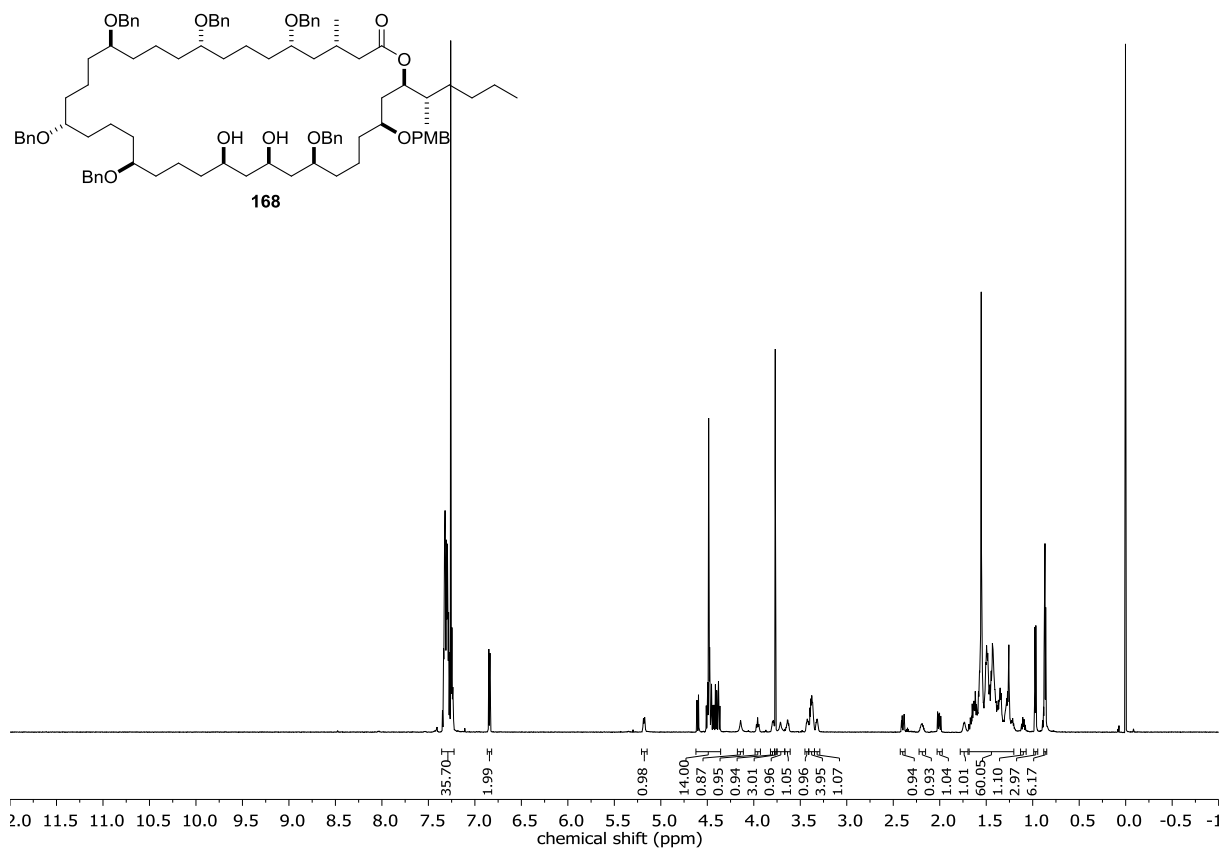


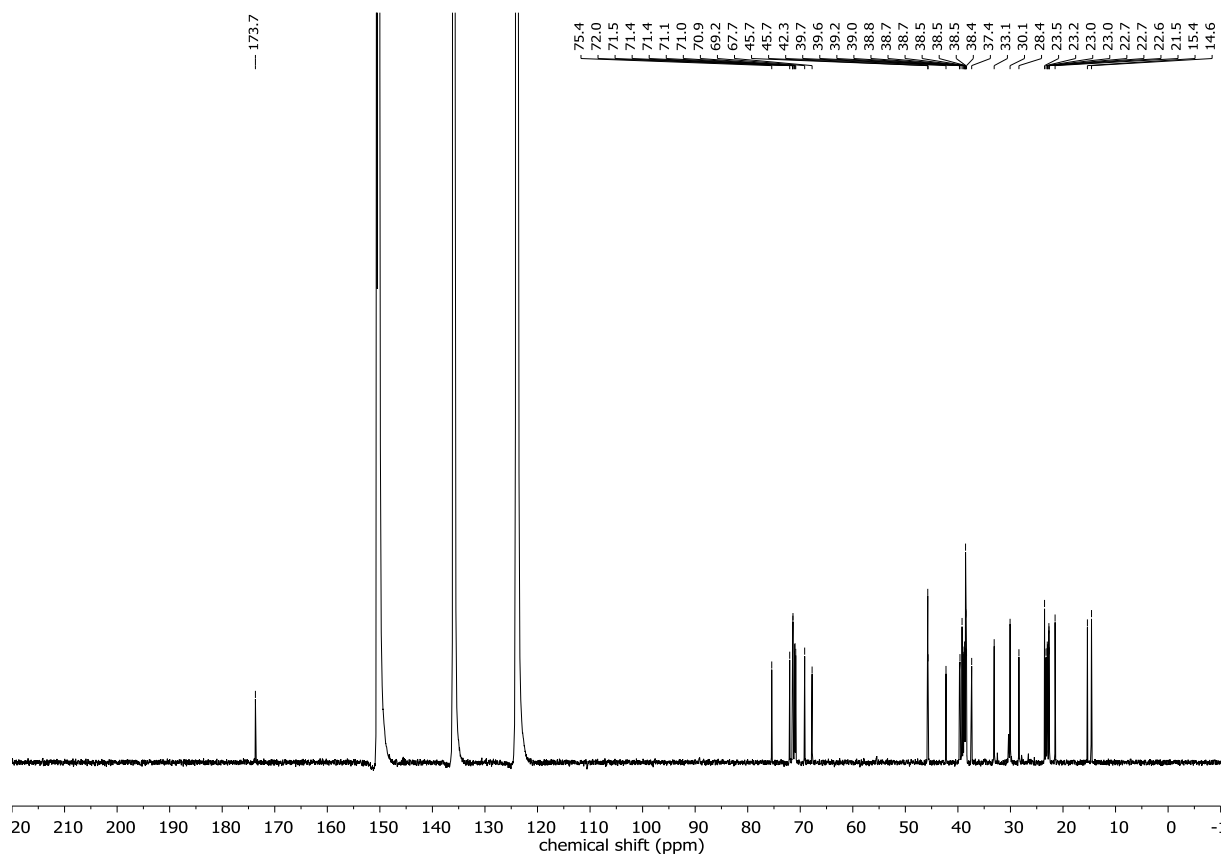


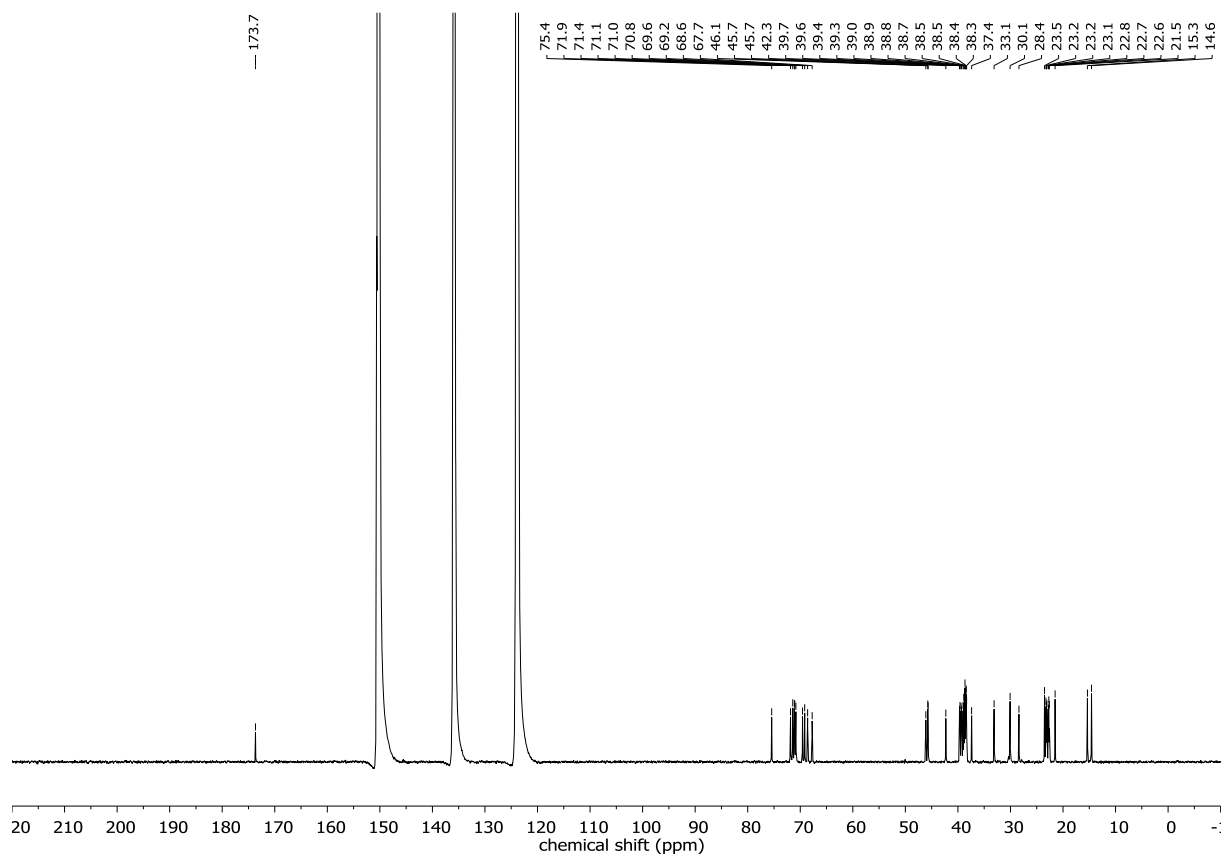
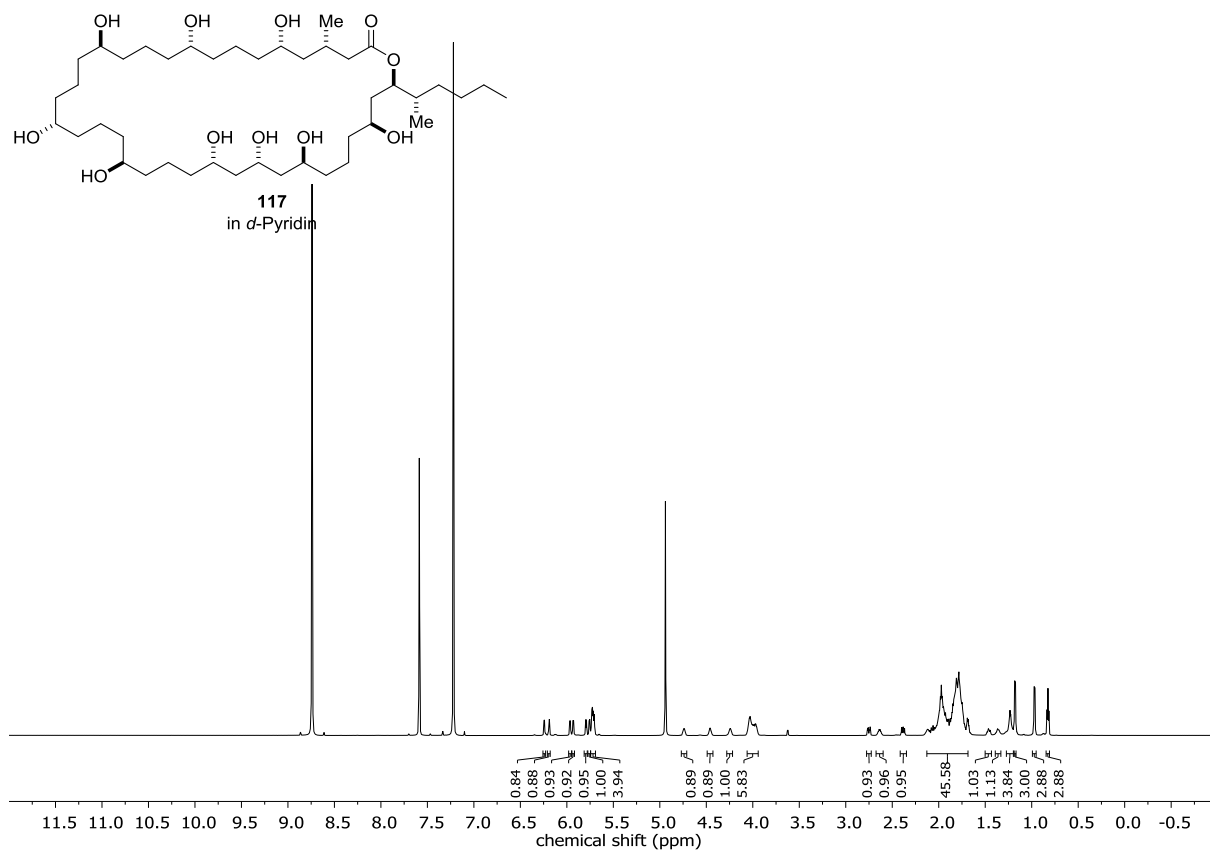


