



# Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester

## Dissertation

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

des Fachbereiches Chemie der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von  
**Stefan Benson**  
aus Hannover

2011



*Meiner Familie  
und Hannah*

*Das Schönste, was wir erleben können, ist das Geheimnisvolle.  
Es ist das Grundgefühl, das an der Wiege von wahrer  
Wissenschaft und Kunst steht. Wer es nicht kennt und sich  
nicht mehr wundern oder staunen kann, der ist sozusagen tot  
und sein Auge erloschen.*

*Albert Einstein*



Hiermit versichere ich, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie Zitate kenntlich gemacht habe.

Datum: 20.07.2011



---

(Unterschrift)



1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürstner
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Mathias Christmann

Die vorliegende Arbeit entstand unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit vom Februar 2008 bis Mai 2011. Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Beiträgen veröffentlicht:

„Total Synthesis of Spirastrellolide F Methyl Ester – Part 1: Strategic Considerations and Revised Approach of the Southern Hemisphere“

G. W. O’Neil, J. Cecon, S. Benson, M.-P. Collin, B. Fasching, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10124 – 10129; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9946 – 9950.

Total Synthesis of Spirastrellolide F Methyl Ester – Part 2: Macrocyclization and Completion of the Synthesis“

S. Benson, M.-P. Collin, G. W. O’Neil, J. Cecon, B. Fasching, M. B. D. Fenster, C. Godbout, K. Radkowski, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10130 – 10134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9946 – 9950.

Die praktischen Arbeiten wurden teilweise in Zusammenarbeit mit folgenden wissenschaftlichen Mitarbeitern durchgeführt: Dr. Marie-Pierre Collin, Dr. Julien Cecon, Dr. Bernhard Fasching, Dr. Gregory W. O’Neil und Saskia Schulthoff.



## Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater und Mentor Prof. Dr. Alois Fürstner für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante und herausfordernde Themenstellung, die vielen unterstützenden und lehrreichen Diskussionen, das stetig entgegengebrachte Vertrauen und das Interesse sowie die gewährte wissenschaftliche Freiheit bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Für die freundliche Übernahme des Koreferats danke ich Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann, TU Dortmund.

Für die hervorragende Zusammenarbeit während der ersten Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester möchte ich Dr. Marie-Pierre Collin, Dr. Gregory O'Neil, Dr. Julien Ceccon sowie Dr. Bernhard Fasching recht herzlich danken. In diesem Zusammenhang möchte ich mich bei Dr. Marie-Pierre Collin besonders für den Teamgeist und die motivierenden Gespräche über und rund um die Chemie speziell in der Endphase dieser Totalsynthese bedanken. Saskia Schulthoff möchte ich recht herzlich für die technische Unterstützung auf Teilen dieses Projekts danken. Für die gute Kommunikation im „erweiterten“ Spirastrellolide-Team möchte ich mich bei Alexander Arlt sowie Dr. Eloísa Jiménez-Núñez bedanken.

Henrik Teller, Alexander Arlt, Konrad Lehr sowie Hannah Schuster möchte ich für die sorgfältige und zügige Korrektur dieser Arbeit danken.

Dem technischen Personal der Arbeitsgruppe Fürstner, namentlich Helga Krause, Günter Seidel, Karin Radkowski, Daniel Laurich, Saskia Schulthoff und Roswitha Leichtweiß möchte ich für ihr unermüdliches Engagement sowie ihre Unterstützung im Laboralltag danken. Frau Monika Lickfeld danke ich für die große Hilfe bei organisatorischen Angelegenheiten.

Den Mitarbeitern aller analytischen Abteilungen danke ich für die Bearbeitung zahlreicher Proben. Besonders möchte ich mich bei Frau Gabor, Frau Wirtz sowie Dr. Farès aus der NMR-Abteilung, bei Herrn Dr. Goddard aus der Abteilung Chemische Kristallographie, bei Herrn Klein, Frau Blumenthal und Herrn Joppek aus der Massenspektrometrie sowie bei Herrn Deege aus der HPLC-Abteilung bedanken.

Für die kollegiale Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima während dieser Zeit möchte ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner danken.

Der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie e.V. möchte ich für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion durch ein Kekulé-Stipendium danken.

Ganz besonders danke ich meiner Familie und Hannah für ihre uneingeschränkte Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Marine Naturstoffe .....	1
1.2	Spirastrellolide .....	4
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester</b> .....	<b>20</b>
3.1	Retrosynthetische Analyse von Spirastrellolide F Methylester .....	20
3.2	Modellstudien zur SUZUKI-MIYAJIMA-Kreuzkupplung .....	22
3.3	Modellversuch zur Reduktion der Doppelbindung an C <sub>24</sub> .....	24
3.4	Synthese von Fragment E .....	25
3.5	Synthese von Fragment F .....	31
3.6	Synthese von Fragment G .....	32
3.7	Synthese von Fragment D .....	33
3.8	Synthese von Fragment C .....	37
3.9	Synthese des Makrolaktons von Spirastrellolide F Methylester .....	42
3.10	Abschluss der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester (23) .....	54
3.11	NMR-spektroskopische Untersuchungen von Spirastrellolide F Methylester (23) .....	58
<b>4</b>	<b>Studien zur Optimierung der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester</b> .....	<b>61</b>
4.1	Alternative Synthesestrategie zum Aufbau der Seitenkette .....	61
4.2	Studien zur Erhöhung der Konvergenz bei der Synthese von 137 .....	65
4.3	Studien und Optimierung der Synthese des C <sub>17</sub> -C <sub>24</sub> -Fragments .....	66
<b>5</b>	<b>Zweite Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester</b> .....	<b>73</b>
5.1	Retrosynthetische Analyse – alternativer Aufbau des Makrolaktons .....	75
5.2	Synthese des C <sub>17</sub> -C <sub>24</sub> -Fragments 215 .....	77
5.3	Synthese des C <sub>1</sub> -C <sub>16</sub> -Fragments 225 .....	79
5.4	Synthese des C <sub>1</sub> -C <sub>16</sub> -Fragments 216 .....	80
5.5	Synthese des Makrocyclus und Abschluss der formalen Totalsynthese .....	82
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>88</b>
6.1	Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester .....	88
6.2	Zweite Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester .....	93
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>96</b>
7.1	Arbeitstechniken .....	96
7.2	Analytische Messmethoden .....	97

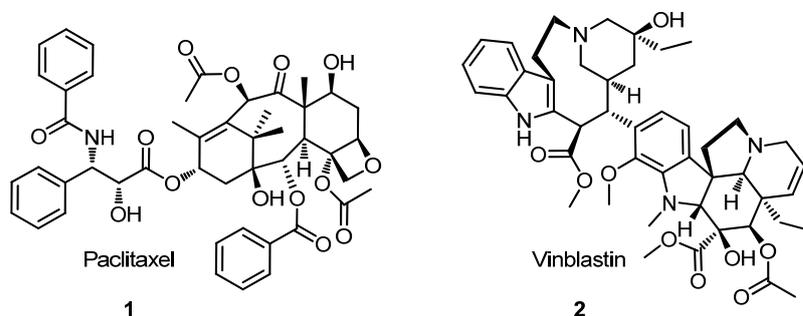
7.3	Nach Literaturvorschrift hergestellte Reagenzien.....	98
7.4	Allgemeine Nummerierung.....	99
7.5	Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester.....	100
7.6	Studien zur Optimierung der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester.....	173
7.7	Zweite Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester (23) .....	197
<b>8</b>	<b>Kristallographische Daten .....</b>	<b>240</b>
8.1	Kristallographische Daten der Verbindung 147 (6513).....	240
8.2	Kristallographische Daten der Verbindung 148 (6555).....	242
8.3	Kristallographische Daten der Verbindung 151 (6609).....	244
8.4	Kristallographische Daten der Verbindung 154 (6649).....	246
8.5	Kristallographische Daten der Verbindung 155 (6724).....	248
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>250</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>262</b>
10.1	Abkürzungsverzeichnis.....	262

# 1 Einleitung

## 1.1 Marine Naturstoffe

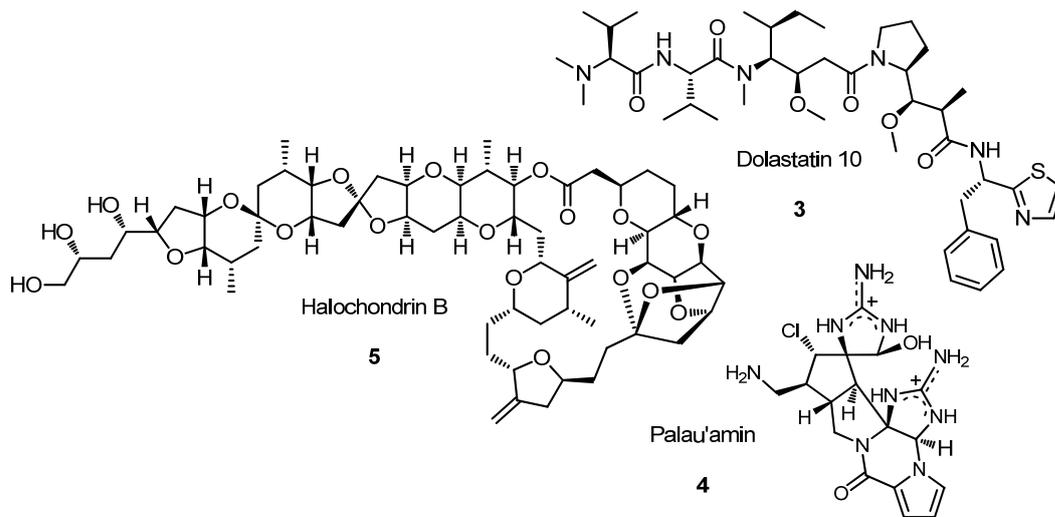
Naturstoffe besitzen eine herausragende Bedeutung in chemotherapeutischen Ansätzen zur Behandlung von Krebserkrankungen. Über die Hälfte der Verbindungen die sich momentan in klinischen Studien befinden, gehen auf einen Naturstoff als Leitstruktur zurück.<sup>[1]</sup>

Technologische Fortschritte auf den Gebieten der Naturstoffisolierung, Strukturaufklärung, organischen Synthese und biologischen Untersuchungsmethoden haben zur Entwicklung unterschiedlicher Krebstherapeutika geführt.<sup>[1]</sup> Der dominierende Wirkmechanismus dieser cytotoxischen Verbindungen basiert auf der Beeinflussung der Polymerisationsdynamik von Actin bzw. Tubulin.<sup>[4][5]</sup> Bekannte Beispiele für eine erfolgreiche Wirkstoffsuche und Entwicklung als Medikament zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen sind Paclitaxel (**1**)<sup>[6]</sup> (Taxol<sup>®</sup>) und Vinblastin (**2**)<sup>[7]</sup> (Velbe<sup>®</sup>). Einen zentralen Bestandteil der Naturstoffforschung stellt die Identifizierung bisher unbekannter Wirkmechanismen dar.



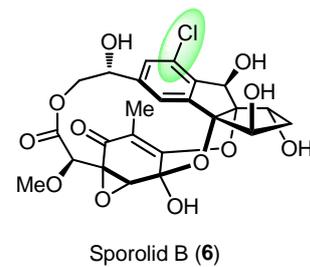
**Abbildung 1** Paclitaxel (**1**) (Taxol<sup>®</sup>) und Vinblastin (**2**) (Velbe<sup>®</sup>).

Insbesondere Verbindungen marinen Ursprungs zeigen eine unermessliche chemische und biologische Diversität. Marine Organismen, speziell Schwämme sowie in Symbiose lebende Bakterien, entwickelten im Laufe der Evolution, nicht zuletzt aufgrund der schnellen Verdünnung im Wasser, hochpotente chemische Abwehrmechanismen zum Schutz vor Fress- und Revierfeinden. Sie stellen eine enorme Quelle strukturell unterschiedlicher biologisch aktiver Sekundärmetaboliten mit einzigartiger molekularer Architektur dar und bilden eine außerordentliche Ressource für die Entdeckung neuartiger Krebstherapeutika.<sup>[3]</sup> Diese Gruppe beinhaltet lineare Peptide, wie Dolastatin 10 (**3**), Alkaloide wie beispielsweise Palau'amin (**4**) sowie komplexe makrocyclische Polyether, wie Halochondrin B (**5**).<sup>[3][9]</sup>



**Abbildung 2** Marine Naturstoffe – Dolastatin 10 (3), Palau'amin (4) und Halochondrin B (5).

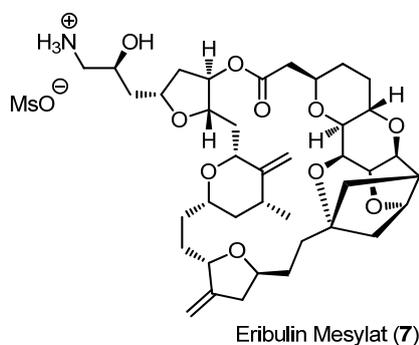
Von besonderem Interesse auf diesem Feld sind die makrocyclischen Polyketide. Ihre konformationell vororientierten Ringsysteme führen häufig zu hohen Affinitäten und Selektivitäten gegenüber den entsprechenden Zielproteinen.<sup>[10]</sup> Des Weiteren ist die Halogenierung (vorrangig Chlor und Brom) eine häufige Modifikation mariner Sekundärmetabolite, die eine bedeutende Rolle für die biologische Aktivität spielen kann (Abbildung 3; siehe auch Palau'amin (4)).<sup>[11]</sup>



**Abbildung 3** Chloriertes Polyketid – Sporolid B (6).<sup>[12]</sup>

Die meist geringe Verfügbarkeit mariner Naturstoffe macht ausführliche biologische Studien in vielen Fällen unmöglich und erschwert eine mögliche spätere klinische Entwicklung. Diese

Faktoren, sowie die oft sehr komplexen Strukturen dieser Verbindungen, stellen einen hohen Anspruch an die organische Synthese in Hinsicht auf Methodenentwicklung und Totalsynthese dar. Die Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet können zur Synthese ausreichender Mengen von Entwicklungsverbindungen für umfangreiche präklinische und klinische Studien führen, sowie für Derivatisierungen im Rahmen von SAR-Untersuchungen.<sup>[3]</sup> Ein beeindruckendes Beispiel in

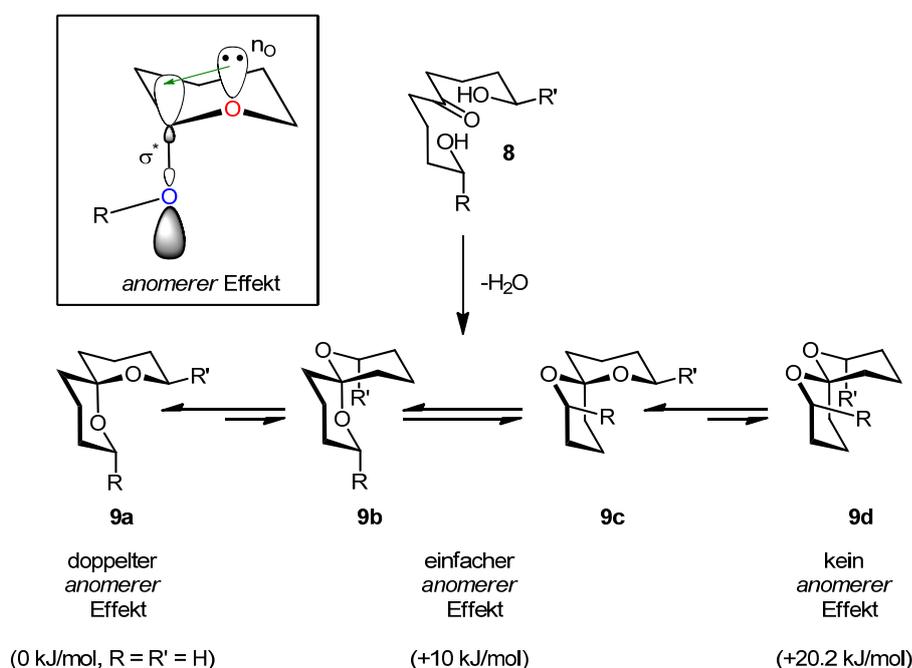


**Abbildung 5** Eribulin Mesylat (Halaven<sup>TM</sup>).

diesem Zusammenhang ist die von Eisai im Prozessmaßstab durchgeführte Synthese eines Derivats von Halochondrin B (**5**) (Abbildung 5).<sup>[9][13]</sup> In Zusammenarbeit mit akademischen Forschungsinstituten wurde gezeigt, dass Eribulin Mesylat (E7389) (**7**) eine breite antiproliferative Wirkung und die gleiche Aktivität wie der Naturstoff gegenüber Tumorzellen durch Binding an Tubulin aufweist. Eribulin Mesylat (**7**) (Halaven<sup>TM</sup>) wurde Ende 2010 von der US FDA (U.S. Food and Drug Administration) für die Behandlung von metastasierendem Brustkrebs zugelassen.<sup>[14][15]</sup> Weitere klinische Studien für den Einsatz dieses Wirkstoffs bei anderen Krebserkrankungen sind Gegenstand laufender Forschung.<sup>[16]</sup>

### 1.1.1 Spiroketale in polyketidischen Naturstoffen

Ein Strukturmerkmal, das bei einer großen Anzahl isolierter Polyketide auftritt und aus der intramolekularen Dehydratisierung der Dihydroxyketon-Vorstufe hervorgeht, ist das Spiroketal (bzw. *bis*-Spiroketal).<sup>[17][18]</sup> Die Stereochemie am Spiroketal-Kohlenstoffatom hängt hierbei von der thermodynamischen Stabilität aufgrund von stereoelektronischen Effekten ab. Die Cylisierung eines  $\delta,\delta'$ -Dihydroxyketons **8** kann zu vier möglichen Diastereomeren **9a-d** führen (Schema 1).<sup>[19]</sup>



**Schema 1** Thermodynamische Aspekte von 6,6-Spiroketalen.<sup>[19]</sup>

Das Hauptisomer **9a** (R = R' = H) ist aufgrund eines zweifachen *anomeren* Effekts<sup>[20]</sup> ca. 10.1 kJ/mol stabiler als die Isomere **9b** und **9c** (einfacher *anomerer* Effekt) und um ca. 20.2 kJ/mol energetisch günstiger als das Isomer **9d** (kein *anomerer* Effekt).

Der *anomere* Effekt in Ringsystemen mit einem R<sup>1</sup>O-C<sub>sp3</sub>-OR<sup>2</sup> – Strukturelement basiert auf der Überlappung des nichtbindenden freien Elektronenpaares n<sub>O</sub> mit dem *antibindenden* σ\*-MO (LUMO) der exocyclischen C-O-Bindung. Diese Stabilisierung kann nur stattfinden wenn sich die exocyclische C-O-Bindung in *axialer* Anordnung befindet und das σ\*-MO dementsprechend *antiperiplaner* zu dem nichtbindenden p<sub>z</sub>-Orbitals ausgerichtet ist. Dieser stereoelektronische Effekt führt zur Absenkung der Energie und Bevorzugung des sterisch weniger günstigen α-Anomers.<sup>[20]</sup>

Es ist zu beachten, dass Substituenten und sekundäre Effekte (bspw. Wasserstoffbrückenbindungen bei R = OH) einen deutlichen Einfluss auf die thermodynamische Stabilität nehmen und das Gleichgewicht zwischen den Isomeren verschieben können.

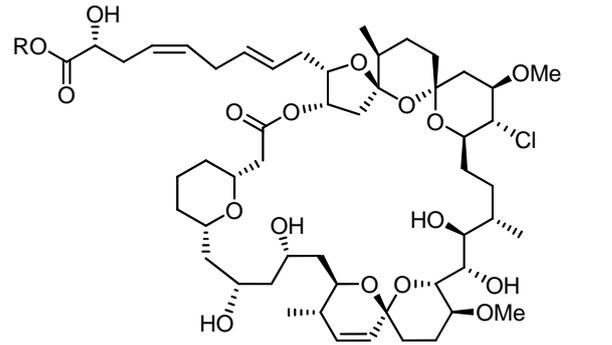
Die konfigurative Stabilität von Spiroketalen liefert einen weiteren Beitrag für die konformationelle Vororientierung in makrocyclischen Polyketiden (vgl. Kapitel 1.1).

## 1.2 Spirastrellolide

### 1.2.1 Biologische Aktivität, Isolierung und Strukturaufklärung

In einer umfangreichen biologischen Untersuchung von insgesamt 24000 Reinsubstanzen, Substanzgemischen sowie Rohextrakten zur Identifizierung von Naturstoffen mit antimitotischer Wirkung, fiel das Zellextrakt des Meeresschwamms *Spirastrella coccinea*<sup>[21]</sup> aufgrund seiner hohen Aktivität auf.<sup>[22]</sup>

Im Jahr 2003 berichtete ANDERSEN *et al.* von der Isolierung des Spirastrellolides A (**10**) in Form seines Methylesters (**11**) aus dem Meeresschwamm *Spirastrella coccinea*, der aus dem Flachwasserbereich (2 – 5 m) vor der Küste von Capucin, Dominica stammte (*Abbildung 4*).<sup>[23]</sup>



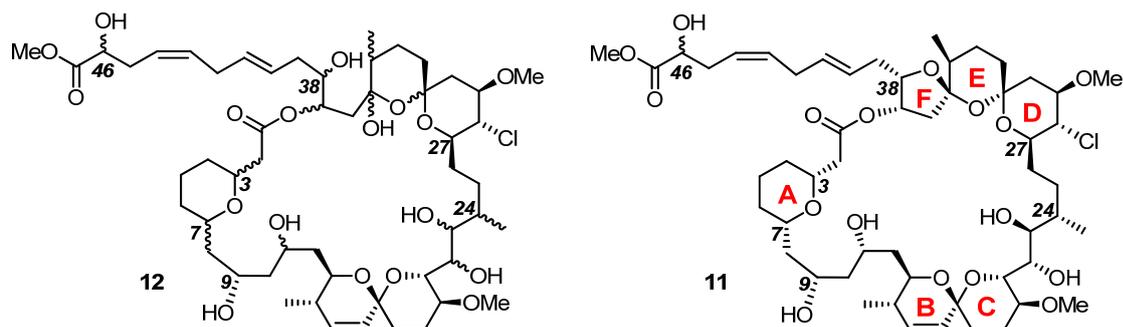
Spirastrellolide A (**10**) (R = H)  
Spirastrellolide A Methylester (**11**) (R = Me)

**Abbildung 4** *Spirastrella coccinea*<sup>§</sup> (links) und Struktur von Spirastrellolide A (rechts).

Spirastrellolide A Methylester (**11**) zeigt hohe antimitotische Aktivität in zellbiologischen Untersuchungen mit humanen Brustkrebszellen der Linie MCF-7 ( $IC_{50} = 100 \text{ ng/mL}$ ).<sup>[22][23]</sup> Diese Wirkung beruht im Gegensatz zu anderen mitosehemmenden Schwamm-Makroliden, wie beispielsweise Verbindungen aus der Klasse der Spongistatine,<sup>[24]</sup> Laulimalide,<sup>[25]</sup> Peloruside<sup>[26]</sup> und Halichondrine,<sup>[27]</sup> nicht auf der Inhibierung der Tubulinpolymerisation,<sup>[23]</sup> sondern auf einer Beschleunigung des Eintritts der Zellen aus unterschiedlichen Phasen des Zellzyklus in die Mitose und anschließender Mitosehemmung. Ein analoges pharmakologisches Wirkprofil ist bereits für die Serin/Theronin-Phosphatase-Inhibitoren Okadeinsäure, Fostriecin und Calyculin A bekannt.<sup>[28]</sup> In anschließenden Studien konnte **10** als selektiver und hochpotenter Proteinphosphatase-2A-Inhibitor (PP2A) ( $IC_{50} = 1 \text{ nM}$ ) identifiziert werden.<sup>[29]</sup> Eine Inhibierung der Proteinphosphatase-1 (PP1) tritt hingegen erst bei deutlich höheren Konzentrationen auf ( $IC_{50} = 50 \text{ nM}$ ) auf; die Proteinphosphatase-2C (PP2C) wird bei entsprechenden Konzentrationen nicht inhibiert.

Spirastrellolide A bietet somit weitere Möglichkeiten für chemisch-biologische Studien sowie als potentielle Leitstruktur für die Entwicklung neuer Therapeutika zur Behandlung von Krebserkrankungen und anderer metabolischer und neurologischer Fehlfunktionen.

Spirastrellolide A besitzt eine eindrucksvoll komplexe Struktur, die nach einer Revision des ursprünglichen Vorschlags<sup>[23]</sup> 2004 veröffentlicht wurde (*Abbildung 5*).<sup>[29]</sup>



**Abbildung 5** Ursprünglich publizierte (links) und revidierte Struktur von Spirastrellolide A Methyl ester (rechts).

Spirastrellolide A Methyl ester (**11**) weist 21 Stereozentren in einem linearen polyketidischen Grundgerüst mit 47 Kohlenstoffatomen auf, wovon sich 20 Chiralitätszentren im 38-gliedrigen Makrolakton befinden. Der Makrocyclus beinhaltet ein Tetrahydropyran (A), ein 6,6-Spiroketal (BC) sowie ein an C<sub>28</sub> chloriertes 5,6,6-*bis*-Spiroketal (DEF). Darüber hinaus ist die molekulare Komplexizität durch die Anwesenheit eines labilen nicht-konjugierten *E,Z*-Diens in der Seitenkette zusätzlich erhöht.

Auch nach der Revision der Struktur in 2004<sup>[29]</sup> war weiterhin nur die relative Konfiguration innerhalb der drei Stereocluster C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>9</sub>-C<sub>24</sub> und C<sub>27</sub>-C<sub>38</sub> bekannt, wobei deren stereochemische Beziehung untereinander nicht ermittelt werden konnte. Des Weiteren konnte keine Aussage über die absolute Stereochemie an C<sub>46</sub> gemacht werden. Auf dieser Grundlage ergaben sich zu diesem Zeitpunkt 16 mögliche Stereoisomere als synthetisches Ziel. Erst im Jahr 2007, nach der Isolierung von Spirastrellolide B Methyl ester (**19**), konnten Kristalle eines Derivats nach der oxidativen Spaltung der Seitenkette erhalten und die absolute Konfiguration der Stereozentren im Makrocyclus bestimmt werden.<sup>[30]</sup> Durch die Isolierung der Seitenkette konnte ebenfalls die absolute Stereochemie an C<sub>46</sub> zugewiesen werden.<sup>[31]</sup>

Neben der Isolierung der Methyl ester der Spirastrellolide A (**11**) und B (**19**) konnten weitere Mitglieder (C – G, **20-24**) dieser Naturstoffklasse strukturell aufgeklärt werden.<sup>[31]</sup> Diese Verbindungen sind sich in ihrer Struktur sehr ähnlich und unterscheiden sich lediglich in der Substitution an C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>28</sub> und C<sub>46</sub> sowie in der An- bzw. Abwesenheit der C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub>-Doppelbindung.

Die Methylspirastrellolide C (**20**), D (**21**) und E (**22**) wurden ebenfalls in zellbiologischen Test untersucht und zeigen eine ähnliche mitosehemmende Wirkung (IC<sub>50</sub> = 0.4, 0.7 und 0.7 μM) wie Spirastrellolide A Methyl ester (**11**) (IC<sub>50</sub> = 0.4 μM).<sup>[31]</sup>

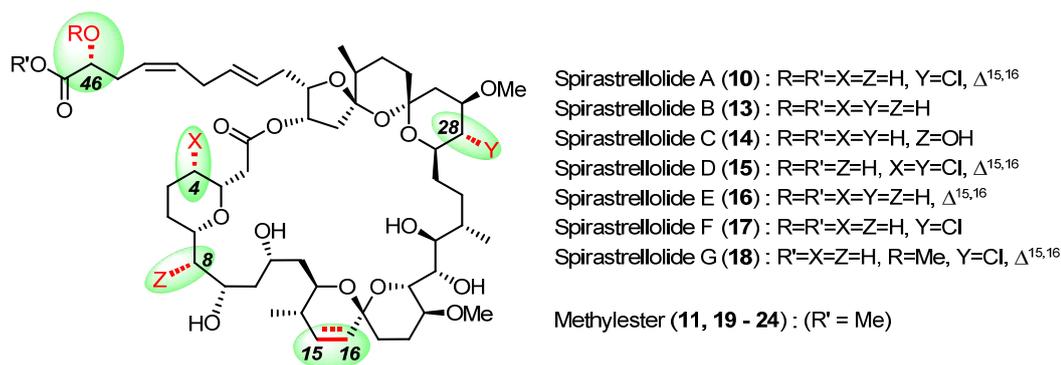
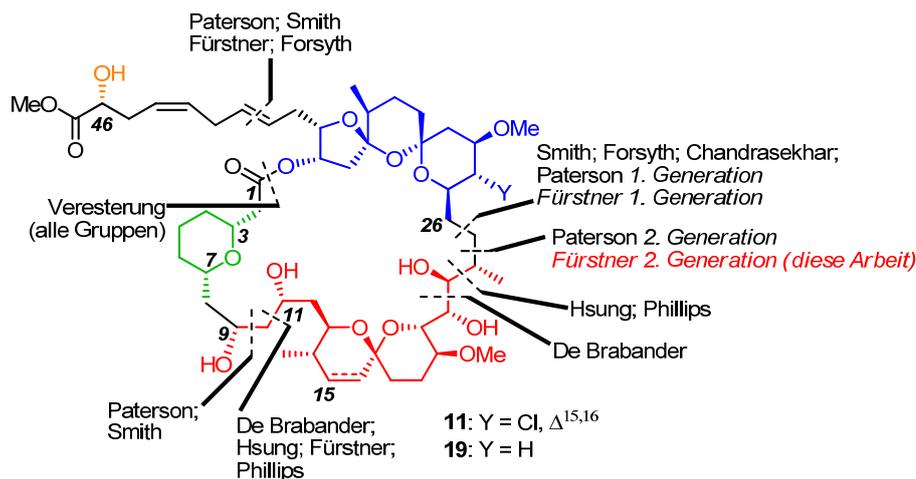


Abbildung 6 Spirastrellolide A – G.

### 1.2.2 Strategien zur Synthese von Spirastrellolide A Methylester (**11**) und Analoga

Aufgrund der geringen Menge an isolierter Substanz sowie seiner interessanten biologischen Aktivität stellt Spirastrellolide A Methylester (**11**) ein attraktives Synthesziel und eine potentielle Leitstruktur für die Entwicklung neuer Therapeutika dar.<sup>[32]</sup> Neben der bereits hohen strukturellen Komplexität war diese Herausforderung zusätzlich durch die zunächst unbekannte relative Konfiguration zwischen den einzelnen Stereoclustern erschwert. Folgerichtig lag die Entwicklung einer flexiblen Synthesestrategie nahe, die den unabhängigen Aufbau beider Enantiomere jedes dieser Fragmente mit bekannter relativer Stereochemie ermöglichte. Deren Kombination führt zu theoretisch 16 möglichen Stereoisomeren von Spirastrellolide A Methylester (**11**). Die Fragmentkupplungen, sowie der spektroskopische Vergleich der so erhaltenen Produkte mit den NMR-Daten von Spirastrellolide A Methylester (**11**), sollte zur Aufklärung der relativen stereochemischen Beziehung zwischen diesen Regionen und zur Bestimmung der dreidimensionalen Struktur der Zielverbindung beitragen.<sup>[33][35]</sup> Bereits vor Veröffentlichung der finalen Struktur begann einer Reihe von Forschergruppen mit Partialsynthesen.<sup>[36]</sup> In *Abbildung 7* sind die strategischen Synthesekonzepte zum Aufbau dieser Verbindungsklasse durch verschiedene Arbeitsgruppen zusammengefasst.



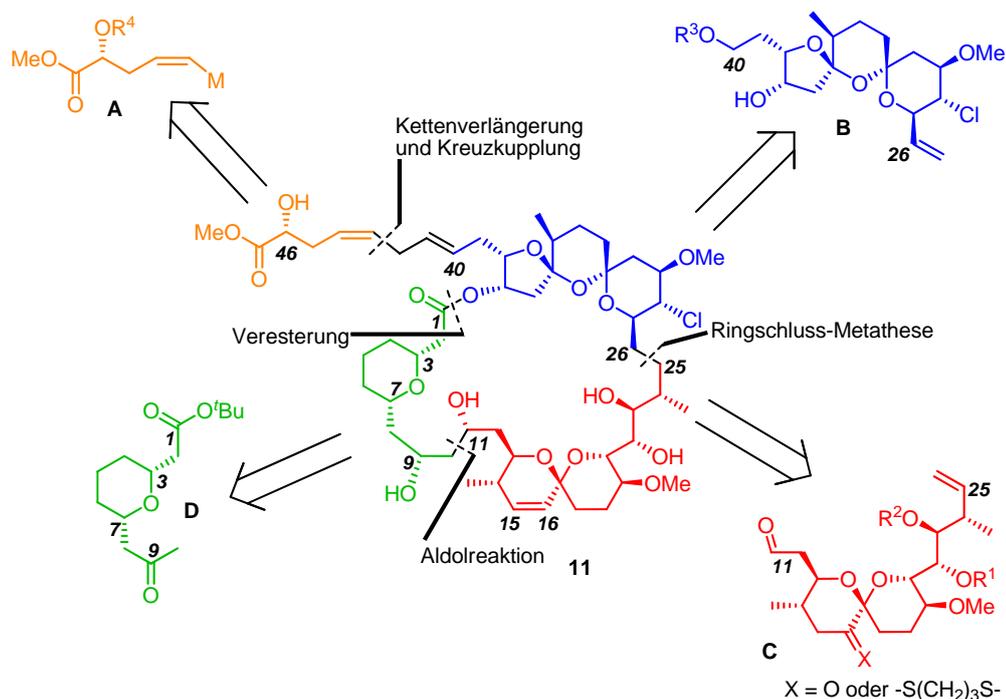
**Abbildung 7** Strategische Konzepte verschiedener Arbeitsgruppen zum Aufbau von Spirastrellolide A Methylester (**11**) bzw. Spirastrellolide B Methylester (**19**).<sup>[32b]</sup>

Im Folgenden werden Auszüge aus intensiven Studien zur Totalsynthese von Spirastrellolide A Methylester (**11**) von FÜRSTNER *et al.*,<sup>[37]-[39]</sup> sowie Arbeiten von PATERSON *et al.*,<sup>[40][41]</sup> die zur erfolgreichen Totalsynthese führten, beschrieben. Da diese Arbeiten zum Teil vor der Bestimmung der relativen Stereochemie zwischen den bekannten Stereosegmenten von Spirastrellolide A Methylester (**11**) durchgeführt wurden, handelt es sich bei einigen Fragmenten um unnatürliche Diastereomere dieser Verbindung.

### 1.2.3 Studien zur Totalsynthese von Spirastrellolide A Methylester nach FÜRSTNER

Das modulare Synthesekonzept von FÜRSTNER *et al.* zum Aufbau von Spirastrellolide A Methylester (**11**) umfasste vier retrosynthetische Hauptschnitte (*Schema 2*).

Die nicht-konjugierte Dieneinheit sollte nach Kettenverlängerung und Übergangsmetallkatalysierter Kreuzkupplung zwischen dem Fragment **A** und dem C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> Grundgerüst aufgebaut werden. Der Makrocyclus sollte seinerseits durch eine ringschließende Alkenmetathese (RCM) mit anschließender Reduktion der resultierenden C<sub>25</sub>-C<sub>26</sub>-Doppelbindung zugänglich gemacht werden. Um dabei eine gleichzeitige Reduktion der C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub>-Doppelbindung zu vermeiden, sollte zunächst eine (geschützte) Carbonylfunktion eingeführt und diese zu einem späteren Zeitpunkt in das gewünschte Olefin überführt werden. Der Metathesevorläufer sollte durch Veresterung des *Bis*-Spiroketals (Fragment **B**) und der durch eine Aldolreaktion zwischen den Fragmenten **C** und **D** aufgebauten C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub>-Carbonsäure erhalten werden.

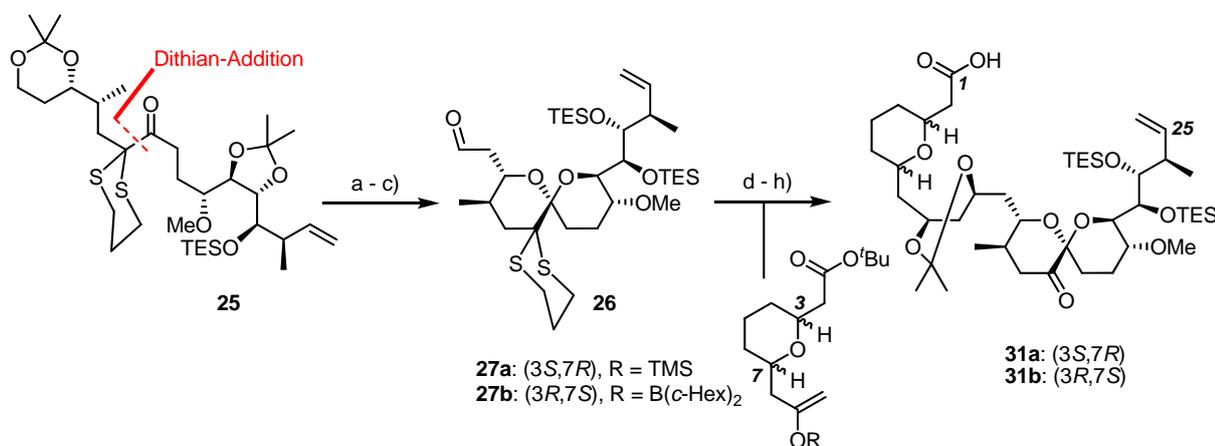


**Scheme 2** Modulare Retrosynthese zum Aufbau von Spirastrellolide A Methylester (**11**) (FÜRSTNER).

### 1.2.3.1 Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub>-Fragments

Die Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub>-Fragments ist in *Schema 3* gezeigt.<sup>[37]</sup> Das Fragment **25** konnte durch Dithian-Addition an den entsprechenden Aldehyd und anschließende Oxidation aufgebaut werden. Die säurekatalysierte Spirocyclisierung lieferte das BC-Spiroketal, das nach vollständiger Silylierung und Oxidation des primären Silylethers in den Aldehyd **26** in 84% Ausbeute über drei Stufen überführt wurde. Im folgenden Schritt sollte das Tetrahydropyran mit dem Aldehyd in einer Aldolreaktion verknüpft werden. Da die relative Stereochemie zwischen diesen Stereoclustern zu diesem Zeitpunkt unklar war, wurden beide Enantiomere eingesetzt. Unter den optimierten Bedingungen konnten die Fragmente **26** und **27a** in einer MUKAIYAMA-Aldolreaktion in das 1,3-*anti* Produkt **28a** als einziges Diastereomer überführt werden. Bei der Verwendung des enantiomeren Ketons **27b** lieferte eine Bor-vermittelte Aldolreaktion die besten Ergebnisse, mit jedoch moderaten Diastereomerenverhältnissen von 4:1. Diese niedrige Diastereoselektivität wurde anhand einer 1,5-*anti*-Induktion durch den  $\beta$ -Substituenten im Keton **27b** erklärt.<sup>[42]</sup> Die Aldolprodukte (**28a**, **28b**) wurden durch 1,3-*anti*-Reduktion zu den entsprechenden Diolen (**29a**, **29b**) umgesetzt und diese als Acetonid (**30a**, **30b**) geschützt. Nach partieller Reduktion des Esters zum Aldehyd und anschließender PINNICK-LINDGREN<sup>[103]</sup>

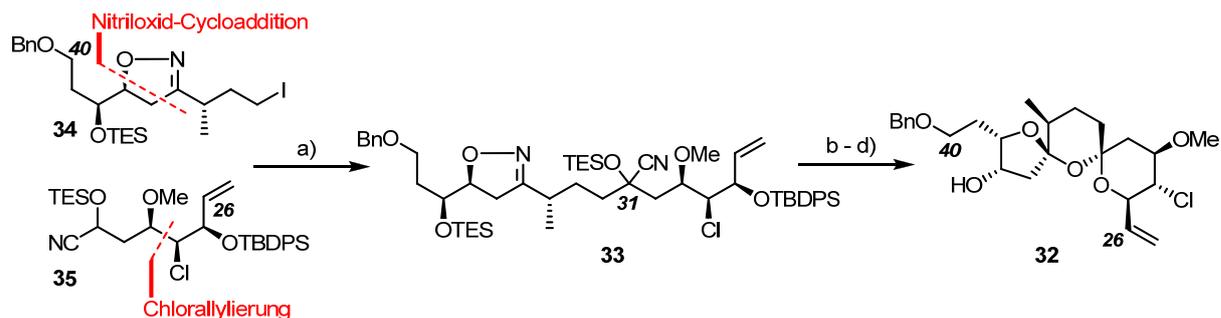
Oxidation unter gleichzeitiger Spaltung des Dithians an C<sub>16</sub> konnten die C<sub>1</sub>-Carbonsäuren **31a** und **31b** in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert werden.



**Schema 3** Synthese der diastereomeren Südfragmente **31a** und **31b**.<sup>[37]</sup> a) PTSA (kat.), MeOH, RT, 87%; b) TESOTf, 2,6-Lutidin, RT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C, 96% (über zwei Stufen); d) 1. **27a**, TMSOTf, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; 2. BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 61% (d.r. ≥ 49:1) bzw. **27b**, Cy<sub>2</sub>BCL, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 94% (d.r. ≥ 3.9:1); e) Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH:CH<sub>3</sub>CN (1:1, v/v), -20 °C → 0°C, 60% (d.r. ≥ 20:1) (**29a**), 85% (d.r. ≥ 20:1) (**29b**); f) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS (kat.), Aceton, RT, 85% (**30a**), 87% (**30b**); g) Dibal-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; h) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-Methyl-2-buten, *i*BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v/v), 44% (**31a**), 69% (**31b**), über zwei Stufen.

### 1.2.3.2 Synthese des C<sub>26</sub>-C<sub>40</sub>-Fragments B (DEF-*bis*-Spiroketal)

Die optimierte Synthese der nördlichen Hemisphäre **32** ist in *Schema 4* zusammengefasst.<sup>[38][43]</sup> Der Aufbau des C<sub>26</sub>-C<sub>40</sub>-Fragments **33** verlief ausgehend von den Verbindungen **34** und **35**. **34** konnte in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zwischen dem Nitriloxid und dem Olefin erhalten werden.<sup>[44]</sup> **35** war durch eine Chlorallylierung zugänglich.<sup>[45]</sup> Die Alkylierung des Cyanhydrins **35** mit dem Iodid **34** lieferte das Kupplungsprodukt **33** als ein Gemisch der C<sub>31</sub>-Epimere unter optimierten Bedingungen in sehr guten Ausbeuten. Die reduktive Spaltung des 2-Isloxazolins mit Mo(CO)<sub>6</sub>, Entfernung der Silylschutzgruppen sowie die folgende Umsetzung mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat führte zur Spirocyclisierung in einem Diastereomerenverhältnis von 4.1:1.7:1. Das Hauptdiastereomer **32** und gewünschte Produkt konnte in 61% Ausbeute isoliert werden.

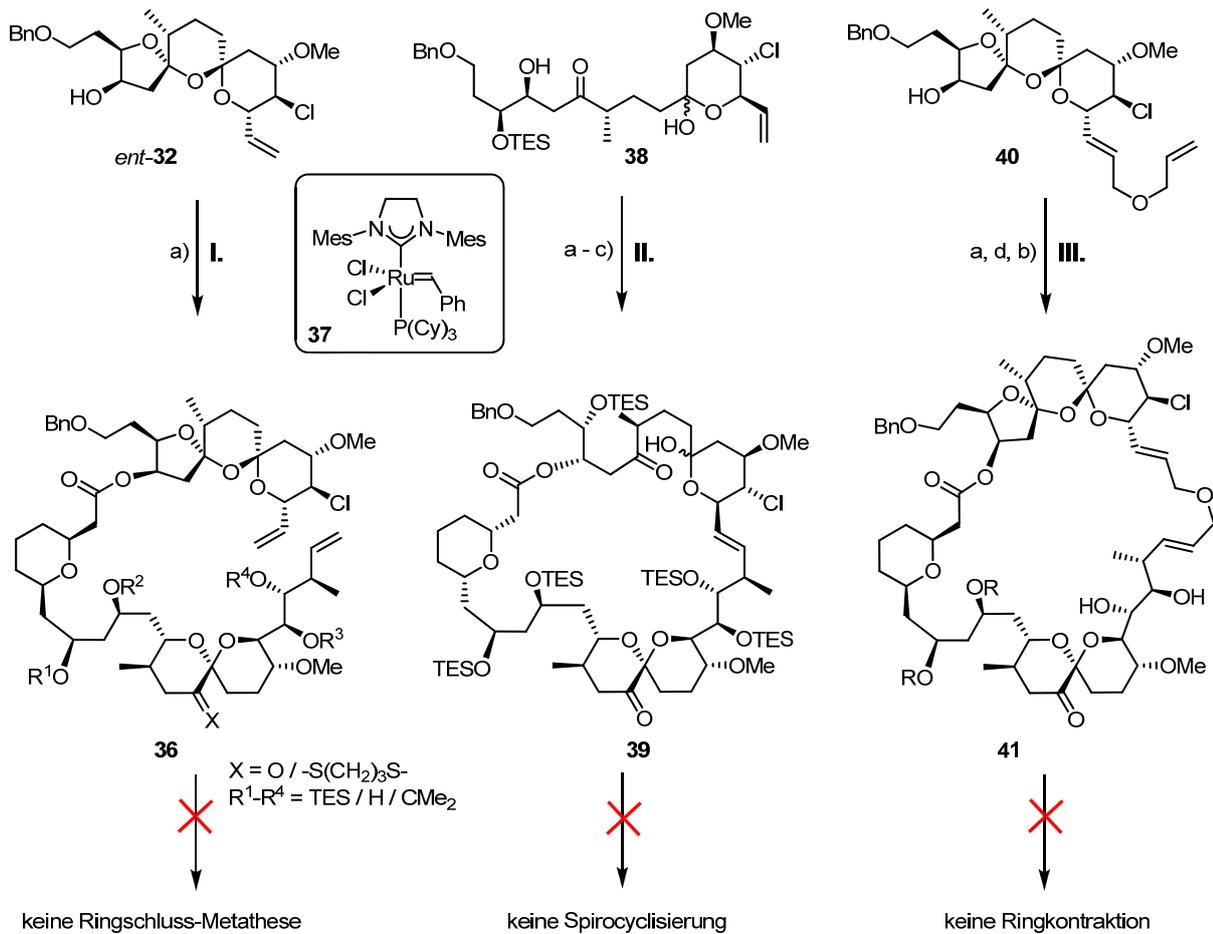


**Schema 4** Optimierte Synthese des DEF-*bis*-Spiroketal:<sup>[38]</sup> a) **35**, LDA, THF, -78 °C, 90-99%; b) [Mo(CO)<sub>6</sub>], CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (10:1, v/v), 90 °C, 93%; c) TASF, aq. DMF, RT, 94%; d) PPTS (kat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 61%.

### 1.2.3.3 Studien zum Aufbau des Makrolaktons mittels Ringschlussmetathese (RCM)

Unter YAMAGUCHI-Bedingungen<sup>[46]</sup> konnte das Fragment *ent*-**32** mit verschiedenen C<sub>1</sub>-C<sub>25</sub>-Carbonsäuren zum gewünschten Metathesevorläufer **36** verknüpft werden (*Schema 5*). Die anschließende Ringschlussmetathese verlief jedoch erfolglos und lieferte trotz Anwendung verschiedener Bedingungen und Verwendung unterschiedlicher Schutzgruppen in keinem Fall das ringgeschlossene Produkt.<sup>[47]</sup> Diese Tatsache wurde dem sterischen Anspruch des DEF-Systems zugeschrieben, das eine Koordination des Ruthenium-Carbens an das Olefin verhinderte.

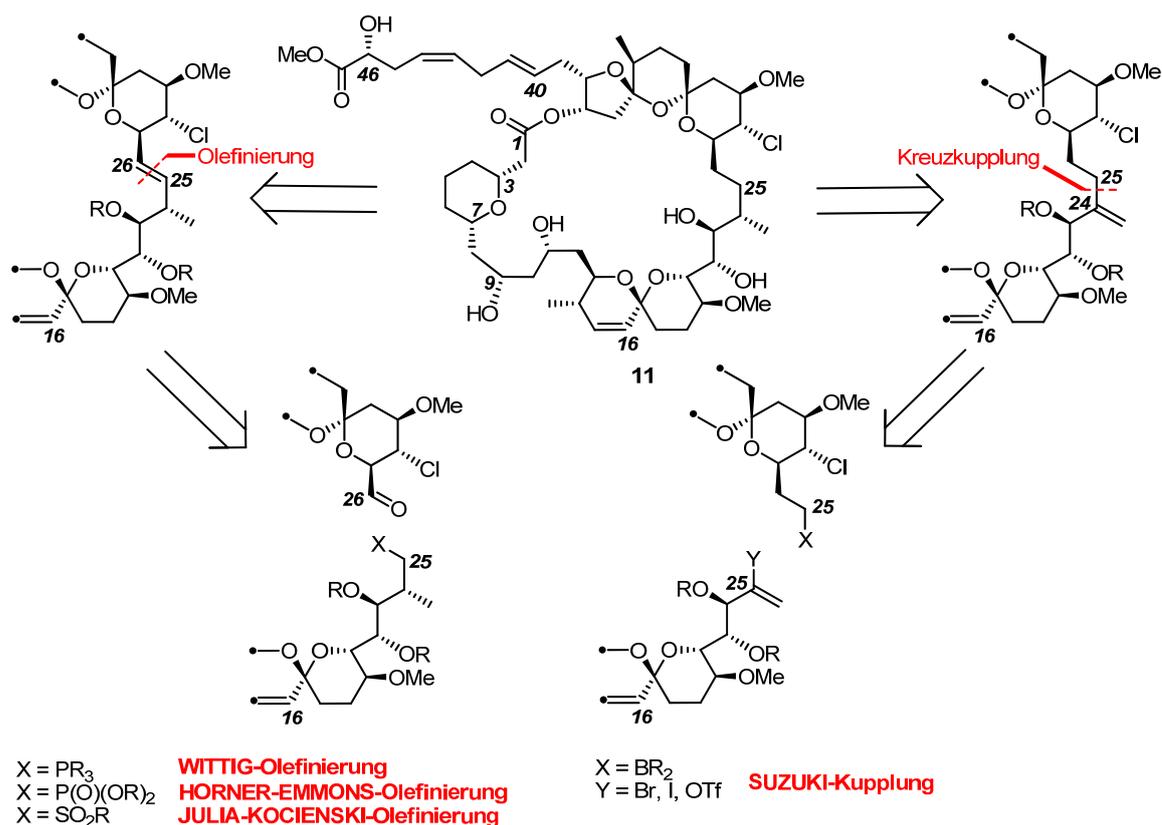
Hingegen konnte der Makrocyclus **39** mittels Ringschlussmetathese unter Verwendung von 2.5 Äquivalenten des GRUBBS-Katalysators der zweiten Generation **37** aufgebaut werden. Anschließend gelang es jedoch nicht, diese Verbindung in das *bis*-Spiroketal DEF zu überführen, was unter anderem auch mit der falschen relativen Stereochemie zwischen den Stereoclustern zusammenhängen könnte. Zuletzt wurde eine Relais-Ringschlussmetathese<sup>[48]</sup> versucht, bei der nur das ringerweiterte Makrolakton **41** isoliert werden konnte.



**Schema 5** Studien zum Aufbau des Makrocyclus von Spirastrellolide A durch Ringschlussmetathese.<sup>[47]</sup> a) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et<sub>3</sub>N, DMAP (kat.), RT, 40-91% (**36**), 82% (in **II.**), 50% (in **III.**); b) Komplex **37** (250 mol%) (in **II.**), Toluol, 60 °C; Komplex **37** (10 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Rückfluss, 64% (in **III.**); c) NCS, AgNO<sub>3</sub>, 2,6-Lutidin, 49% (**39**) über zwei Stufen d) PPTS (kat.), MeOH:Et<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O (7:2:1, v/v/v), RT, 64% (**41**).

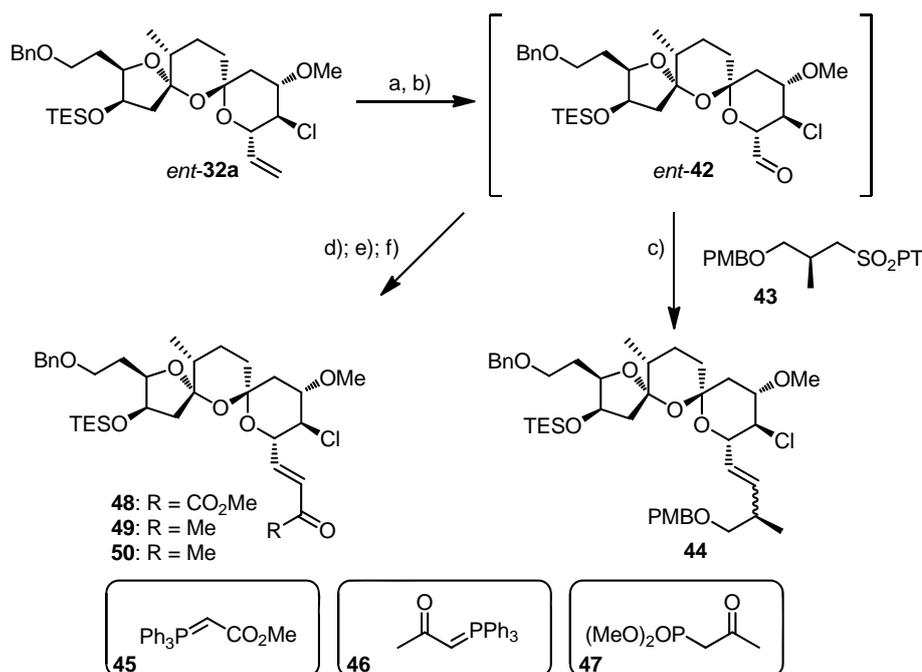
### 1.2.3.4 Evaluierung alternativer Kupplungsstrategien zum Aufbau des Makrolaktons

Nachdem der Aufbau des Makrocyclus durch eine Ringschluss-Metathese nicht realisiert werden konnte, sollten weitere Kupplungsstrategien untersucht werden. Dabei sollte insbesondere die zuverlässige Syntheseroute zur komplexen „nördlichen“ Hemisphäre **32** beibehalten werden und durch minimale Manipulationen zum neuen Kupplungspartner führen. Als mögliche alternative Kupplungsreaktionen sollten Olefinierungs- und Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen evaluiert werden (*Schema 6*).<sup>[39][47]</sup>



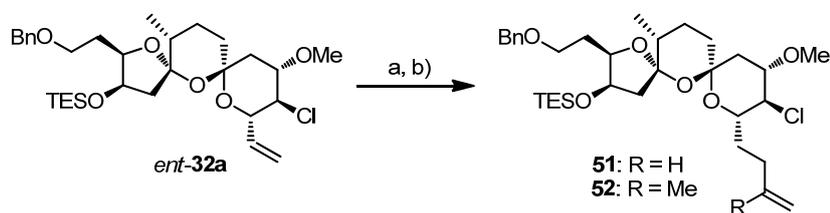
**Schema 6** Alternative Kupplungsstrategien.

Zum Aufbau der C<sub>25</sub>-C<sub>26</sub>-Bindung in einer Olefinierungsreaktion wurde die Doppelbindung in *ent*-**32a** zunächst oxidativ gespalten und lieferte den labilen Aldehyd *ent*-**42** als elektrophilen Reaktionspartner (*Schema 7*). Die Umsetzung in einer JULIA-KOCIENSKI-Modellreaktion<sup>[49]</sup> mit dem  $\alpha$ -metallierten Sulfon **43** ergab das Kupplungsprodukt **44** in geringer Ausbeute als ein Isomerengemisch. Es wurde angenommen, dass die Basizität des verwendeten Nucleophils zu Eliminierungsreaktionen bzw. Zersetzung von *ent*-**42** geführt hat. Die Verwendung stabilisierter Ylide (**45-47**) in WITTIG- bzw. HORNER-EMMONS-Olefinierungen unter schwach basischen Bedingungen lieferte die entsprechenden Alkene **48-50** in moderaten bis guten Ausbeuten. Aufgrund der Notwendigkeit aufwendiger Manipulationen in den Folgeschritten, sowie der geringen Stabilität von **42** zeichneten sich deutliche Nachteile im Bezug auf die Konvergenz dieser Synthesestrategie ab.



**Schema 7** Modellstudien zum Aufbau der C<sub>25</sub>-C<sub>26</sub>-Bindung in einer Olefinierung:<sup>[39][47]</sup> a) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 95%; b) 1. OsO<sub>4</sub>, NMO, Aceton; 2. Pb(OAc)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; c) **43**, LiHMDS, THF, -78 °C → RT, 56% über drei Stufen; d) **45**, THF, 0 °C → RT, 44% über drei Stufen; e) **46**, THF, 70 °C, 64% über drei Stufen; f) **47**, Ba(OH)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O, THF, H<sub>2</sub>O, 85% über drei Stufen.

Alternativ wurde eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zur C<sub>24</sub>-C<sub>25</sub>-Bindungsknüpfung untersucht (*Schema 8*). In einer B-Alkyl-SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung<sup>[50][51]</sup> war es möglich, das Fragment *ent-32a* zunächst zum entsprechenden Bororganyl umzusetzen und mit Vinylbromid bzw. 2-Brompropen unter nicht optimierten Bedingungen in die entsprechenden Kupplungsprodukte **51** und **52** zu überführen.



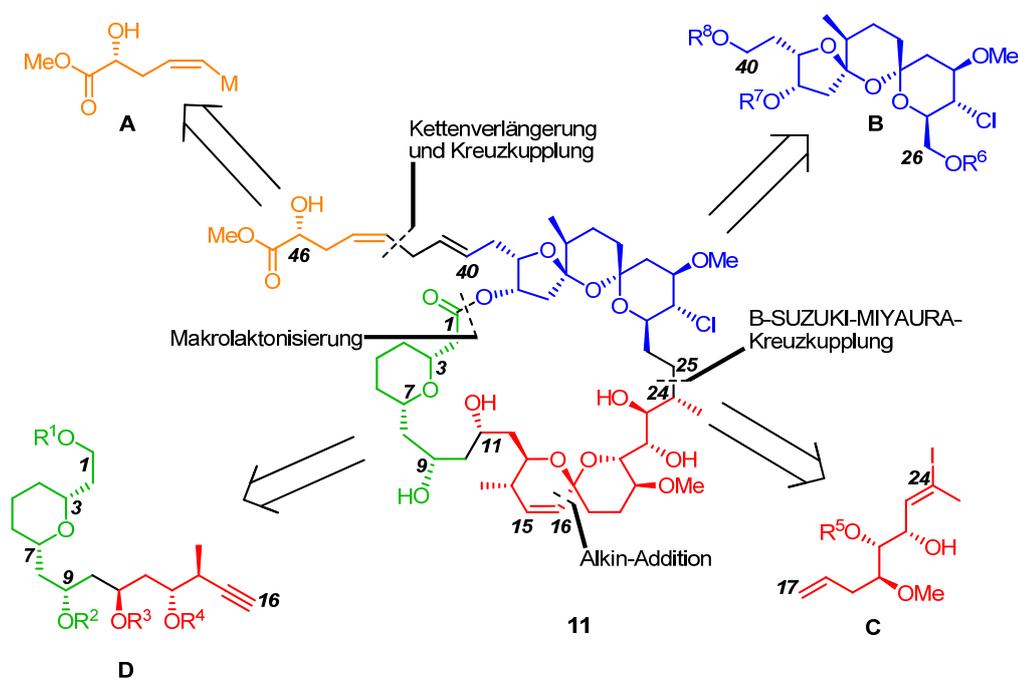
**Schema 8** Modellstudien zur B-Alkyl-SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung.<sup>[39][47]</sup> a) 9-BBN, THF, RT; b) aq. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6 – 10 mol%), AsPh<sub>3</sub>, Vinylbromid (R = H) oder 2-Brompropen (R = Me), DMF, 65 °C, 52% (**51**, R = H), 41% (**52**, R = Me).

Die milden Reaktionsbedingungen sowie der direkte Zugang zum nukleophilen Kupplungspartner boten deutliche Vorteile gegenüber den durchgeführten Olefinierungen. Allerdings verlangte diese Strategie jedoch eine diastereoselektive Reduktion der 1,1-disubstituierten Doppelbindung an C<sub>24</sub>, sowie ein neues Synthesekonzept zum Aufbau der „südlichen“ Hemisphäre, da eine direkte Manipulation und Verwendung des bekannten Fragments nicht möglich erschien.

### 1.2.4 Totalsynthese von Spirastrellolide A Methylester nach PATERSON

Die Synthesestrategie der 1. Generation von PATERSON *et al.* sah eine Bindungsbildung zwischen C<sub>25</sub> und C<sub>26</sub> vor.<sup>[36b][40]</sup> Eine JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung<sup>[49]</sup> mit dem Aldehyd an C<sub>26</sub> lieferte aufgrund der geringen Stabilität sowie der sterischen Hinderung des DEF-Segments nur niedrige Ausbeuten (vgl. *Abbildung 7*).

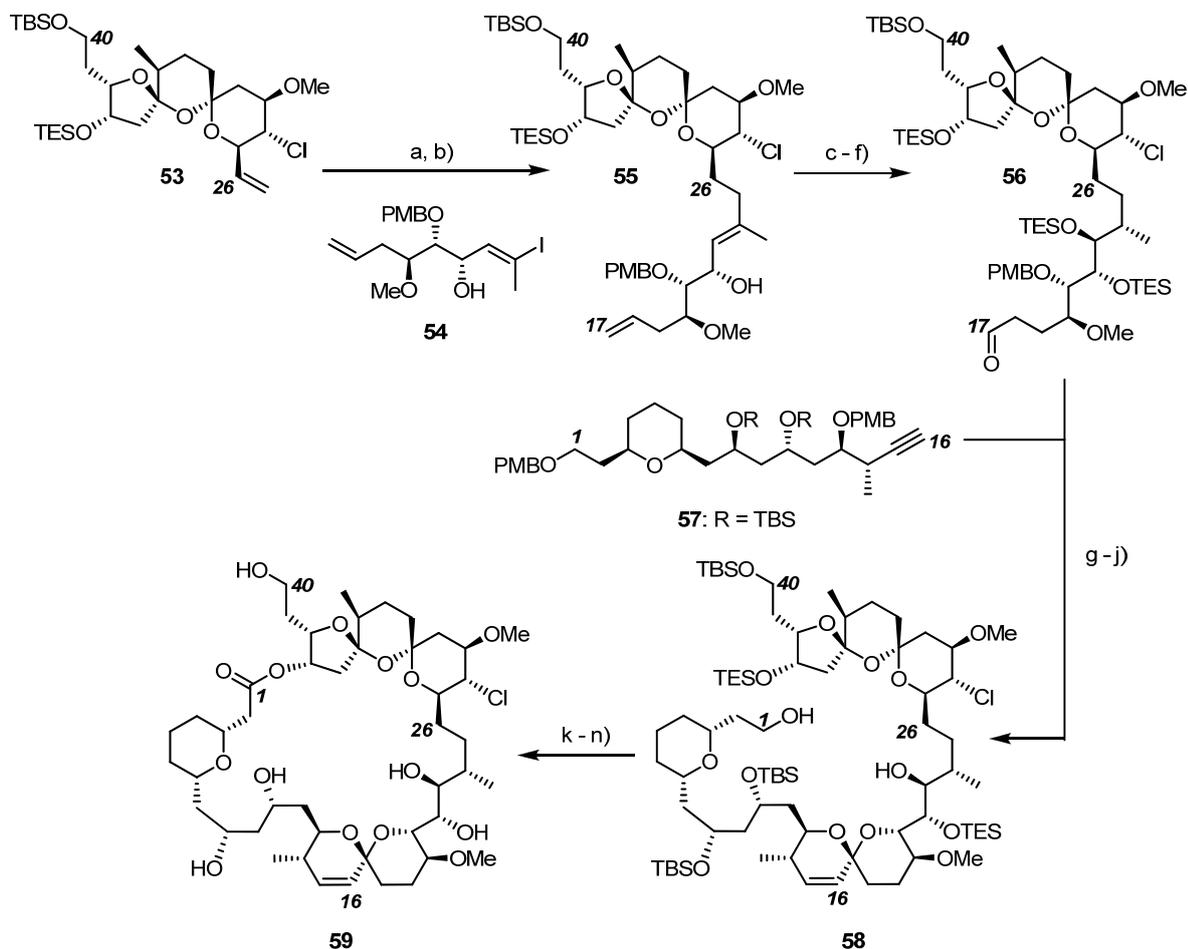
Die unabhängig entwickelte Synthesestrategie der 2. Generation sah eine Makrolaktonisierung der *seco*-Säure vor, die durch Alkin-Addition und Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen C<sub>24</sub> und C<sub>25</sub> aufgebaut wurde (*Schema 9*). Die Seitenkette sollte durch Kettenverlängerung und Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung eingeführt werden.



**Schema 9** Retrosynthese zum Aufbau von Spirastrellolide A Methylester (11) (PATERSON), Fragmente A - D.

### 1.2.4.1 Kupplung der Fragmente und Abschluss der Totalsynthese

Die Totalsynthese von Spirastrellolide A Methylester (**11**) nach PATERSON *et al.* ist in den Schemata 10 und 11 zusammengefasst.<sup>[40][41]</sup>



**Schema 10** Synthese von Pentaol **59**.<sup>[40][41]</sup> a) 9-BBN, THF, RT; b) **54**, [PdCl<sub>2</sub>(dppf)], AsPh<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF:H<sub>2</sub>O (1:1), 83%; c) 1. BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub>, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH, 0 °C → RT; d) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 67% über zwei Stufen, (d.r. ≥ 3:1); e) PPTS (kat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (12:1, v/v), 0 °C, 98%; f) DESS-MARTIN Periodinan, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 80%; g) **57**, *n*BuLi, THF, -20 °C, dann **56**, -78 °C → -20 °C, 92%; h) LINDLAR Katalysator, H<sub>2</sub> (1 atm), Chinolin, EtOAc, RT; i) DESS-MARTIN Periodinan, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 89% über zwei Stufen; j) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:pH 7-Puffer (9:1, v/v), 0 °C, 58%; k) 1. TEMPO, BAIB, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:pH 7-Puffer (5:1, v/v); 2. NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O, 2-Methyl-2-buten, *n*BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v/v), 88%; l) TBAF, AcOH, THF, 49% (64% brsm); m) 1. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et<sub>3</sub>N, Toluol, RT; 2. DMAP, Toluol, RT, 79%; n) HF•Pyridin, THF, Pyridin, RT, 83%.

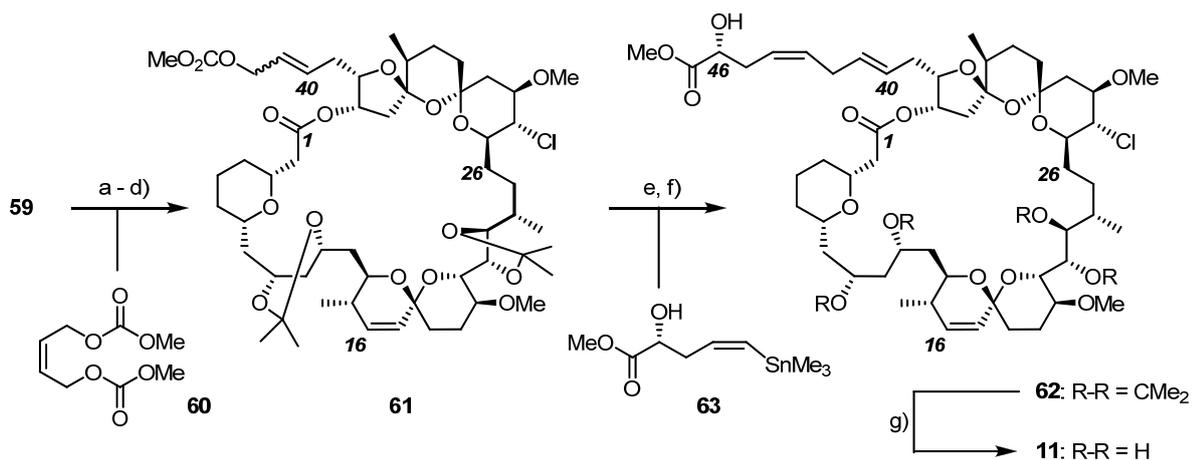
Die B-Alkyl-SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung<sup>[50][51]</sup> zwischen dem aus **53** durch Hydroborierung erhaltenen Bororganyl und Vinyljodid **54** lieferte das C<sub>17</sub>-C<sub>40</sub>-

Kupplungsprodukt **55** in guten Ausbeuten. Die gleichzeitige Hydroborierung der Olefine an C<sub>17</sub>-C<sub>18</sub> sowie C<sub>23</sub>-C<sub>24</sub> mit BH<sub>3</sub>•SMe<sub>2</sub> und anschließende Oxidation führte zum Aufbau der Stereozentren an C<sub>23</sub> und C<sub>24</sub> in einem Diastereomerenverhältnis von 3:1 zugunsten des gewünschten Isomers. In späteren Optimierungsstudien konnte die Selektivität auf 10:1 gesteigert werden.<sup>[52]</sup>

Die darauf folgende Silylierung der freien Hydroxyfunktionen, selektive Desilylierung des primären Alkohols und DESS-MARTIN Oxidation<sup>[53]</sup> lieferte den entsprechenden Aldehyd an C<sub>17</sub>. Die Addition des lithiierten Alkins **57** an den Aldehyd **56**,<sup>[36e]</sup> partielle Reduktion der Dreifachbindung und DESS-MARTIN Oxidation<sup>[53]</sup> ergab das (*Z*)-Enon in guter Ausbeute über drei Stufen.

Die Umsetzung mit DDQ in Gegenwart von pH 7-Puffer führte zur Spaltung der PMB-Ether an C<sub>1</sub>, C<sub>13</sub> und C<sub>21</sub> mit gleichzeitigem diastereoselektiven Aufbau des 6,6-Spirocylus **58**. Die *seco*-Säure wurde nach der Oxidation des primären Alkohols an C<sub>1</sub> sowie selektiver Freisetzung der sekundären Alkoholfunktion an C<sub>27</sub> erhalten. Die Makrolaktonisierung unter den Bedingungen von YAMAGUCHI<sup>[46]</sup> lieferte bei Raumtemperatur das Makrolid in 79% Ausbeute. Nach globaler Desilylierung wurde das Pentaol **59** erhalten. Die Kristallisation des Pentaols **59** und Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigte die korrekte absolute Konfiguration.

Abschließend sollte das Pentaol **59** durch Aufbau der Seitenkette in die Zielverbindung überführt werden. Die hierfür von PATERSON *et al.* entwickelte Strategie wurde unabhängig durch FÜRSTNER *et al.* evaluiert und bereits in Modellstudien erfolgreich angewendet.<sup>[39]</sup> Nach der Überführung von **59** in das entsprechende *bis*-Acetonid wurde der primäre Alkohol oxidiert und im Anschluss mit Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub> olefiniert. Die Kreuzmetathese mit dem Dicarbonat **60** und GRUBBS Katalysator der 2. Generation **37** lieferte das Allylcarbonat **61** als ein *E/Z*-Isomerengemischen im Verhältnis von 6:1. Der Aufbau des nicht-konjugierten *E,Z*-Diens in **62** gelang in einer  $\pi$ -Allyl-Stille-Kreuzkupplung mit dem (*R*)-Stannan **63**. Diese Verbindung war spektroskopisch (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, MS, Drehwert) identisch mit dem von ANDERSON *et al.* aus natürlichem Spirastrellolide A Methylester (**11**) synthetisierten *Bis*-Acetonid,<sup>[29]</sup> und bestätigte die relative und absolute Konfiguration dieses Naturstoffs.<sup>[30][31]</sup> Nach globaler Entschützung in methanolischem PPTS gelang PATERSON *et al.* die erste Totalsynthese von Spirastrellolide A Methylester (**11**) in einer Gesamtausbeute von 0.1% über die längste lineare Sequenz von 36 Stufen.



**Schema 11** Abschluss der Totalsynthese von Spirastrellolide A Methyl ester (**11**) (PATERSON):<sup>[41]</sup> a) PPTS (kat.), (MeO)<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1, v/v), 35 °C, 95%; b) PPTS (kat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (12:1, v/v), 0 °C, 78% nach zwei Durchläufen; c) DESS-MARTIN Periodinan, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 80%; d) Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>, THF, -78 °C → RT, 75%; e) Komplex **37**, **60**, Benzol, 80 °C, 57% (99% brsm); f) [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>], **63**, DMF:H<sub>2</sub>O (4:1, v/v), 35 °C, 96%; g) PPTS, MeOH, 35 °C, 60%.

## 2 Aufgabenstellung

Aufgrund ihrer biologischen Aktivität als hochpotente und selektive Phosphatase-2A-Inhibitoren bieten die Spirastrellolide die Möglichkeit für chemisch-biologische Studien sowie als Leitstruktur zur Entwicklung neuer Krebstherapeutika. Darüber hinaus stellen diese komplexen Strukturen ein interessantes und anspruchsvolles Synthesziel dar.

Die Arbeitsgruppe von Prof. FÜRSTNER veranlasste intensive Studien zur Totalsynthese von Spirastrellolide A Methylester (**11**). Die Synthesestrategie blieb erfolglos und wurde zunächst zurückgestellt.<sup>[54]</sup>

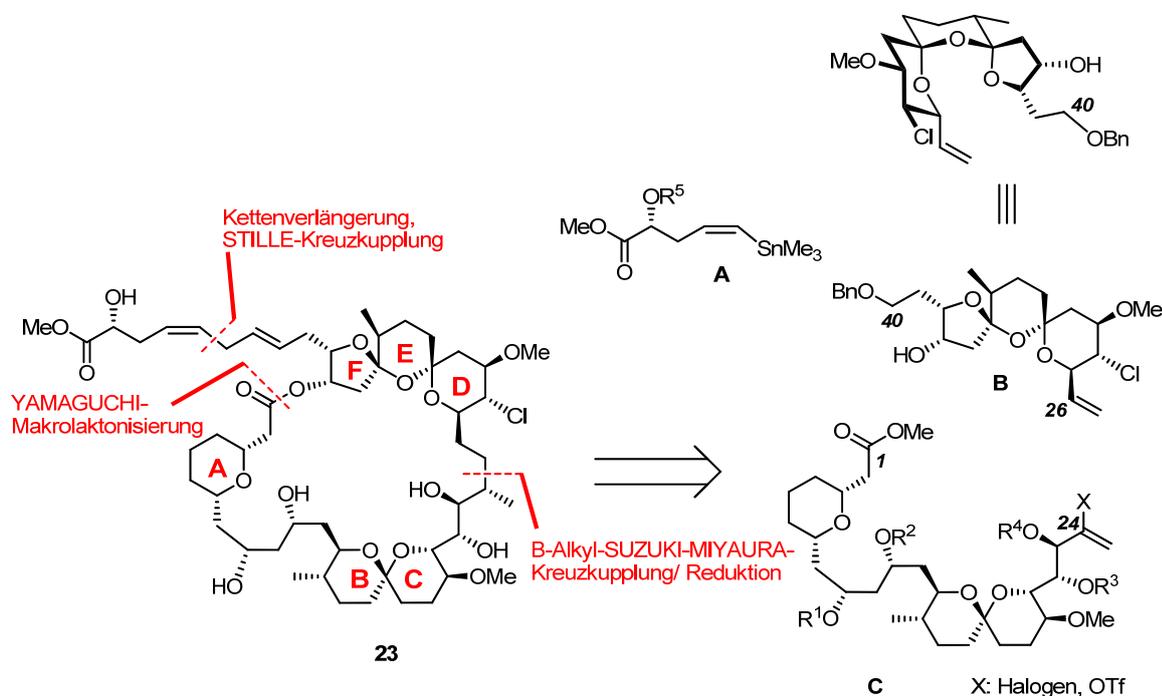
Im Rahmen dieser Arbeit sollten neue Synthesekonzepte zum Aufbau des Makrolaktons entwickelt und auf die Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester (**23**) angewendet werden. Die Spirastrellolide A (**11**) und F (**23**) Methylester sind bis auf die C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub>-Doppelbindung strukturell identisch.

### 3 Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester

#### 3.1 Retrosynthetische Analyse von Spirastrellolide F Methylester

##### 3.1.1 Retrosynthetische Hauptschnitte zum Aufbau des Makrolaktons

Auf der Grundlage der erfolgreichen Modellstudien zur C<sub>24</sub>-C<sub>25</sub> Bindungsbildung durch eine B-Alkyl-SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung<sup>[50][51]</sup> (vgl. Kapitel 1.2.3.4) wurde die in *Schema 12* gezeigte retrosynthetische Analyse von Spirastrellolide F Methylester (**23**)<sup>[54]</sup> entwickelt und hochgradig konvergent für den Aufbau des Makrolaktons gestaltet.



**Schema 12** Retrosynthetische Hauptschnitte zur Darstellung von Spirastrellolide F Methylester (**23**).

Das bereits bekannte Stannan (Fragment **A**) sollte in einer  $\pi$ -Allyl Palladium-katalysierten STILLE-Kreuzkupplung,<sup>[39][38]</sup> nach einer Kettenverlängerung, mit dem Makrocyclus verknüpft werden.<sup>[55]</sup> Der Ringschluss sollte durch eine Makrolaktonisierung der *seco*-Säure realisiert werden. Als Schlüsselschritt zur Zusammenführung der Fragmente **B** und **C** war eine B-Alkyl-SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung geplant. Die so erhaltene 1,1-disubstituierte *exocyclische* Doppelbindung sollte nach dem Ringschluss diastereoselektiv reduziert werden, um das Stereozentrum an C<sub>24</sub> aufbauen. Hierbei sollte der sterische Anspruch der BC- und DEF-Ringsysteme einen strategischen Synthesevorteil schaffen. Es wurde angenommen, dass die

großen und starren Substrukturen eine der beiden  $\pi$ -Seiten der Doppelbindung an C<sub>24</sub> im Makrolakton abschirmen und die Hydrierung zum Aufbau des Stereozentrums daher mit hoher Selektivität verläuft. Obwohl keine verlässliche Vorhersage über die Induktionsrichtung zu diesem Zeitpunkt möglich war, nahmen wir an, dass diese durch die Wahl der Schutzgruppen R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> an den benachbarten Hydroxyfunktionen an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub> beeinflusst werden kann (Abbildung 8). Das Diol **64** mit R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H oder SiR<sub>3</sub> nimmt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine *antiperiplanare* Konformation im Makrocyclus ein,<sup>[56]</sup> während ein Isopropylidenacetal **65** eine *syn*-Orientierung erzwingt. Eine deutlich unterschiedliche Konformation des Makrocyclus sollte die Folge sein. Auf der Grundlage dieser Überlegungen sollte entsprechend der Schutzgruppenwahl die *Re*- oder *Si*-Seite der Doppelbindung für einen aktiven Hydrierungskatalyst zugänglich sein und somit den Aufbau der richtigen Stereochemie an C<sub>24</sub> mit hoher Selektivität gewährleisten.

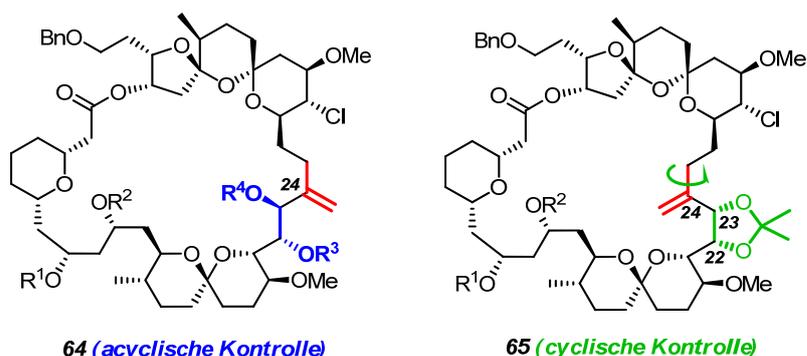
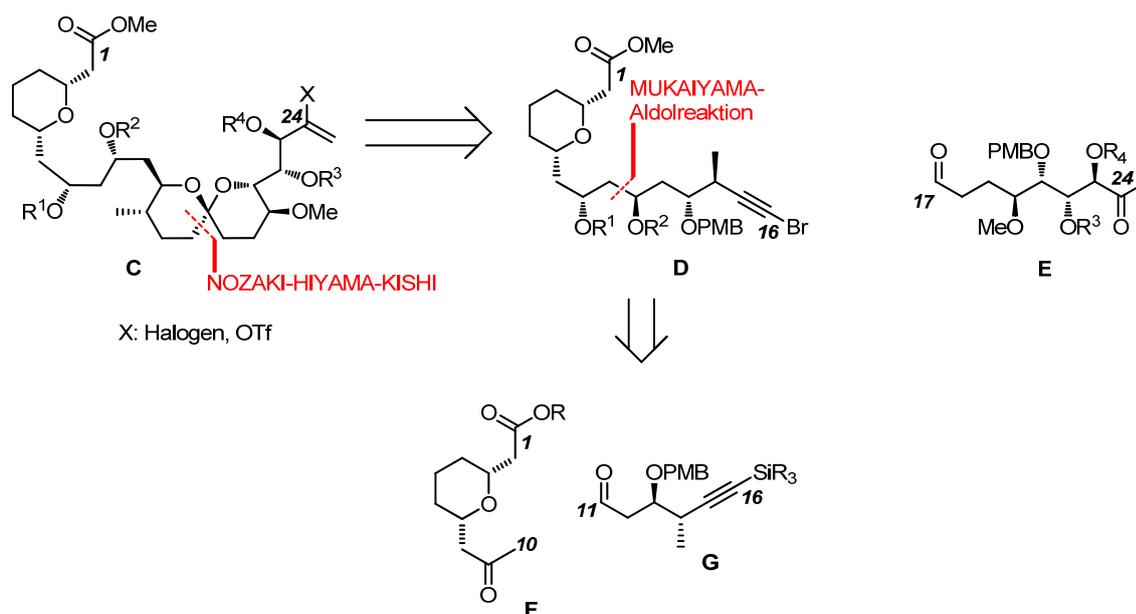


Abbildung 8 Strategische Synthesepunkte zur selektiven Reduktion der exocyclischen Doppelbindung an C<sub>24</sub>.

### 3.1.2 Retrosynthese des C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments C

Die retrosynthetische Analyse der südlichen Hemisphäre zur Verknüpfung der Fragmente **D** und **E** unter Aufbau der C<sub>16</sub>-C<sub>17</sub>- Bindung basierte zunächst auf einer NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion (NHK) (Schema 13).<sup>[57]</sup> Die Überführung des Alkynylbromids **D** in das entsprechende Chromorganyl sollte die chemoselektive Addition an den Aldehyd **E** in Gegenwart der Ketofunktion an C<sub>24</sub> und des Methylesters an C<sub>1</sub> ermöglichen. Das C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Fragment **D** sollte durch eine MUKAIYAMA-Aldolreaktion zwischen dem bekannten Pyran **F**<sup>[37][39]</sup> und dem Aldehyd **G** aufgebaut werden.<sup>[58][59]</sup>



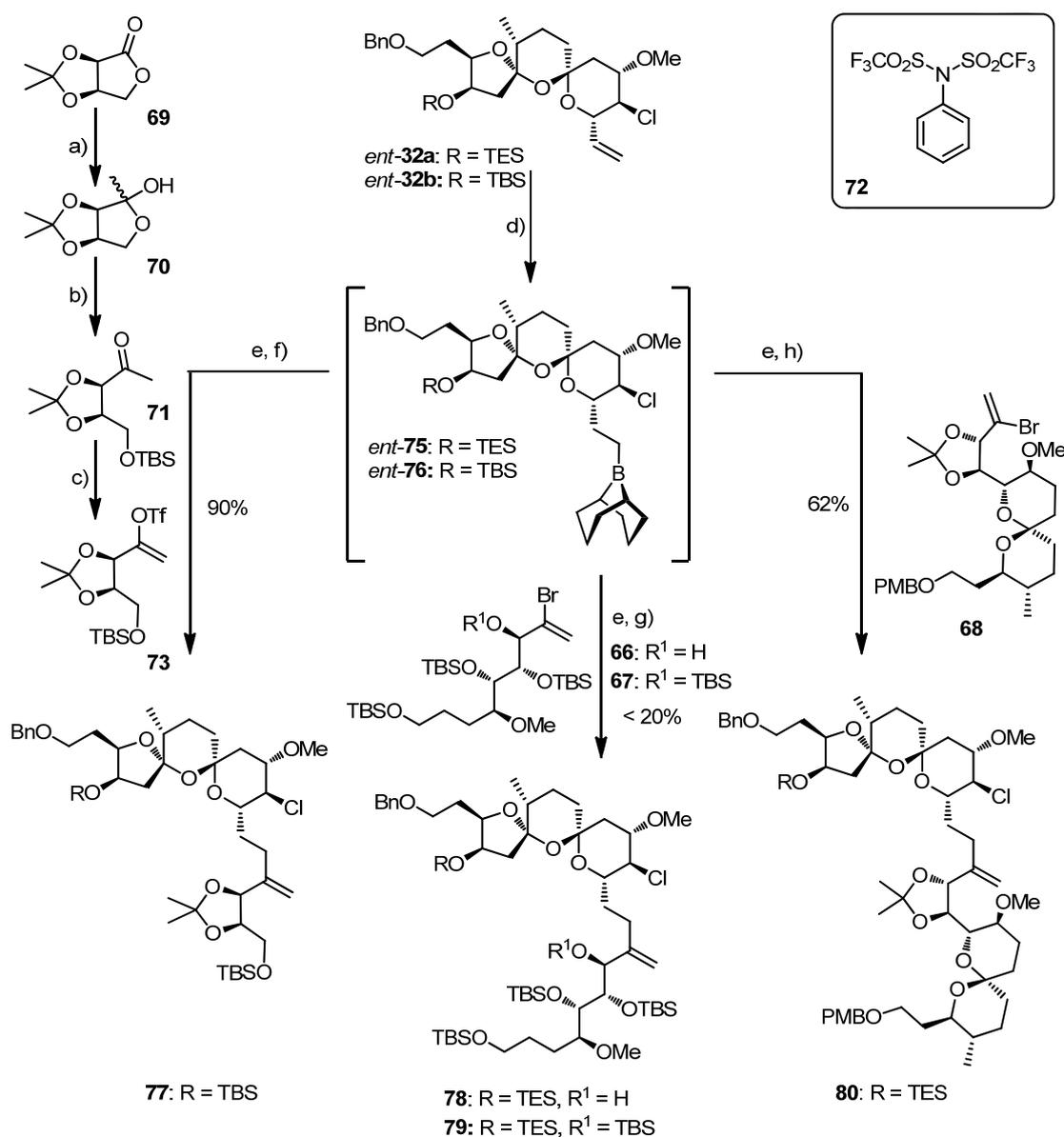
**Schema 13** Retrosynthese des C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> Fragments C von Spirastrellolide F Methylester (**23**).

### 3.2 Modellstudien zur SUZUKI-MIYAJI-Kreuzkupplung

Um diese Synthesestrategie erfolgreich umzusetzen, sollte der Schlüsselschritt zur Fragmentkupplung, die B-Alkyl-SUZUKI-MIYAJI-Kreuzkupplung, in weiteren Modellstudien näher untersucht, die Reaktionsbedingungen optimiert, sowie die Natur des Elektrophils evaluiert werden. Da in den vorangegangenen Arbeiten lediglich 2-Brompropen eingesetzt worden war (vgl. Kapitel 1.2.3.4), sollten jetzt komplexere Modellelektrophile zum Einsatz kommen, deren Konstitution im Umfeld des Reaktionszentrums jener von Spirastrellolide F ähnelt.<sup>[60]</sup>

Die Alkenylbromide **66**, **67** und **68** wurden in vorherigen Studien zum Aufbau des neuen Südfragments hergestellt.<sup>[61]</sup> (-)-2,3-O-Isopropyliden-D-erythronolaktone (**69**) wurde durch Addition von Methylmagnesiumbromid gemäß den beschriebenen Reaktionsbedingungen in die tertiären diastereomeren Alkohole **70** überführt;<sup>[62]</sup> anschließende Umsetzung mit TBSCl unter Standardbedingungen lieferte den primären Silylether **71**. Die Enolisierung des Ketons bei tiefer Temperatur und Reaktion des kinetischen Enolats mit dem HENDRICKSON-MCMURRY-Reagenz (**72**)<sup>[63][64]</sup> ergab das Enoltriflat **73** in moderater Ausbeute.

Im *Schema 14* ist eine repräsentative Auswahl der durchgeführten Modellreaktionen zusammengefasst, deren Ergebnisse wichtige Informationen in Hinblick auf die Natur und Struktur des elektrophilen Kupplungspartners lieferten.



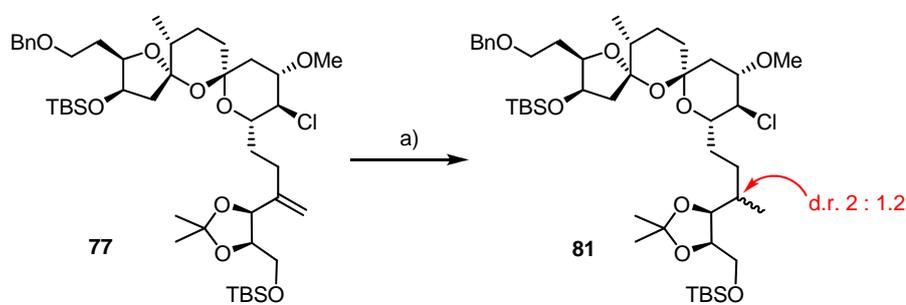
**Scheme 14** Repräsentative Modellstudien zur SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung: a) Ref. [62]; b) TBSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 30%; c) **72**, LiHMDS, -78 °C → RT, 63%; d) 9-BBN, THF, RT; e) aq. NaOH (1 M); f) **73**, [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] (10 mol%), Ph<sub>3</sub>As (20 mol%), RT → 65 °C; g) **66** oder **67**, [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] (10 mol%), Ph<sub>3</sub>As (20 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 65 °C; h) **68**, [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] (10 mol%), Ph<sub>3</sub>As (20 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 65 °C.

Die Verwendung von Enoltriflaten der Struktur **73** in der Kreuzkupplung mit dem ausgehend von **ent-32b** generierten Bor-Nukleophil **ent-76** verlief effektiver als die entsprechende Bindungsbildung unter Einsatz der Alkenylbromide **66**, **67** oder **68**.

Das als Isopropylidenacetal (**68** und **73**) geschützte Diol in Nachbarschaft zum Reaktionszentrum führte zu deutlich besseren Ausbeuten als die Verwendung des Silylethers **67** oder des Elektrophils **66** mit freier Hydroxyfunktionalität in allylischer Position.

### 3.3 Modellversuch zur Reduktion der Doppelbindung an C<sub>24</sub>

In einem ersten Modellversuch sollte die 1,1-disubstituierte Doppelbindung im Kupplungsprodukt **77** in einer katalytischen Hydrierungsreaktion reduziert werden, um deren Zugänglichkeit für eine aktive Katalysatorspezies in Gegenwart des benachbarten Isopropylidenacetals sowie der sterisch anspruchsvollen nördlichen Hemisphäre zu untersuchen (Schema 15). Das Olefin **77** wurde in ethanolischer Lösung mit 19 mol% WILKINSON'S Katalysator<sup>[65]</sup> unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) umgesetzt und lieferte das Reduktionsprodukt **81** in moderater Ausbeute von 53% und einem Diastereomerenverhältnis von lediglich 2:1.2.<sup>[66]</sup>



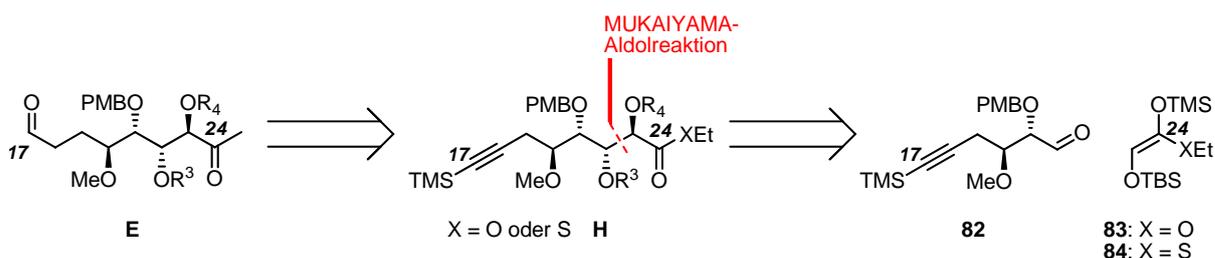
**Schema 15** Modellversuch zur Reduktion der Doppelbindung an C<sub>24</sub>: RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (19 mol%), H<sub>2</sub> (1 atm), EtOH, RT, 53% (d.r. ≥ 2:1.2).

In Hinsicht auf die Synthesestrategie sollte das als Isopropylidenacetal geschützte Diol in der SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung von Vorteil sein und die geplante Reduktion der exocyclischen Doppelbindung zulassen. Zur Erzielung höherer Selektivität sollte die Hydrierung jedoch nach der Makrolaktonisierung durchgeführt werden (vgl. Kapitel 3.1.1).

### 3.4 Synthese von Fragment E

#### 3.4.1 Retrosynthetische Analyse

Der Aufbau des C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub> Fragments **E** stellt aufgrund der Dichte an Funktionalitäten mit vier *vicinalen* Stereozentren eine große synthetische Herausforderung dar. Die simultane und selektive Einführung der Stereozentren an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub> in einer MUKAIYAMA-Aldolreaktion sollte hierfür die Grundlage bilden und den Zugang zu **E** ermöglichen (Schema 16).<sup>[59]</sup>

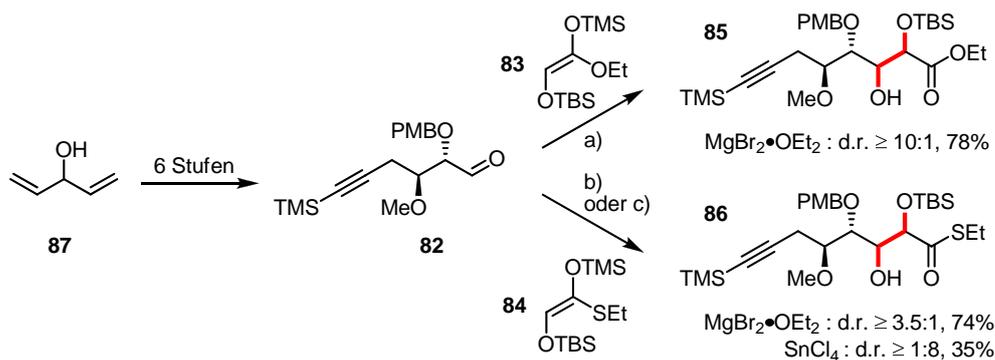


Schema 16 Retrosynthetische Analyse zum Aufbau von Fragment **E**.

#### 3.4.2 Erste Synthesestrategie

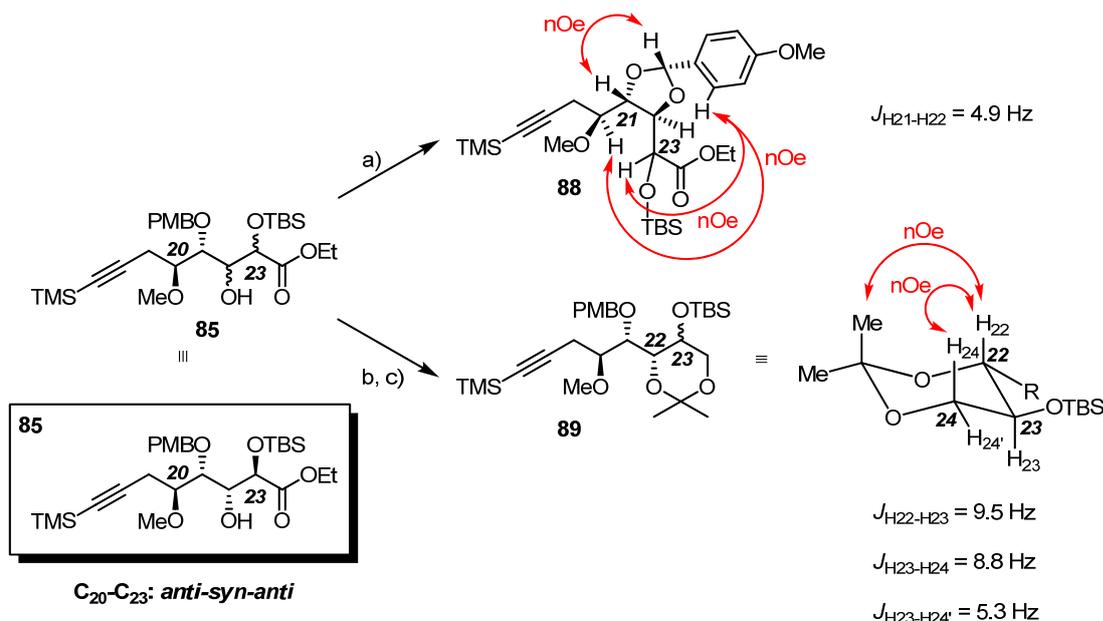
In einer 6-stufigen Reaktionssequenz konnte der Aldehyd **82**<sup>[67]</sup> für den Einsatz im geplanten Schlüsselschritt zum gleichzeitigen Aufbau der Stereozentren an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub> – einer doppelt diastereoselektiven MUKAIYAMA-Aldolreaktion – hergestellt werden (Schema 17). Unter den von SEEBERGER<sup>[68]</sup> beschriebenen Bedingungen wurden der Aldehyd **82** und das TMS-Ketenacetal **83**<sup>[69]</sup> bei -78 °C mit frisch hergestelltem MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> als Aktivator versetzt. Nach langsamen Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde das Aldolprodukt **85** in 78% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis  $\geq 10:1$  (<sup>1</sup>H NMR) erhalten.<sup>[61]</sup>

In Hinsicht auf die Synthesestrategie und die geplante Transformation der Esterfunktion an C<sub>24</sub> in das entsprechende Methylketon (vgl. Kapitel 3.2), stellte der analoge Thioester von **84** ein möglicherweise vorteilhaftes Syntheseäquivalent dar. Thioester können durch Reaktion mit Me<sub>2</sub>CuLi direkt in das entsprechende Methylketon überführt werden.<sup>[71]</sup> Die Umsetzung des Aldehyds **82** mit Thioketenacetal **84**<sup>[70]</sup> und MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> lieferte das Aldolprodukt **86** in 74% Ausbeute in einem geringeren Diastereomerenverhältnis von 3.5:1.<sup>[61]</sup> Die Verwendung von SnCl<sub>4</sub> als Aktivator ergab das Aldoladdukt in 35% Ausbeute und höherer Diastereoselektivität, jedoch umgekehrtem Isomerenverhältnis von 1:8.



**Schema 17** Schlüsselschritt zum Aufbau der Stereozentren an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub>: a) **83**, MgBr<sub>2</sub>•Et<sub>2</sub>O, Toluol, -78 °C → RT, 78% (über zwei Stufen); b) **84**, MgBr<sub>2</sub>•Et<sub>2</sub>O, Toluol, -78 °C → RT, 74% (über zwei Stufen); c) **84**, SnCl<sub>4</sub>, Toluol, -78 °C, 35% (über zwei Stufen).

Vor der weiteren Umsetzung des Aldolprodukts **85** musste die absolute Stereochemie der beiden neu aufgebauten Chiralitätszentren an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub> ermittelt werden (*Schema 18*). Zur Bestimmung der Konfiguration an C<sub>22</sub> wurde **85** mit DDQ unter wasserfreien Bedingungen zum PMP-Acetal **88** als einzigem Diastereomer umgesetzt. Die Analyse der NMR-spektroskopischen Daten bestätigte die C<sub>21</sub>-C<sub>22</sub> *syn*-Konfiguration und absolute Stereochemie an C<sub>22</sub>.

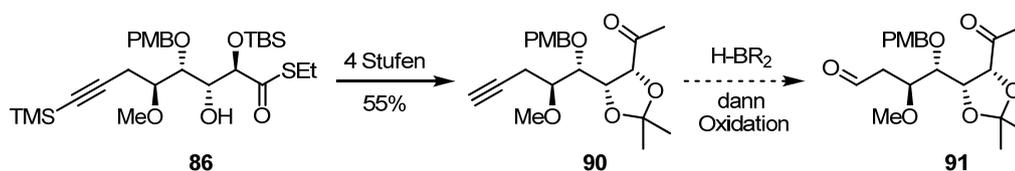


**Schema 18** Derivatisierungen von **85** zur Bestimmung der absoluten Stereochemie an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub>: a) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 90%; b) Dibal-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C → 0 °C; c) 2,2-Dimethoxypropan, CSA (10 mol%), 0 °C → RT, 76% über zwei Stufen.

Die absolute Stereochemie an C<sub>23</sub> wurde ebenfalls durch Derivatisierung von **85** bestimmt (*Schema 18*). Die Reduktion mit Dibal-H lieferte ein Diol, das mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen Camphersulfonsäure zum cyclischen Acetal **89** umgesetzt wurde. Die spezifische Größe der Kopplungskonstanten im Acetonid **89** und nOe-Kontakte zwischen H<sub>22</sub> und H<sub>24</sub> sowie H<sub>22</sub> und einer Methylgruppe des Acetonids bestätigte die *anti*-Konfiguration der Stereozentren C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub>.

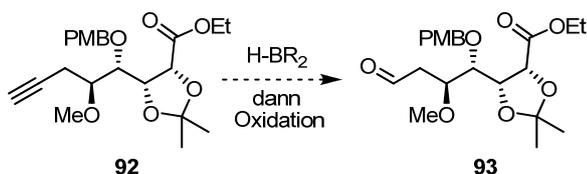
In Übereinstimmung mit Literaturbeispielen<sup>[68]</sup> stellte sich die durch MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> katalysierte Reaktion zur Synthese von **85** als hoch C<sub>21,22</sub>-*syn*-C<sub>22,23</sub>-*anti* selektiv (d.r. ≥ 10:1) und effizient für den Aufbau der vicinalen Stereozentren C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub> heraus. Die Transformation kann durch einen nichtchelatisierten offenen Übergangszustand erklärt werden.

Im weiteren Syntheseverlauf wurde das Aldolprodukt **86** durch Schutzgruppenmanipulation und Methylcuprat-Addition<sup>[72]</sup> in vier Stufen und einer Gesamtausbeute von 55% zum Keton **90** umgesetzt (*Schema 19*).<sup>[73]</sup> Zum Abschluss der Fragmentsynthese sollte das terminale Alkin in den entsprechenden Aldehyd **91** überführt werden. Die Umsetzung mit verschiedenen Borhydriden wie Cy<sub>2</sub>BH, 9-BBN oder BH<sub>3</sub> und nachträglicher Oxidation mit basischem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oder NaBO<sub>3</sub> blieben erfolglos. In allen Fällen konnte das Startmaterial nicht oder nur anteilig reisoliert und der Aldehyd **91** nach oxidativer Aufarbeitung und NMR-spektroskopischer Untersuchung nur in Spuren nachgewiesen werden.