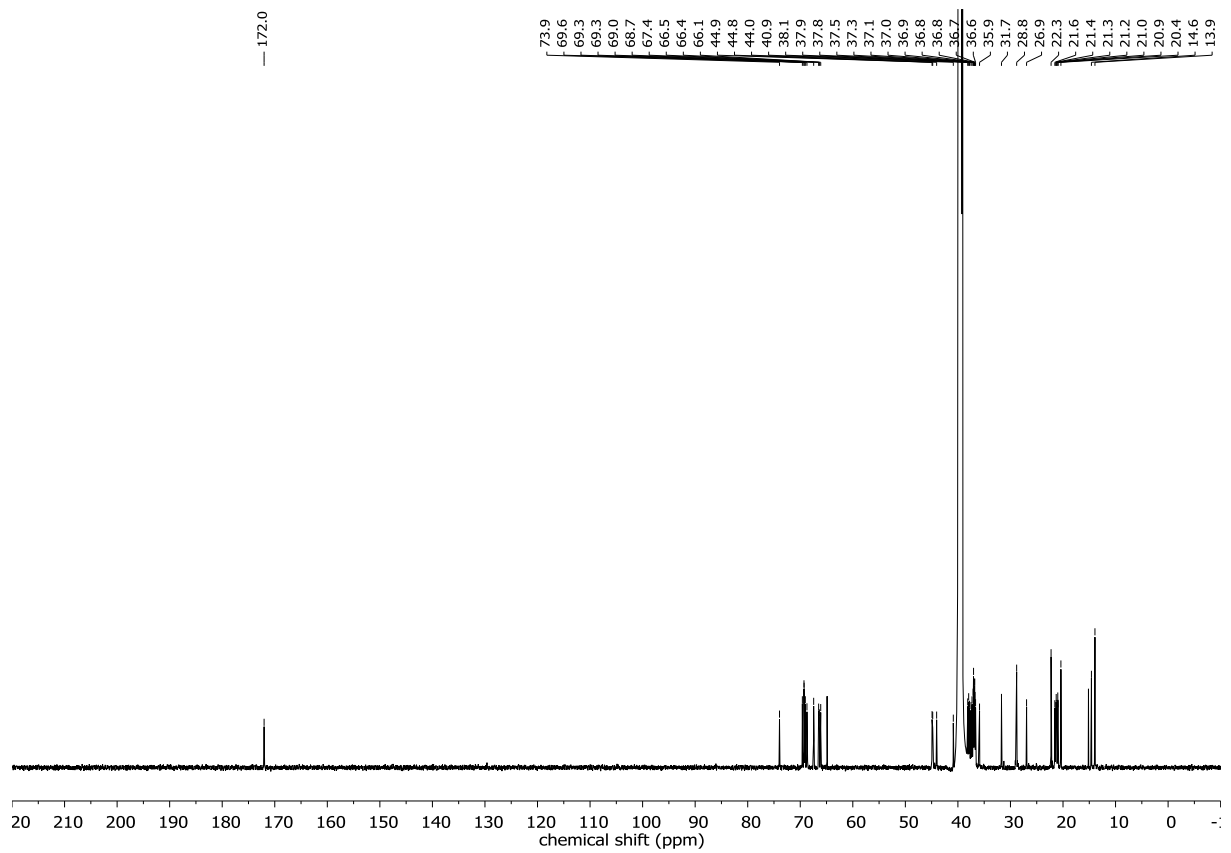
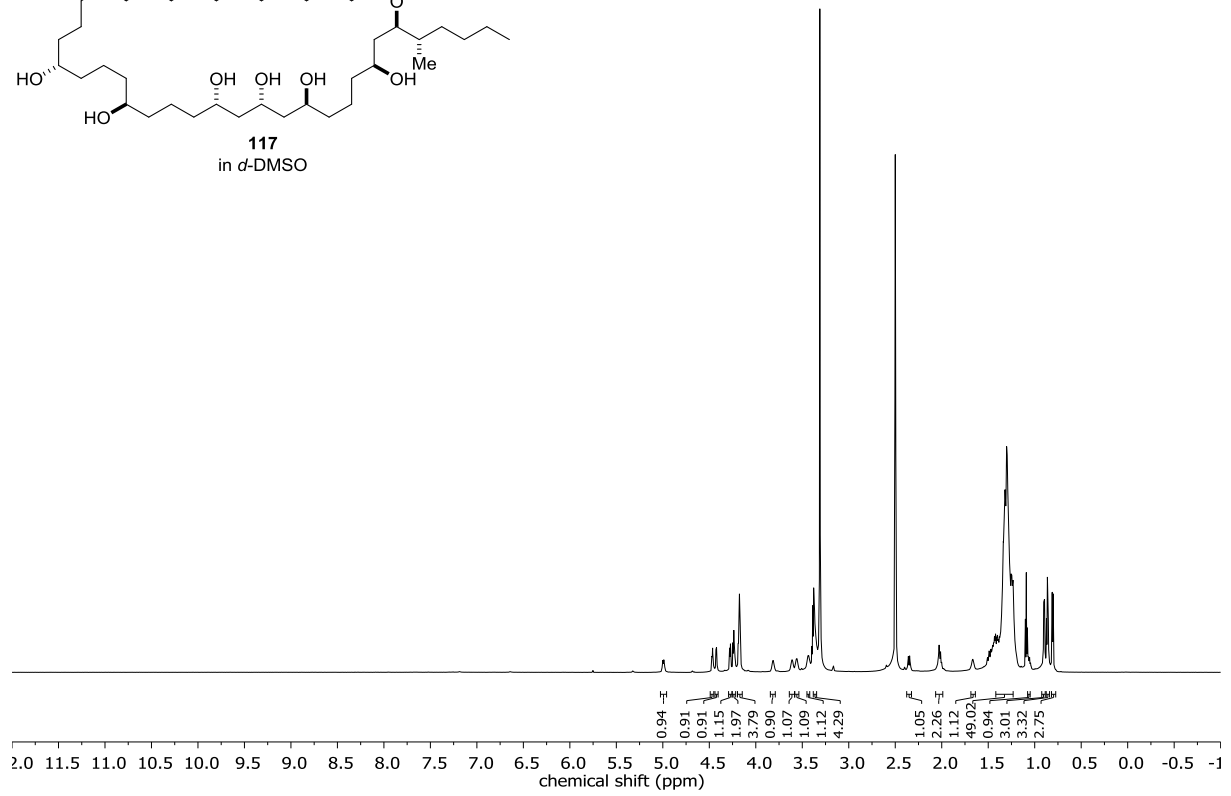
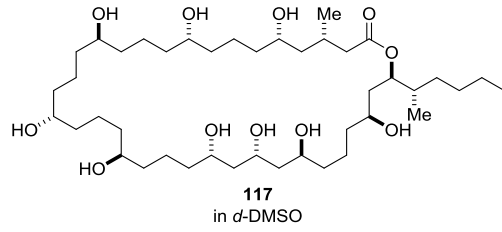


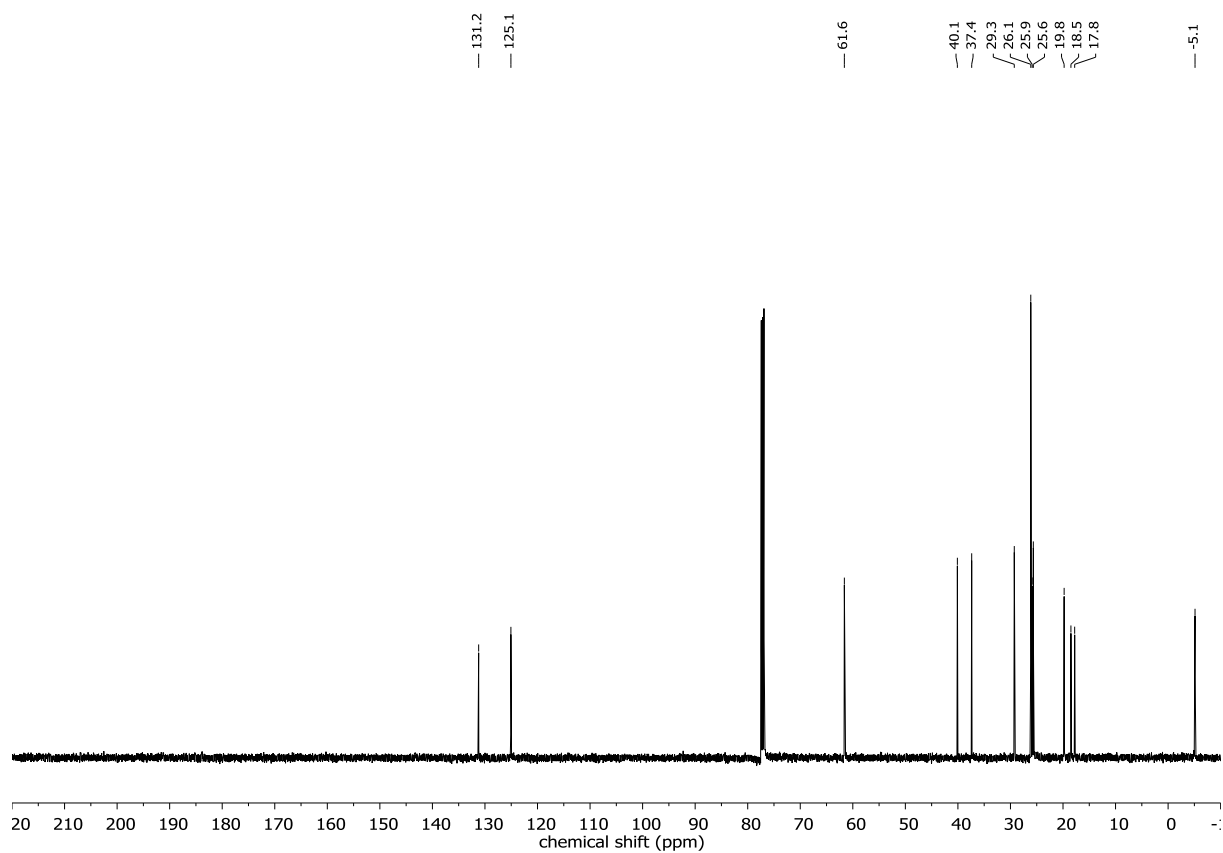
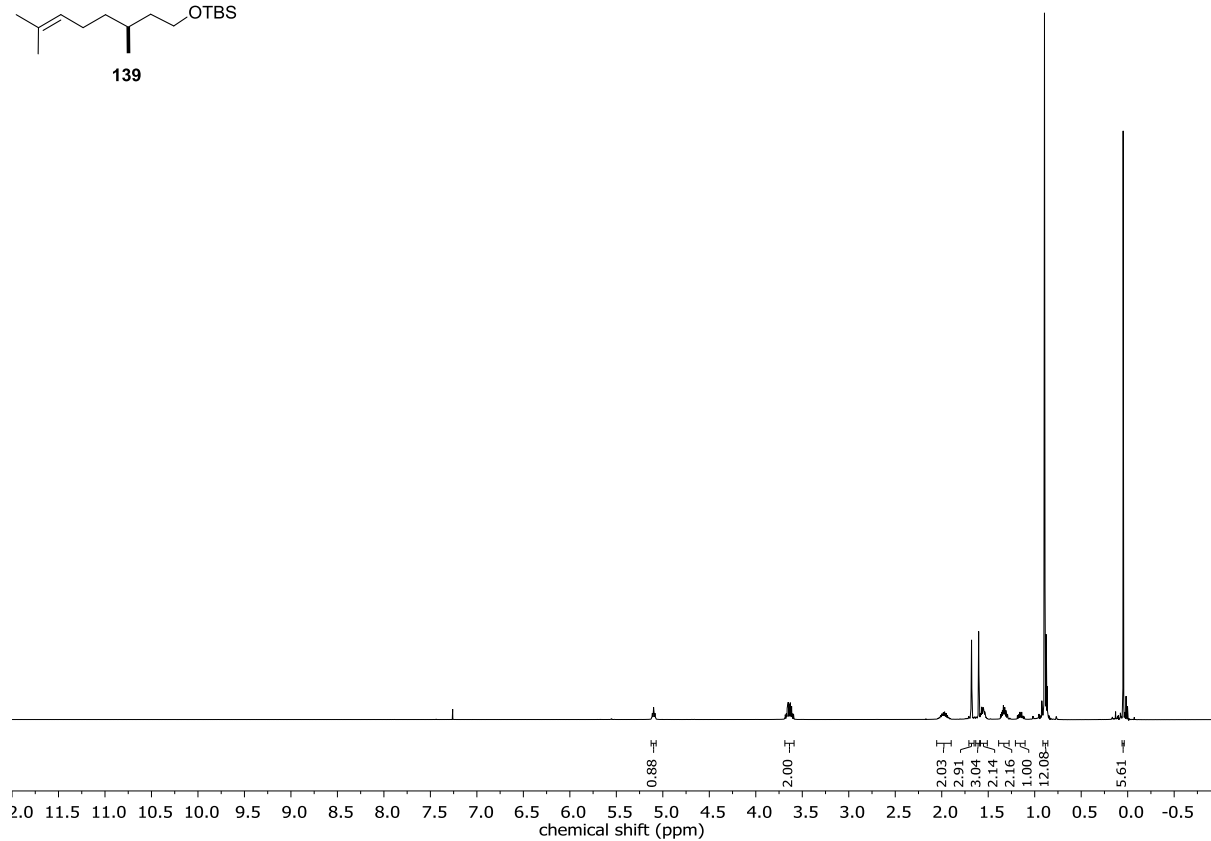
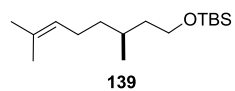