**Schema 19** Studien zur Hydroborierung/ Oxidation des terminalen Alkins **90**.

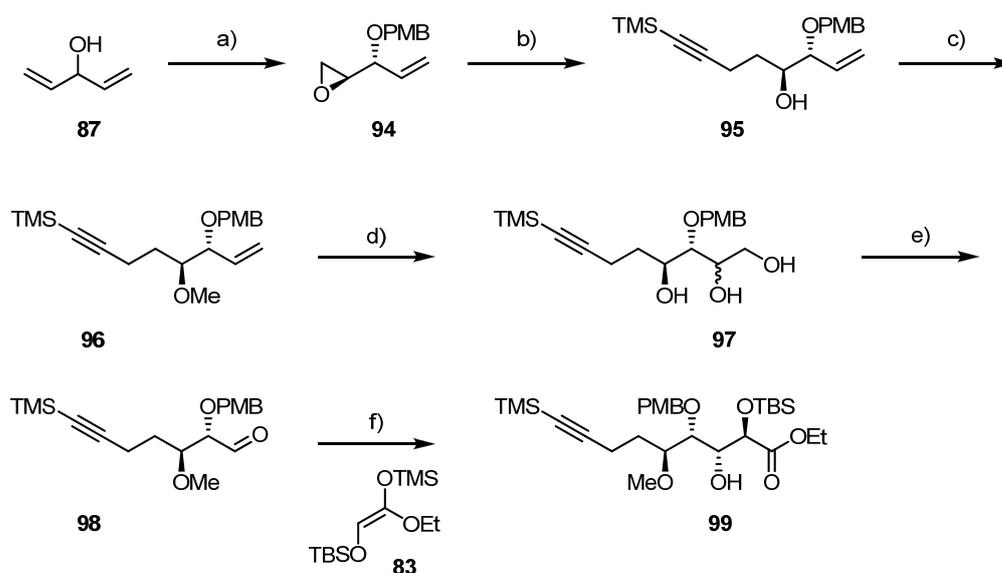
Um eine mögliche Nebenreaktion der Ketofunktion in den Hydroborierungsversuchen von **90** auszuschließen, wurde der Ester **92**<sup>[74]</sup> mit BH<sub>3</sub>•DMS<sup>[75]</sup> und 9-BBN umgesetzt (*Schema 20*). Dies blieb ebenfalls erfolglos und führte nicht zum gewünschten Aldehyd **93**.<sup>[61]</sup>



**Schema 20** Studien zur Oxidation bzw. Hydratisierung des terminalen Alkins **92**.

An diesem Punkt wurde entschieden, diesen Ansatz nicht weiter zu verfolgen und einen homologisierten Synthesebaustein herzustellen. Im weiteren Verlauf sollte daraus die Aldehydfunktionalität durch oxidative Spaltung mit einhergehender Kettenverkürzung erhalten werden.

### 3.4.3 Zweite Synthesestrategie

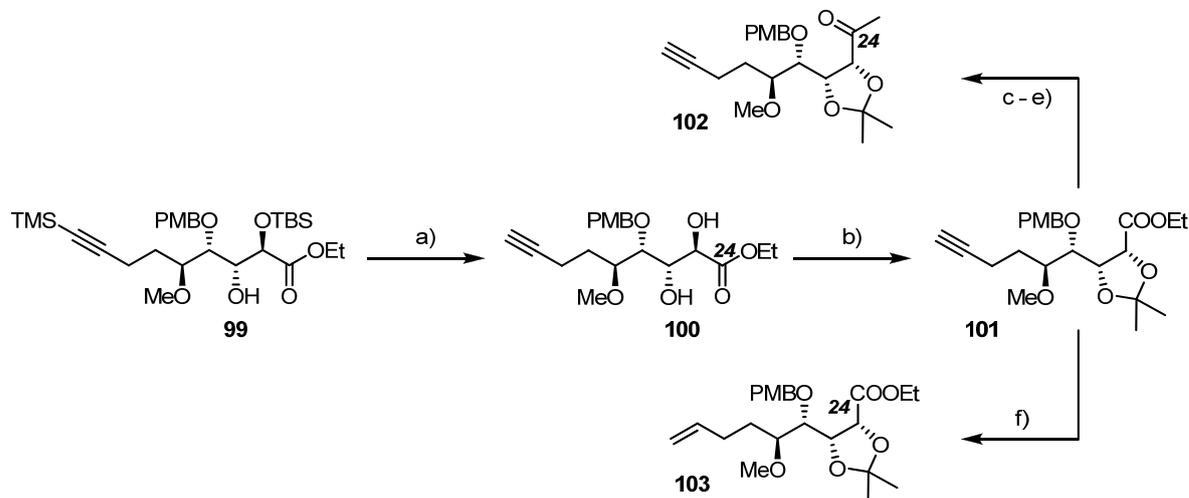


**Schema 21** Synthese des Aldolprodukts **99**: a) Ref. [76]; b)  $\text{TMSC}\equiv\text{CMe}$ ,  $n\text{BuLi}$ , TMEDA,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-25\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -5\text{ }^\circ\text{C}$ , 81%; c) MeOTf, LiHMDS, THF, 84%; d)  $\text{OsO}_4$  (kat.),  $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$ ,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $t\text{BuOH}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 64% (74% brsm); e)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; f)  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ , Toluol,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 81% über zwei Stufen, (d.r.  $\geq 10:1$ ).

Die Synthese der 2. Generation zum Aufbau des Fragments **E** verlief ausgehend von Divinylcarbinol **87**. Entsprechend den Reaktionsbedingungen von SCHREIBER<sup>[76]</sup> konnte das Epoxid **94** nach SHARPLESS' Desymmetrierung<sup>[77]</sup> und Benzylierung in zwei Stufen erhalten werden (*Schema 21*).

Die Epoxidöffnung mit lithiiertem TMS-Propin in Gegenwart von TMEDA lieferte unter optimierter Reaktions- und Temperaturführung den sekundären Alkohol **95** in hoher Ausbeute.<sup>[78]</sup> Diese Transformation stellt eine der wenigen Anwendungen dieser von SCHAUMANN entwickelten Methode dar. Nach *O*-Methylierung mit LiHMDS/MeOTf (84% Ausbeute) wurde die Doppelbindung unter modifizierten Bedingungen nach SHARPLESS<sup>[79]</sup> mit katalytischen Anteilen  $\text{OsO}_4$  als Methode der Wahl dihydroxyliert, was das Diol **97** in 64% Ausbeute lieferte. Die anschließende Glykolsplaltung ergab den Aldehyd **98**, der

in der Glykolat-Aldolreaktion mit TMS-Ketenacetal **83** und  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (vgl. Kapitel 3.4.2) umgesetzt wurde und das Addukt **99** in 81% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis  $\geq 10:1$  ( $^1\text{H NMR}$ ) zugunsten des  $\text{C}_{21}, \text{C}_{22}\text{-syn-C}_{22}, \text{C}_{23}\text{-anti}$ -Derivats lieferte.<sup>[80]</sup>



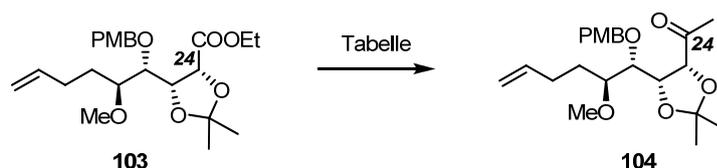
**Schema 22** Synthese von Keton **102** und Olefin **103**: a) TBAF, THF, 0 °C, quant.; b) 2,2-Dimethoxypropan, (kat.), 0 °C → RT, 90%; c) Dibal-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C, 62%; d)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C → RT, 74%; e) 1.  $\text{MeMgBr}$ , THF, -78 °C; 2. DESS–MARTIN Periodinan,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 83% über zwei Stufen; f) LINDLAR Katalysator (50 Gew.%),  $\text{H}_2$  (1 atm), Chinolin, EtOAc/ 1-Hexen (1:1), RT, 96%.

Um den Modellstudien entsprechend eine effiziente SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung zu gewährleisten, wurde das Aldoladdukt **99** desilyliert und das resultierende Diol **100** zum Isopropylidenacetal **101** umgesetzt (vgl. Kapitel 3.2) (*Schema 22*). Eine vierstufige Reaktionssequenz zur Transformation des Esters in das Methylketon **102** konnte durch Reduktion zum Alkohol, Oxidation, Methylmagnesiumbromid-Addition an den intermediären Aldehyd und erneute Oxidation in einer Ausbeute von 38% über vier Stufen realisiert werden.<sup>[81]</sup> Aufgrund dieser vergleichsweise langen Sequenz und geringen Gesamtausbeute sollten alternative Transformationen evaluiert werden. Hierfür wurde das terminale Alkin **101** durch LINDLAR-Reduktion in Gegenwart von Chinolin sowie 1-Hexen als Co-Lösungsmittel in hohen Ausbeuten in das Olefin **103** überführt.<sup>[82]</sup>

Versuche, den Ester an  $\text{C}_{24}$  in einer einstufigen Transformation durch Addition von Methylolithium bei -105 °C in Gegenwart von  $\text{TMSCl}$  direkt in das entsprechende Methylketon zu überführen, blieben erfolglos (*Tabelle 1, Eintrag 1*).<sup>[83]</sup> Die direkte Darstellung durch Reaktion von **103** mit (Trimethylsilyl)methylolithium, BROOK-Umlagerung und Freisetzung des Ketons **104** nach wässriger Aufarbeitung konnte ebenfalls nicht realisiert werden (*Tabelle 1, Einträge 2 und 3*).<sup>[84]</sup> Hingegen konnte das Methylketon **104** in einer zweistufigen Sequenz

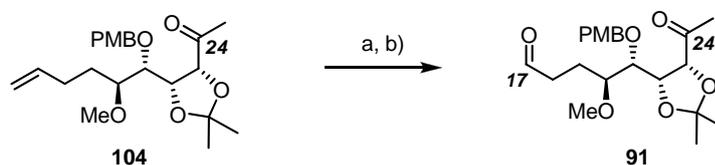
durch Addition von lithiiertem Phenylmethylsulfon und anschließender radikalischer Spaltung des gebildeten  $\beta$ -Ketophenylsulfons in einer Gesamtausbeute von 70% hergestellt werden (Tabelle 1, Eintrag 4) (für Optimierungsstudien zur reduktiven Spaltung des  $\beta$ -Ketophenylsulfons vgl. Kapitel 3.8.2).<sup>[85][86]</sup>

**Tabelle 1** Studien zur Transformation des Esters **103** in das Methylketon **104**.



Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Ergebnis
1	MeLi, TMSCl	THF	-105 °C → RT	komplexes Gemisch
2	(TMS)CH <sub>2</sub> Li	Hexan	0 °C	komplexes Gemisch
3	(TMS)CH <sub>2</sub> Li	THF	0 °C	komplexes Gemisch
4	1. <i>n</i> BuLi, PhSO <sub>2</sub> Me 2. AIBN	THF Toluol	-78 °C → 0 °C 110 °C	70% Ausbeute über zwei Stufen

Die Dihydroxylierung der Doppelbindung in **104** und anschließende oxidative Spaltung des Diols mit Pb(OAc)<sub>4</sub> ergab den Aldehyd **91** als adäquates C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Fragment von Spirastrellolide F in 83% Ausbeute (Schema 23).



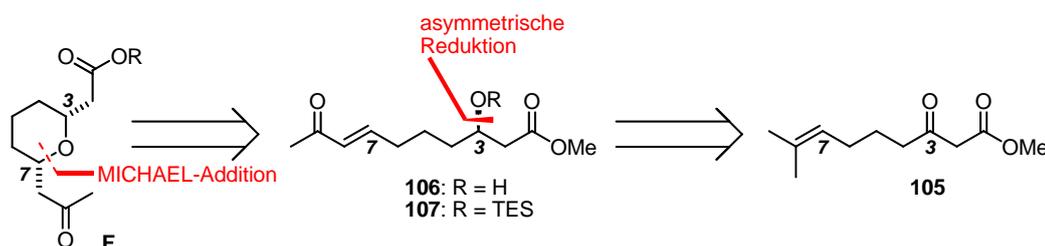
**Schema 23** Abschluss der Synthese von Fragment **E**: a) OsO<sub>4</sub> (kat.), NMO, Aceton, RT; b) Pb(OAc)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 83% über zwei Stufen.

Aus konzeptioneller Sicht stellten die Doppel- und Dreifachbindung in **95** orthogonale Syntheseäquivalente einer Aldehydfunktionalität dar, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten „freigesetzt“ werden konnten.

### 3.5 Synthese von Fragment F

#### 3.5.1 Optimierung der Synthese von Fragment F

Die Synthese von Fragment **F** wurde ausgehend von der von FÜRSTNER *et al.*<sup>[39]</sup> beschriebenen Reaktionssequenz optimiert, und basiert auf einer asymmetrischen Hydrierung eines  $\beta$ -Ketoesters sowie abschließender intramolekularer MICHAEL-Addition zum diastereoselektiven Aufbau der Stereozentren an C<sub>3</sub> und C<sub>7</sub> (Schema 24).

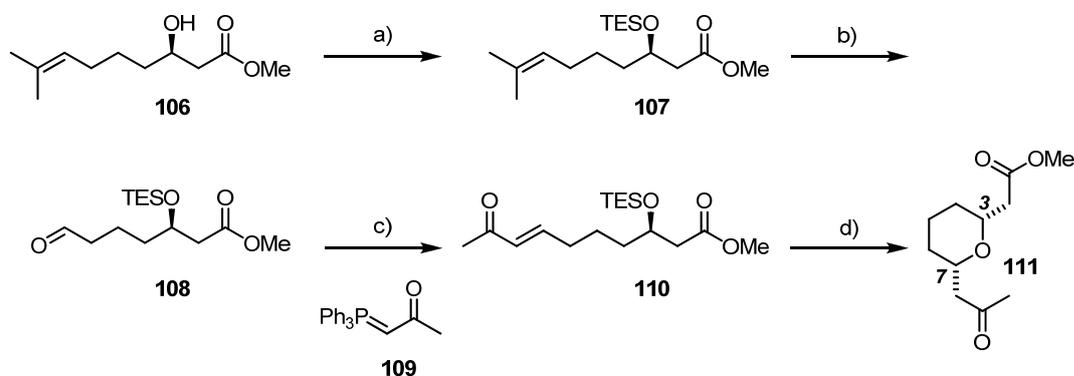


**Schema 24** Retrosynthetische Analyse zum Aufbau von Fragment **F**.

Methyl-3-oxo-butanoat wurde entsprechend der Bedingungen von WEILER<sup>[87]</sup> in das Dianion überführt und mit 5-Brom-2-methylpent-2-en umgesetzt, was den  $\beta$ -Ketoester **105** in einer akzeptablen Ausbeute von 59% lieferte. In einer asymmetrischen Hydrierung unter den Bedingungen von NOYORI und Verwendung von KING'S Katalysator<sup>[88]</sup> konnte der  $\beta$ -Ketoester **105**, ohne Reduktion der Doppelbindung, in exzellenter Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von  $\geq 99\%$  *ee* in den  $\beta$ -Hydroxyester **106** überführt werden.<sup>[89][90]</sup>

Auf dieser Stufe wurde die Synthese von Fragment **F** optimiert (Schema 25). In der ursprünglichen Sequenz wurde der  $\beta$ -Hydroxyester **106** direkt in einer Ozonolyse, gefolgt von einer WITTIG – Olefinierung eingesetzt, und lieferte durch spontane MICHAEL-Addition bei hoher Temperatur ein Gemisch des *cis*- und *trans*-Diastereomers des Pyrans. Die Äquilibrierung des *trans*-Derivats in das thermodynamisch stabilere *cis*-konfigurierte Pyran unter stark basischen Bedingungen war hinsichtlich Ausbeute und Diastereoselektivität schwer reproduzierbar. Diese Problematik konnte durch Silylierung des  $\beta$ -Hydroxyesters **105** gelöst werden. Die Reaktion von **106** mit TESOTf in Gegenwart von 2,6-Lutidin lieferte den Silyether **107**. Nach der ozonolytischen Spaltung der Doppelbindung und WITTIG – Olefinierung des Aldehyds **108** mit dem stabilisierten Ylid **109** wurde das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **110** in 66% Ausbeute über 3 Stufen erhalten. Durch Desilylierung mit Camphersulfonsäure und MICHAEL-

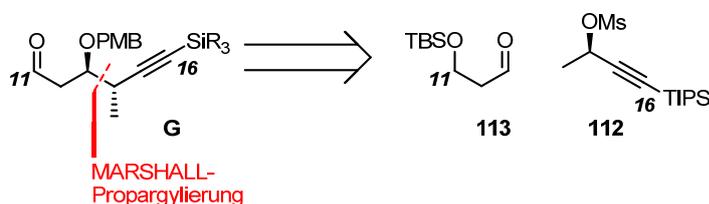
Addition unter kinetischer Kontrolle bei 0 °C konnte das gewünschte Produkt **111** als einziges Diastereomer in 84% Ausbeute und  $\geq 99\%$  *ee* isoliert werden.



**Schema 25** Optimierte Syntheseroute zur Darstellung von Pyran **111**: a) TESCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, quant. oder TESOTf, 2,6-Lutidin, THF, RT, quant.; b) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:Pyridin (5:5:1, v/v/v), -78 °C, 83%; c) **109**, Toluol, 110 °C, 79%; d) CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (4:1, v/v), 84% ( $\geq 99\%$  *ee*).

### 3.6 Synthese von Fragment G

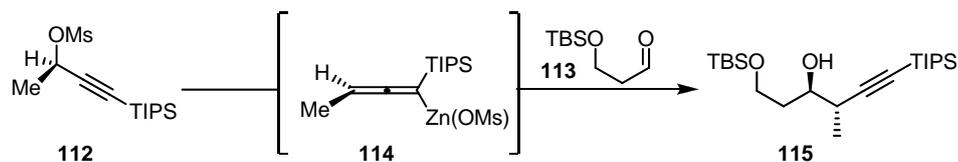
Die Schlüsseltransformation zum Aufbau von Fragment **G** und die damit verbundene Installation der relativen und absoluten Stereochemie an C<sub>13</sub> und C<sub>14</sub> sollte mittels Palladium-katalysierter MARSHALL Propargylierung erfolgen (*Schema 26*).<sup>[91]</sup> Im Anschluss sollten Manipulationen von Schutzgruppen und die Oxidation des primären Alkohols den benötigten Aldehyd liefern.



**Schema 26** Retrosynthetische Analyse von Fragment **G** – MARSHALL Propargylierung.

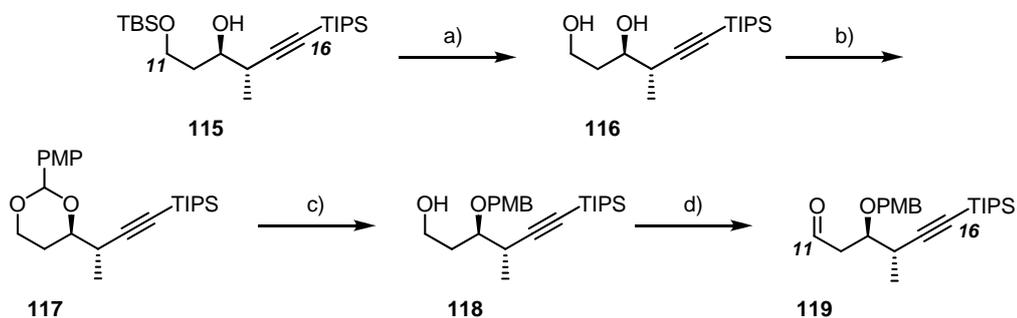
Das Mesylat **112** konnte in einer vierstufigen Synthese gemäß den von MARSHALL beschriebenen Bedingungen hergestellt werden.<sup>[91b]</sup> Die Umsetzung von **112** mit Pd(OAc)<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>Zn und PPh<sub>3</sub> zur intermediären chiralen Allenylzink-Verbindung **114** und deren Reaktion

mit Aldehyd **113**<sup>[37]</sup> lieferte den homopropargylischen Alkohol **115** in sehr guter Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 (*anti:syn*) (*Schema 27*).



**Schema 27** Palladium-katalysierte Propargylierung nach MARSHALL: Et<sub>2</sub>Zn, Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), PPh<sub>3</sub> (5 mol%), **113**, THF, -78 °C, 92% (d.r. ≥ 9:1).

Die Spaltung des *O*-Silylethers in **115**, Umsetzung des gebildeten Diols zum entsprechenden PMP-Acetal **117** und selektive Öffnung ergaben den primären Alkohol **118** in 73% über drei Stufen (*Schema 28*). Die abschließende Oxidation unter Verwendung von DESS-MARTIN Periodinan<sup>[53]</sup> in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat als Puffer führte zum entsprechenden Aldehyd **119** in hoher Ausbeute und schloss die Fragmentsynthese von **G** ab. Die beschriebene Sequenz wurde im Multigramm-Maßstab durchgeführt und bot einen effizienten und zuverlässigen Zugang zu diesem Synthesebaustein.



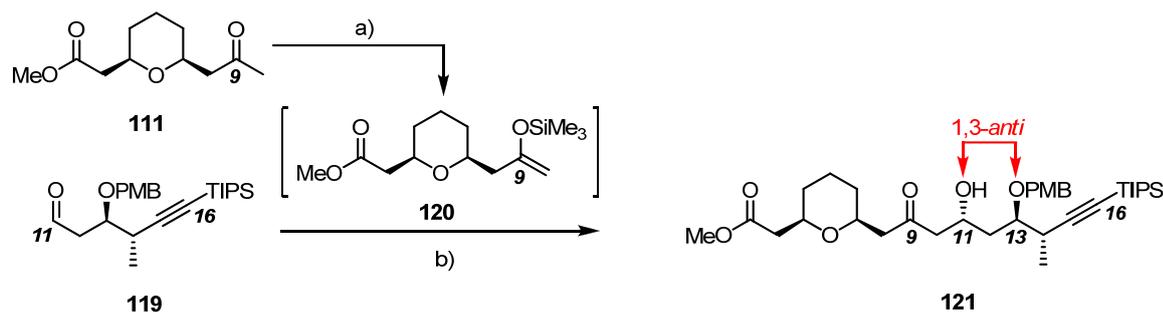
**Schema 28** Abschluss der Synthese von Fragment **G**: a) TBAF, THF, -5 °C, 87%; b) MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH(OMe)<sub>2</sub>, PPTS (kat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -5 °C, 94%; c) Dibal-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -5 °C, 97%; d) DESS-MARTIN Periodinan, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 92%.

### 3.7 Synthese von Fragment D

Die Fragmente **F** und **G** sollten unter Ausnutzung der substratinduzierten Diastereoselektivität in einer modifizierten MUKAIYAMA-Aldolreaktion,<sup>[58][59]</sup> ausgehend von den von FÜRSTNER *et al.*<sup>[39][37]</sup> beschriebenen Bedingungen, verknüpft und so das Stereozentrum an C<sub>11</sub> aufgebaut werden. Im Folgenden sollte die an C<sub>9</sub> erhaltene Ketofunktion in einer diastereoselektiven 1,3-*anti* Reduktion in den gewünschten Alkohol überführt und die Einführung aller Stereozentren in diesem Fragment abgeschlossen werden.

Der Ketoester **111** wurde bei tiefer Temperatur mit Hünig's Base und TMSOTf in den TMS-Enolether **120** überführt, der mit dem Aldehyd **119** in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  zugunsten des 1,3-*anti*-Produkts mit einem Diastereomerenverhältnis von  $\geq 9:1$  ( $^1\text{H NMR}$ ) reagierte (für den stereochemischen Nachweis vgl. *Schema 30*) (*Schema 29*). Die gute Diastereoselektivität lässt sich durch einen 1,3-Effekt<sup>[58][59][92]</sup> erklären. Diese Induktion hat bei der Addition von Silylenolethern in Gegenwart von Lewis-Säuren an Aldehyde mit  $\beta$ -Alkoxysubstituenten einen bedeutenden Einfluss. Elektrostatische<sup>[58]</sup> bzw. chelatisierende<sup>[93]</sup> Wechselwirkungen dieses Substituenten führen zur Übertragung der Stereoinformation unter bevorzugter Bildung des entsprechenden 1,3-*anti*-Produkts.

Nach säulenchromatographischer Abtrennung des 1,3-*syn*-Diastereomers sowie des verwendeten Überschusses an **111**, konnte der  $\beta$ -Ketoalkohol **121** mit einer Ausbeute von 77% isoliert werden. Unter diesen MUKAIYAMA-Bedingungen wurde die Reaktion im Multigramm-Maßstab durchgeführt und lieferte bis zu 4.4 g der Verbindung **121** pro Experiment.

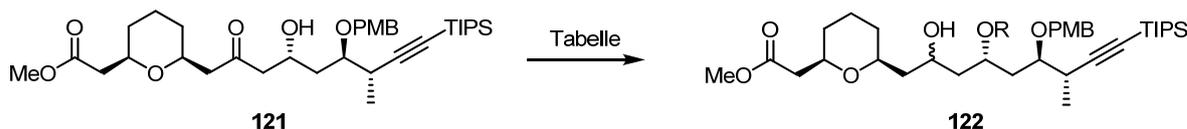


**Schema 29** MUKAIYAMA-Aldolreaktion zwischen **111** und **119**: a) TMSOTf,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 77% über zwei Stufen, (d.r.  $\geq 9:1$ ).

Die Einführung der Hydroxyfunktionalität an  $\text{C}_9$  sollte durch eine substratkontrollierte intramolekulare 1,3-*anti* Reduktion durch Übertragung der Stereoinformation von  $\text{C}_{11}$  auf die Ketofunktion an  $\text{C}_9$  erfolgen. Die von EVANS *et al.* entwickelte und in der organischen Synthese etablierte Methode zur 1,3-*anti*-Reduktion<sup>[94]</sup> von  $\beta$ -Hydroxyketonen unter Verwendung von  $[\text{Me}_4\text{N}][\text{BH}(\text{OAc})_3]$  in Acetonitril und Essigsäure lieferte im Fall von **121** eine Diastereoselektivität von nur 1.6:1 zugunsten des *anti*-Diastereomers (*Eintrag 1, Tabelle 2*). Die Anwendung weiterer Reduktionsmittel (*Einträge 2 - 5, Tabelle 2*) führten entweder zu geringen Diastereoselektivitäten oder komplexen Produktgemischen. Dieses Selektivitätsproblem konnte durch Anwendung der Samarium-katalysierten 1,3-*anti* EVANS-TISHCHENKO-Reduktion<sup>[95]</sup> gelöst werden. Unter Verwendung eines katalytischen Anteils frisch hergestellten  $\text{SmI}_2$ <sup>[96]</sup> sowie einem Überschuss Acetaldehyd konnte das  $\beta$ -Hydroxyketon **121** bei niedriger Temperatur durch

eine intramolekulare 1,3-*anti* Hydridübertragung mit exzellenter Selektivität (d.r.  $\geq$  19:1) und Aubeute (98%) in Maßstäben bis zu 4.3 g in das benötigte  $\beta$ -Hydroxyacetat **122** überführt werden (Eintrag 6, Tabelle 2).

**Tabelle 2** Studien zur 1,3-*anti*-Reduktion von  $\beta$ -Hydroxyketon **121**.

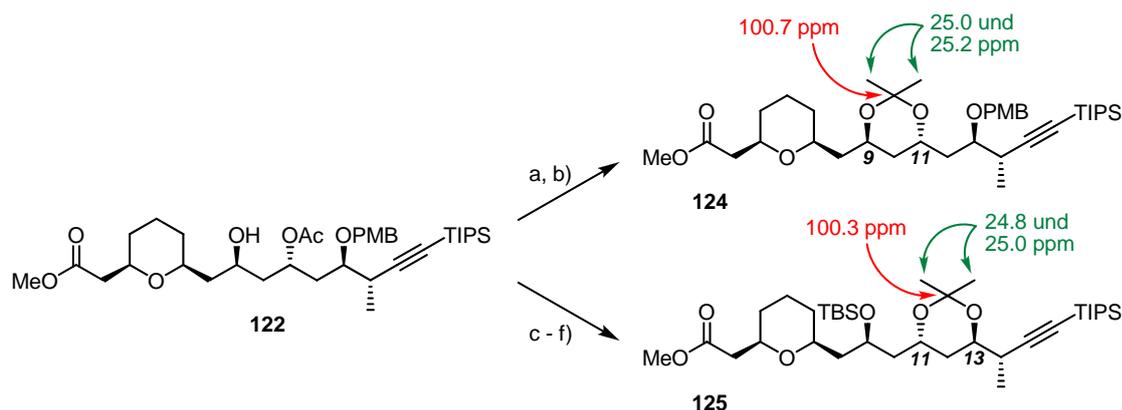


Eintrag	Reagenzien und Bedingungen	d.r. ( <i>anti:syn</i> ) <sup>a)</sup>	Ausbeute	Kommentar
1	Me <sub>4</sub> NBH(OAc) <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> CN/AcOH, -35 °C	1.6:1	86%	R = H
2	NaBH <sub>4</sub> , L-(+)-Weinsäure, THF	-	-	komplexes Gemisch R = H
3	NaBH <sub>4</sub> , D-(-)-Weinsäure, THF	3:1	n.b.	komplexes Gemisch R = H
4	LiI, LiAlH(O <i>t</i> Bu) <sub>3</sub> , Et <sub>2</sub> O	-	-	komplexes Gemisch R = H
5	NaBH <sub>4</sub> , CeCl <sub>3</sub> , MeOH	-	-	komplexes Gemisch R = H
6	SmI <sub>2</sub> , MeCHO, THF, -10 °C	$\geq$ 19:1	98%	R = Ac

<sup>a)</sup> d.r. wurde mittels <sup>1</sup>H NMR Spektroskopie bestimmt, n.b = nicht bestimmt.

Die *anti-anti*-Stereochemie zwischen C<sub>9</sub> und C<sub>11</sub> sowie C<sub>11</sub> und C<sub>13</sub> in **122** wurde durch Darstellung der entsprechenden Acetonide und Anwendung der Methode von RYCHNOVSKI bestätigt.<sup>[97]</sup>

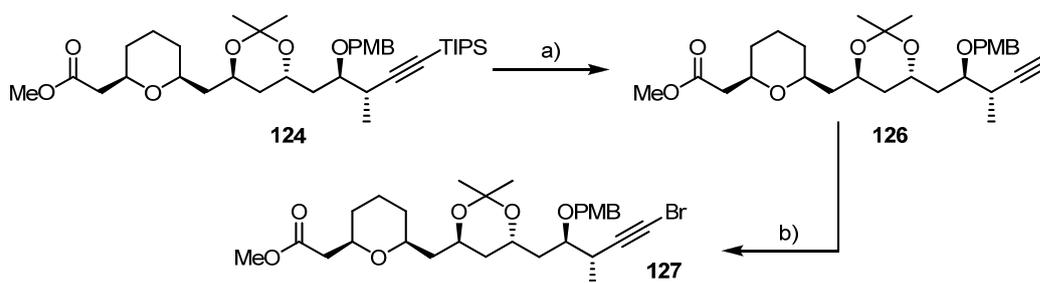
Zur Bestimmung der relativen Beziehung der Stereozentren von C<sub>9</sub> und C<sub>11</sub> wurde das Acetat in **122** gespalten und das gebildete Diol **123** zum Acetonid **124** umgesetzt (Schema 30).<sup>[98]</sup> Das Acetonid des 1,3-Diols an C<sub>11</sub> und C<sub>13</sub> wurde in einer vierstufigen Synthesesequenz erhalten.<sup>[81]</sup> Die Silylierung von **122**, gefolgt von der PMB-Entschützung und Methanolyse des Acetats lieferten ein Diol, das durch Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in das Acetonid **125** überführt wurde.



**Schema 30** Derivatisierung von **122** zur Bestimmung der relativen und absoluten Stereochemie an C<sub>9</sub> und C<sub>11</sub>: a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, quant.; b) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS (kat.), Aceton, RT, 90%; c) TBSOTf, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 88%; d) DDQ, pH 7-Puffer:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:10, v/v), 0 °C, 86%; e) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 87%; f) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS (kat.), Aceton, RT, 94%.

Die charakteristischen chemischen Verschiebungen der <sup>13</sup>C NMR-Signale der quartären Kohlenstoffe und Methylgruppen der Acetonide in den Verbindungen **124** und **125** belegen eine *anti*-Konfiguration der 1,3-Diole zwischen C<sub>9</sub> und C<sub>11</sub> sowie C<sub>11</sub> und C<sub>13</sub>.<sup>[97]</sup> Zu einem späteren Zeitpunkt dieses Projekts konnte die Stereochemie anhand unterschiedlicher Kristallstrukturen bestätigt werden (vgl. Kapitel 3.9.3 und 3.9.4).

Die Spaltung der C-Silylbindung in **124** unter Freisetzung des terminalen Alkins **126** und darauf folgende Bromierung schloss die Synthese von Fragment **D** ab (*Schema 31*).

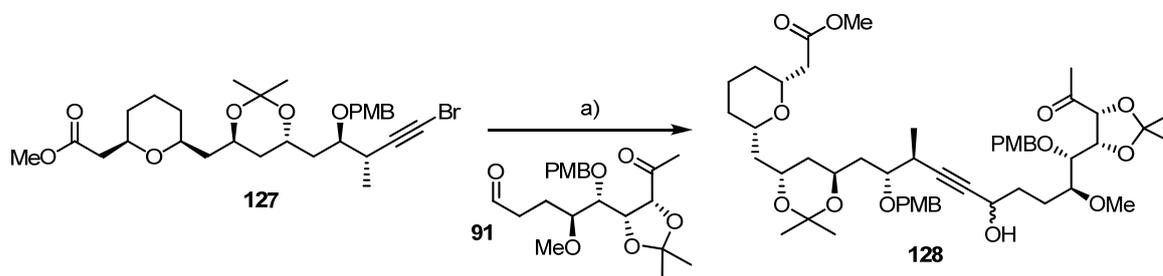


**Schema 31** Abschluss der Synthese von Fragment **D**: a) TBAF, THF, 0 °C, 95%; b) NBS, AgNO<sub>3</sub>, Aceton, RT, 89%.

### 3.8 Synthese von Fragment C

#### 3.8.1 NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion

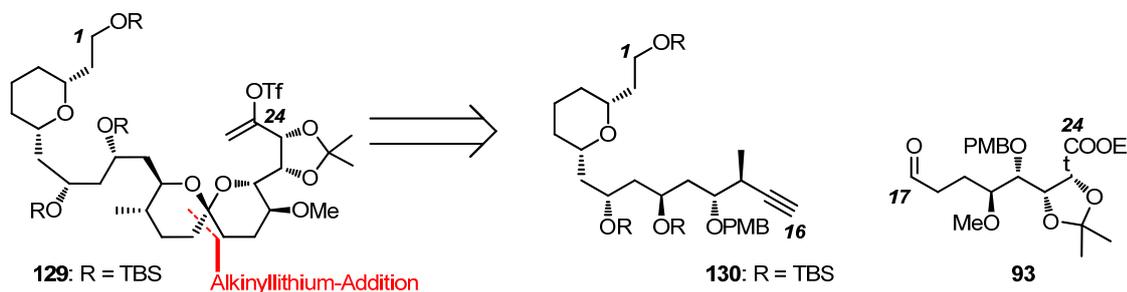
Nach erfolgreichem Abschluss der Synthesen des Bromids **127** und des Aldehyds **91** sollte die NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion zur Kupplung der Fragmente untersucht werden.<sup>[57]</sup> Neben neueren katalytischen Prozessen sollte diese gegenüber Aldehyden chemoselektive Additions-Reaktion zunächst durch den Einsatz von überstöchiometrischen Anteilen Chrom(II)-Salzen, in Gegenwart oder Abwesenheit katalytischer Mengen Nickel(II)chlorid, durch *in situ* Bildung des nukleophilen Chrom(III)-Organyls realisiert werden. Da die genaue Zugabe von katalytischen Mengen NiCl<sub>2</sub> (1 mol%) bei kleinen Reaktionsmaßstäben nicht realisierbar war und höhere Anteile NiCl<sub>2</sub> in der Regel zu Debromierungen des Startmaterials führen, konnten die besten Resultate in Abwesenheit von NiCl<sub>2</sub> erzielt werden. Die Umsetzung von 1.5 Äquivalenten Bromid **127** mit 1 Äquivalent **91** und 3 Äquivalenten CrCl<sub>2</sub>•1.4 THF-Komplex lieferte ein Gemisch der propargylischen Alkohole **128** in einer maximalen Ausbeute von lediglich 35% (Schema 32).<sup>[81]</sup>



**Schema 32** Studien zur NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Kupplung von **91** und **127**: a) CrCl<sub>2</sub>•1.4 THF, **91**, DMF, RT, 35% (d.r. ≈ 1:1).

Die niedrige Ausbeute mit dem damit verbundenen geringen Materialdurchsatz in dieser Reaktion veranlasste uns, mögliche Alternativen für eine effiziente Fragmentkupplung zu untersuchen.

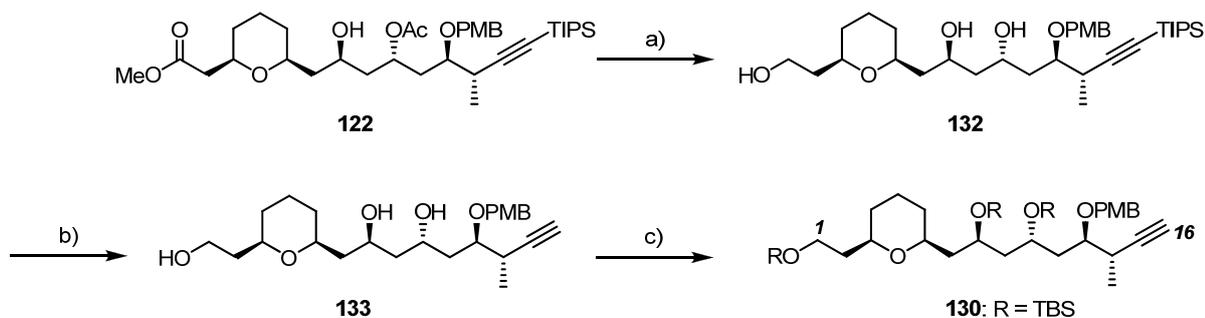
### 3.8.2 Alternative Kupplungsstrategie zur Darstellung des C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments



**Schema 33** Aufbau des C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments durch Alkynyllithium-Addition.

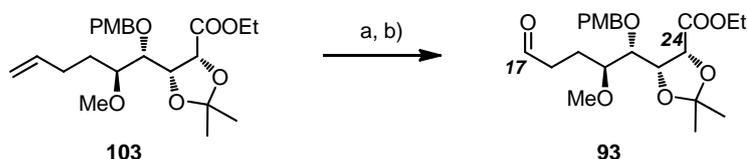
Die neue retrosynthetische Analyse der südlichen Hemisphäre von Spirastrellolide F sah für die Fragmentverknüpfung eine chemoselektive Addition der Lithiumalkinyl-Spezies von **130** an den Aldehyd **93** vor (*Schema 33*). Zur Realisierung dieser Synthesestrategie mussten geringe Fragmentänderungen vorgenommen werden. Demnach wurde der Methylester an C<sub>1</sub> in **130** zur Verhinderung von Autoaddition bzw. Retro-MICHAEL-Additionen während der Deprotonierung reduziert und die Ketofunktion an C<sub>24</sub> in **91** durch eine weniger reaktive Esterfunktionalität substituiert. Die Fragmente **130** und **93** sollten durch Derivatisierungen bereits bekannter Verbindungen erhalten werden (vgl. Kapitel 3.4.3 und 3.7).

Die simultane Reduktion beider Ester in **122** mit Dibal-H lieferte das Triol **132** in sehr guter Ausbeute (*Schema 34*). Die Spaltung der C-Silylgruppe unter Freisetzung des terminalen Alkins **133** und Persilylierung der Alkoholfunktionen ergab das C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Fragment **130** in Gramm-Maßstäben.<sup>[99]</sup>



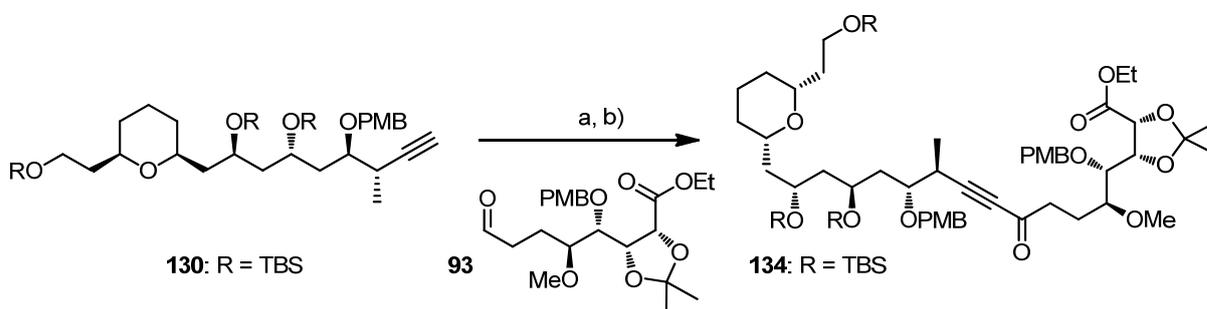
**Schema 34** Synthese von Alkin **130**: a) Dibal-H, Toluol, -78 °C → 0 °C, 99%; b) TBAF, THF, 0 °C → RT, 95%; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, quant.

Zur Darstellung des neuen C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments wurde der bereits bekannte Ester **103** dihydroxyliert und anschließend mit Pb(OAc)<sub>4</sub> zum Aldehyd **93** gespalten (*Schema 35*).



**Schema 35** Synthese des C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments: a) OsO<sub>4</sub> (kat.), NMO, Aceton, RT, quant.; b) Pb(OAc)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 86%.

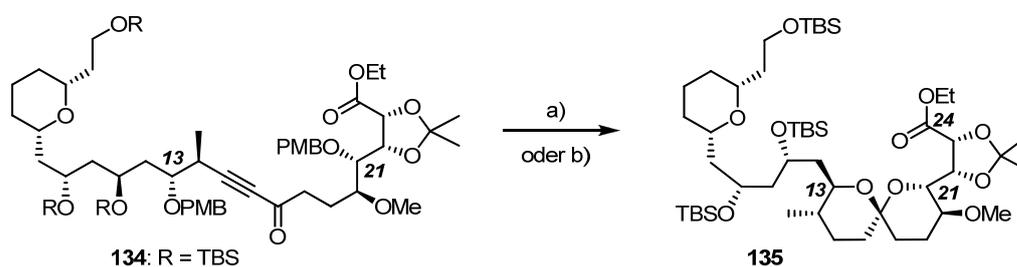
Die Umsetzung des terminalen Alkins **130** mit *n*BuLi bei -78 °C, kurzzeitiges Erwärmen auf -50 °C zur vollständigen Bildung des intermediären Lithiumacetylids, und Zugabe von **93** bei -78 °C führte durch chemoselektive Addition an den Aldehyd zur Bildung der diastereomeren propargylischen Alkohole (*Schema 36*). Diese wurden mit DESS-MARTIN Periodinan<sup>[53]</sup> zum propargylischen Keton **134** in nahezu quantitativer Ausbeute oxidiert.



**Schema 36** Fragmentkupplung und Synthese von **134**: a) 1. **130**, *n*BuLi, THF, -78 °C → -50 °C; 2. **93**, -78 °C, 81%; b) DESS-MARTIN Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 99%.

Die vollständige Hydrierung des Alkins lieferte den Spirocyclisierungs-Vorläufer, der direkt unter gepufferten Bedingungen mit DDQ umgesetzt wurde und nach oxidativer Spaltung der PMB-Ether den 6,6-Spirocyclus **135** in 80% über zwei Stufen als ein einziges Diastereomer ergab (*Schema 37*). Die Abtrennung der aus DDQ gebildeten Nebenprodukte im zweiten Schritt der beschriebenen Sequenz erwies sich als schwierig und nicht praktikabel. Neben der vollständigen Reduktion des Alkins durch Verwendung von Pd/C in einer Wasserstoffatmosphäre konnten durch die spektroskopische Analyse des Rohprodukts geringe Anteile einer *mono*-PMB-entschützten Verbindung identifiziert werden, die als Gemisch im

Gleichgewicht zwischen Hydroxyketon und Hemiketal vorlag.<sup>[61]</sup> Diese Erkenntnisse zur reduktiven Spaltung der PMB-Ether bildeten den Ausgangspunkt zur Entwicklung der folgenden Synthesesequenz: Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnte das propargyliche Keton **134** unter Verwendung von Pd(OH)<sub>2</sub> in einer Wasserstoffmosphäre (1 atm) in EtOAc in einem Eintopf-Verfahren durch vollständige Reduktion des Alkins, Spaltung der PMB-Ether an O<sub>13</sub> und O<sub>21</sub> sowie diastereoselektiver Spirocyclisierung in das gewünschte 6,6-Spiroketal **135** überführt werden. Diese Reaktionssequenz erwies sich als gut reproduzierbar und konnte im 2.3 g Maßstab durchgeführt werden.

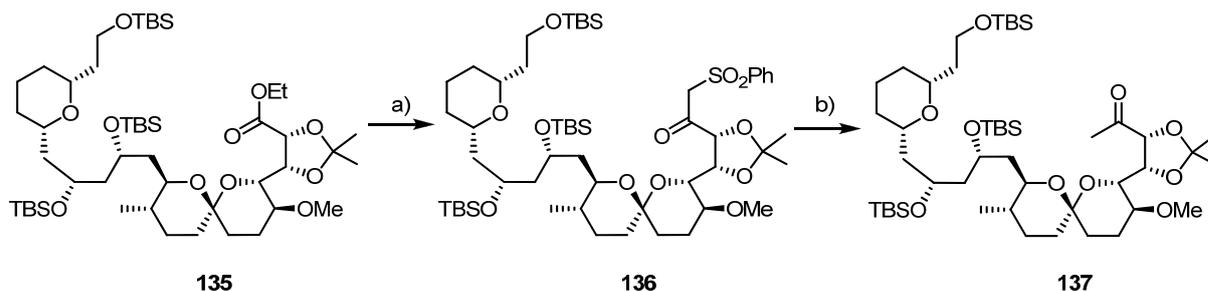


**Schema 37** Aufbau des 6,6-Spirocyclus **135** in einer Zweistufensequenz oder im Eintopf-Verfahren: a) 1. Pd/C (20 Gew.-%), H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, RT; 2. DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:pH 7-Puffer (10:1, v/v), 0 °C, 80% über zwei Stufen; b) Pd(OH)<sub>2</sub> (25 Gew.-%), H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, 80%.

Zur Überführung des Esters an C<sub>24</sub> in das entsprechende Methylketon wurde zunächst eine vierstufige Reaktionsfolge aus 1) Reduktion, 2) Oxidation, 3) Methylmagnesiumbromid-Addition und 4) Oxidation in 25% Ausbeute realisiert. Versuche den Aldehyd durch partielle Reduktion des Esters zu erhalten, blieben erfolglos.

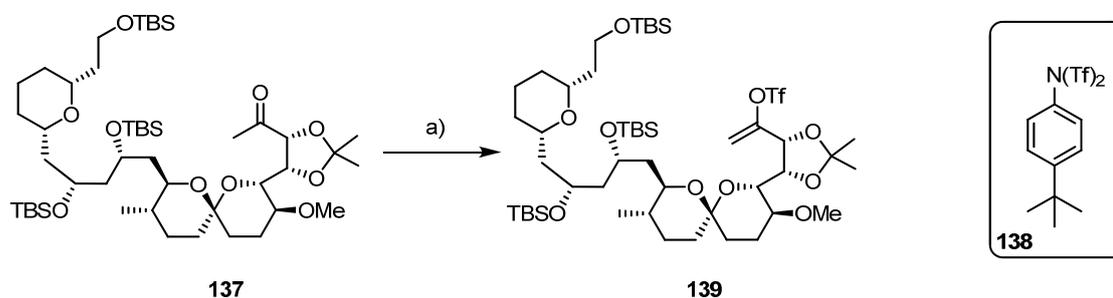
Allerdings konnte die Ketonbildung auch in einer Zweistufensequenz realisiert werden, was hinsichtlich Ausbeute und Stufenanzahl deutlich effizienter ist. Hierzu wurde der Ester **135** durch Addition des Lithiumanions von Phenylmethylsulfon in sehr guter Ausbeute in das entsprechende β-Phenylsulfon **136** überführt (*Schema 38*). Die radikalische Desulfonylierung mit Na/Hg, SmI<sub>2</sub>, Ra-Ni (W2) oder Ra-Ni (W4) führte zur Zersetzung des Substrats oder der Isolierung des Produkts in geringen Ausbeuten.<sup>[86]</sup>

Hingegen lieferte die Umsetzung des Sulfons **136** mit AIBN und *n*Bu<sub>3</sub>SnH in siedendem Toluol das Methylketon **137** in 80% Ausbeute. Die Reaktion bei Verwendung von AICN verlief analog, allerdings konnte das entstehende Cyclohexylnitril nicht vollständig abgetrennt werden.



**Schema 38** Darstellung des Methylketons **137**: a)  $\text{PhSO}_2\text{Me}$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 90%; b) AIBN,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , Toluol,  $110^\circ\text{C}$ , 80%.

Entsprechend den Modellstudien (vgl. Kapitel 3.2) sollte ein Enoltriflat den elektrophilen Kupplungspartner in der geplanten SUZUKI-MIYAJI-Kreuzkupplung stellen. Dessen Synthese unter Verwendung von HENDRICKSON-McMURRY-Reagenz<sup>[63][64]</sup> **72** oder COMINS-Reagenz<sup>[100]</sup> in Kombination mit verschiedenen Basen (LiHMDS, NaHMDS) verlief trotz Bildung des gewünschten Produkts nicht zufriedenstellend. Die Reinheit des Produkts war nicht ausreichend, da Startmaterial, Produkt sowie Reste der eingesetzten Reagenzien annähernd identische  $R_f$ -Werte aufweisen und eine säulenchromatographische Trennung unmöglich machten. Die Anwendung der Methode von STANG<sup>[101]</sup> unter Enolisierung des Ketons mit 2,6-Lutidin oder LiHMDS und Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid führte zu keiner Produktbildung. Optimale Ergebnisse wurden erst erzielt, als das Methylketon **137** mit KHMDS bei  $-78^\circ\text{C}$  deprotoniert und das kinetische Enolat mit  $t\text{BuPhN}(\text{Tf})_2$ <sup>[102]</sup> **138** abgefangen wurde (*Schema 39*). Das als Nebenprodukt anfallende Sulfonamid ließ sich durch basische Extraktion entfernen, wobei der verwendete Reagenzüberschuss säulenchromatographisch abgetrennt werden konnte.

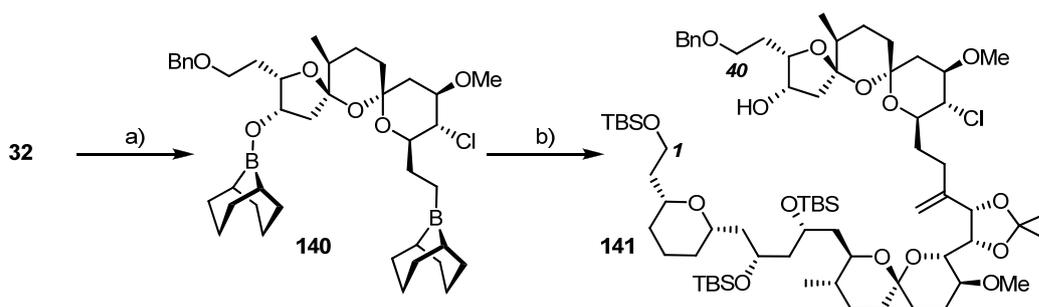


**Schema 39** Synthese von Enoltriflat **139**: a) KHMDS, THF, dann  $N$ -(4-*tert*-Butylphenyl)-*bis*(trifluormethansulfonimid) **138**,  $-78^\circ\text{C}$ , 95%.