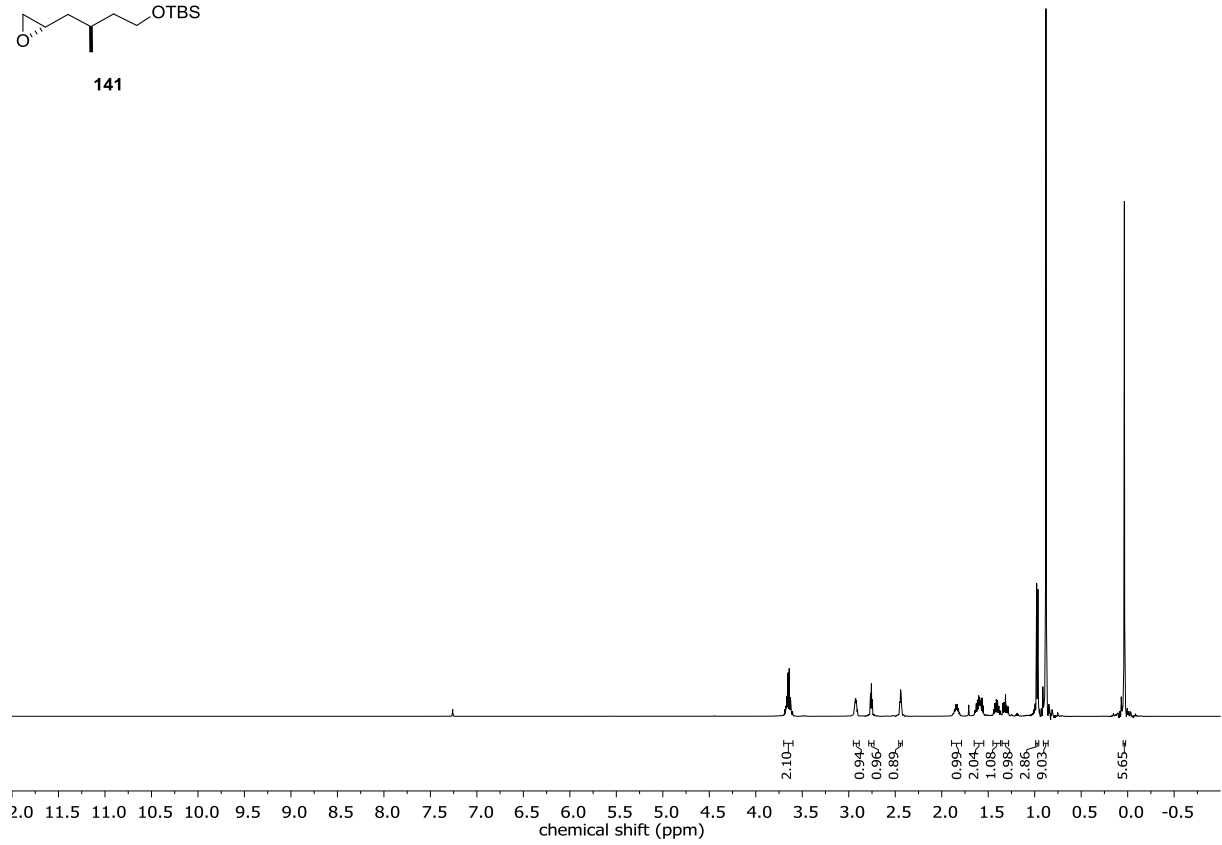
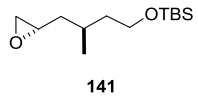