### 3.9 Synthese des Makrolaktons von Spirastrellolide F Methyl ester

#### 3.9.1 Fragmentkupplung – erste Strategie

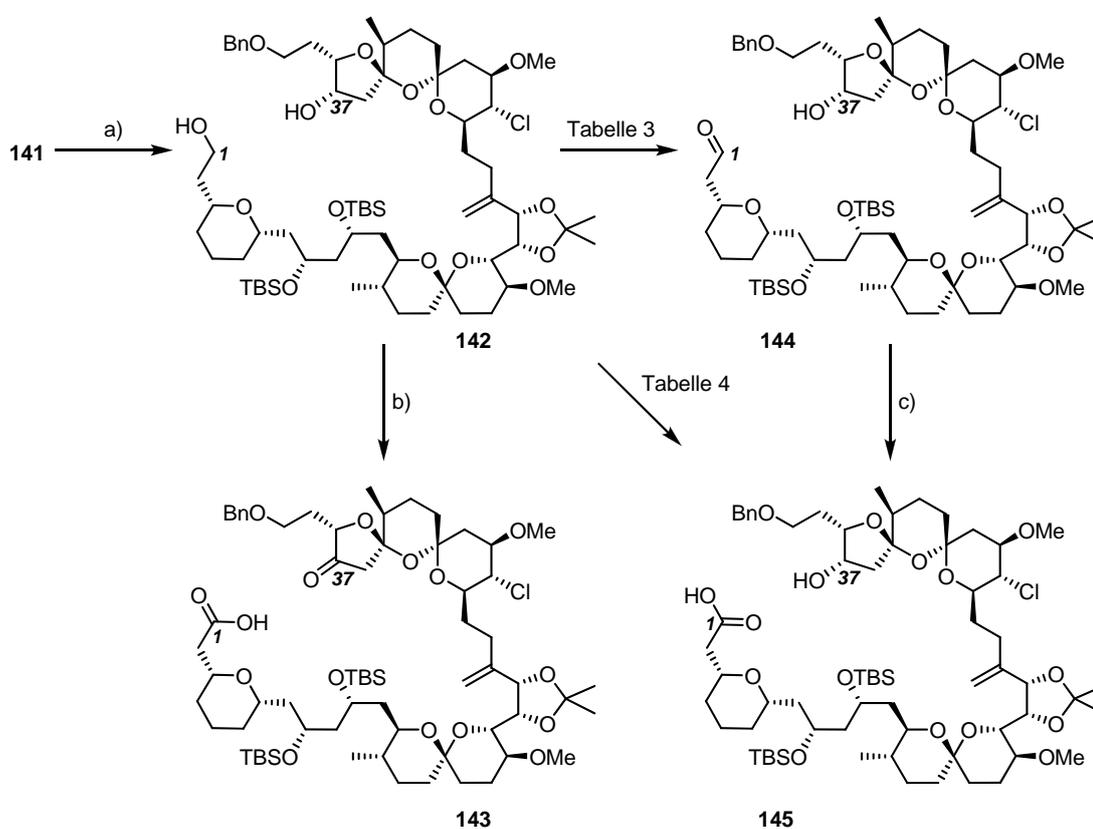
Nach Vorliegen beider Kupplungspartner sollte die entscheidende SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung untersucht werden. Das ungeschützte Alken **32** wurde zunächst mit 1.2 Äquivalenten 9-BBN-Dimer innerhalb von 5 h bei Raumtemperatur hydroboriert. Im Anschluss wurde das intermediär gebildete Alkylboran **140** unter den in den Modellstudien (vgl. Kapitel 3.2) optimierten Reaktionsbedingungen mit 1 M wässriger Natriumhydroxid-Lösung versetzt und mit dem Enoltriflat **139** in der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach oxidativer Aufarbeitung mit basischem Wasserstoffperoxid zur Spaltung des Borsäureesters an C<sub>37</sub> und Abtrennung weiterer Bor-Nebenprodukte konnte das lineare C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> Kohlenstoffgrundgerüst **141** von Spirastrellolide F in guter Ausbeute isoliert werden.



**Schema 40** SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung zum Aufbau des linearen C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> Kohlenstoffgrundgerüsts von Spirastrellolide F Methyl Ester (**23**): a) 9-BBN, THF, RT; b) 1. aq. NaOH (1 M); 2. **139**, [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] (20 mol%), Ph<sub>3</sub>As (20 mol%), THF, 74%.

In Hinsicht auf die geplante Makrolaktonisierung der entsprechenden *seco*-Säure wurde der *O*-Silylether an C<sub>1</sub> durch Umsetzung mit durch Pyridin gepufferter HF•Pyridin-Lösung in THF bei -15 °C selektiv gespalten. Der primäre Alkohol **142** wurde so in guter Ausbeute (73%) zusammen mit 14% unreaktiertem Startmaterial isoliert (*Schema 41*). Ein erster Versuch zur selektiven Oxidation des primären Alkohols **142** in einem System aus TEMPO und BAIB in pH 7 gepuffertem Reaktionsmedium bei 0 °C lieferte nach anschließender LINDGREN-PINNICK-Oxidation<sup>[103]</sup> die Ketosäure **143**. Die Verwendung von DESS-MARTIN Periodinan<sup>[53]</sup> mit Natriumhydrogencarbonat als Puffer ergab ein ~ 1:1 Gemisch des gewünschten Produkts **144** und des entsprechenden Ketoaldehyds. Die Evaluierung weiterer Oxidationsmethoden führte entweder zu keiner Reaktion, Überoxidation des sekundären Alkohols an C<sub>37</sub> oder Zersetzung

des Substrats (Tabelle 3). Nach intensiver Optimierung lieferte die Oxidation des primären Alkohols **142** mit TEMPO/ NCS<sup>[104]</sup> die besten Ergebnisse, mit Ausbeuten an Aldehyd **144** von bis zu 60%. Die spezielle Reaktionsführung mit mehrfacher Zugabe der Reagenzien über den Reaktionszeitraum erwies sich jedoch als nicht praktikabel und die erlangten Ausbeuten als schlecht reproduzierbar. Die folgende Oxidation unter den Bedingungen von LINDGREN und PINNICK<sup>[103]</sup> lieferte die *seco*-Säure **145** in 91% Ausbeute. Versuche zur selektiven Oxidation des primären Alkohols unter direkter Darstellung der *seco*-Säure **145** blieben erfolglos (Tabelle 4).



**Schema 41** Studien zur Synthese der *seco*-Säure **145**: a) HF•Pyridin, THF, Pyridin, -15 °C, 73% (87% brsm); b) 1. TEMPO, BAIB, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:pH 7-Puffer (5:1, v/v), 0 °C; 2. NaOCl<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, *t*BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v/v), 2-Methyl-2-buten, 79% über zwei Stufen; c) NaOCl<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, *t*BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v/v), 2-Methyl-2-buten, 91%.

**Tabelle 3** Studien zur selektiven Oxidation des primären Alkohols **142** und Darstellung des *seco*-Aldehyds **144**.

Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Ergebnis
1 <sup>[105]</sup>	RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Toluol	RT	keine Reaktion
2 <sup>[106]</sup>	TEMPO, TCCA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C → RT	Zersetzung
3 <sup>[106]</sup>	TEMPO, TCCA, NaHCO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	Zersetzung
4 <sup>[107]</sup>	FETIZON Reagenz (AgCO <sub>3</sub> /Celite <sup>®</sup> )	Toluol	80 °C → 130 °C	keine Reaktion
5 <sup>[104]</sup>	TEMPO, NCS, TBAC (0.1 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : aq. NaHCO <sub>3</sub> : aq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2:1:1)	0 °C	60% Ausbeute

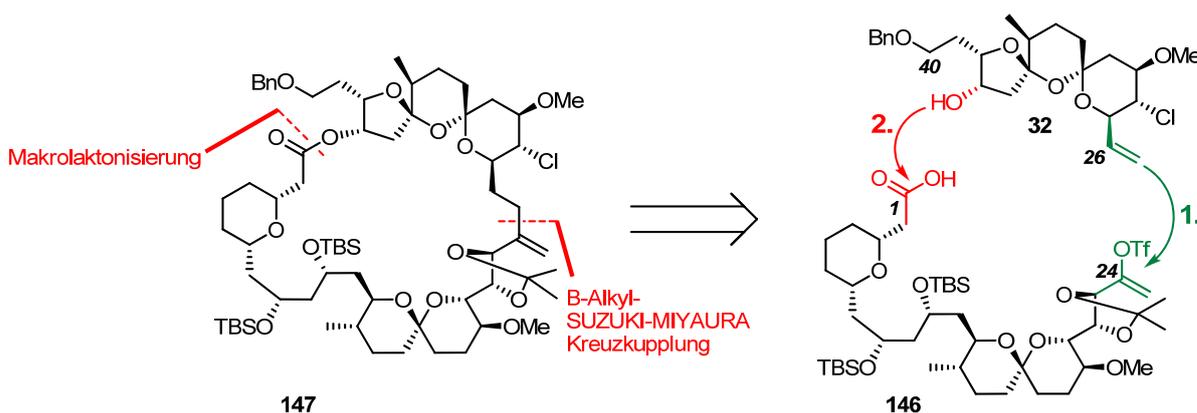
**Tabelle 4** Studien zur selektiven Oxidation des primären Alkohols **142** und direkter Synthese der *seco*-Säure **145**.

Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Ergebnis
1 <sup>[108]</sup>	TEMPO, KBr, NaOCl	THF:aq. NaHCO <sub>3</sub> (1:1)	0 °C	47% Ketocarbonsäure ( <b>143</b> )
2 <sup>[109]</sup>	TEMPO, NaOCl (kat.), NaOCl <sub>2</sub> , 2-Methyl-2-buten	CH <sub>3</sub> CN:pH 7-Puffer (1:0.75)	35 °C	keine Reaktion
3 <sup>[110]</sup>	TEMPO, NaOCl, KBr, TBAC, NaCl, NaHCO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :aq. NaHCO <sub>3</sub> (1.8:1)	0 °C	komplexes Gemisch
4 <sup>[111]</sup>	PtO <sub>2</sub> <sup>a)</sup> , NaHCO <sub>3</sub> , O <sub>2</sub> (1 atm)	H <sub>2</sub> O:Aceton: <i>i</i> PrOH (6:6:1)	50 °C	44% (resoliertes Startmaterial)

a) PtO<sub>2</sub> in H<sub>2</sub>O zunächst im Autoklav (5 bar H<sub>2</sub>) reduziert.

### 3.9.2 Fragmentkupplung – zweite Strategie

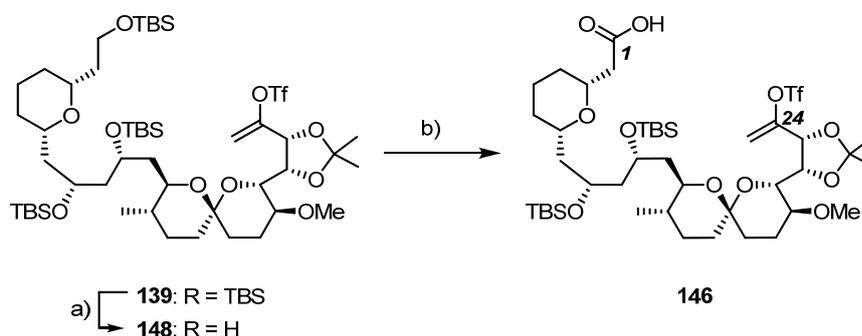
Um die Manipulation von funktionellen Gruppen nach der Kreuzkupplung zu vermeiden (*Schema 42*), sollte der Makrocyclus **147** in einer Zweistufensequenz aufgebaut werden, und die Synthese hierdurch an Konvergenz gewinnen. Die Oxidation des primären Alkohols an C<sub>1</sub> und weitere Umsetzung zur Carbonsäure führten retrosynthetisch zum bifunktionalen Fragment (Carbonsäure, Enoltriflat) **146**.



**Schema 42** Retrosynetische Analyse – Aufbau des Makrolaktons in zwei Stufen

In diesem Kontext war nicht gesichert, ob die Enoltriflat-Funktionalität an C<sub>24</sub> die für die Synthese der Carbonsäure gewählten Bedingungen toleriert. Ebenso war es fraglich, ob eine ausreichende Substratstabilität (mögliche Protonierung des Enoltriflats durch die Carbonsäure) gewährleistet ist, um die Isolierung von **146** in guten Ausbeuten zuzulassen.

Die Spaltung des primären *O*-Silylethers in **139** unter den zuvor beschriebenen Bedingungen in gepufferter HF•Pyridin-Lösung bei -10 °C lieferte den primären Alkohol **148** in 75% Ausbeute zusammen mit 10% an reisolierendem Startmaterial (*Schema 43*). Oxidation mit DESS-MARTIN Periodinan<sup>[53]</sup> ergab den gewünschten Aldehyd, der umgehend unter LINDGREN-PINNICK<sup>[103]</sup> Bedingungen in hoher Ausbeute über zwei Stufen in die entsprechende Carbonsäure **146** überführt werden konnte. Die Verbindung **146** erwies sich als stabil; es konnten keine Anzeichen von Zersetzung bei zeitnaher weiterer Verwendung festgestellt werden.



**Schema 43** Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments **146**: a) HF•Pyridin, THF, Pyridin, -10 °C, 75% (85% brsm); b) 1. DESS-MARTIN Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT; 2. NaOCl<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, *t*BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v/v), 2-Methyl-2-buten, 95% über zwei Stufen.

Die Zusammenführung der Fragmente verlief über die Bildung des Alkylborans **140** und anschließende Kupplung des Natrium-Borats mit dem Enoltriflat **146**. Unter den beschriebenen und optimierten Bedingungen für die Palladium-katalysierte SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung wurde die *seco*-Säure **145** in 75% Ausbeute erhalten (*Schema 44*).

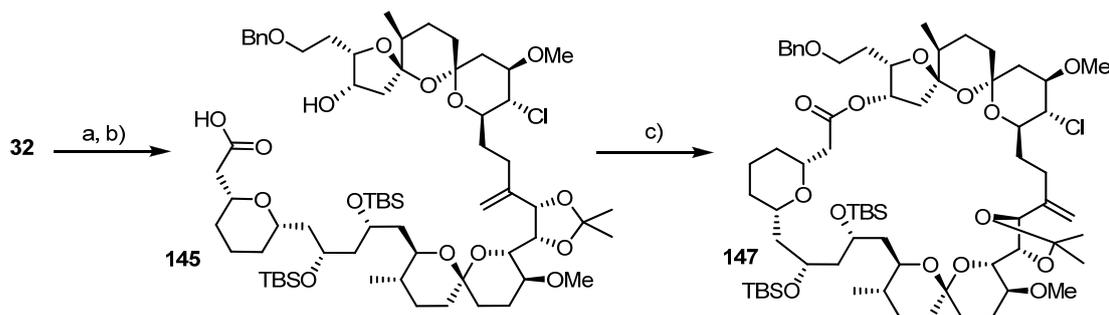
Im folgenden Schritt sollte die Cyclisierung der *seco*-Säure **145** den Aufbau des Makrolaktons von Spirastrellolide F abschließen. Die Makrolaktonisierung unter YAMAGUCHI-Bedingungen<sup>[46][112]</sup> führte in diesem Fall erst bei 45 °C zur Bildung eines Gemisches aus gewünschtem Produkt und einer bisher nicht identifizierten Nebenkomponente<sup>[113]</sup> im Verhältnis 2:1. Nach chromatographischer Reinigung konnte der Makrocyclus **147** in niedrigen Ausbeuten von 30 – 45% erhalten werden. Die Optimierung dieser Makrolaktonisierung unter Anwendung der Bedingungen nach SHIINA<sup>[114]</sup> sowie COREY-NICOLAOU<sup>[115]</sup> und der Einsatz von etablierten Kupplungsreagenzien (EDC•HCl, PyBOP) blieben erfolglos. Durch Erhöhung der Temperatur auf 80 °C unter den anfänglich getesteten Bedingungen nach YAMAGUCHI<sup>[46]</sup> konnte das Verhältnis zwischen Produkt und Nebenprodukt auf 4:1 angehoben und die Gesamtausbeute des gewünschten Produkts auf 50 – 60% gesteigert werden. Nach weiterer Optimierung wurde die *seco*-Säure **145** zunächst in das gemischte Anhydrid überführt und dieses anschließend mittels Spritzenpumpe in eine Lösung von DMAP in *siedendem* Toluol getropft. Mit Hilfe dieser robusten Synthesestrategie wurde ausschließlich das Makrolakton **147** in hohen Ausbeuten erhalten (*Schema 44*).

**Tabelle 5** Ausbeute der YAMAGUCHI-Makrolaktonisierung von **145** in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur.

Eintrag	Temperatur	Produkt:Nebenprodukt <sup>a)</sup>	Ausbeute
1	45 °C	2:1	30 – 40%
2	80 °C	4:1	50 – 60%
3	110 °C	100:0	80%

Allgemeine Reaktionsbedingungen: 1. **145**, YAMAGUCHI-Reagenz, Et<sub>3</sub>N, Toluol, RT; 2. DMAP, gemischtes Anhydrid (0.5 mM in Toluol), Temperatur siehe Tabelle.

a) Das Verhältnis zwischen dem gewünschten Produkt **147** und dem unbekanntem Nebenprodukt<sup>[113]</sup> wurde mittels <sup>1</sup>H NMR aus dem Rohprodukt ermittelt.



**Schema 44** Aufbau des Makrolaktons **147**: a) 9-BBN, THF, RT; b) 1. aq. NaOH (1 M); 2. **146**, [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] (20 mol%), Ph<sub>3</sub>As (20 mol%), THF, RT 75%; c) 1. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et<sub>3</sub>N, Toluol, RT; 2. DMAP, Toluol, 110 °C, 80%.

Ein möglicher Erklärungsansatz für die drastischen Reaktionsbedingungen könnte darin liegen, dass die Isopropyliden-Einheit zu einer energetisch ungünstigen Konformation zur Ringbildung führt. Des Weiteren könnte die hohe Temperatur zur Cyclisierung aufgrund einer *transannularen* Ringspannung im gebildeten Makrocyclus erforderlich sein (vgl. Kapitel 3.1.1). Aus einer Lösung von **147** in Hexan und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> konnten Einkristalle erhalten werden (*Abbildung 9*). Die Kristallstrukturanalyse bewies die Konstitution des Makrolaktons sowie der Ringsysteme A – F und bestätigte die *absolute*<sup>[116]</sup> Stereochemie der zu diesem Zeitpunkt der Synthese aufgebauten 19 Chiralitätszentren. Darüber hinaus wird anhand der Struktur ersichtlich, dass die induzierte *synclinale* Konformation des Diols an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub> im Isopropylidenactal einen starken Einfluss auf die Orientierung der benachbarten *exocyclischen* Doppelbindung im Makrocyclus hat. Die *Si*-Seite der Doppelbindung wird effektiv durch das sterisch anspruchsvolle 6,6-Spiroketal abgeschirmt, während die *Re*-Seite frei zugänglich scheint. Daher sollte die Hydrierung zur selektiven Bildung der gewünschten Stereochemie an C<sub>24</sub> führen.

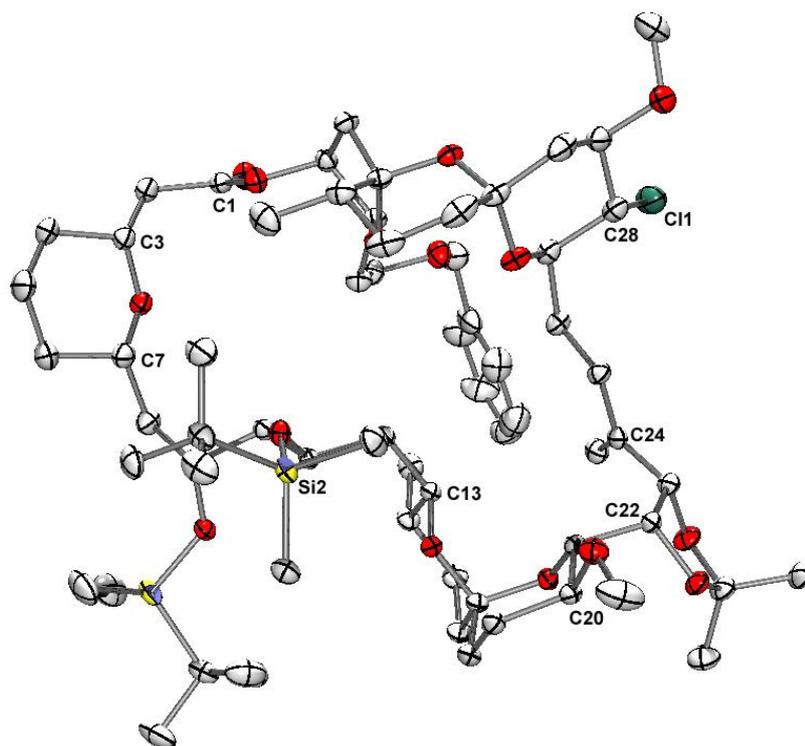
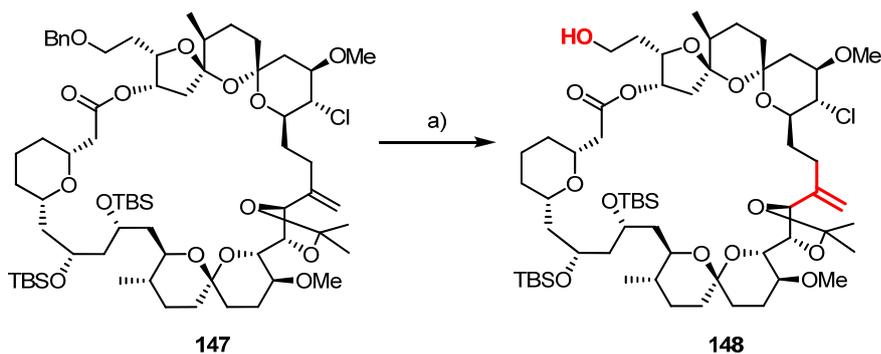


Abbildung 9 ORTEP-Diagramm des Makrolaktons **147**.

### 3.9.3 Diastereoselektive Reduktion der exocyclischen Doppelbindung an C<sub>24</sub>

Die Reduktion der exocyclischen Doppelbindung in **147** blieb in einer Vielzahl von Testversuchen (massenspektrometrische Analyse) zunächst erfolglos. Sie führte bei der Verwendung unterschiedlichster Hydrierkatalysatoren (Pd(OH)<sub>2</sub>, CRABTREE'S-Katalysator<sup>[117]</sup>, WILKINSON'S Katalysator<sup>[65]</sup>, Rh/C, Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Ir<sup>0</sup>, PtO<sub>2</sub>) bei Wasserstoffdrücken bis 50 bar entweder zu keinem Umsatz, zur Abspaltung von Schutzgruppen oder zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials. Der Einsatz alternativer Reduktionsmittel (KO<sub>2</sub>C-N=N-CO<sub>2</sub>K,<sup>[118]</sup> NBSH<sup>[119]</sup> und Cy<sub>2</sub>BH/HOAc) blieb ebenfalls erfolglos.

Im Fall von Pd(OH)<sub>2</sub> konnte der Benzylether selektiv und in guten Ausbeuten gespalten werden, während die Doppelbindung unberührt blieb (*Schema 45*).



**Schema 45** Selektive reduktive Spaltung des Benzylethers in Gegenwart der exocyclischen Doppelbindung an C<sub>24</sub>:  
 a) Pd(OH)<sub>2</sub> (30 Gew.-%), H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, RT, 87%.

Versuche zur Reduktion der exocyclischen Doppelbindung in **148** blieben bei der Verwendung von CRABTREE'S- oder WILKINSON'S-Katalysator bei Drücken bis 20 bar, trotz der Möglichkeit einer durch den freien primären Alkohol dirigierten Reduktion, erfolglos.<sup>[120]</sup>

Während die Kristallstrukturen von **147** und **148** eine direkte Voraussage über den selektiven Angriff der aktiven Spezies von der *Re*-Seite während der Reduktion zuließen, konnte eine Erklärung für die bisherigen Fehlversuche erst nach intensiver Analyse gefunden werden (*Abbildung 10*). Als Ursache wurde ein sehr enger *transannularer* Kontakt der Doppelbindung zum BC-Ringsystem, insbesondere zu H<sub>13</sub> ausgemacht, das direkt über der Doppelbindung steht. Der Abstand von H<sub>13</sub> zum Zentrum der C-C-Doppelbindung beträgt nur 2.794 Å. Der Abstand von C<sub>13</sub> zu C<sub>58</sub> ist bei einem Winkel von 158° (C<sub>13</sub>-H<sub>13</sub>-C<sub>58</sub>) äußerst kurz. In der „Cambridge Crystallographic Data Centre“ (Stand: September 2009) ist kein vergleichbares Strukturelement mit einem kürzeren intramolekularen C-C-Abstand bei vergleichbar großem C-H-Winkel bekannt. Des Weiteren beträgt die berechnete C<sub>13</sub>-H<sub>13</sub>-Bindungslänge nur 1.001 Å.<sup>[121]</sup> Die Spannung des Makrocyclus und die Starrheit der Spiroketal-Einheiten lassen nur minimale konformationelle Änderungen zu. Deshalb ist für die durch Reduktion der Doppelbindung unter Geometrieänderung an C<sub>24</sub> (Rehybridisierung auf sp<sup>3</sup>) entstehende Methylgruppe kaum Platz.

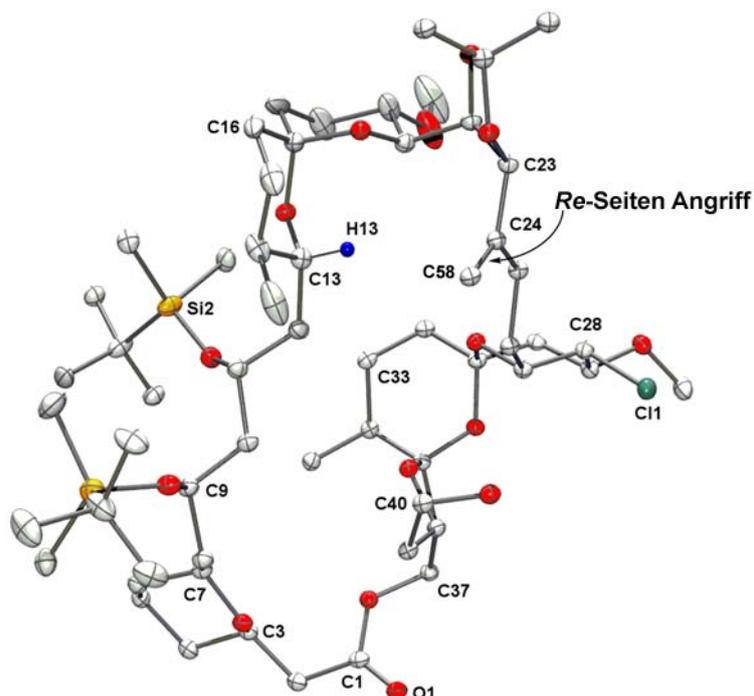
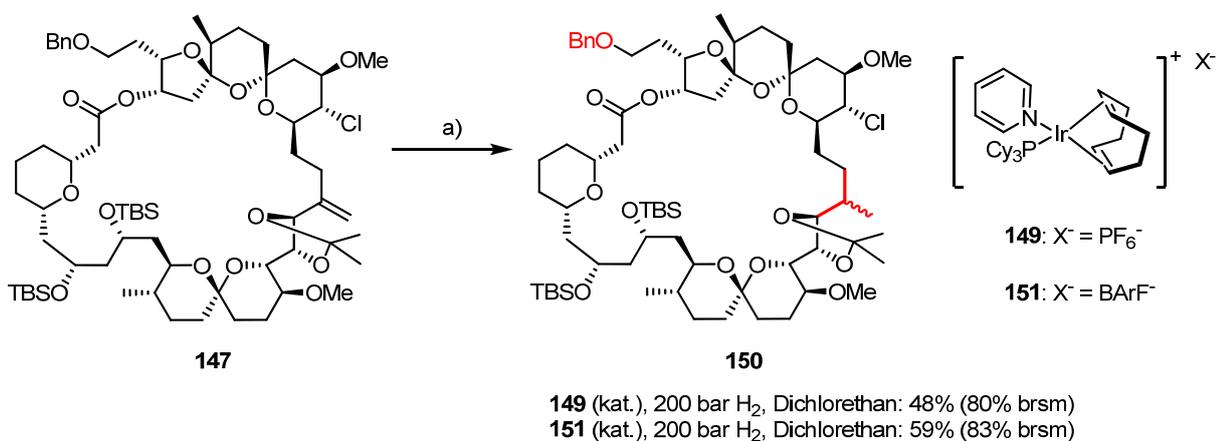
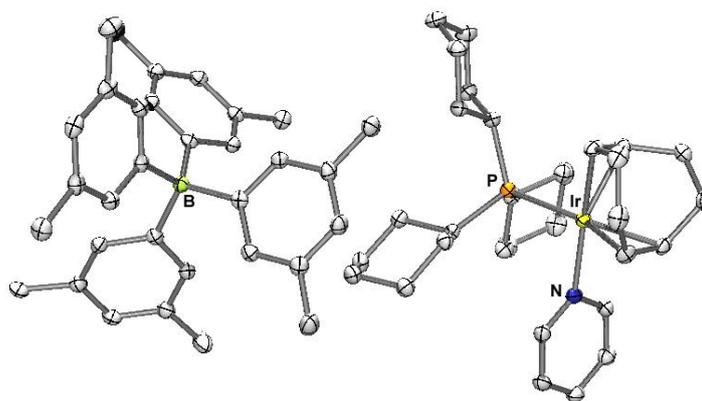


Abbildung 10 ORTEP-Diagramm des Makrolaktons **148**.

In einem kleinem präparativen Maßstab (5 mg, 4  $\mu\text{mol}$ ) konnte bei sehr hohem Wasserstoffdruck (200 bar) unter Verwendung von CRABTREE'S Katalysator<sup>[117]</sup> **149** das gewünschte Produkt **150** in 48% Ausbeute zusammen mit 32% reisolierten Startmaterial erhalten werden.



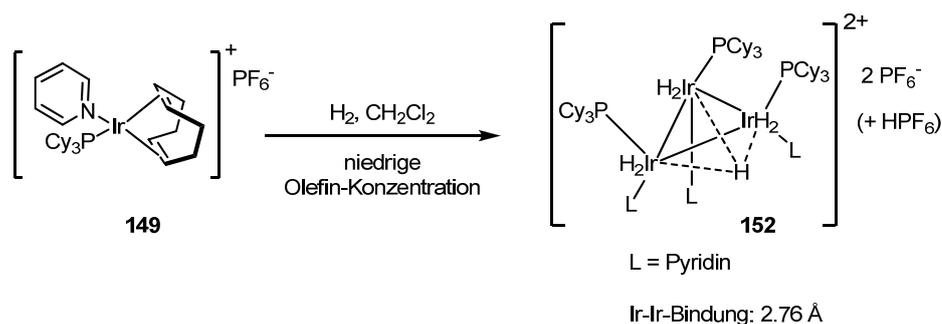
**Schema 46** Reduktion der exocyclischen Doppelbindung bei 200 bar  $\text{H}_2$ : a)  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PCy}_3)(\text{Pyridin})][\text{BARF}]$  (**151**) (20 mol%),  $\text{H}_2$  (200 bar), 1,2-Dichloroethan, RT, 59% (83% brsm).<sup>[122]</sup>



**Abbildung 11** ORTEP-Diagramm von Iridium-Komplex **151** (Fluor aufgrund von Fehlordnungen der  $\text{CF}_3$ -Gruppen nicht dargestellt).

Nach intensiver Optimierung konnte die Reduktion mit dem modifizierten CRABTREE-Komplex **151**<sup>[123]</sup>, bei dem das  $\text{PF}_6^-$ -Anion gegen das noch schwächer koordinierende Tetrakis(3,5-bis-trifluormethylphenyl)borat (BARF) ausgetauscht wurde, bei einem Wasserstoffdruck von 200 bar unter strikt wasserfreien Bedingungen reproduzierbar durchgeführt werden (*Abbildung 11*). Das Produkt **150** wurde in 59% Ausbeute als einziges Diastereomer<sup>[124]</sup> zusammen mit 24% reisolierbarem Startmaterial erhalten. Bei diesem Ergebnis sollte man berücksichtigen, dass die katalytisch aktive Komponente auf einer 12-Elektronen Iridium-Spezies basiert und eine hohe Affinität zu Lewis-Basen aufweist.<sup>[125]</sup> Aufgrund der großen Anzahl von Acetalen und Ethern im Makrocyclen könnten diese durch Koordination in Konkurrenz mit der Bindung des Olefins an das Metallzentrum stehen, und den Reaktionsverlauf verlangsamen.

Der Grund für die erfolgreiche Reduktion der exocyclischen Doppelbindung bei Verwendung des Iridium-Komplex **151** mit einem BARF-Anion wird in der effektiveren Olefin-Koordination an das Metallzentrum vermutet. Des Weiteren spielen die höhere Katalysatorstabilität, geringere Empfindlichkeit gegenüber Spuren von Wasser und die verringerte Neigung zur irreversiblen Bildung des inaktiven, trimeren Hydrido-iridium-Komplex eine entscheidende Rolle (vgl. *Abbildung 12*).<sup>[126]</sup> Diese Trimerisierung gilt als einer der Hauptgründe für die Inaktivierung dieser Katalysatorklasse. Es wird angenommen, dass es im Fall von  $\text{PF}_6^-$ -Salzen aufgrund stärkerer Koordination des Anions an das Metallzentrum zu geringerer Katalysatoraktivität, und folglich zur Deaktivierung durch Bildung des trimeren Heptahydrids **152** kommt.



**Abbildung 12** Deaktivierung durch Trimerisierung in klassischer homogener Iridium-Hydrierung.

In diesem Zusammenhang konnte PFALTZ *et al.* zeigen, dass die katalytische Aktivität von kationischen Iridium-PHOX-Komplexen stark vom Gegenion abhängt, und in folgender Reihenfolge zunimmt:  $\text{CF}_3\text{SO}_3^- < \text{BF}_4^- \ll \text{PF}_6^- < [\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^- < \text{BArF}^- < [\text{Al}\{\text{OC}(\text{CF}_3)_3\}_4]^-$ .<sup>[127]</sup>

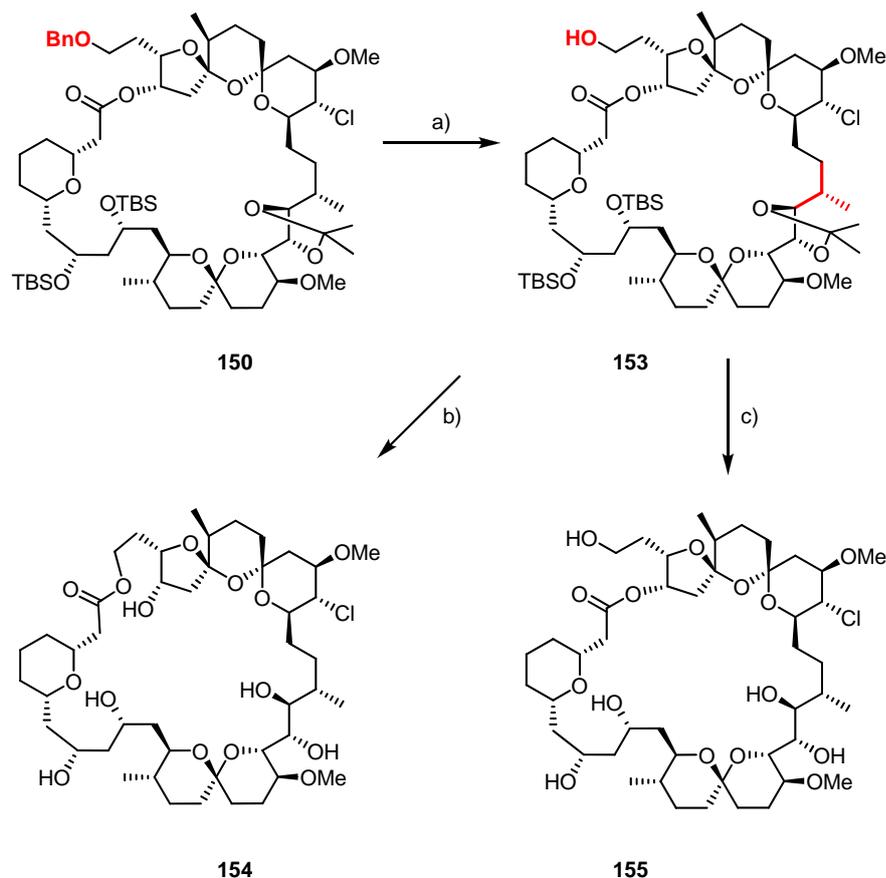
Eine Erklärung für den unvollständigen Umsatz konnte bisher nicht gefunden werden. Eine Produktinhibierung oder erhöhte Bildung von trimeren Heptahydriden bei niedrigen Olefin-Konzentrationen könnten hierbei eine Rolle spielen. Des Weiteren ist ein Einfluss der pH-Wert-Änderung bei der Aktivierung von Wasserstoff durch den Iridium-Phosphin-Komplex ebenfalls denkbar.<sup>[128]</sup>

### 3.9.4 Bestimmung der absoluten Stereochemie an C<sub>24</sub>

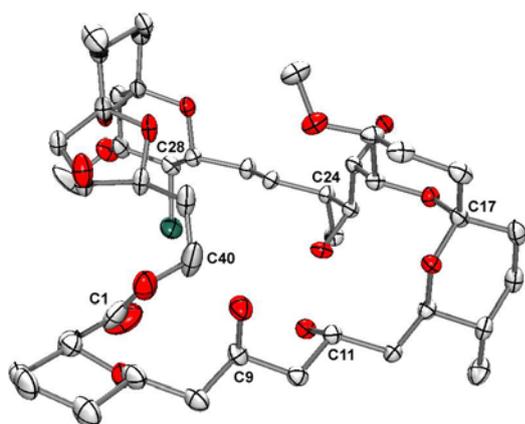
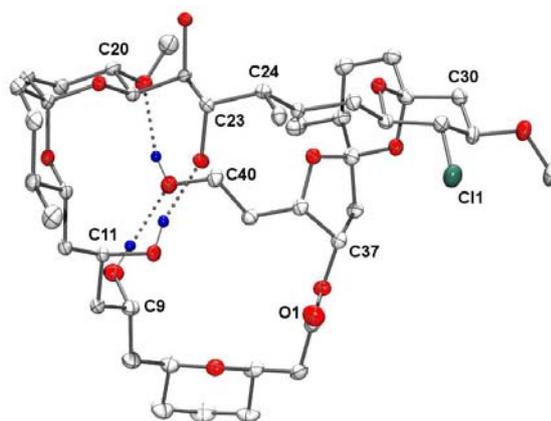
Um die absolute Stereochemie nach der Reduktion an dem neu aufgebauten Chiralitätszentrum C<sub>24</sub> einwandfrei zu bestätigen, wurde zunächst der Benzylether in **150** an C<sub>40</sub> reduktiv gespalten und die globale Entschützung von **153** durch Reaktion mit wässriger HF in Acetonitril auf einem Reaktionsmaßstab von 2.5 mg (2.2 μmol) angeschlossen (*Schema 47*). Durch Kristallisation der resultierenden Verbindung **154** und röntgenographischer Untersuchung der erhaltenen Einkristalle konnte die korrekte Stereochemie an C<sub>24</sub> bestätigt werden. Anhand der Kristallstruktur war weiterhin ersichtlich, dass es unter den verwendeten Reaktionsbedingungen zu einer Translaktonisierung durch den primären Alkohol an C<sub>40</sub> und unter Ringerweiterung gekommen war (*Abbildung 13*).

Alternativ wurde das Makrolakton **150** in Gegenwart von katalytischen Anteilen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol, Diethylether und Wasser bei 50 °C global entschützt. Durch Diffusion von *n*Heptan in eine Lösung des Produkts in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> konnten farblose nadelförmige Einkristalle erhalten werden, deren Untersuchung die Struktur des Pentaols **155** und darüber hinaus die absolute Stereochemie aller im Makrocyclus

vorliegenden 20 Chiralitätszentren bestätigte; diese entsprechen der Stereostruktur von Spirastrellolide F (Abbildung 24). Des Weiteren zeigte die Kristallstruktur, dass das Diol an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub> aus der induzierten *cis*-Orientierung im Isopropylidenacetal freigesetzt wurde und in der erwarteten *anti*-Konformation vorliegt. Dadurch nimmt der Makrocyclus eine trigonale Form an, die sich deutlich von der gestreckten Konformation des geschützten Makrocyclus **150** unterscheidet.



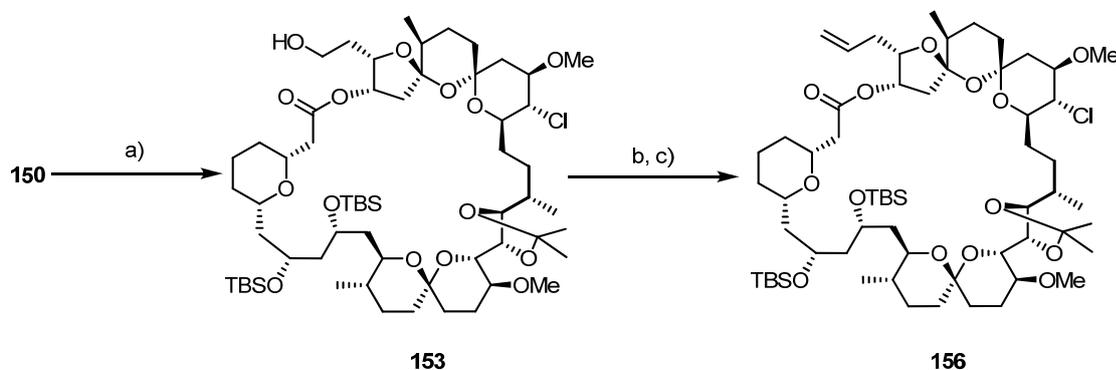
**Schema 47** Nachweis der absoluten Stereochemie an C<sub>24</sub> (ringerweiterter Makrocyclus **154** und Pentaol **155**):  
 a) Pd(OH)<sub>2</sub> (40 Gew.-% und 45 Gew.-%), H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, RT, 70% (nicht optimiert); b) aq. HF, CH<sub>3</sub>CN, 0 °C → RT, 50% (nicht optimiert); c) PPTS (kat.), MeOH:Et<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O (7:2:1, v/v/v), 50 °C, 43% (nicht optimiert).

Abbildung 13: Ringerweitertes Makrolakton **154**Abbildung 14: Pentaol **155**

### 3.10 Abschluss der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester (**23**)

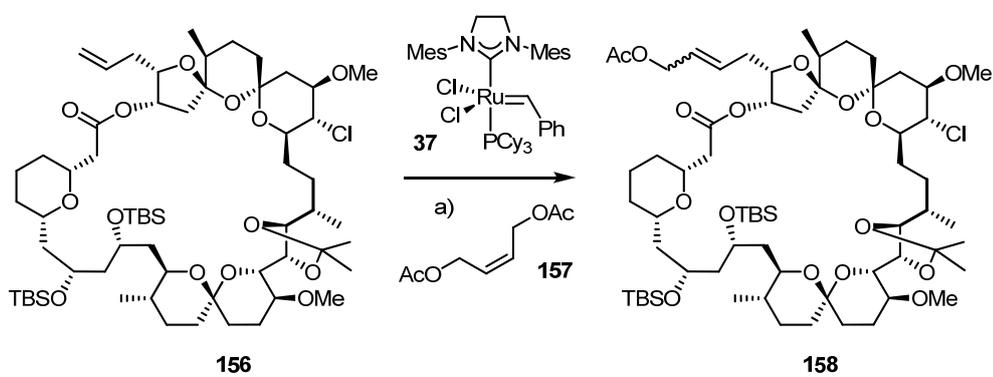
#### 3.10.1 Aufbau der Seitenkette und Kupplung mit Fragment A

Zum Aufbau der Seitenkette sollte die von FÜRSTNER *et al.*<sup>[39][38]</sup> und PATERSON *et al.*<sup>[41]</sup> unabhängig voneinander entwickelte Synthesestrategie verfolgt werden. Durch reduktive Spaltung des Benzylethers an C<sub>40</sub> in **150** wurde der primäre Alkohol **153** freigesetzt (vgl. Kapitel 3.9.4), unter den Bedingungen von DESS-MARTIN zum Aldehyd oxidiert und im Anschluss mit Methyltriphenylphosphoran zum terminalen Olefin **156** umgesetzt (Schema 48). Diese dreistufige Synthesesequenz lieferte das Produkt **156** in 80% Ausbeute und erforderte nur eine abschließende chromatographische Reinigung.



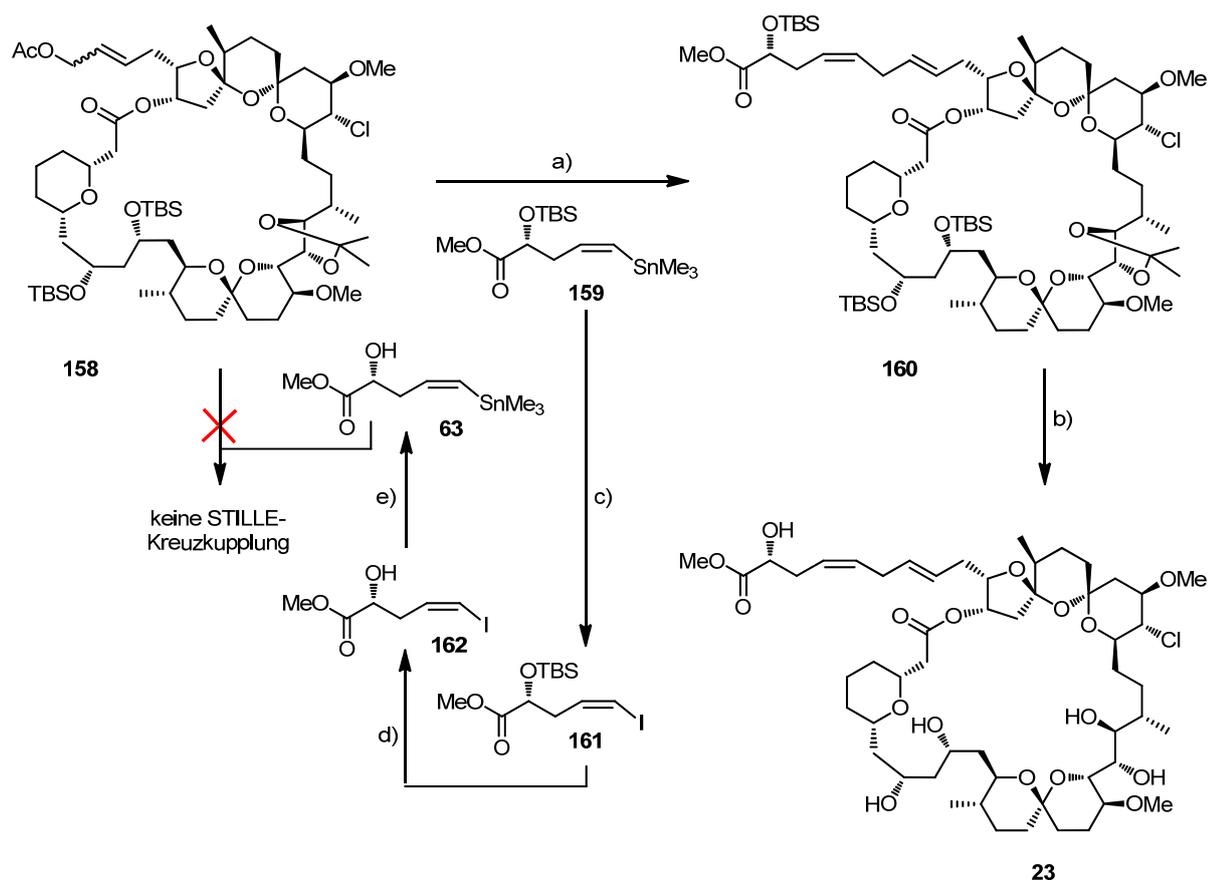
**Schema 48** Synthese des terminalen Olefins **156**: a) Pd(OH)<sub>2</sub> (25 Gew.%), H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, RT; b) DESS-MARTIN Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT; c) PhP<sub>3</sub>=CH<sub>2</sub>, THF, -78 °C → RT, 80% über drei Stufen.

Die kettenverlängernde Kreuzmetathese (CM) mit 1,4-Diacetoxy-Z-buten **157**<sup>[129]</sup> unter der Verwendung des GRUBBS-Katalysators der 2. Generation (**37**)<sup>[130]</sup> lieferte das Allylacetat **158** als ein Gemisch der *E*- und *Z*-Isomere im Verhältnis von  $\geq 8:1$  mit einer Ausbeute von 44% sowie 51% reisolierten Startmaterial (*Schema 49*). Diese moderate Ausbeute steht im Widerspruch mit Ergebnissen früherer Modellstudien,<sup>[39]</sup> die auch innerhalb dieser Arbeit reproduziert werden konnten, jedoch im Einklang mit den von PATERSON *et al.*<sup>[41]</sup> publizierten Resultaten. Versuchte Optimierungen unter Verwendung hoher Katalysatorbeladungen und großer Überschüsse an **157** sowie der Einsatz der von HOYVEDA<sup>[131]</sup> und GRELA<sup>[132]</sup> entwickelten Olefinmetathese-Katalysatoren blieben erfolglos.



**Schema 49** Kreuzmetathese (CM) mit dem GRUBBS-Katalysator der 2. Generation: a) **157** (15 Äq.), Komplex **37**<sup>[129]</sup> (20 mol%), Toluol, 60 °C, 44% (95% brsm, *E/Z*  $\geq 8:1$ ).

Mit dem Allylacetat **158** sollte die nicht konjugierte Dien-Einheit durch eine Kreuzkupplungsreaktion aufgebaut werden. Die analoge Reaktion konnte bereits in früheren Modellstudien erfolgreich durchgeführt werden.<sup>[39]</sup> Unter Anwendung der beschriebenen Bedingungen konnte das Allylacetat **158** mit dem Vinylstannan **159**<sup>[39]</sup> in einer modifizierten STILLE-Kreuzkupplung<sup>[133]</sup> verknüpft werden, die das Kupplungsprodukt **160** als einziges Doppelbindungsisomer in 55% Ausbeute lieferte (*Schema 50*).



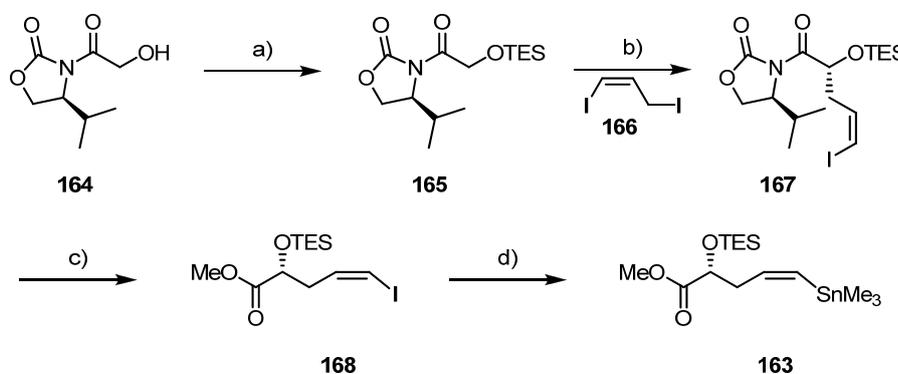
**Schema 50** Modifizierte STILLE-Kreuzkupplung und globale Entschützung von **160**: a) **159**,  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  (20 mol%), LiCl,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , NMP, 50 °C, 55%; b) PPTS (kat.), MeOH:Et<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O (7:2:1, v/v/v), 50 °C, 37%; c) I<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O (3:1, v/v), RT; d) TBAF, NH<sub>4</sub>F, THF, 0 °C → RT, 85% über zwei Stufen; e)  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , Me<sub>2</sub>Sn<sub>6</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 mol%), 80 °C, 67%.