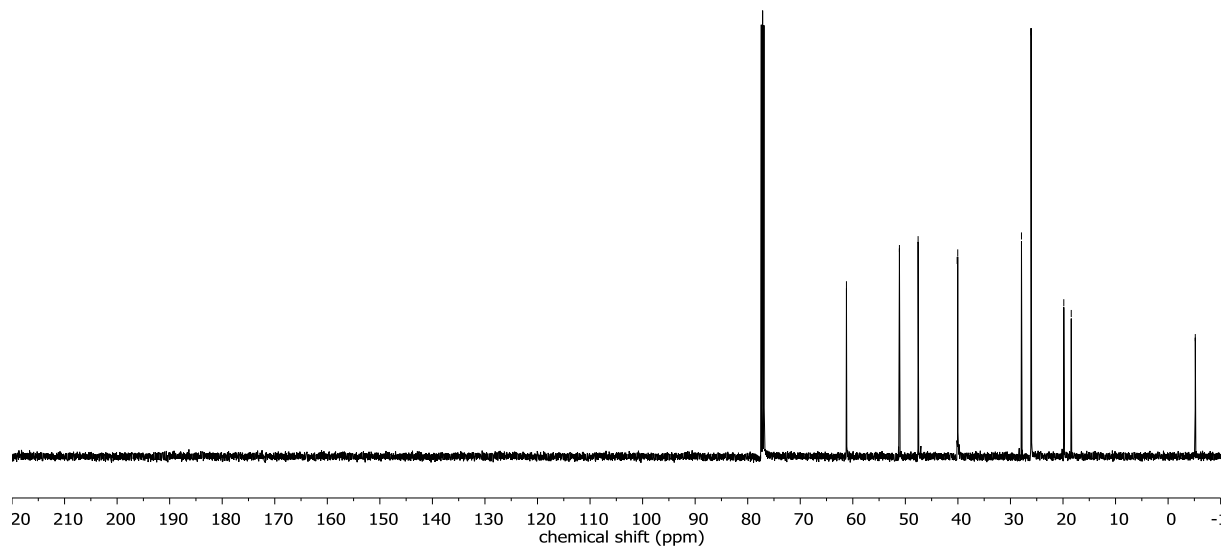


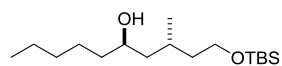




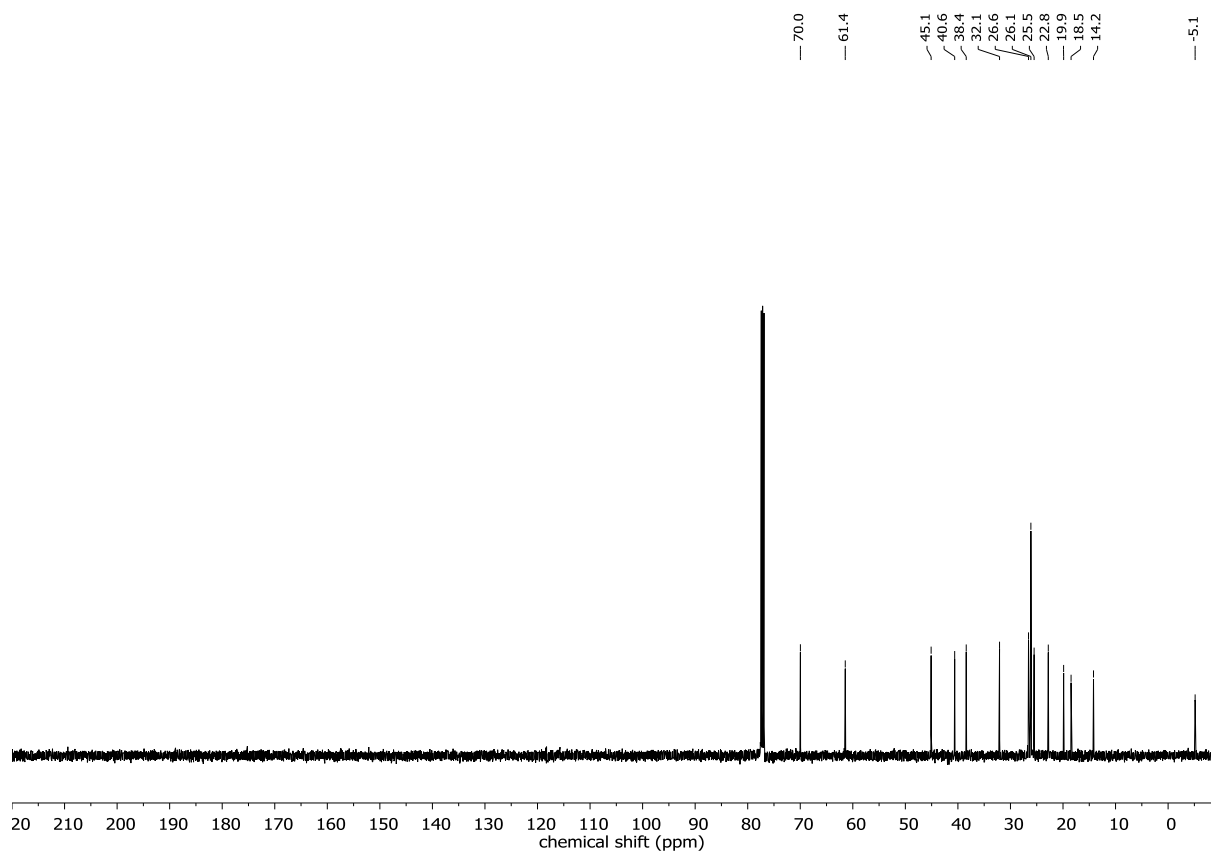
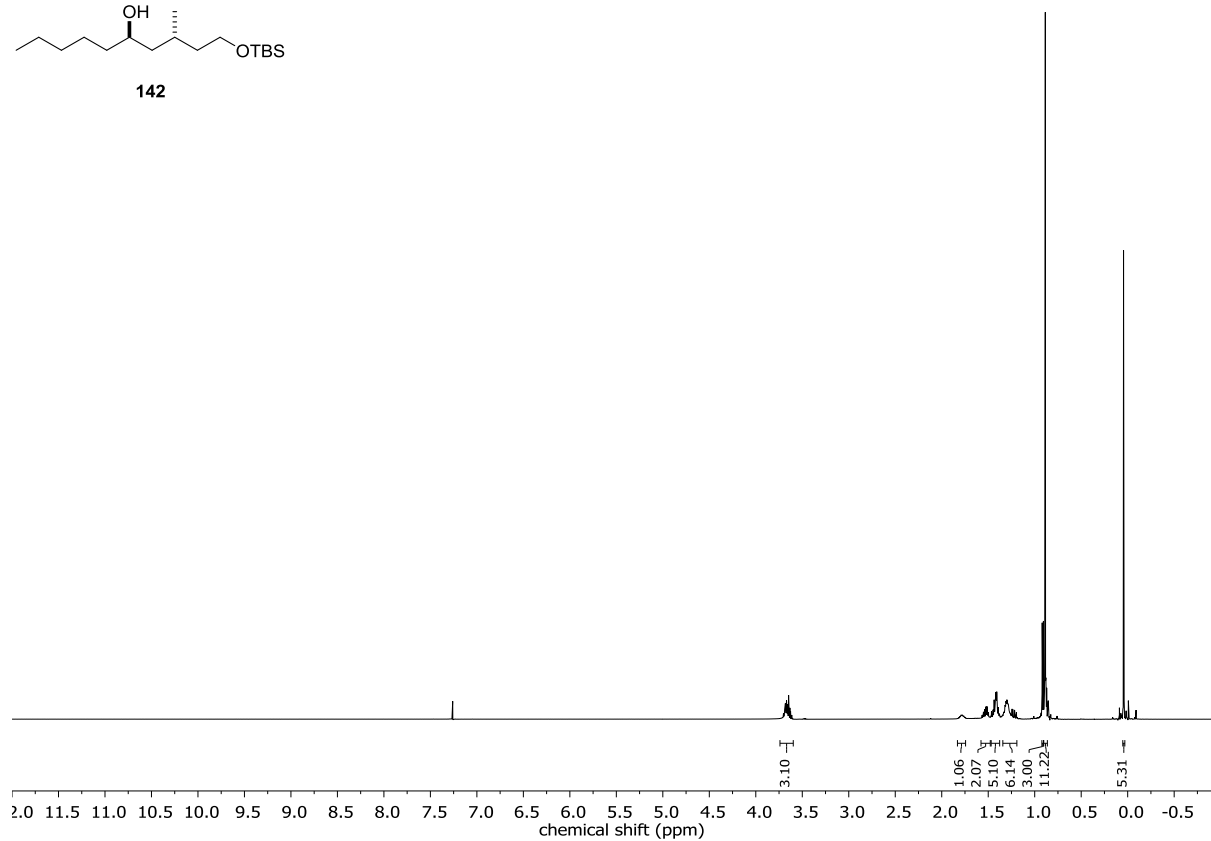


61.2  
51.1  
47.6  
40.1  
40.0  
27.9  
26.1  
19.8  
18.4  
-5.2

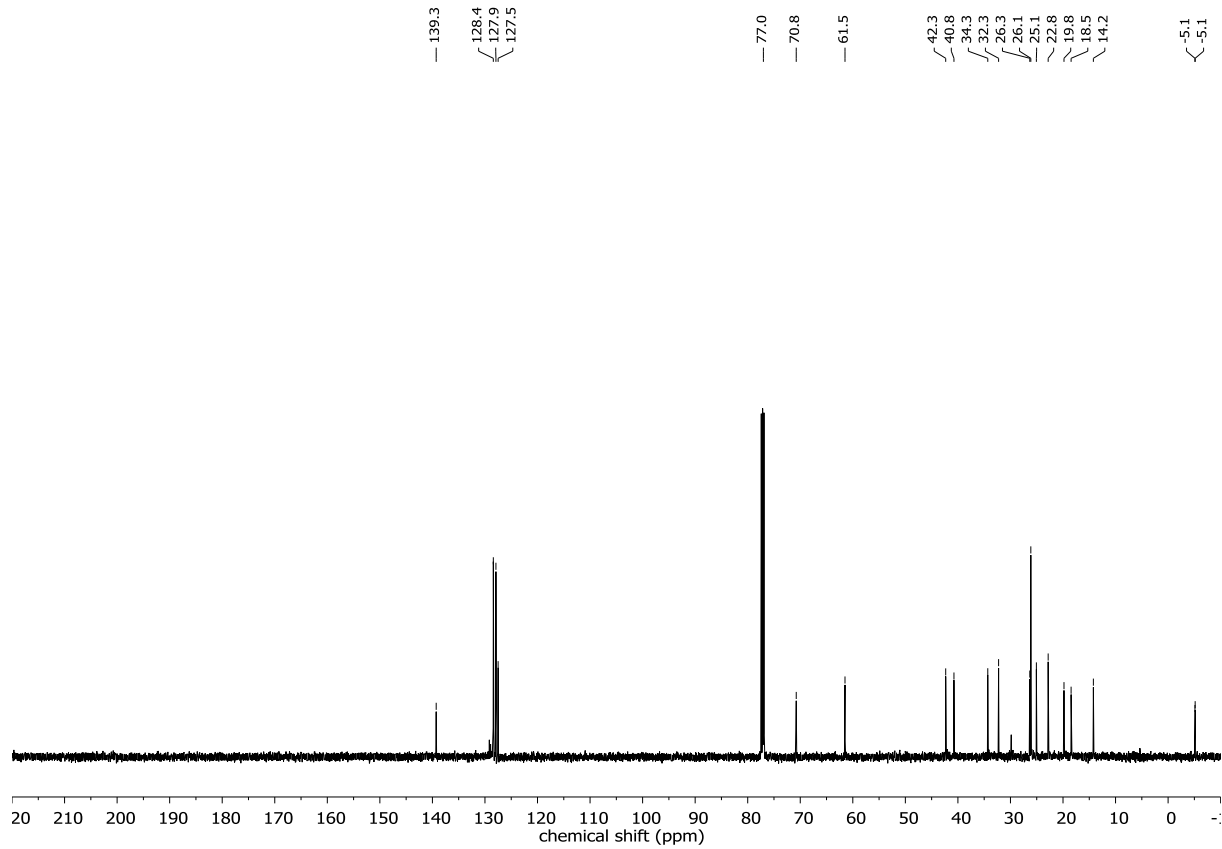
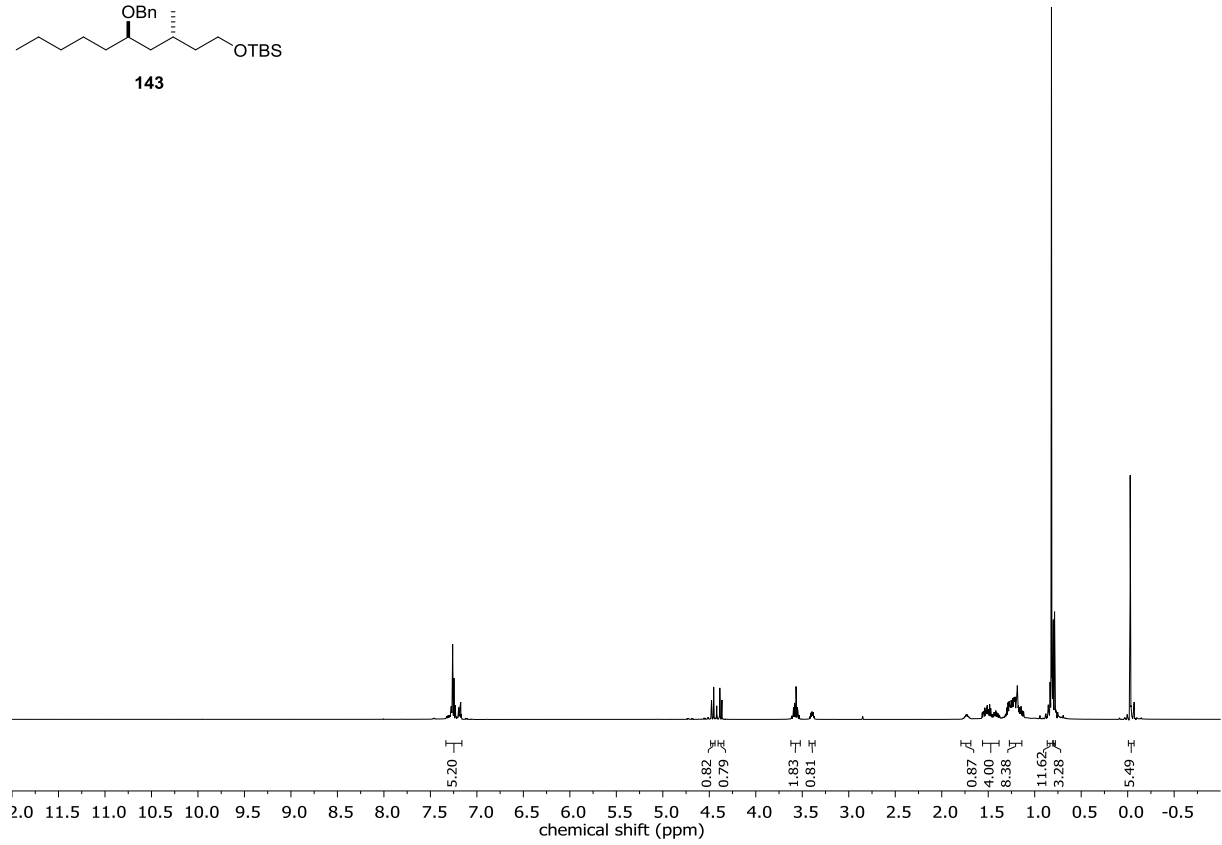
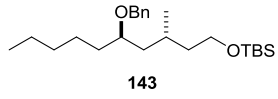