Die globale Entschützung von **160** zu Spirastrellolide F Methylester (**23**) sollte analog zu den auf Makrocyclus **155** angewandten Bedingungen erfolgen (vgl. Kapitel 3.9.4). Die Umsetzung von **160** mit katalytischen Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol, Diethylether und Wasser bei 50 °C und einer Reaktionszeit von 4.5 Tagen lieferte Spirastrellolide F Methylester (**23**) in geringer Ausbeute von ca. 37% (Reaktionsmaßstab 1.05 μmol). Als Grund für die sehr lange Reaktionszeit und geringe Ausbeute wurde die vergleichbar hohe Stabilität des α-Hydroxysilylethers unter diesen Bedingungen vermutet, was im Verlauf der Reaktion möglicherweise die Hydrolyse und Zersetzung der Verbindung zur Folge hatte. Um diese Problematik zu umgehen, sollte die STILLE-Kreuzkupplung mit dem Vinylstannan **63**, analog der Arbeit von PATERSON *et al.*,<sup>[41]</sup> durchgeführt werden. Das Hydroxystannan **63** wurde in einer zweistufigen Synthese durch Desilylierung des bekannten Iodids **161**<sup>[39]</sup> und STILLE-Kreuzkupplung mit Hexamethyldizinn hergestellt. Dieser Optimierungsansatz blieb jedoch erfolglos (*Schema 50*).

### 3.10.2 Abschluss der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester (23)

In Anbetracht der guten Ergebnisse in der Kreuzkupplung des silylgeschützten Vinylstannans **159** wurde die entsprechende Verbindung mit einem Triethylsilylether an C<sub>46</sub>, analog der bekannten Synthesesequenz hergestellt. Die TES-Gruppe sollte unter den verwendeten Bedingungen leichter spaltbar sein und damit Spirastrellolide F Methylester (**23**) in kürzeren Reaktionszeiten und höheren Ausbeuten zugänglich machen.

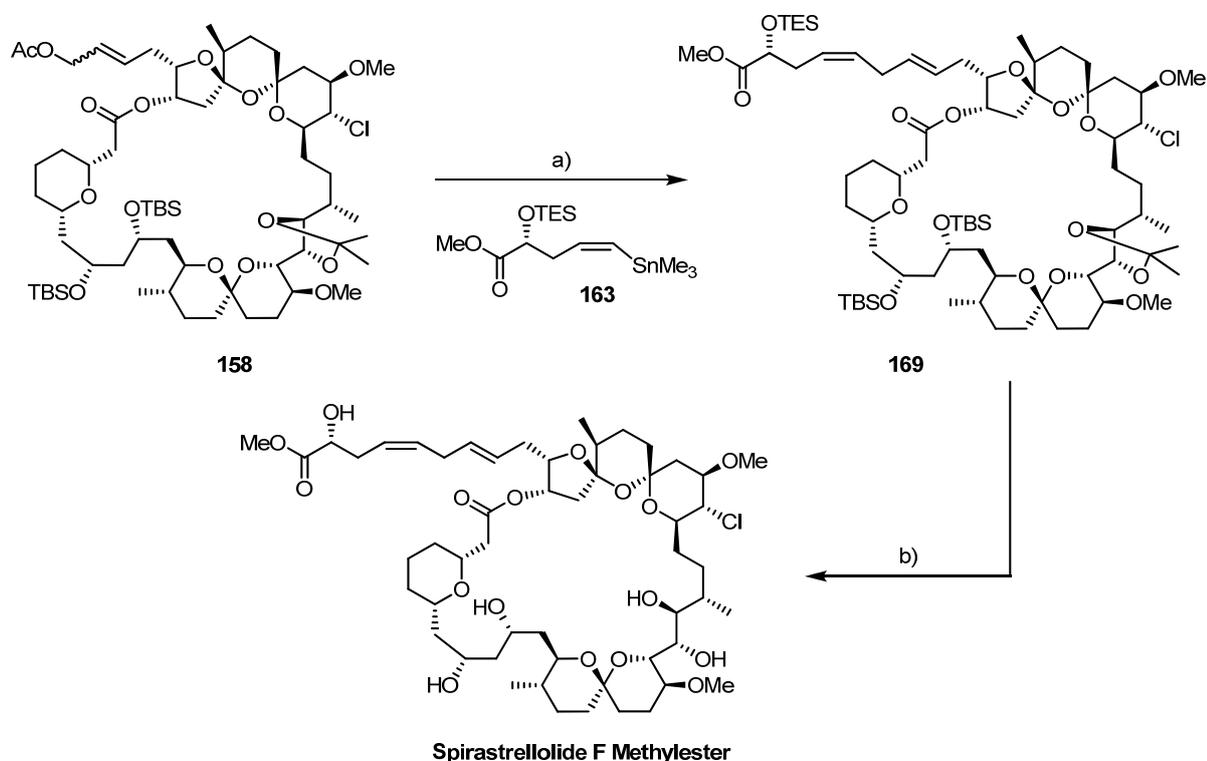
Die Synthese des Fragments **163** lieferte ausgehend von **164** durch Umsetzung mit Triethylsilylchlorid unter Standardbedingungen den entsprechenden Silylether **165** in hohen Ausbeuten. Im Anschluss konnte das Stereozentrum an C<sub>46</sub>, durch Alkylierung des Natriumenolats von **165** bei tiefer Temperatur mit (1*Z*)-1,3-Diodprop-1-en **166**,<sup>[134]</sup> in guter Ausbeute zum diastereomerenreinen Produkt **167** umgesetzt werden.<sup>[135][136]</sup> Die Abspaltung des chiralen Auxillars mit *in situ* generiertem Methoxymagnesiumbromid lieferte nach kurzer Reaktionszeit bei 90 °C den Methylester **168** mit einem Enantiomerenüberschuss von  $\geq 97\%$  *ee*. Abschließend wurde das Vinyljodid **168** mit Hexamethyldizinn unter Palladium-Katalyse in sehr guten Ausbeuten in das *Z*-Vinylstannan **163** überführt.



**Schema 51** Synthese der TES-geschützten Seitenkette **163**: a) TESCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 91%; b) NaHMDS, **166**, THF, -78 °C → -45 °C, 70%; c) 1. MeMgBr, MeOH, -78 °C → 0 °C; 2. **167**, MeOH/THF (1:1, v/v), 0 °C → 90 °C, 75% ( $\geq 97\%$  *ee*); d) *i*Pr<sub>2</sub>NEt, Me<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 mol%), 80 °C, 90%.

STILLE-Kreuzkupplung des Vinylstannans **163** unter den beschriebenen Bedingungen mit dem Allylacetat **158** lieferte das gewünschte Produkt **169** in 67% Ausbeute als einziges Doppelbindungsisomer. Die globale Entschützung unter den zuvor beschriebenen Bedingungen mit katalytischen Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in einem protischen Lösungsmittelgemisch ergab nach einer Reaktionszeit von nur 12 h bei 50 °C und

säulenchromatographischer Reinigung Spirastrellolide F Methylester (**23**) in einer Ausbeute von 55% als weißen Feststoff.<sup>[137]</sup>



**Schema 52** Modifizierte STILLE-Kreuzkupplung von Allylacetat **158** mit Vinylstannan **163** und globale Entschützung: a) **163**, [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (20 mol%), LiCl, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, NMP, 60 °C, 67%; b) PPTS (kat.), MeOH:Et<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O (7:2:1, v/v/v), 50 °C, 55%.

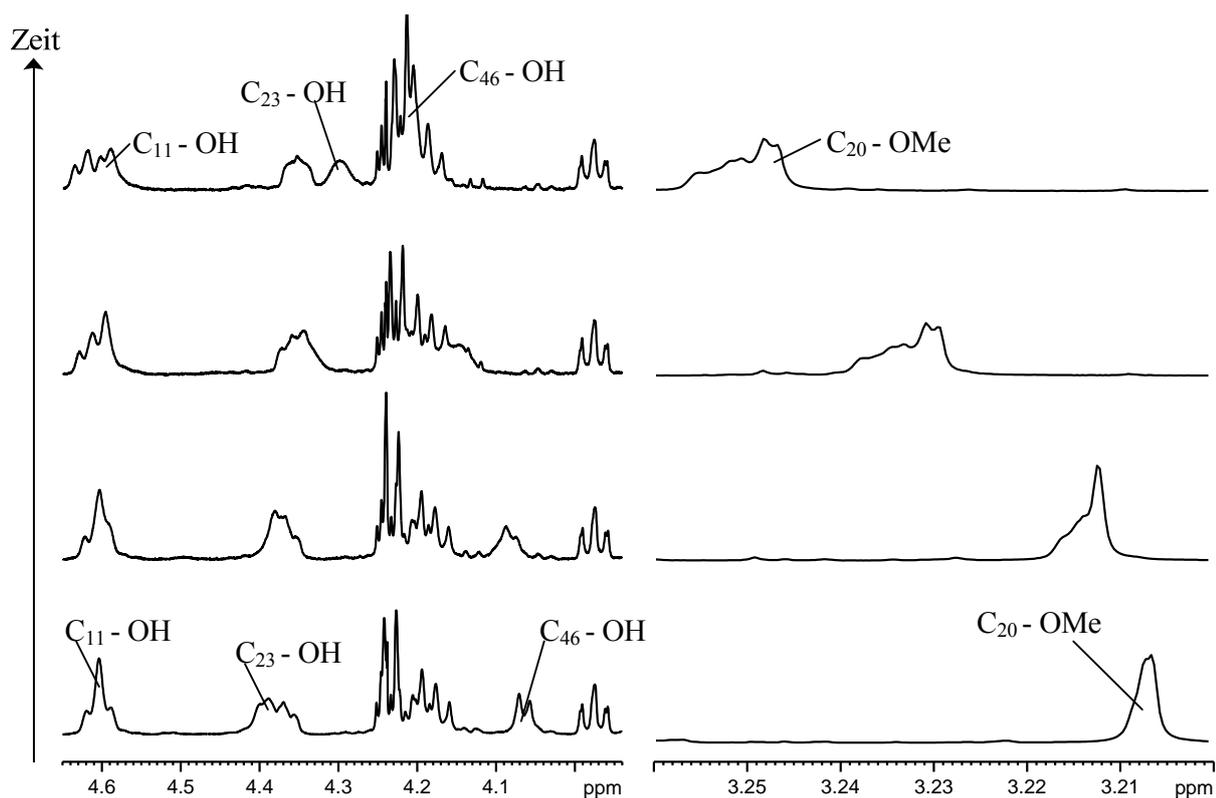
### 3.11 NMR-spektroskopische Untersuchungen von Spirastrellolide F Methylester (**23**)

Die <sup>13</sup>C NMR-Spektren (150 MHz) der synthetischen Probe von Spirastrellolide F Methylester (**23**) stimmen sehr gut mit den Literaturdaten überein.<sup>[31]</sup> Bei den Signalen der hydroxylierten Kohlenstoffatome tritt eine Linienverbreiterung auf.

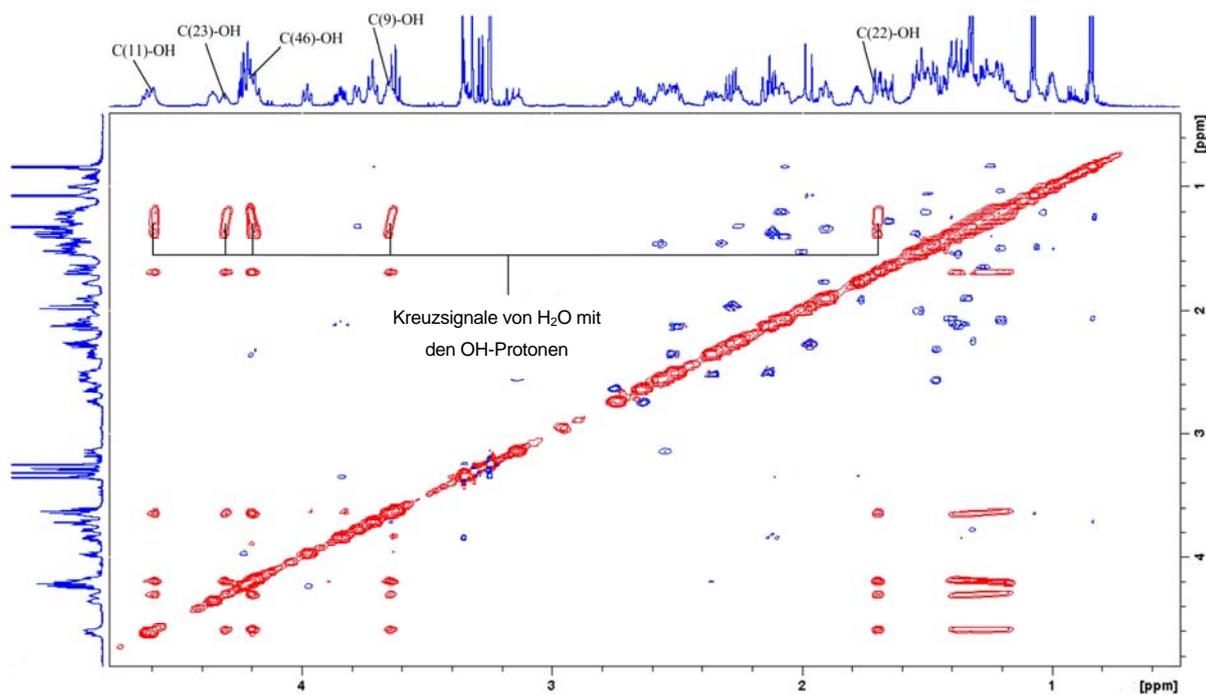
Die <sup>1</sup>H NMR-Daten (600 MHz) der synthetischen Probe stimmen ebenfalls sehr gut mit den publizierten Werten überein. Innerhalb des Messzeitraumes von mehreren Tagen konnte allerdings ein vorher nicht beschriebenes, auffälliges dynamisches Verhalten im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum beobachtet werden (*Abbildung 15*). Intensive Studien haben ergeben, dass es sich hierbei um die Reorganisation eines komplexen Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerkes handelt, bei der neben den lateralen Hydroxyfunktionalitäten in **23** auch Spuren von Wasser im

Medium involviert sind, was mittels NOESY-Analysen nachgewiesen werden konnte (*Abbildung 16*). Das NOESY-Spektrum zeigt neben Kontakten zwischen den Hydroxy- und Wasserprotonen eine ungewöhnliche Tieffeldverschiebung und Signalverbreiterung der Letzteren. Dieses kann als ein Indiz für die Einbindung von Wasser in ein Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerk angesehen werden. Auf Grundlage dieser Tatsachen zeigt sich eine zeit- und konzentrationsabhängige Verschiebung der Signallage der Hydroxyfunktionalitäten im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum, wodurch die Linienverbreiterung der Signale der hydroxylierten Kohlenstoffatome im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum erklärt werden könnte. Als Folge dieser Umorganisation treten konformationelle Änderungen und/oder eine minimierte Dynamik des Makrocyclus auf, die neben der Verschiebung der Lage auch die Form unterschiedlicher Signale beeinflusst. Ein besonders starker Effekt im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum konnte für die Methoxy-Gruppe an  $\text{C}_{20}$  beobachtet werden. Zu Beginn der Messung lag das erwartete Singulett der Methylgruppe vor, das sich über den Messzeitraum zu einem breiten Signal mit undefinierter Form entwickelte.

Eine minimale Veränderung der Wasserkonzentration über den Messzeitraum, die Temperatur von  $17.4\text{ }^\circ\text{C}$  im NMR-Spektrometer sowie die rotationsfreie Messung könnten im Zusammenhang mit diesem dynamischen Verhalten stehen, und sind unter anderem Gegenstand momentaner Untersuchungen. Die intensiven NMR-spektroskopischen sowie massenspektrometrischen Untersuchungen schließen eine Zersetzung bzw. Umlagerung der Verbindung aus. Die unabhängige und eindeutige Bestätigung der Konstitution bzw. absoluten Stereochemie des Makrocyclus anhand mehrerer Kristallstrukturen (vgl. Kapitel 3.9.2 – 3.9.4) sowie die umfassenden und übereinstimmenden NMR-spektroskopischen Analysen lassen keine Zweifel über die Struktur und Integrität der synthetisch hergestellten Probe von Spirastrellolide F Methyl Ester (**23**) aufkommen, auch wenn keine natürliche Probe zum direkten Vergleich zur Verfügung stand.<sup>[138][139]</sup>



**Abbildung 15** Langsame Reorganisation des Wasserstoffbrückenbindungs-Netzwerks zwischen den peripheren Hydroxyfunktionalitäten von **23** und externem Wasser. Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$  NMR Spektrum von Spirastrellolide F Methylester (**23**) in  $\text{C}_6\text{D}_6$  bei  $17.4\text{ }^\circ\text{C}$  (600 MHz).



**Abbildung 16** NOESY-Spektrum von Spirastrellolide F Methylester (**23**) in  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

## 4 Studien zur Optimierung der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester

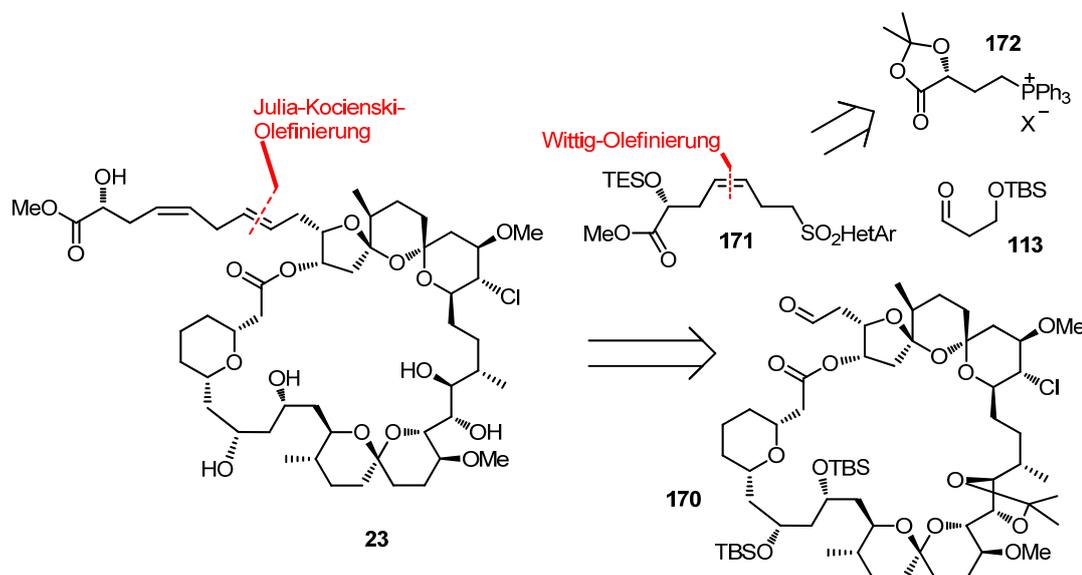
Nach dem erfolgreichen Abschluss der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester (**23**) wurden weitere Optimierungsstudien im Bereich der Fragmentsynthesen unternommen, um einen insgesamt noch effizienteren Zugang zu erlangen.

### 4.1 Alternative Synthesestrategie zum Aufbau der Seitenkette

#### 4.1.1 Retrosynthetische Analyse

Der Zugang zum Makrocyclus **147** in der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester (**23**) durch Verknüpfung der Fragmente **32** und **146** in einer Zweistufensequenz besticht durch maximale Konvergenz. Die abschließende Transformation zum Aufbau der Seitenkette benötigte hingegen aufgrund ihrer Linearität und der zum Teil geringen Umsätze (vgl. Kapitel 3.10) eine neue retrosynthetische Strategie (*Schema 53*).

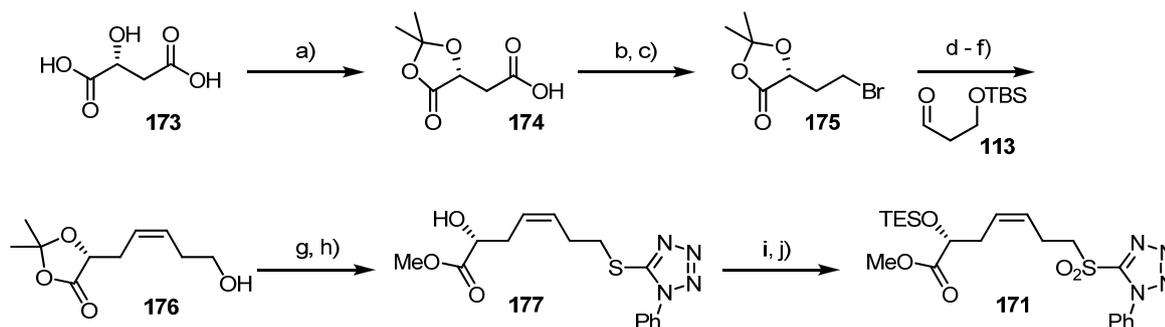
Demnach sollte die Seitenkette in hoher Konvergenz in einer Stufe durch eine JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung<sup>[140]</sup> unter Aufbau der nicht konjugierten Dieneinheit eingeführt werden. Als logische Konsequenz führte dieses Konzept zu dem bereits bekannten Aldehyd **170** sowie zu Sulfon **171**. Dieses sollte durch eine WITTIG-Olefinierung aus dem Phosphonium-Salz **172** und dem literaturbekannten Aldehyd **113**<sup>[37]</sup> zugänglich sein.



**Schema 53** Retrosynthetische Analyse zum alternativen Aufbau der Seitenkette.

### 4.1.2 Chiral Pool Synthese des Sulfons 171

Der Auxillar-kontrollierte Aufbau des Stereozentrums an C<sub>46</sub> stellte im Hinblick auf die Selektivität einen sehr robusten und effizienten Zugang dar. Die Synthese des Fragments **171** sollte ausgehend von D-(+)-Äpfelsäure (**173**) erfolgen und dadurch eine Enantiomerenreinheit der Zielverbindung gewährleisten.

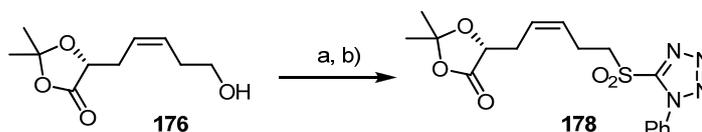


**Schema 54** Synthese von Sulfon **171**: a) 2,2-Dimethoxypropan, PPTS (kat.), RT, 84%; b)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$  → RT; c)  $\text{PPh}_3\text{Br}_2$ , Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  → RT, 68% über zwei Stufen; d)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , MW,  $150^\circ\text{C}$ ; e) 1. KHMDS, THF: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3:1, v/v),  $-78^\circ\text{C}$ ; 2. **113**, THF,  $-78^\circ\text{C}$  →  $0^\circ\text{C}$ ; f) TBAF,  $\text{NH}_4\text{F}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$  → RT, 56% über drei Stufen; g) 1-Phenyltetrazol-5-thiol,  $\text{PPh}_3$ , DIAD, THF,  $0^\circ\text{C}$  → RT; h) NaOMe (kat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (4:1, v/v),  $0^\circ\text{C}$  → RT, 86% über zwei Stufen; i)  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  →  $5^\circ\text{C}$ , 65%; j) TESCl, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  → RT, 90%.

D-(+)-Äpfelsäure (**173**) wurde zunächst mit 2,2-Dimethoxypropan zum Acetal **174**<sup>[141]</sup> umgesetzt (Schema 54). Im Folgenden konnte die Carbonsäure mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  zum primären Alkohol reduziert und in einer anschließenden APPEL-Reaktion in das Alkylbromid **175** überführt werden. Das Bromid wurde in Gegenwart von Triphenylphosphin in  $\text{CH}_3\text{CN}$  unter Mikrowellenbestrahlung bei  $150^\circ\text{C}$  zum Phosphoniumbromid umgesetzt und lieferte in der folgenden WITTIG-Olefinierung mit dem Aldehyd **113** das entsprechende Z-Olefin. Die folgende Desilylierung mit Tetrabutylammoniumfluorid und Ammoniumfluorid<sup>[142]</sup> als Puffer lieferte den primären Alkohol **176** in 56% Ausbeute über drei Stufen. Die freie Hydroxyfunktion wurde anschließend unter MITSUNOBU-Bedingungen<sup>[143]</sup> zum entsprechenden Thioether umgesetzt. Durch Spaltung des Acetals mit Natriummethanolat konnte der  $\alpha$ -Hydroxymethylester **177** in einer Ausbeute von 86% über zwei Stufen erhalten werden. Die selektive Oxidation des Thioethers in Gegenwart des Olefins mit Ammoniummolybdat-Tetrahydrat und Wasserstoffperoxid lieferte das Sulfon **177a** in guter Ausbeute.<sup>[144]</sup> Nach der

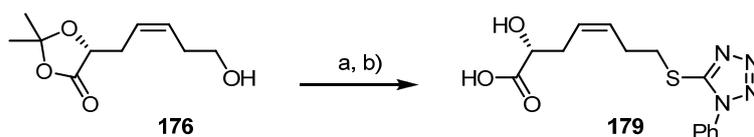
Umsetzung mit Triethylsilylchlorid unter Standardbedingungen konnte die für den Einsatz in der geplanten Olefinierung hergestellte Seitenkette **171** isoliert werden.

Zusätzlich konnte ausgehend von Alkohol **176** das Isopropyliden-geschützte Sulfon **178** durch Überführung in den Thioether und anschließender Oxidation hergestellt werden (*Schema 55*). Der Einsatz dieser Verbindung in einer JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung sollte nach der Entschützung die erste synthetische Probe von Spirastrellolide F (**17**) in Form der freien Säure liefern.



**Schema 55** Synthese von Sulfon **178**: a) 1-Phenyltetrazol-5-thiol, PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF, 0 °C → RT; b) (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0 °C, 30% (Ausbeute nicht optimiert).

Um die Entschützung des Isopropylidenacetals **178** zu evaluieren, wurde der Thioether unter den bereits erfolgreich angewandten Bedingungen unter Verwendung von katalytischen Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in einem protischen Lösungsmittelgemisch umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 50 °C konnte die  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäure **179** mit einer Ausbeute von 72% isoliert werden (*Schema 56*).



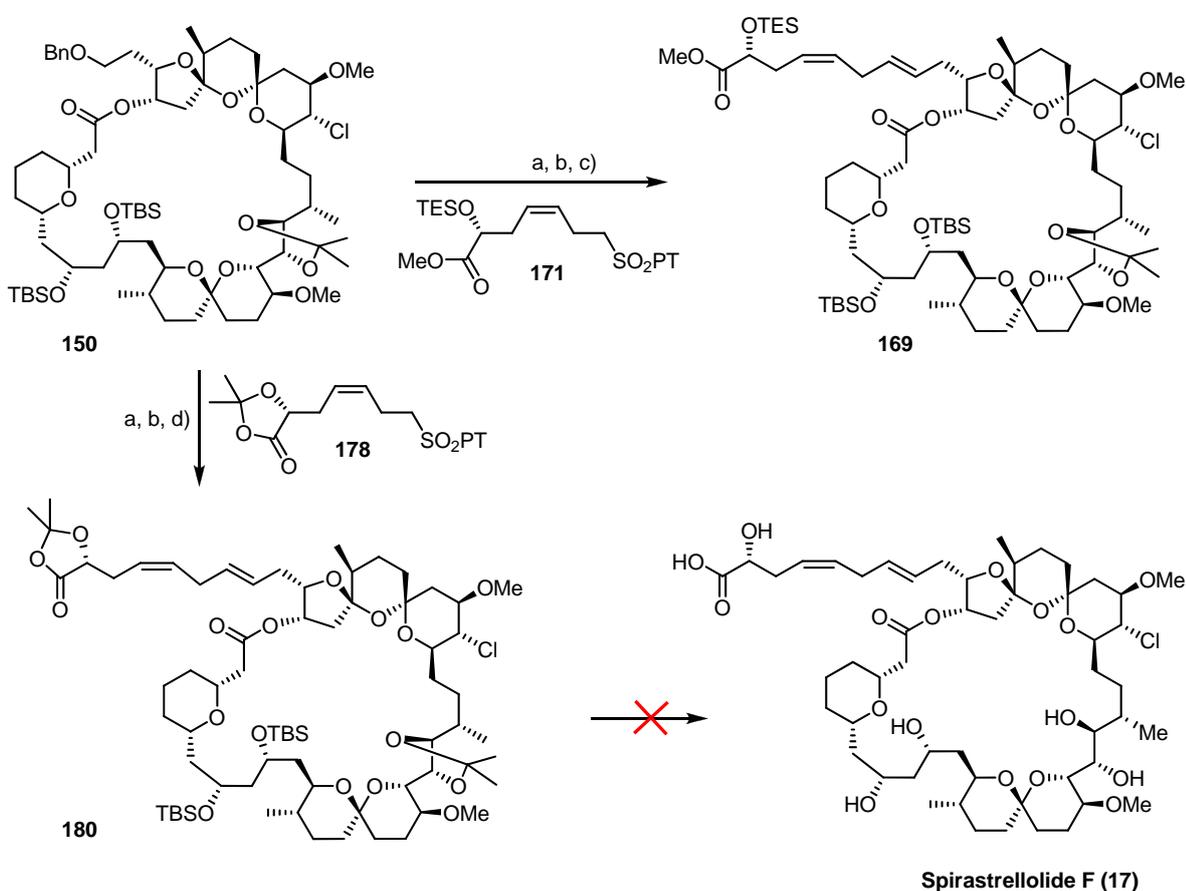
**Schema 56** Modelversuch zur Spaltung des Isopropylidenacetals: a) 1-Phenyltetrazol-5-thiol, PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF, 0 °C → RT; b) PPTS (kat.), MeOH:Et<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O (7:2:1), 50 °C, 72% über zwei Stufen.

#### 4.1.3 Fragmentkupplung - JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung

Mit dem Vorliegen der Sulfone **171** und **178** sollten die geplanten JULIA-KOCIENSKI-Olefinierungen untersucht werden. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde das Sulfon **171** mit KHMDS bei tiefer Temperatur deprotoniert und mit dem durch DESS-MARTIN Oxidation<sup>[53]</sup> des primären Alkohols **153** synthetisierten Aldehyd **170** umgesetzt (*Schema 57*).

Das nicht konjugierte *E,Z*-Dien konnte als einziges Doppelbindungsisomer mit einer Ausbeute von 76% isoliert werden. Im Vergleich dazu konnte Verbindung **169** in der vorherigen Sequenz in fünf Stufen und 24% Gesamtausbeute ausgehend von **150** hergestellt werden. Unter Anwendung der JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung ist **169** in lediglich drei Stufen mit einer deutlich verbesserten Gesamtausbeute von 51% ausgehend von **150** zugänglich.

Die Reaktion des Sulfons **178** mit dem Aldehyd **170** unter analogen Bedingungen lieferte das Olefinierungsprodukt **180**. Versuche zur Entschützung von **180** unter den zuvor evaluierten Bedingungen lieferten nur einen massenspektrometrischen Nachweis; die Isolierung von freiem Spirastrellolide F (**17**) blieb erfolglos.



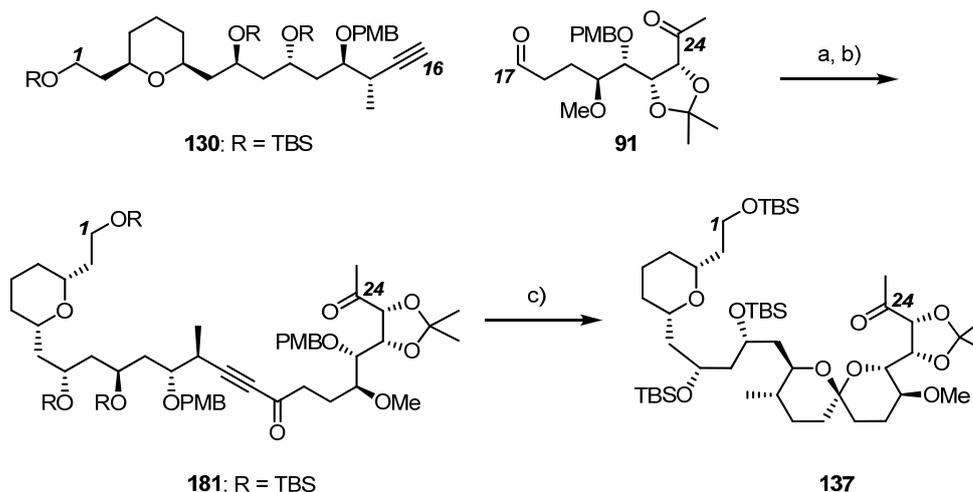
**Schema 57** JULIA-KOCIENSKI-Olefinierungen und globale Entschützung: a) Pd(OH)<sub>2</sub> (25 Gew.-%), H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, RT; b) DESS-MARTIN Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, (67% über zwei Stufen); c) 1. **171**, KHMDS, THF, -78 °C → -60 °C → -78 °C; 2. **170**, THF, -78 °C → -65 °C, 76%; d) 1. **179**, KHMDS, THF, -78 °C → -65 °C → -78 °C; 2. **170**, THF, -78 °C → -65 °C, 70%.

## 4.2 Studien zur Erhöhung der Konvergenz bei der Synthese von **137**

In einer weiteren Optimierungsstudie wurde der Aufbau des Südfragments **137** evaluiert. Zur Steigerung der Konvergenz sollte eine chemoselektive Addition des lithiierten Alkins **130** bei tiefer Temperatur an den bekannten Ketoaldehyd **91** untersucht werden, und nach Oxidation zum entsprechenden Diketon **181** führen. Die Umsetzung mit Pd(OH)<sub>2</sub> in einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) sollte unter simultaner Reduktion des Alkins und Spaltung der PMB-Ether an C<sub>13</sub> und C<sub>21</sub> zur selektiven Ketalbildung führen und so den 6,6-Spirocyclus **137** liefern, der direkt in das Enoltriflat **139** überführt werden kann (vgl. Kapitel 3.8.2).

### 4.2.1 Studien zur chemoselektiven Addition und Ketalisierung beim Aufbau von **137**

Das terminale Alkin **130** wurde bei tiefen Temperaturen mit *n*BuLi deprotoniert (vgl. Kapitel 3.8.2) und chemoselektiv mit Ketoaldehyd **91** umgesetzt. Nach Oxidation der gebildeten diastereomeren Alkohole mit DESS-MARTIN Periodinan<sup>[53]</sup> und Natriumhydrogencarbonat als Puffer konnte das Diketon **181** in moderaten Ausbeuten unter nicht optimierten Bedingungen isoliert werden. Es wurden an dieser Stelle zunächst keine weiteren Optimierungsstudien unternommen, da die Spirocyclisierung des Diketons evaluiert werden sollte. Im Gegensatz zu den sehr guten Ergebnissen bei der reduktiven Spirocyclisierung von **134** (vgl. Kapitel 3.8.2) konnte das Diketon **181** unter Anwendung analoger (sowie leicht variiertes) Bedingungen neben einer Vielzahl von Nebenprodukten in maximal 28% Ausbeute in den 6,6-Spirocyclus **137** überführt werden. Durch die Zugabe von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat bzw. Erwärmen wurde versucht, die vermutlich als Nebenprodukte gebildeten, unerwünschten Hemiketale/Ketale in das thermodynamisch stabile 6,6-Spiroketal **137** zu überführen, was jedoch erfolglos blieb. Daher wurde diese Sequenz nicht weiter untersucht.



**Schema 58** Versuche einer alternativen Darstellung von **137**: a) 1. **130**, *n*BuLi, THF, -78 °C → -50 °C; 2. **91**, -78 °C, 53% (83% brsm); b) DESS-MARTIN Periodinan, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 71%; c) 1. Pd(OH)<sub>2</sub> (25 Gew.-% + 101 Gew.-%), H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc; 2. PPTS (kat.), 27% oder 1. Pd(OH)<sub>2</sub> (100 Gew.-%), H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, 50 °C, 28%.

### 4.3 Studien und Optimierung der Synthese des C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments

#### 4.3.1 Alternative Darstellungen der Aldehydfunktionalitäten an C<sub>17</sub> und C<sub>22</sub>

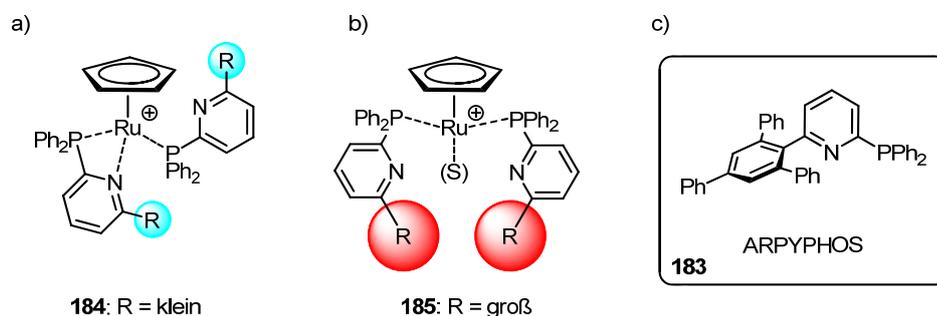
In früheren Studien waren Versuche zur direkten Darstellung des Aldehyds durch Hydroborierung/ Oxidation des terminalen Alkins in **90** bzw. **92** erfolglos abgebrochen worden (vgl. Kapitel 3.4.2). Der Aufbau der vier *vicinalen* Stereozentren an C<sub>20</sub>-C<sub>23</sub> erfolgte in guter Diastereoselektivität und lieferte, ausgehend von Epoxid **94**, den Aldehyd **93** in 10 Stufen in einer Gesamtausbeute von 26% (vgl. Kapitel 3.4.3 und 3.8.2).

Das C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Fragment veranlasste uns, zusätzliche Ansatzpunkte für Optimierungen zu identifizieren. In Hinsicht auf die Anzahl der Reaktionsschritte und Atomökonomie sind die beiden oxidativen Spaltungen der Doppelbindungen in einer jeweils zweistufigen Sequenz, unter anderem durch Verwendung eines chiralen Liganden, nicht optimal (vgl. Kapitel 3.4.3 und 3.8.2).

Eine von HINTERMANN entwickelte, milde und hoch regioselektive Methode zur *anti*-Markovnikov Hydratisierung von terminalen Alkinen ließ uns diese Transformation näher untersuchen.<sup>[145][146]</sup>

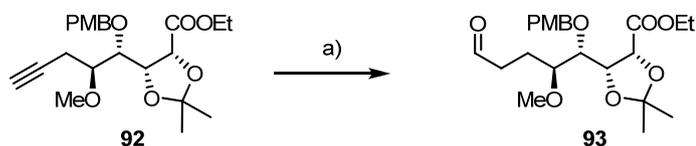
Die Katalysatorspezies wurde *in situ* bei 60 °C durch Ligandenaustausch aus dem luftstabilen [CpRu(η<sup>6</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>)]PF<sub>6</sub> (**182**) und dem kommerziellen Liganden ARPYPHOS (**183**) in Acetonitril

gebildet. Die sterisch anspruchsvolle Struktur des Liganden ist notwendig, um eine Deaktivierung des Katalysators durch  $\eta^2$ -P-N-Chelatisierung zu verhindern (*Abbildung 17*).



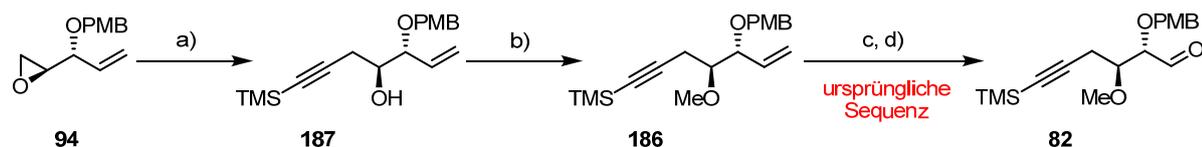
**Abbildung 17**<sup>[145]</sup> a) Deaktivierung des Katalysators durch P-N-Chelatisierung bei R = klein (H, Me); b) Große Substituenten verhindern Chelatisierung. Das Substrat/ Lösungsmittel (S) an der freien Koordinationsstelle des Metallzentrums könnte mit dem Pyridin-Stickstoff interagieren<sup>[147]</sup>; c) Kommerzieller Phosphin-Ligand –ARPYPHOS.

In einem Modellversuch konnte das Alkin **92** mit dem *in situ* generierten Ruthenium-Komplex **185** in wässrigem Aceton bei 60 °C zum bekannten Aldehyd **93** in 82% Ausbeute umgesetzt werden (*Schema 59*). Diese Transformation sollte demnach einen Schlüsselschritt in der optimierten Synthese des C<sub>17</sub>-C<sub>22</sub>-Fragments bilden.



**Schema 59** *anti*-Markovnikov-Hydratisierung von **92**: a) 1. [CpRu( $\eta^6$ -C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>)]PF<sub>6</sub> (**182**) (5 mol%), ARPYPHOS (**183**) (10 mol%), CH<sub>3</sub>CN, 60 °C; 2. **92**, Aceton:H<sub>2</sub>O (~ 1: 0.01, v/v), 60 °C, 82%.

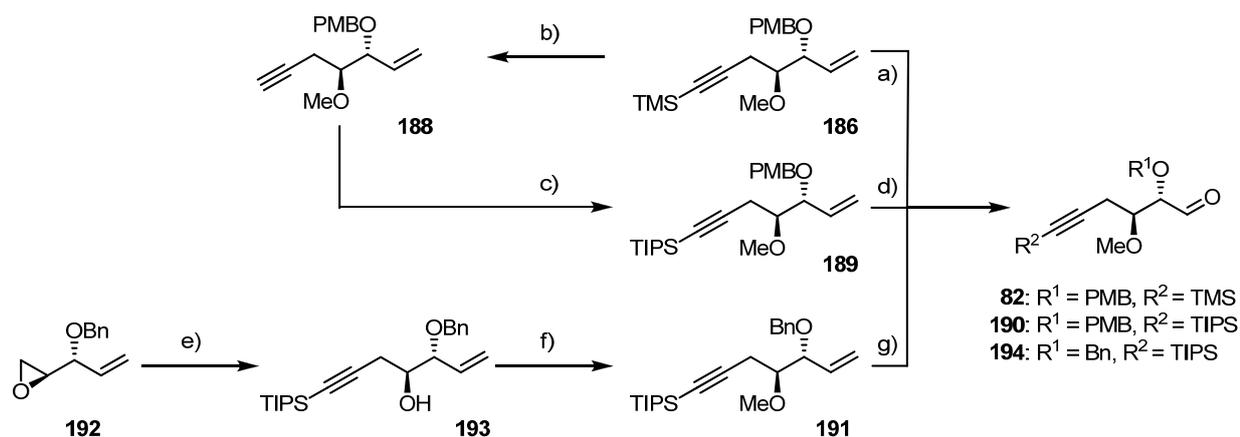
Die C<sub>22</sub>-C<sub>23</sub>-Doppelbindung in **186** sollte chemoselektiv zum Aldehyd **82** gespalten werden. Das Olefin **186** konnte ausgehend vom literaturbekannten Epoxid **94** (vgl. Kapitel 3.4.3) hergestellt werden (*Schema 60*). Die Addition von TMS-Lithiumacetylid ergab in Gegenwart von BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> den sekundären Alkohol **187**, der nach Methylierung in den Methylether **186** überführt wurde. In der ursprünglichen Sequenz konnte die Doppelbindung nach Dihydroxylierung unter den Bedingungen von SHARPLESS<sup>[79]</sup> und anschließender Glykolspaltung in 95% über zwei Stufen in den Aldehyd **82** überführt werden.



**Schema 60** Synthese des Olefins **186** und ursprüngliche Reaktionssequenz zur Darstellung des Aldehyds **82**:

a) 1.  $\text{TMSC}\equiv\text{CH}$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; 2.  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 94%; b)  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{MeOTf}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ , 95%; c)  $\text{OsO}_4$  (kat.),  $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$ ,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $t\text{BuOH}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 64% (74% brsm); d)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 95%.

In ersten Studien zur ozonolytischen Spaltung der Doppelbindung unter Verwendung von Verbindung **186** konnte der Aldehyd **82** in nur moderaten Ausbeuten (46%) erhalten werden (*Schema 61*). Neben dem gewünschten Aldehyd kam es zur Bildung von Zersetzungs- und Nebenprodukten. Es wurde angenommen, dass die Oxidation der Dreifachbindung sowie des elektronenreichen Benzylethers die Ursache hierfür sein könnten.



**Schema 61** Studien zur ozonolytischen Spaltung der  $\text{C}_{22}$ - $\text{C}_{23}$ -Doppelbindung: a)  $\text{O}_3$ , Sudanrot  $7\text{B}^\text{®}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 46%; b) TBAF,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 71%; c)  $n\text{BuLi}$ , TIPSOTf, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 77% (Ausbeute nicht optimiert); d)  $\text{O}_3$ , Sudanrot  $7\text{B}^\text{®}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 31%; e) 1.  $\text{TIPSC}\equiv\text{CH}$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; 2.  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 77%; f)  $n\text{BuLi}$ ,  $\text{MeOTf}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -25\text{ }^\circ\text{C}$ , 90%; g)  $\text{O}_3$ , Sudanrot  $7\text{B}^\text{®}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 80%.

Dieser unerwünschten Nebenreaktion sollte durch sterische Abschirmung unter Einführung einer Triisopropylsilyl-Gruppe am terminalen Alkin entgegengewirkt werden. Der Einsatz des TIPS-Alkins **189** unter äquivalenten Reaktionsbedingungen führte zum gewünschten Aldehyd **190** in vergleichbar geringer Ausbeute (31%). Im Folgenden sollte daher der PMB-Ether an  $\text{C}_{21}$  substituiert werden. Die Synthese des entsprechenden Benzylethers **191** begann ausgehend vom literaturbekannten (2*S*, 3*R*)-3-Benzyl-1,2,4-penten **192** im Multigramm-Maßstab.<sup>[148]</sup> Die

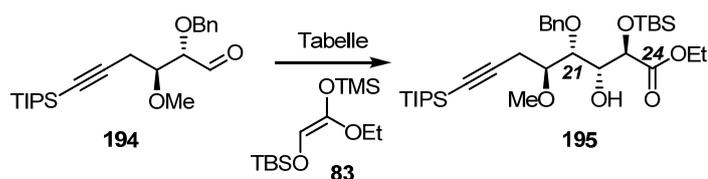
Epoxidöffnung mit TIPS-Lithiumacetylid in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  lieferte den sekundären Alkohol **193** in 77% Ausbeute, der nach Deprotonierung mit *n*BuLi und Umsetzung mit Methyltriflat den Methylether **191** ergab. Die Ozonolyse bei  $-78^\circ\text{C}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in Gegenwart von Sudanrot 7B<sup>®</sup> als Indikator lieferte den Aldehyd **194** in guten Ausbeuten von 80%.

#### 4.3.2 Abschluss der Synthese des neuen C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments

Nach der erfolgreichen Synthese des Aldehyds **194** durch ozonolytische Spaltung der C<sub>22</sub>-C<sub>23</sub>-Doppelbindung sowie Evaluierung der Bedingungen zur selektiven Hydratisierung des terminalen Alkins in einem Modellversuch, sollte das C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Fragment analog der bekannten Synthese vervollständigt werden (vgl. Kapitel 3.4).

Die MUKAIYAMA-Aldolreaktion zwischen dem Aldehyd **194** und dem TMS-Ketenacetal **83** lieferte ein Gemisch der Hauptdiastereomere im Verhältnis 2.6:1. In einer Optimierungsstudie konnte dieses Verhältnis unter Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Lösungsmittel auf  $\geq 20:1$  gesteigert werden (Tabelle 6). Nach der säulenchromatographischen Trennung wurde **195** in 56% Aubeute isoliert.

**Tabelle 6** Studien zur Steigerung der Diastereoselektivität in der MUKAIYAMA-Aldolreaktion von **194**



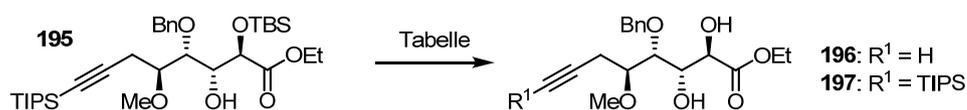
Eintrag	Reagenzien	d.r. <sup>a)</sup>	Ausbeute
1	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , Toluol, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	2.6:1	42%
2	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , Hexan, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	3.3:1	37%
3	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	$\geq 20:1$	56%
4	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT	4.8:1	n.b.

a) Diastereomerenverhältnis der Hauptisomere aus dem Rohprodukt mittels HPLC bestimmt; n.b. = nicht bestimmt.

Im folgenden Schritt sollte das Aldolprodukt **195** global desilyliert werden. Die C-Siliziumbindung erwies sich als unerwartet stabil und die Anwendung einer Vielzahl von

Bedingungen führte entweder nur zur selektiven Spaltung des TBS-Ethers, zu niedrigen Ausbeuten des gewünschten Produkts oder Zersetzung (Tabelle 7). Als mögliche Nebenreaktion wird eine *Retro*-Aldolreaktion angenommen.

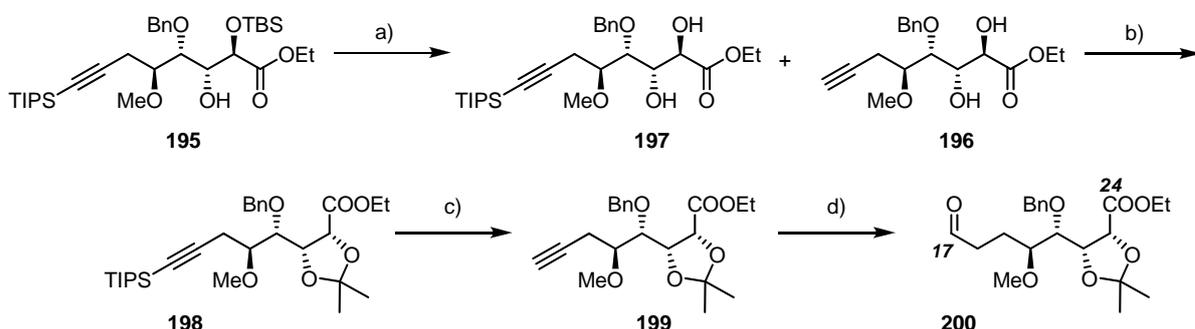
**Tabelle 7** Studien zur gleichzeitigen Spaltung der C-TIPS- sowie O-TBS-Bindung.



Eintrag	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	TBAF (3 Äq.)	THF, 0 °C, 30 min	15% ( <b>196</b> )
2	TBAF (3 Äq.), NH <sub>4</sub> F (3 Äq.)	THF, RT, 1 h	11% ( <b>196</b> )
3	TBAF (2.4 Äq.), AcOH (2.4 Äq.)	THF, 0 °C → RT → 40 °C, über Nacht	53% ( <b>197</b> )
4	TBAF (4 Äq.)	THF:EtOH (1:0.02, v/v), 0 °C → RT, 5 h	31% ( <b>196</b> )
5	TASF (10 Äq.)	aq. CH <sub>3</sub> CN, RT → 40 °C <sup>a)</sup>	80% <sup>b)</sup> ( <b>196</b> )
6	TASF (5 Äq.)	aq. CH <sub>3</sub> CN, RT → 40 °C <sup>a)</sup>	44% <sup>c)</sup> ( <b>196</b> )
7	TASF (5 Äq.)	aq. CH <sub>3</sub> CN, 40 °C, über Nacht	22% ( <b>196</b> )
8	TASF (10 Äq.)	DMF, RT, 1 h	40% ( <b>196</b> )
9	TASF (30 Äq.)	DMF/THF (2:1, v/v), RT, 1 h	58% ( <b>196</b> )
10	TASF (30 Äq.)	DMF/THF (2:1, v/v), -10 °C, 4 h	42% - 65% ( <b>196</b> )
11	aq. HF	CH <sub>3</sub> CN, 0 °C → RT, über Nacht	0% <sup>d)</sup>
12	HF•Pyridin (8 Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C → RT, über Nacht	0% <sup>d)</sup>
13	CsF	THF/EtOH (10:1, v/v), RT → 70 °C, 2 h	38% ( <b>197</b> )
14	AgF (1.5 Äq.)	CH <sub>3</sub> CN, RT, über Nacht	0% <sup>d)</sup>

<sup>a)</sup> 2 h bei RT dann über Nacht bei 40 °C, <sup>b)</sup> 0.041 mmol **195**, <sup>c)</sup> 0.165 mmol **195**, <sup>d)</sup> Zersetzung.

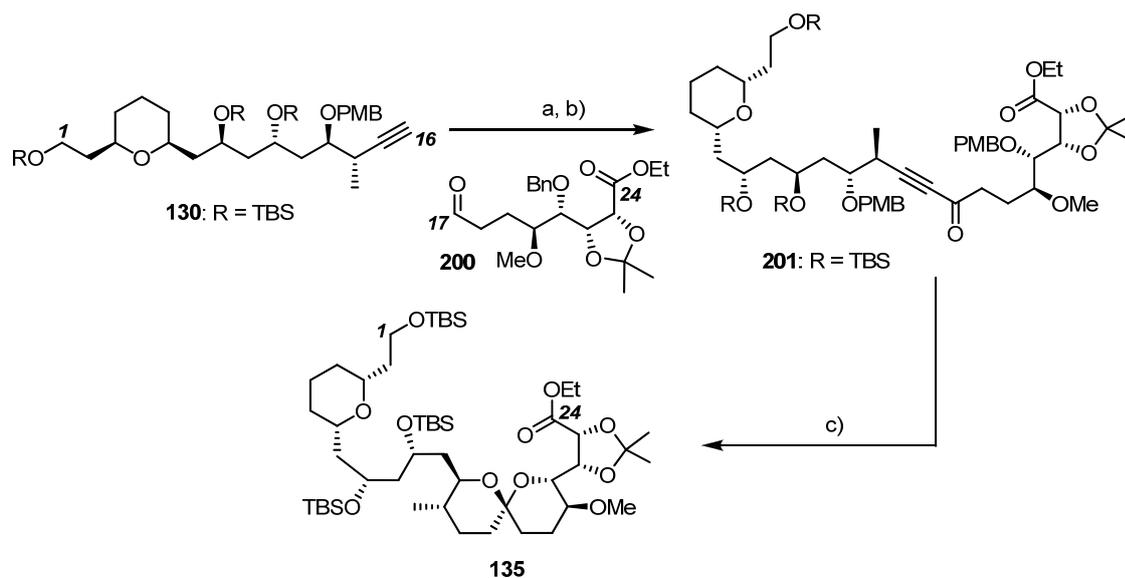
Aufgrund der niedrigen bzw. schwer zu reproduzierenden Ausbeuten wurde zunächst der *O*-Silylether mit TASF selektiv in 81% zu Diol **197** gespalten (*Schema 62*). Die Umsetzung von **197** mit 2,2-Dimethoxypropan in Gegenwart katalytischer Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat ergab das Acetal **198** in 83% Ausbeute. In der folgenden Transformation konnte die *C*-Siliziumbindung unter Verwendung von TBAF und Ammoniumfluorid<sup>[142]</sup> als Puffer gespalten und das terminale Alkin **199** in 89% Ausbeute isoliert werden. Die Hydratisierung,<sup>[145]</sup> analog der in der Modellreaktion gewählten Bedingungen, führte zum Aldehyd **200** in 72% Ausbeute und schloss die Fragmentsynthese ab.



**Schema 62** Abschluss der Synthese von Fragment **200**: a) TASF, aq. CH<sub>3</sub>CN, RT, 81% (**197**) und 11% (**196**); b) 2,2-Dimethoxypropan, CSA, 0 ° → RT, 83%; c) TBAF, NH<sub>4</sub>F, THF, RT, 89%; d) 1. [CpRu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> (5 mol%), ARPYPHOS (**183**) (10 mol%), CH<sub>3</sub>CN, 60 °C; 2. **199**, Aceton:H<sub>2</sub>O (~ 1:0.02, v/v), 60 °C, 72% (82% brsm).

Zum endgültigen Strukturbeweis durch Vergleich der spektroskopischen Daten mit der bekannten Verbindung **135** wurde der Aldehyd **200** mit dem lithiierten Alkin **130** umgesetzt (*Schema 63*). Die folgende Oxidation der diastereomeren Alkohole mit DESS-MARTIN Periodinan<sup>[53]</sup> und anschließender Cyclisierung des Alkinons **201** unter reduktiven Bedingungen lieferte den 6,6-Spirocyclus und bestätigte die Struktur von **135** eindeutig.

Zusammenfassend konnte der C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Aldehyd **200** in der beschriebenen Synthesesequenz mit einer Gesamtausbeute von 13% in 8 Stufen ausgehend von Epoxid **192** erhalten werden. Im Vergleich zu der ursprünglichen Syntheseroute zum C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Fragment **93** ist der optimierte Zugang um zwei Stufen kürzer.



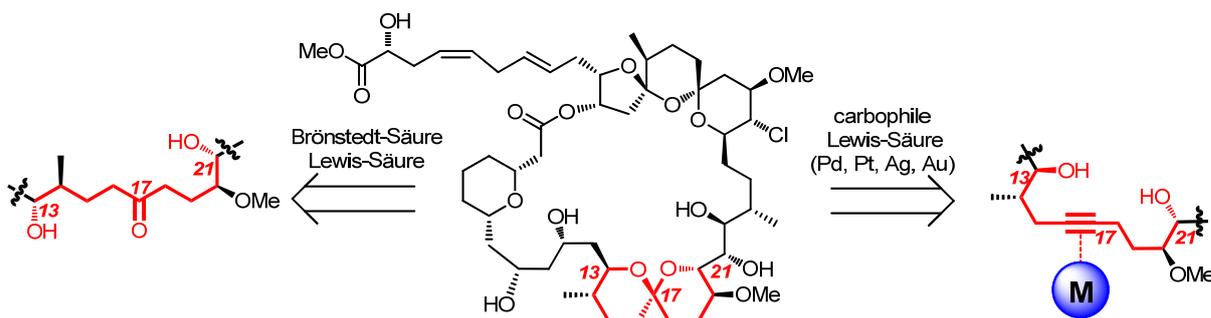
**Schema 63** Strukturbeweis durch Synthese von **135** und spektroskopischen Vergleich: a) 1. **130**,  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -50\text{ }^\circ\text{C}$ ; 2. **200**,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 37%; b) DESS-MARTIN Periodinan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 60%; c)  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (25 Gew.-%),  $\text{H}_2$  (1 atm), EtOAc, 71%; (Ausbeuten nicht optimiert).

## 5 Zweite Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester

Nach dem erfolgreichen Abschluss der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester (**23**) sowie der beschriebenen Optimierungsstudien sollten innovative Strategien zum Aufbau dieser Verbindung, unter Berücksichtigung und Beibehaltung grundlegender Fragmentsynthesen, untersucht werden. Ein Strukturelement, das in diesem Kontext unser Interesse weckte, war der 6,6-Spirocyclus in Spirastrellolide F Methylester (**23**).

Klassisch werden diese Systeme durch Ketalisierung eines Ketodiols in Gegenwart von Brönstedt- bzw. Lewis-Säuren aufgebaut (*Schema 64, links*). Die Polarisierbarkeit von carbophilen Lewis-Säuren (Pd, Pt, Ag, Au) führt zur Koordination an kumulierte, konjugierte und isolierte C-C- $\pi$ -Systeme.<sup>[149]</sup> Diese Komplexbildung erhöht die Elektrophilie des Substrats und ermöglicht nukleophile Angriffe unter Ausbildung neuer C-C- und C-Heteroatom-Bindungen. Die Aktivierung kann mit Hilfe des DEWAR-CHAT-DUNCANSON-Modells<sup>[150]</sup> durch elektronische Wechselwirkungen zwischen der carbophilen Lewis-Säure und dem  $\pi$ -System der Mehrfachbindung beschrieben werden.

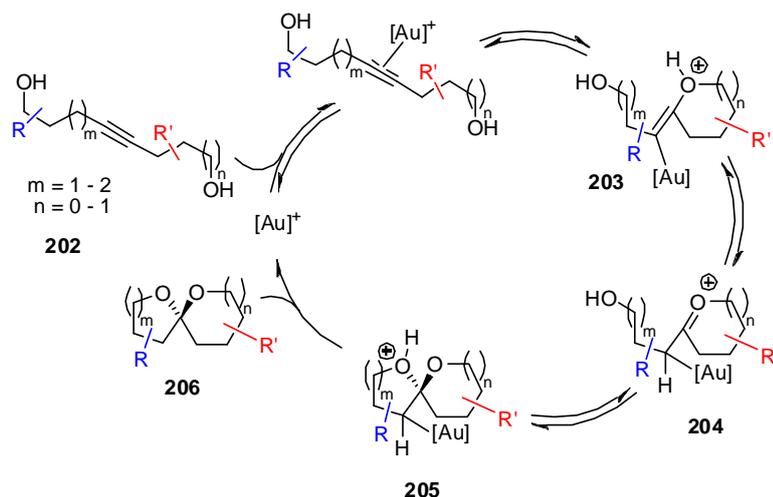
Entsprechend können Alkine als Syntheseäquivalente für Ketone in der organischen Synthese verwendet werden. Dabei bieten sie gegebenenfalls Vorteile aufgrund ihrer geringeren Sensivität im Vergleich zu hoch funktionalisierten Ketonen sowie in Hinsicht auf Schutzgruppenstrategien. Demnach sollte es möglich sein interne Alkindiole in Gegenwart von carbophilen Lewis-Säuren durch Hydroalkoxylierung in Spiroketale zu überführen (*Schema 64, rechts*).<sup>[151] - [153]</sup>



**Schema 64** Retrosynthetische Analysen zum Aufbau des 6,6-Spirocyclus in Spirastrellolide F Methylester (**23**).

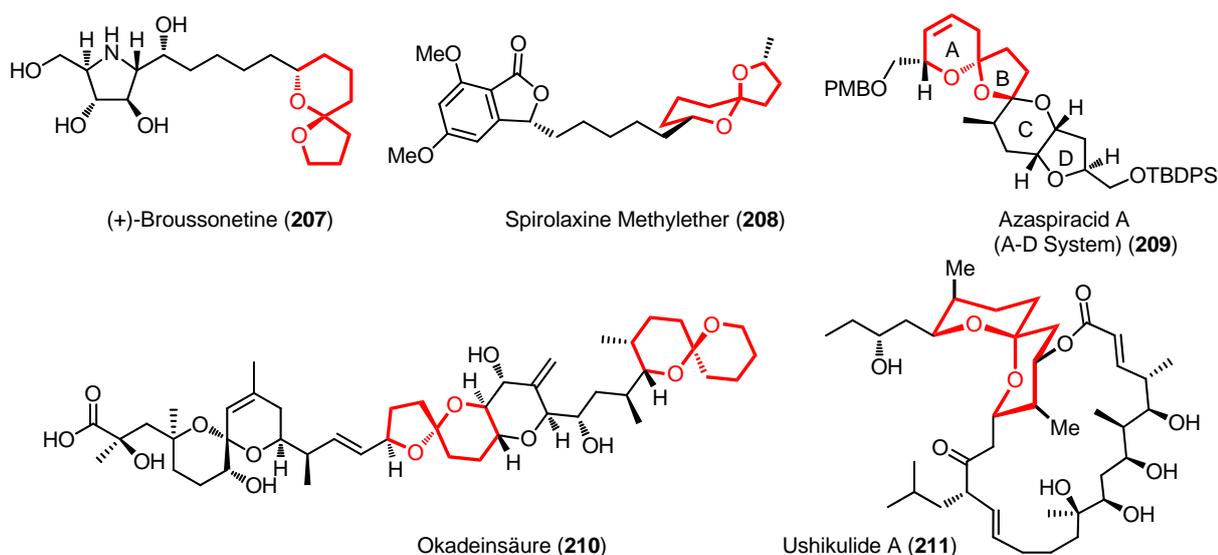
Die Hydroalkoxylierung eines Alkins kann anhand des in *Schema 65* gezeigten Katalysezyklus beispielhaft unter Verwendung einer Au(I)-Spezies erklärt werden.<sup>[152][153]</sup> Durch Komplexierung mit Au(I) wird das Alkin **202** zunächst aktiviert und von einer der beiden

Hydroxyfunktionalitäten nukleophil angegriffen, wodurch es zur Bildung des primären Cyclisierungsprodukts **203** kommt. Der folgende Protontransfer liefert das aurierte Oxocarbenium-Kation **204**. Nach einem weiteren nukleophilen Angriff der verbliebenen Hydroxygruppe unter Bildung von **205** und anschließender Protodeaurierung werden das gewünschte Spiroketal **206** sowie die aktive Katalysatorspezies freigesetzt und der Katalysezyklus geschlossen.



**Schema 65** Postulierter Mechanismus zur Au(I)-katalysierten Spiroketalbildung.<sup>[152][153]</sup>

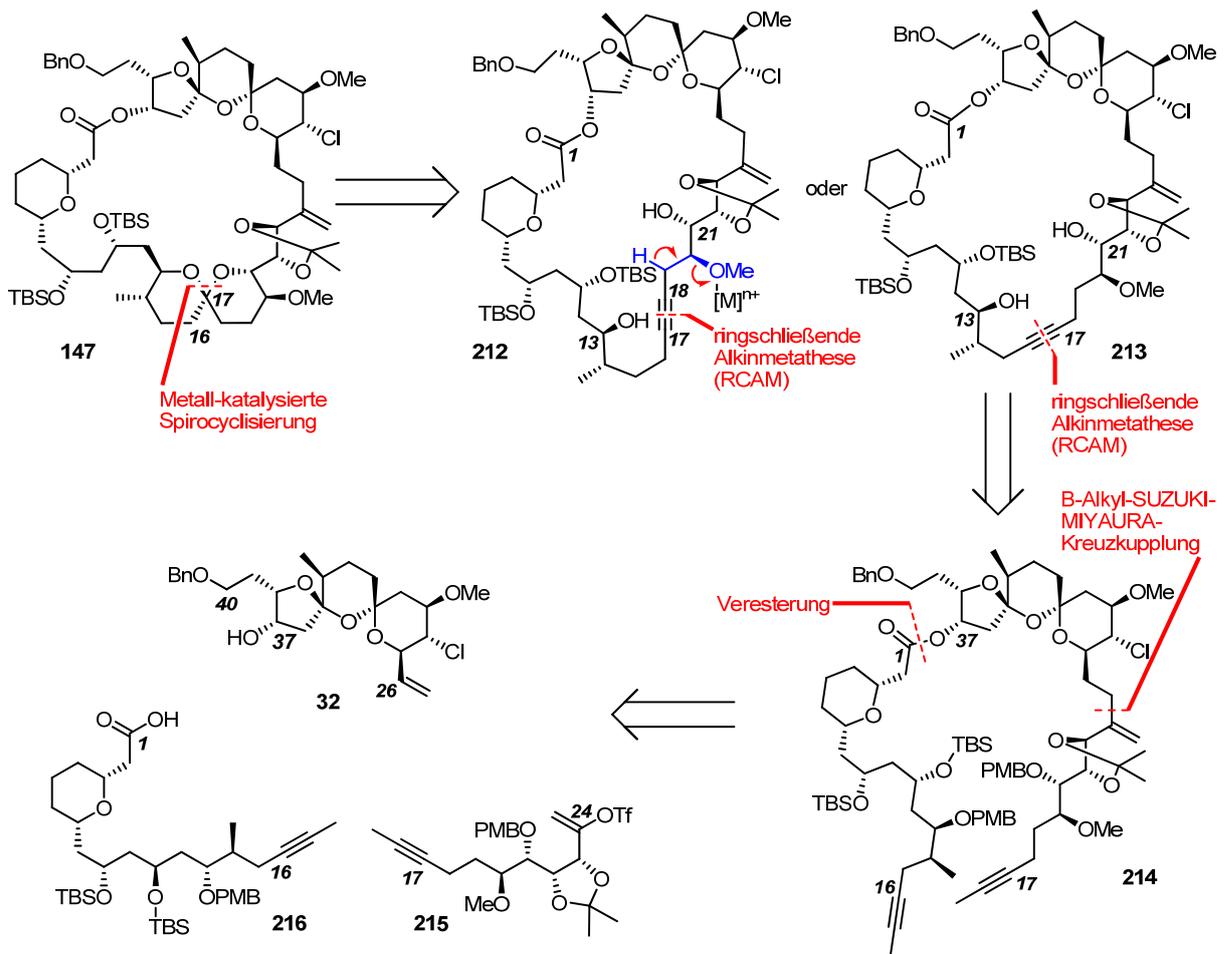
Metall-katalysierte Spiroketalisierungen haben sich in jüngster Zeit als eine vielseitige Methode zum Aufbau von spirocyclischen Systemen in Naturstoffen bewährt, und konnten bereits erfolgreich in unterschiedlichen Studien bzw. Totalsynthesen angewendet werden (*Abbildung 18*).<sup>[154] - [158]</sup>



**Abbildung 18** Übergangsmetall-katalysierte Spirocyclisierungen in Studien zu sowie Totalsynthesen von komplexen Naturstoffen.

## 5.1 Retrosynthetische Analyse – alternativer Aufbau des Makrolaktons

Die retrosynthetische Analyse für die formale Totalsynthese von Spirastrellolide F Methyl Ester (**23**) unter Anwendung einer alternativen Synthesestrategie zum Aufbau des Makrolaktons **147** ist in *Schema 66* zusammengefasst.



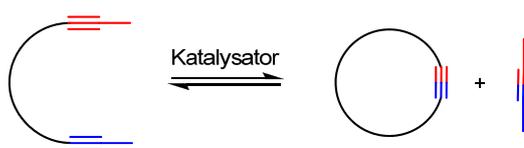
**Schema 66** Retrosynthetische Analyse mit alternativer Strategie zum Aufbau des Makrocyclus **147**.

Das 6,6-Spiroketal im Makrocyclus **147** sollte in einer Metall-katalysierten Cyclisierung durch Aktivierung und Hydroalkoxylierung eines internen Alkins aufgebaut werden. Diese Transformation wäre grundsätzlich mit beiden Cycloalkin-Isomeren **212** und **213** möglich. Es wurde angenommen, dass die Koordination einer Lewis-Säure an den Sauerstoff der Methoxygruppe an C<sub>20</sub> zur Aktivierung und Eliminierung unter Ausbildung des konjugierten Enins in **212** führen könnte. Dementsprechend konzentrierten sich die weiteren Synthesepfanungen auf das Isomer **213**. Der Aufbau des 38-gliedrigen Makrolaktons **213** war

durch eine ringschließende Alkinmetathese (RCAM) ausgehend von Diin **214** geplant. Die Synthese des Metathesevorläufers **214** sollte durch eine Palladium-katalysierte B-Alkyl-SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung zwischen dem Enoltriflat **215** und dem nach Hydroborierung des bekannten Olefins **32** erhaltenen Bor-Nukleophil, sowie durch Veresterung des Alkohols an C<sub>37</sub> mit der Carbonsäure **216**, realisiert werden. **215** und **216** sollten in Analogie zu bereits bekannten Fragmenten hergestellt werden (vgl. Kapitel 3.4 und 3.7).

### 5.1.1 Ringschließende Alkinmetathese

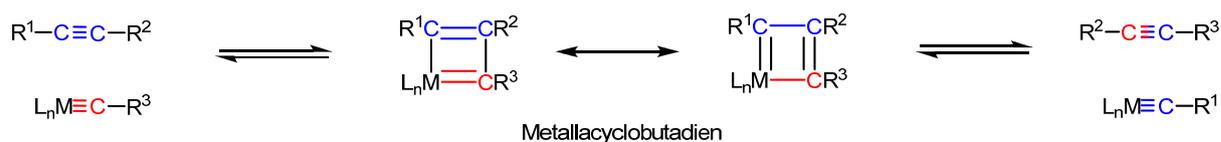
Eine Methode zur Spaltung sowie zum Aufbau von C-C-Dreifachbindungen ist die (ringschließende) Alkinmetathese (*Abbildung 19*). In jüngerer Vergangenheit konnte diese, nicht zuletzt durch die Entwicklung neuer, milderer und selektiverer Katalysatorsysteme sowie durch Anwendungen in der Naturstoffsynthese deutliche Fortschritte machen.<sup>[159]</sup>



**Abbildung 19** Schematische Darstellung der ringschließenden Alkinmetathese.

In der Ringschluss-Alkinmetathese wird ein acyclisches Diin unter Hochverdünnung in Gegenwart eines entsprechenden Katalysators in ein Cycloalkin überführt. In der Praxis werden Methylalkine als Metathesevorläufer verwendet, wodurch es neben der Bildung des Makrocyclus zur Entstehung von 2-Butin kommt, das aus dem Gemisch entfernt werden muss, um die Rückreaktion zu vermeiden und das thermodynamische Gleichgewicht vollständig auf die Produktseite zu verlagern. Hierfür wurden verschiedene Verfahren entwickelt.<sup>[159]</sup>

Der Mechanismus dieser Transformation basiert auf dem von KATZ<sup>[160]</sup> postulierten und später experimentell durch Arbeiten von SCHROCK<sup>[161][162]</sup> manifestierten Mechanismus (*Schema 67*). Der Katalyseverlauf sieht demnach die Präsenz eines Metallalkylidins als aktive Spezies vor, das in einem reversiblen Prozess zunächst in einer formalen [2+2] – Cycloaddition mit einem internen Alkin die intermediären Metallacyclobutadiene liefert, die nach Cycloreversion zur Produktbildung führen.

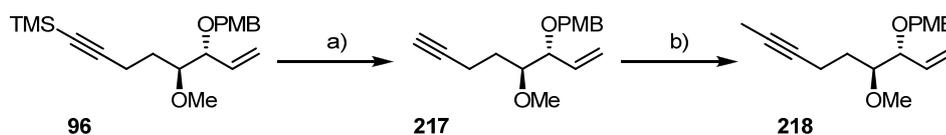


**Schema 67** Mechanismus der Alkinmetathese nach KATZ.

## 5.2 Synthese des C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments **215**

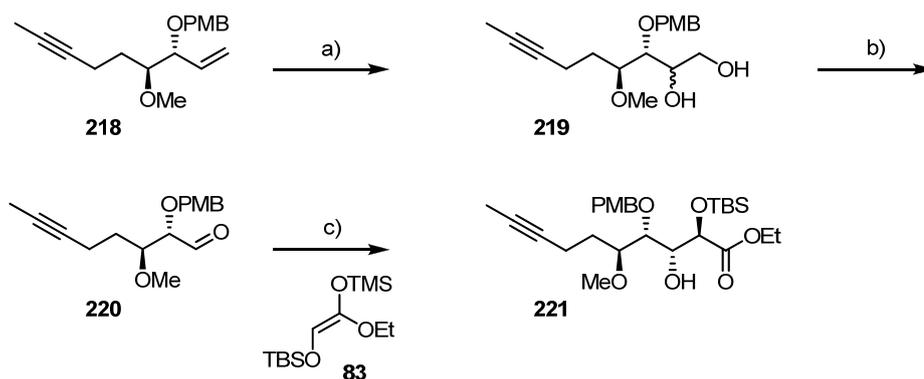
Das Fragment **215** sollte analog zur erfolgreichen Synthesestrategie zum Aufbau der vier *vicinalen* Stereozentren C<sub>20</sub>-C<sub>23</sub> hergestellt werden (vgl. Kapitel 3.4 und 4.3).

Ausgehend vom bekannten Methylether **96** wurde die C-Siliziumbindung in basischem Methanol gespalten und das terminale Alkin **217** in guter Ausbeute (89%) isoliert (*Schema 68*). Da terminale Alkine in Alkinmetathesen zur Deaktivierung der Katalysatorspezies führen,<sup>[163]</sup> wurde **217** mit *n*BuLi deprotoniert und mit Methyltriflat zum Methylalkin **218** umgesetzt.



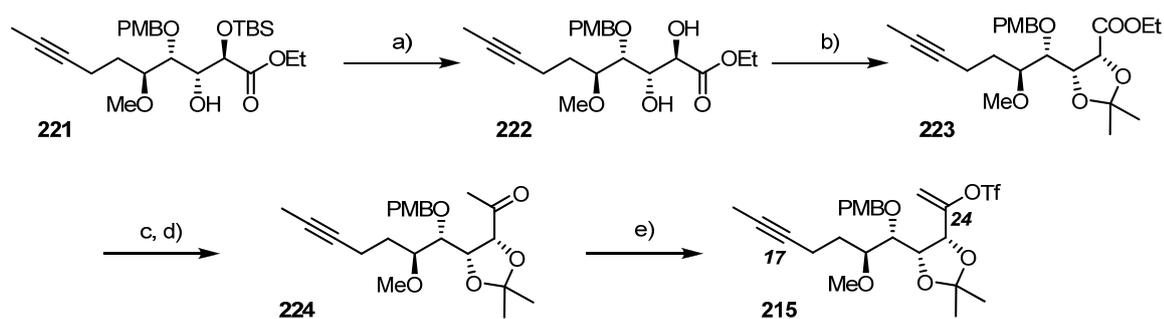
**Schema 68** Synthese von Methylalkin **218**: a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 89%; b) 1. *n*BuLi, THF, -78 °C; 2. MeOTf, -78 °C, 80%.

Die SHARPLESS<sup>[79]</sup> Dihydroxylierung der Doppelbindung lieferte **219** als ein  $\geq 9:1$  Diastereomerengemisch in 44% Ausbeute (77% brsm). Die anschließende Glykolspaltung mit Pb(OAc)<sub>4</sub> ergab den Aldehyd **220** in 88% Ausbeute, der umgehend in der MUKAIYAMA-Aldolreaktion mit TMS-Ketenacetal **83** sowie MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> als Promotor eingesetzt wurde. Das Aldolprodukt **221** konnte in 70% Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von  $\geq 10:1$  erhalten werden.



**Schema 69** Synthese des Aldolprodukts **221**: a)  $\text{OsO}_4$  (kat.),  $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$ ,  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $t\text{BuOH}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 44% (77% brsm), (d.r.  $\geq 9:1$ ); b)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 88%; c)  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , Toluol,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 70%, (d.r.  $\geq 10:1$ ).

Die Desilylierung von **221** und Reaktion des Diols **222** mit 2,2-Dimethoxypropan in Gegenwart von 10 mol% Camphersulfonsäure lieferte das Isopropylidenacetal **223** in 77% Ausbeute über zwei Stufen (*Schema 70*). Die Überführung des Esters in das Methylketon **224** konnte durch die beschriebene Zweistufensequenz nach Addition von lithiertem Methylphenylsulfon und folgender radikalischer Spaltung des erhaltenen  $\beta$ -Ketosulfons in 79% Ausbeute realisiert werden. Durch Deprotonierung des Ketons mit LiHMDS bei tiefer Temperatur und Reaktion des kinetischen Enolats mit Triflimid **138**<sup>[102]</sup> konnte das Enoltriflat **215** in 57% Ausbeute erhalten werden.

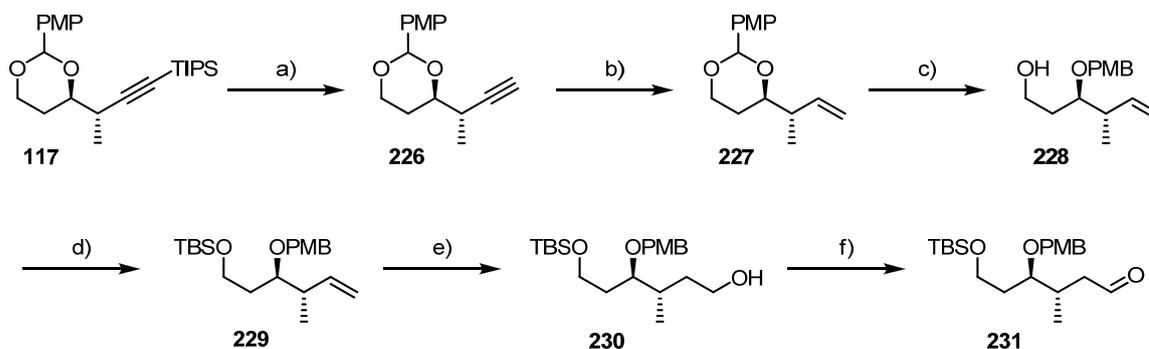


**Schema 70** Abschluss der Synthese von Fragment **215**: a) TBAF, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 88%; b) 2,2-Dimethoxypropan, CSA (kat.),  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 87%; c)  $\text{PhSO}_2\text{Me}$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ ; d) AIBN,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , Toluol,  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , 79% über zwei Stufen; e) LiHMDS, THF, dann *N*-(4-*tert*-Butylphenyl)-bis(trifluormethansulfonimid) (**138**),  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 57%.

### 5.3 Synthese des C<sub>11</sub>-C<sub>16</sub>-Fragments 225

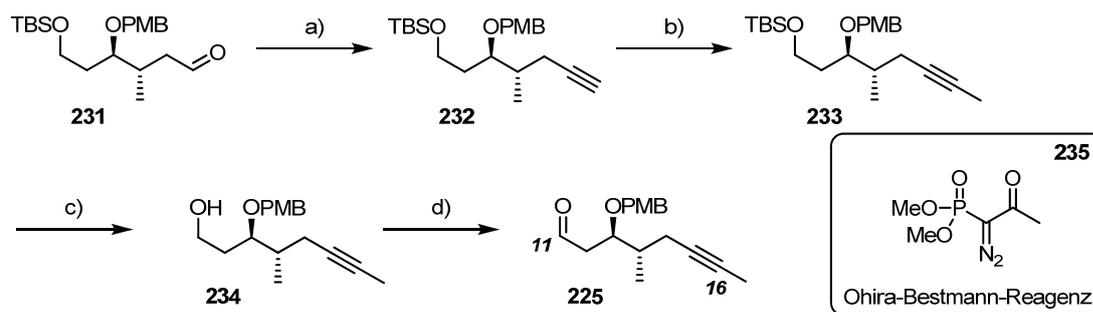
Das C<sub>11</sub>-C<sub>16</sub> Fragment **225** sollte durch Homologisierung der bereits bekannten Verbindung **117** aufgebaut werden (*Schema 71*).

Nach der Desilylierung von **117** mit TBAF konnte das terminale Alkin **226** in quantitativer Ausbeute isoliert und über LINDLAR-Katalysator partiell hydriert werden. Die selektive Öffnung des PMP-Acetal **227** mit Dibal-H bei -5 °C lieferte den primären Alkohol **228**, der mit TBSCl zum Silylether **229** umgesetzt wurde. Die Hydroborierung der Doppelbindung in **228** mit BH<sub>3</sub>•THF-Komplex lieferte nach oxidativer Aufarbeitung den primären Alkohol **230** in akzeptabler Ausbeute (78%). Die Oxidation des primären Alkohols **230** mit DESS-MARTIN Periodinan und Natriumhydrogencarbonat als Puffer ergab den Aldehyd **231** in 85% Ausbeute.



**Schema 71** Synthese des Aldehyds **231**: a) TBAF, THF, 0 °C → RT, 85%; b) LINDLAR-Katalysator (50 Gew.-%), H<sub>2</sub> (1 atm), Chinolin, EtOAc:1-Hexen (1:1, v/v), quant.; c) Dibal-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -5 °C, 96%; d) TBSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 96%; e) 1. BH<sub>3</sub>•THF, THF, -40 °C; 2. NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, -40 °C → RT, 78%; f) DESS-MARTIN Periodinan, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 85%.

Durch Homologisierung in einer OHIRA-BESTMANN-Reaktion<sup>[164][165]</sup> konnte das terminale Alkin **232** erhalten werden und nach Deprotonierung sowie Reaktion mit Methyltriflat in das Methylalkin **233** überführt werden (*Schema 72*). Die Spaltung des Silylethers und Oxidation des primären Alkohols **234** lieferte das C<sub>11</sub>-C<sub>16</sub>-Fragment **235** in 68% über vier Stufen.

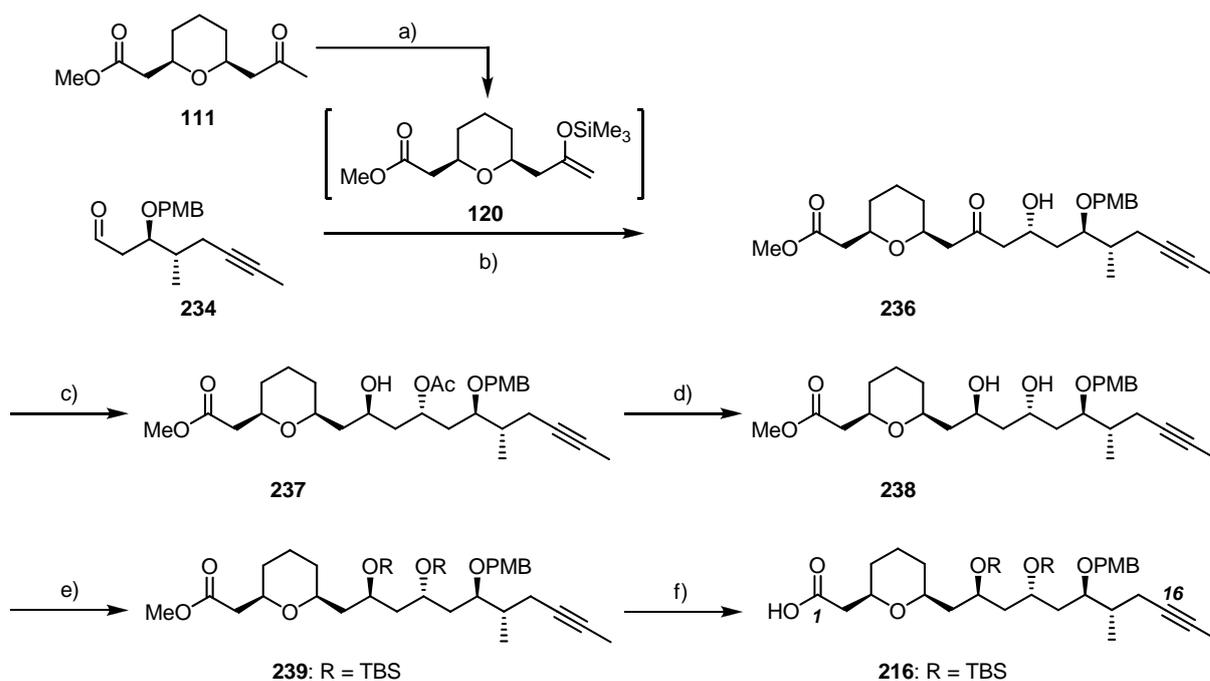


**Schema 72** Abschluss der Synthese des C<sub>11</sub>-C<sub>16</sub>-Fragments **225**: a) **235**<sup>[166]</sup>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 91%; b) *n*BuLi, MeOTf, THF, -78 °C → 0 °C → -78 °C, 94%; c) TBAF, THF, 0 °C → RT, 97%; d) DESS-MARTIN Periodinan, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 82%.

## 5.4 Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Fragments 216

### 5.4.1 Aldolreaktion von Pyran 111 mit Aldehyd 234

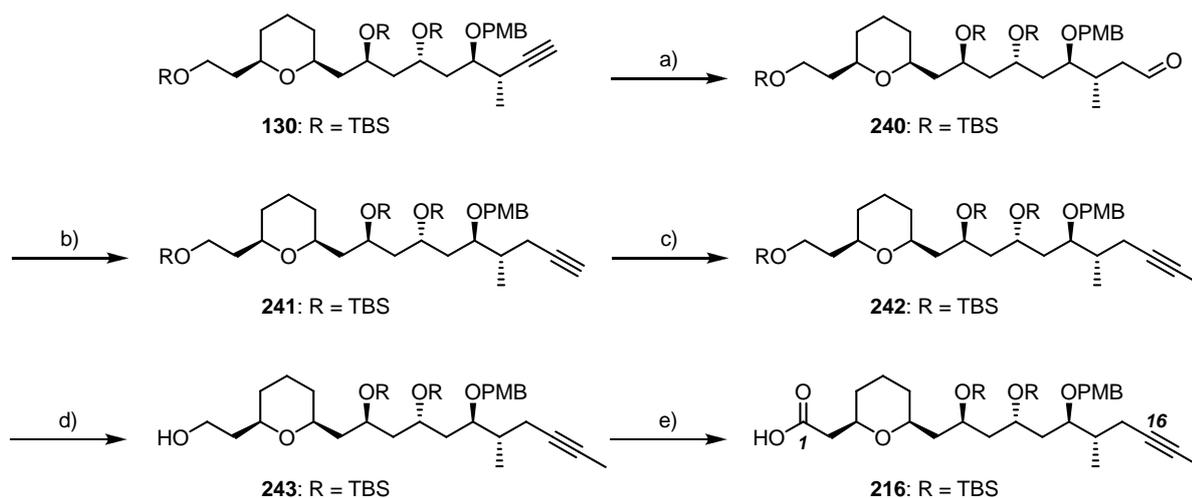
Die Fragmentkupplung verlief analog zu den optimierten Bedingungen (vgl. Kapitel 3.7) zwischen dem TMS-Enolether **120** und dem Aldehyd **234** in einer MUKAIYAMA-Aldolreaktion und lieferte das β-Hydroxyketon **236** mit einem d.r. ≥ 7:1. (Schema 73).<sup>[39][37][58][59]</sup> Die Samariumiodid-vermittelte 1,3-*anti*-Reduktion nach EVANS und TISHCHENKO<sup>[95]</sup> wurde nur einmalig auf diesem Substrat angewendet und ergab das Acetat **237** mit einem Diastereomerenverhältnis von ≥ 19:1 in guter Ausbeute von 85%. Durch Spaltung des Acetats in basischem Methanol und Persilylierung des Diols **238** konnte der Disilylether **239** in 76% Ausbeute über zwei Stufen isoliert werden. Die abschließende Hydrolyse des Methylesters mit Lithiumhydroxid in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol, THF und Wasser lieferte die C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Carbonsäure **240** in 93% zusammen mit 6% des resolierten Methylesters **239**.



**Schema 73** Kupplung von **111** und **234** sowie Abschluss der C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Fragmentsynthese: a) TMSOTf, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; b) BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 70% über zwei Stufen, (d.r. ≥ 7:1); c) SmI<sub>2</sub>, MeCHO, THF, -10 °C, 85%, (d.r. ≥ 19:1); d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 88%; e) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C → 0 °C, 86%; f) LiOH, MeOH:THF:H<sub>2</sub>O (2:1:0.16, v/v/v), RT, 93% (99% brsm).

#### 5.4.2 Synthese von **240** durch direkte Homologisierung von **130**

Alternativ sollte das Fragment **216** durch Homologisierung des bereits bekannten Alkins **130** synthetisiert werden (*Schema 74*). Die Hydratisierung des terminalen Alkins **130** unter den von HINTERMANN<sup>[145]</sup> entwickelten Bedingungen lieferte den Aldehyd **240** in moderater Ausbeute.<sup>[167]</sup> Durch Umsetzung von **240** mit OHIRA-BESTMANN-Reagenz **235**<sup>[164][165]</sup> und Kaliumcarbonat in Methanol konnte das homologe terminale Alkin **241** erhalten und im Anschluss bei tiefer Temperatur deprotoniert und mit Methyltriflat in das Methylalkin **242** überführt werden (89% Ausbeute über zwei Stufen). Die selektive Entschützung des primären *O*-Silylethers, unter den bereits erfolgreich angewandten Bedingungen, durch Umsetzung in Pyridin-gepufferter HF•Pyridin-Lösung, lieferte den primären Alkohol **243** (76%) zusammen mit dem reisolierten Startmaterial (10%). Oxidation von **243** mit DESS-MARTIN Periodinan<sup>[53]</sup> ergab den entsprechenden Aldehyd, der umgehend durch LINDGREN-PINNICK-Oxidation<sup>[103]</sup> in die Carbonsäure **216** in 92% Ausbeute über zwei Stufen überführt wurde.



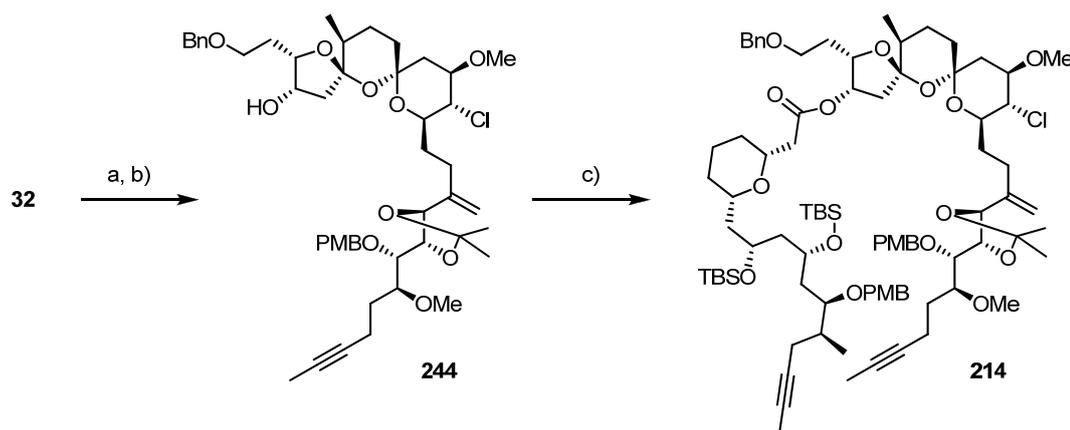
**Schema 74** Direkte Homologisierung von **130**: a) 1. [CpRu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> (5 mol%), ARPYPHOS (**183**) (10 mol%), CH<sub>3</sub>CN, 60 °C; 2. **130**, Aceton:H<sub>2</sub>O (~ 1:0.02, v/v), 60 °C, 42%; b) **235**<sup>[166]</sup>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, RT, 96%; c) *n*BuLi, MeOTf, THF, -78 °C, 93%; d) HF•Pyridin, THF, Pyridin, -10 °C, 76% (86% brsm); e) 1. DESS-MARTIN Periodinan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT; 2. NaOCl<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, *t*BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1, v/v), 2-Methyl-2-buten, 92% über zwei Stufen.

## 5.5 Synthese des Makrocyclus und Abschluss der formalen Totalsynthese

### 5.5.1 Fragmentkupplung und Ringschlussalkinmetathese

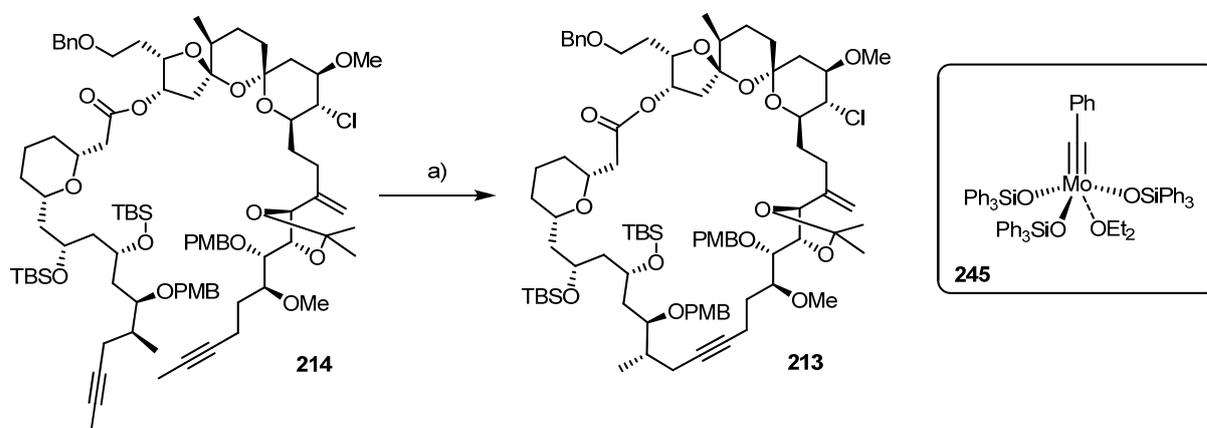
Mit dem Vorliegen der drei Kupplungspartner (**32**, **215** und **216**) sollte das Schlüsselintermediat **214** für den Einsatz in der geplanten ringschließenden Alkinmetathese aufgebaut werden (*Schema 75*).

Die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung<sup>[50][51]</sup> der durch Hydroborierung von **32** erzeugten Alkylbor-Verbindung mit Enoltriflat **215**, unter Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen (vgl. Kapitel 3.9.2), lieferte das Kupplungsprodukt **244** in 76% Ausbeute. Durch Umsetzung der Carbonsäure **216** mit YAMAGUCHI-Reagenz<sup>[46]</sup> zum gemischten Anhydrid und Veresterung mit **244** in Gegenwart von DMAP bei Raumtemperatur, konnte das Diin **214** als Alkinmetathesevorläufer in guter Ausbeute (85%) isoliert werden.



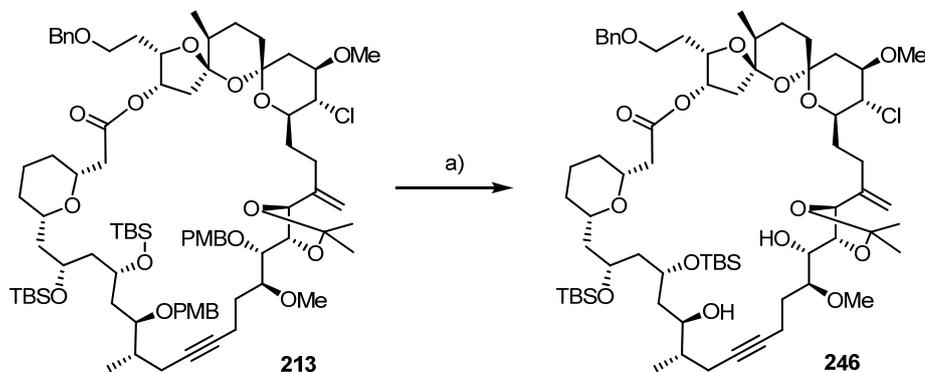
**Schema 75** Synthese des Alkinmetathesevorläufers **244**: a) 9-BBN, THF, RT; b) 1. aq. NaOH (1 M); 2. **215**,  $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$  (20 mol%),  $\text{Ph}_3\text{As}$  (20 mol%), THF, RT, 76%; c) 1. **216**, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Toluol, 0 °C; 2. DMAP, Toluol, 0 °C  $\rightarrow$  RT, 85%.

Die Entwicklung des neuen hoch reaktiven Alkyldin-Metathesekatalysators **245**<sup>[168]</sup> in einem weiteren Projekt der Arbeitsgruppe und der erfolgreiche Einsatz in Alkinringschlussmetathesen strukturell anspruchsvoller Naturstoffvorläufer (Ecklonialakton, Lactimidomycin, etc.) bildete den Ausgangspunkt für die geplante Transformation von **214**.<sup>[169][170]</sup> Die ringschließende Alkinmetathese des Diins **214** unter Verwendung von 3 mol% des Molybdän-Komplexes **245** lieferte bei Raumtemperatur das Cycloalkin **213** in 62% Ausbeute (*Schema 76*). Neben dem Produkt konnten geringe Mengen Nebenprodukte isoliert werden, deren spektroskopische Untersuchung jedoch ohne Ergebnis blieb. Um einer anteiligen Dimer- bzw. Oligomerenbildung entgegenzusteuern, wurde die Substratkonzentration von 0.01 M auf 0.001 M verringert und die Katalysatorbeladung auf 10 mol% erhöht. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde das cyclische Alkin **213** in einer Ausbeute von 87% isoliert.



**Schema 76** Ringschließende Alkinmetathese von **214**: a) Komplex **245** (10 mol%), 5 Å MS, Toluol, 87%.

Die oxidative Spaltung der *para*-Methoxybenzylether an C<sub>13</sub> und C<sub>21</sub> gelang im Anschluss durch Reaktion von **213** mit DDQ und lieferte das Diol **246** in 91% Ausbeute als Vorläufer für die Metall-katalysierte Spiroketalisierung (Schema 77).



**Schema 77** Oxidative Spaltung der *para*-Methoxybenzylether an C<sub>13</sub> und C<sub>21</sub>: a) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 91%.

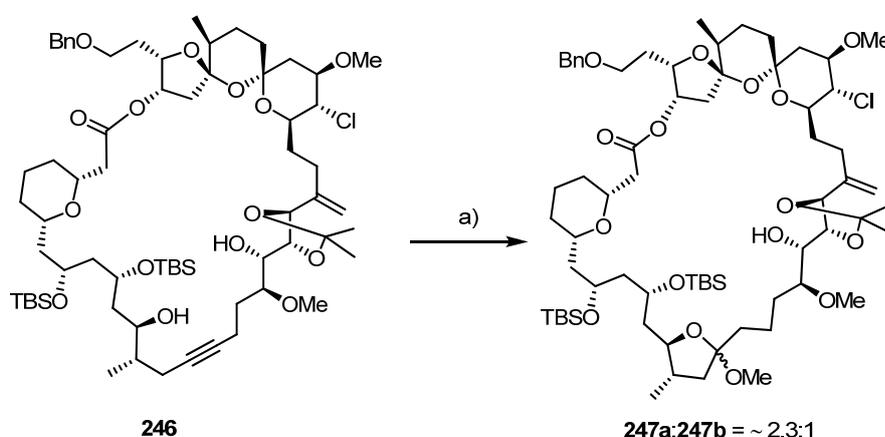
### 5.5.2 Metall-katalysierte Synthese des 6,6-Spiroketals im Makrocyclus

In der folgenden Reaktion sollte das Diol in einer Metall-katalysierten 6,6-Spiroketalisierung in den bekannten Makrocyclus **147** überführt werden.