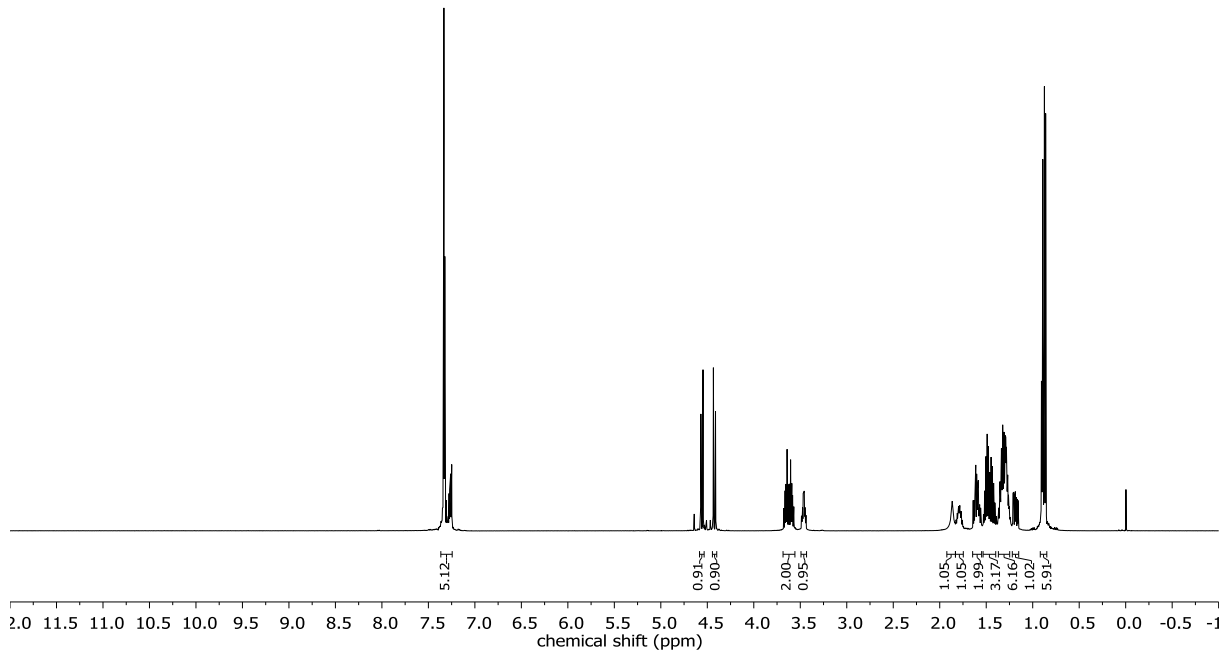
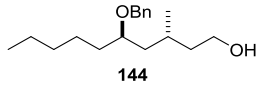


142

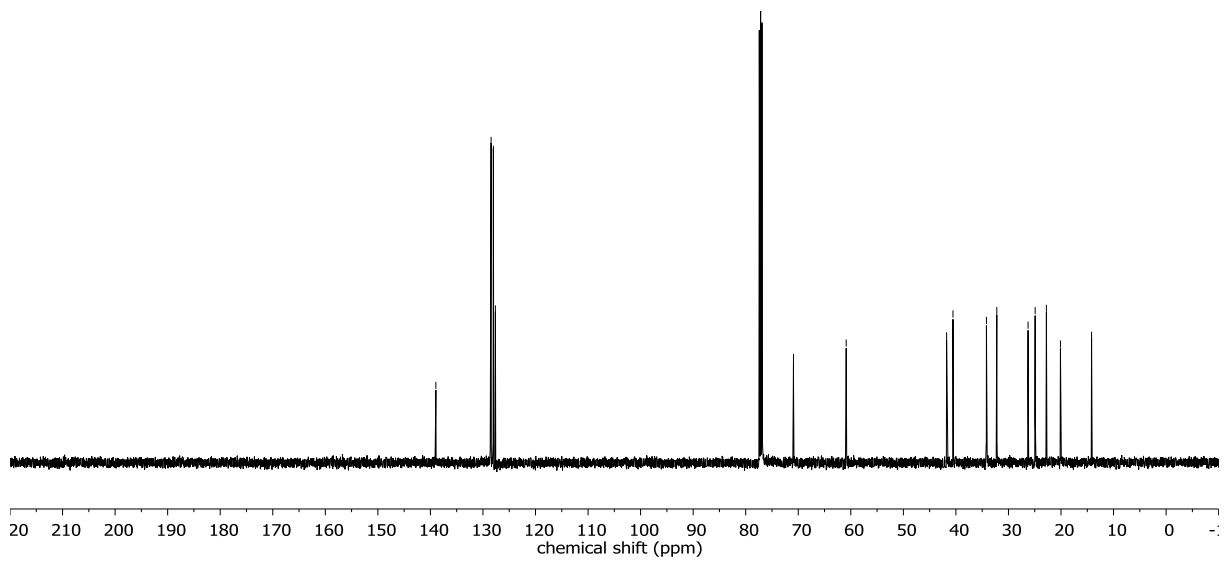


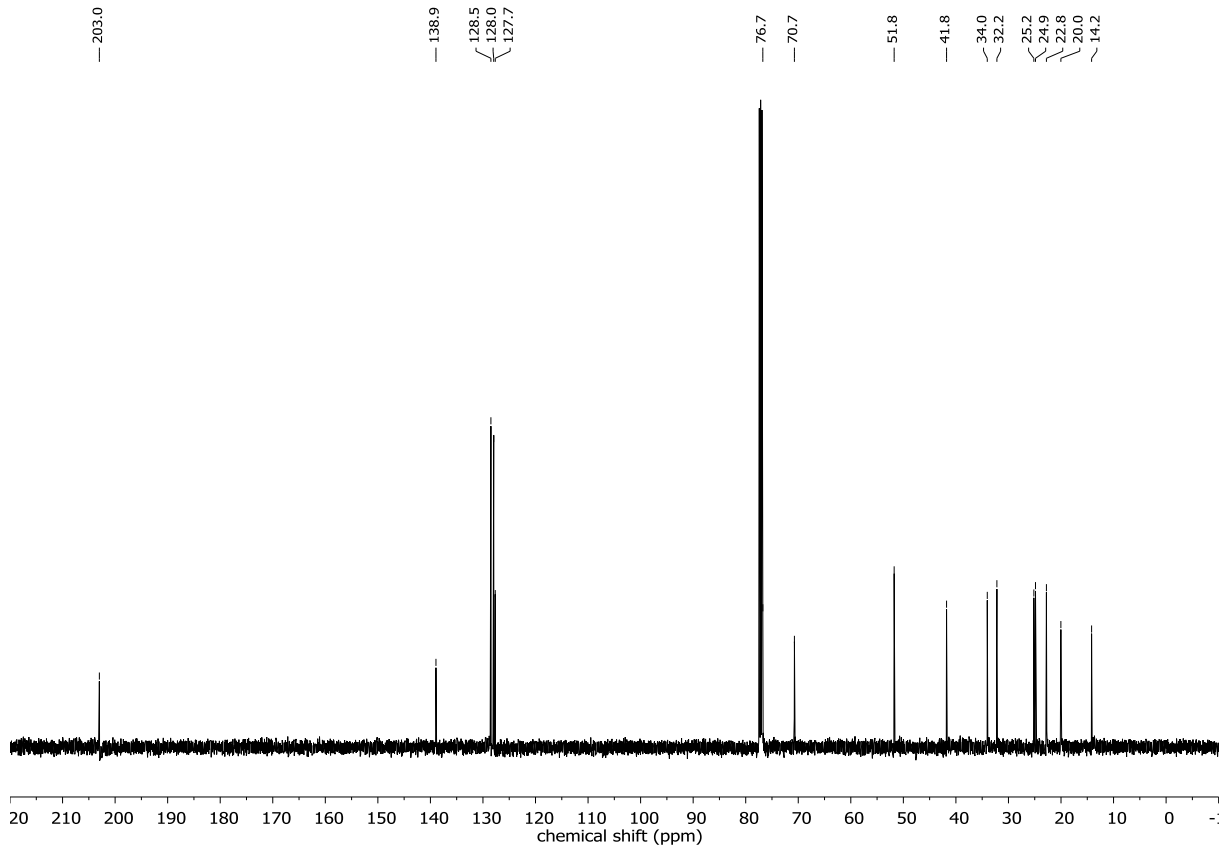
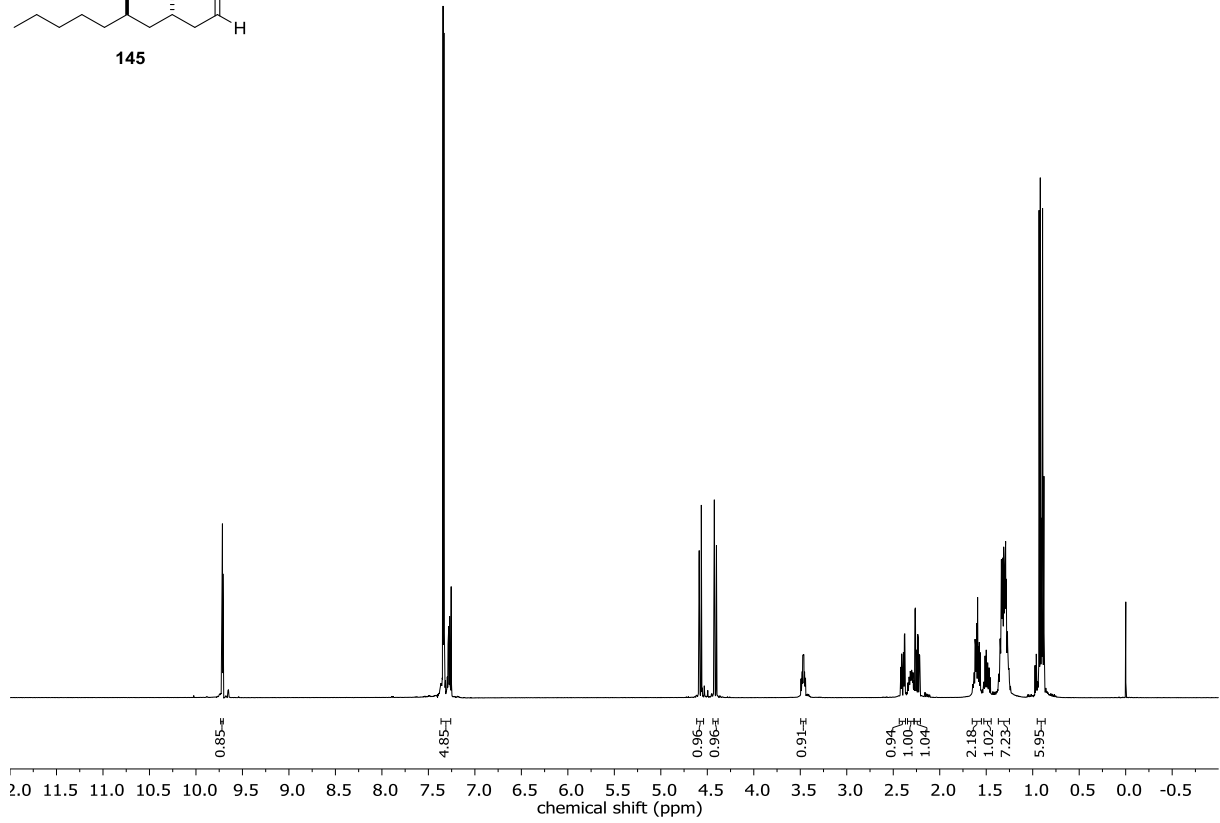
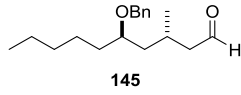


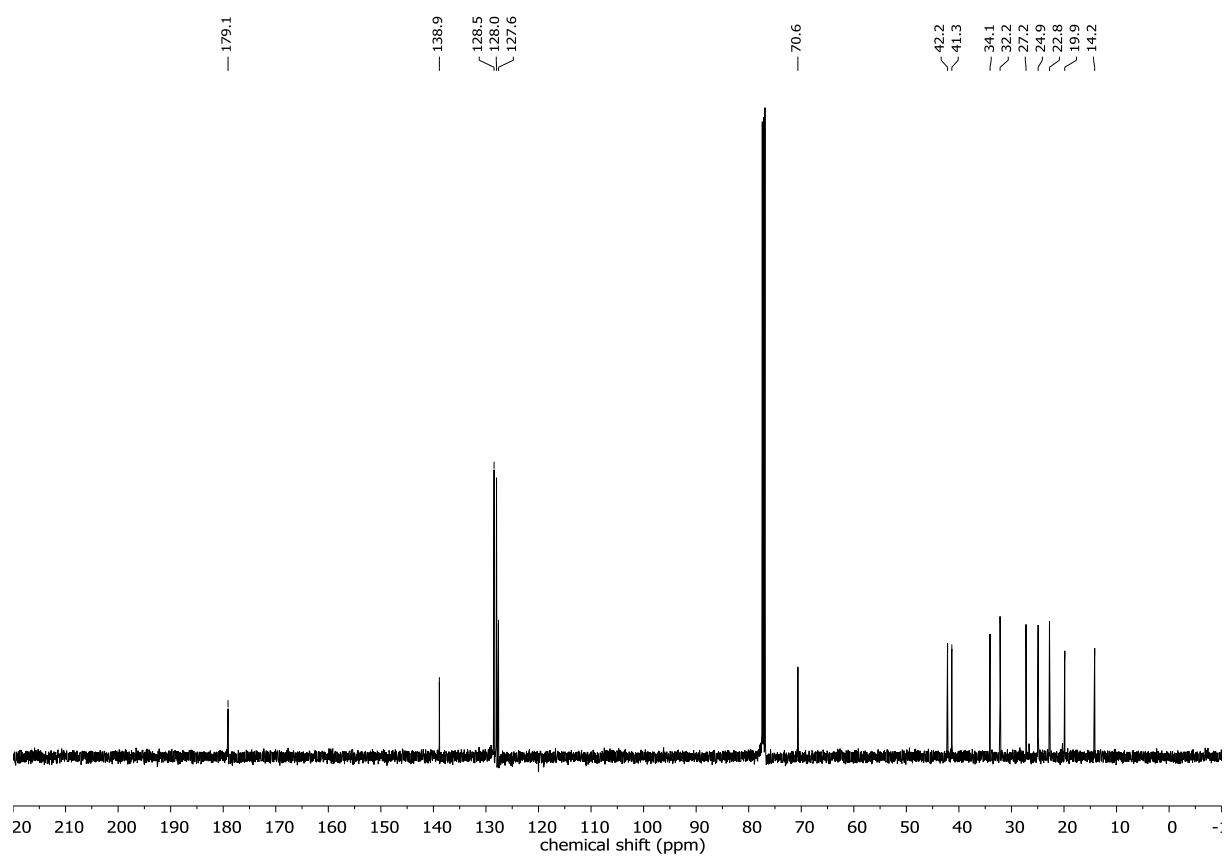
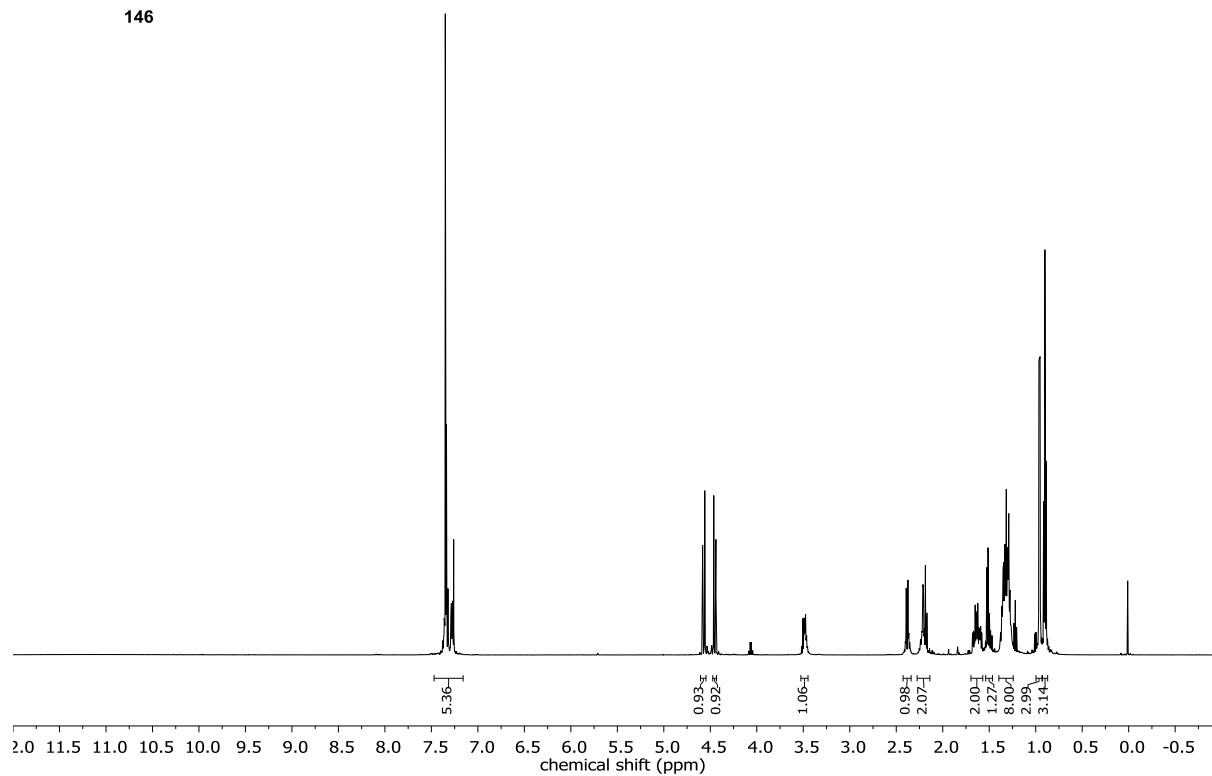
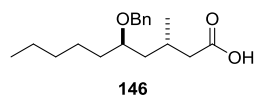


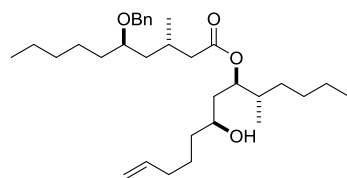


139.0  
128.5  
128.0  
127.6  
77.2  
70.9  
60.9  
41.8  
40.6  
34.2  
32.2  
26.3  
24.9  
22.8  
20.1  
14.2

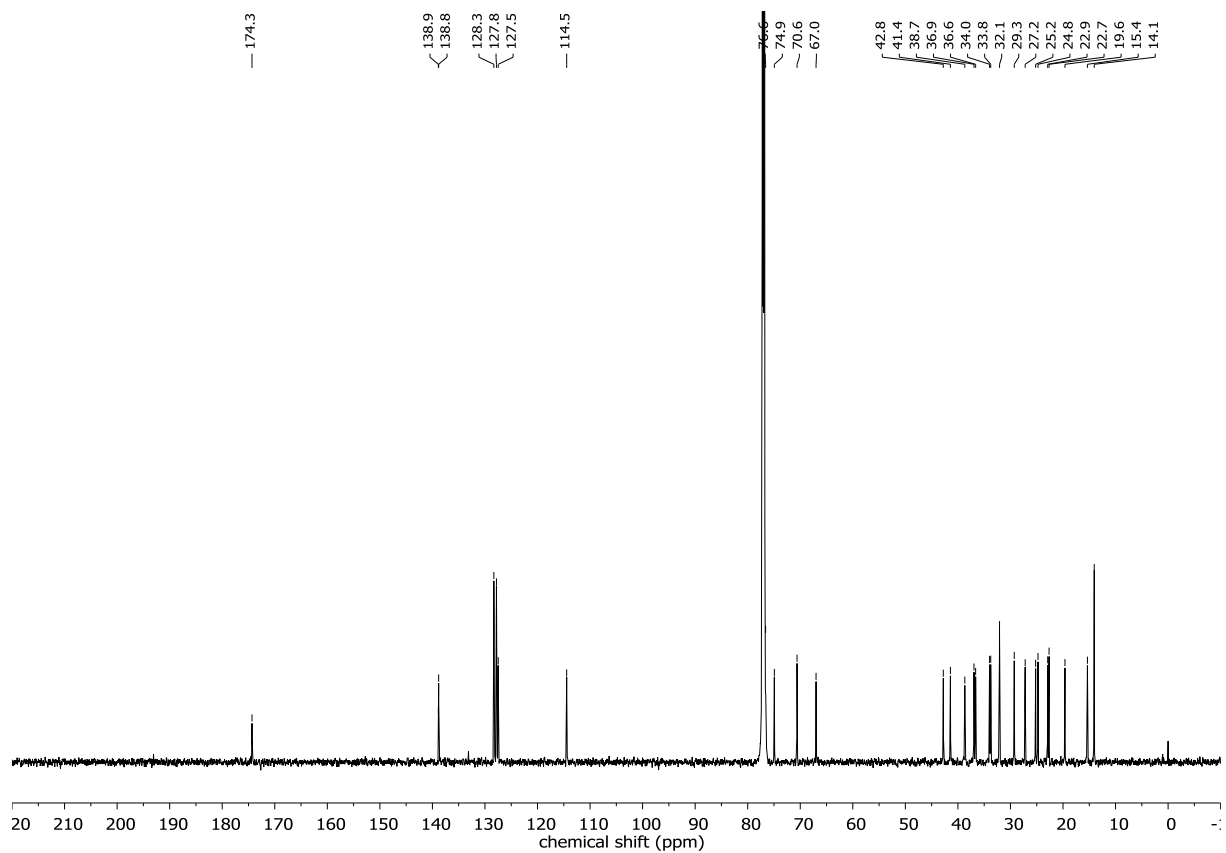
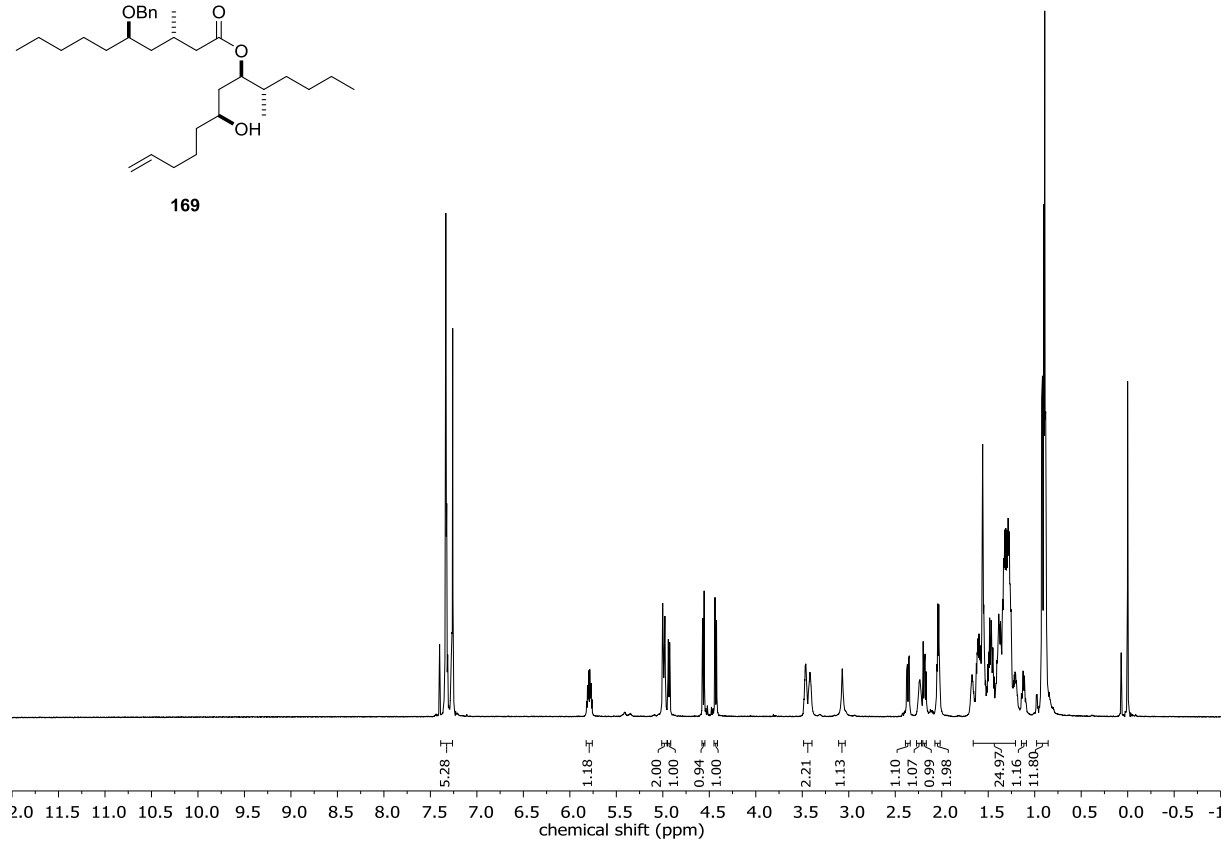


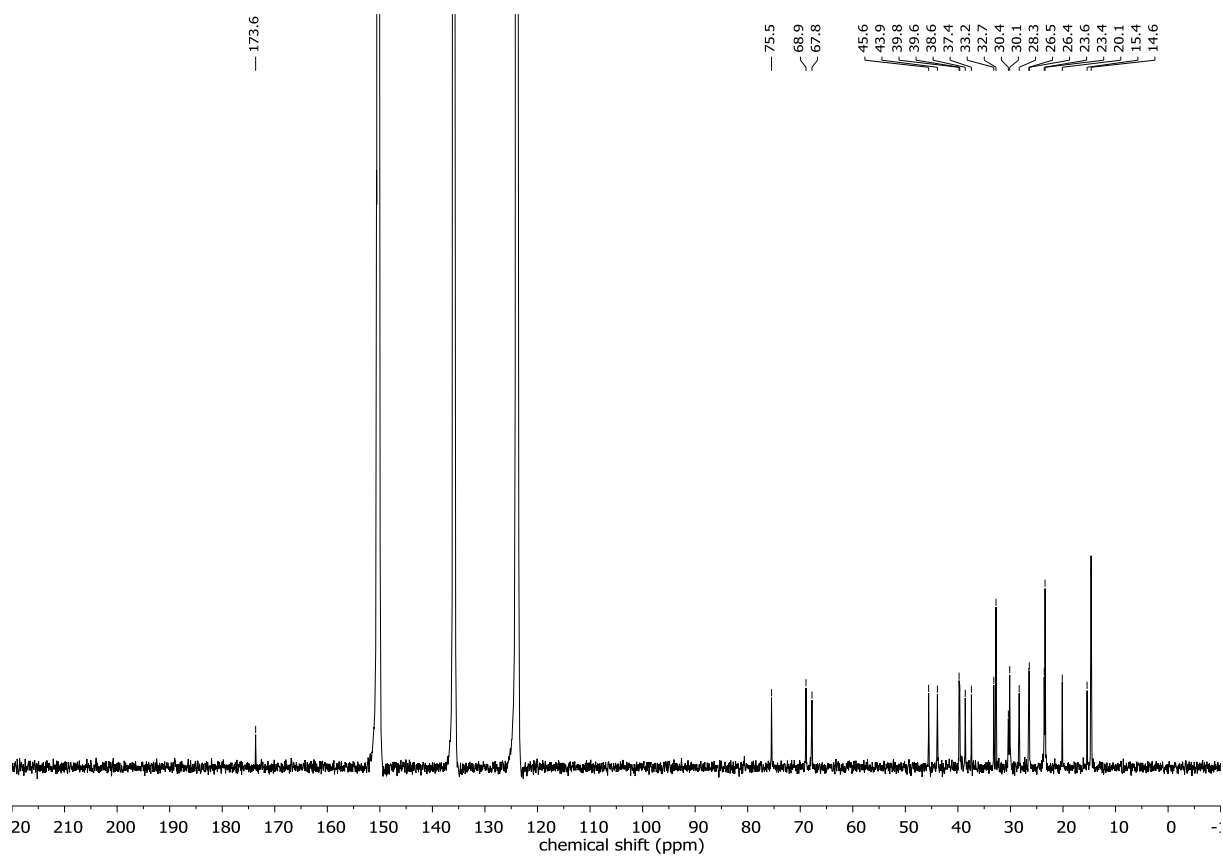
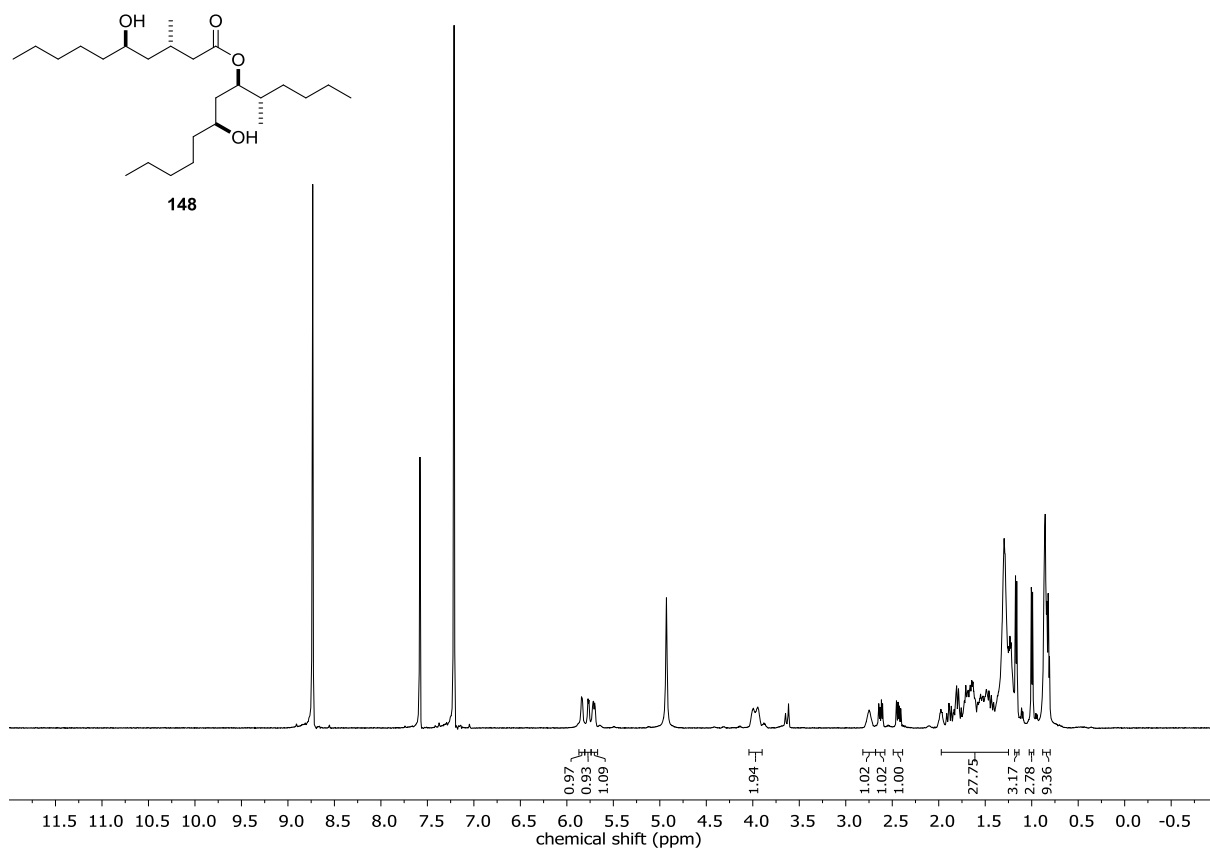






169

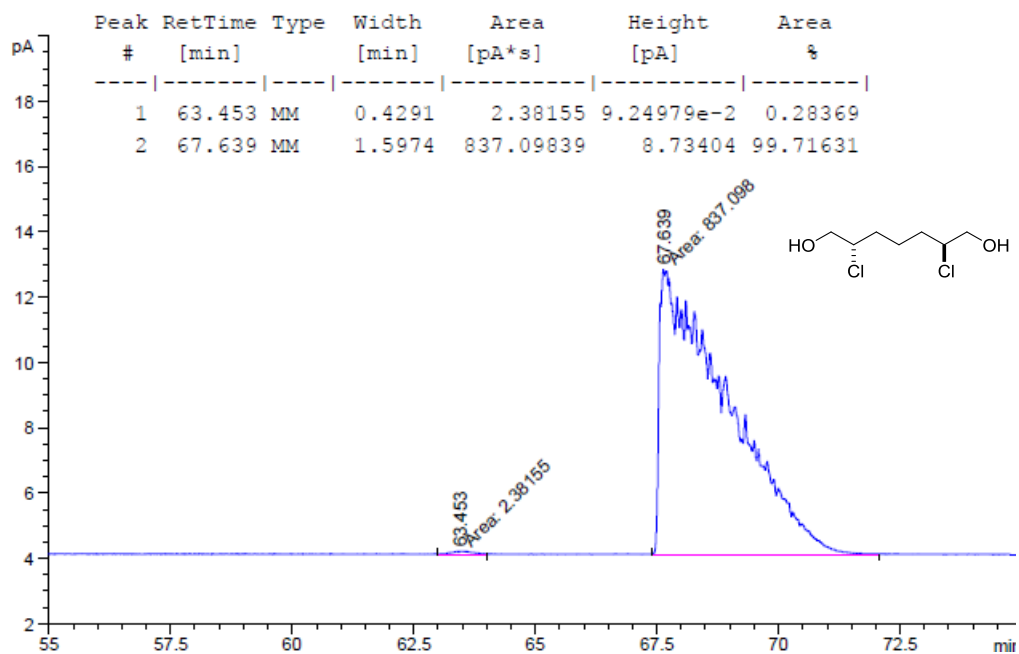
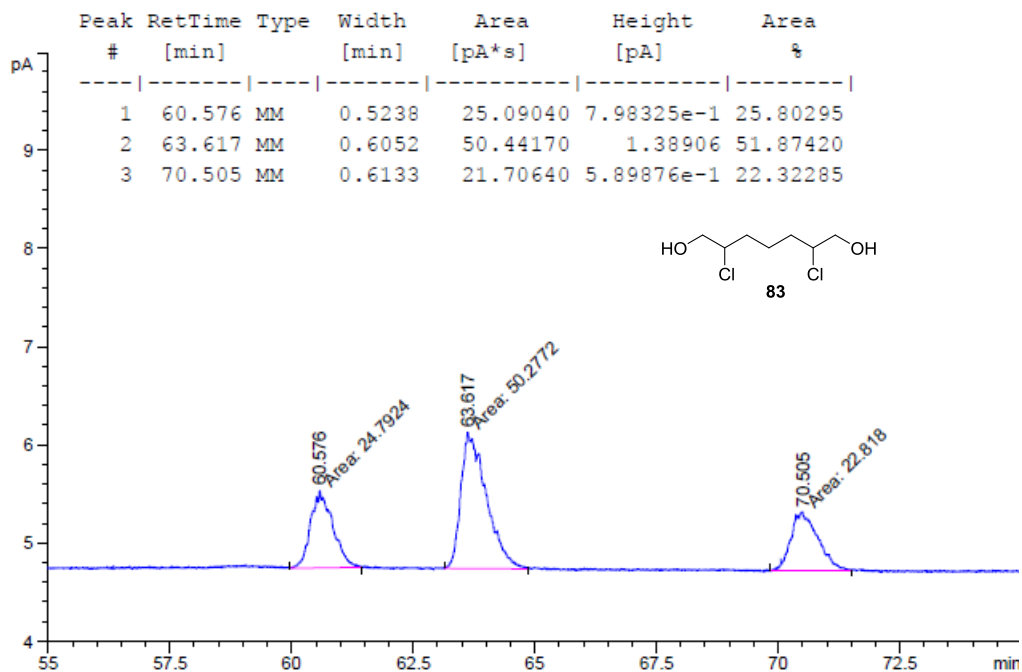




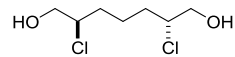
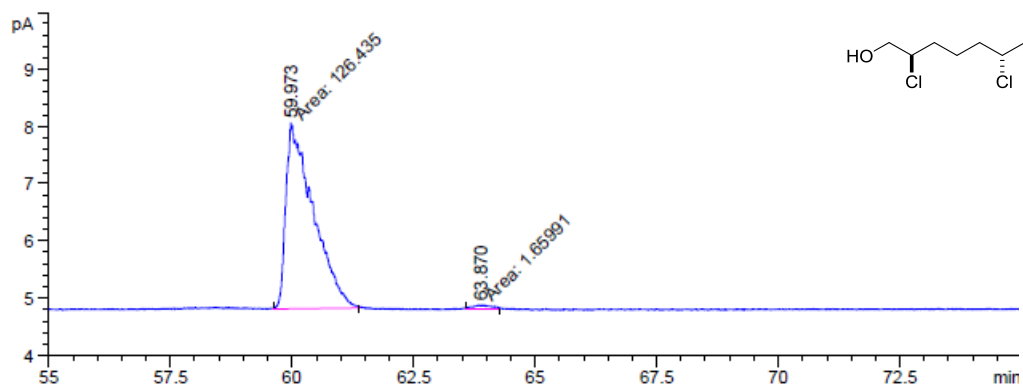
## 7.4 GC-Chromatogramme

Säule: Macherey-Nagel Hydrodex- $\beta$ -TBDAC

Bedingungen: 170 °C isotherm, 1.1 ml/min He, 50:1 split



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	59.973	MM	0.6501	126.43497	3.24156	98.70416
2	63.870	MM	0.3993	1.65991	6.92765e-2	1.29584



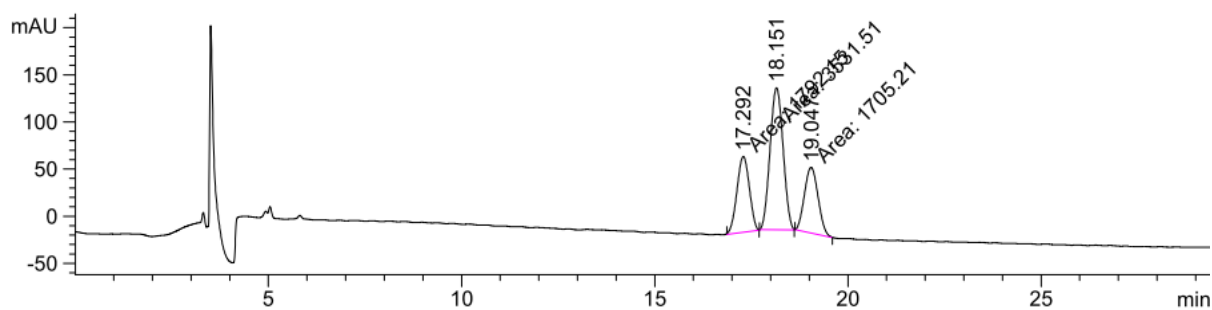
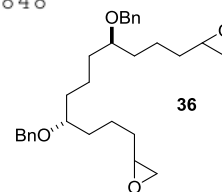


## 7.5 HPLC-Chromatogramme

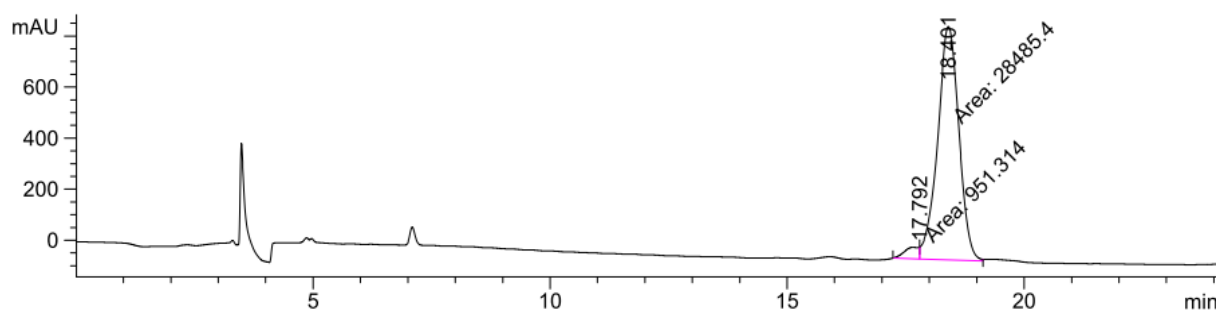
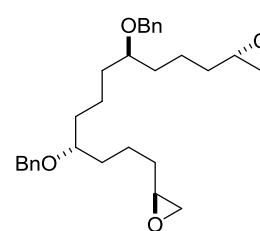
Säule: Chiralpak IC

Bedingungen: 5% EtOH/Heptan, 1 mL/min, 50 bar

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.287	MM	0.3663	32.97328	1.50016	24.7365
2	18.151	MM	0.3945	68.22031	2.88222	51.1787
3	19.047	MM	0.4055	32.10456	1.31949	24.0848



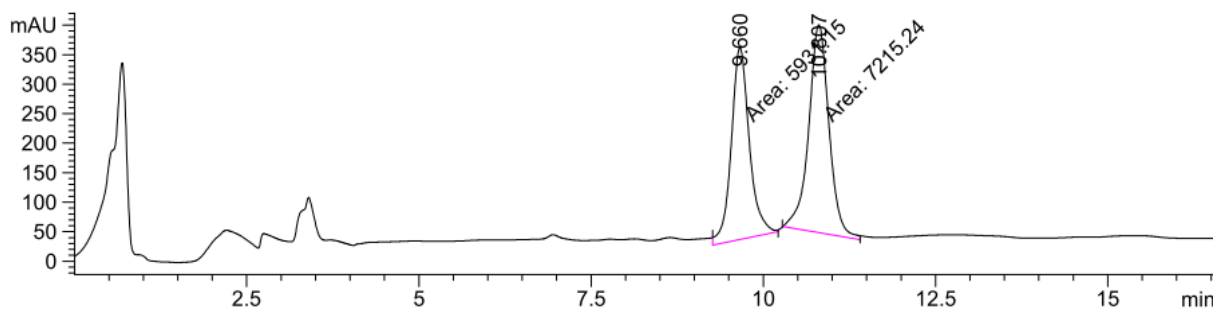
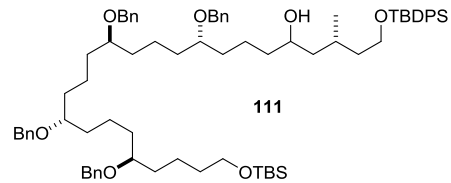
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.792	MF	0.3434	951.31433	46.16582	3.2317
2	18.401	FM	0.5191	2.84854e4	914.55280	96.7683



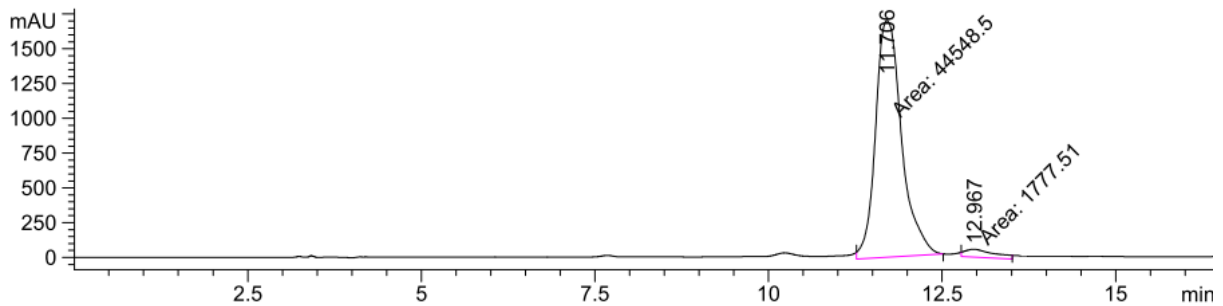
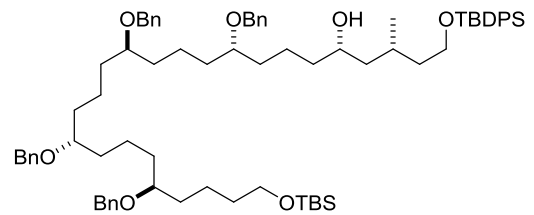
Säule: Chiralpak IA 5 µm (4.6 x 250 mm)

Bedingungen: 2% IPA/Hexan, 1 mL/min, 63 bar

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.660	MM	0.3038	5931.14844	325.39066	45.1162
2	10.807	MM	0.3414	7215.23535	352.19827	54.8838



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	11.706	MM	0.4363	4.45485e4	1701.60339	96.1630
2	12.967	MM	0.5155	1777.51306	57.46679	3.8370





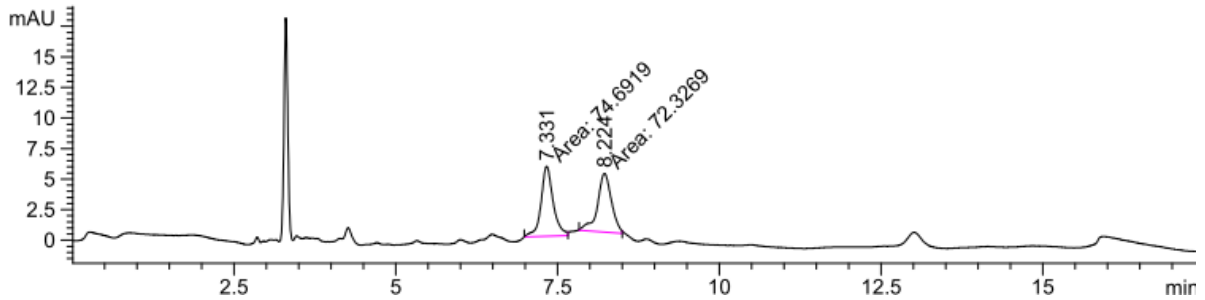
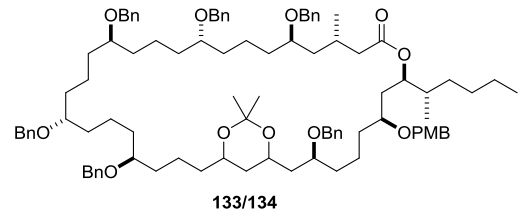
Säule: Nucleosil 50-5 (32 x 250 mm)

Bedingungen: 1% IPA/Pentan, 1 mL/min, 39 bar

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.331	MM	0.2178	74.69189	5.71642	50.8043
2	8.224	MM	0.2517	72.32693	4.78956	49.1957

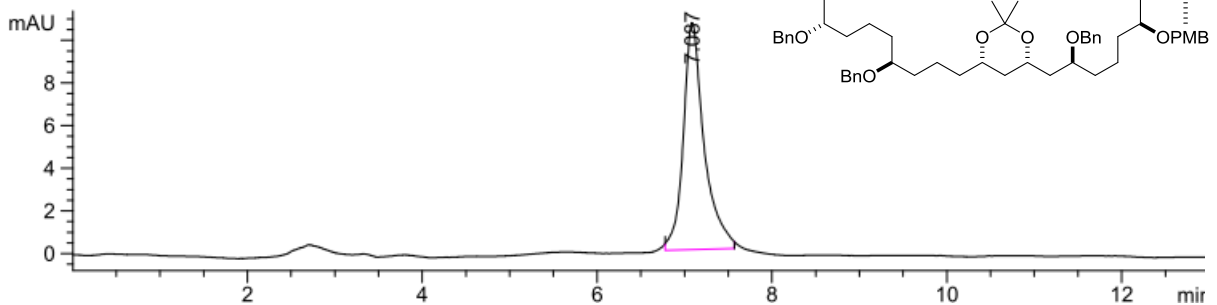
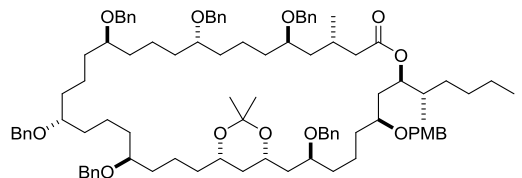
Totals : 147.01881 10.50598



Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.087	BB	0.2280	117.66578	7.54449	100.0000

Totals : 117.66578 7.54449



Signal 4: DAD1 E, Sig=270,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.001	MM	0.3346	167.09045	8.32196	100.0000

Totals : 167.09045 8.32196