In einem ersten Versuch, unter Anwendung der von TROST *et al.* optimierten Bedingungen, wurde das Diol mit katalytischen Mengen AuCl und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in THF bei Raumtemperatur umgesetzt.<sup>[171][172]</sup> Die Reaktion führte jedoch ausschließlich zu Zersetzungsprodukten. Eine weitere Problematik, die bei den Arbeiten auf geringem Maßstab auftrat, stellte die genaue Zugabe von Katalysatormenge dar. Die Möglichkeit zur Verwendung einer Stammlösung und exakten Zugabe von Katalysatormenge konnte durch Verwendung von AuCl•DMS-Komplex in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erreicht werden. Die Reaktion des Diols **246** mit AuCl•DMS ohne Säurezusatz konnte mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt werden und führte zu einem neuen Produkt, das sich in seiner Polarität jedoch von der Vergleichsprobe der gewünschten Verbindung **147** unterschied. Entsprechend des Reaktionsmechanismus für diese Reaktion wurde die Bildung eines Enolethers bzw. Hemiketals durch Addition von Wasser, vermutet. Enolether können leicht tautomerisieren und weitere Folgetransformationen eingehen. Um eventuelle Nebenreaktionen bzw. Zersetzung zu vermeiden wurde das Rohprodukt direkt mit MeOH und katalytischen Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat umgesetzt. Die spektroskopischen Untersuchungen und Auswertungen identifizierten das Reaktionsprodukt als

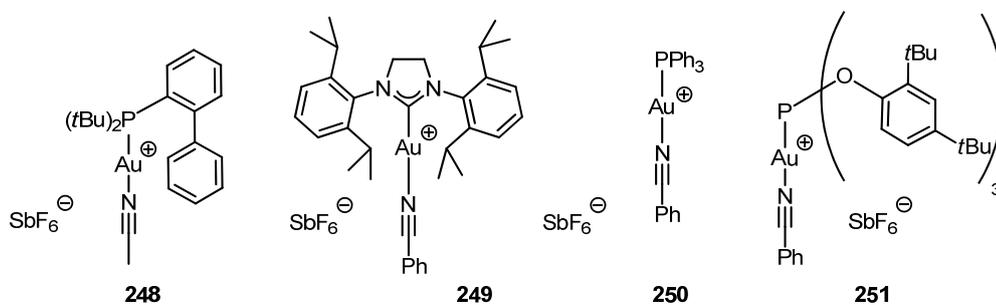
ein Anomerengemisch der furanoiden Methoxyglykoside **247a** und **247b** im Verhältnis von ~ 2.3:1 unter nicht optimierten Reaktionsbedingungen in 36% Ausbeute (*Schema 78*).<sup>[173][174]</sup>

Dieses Ergebnis zeigte, dass in diesem Fall einzig die Hydroxyfunktion an C<sub>13</sub> die aktivierte Dreifachbindung in einer 5-*exo-dig*-Cyclisierung nucleophil angriff. Eine Beteiligung der Hydroxyfunktion an C<sub>21</sub> schien durch sterische bzw. konformationelle Hinderung unter den gewählten Bedingungen nicht möglich. Die Tatsache, dass die Reaktion nach der ersten Cyclisierung abbrach und es nicht zur Ausbildung eines 5,7-Spiroketal kam, lag möglicherweise an einer durch *transannulare* Wechselwirkung induzierten Ringspannung (vgl. Kapitel 2.10.3).



**Schema 78** Studien zur AuCl•DMS katalysierten Spiroketalisierung von **246**: a) AuCl•DMS (10 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; b) PPTS (kat.), MeOH, 36% (**247a:247b** = ~2.3:1).

Um den Einfluss der elektronischen und sterischen Eigenschaften am Metall auf die Regioselektivität der Produktbildung zu untersuchen, sollten verschiedene kationische Gold-Komplexe getestet werden.<sup>[176]</sup>



**Abbildung 20** Kationische Au(I)-Komplexe **248-251**.

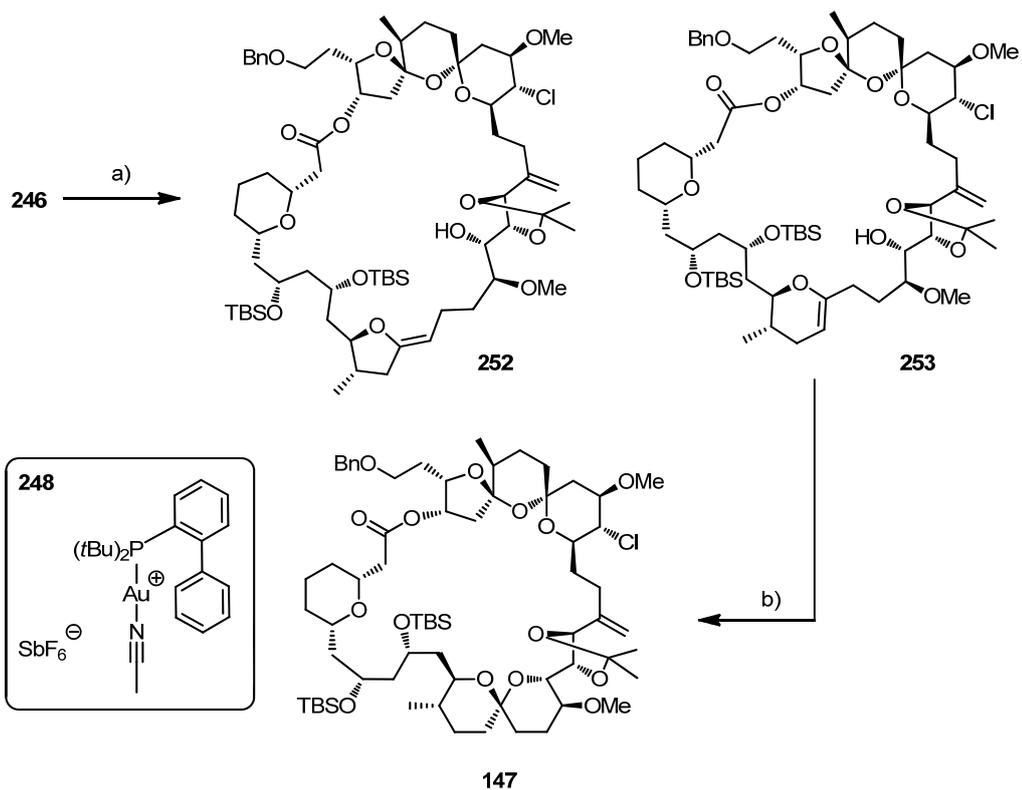
In einer Optimierungsstudie wurde das Diol **246** mit den kationischen Au(I)-Komplexen **248-251**<sup>[177]</sup> unter wasserfreien Bedingungen in Dichlormethan bei Raumtemperatur umgesetzt. (*Abbildung 20*). Der Komplex **248** führte in dieser Reaktion zur selektiven Bildung eines Gemisches der 5- und 6-Ring-Enolether **252** und **253** (*Schema 79*).

Ein NMR-Experiment unter Verwendung von Komplex **248** zeigte die quantitative Entstehung der Enolether **252** und **253** im Verhältnis von ~1:1. Im zeitlichen Verlauf über mehrere Tage veränderte sich dieses Verhältnis durch Zersetzung der instabilen 5-Ring-Komponente. Ein analoges Verhalten konnte ebenfalls bei der Aufarbeitung und Isolierung des Reaktionsprodukts beobachtet werden. Versuche zur Optimierung der Regioselektivität durch Verwendung von Toluol bzw. THF als Lösungsmittel blieben erfolglos.<sup>[176]</sup>

Das Vorliegen des 6-Ring-Enolethers **253** im Produktgemisch ließ auch an dieser Stelle vermuten, dass eine Weiterreaktion zum 6,6-Spiroketal bei Raumtemperatur aufgrund der hohen Rigidität im gewünschten Produkt gehemmt ist (vgl. Kapitel 3.9.3).

Das Diol **246** wurde durch Reaktion mit Komplex **248** unter wasserfreien Bedingungen zu einem Isomerengemisch der Enolether **252** und **253** umgesetzt (*Schema 79*). Das Erhitzen der Lösung der Enolether in Toluol auf 80 °C in Gegenwart katalytischer Anteile Pyridinium-*p*-toluolsulfonat führte zur Bildung und Isolierung des gewünschten 6,6-Spiroketals im Makrocyclus **147** in 50% über zwei Stufen. Die Entwicklung eines Eintopf-Verfahrens durch Zugabe von katalytischen Mengen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat und Erhitzen auf 80 °C in Dichlorethan sowie ein Lösungsmittelwechsel zu Toluol nach der Au(I)-katalysierten Cyclisierung zum Enolether blieben hingegen erfolglos.

Die formale Totalsynthese konnte zum einen durch die Anwendung einer alternativen Kupplungsstrategie, eine ringschließende Alkinmetathese (RCAM) zum Aufbau des Makrolaktons, zum anderen durch die Verwendung einer carbophilen Lewis-Säure (Au(I)-Komplex **248**) zur Synthese des 6,6-Spirocyclus realisiert werden. Diese Strategie stellt neben einem weiteren Zugang zu diesem Polyketid eines der komplexesten Beispiele in der Naturstoffsynthese zur Anwendung der beschriebenen Methoden dar.



**Schema 79** Abschluss der formalen Totalsynthese in einer zweistufigen Reaktionssequenz: a) Komplex **248** (10 mol%), 4 Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 62% als Gemisch der Enoether **252** und **253** (5-*exo*:6-*endo* = 1:5); b) PPTS (kat.), Toluol, 80 °C, 81%.

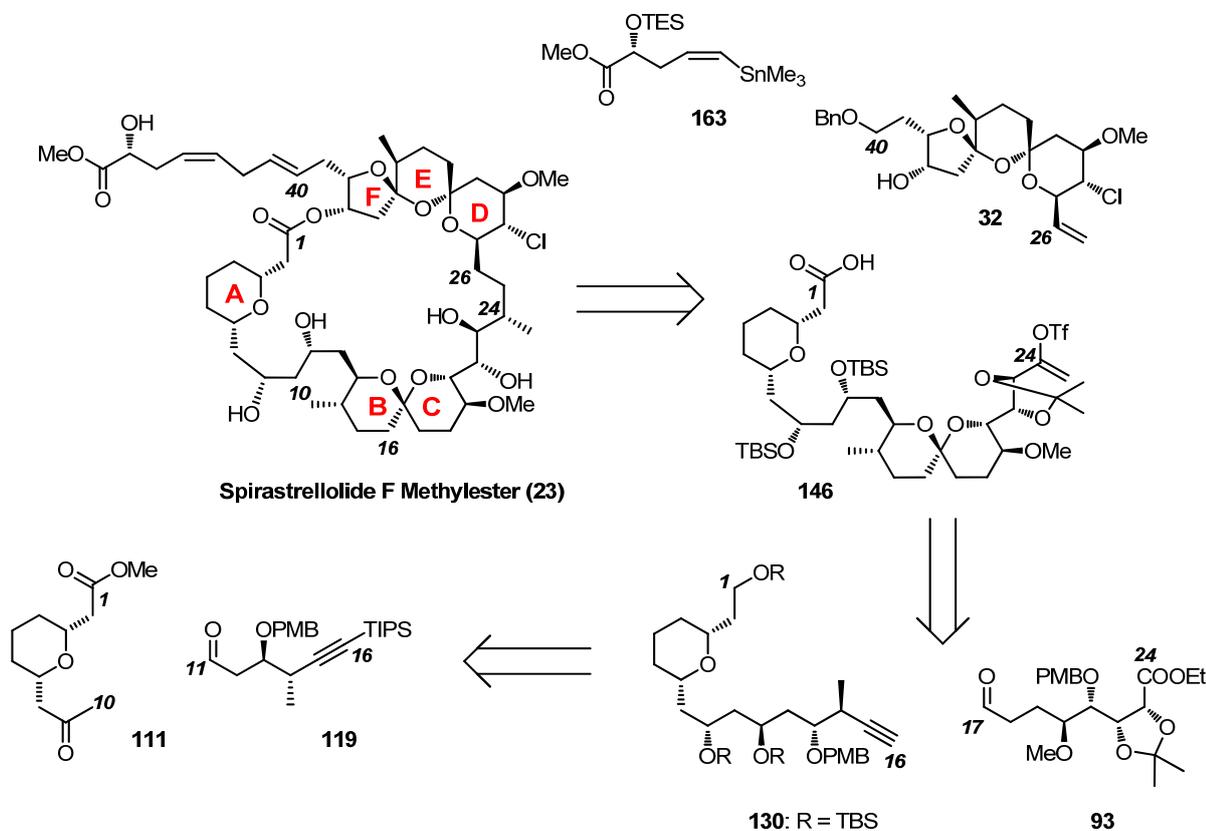
## 6 Zusammenfassung

### 6.1 Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die erste Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester (**23**) erfolgreich abgeschlossen werden.

Spirastrellolide F (**17**) wurde 2007 von ANDERSEN *et al.* in Form seines Methylester (**23**) aus dem Meeresschwamm *Spirastrella coccinea* extrahiert.<sup>[31]</sup> Neben Spirastrellolide F Methylester (**23**) wurden weitere Verbindungen dieser Naturstoffklasse isoliert und strukturell aufgeklärt (Spirastrellolide Methylester A-G).<sup>[23][30][31]</sup> Diese zeigen hohe antimittotische Aktivität in Untersuchungen mit humanen Brustkrebszellen der Linie MCF-7 ( $IC_{50} = 100$  ng/mL) und konnten in anschließenden Studien als selektive Proteinphosphatase-2A-Inhibitoren (PP2A) (Spirastrellolide A (**10**):  $IC_{50} = 1$  nM) identifiziert werden.<sup>[29][31]</sup>

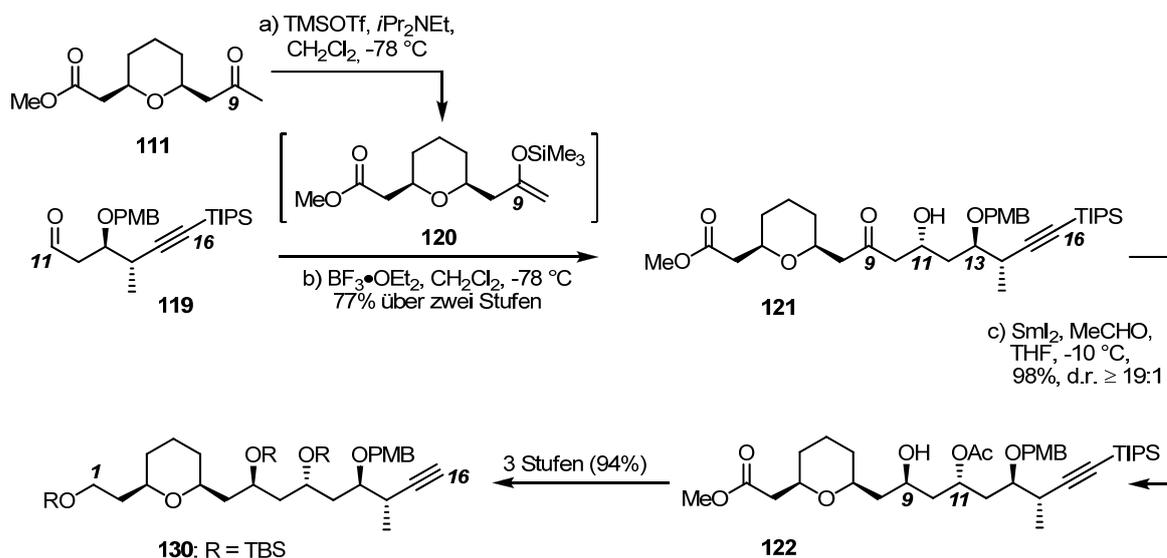
Aufgrund der biologischen Aktivität als hochpotenter und selektiver Proteinphosphatase-2A-Inhibitor sowie der komplexen Struktur stellte Spirastrellolide F Methylester (**23**) ein interessantes Synthesziel dar.



Schema 80 Fragmente zur Synthese von Spirastrellolide F Methylester (**23**).

Während in früheren Studien bereits ein guter Zugang zum Nordfragment **32**<sup>[39]</sup> entwickelt worden war, die Synthese des gewünschten Makrolaktons mittels ringschließender Alkenmetathese (RCM) jedoch nicht realisiert werden konnte, sollte innerhalb dieser Arbeit eine alternative Kupplungsstrategie entwickelt werden. Das Kohlenstoffgrundgerüst von **23** sollte durch Kupplung der Fragmente **32**<sup>[39]</sup>, **146** und **163** aufgebaut werden (*Schema 80*). Der Schwerpunkt der Untersuchungen lag dementsprechend zunächst auf der Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments **146**.

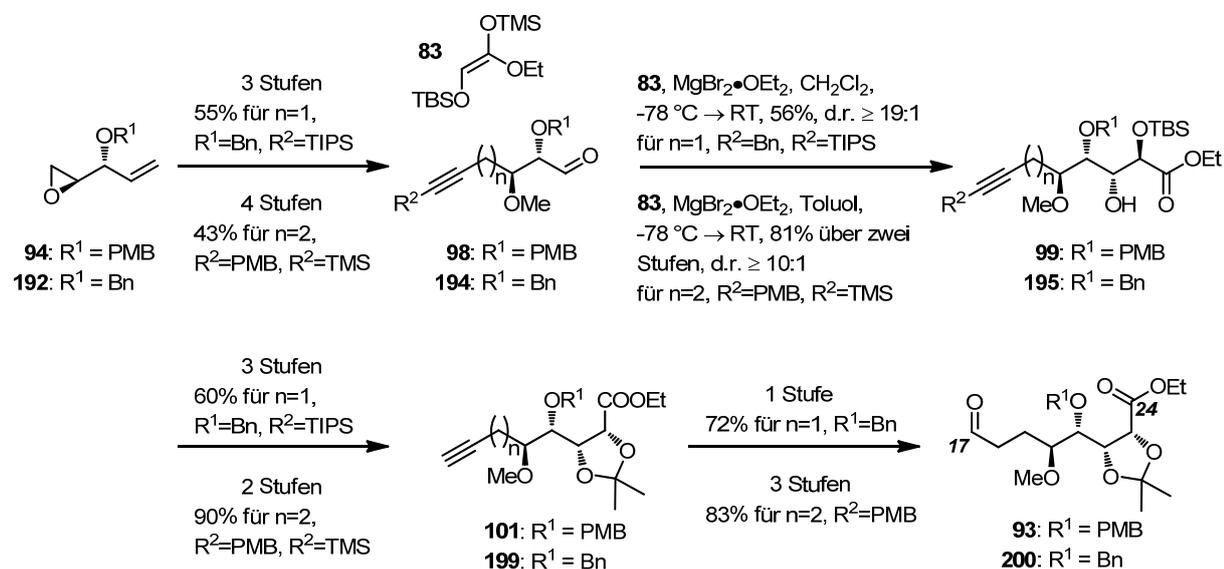
Zur Synthese des Südfragments **146** wurden das Tetrahydropyran **111** und der Aldehyd **119** in einer MUKAIYAMA-Aldolreaktion verknüpft (*Schema 81*). Eine 1,3-*anti*-selektive Reduktion unter den Bedingungen von EVANS und TISHCHENKO komplettierte den Aufbau aller Stereozentren im C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Fragment **130**.<sup>[95]</sup> Die folgende Manipulation von funktionellen und Schutzgruppen schloss die Fragmentsynthese ab.



**Schema 81** Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Fragments **130**.

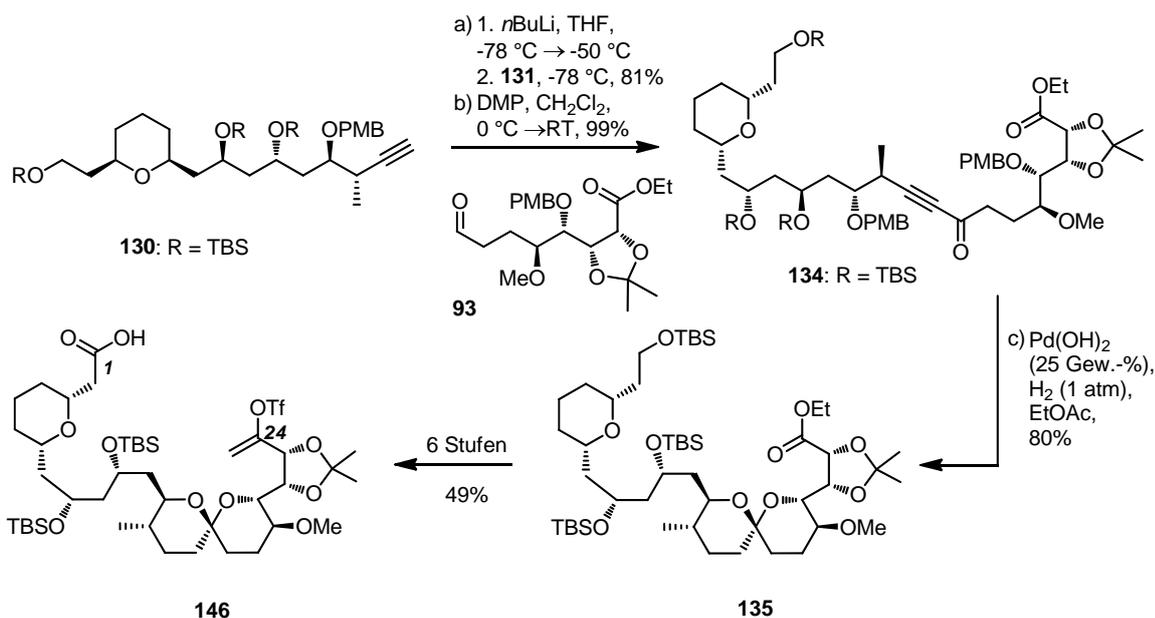
Eine besondere synthetische Herausforderung lag im Aufbau der vier *vicinalen* Stereozentren C<sub>20</sub>-C<sub>23</sub>. Hierfür konnten zwei erfolgreiche Syntheserouten zu den Fragmenten **93** und **200** ausgearbeitet werden, deren Syntheseintermediate sich nur um ein Kohlenstoffatom in der Kettenlänge unterscheiden (*Schema 82*). Eine doppelt diastereoselektive MUKAIYAMA-Aldolreaktion (d.r. ≥ 10:1) gewährleistete den gleichzeitigen Aufbau der Stereozentren an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub>. Die Verbindung **93** war in insgesamt 10 Stufen, ausgehend von Epoxid **94**, zugänglich. Abgeschlossen wurde die Fragmentsynthese durch die Freisetzung der Aldehydfunktionalität nach partieller Reduktion des Alkins und oxidativer Spaltung der Doppelbindung in drei Stufen. Alternativ konnte Syntheseanalogon **200** in 8 Stufen, ausgehend von Epoxid **192**, hergestellt

werden. Im Gegensatz zur oxidativen Spaltung gelang die Überführung des terminalen Alkins in den Aldehyd **200** in einer Stufe durch *anti*-Markovnikov Hydratisierung unter den von HINTERMANN<sup>[145]</sup> entwickelten Bedingungen.



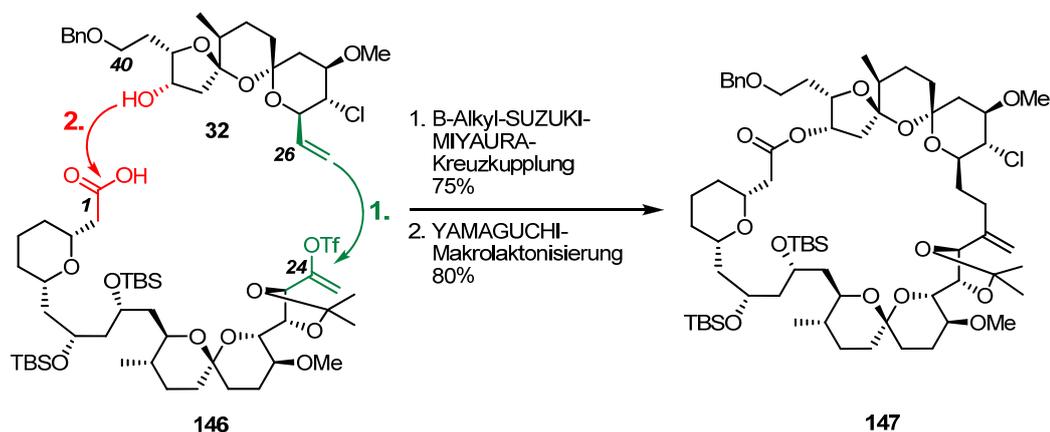
**Schema 82** Synthesen zur Darstellung der C<sub>17</sub>-C<sub>24</sub>-Fragmente **93** und **200**.

Die Addition des Alkins **130** an den Aldehyd **93** und folgende Oxidation lieferte das Alkinon **134** in guten Ausbeuten (*Schema 83*). Daraus konnte das 6,6-Spiroketal in einem Eintopf-Verfahren unter reduktiven Bedingungen erhalten werden. Die Manipulation der Esterfunktionalität an C<sub>24</sub> sowie die Oxidation des primären Alkohols nach selektiver Entschützung lieferte die bifunktionale (Enoltriflat)carbonsäure **146**.



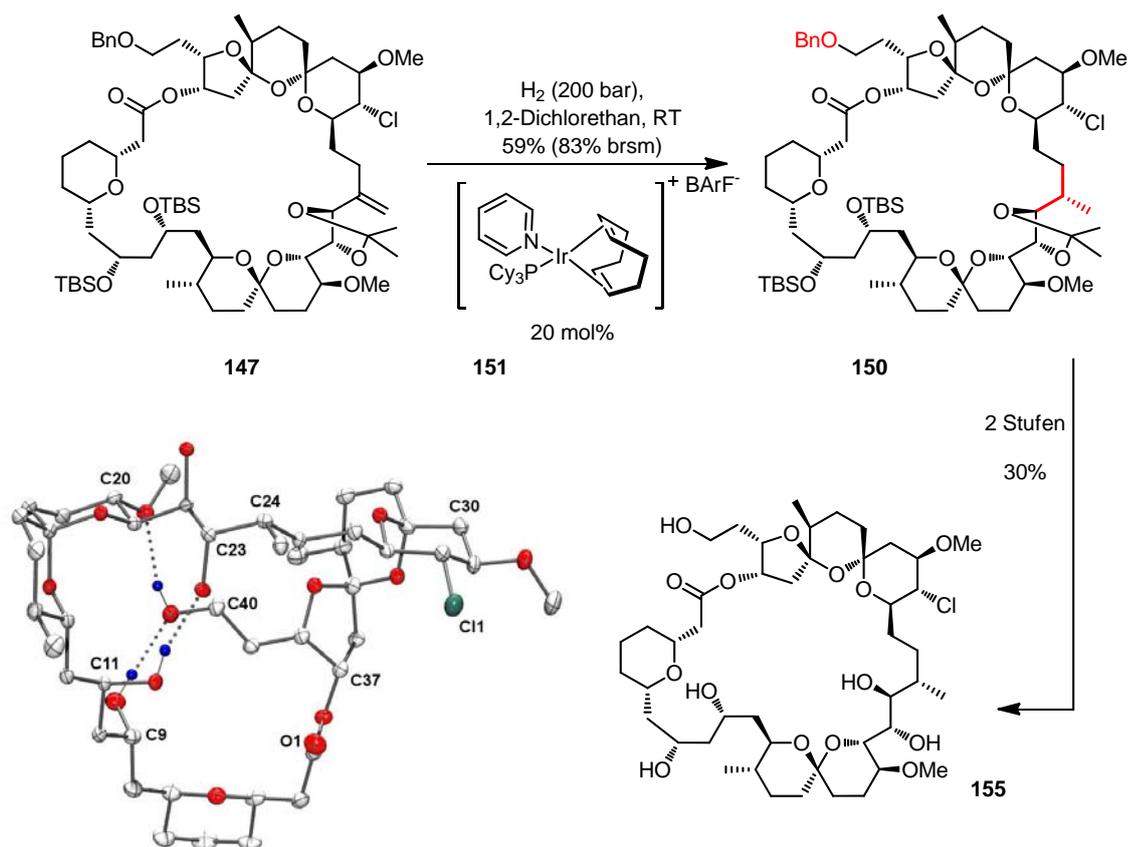
**Schema 83** Kupplung der Fragmente **130** und **93** sowie Anschluss der Synthese des C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>-Fragments **146**.

Im Folgenden konnte das C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>-Kohlenstoffgerüst der *seco*-Säure in einer B-Alkyl-SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung<sup>[50][51]</sup> mit dem aus dem bereits zuvor synthetisierten Nordfragment **32**<sup>[39]</sup> resultierendem Bor-Nukleophil aufgebaut werden. Die Cyclisierung unter YAMAGUCHI-Bedingungen<sup>[46]</sup> ohne weitere Manipulation von funktionellen Gruppen lieferte das Makrolakton **147** (*Schema 84*).



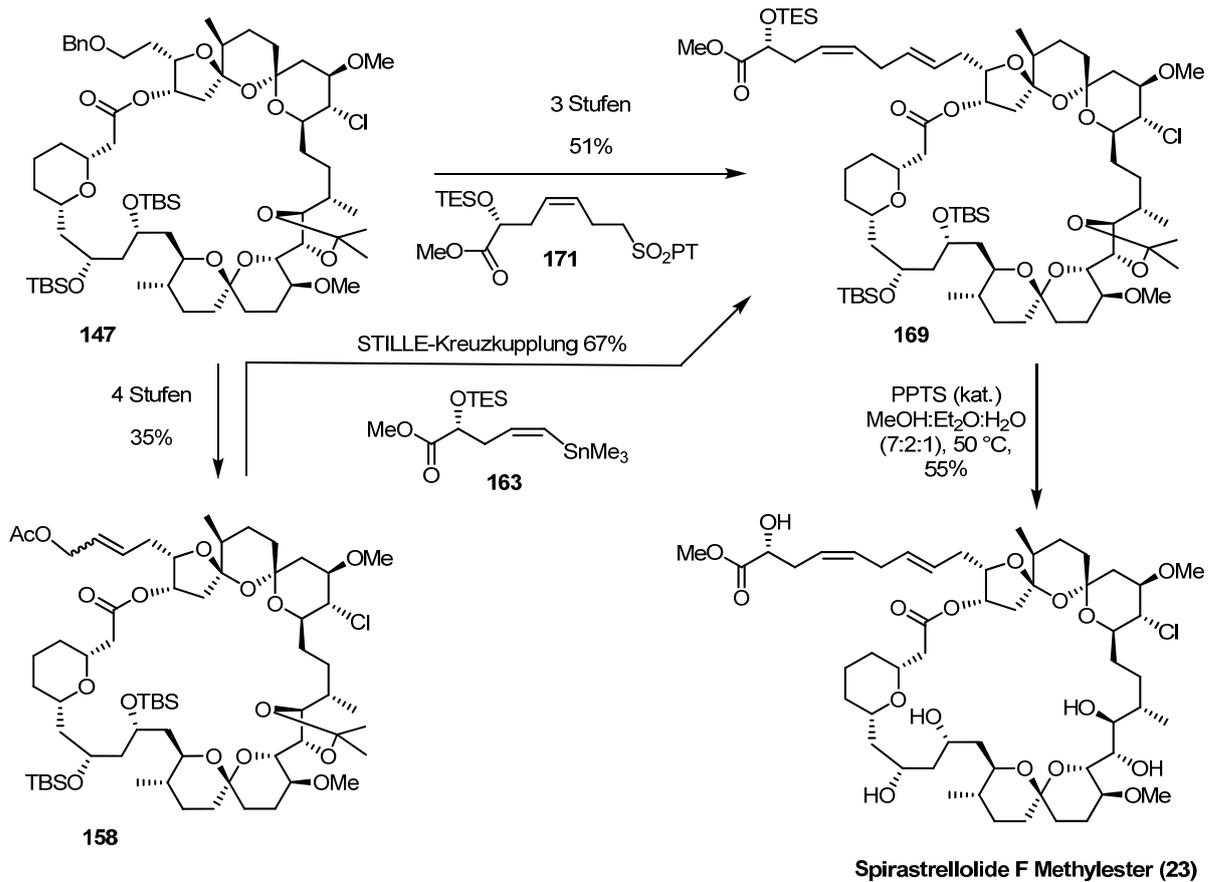
**Schema 84** Maximale Konvergenz im Aufbau des Makrolaktons **147**.

Die Reduktion der exocyclischen Doppelbindung von **147** gelang nach intensiven Optimierungsstudien mit dem BArF-Salz des CRABTREE-Katalysators **151**<sup>[123]</sup> bei 200 bar H<sub>2</sub> Druck und führte ausschließlich zum gewünschten Diastereomer **150** (*Schema 85*). Die Selektivität beruht auf der Kontrolle der Konformation des Makrocyclus mit Hilfe eines Isopropylidenacetals an den Hydroxyfunktionen an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub>. Das Acetonid zwingt das Diol in eine *syn*-Orientierung und den Makrocyclus in eine Konformation, wodurch der Angriff eines Hydrierkatalysators aufgrund von sterischer Hinderung nur von der *Re*-Seite der exocyclischen Doppelbindung an C<sub>24</sub> möglich ist. Nach globaler Entschützung konnte die absolute Stereochemie an C<sub>24</sub> sowie die der weiteren 19 Stereozentren im Makrocyclus anhand der kristallographischen Daten des Pentaols **155** bestätigt werden.



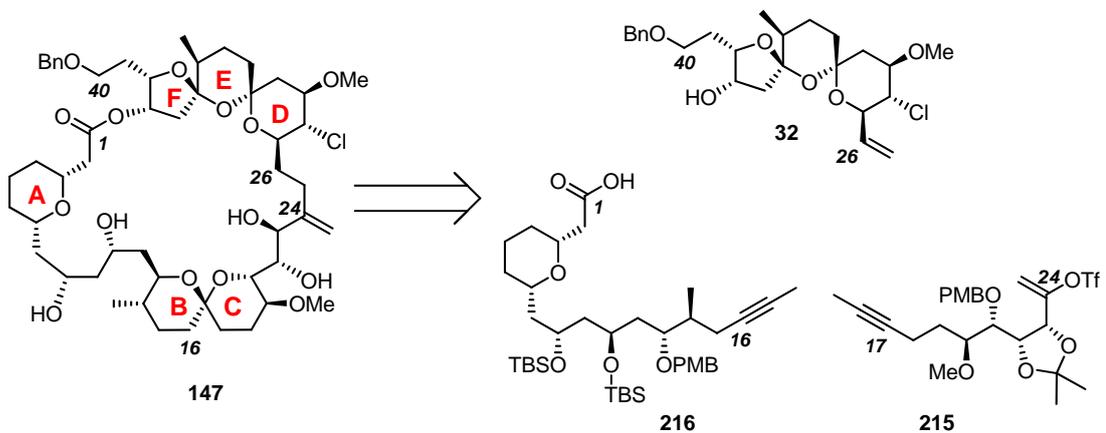
**Schema 85:** Diastereoselektive Reduktion der exocyclischen Doppelbindung an C<sub>24</sub> und Nachweis der absoluten Stereochemie der 20 Stereozentren im Makocyclus anhand der Kristallstruktur von **155**.

Für den Aufbau der Seitenkette konnten zwei Ansätze entwickelt werden (*Schema 86*). Zum einen war die Synthese des nicht-konjugierten (*E,Z*)-Diens durch eine kettenverlängernde Kreuzmetathese und anschließende modifizierte STILLE-Kreuzkupplung in fünf Stufen und 24% Gesamtausbeute möglich. Alternativ ließ sich der vollständig geschützte Spirastrellolide F Methylester (**169**) in nur drei Stufen durch JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung als Schlüsselreaktion mit dem Sulfon **171** in hoher Konvergenz in einer Gesamtausbeute von 51% aufbauen. Nach globaler Entschützung wurde Spirastrellolide F Methylester (**23**) als weißer Feststoff isoliert. Ausführliche NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigten die Struktur von **23** und zeigten ein ungewöhnliches, bisher nicht beschriebenes Phänomen. Nach vorläufigen Erkenntnissen handelt es sich hierbei um die Reorganisation eines komplexen Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerkes zwischen den lateralen Hydroxyfunktionalitäten in Spirastrellolide F Methylester (**23**) und Spuren von Wasser im Medium.



**Schema 86** Aufbau der Seitenkette und Abschluss der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methyl ester (**23**).

## 6.2 Zweite Totalsynthese von Spirastrellolide F Methyl ester

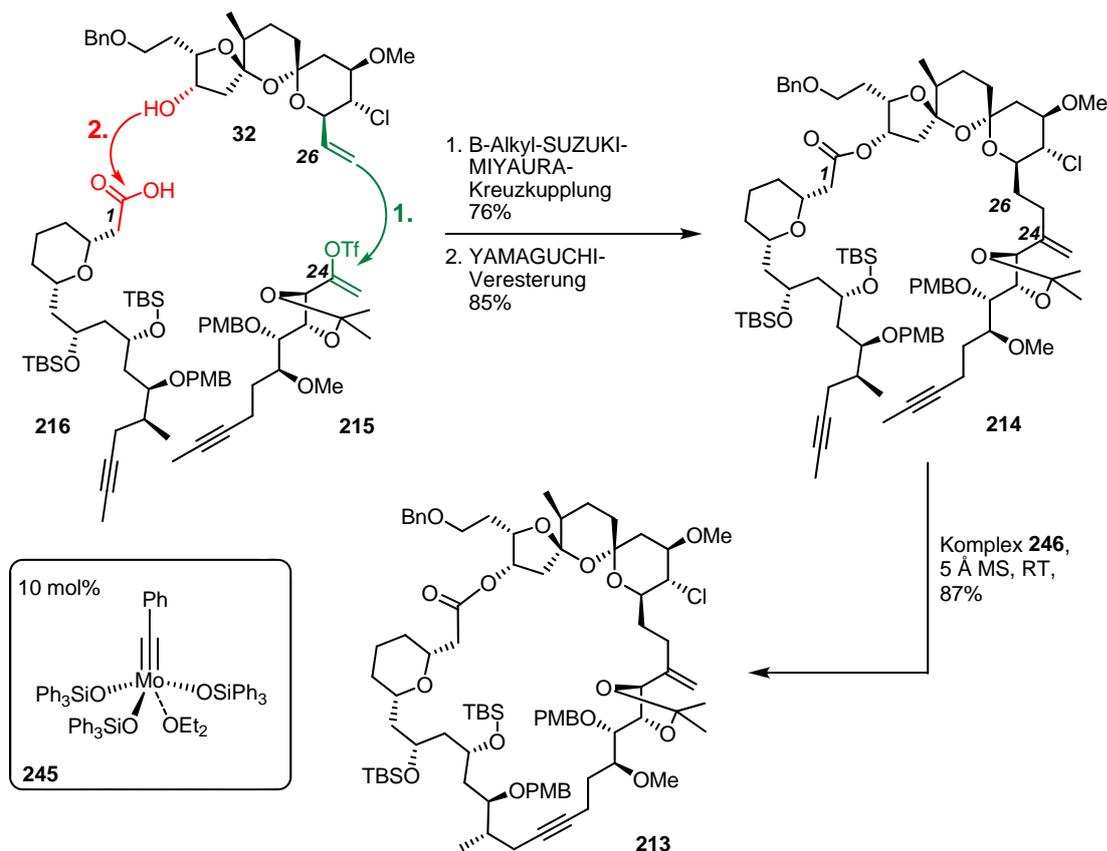


**Schema 87** Synthesekonzept zur formalen Totalsynthese von Spirastrellolide F Methyl ester (**23**).

Eine weitere formale Totalsynthese von Spirastrellolide F Methyl ester (**23**) konnte durch Anwendung innovativer Katalysekonzepte realisiert werden. Neben der beschriebenen

Totalsynthese zeigt auch dieser formale Zugang hohe Konvergenz im Aufbau des C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>-Kohlenstoffgrundgerüsts durch Kupplung der Hauptfragmente **32**<sup>[39]</sup>, **215** und **216** (Schema 87).

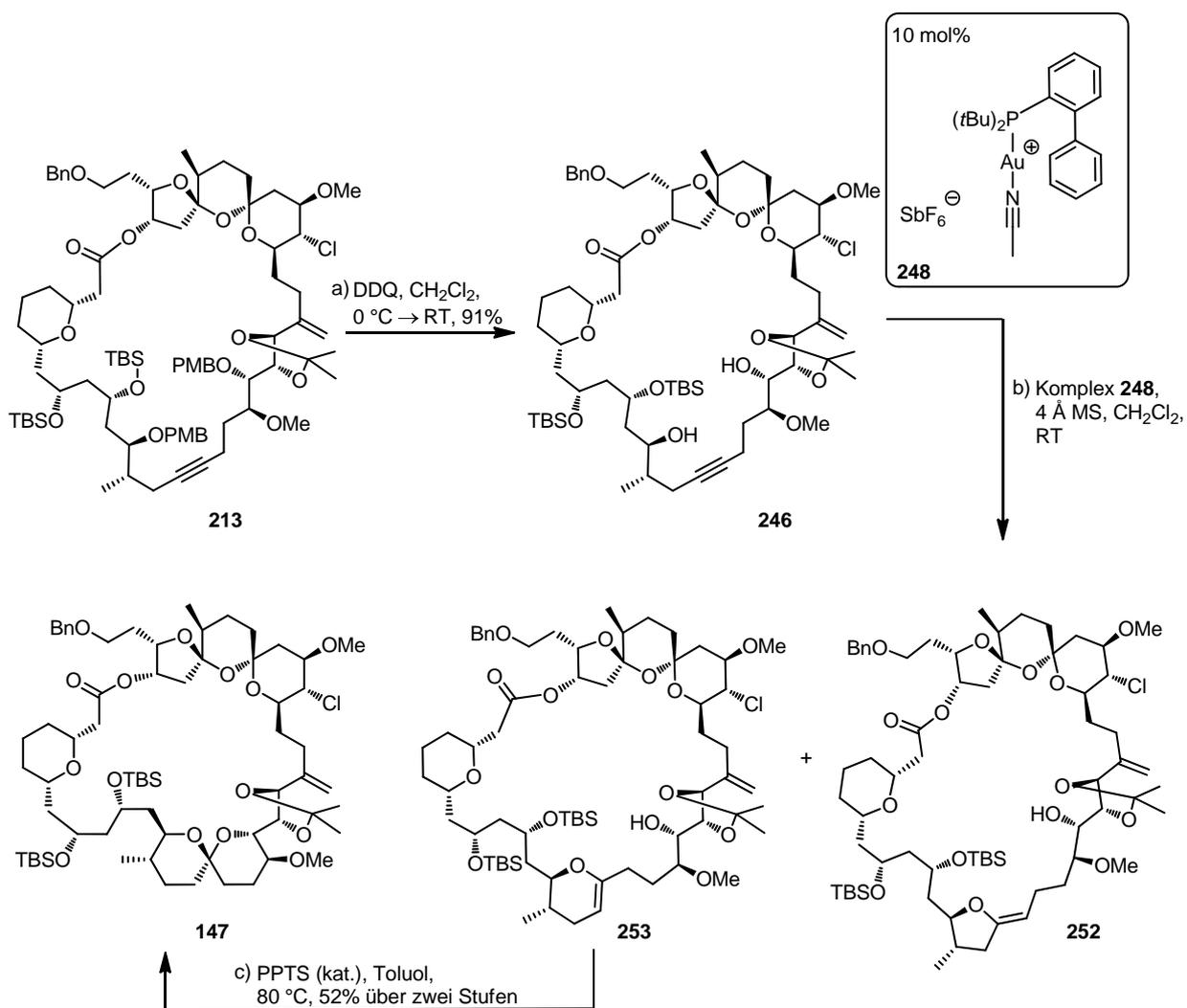
Nach der Fragmentkupplung stellte insbesondere die ringsschließenden Alkinmetathese des hochkomplexen und -funktionalisierten Diins **214** mit dem Molybdän-Alkyldin-Komplex **245** das enorme Synthesepotential dieser Reaktion unter Beweis (Schema 88).



**Schema 88** Fragmentkupplung und ringschließende Alkinmetathese (RCAM).

Nach Freisetzung der Hydroxyfunktionalitäten an C<sub>13</sub> und C<sub>21</sub> konnte durch Au(I)-katalysierte Cyclisierung von **246** zum Gemisch der 5- und 6-Ring- Enoether **252** und **253** mit dem kationischen Komplex **248** die Kompatibilität und Chemoselektivität dieser carbophilen Lewis-Säure in einem polyoxygenierten Naturstoff gezeigt werden (Schema 89). Neben den wenigen literaturbekannten Transformationen in der Naturstoffsynthese gelang die erfolgreiche Anwendung von homogener Au(I)-Katalyse innerhalb dieser Arbeit und ist eines der bis heute komplexesten Beispiele auf diesem Gebiet. Die Spirocyclisierung des 6-Ring-Derivats unter Verwendung von katalytischen Anteilen Pyridinium-*p*-toluolsulfonat bei 80 °C in Toluol ergab

die bereits zuvor synthetisierte Verbindung **147** und schloss somit eine formale Totalsynthese ab.



**Schema 89** Au(I)-katalysierte Enolether-Synthese und Abschluss der formalen Totalsynthese.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Arbeitstechniken

Alle feuchtigkeits- und oxidationsempfindlichen Reaktionen wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt.

Die gesättigten wässrigen Lösungen von Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumthiosulfat, Ammoniumchlorid und Kalium-Natrium-Tartrat waren über Bodensatz gesättigt. Die pH 4 - Pufferlösung wurde aus 0.2 M Natriumacetat-Lösung (18 mL) und 0.2 M Essigsäure (82 mL) hergestellt.

#### Reagenzien und Lösungsmittel

Verwendete Reagenzien wurden, wenn nicht anders vermerkt, in handelsüblicher Qualität eingesetzt (ABCR, ACROS, SIGMA-ALDRICH, ALFA AESAR, FLUKA, TCI).

Die verwendeten Lösungsmittel und organischen Basen wurden durch Destillation über folgenden Reagenzien getrocknet und unter Argonatmosphäre gelagert: THF, Diethylether (Mg-Anthracen), Dichlormethan, Dichlorethan, Acetonitril, Triethylamin, Pyridin, Diisopropylethylamin, *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP), 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) ( $\text{CaH}_2$ ); Ethylacetat ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ); *N,N'*-Dimethylformamid (Desmodur<sup>®</sup>, Dibutylzinndilaurat); Methanol und Ethanol (Mg); Isopropanol (Na); Hexan, Pentan, Toluol und Benzol (Na/K).

#### Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden folgende Fertigfolien verwendet: Polygram<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub> oder Polygram<sup>®</sup> ALOX N/UV<sub>254</sub> der Firma MACHEREY-NAGEL. Die Detektion erfolgte mittels UV-Lampe ( $\lambda = 254, 366 \text{ nm}$ ) und zusätzlich durch Eintauchen in wässrige, schwefelsaure Cer(IV)ammoniumnitrat/ Ammoniummolybdatlösung oder basische Kaliumpermanganatlösung und Entwicklung in der Hitze.

#### Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden bei leicht erhöhtem Druck mit Kieselgel (MERCK, Typ 9385, 230 – 400 mesh, 60 Å Porendurchmesser oder MACHEREY-NAGEL,

Nucleodur<sup>®</sup> 100, 16  $\mu\text{m}$ ) durchführt. Die jeweils angegebenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische wurden als mobile Phase verwendet.

## 7.2 Analytische Messmethoden

### Kernresonanzspektroskopie

NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern *DPX 300* bzw. *AMX 300* ( $^1\text{H}$ : 300.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 75.5 MHz), *AV 400* ( $^1\text{H}$ : 400.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 100.6 MHz,  $^{31}\text{P}$ : 161.9 MHz) oder *AV 600* ( $^1\text{H}$ : 600.2 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 150.9 MHz) der Firma *BRUKER* in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen. Alle Messungen wurden, wenn nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur durchgeführt; Messungen am *AV 600* bei 290.5 K. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) werden in ppm angegeben und beziehen sich auf TMS als Standard. Die Kopplungskonstanten ( $J$ ) sind in Hertz (Hz) angegeben. Als Referenz wurden die entsprechenden Lösungsmittelsignale verwendet:  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta_{\text{C}}$  77.0 ppm,  $\delta_{\text{H}}$  7.26 ppm;  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta_{\text{C}}$  54.0 ppm,  $\delta_{\text{H}}$  5.32 ppm;  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $\delta_{\text{C}}$  128.0 ppm,  $\delta_{\text{H}}$  7.15 ppm; Aceton- $\text{d}_6$ :  $\delta_{\text{C}}$  207.1 ppm und  $\delta_{\text{H}}$  30.8 ppm,  $\delta_{\text{H}}$  2.05 ppm. Die Signalmultiplizitäten werden durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplet; q: Quartett, qi: Quintett, sep: Septett, m: Multipllett, *br.*: breit. Wenn notwendig, wurden für die Zuordnung der NMR-Signale neben  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  und DEPT-Spektren auch die zweidimensionalen Messtechniken  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY / NOESY,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  HSQC / HMQC verwendet.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen wurden üblicherweise  $^1\text{H}$ -Breitband-entkoppelt aufgenommen. Bei nicht-aufgelösten Multipletts in Spektren, die am *AV 600* aufgenommen wurden, ist nur deren Zentrum angegeben. Bei nicht trennbaren Diastereomergemischen werden die beobachteten Signale des Hauptdiastereomers angegeben.

### Infrarotspektroskopie

Die fouriertransformierten Infrarotspektren wurden entweder mit einem PERKIN ELMER Spectrum One (ATR)-Spektrometer (Film, Feststoff) bei Raumtemperatur als Transmissionsspektren mit Basislinien-Korrektur aufgenommen. Die charakteristischen Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben.

### **Polarimetrie**

Drehwerte wurden an einem PERKIN ELMER 343 plus Polarimeter bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 589$  nm in einer 10 cm Küvette bei der angegebenen Temperatur (20 °C) gemessen und sind als spezifischer Drehwert angegeben. Konzentrationen ( $c$ ) [g/ 100mL] und verwendete Lösungsmittel sind jeweils angegeben.

### **Massenspektrometrie**

Massenspektren wurden mit Hilfe von FINNIGAN MAT 8200 (EI, 70 eV), MAT 8400 (EI, 70 eV), MAT 95 (ESI, HRMS) oder BRUKER APEX III FT-MS (HRMS, 7 T) Spektrometern aufgenommen. Die Massenangaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung ( $m/z$ ). Die Intensitäten sind relativ zum Basispeak in Prozent angegeben.

### **Kristallstrukturanalysen**

Die Kristallstrukturen wurden in der Abteilung Chemische Kristallographie des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr unter der Leitung von Prof. Christian W. Lehmann angefertigt. Die Messungen wurden von Dr. Richard Goddard durchgeführt und erfolgten an folgenden Röntgendiffraktometern: BRUKER AXS Proteum X8 oder BRUKER AXS Smart Apex2 in der ANKA Angströmquelle, Karlsruhe.

### **Schmelzpunkte**

Schmelzpunkte wurden in einer offenen Kapillare mit einer BÜCHI Schmelzpunktapparatur B-540 bestimmt und sind korrigiert.

### **Elementaranalyse**

Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor H. KOLBE, Mülheim an der Ruhr, durchgeführt.

## **7.3 Nach Literaturvorschrift hergestellte Reagenzien**

Die folgenden Verbindungen wurden entsprechend der angegebenen Literatur hergestellt: Verbindung **32**<sup>[39]</sup>, Alkohol **70**<sup>[62]</sup>, Ketenacetal **83**<sup>[69]</sup>, Thioketenacetal **84**<sup>[70]</sup>, PMB-Epoxid **94**<sup>[76]</sup>, (*R*)-Methyl 3-hydroxy-8-methylnon-7-enoat **106**<sup>[39]</sup>, (*R*)-4-(Triisopropylsilyl)but-3-in-2-yl-methansulfonat **112**<sup>[91b]</sup>, 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propanal **113**<sup>[37]</sup>, *N*-(4-*tert*-Butylphenyl)-

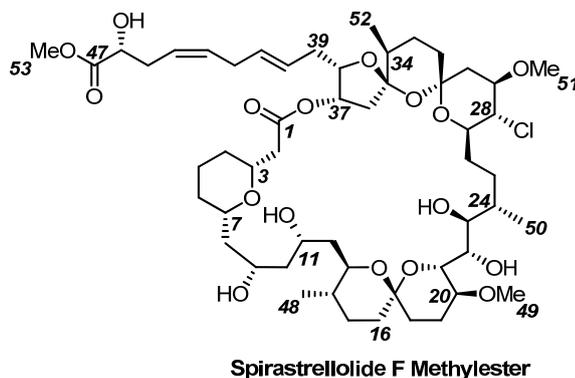
bis(trifluormethansulfonimid) **138**<sup>[102]</sup>, (S)-3-(2-Hydroxyacetyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on **164**<sup>[135]</sup>, (1Z)-1,3-Diodprop-1-en **166**<sup>[134]</sup>, Bn-Epoxid **192**<sup>[148]</sup>, Gold-Komplex **251**<sup>[177]</sup>, SmI<sub>2</sub><sup>[96]</sup>, [Ir(COD)(Pyridin)<sub>2</sub>][BArF]<sup>[123]</sup>, [CpRu(η<sup>6</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>)]PF<sub>6</sub><sup>[178]</sup>.

MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> wurde wie folgt hergestellt: Magnesiumspäne (1.2 Äquivalente) werden in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und mit Et<sub>2</sub>O (5 mL/ 10 mmol Mg) versetzt. Die Suspension wird bei Raumtemperatur vorsichtig mit 1,2-Dibromethan (0.07 Äquivalente) versetzt (Gasentwicklung). Es wird stark gerührt. Nach 2 min wird weiteres 1,2-Dibromethan (0.93 Äquivalente) über 20 min hinzuge tropft. Um das Lösungsmittelvolumen konstant zu halten wird Et<sub>2</sub>O (5 mL/ 10 mmol Mg) hinzugegeben. Nach 30 min wird das Lösungsmittel im Argonstrom entfernt. Das feste MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> wird im Anschluss im Vakuum getrocknet und unter Argonatmosphäre gelagert.

Folgende Verbindungen wurden Arbeitskreis-intern hergestellt: (R,Z)-Methyl 2-(tert-butylidimethylsilyloxy)-5-(trimethylstannyl)pent-4-enoat **159** (Karin Radkowski), 1-Methoxy-4-(((3R,4S)-4-methoxyoct-1-en-7-in-3-yloxy)methyl)benzol **217** (Dr. Eloísa Jiménez-Núñez), OHIRA-BESTMANN-Reagenz **235**<sup>[166]</sup> (Dr. Eloísa Jiménez-Núñez, Dr. Volker Hickmann), Molybdän-Komplex **245** (Johannes Heppekausen), Methyltriphenylphosphoran (Günter Seidel), (SIPr)AuCl<sup>[179]</sup> (Günter Seidel), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (Günter Seidel).

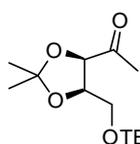
## 7.4 Allgemeine Nummerierung

Es wurde folgende Nummerierung bei Spirastrellolide F Methylester (**23**) verwendet.<sup>[31]</sup> Fragmente und Derivate wurden entsprechend nummeriert.



## 7.5 Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester

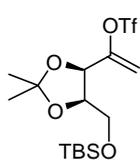
### Silylether (70)



Das Gemisch der diastereomeren Alkohole **70**<sup>[62]</sup> (552 mg, 3.16 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31 mL) gelöst. Die Lösung wird bei 0 °C mit Imidazol (302 mg, 4.44 mmol) und TBSCl (502 mg, 3.33 mmol) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (1.5 mL) beendet und mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird separiert und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wird auf Celite<sup>®</sup> aufgetragen und säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 5:1) gereinigt, was den primären Silylether **71** (273 mg, 30%) als ein farbloses Öl liefert.

$[\alpha]_D^{20} = +49.8$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.49$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.40 (ddd,  $J = 7.8, 4.2, 3.5$  Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J = 11.2, 4.2$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 11.2, 3.4$  Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 ppm (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 208.0, 109.7, 80.9, 78.9, 61.3, 28.4, 26.8, 25.9$  (3C), 24.8, 18.5, -5.4, -5.7 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2955, 2930, 2887, 2858, 1716, 1463, 1381, 1251, 1211, 1144, 1095, 1048, 834, 776, 666$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 273 (4), 231 (31), 187 (27), 117 (100), 73 (75), 43 (93); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>SiNa [ $M^+ + Na$ ]: 311.1651; gef.: 311.1649.

### Enoltriflat (72)

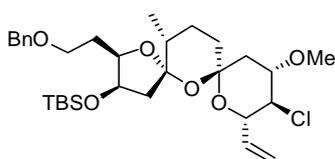


Keton **71** (75 mg, 0.26 mmol) wird in THF (2 mL) gelöst, die Lösung mit PhN(OTf)<sub>2</sub> **72** versetzt und auf -78 °C gekühlt. LiHMDS (0.29 mL, 0.29 mmol, 1 M in THF) wird langsam hinzugegeben. Es wird 1.5 h gerührt bevor auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 0.5 h gerührt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O, und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Hexan:EtOAc = 60:1) liefert das Enoltriflat **73** (68 mg, 63%) als ein hellgelbes Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -7.1$  ( $c = 1.18$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 4.99$  (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.85 (dd,  $J = 3.7, 0.6$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.11 (*br.* dd,  $J = 12.6, 6.1$  Hz, 1H), 3.71 (d,

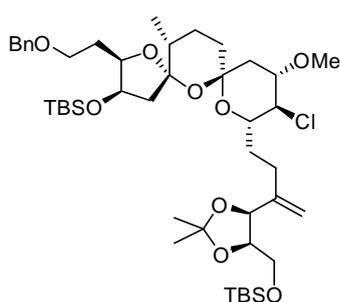
$J = 0.9$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.02 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 152.1, 110.9, 106.1, 78.4, 75.9, 62.3, 30.8, 26.9, 25.9$  (3C), 24.7, 18.4, -5.5, -5.6 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2956, 2932, 2860, 1424, 1211, 1141, 1092, 930, 837, 778$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 405 (20), 363 (26), 305 (40), 275 (100), 207 (34), 155 (93), 125 (32), 101 (58), 43 (73); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{F}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 443.1144; gef.: 443.1142.

### TBS-bis-Spiroketal (*ent*-**32b**)



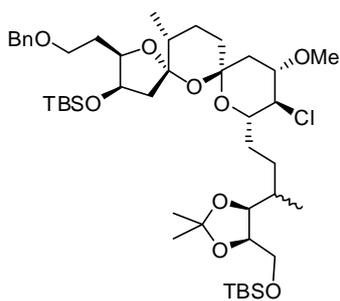
Eine Lösung des *Bis*-Spiroketals *ent*-**32**<sup>[39]</sup> (167 mg, 360  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) wird auf  $-78$   $^\circ\text{C}$  gekühlt und nacheinander mit 2,6-Lutidin (70  $\mu\text{L}$ , 0.63 mmol) und TBSOTf (120  $\mu\text{L}$ , 540  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf  $0$   $^\circ\text{C}$  erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 30:1) des Rohprodukts liefert den Silylether *ent*-**32b** (143 mg, 68%) als ein hellgelbes Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -21.0$  ( $c = 0.80$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.35 - 7.25$  (m, 5H), 5.97 (ddd,  $J = 16.8, 11.0, 5.3$  Hz, 1H), 5.44 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.32 – 4.28 (m, 1H), 4.20 – 4.16 (m, 2H), 3.64 (ddd,  $J = 10.7, 10.3, 4.8$  Hz, 1H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (t,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 2.24 (dd,  $J = 14.3, 6.4$  Hz, 1H), 2.16 (dd,  $J = 12.8, 4.9$  Hz, 1H), 2.00 (dd,  $J = 14.3, 2.4$  Hz, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 4H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.60 (dd,  $J = 13.3, 3.7$  Hz, 1H), 1.43 – 1.27 (m, 2H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 145.5, 135.7, 128.8$  (2C), 128.1 (2C), 127.9, 117.7, 109.3, 98.2, 81.4, 79.4, 73.8, 73.3, 72.7, 68.6, 64.7, 57.7, 49.9, 43.4, 38.0, 36.4, 30.0, 26.2 (3C), 24.4, 18.5, 16.9, -4.2, -5.0 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2929, 2856, 1462, 1379, 1255, 1168, 1111, 1078, 1048, 1021, 974, 927, 864, 833, 775, 697$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_6\text{ClSiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 603.2884; gef.: 603.2879.

**Verbindung (77)**

Eine Lösung des Olefins *ent*-**32b** (10.0 mg, 17.2  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1 mL) wird mittels Kanüle in einen SCHLENK-Kolben mit 9-BBN (4.5 mg, 18  $\mu\text{mol}$ ) transferiert und das Gemisch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit entgaster 1 M NaOH-Lösung (57  $\mu\text{L}$ , 57  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Borat-Lösung wird anschließend zu einer Lösung des Enoltriflats **72** (11.0 mg, 25.8  $\mu\text{mol}$ ), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mg, 2.4  $\mu\text{mol}$ ) und AsPh<sub>3</sub> (1.1 mg, 3.4  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1 mL) gegeben und das Gemisch auf 65 °C erhitzt. Nach 2 h wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit H<sub>2</sub>O und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 30:1) gereinigt. Das Kupplungsprodukt **77** (15 mg, quant.) kann als ein farbloses Öl isoliert werden.

$[\alpha]_D^{20} = +31.1$  ( $c = 1.50$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.35$  (m, 5H), 5.13 (*br. s.*, 1H), 4.90 (*br. s.*, 1H), 4.61 (*br. d.*,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.36 (ddd,  $J = 6.6, 4.5, 3.3$  Hz, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.65 – 3.40 (m, 6H), 3.40 (s, 3H); 2.31 – 1.93 (m, 7H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.76 – 1.60 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 – 1.25 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.03 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 145.6, 139.5, 128.8$  (2C), 128.0 (2C), 127.9, 110.5, 108.9, 108.5, 97.8, 81.0, 79.7, 79.4, 79.1, 73.3, 72.8, 72.3, 68.2, 64.2, 63.9, 57.6, 48.7, 43.5, 38.0, 36.5, 31.7, 29.9, 28.6, 28.0, 26.3, (3C), 26.2 (3C), 25.7, 24.3, 18.9, 18.5, 16.9, -4.2, -5.0 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2956, 2930, 2857, 1463, 1380, 1254, 1166, 1092, 1079, 979, 836, 776$  cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>45</sub>H<sub>77</sub>O<sub>9</sub>ClSi<sub>2</sub>Na [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 875.4695; gef.: 8.75.4687.

**Verbindung (81)**

Das Olefin **77** (15.0 mg, 17.6  $\mu\text{mol}$ ) wird in EtOH (2 mL) gelöst und mit  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (3.4 mg, 3.6  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingengt, der Rückstand in EtOAc aufgenommen und durch ein Kieselgel-Polster filtriert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gewaschen, die wässrige Phase separiert und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{H}_2\text{O}$  und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rückstands mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 20:1) liefert das gewünschte Produkt **81** (8 mg, 53%) als ein farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 2:1.2.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 8* (Hauptdiastereomer) und *Tabelle 9* (Nebendiastereomer);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 8* (Hauptdiastereomer) und *Tabelle 9* (Nebendiastereomer); IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 2951, 2930, 2857, 1462, 1379, 1255, 1169, 1072, 977, 927, 836, 775, 696  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{45}\text{H}_{79}\text{ClO}_9\text{Si}_2\text{Na}$  [ $M^+$ +Na]: 877.4850; gef.: 877.4843.

**Tabelle 8**  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR - Daten von **81** (Hauptdiastereomer).

$^1\text{H}^{\text{a}}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a}}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c</sup>
<b>21a</b>	3.68	<b>21</b>	63.2
<b>21b</b>	3.58		
<b>22</b>	4.11 ddd (6.8, 5.8, 4.4)	<b>22</b>	78.8
<b>23</b>	3.84 dd (9.1, 5.7)	<b>23</b>	81.8
<b>24</b>	1.58	<b>24</b>	33.1
<b>25a</b>	1.64	<b>25</b>	28.5
<b>25b</b>	1.12 dddd ( $\Sigma$ 39.3)		
<b>26a</b>	2.04 m	<b>26</b>	30.1
<b>26b</b>	1.36		
<b>27</b>	3.68	<b>27</b>	72.8
<b>28</b>	3.38 t (9.9)	<b>28</b>	64.6
<b>29</b>	3.58	<b>29</b>	79.2
<b>30a</b>	2.12 dd (12.6, 4.9)	<b>30</b>	43.2
<b>30b</b>	1.27		
-	-	<b>31</b>	97.4
<b>32a</b>	1.71	<b>32</b>	36.2
<b>32b</b>	1.52 td (13.3, 4.0)		

<b>33a</b>	1.83	<b>33</b>	24.1
<b>33b</b>	1.35		
<b>34</b>	1.65	<b>34</b>	37.6
-	-	<b>35</b>	108.6
<b>36a</b>	2.17 dd (13.9, 6.5)	<b>36</b>	47.9
<b>36b</b>	1.98 dd (13.9, 3.8)		
<b>37</b>	4.38 ddd (6.4, 4.7, 4.0)	<b>37</b>	72.0
<b>38</b>	4.19	<b>38</b>	80.5
<b>39a</b>	1.94	<b>39</b>	29.7
<b>39b</b>	1.82		
<b>40a</b>	3.56	<b>40</b>	68.1
<b>40b</b>			
<b>50a</b>	0.96 d (6.4)	<b>50</b>	17.0
<b>51</b>	3.38 s	<b>51</b>	57.3
<b>52</b>	0.93 d (6.7)	<b>52</b>	16.7
<b>Me (Acetonid)</b>	1.40 s	<b>Me (Acetonid)</b>	28.2
<b>Me (Acetonid)</b>	1.29 s	<b>Me (Acetonid)</b>	25.8
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	107.6
<b><i>t</i>Bu</b>	0.88 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.1
<b><i>t</i>Bu</b>	0.88 s	<b><i>t</i>Bu</b>	25.9
<b>MeSi</b>	0.06 s	<b>MeSi</b>	-4.5
<b>MeSi</b>	0.05 s	<b>MeSi</b>	-5.2
<b>MeSi</b>	0.05 s	<b>MeSi</b>	-5.2
<b>MeSi</b>	0.03 s	<b>MeSi</b>	-5.2
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.6
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.3
-	-	<b><i>i</i>-Ph</b>	139.2
<b><i>o</i>-Ph</b>	7.32 m	<b><i>o</i>-Ph</b>	127.8
<b><i>m</i>-Ph</b>	7.32 m	<b><i>m</i>-Ph</b>	128.5
<b><i>p</i>-Ph</b>	7.25 m	<b><i>p</i>-Ph</b>	127.6
<b>PhCH<sub>a</sub></b>	4.51 d (11.8)	<b>PhCH<sub>2</sub></b>	73.0
<b>PhCH<sub>b</sub></b>	4.45 d (11.8)		

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**32**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR: Reihenfolge der angegebenen Werte: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich. <sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).  $\Sigma$ : Sind die Kopplungskonstanten nicht eindeutig messbar/aufgelöst, wird die Summe der Kopplungskonstanten angegeben.

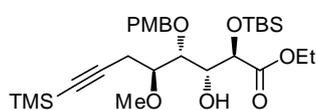
Tabelle 9  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR - Daten von **81** (Nebendiastereomer).

$^1\text{H}^{\text{a}}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a}}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c</sup>
21'a	3.70 dd (10.5, 6.3)	21'	63.1
21'b	3.47 dd (10.5, 5.7)		
22'	4.02 ddd ( $\Sigma$ 17.1)	22'	78.7
23'	3.77 dd (10.3, 5.1)	23'	82.6
24'	1.70	24'	32.3
25'a	1.76	25'	28.1
25'b	1.25		
26'a	1.74	26'	28.7
26'b			
27'	3.79	27'	72.8
28'	3.46 t (10.0)	28'	63.8
29'	3.60	29'	79.2
30'a	2.13 dd	30'	42.2
30'b	1.29		
-	-	31'	97.6
32'a	1.74	32'	36.2
32'b	1.55		
33'a	1.86	33'	24.1
33'b	1.37		
34'	1.66	34'	37.8
-	-	35'	108.7
36'a	2.21 dd (14.2, 6.5)	36'	48.7
36'b	1.98 dd (14.2, 2.8)		
37'	4.32 ddd (6.4, 4.3, 2.8)	37'	72.2
38'	4.19	38'	80.9
39'	1.91	39'	29.4
40'a	3.56	40'	68.2
40'b			
50'	0.90 d (6.8)	50'	16.5
51'	3.38 s	51'	57.3
52'	0.95 d (6.7)	52'	16.7
Me (Acetonid)'	1.37 s	Me (Acetonid)'	28.6
Me (Acetonid)'	1.28 s	Me (Acetonid)'	25.8
-	-	$(\text{CH}_3)_2\text{C}'$	107.6
<i>t</i> Bu'	0.88	<i>t</i> Bu'	26.0
<i>t</i> Bu'	0.87	<i>t</i> Bu'	25.9
MeSi'	0.05 s	MeSi'	-4.4
MeSi'	0.05 s	MeSi'	-5.3
MeSi'	0.04 s	MeSi'	-5.4
MeSi'	0.03 s	MeSi'	-5.4
-	-	$(\text{CH}_3)_3\text{CSi}'$	18.5
-	-	$(\text{CH}_3)_3\text{CSi}'$	18.3
-	-	<i>i</i> -Ph'	139.2
<i>o</i> -Ph'	7.32 m	<i>o</i> -Ph'	127.9

<i>m</i> -Ph'	7.32 m	<i>m</i> -Ph'	128.5
<i>p</i> -Ph'	7.26 m	<i>p</i> -Ph'	127.6
PhCH <sub>a</sub> '	4.51 d (11.8)	PhCH <sub>2</sub> '	73.0
PhCH <sub>b</sub> '	4.44 d (11.8)		

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**32**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR: Reihenfolge der angegebenen Werte: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich. <sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).  $\Sigma$ : Sind die Kopplungskonstanten nicht eindeutig messbar/aufgelöst, wird die Summe der Kopplungskonstanten angegeben.

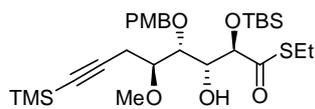
### Ester (**85**)



Zu einer Lösung des Silylketenacetals **83**<sup>[69]</sup> (523 mg, 1.80 mmol) in Toluol (9.0 mL) bei -78 °C, werden nacheinander Aldehyd **82** und frisch hergestelltes MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> zugegeben (300 mg, 1.16 mmol).

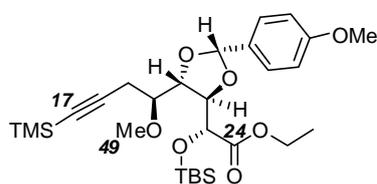
Die Lösung wird für 5 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor das Kühlbad entfernt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (25 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 10:1 → 4:1) des Rohprodukts liefert **85** (386 mg, 78%) in einem  $\geq$  10:1 Diastereomerenverhältnis (<sup>1</sup>H NMR) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.9$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (Hauptdiastereomer, 400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 7.33 - 7.29$  (m, 2H), 6.81 – 6.77 (m, 2H), 4.86 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.43 – 4.38 (m, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 3H), 3.52 (dt,  $J = 6.8, 4.8$  Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.21 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.14 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (Hauptdiastereomer, 100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 171.9, 159.9, 130.9, 129.5$  (2C), 114.2 (2C), 104.9, 86.6, 80.2, 77.9, 75.2, 74.2, 72.1, 60.8, 57.8, 54.8, 26.1 (3C), 21.5, 18.6, 14.2, 0.2 (3C), -4.6, -5.0 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2931, 2858, 1747, 1613, 1514, 1464, 1301, 1248, 1173, 1103, 1034, 837, 779, 759, 697$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 552 [ $M^+$ ] (<1), 495 (1), 218 (4), 155 (1), 121 (100), 73 (8); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>Na [ $M^+$ +Na]: 575.2828; gef.: 575.2831.

**Thioester (86)**

Zu einer Lösung des Silylketenacetals **84**<sup>[70]</sup> (183 mg, 598  $\mu\text{mol}$ ) in Toluol (3.0 mL) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  werden nacheinander Aldehyd **82** (100 mg, 299  $\mu\text{mol}$ ) und frisch hergestelltes  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  gegeben (300 mg, 1.16 mmol). Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (25 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (2 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  4:1) des Rohprodukts liefert Thioester **86** (119 mg, 70%) in einem  $\geq 3:1$  Diastereomerenverhältnis ( $^1\text{H}$  NMR) als farbloses Öl.

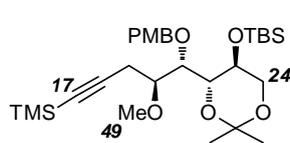
$[\alpha]_D^{20} = +22.3$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (Hauptdiastereomer, 400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.23 - 7.20$  (m, 2H), 6.87 – 6.83 (m, 2H), 4.71 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.88 – 3.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80 – 3.77 (m, 1H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.17 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.81 – 2.47 (m, 4H), 1.14 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.16 – 0.12 ppm (m, 15H);  $^{13}\text{C}$  NMR (Hauptdiastereomer, 100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 204.7, 159.8, 130.0, 129.5$  (2C), 114.2 (2C), 104.9, 87.0, 80.8, 78.8, 77.2, 74.2, 73.9, 58.7, 55.8, 26.2 (3C), 23.2, 22.1, 18.7, 14.6, 0.3 (3C), -4.4, -4.7; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2928, 2856, 1735, 1462, 1379, 1254, 1197, 1100, 1018, 937, 807, 773, 662\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 568 [ $M^+$ ] (2), 335 (<1), 234 (5), 155 (2), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{SSiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 591.2602; gef.: 591.2602.

**PMP-Acetal (88)**

Zu einer Lösung des Esters **85** (20 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (740  $\mu\text{L}$ ) bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  wird DDQ (16 mg, 72  $\mu\text{mol}$ ) gegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (15 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  4:1) des Rohprodukts liefert das PMP-Acetal **88** (18 mg, 90%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -14.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 7.55 - 7.51$  (m, 2H, *o*-Ph), 6.80 – 6.77 (m, 2H, *m*-Ph), 6.35 (s, 1H, *CHPh*), 4.80 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{23}$ ), 4.78 (dd,  $J = 7.2$ , 4.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{21}$ ), 4.71 (dd,  $J = 4.9$ , 3.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{22}$ ), 4.04 (dq,  $J = 10.8$ , 7.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{CH}_3$ ), 3.98 (dq,  $J = 10.8$ , 7.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_b\text{CH}_3$ ), 3.31 (ddd,  $J = 7.2$ , 5.4, 4.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{20}$ ), 3.23 (s, 3H,  $\text{Ph-OCH}_3$ ), 3.16 (s, 3H,  $\text{H}_{49}$ ), 2.65 (dd,  $J = 17.4$ , 4.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{19a}$ ), 2.56 (dd,  $J = 17.4$ , 5.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{19b}$ ), 1.05 (s, 9H, *t*Bu), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.21 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ), 0.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 0.13 ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 170.4$  ( $\text{C}_{24}$ ), 161.0 (*p*-Ph), 130.5 (*i*-Ph), 128.6 (*o*-Ph), 113.9 (*m*-Ph), 105.5 (*CHPh*), 104.1 ( $\text{C}_{18}$ ), 86.6 ( $\text{C}_{17}$ ), 81.4 ( $\text{C}_{22}$ ), 81.1 ( $\text{C}_{20}$ ), 77.4 ( $\text{C}_{21}$ ), 75.0 ( $\text{C}_{23}$ ), 60.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 58.0 ( $\text{C}_{49}$ ), 54.7 ( $\text{Ph-OCH}_3$ ), 26.0 (*t*Bu), 22.2 ( $\text{C}_{19}$ ), 18.5 ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ), 14.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.2 ( $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ), -4.9 ( $\text{CH}_3\text{Si}$ ), -5.0 ( $\text{CH}_3\text{Si}$ ) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2927, 2856, 1756, 1732, 1615, 1518, 1463, 1375, 1248, 1169, 1150, 1088, 1033, 977, 938, 835, 779$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 521 (16), 493 (85), 333 (31), 209 (100), 185 (11), 135 (71), 73 (82); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 573.2671; gef.: 573.2674.

### Acetonid (89)



Eine Lösung des Esters **85** (40 mg, 74  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (740  $\mu\text{L}$ ) wird bei  $-78$   $^\circ\text{C}$  mit Dibal-H (300  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ , 1 M in Hexan) versetzt und für 30 min bei 0  $^\circ\text{C}$  gerührt. Die Lösung wird mit EtOAc (15 mL)

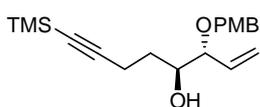
verdünnt, mit K-Na-Tartrat-Lösung (15 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Emulsion wird bis zur klaren Phasentrennung (ca. 45 min) gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung im folgenden Schritt verwendet.

Die Lösung des ungereinigten Diols in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) wird bei 0  $^\circ\text{C}$  mit 2,2-Dimethoxypropan (70  $\mu\text{L}$ , 0.74 mmol) und Camphersulfonsäure (2 mg, 7  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (15 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 4:1) des Rohprodukts liefert das Acetonid **89** (31 mg, 76% über zwei Stufen) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +12.6$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.29$  (m, 2H, *o*-Ph), 6.88 (m, 2H, *m*-Ph), 4.72 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{Ph}$ ), 4.57 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_b\text{Ph}$ ), 3.96 (ddd,

$J = 9.5, 8.8, 5.3$  Hz, 1H,  $H_{23(\text{axial})}$ ), 3.91 (dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz, 1H,  $H_{24(\text{äquatorial})}$ ), 3.84 (dd,  $J = 8.6, 1.4$  Hz, 1H,  $H_{21}$ ), 3.79 (s, 3H, Ph-OCH<sub>3</sub>), 3.62 (dd,  $J = 10.7, 8.8$  Hz, 1H,  $H_{24(\text{axial})}$ ), 3.47 (ddd,  $J = 8.6, 4.9, 3.6$  Hz, 1H,  $H_{20}$ ), 3.39 (s, 3H,  $H_{49}$ ), 2.75 (dd,  $J = 17.5, 3.5$  Hz, 1H,  $H_{19a}$ ), 2.54 (dd,  $J = 17.5, 4.9$  Hz, 1H,  $H_{19b}$ ), 1.45 (s, 3H,  $CH_{3(\text{axial})}$  Acetonid), 1.35 (s, 3H,  $CH_{3(\text{äquatorial})}$  Acetonid), 0.91 (s, 9H, *t*Bu), 0.14 (s, 9H,  $(CH_3)_3Si$ ), 0.12 (s, 3H,  $CH_3Si$ ), 0.10 ppm (s, 3H,  $CH_3Si$ ); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 159.6$  (*p*-Ph), 131.0 (*i*-Ph), 129.6 (*o*-Ph), 113.9 (*m*-Ph), 104.8 (C<sub>18</sub>), 98.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 86.6 (C<sub>17</sub>), 77.8 (C<sub>20</sub>), 77.0 (C<sub>21</sub>), 74.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.8 (C<sub>22</sub>), 65.9 (C<sub>24</sub>), 64.3 (C<sub>23</sub>), 58.2 (C<sub>49</sub>), 55.5 Ph-OCH<sub>3</sub>), 28.9 (CH<sub>3(\text{äquatorial})</sub>C), 26.1 (*t*Bu), 21.6 (C<sub>19</sub>), 19.2 (CH<sub>3(\text{axial})</sub>C), 18.2 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi, 0.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si), -3.1 (CH<sub>3</sub>Si), -4.4 (CH<sub>3</sub>Si) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2956, 2930, 1614, 1514, 1378, 1248, 1200, 1142, 1103, 1037, 774, 759$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 550 [*M*<sup>+</sup>] (2), 493 (<1), 273 (2), 227 (3), 159 (4), 121 (100), 73 (18); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>Na [*M*<sup>+</sup>+Na]: 573.3033; gef.: 573.3038.

### (3*R*,4*S*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-8-(trimethylsilyl)oct-1-en-7-in-4-ol (**95**)



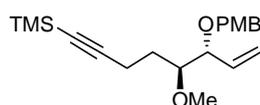
Trimethylsilylpropin (9.68 mL, 65.0 mmol) und frisch destilliertes TMEDA (9.68 mL, 65.0 mmol) werden in Et<sub>2</sub>O (240 mL) in einem SCHLENK-Kühlkolben gelöst und die Lösung auf -25 °C gekühlt.

Anschließend wird *n*BuLi (39.0 mL, 62.4 mmol, 1.6 M in Hexan) innerhalb von 10 min zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung innerhalb von 2 h auf -5 °C erwärmt und danach innerhalb von 15 min auf -10 °C gekühlt. Eine Lösung des Epoxids **94**<sup>[76]</sup> (5.70 g, 26.0 mmol) in Et<sub>2</sub>O (57 mL) wird über einen Zeitraum von 10 min zugegeben, und die Reaktionslösung innerhalb von 3 h auf -5 °C erwärmt und weitere 45 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, H<sub>2</sub>O, gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Hexan:EtOAc = 19:1 → 7:1) ergibt den Alkohol **95** (6.3 g, 73%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -35.2$  ( $c = 1.02$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.27 - 7.23$  (m, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 5.84 (ddd,  $J = 17.3, 10.4, 7.8$  Hz, 1H), 5.40 (ddd,  $J = 10.4, 1.7, 0.8$  Hz, 1H), 5.32 (ddd,  $J = 17.3, 1.7, 0.8$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.84 – 3.79 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (dd,  $J = 7.8, 4.2$  Hz, 1H), 2.40 (ddd,  $J = 17.0, 7.7, 6.0$  Hz, 1H), 2.32 (dt,  $J = 17.0, 7.7$  Hz, 1H), 2.26 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 1.79 – 1.57 (m, 2H), 0.14 ppm (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 159.2, 134.6, 130.2, 129.3$  (2C), 120.1, 113.8 (2C), 107.0,

84.8, 83.0, 72.2, 70.0, 55.2, 31.1, 16.4, 0.1 ppm (3C); IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 3464, 2957, 2901, 2173, 1612, 1513, 1246, 1062, 1035, 838, 758  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 332 [ $M^+$ ] (1), 155 (6), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 355.1705; gef.: 355.1700; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ : C 68.63, H 8.49; gef.: C 68.50, H 8.50.

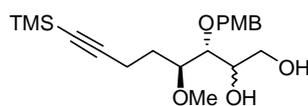
### ((5*S*, 6*R*)-5-Methoxy-6-(4-methoxybenzyloxy)oct-7-en-1-ynyl)trimethylsilan (**96**)



Eine Lösung des Alkohols **95** (6.30 g, 18.9 mmol) in THF (95 mL) wird tropfenweise mit LiHMDS (29.0 mL, 25.2 mmol, 1 M in THF) bei  $-78^\circ\text{C}$  versetzt und für 5 min gerührt. Anschließend wird MeOTf (2.5 mL, 22.7 mmol) zugetropft und das Gemisch 45 min bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Die Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 98:2  $\rightarrow$  95:5) ergibt die gewünschte Verbindung **96** (5.26 g, 80%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -28.8$  ( $c = 0.99$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28 - 7.24$  (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 5.83 (ddd,  $J = 17.3, 10.4, 7.3$  Hz, 1H), 5.33 (ddd,  $J = 10.4, 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 5.28 (ddd,  $J = 17.3, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 2.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.31 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.73 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.70 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 0.15 ppm (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.0, 135.6, 130.6, 129.2$  (2C), 118.8, 113.7 (2C), 107.2, 84.6, 82.1, 81.2, 70.0, 58.7, 55.2, 29.6, 16.1, 0.13 ppm (3C); IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 2989, 2870, 2173, 1612, 1513, 1247, 1142, 838, 758  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 346 [ $M^+$ ] (1), 169 (10), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 369.1858; gef.: 369.1856; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ : C 69.32, H 8.73; gef.: C 69.26, H 8.69.

### Diol (**97**)

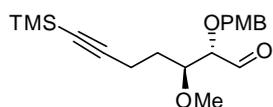


Zu einer Lösung des Liganden  $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$  (442 mg, 502  $\mu\text{mol}$ ) in  $t\text{BuOH}$  (110 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (130 mL) werden nacheinander  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8.32 g, 60.2 mmol),  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (19.8 g, 60.2 mmol) und  $\text{OsO}_4$  (2.50 mL, 199  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Gew.-% in  $t\text{BuOH}$ ) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, wobei ein orangefarbener Niederschlag entsteht. Anschließend wird eine Lösung des Alkens **96** (6.95 g, 20.1 mmol) in  $t\text{BuOH}$  (30 mL) zugegeben, und die heterogene Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (150 mL) beendet und durch Zugabe von EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 1:1  $\rightarrow$  0:100) des Rohprodukts liefert unreaktiertes Alken **96** (1.08 g) sowie das gewünschte Diol **97** (4.86 g, 64%, 74% brsm) als ein farbloses Öl mit einem  $\geq 9:1$  Verhältnis der Diastereomeren.

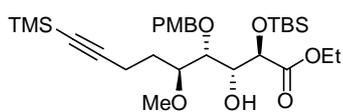
$^1\text{H}$  NMR (Hauptdiastereomer, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.78 (m, 2H), 4.66 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 – 3.68 (m, 3H), 3.67 – 3.62 (m, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.79 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 2.38 – 2.34 (m, 2H), 2.26 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 0.16 ppm (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (Hauptdiastereomer, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.4, 130.0, 129.7 (2C), 114.0 (2C), 107.0, 85.2, 80.9, 79.6, 73.1, 71.9, 63.7, 58.4, 55.3, 29.5, 16.1, 0.1 ppm (3C); MS (EI):  $m/z$  (%): 380 [ $M^+$ ] (3), 169 (10), 121 (100), 89 (8), 73 (10); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 403.1907, gef.: 403.1911.

#### (2*S*,3*S*)-3-Methoxy-2-(4-methoxybenzyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-6-ynal (**98**)



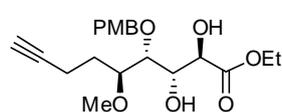
$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (4.63 g, 10.4 mmol) wird in einer Portion zu einer Lösung des Diols **97** (3.30 g, 8.70 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch (vorsichtige!) Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Das zweiphasige System wird durch Celite<sup>®</sup> filtriert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Trennung des Rohprodukts (Hexan:EtOAc = 19:1  $\rightarrow$  4:1) liefert den Aldehyd **98** (2.54 g, 84%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -23.7$  ( $c$  = 1.34,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.67 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 4.63 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.58 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J$  = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (dt,  $J$  = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.32 (dd,  $J$  = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 2.30 (dd,  $J$  = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 0.15 ppm (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.9, 159.6, 129.7 (2C), 129.2, 113.9 (2C), 106.3, 85.3, 83.6, 80.4, 72.6, 58.4, 55.3, 29.6, 15.9, 0.1 ppm (3C); IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 2957, 2836, 1732, 1612, 1513, 1464, 1302, 1247, 1173, 1107, 1034, 838, 758, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 348 [ $M^+$ ] (1), 319 (<1), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 371.1650; gef.: 371.1649.

**Ester (99)**

Zu einer Lösung des Silylketenacetals **83**<sup>[69]</sup> (1.56 g, 5.35 mmol) in Toluol (27 mL) bei -78 °C werden nacheinander Aldehyd **98** (933 mg, 2.68 mmol) und frisch hergestelltes MgBr<sub>2</sub>•OEt<sub>2</sub> zugegeben (895 mg, 3.48 mmol). Die Lösung wird für 5 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor das Kühlbad entfernt und die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 10:1 → 4:1) des Rohprodukts liefert **99** (1.23 g, 81%) in einem ≥10:1 Diastereomerenverhältnis (<sup>1</sup>H NMR) als farbloses Öl.

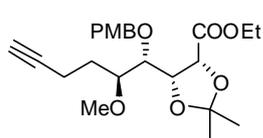
$[\alpha]_D^{20} = +10.2$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (Hauptdiastereomer, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.30 - 7.25$  (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 4.71 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 3H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (dd,  $J = 3.7, 2.0$  Hz, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.12 (*br. s.*, 1H), 2.34 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.15 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (Hauptdiastereomer, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 172.2, 159.3, 130.2, 129.3$  (2C), 113.8 (2C), 106.8, 85.0, 81.3, 76.4, 74.0, 73.0, 72.4, 60.9, 58.7, 55.3, 29.4, 25.7 (3C), 18.2, 16.2, 14.2, 0.1 (3C), -4.9, -5.2 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2932, 2858, 1747, 1613, 1514, 1464, 1370, 1301, 1247, 1173, 1103, 1034, 938, 778, 759, 697$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 566 [ $M^+$ ] (<1), 509 (1), 218 (5), 169 (6), 121 (100), 89 (3), 73 (9); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>Na [ $M^+ + Na$ ]: 589.2987; gef.: 589.2987.

**Diol (100)**

Zu einer Lösung von **99** (2.39 g, 4.21 mmol) in THF (40 mL) wird bei 0 °C TBAF (12.6 mL, 12.6 mmol, 1.0 M in THF) zugetropft und das Gemisch für 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und mit EtOAc verdünnt. Nach Abtrennung der wässrigen Phase und dreimaliger Extraktion mit EtOAc werden die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 9:1 → 0:1) des Rückstands ergibt Diol **100** (1.59 g, quant.) als farbloses Öl.

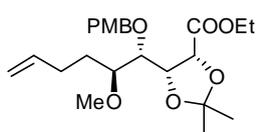
$[\alpha]_D^{20} = -17.1$  ( $c = 3.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.31 - 7.26$  (m, 2H), 6.90 – 6.85 (m, 2H), 4.68 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 3H), 3.87 (ddd,  $J = 9.1, 6.3, 2.8$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (dd,  $J = 4.4, 2.9$  Hz, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.26 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 1.96 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.29 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.3, 159.4, 129.8, 129.7$  (2C), 113.9 (2C), 83.8, 80.5, 77.6, 73.5, 72.4, 72.2, 68.8, 61.7, 58.9, 55.2, 29.6, 14.6, 14.1 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3462, 3290, 2926, 1733, 1612, 1514, 1464, 1370, 1302, 1097, 1032, 823, 672$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 380 [ $M^+$ ] (<1), 137 (10), 121 (100), 97 (25), 77 (3), 45 (5); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 403.1730; gef.: 403.1727.

### Dimethylacetal (101)



Diol **100** (1.59 g, 4.18 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) gelöst und die Lösung auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, mit 2,2-Dimethoxypropan (5.20 mL, 41.8 mmol) und Camphersulfonsäure (97.0 mg, 418  $\mu\text{mol}$ ) versetzt, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 19:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt und liefert die Titelverbindung **101** (1.58 g, 90%) als ein farbloses Öl.

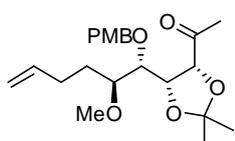
$[\alpha]_D^{20} = -31.6$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32 - 7.27$  (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 4.68 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.41 – 4.37 (m, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 2H), 3.89 (dd,  $J = 6.1, 5.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 1.95 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.21 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.9, 159.0, 130.7, 129.3$  (2C), 113.6 (2C), 110.4, 84.4, 80.3, 79.7, 76.1, 76.0, 72.8, 68.5, 61.0, 57.7, 55.2, 29.1, 26.6, 25.6, 14.2, 14.0 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2936, 1728, 1613, 1586, 1514, 1463, 1380, 1301, 1246, 1219, 1185, 1033, 872, 820, 672$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 314 [ $M^+$ ] (<1), 362 (<1), 222 (1), 135 (4), 121 (100), 97 (27), 45 (5); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 443.2041; gef.: 443.2040.

**Alken (103)**

Zu einer Lösung des Alkins **101** (1.35 g, 3.21 mmol) in EtOAc (125 mL) und 1-Hexen (125 mL) werden nacheinander bei Raumtemperatur Chinolin (570  $\mu$ L, 4.81 mmol) und LINDLAR-Katalysator (675 mg,

50 Gew.-%, 5 Gew.-% Pd auf CaCO<sub>3</sub>, versetzt mit Pb) gegeben. Die Suspension wird für 30 min unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Nach Filtration des Reaktionsgemisches durch eine Schicht Celite<sup>®</sup> wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 5:1) des Rückstands liefert das Alken **103** (1.30 g, 96%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -6.8$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.32 - 7.27$  (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 6.79 (ddd,  $J = 16.9, 10.1, 6.6$  Hz, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 2H), 4.66 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.40 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 3.88 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.22 – 2.00 (m, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.22 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.0, 159.0, 138.6, 130.9, 129.3$  (2C), 114.6 (2C), 113.6, 110.3, 81.0, 79.9, 76.5, 76.2, 72.8, 60.9, 57.5, 55.3, 29.2, 29.1, 26.7, 25.7, 14.0 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2984, 2937, 1728, 1612, 1586, 1514, 1380, 1301, 1245, 1219, 1185, 1033, 872, 820, 672$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 422 [ $M^+$ ] (1), 364 (1), 287 (2), 173 (6), 136 (4), 121 (100), 99 (12), 67 (17); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>Na [ $M^+$ +Na]: 445.2190; gef.: 445.2197.

**Keton (104)**

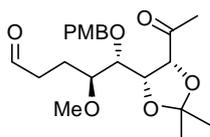
Methylphenylsulfon (398 mg, 2.55 mmol) wird in THF (5.6 mL) gelöst, die Lösung auf -78 °C gekühlt und mit *n*BuLi (1.30 mL, 2.13 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt und für 10 min gerührt. Eine Lösung des Esters **103**

(360 mg, 850  $\mu$ mol) in THF (2.8 mL) wird zugetropft und das Gemisch 15 min bei -78 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0 °C erwärmt und 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und mit MTBE verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Durch säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 3:1) des Rohprodukts lässt sich der Überschuss Methylphenylsulfon nicht vollständig von den Produktfraktionen abtrennen, so dass das Gemisch direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

Das  $\beta$ -Ketosulfon (mit Anteilen Methylphenylsulfon verunreinigt) wird in einem J. YOUNG SCHLENK-Kolben in Toluol (7 mL) gelöst, bei Raumtemperatur mit  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1.4 mL, 5.1 mmol) und AIBN (502 mg, 3.06 mmol) versetzt, und anschließend für 30 min auf 110 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Nach einer zweiten säulenchromatographischen Trennung (Hexan:EtOAc = 98:2  $\rightarrow$  95:5  $\rightarrow$  90:10) wird das gewünschte Methylketon **104** (232 mg, 70%) als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +15.6$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25 - 7.22$  (m, 2H), 6.85 – 6.81 (m, 2H), 5.88 – 5.78 (m, 1H), 5.04 (ddd,  $J = 17.2, 3.4, 1.7$  Hz, 1H), 4.98 – 4.94 (m, 1H), 4.70 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.51 (dd,  $J = 8.1, 2.5$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.35 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 210.4, 158.8, 138.7, 130.6, 128.8$  (2C), 114.6 (2C), 113.4, 110.0, 82.5, 80.9, 80.6, 75.6, 71.8, 58.0, 55.2, 30.0 (2C), 28.6, 26.4, 24.8 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2979, 2935, 2836, 1709, 1614, 1514, 1380, 1248, 1212, 1172, 1098, 1077, 1035, 910, 870, 824$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 392 [ $M^+$ ] (1), 334 (<1), 220 (2), 143 (3), 121 (100), 99 (14), 77 (3), 67 (23), 43 (12); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 415.2092; gef.: 415.2091.

### Aldehyd (91)



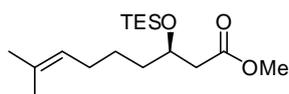
Eine Lösung des Olefins **104** (100 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) in Aceton (2.5 mL) wird bei Raumtemperatur mit NMO (39 mg, 0.33 mmol) versetzt und für 10 min gerührt, bevor  $\text{OsO}_4$  (64  $\mu\text{L}$ , 5.0  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Gew.-% in  $t\text{BuOH}$ ) zugegeben wird. Das Gemisch wird für 16.5 h gerührt, mit gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt des Diols wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Das ungereinigte Diol wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) gelöst, die Lösung bei Raumtemperatur mit  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (133 mg, 300  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und für 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und mit EtOAc verdünnt bevor das zweiphasige Gemisch über Celite<sup>®</sup> filtriert wird. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die

säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 4:1 → 2:1) des Rohprodukts liefert den Aldehyd **91** (82 mg, 83% über zwei Stufen) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +0.4$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 9.70$  (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.86 – 6.83 (m, 2H), 4.70 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 8.1, 2.8$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.50 (td,  $J = 7.1, 1.9$  Hz, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.35 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 210.4, 203.0, 159.7, 130.1, 129.6$  (2C), 114.0 (2C), 110.5, 83.9, 81.5, 81.1, 75.4, 72.7, 58.1, 55.7, 41.2, 29.0, 26.8, 25.0, 24.2 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2987, 2937, 2836, 1710, 1614, 1515, 1381, 1248, 1212, 1094, 1034, 869, 825$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 394 [ $M^+$ ] (1), 336 (<1), 293 (<1), 190 (3), 121 (100), 69 (10), 43 (12); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 417.1883; gef.: 417.1884.

#### (R)-Methyl 8-methyl-3-(triethylsilyloxy)non-7-enoat (**107**)



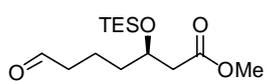
**AV1:** Alkohol **106** (12.23 g, 61.05 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (305 mL) bei 0 °C gelöst und mit Imidazol (8.31 g, 122 mmol) versetzt. Zu dem Reaktionsgemisch wird innerhalb von 10 min  $\text{TESCl}$  (15.37 mL, 91.57 mmol) zugegeben und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von MeOH beendet und das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase wird dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 4:1) gereinigt und liefert den Silylether **107** (19.2 g, quant.) als ein farbloses Öl.

**AV2:** Frisch destilliertes 2,6-Lutidin (3.0 mL, 25.8 mmol) und  $\text{TESOTf}$  (5.1 mL, 22.6 mmol) werden nacheinander zu einer Lösung des Alkohols **106** (3.71 g, 17.3 mmol) in THF (87 mL) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch für 1.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (100 mL) beendet und mit MTBE verdünnt. Die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit MTBE (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 19:1) des Rückstands liefert die Titelverbindung **107** (5.43 g, quant.) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -17.7$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.11 - 5.06$  (m, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.45 (dd,  $J = 14.6, 7.0$  Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J = 14.6, 5.8$  Hz, 1H), 1.96

(br. q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.51 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 8.0$  Hz, 9H), 0.58 ppm (q,  $J = 8.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.3$ , 131.7, 124.3, 69.4, 51.4, 42.6, 37.3, 27.9, 25.7, 25.3, 17.7, 6.8 (3C), 4.9 ppm (3C); IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2953$ , 2877, 1741, 1436, 1376, 1086, 1005  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 314 [ $M^+$ ] (2), 285 (100), 117 (41), 82 (30); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 337.2172; gef.: 337.1269.

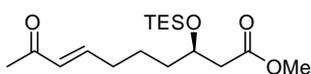
### (*R*)-Methyl 7-oxo-3-(triethylsilyloxy)heptanoat (**108**)



Alken **107** (8.12 g, 25.8 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL), MeOH (100 mL) und Pyridin (20 mL) gelöst und die Lösung auf  $-78$  °C gekühlt. Ozon wird mit Hilfe einer Glasfritte durch die Reaktionslösung geleitet bis eine Blaufärbung der Lösung beobachtet wird (ca. 1 h). Zum Entfernen des überschüssigen Ozons wird Argon durch die Lösung geleitet, bis diese wieder farblos ist. Dimethylsulfid (19.0 mL, 25.8 mmol) wird bei  $-78$  °C zugetropft, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc = 9:1) gereinigt und liefert den gewünschten Aldehyd **108** (6.19 g, 83%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -20.0$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.76$  (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.52 – 2.41 (m, 4H), 1.78 – 1.60 (m, 2H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.59 ppm (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 202.2$ , 172.0, 68.9, 51.5, 43.7, 42.4, 36.9, 17.6, 6.8 (3C), 4.9 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2953$ , 2876, 1737, 1143, 1004, 727  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 259 (91), 257 (6), 217 (28), 185 (66), 117 (100), 89 (41), 75 (21), 59 (23); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 311.1647; gef.: 311.1649.

### (*R,E*)-Methyl 9-oxo-3-(triethylsilyloxy)dec-7-enoat (**110**)

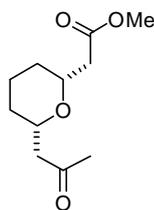


Zu einer Lösung des Aldehyds **108** (6.19 g, 21.5 mmol) in Toluol (215 mL) wird bei Raumtemperatur Ylid **109** (11.6 g, 36.4 mmol) gegeben. Das zunächst heterogene Reaktionsgemisch wird 5 h auf Rückfluss erhitzt, wobei dieses homogen wird. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 9:1) gereinigt und das gewünschte Enon **110** (5.55 g, 79%) als ein farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = -10.6$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.77$  (dt,  $J = 15.9$ , 6.8 Hz, 1H), 6.06 (dt,  $J = 15.9$ , 1.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.47 (dd,  $J = 14.8$ ,

6.9 Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J = 14.8, 5.9$  Hz, 1H), 2.25 – 2.19 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.56 – 1.48 (m, 4H), 0.93 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.58 ppm (q,  $J = 7.9$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 198.6, 172.0, 147.8, 131.5, 68.9, 51.5, 42.5, 37.0, 32.4, 26.8, 23.5, 6.8$  (3C), 4.9 ppm (3C); IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2989, 2952, 2875, 1738, 1676, 1360, 1143, 1004, 726$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 328 (1) [ $M^+$ ], 299 (80), 225 (36), 117 (100), 89 (47); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 351.1960; gef.: 351.1962.

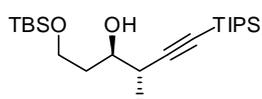
### Methyl 2-((2R,6S)-6-(2-oxopropyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)acetat (**111**)<sup>[39]</sup>



Camphersulfonsäure (148 mg, 0.637 mmol) wird in einer Portion zu einer Lösung des Ketoesters **110** (3.50 g, 10.7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (34 mL) und MeOH (8.5 mL) bei 0 °C gegeben. Die Lösung wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (70 mL) beendet. Die wässrige Phase wird separiert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{H}_2\text{O}$  und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 4:1) gereinigt und das Tetrahydropyran **111** (1.93 g, 84%) als ein farbloses Öl in diastereomerenreiner Form isoliert.

Der Enantiomerenüberschuss ( $\geq 99\%$ ) wird mittels GC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (25 m Hydrodex  $\beta$ -TBDAC,  $\varnothing$  0.25 mm, 60 °C + 1 °C/ min bis 220 °C, 0.6 bar Wasserstoff, FID); 1. Enantiomer:  $t_R = 77.06$  min, 2. Enantiomer:  $t_R = 77.56$  min;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 3.68 - 3.62$  (m, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (dd,  $J = 15.0, 8.2$  Hz, 1H), 2.33 (dd,  $J = 14.1, 8.1$  Hz, 1H), 2.11 (dd,  $J = 15.2, 5.1$  Hz, 1H), 1.98 (dd, 15.2, 5.1 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.49 – 1.40 (m, 1H), 1.28 – 1.12 (m, 3H), 0.97 – 0.84 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 205.2, 171.0, 74.6, 74.5, 51.0, 50.1, 41.5, 31.2, 30.9, 30.3, 23.3$  ppm; MS (EI):  $m/z$  (%): 196 (7), 141 (7), 125 (13), 100 (22), 43 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 237.1097; gef.: 237.1097. Die analytischen Daten stehen mit den Literaturwerten im Einklang.<sup>[39]</sup>

### (3R,4S)-1-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-6-(triisopropylsilyl)hex-5-yn-3-ol (**115**)<sup>[91]</sup>

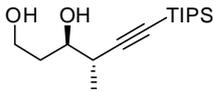


In einem SCHLENK-Kühlgefäß wird eine Lösung von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  in THF (150 mL) auf -78 °C gekühlt und mit  $\text{PPh}_3$  (208 mg, 79.0  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nachdem das  $\text{PPh}_3$  vollständig gelöst ist, werden nacheinander eine Lösung des Mesylats **112** (5.08 g, 16.7 mmol) in THF (5 mL, weitere 5 mL um Substrat vollständig zu überführen) sowie eine Lösung von Aldehyd **113**<sup>[37]</sup> (2.99 g, 15.9 mmol) in THF (5 mL, weitere 5 mL um Substrat

vollständig zu überführen) mittels Transferkanüle zugegeben. Anschließend wird  $\text{ZnEt}_2$  (48 mL, 48 mmol, 1 M in Hexan) innerhalb von 10 min zugetropft, und das Reaktionsgemisch auf  $-20^\circ\text{C}$  erwärmt und für 13 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird separiert und mit MTBE (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Pentan:EtOAc = 19:1  $\rightarrow$  9:1) gereinigt und liefert den gewünschten Alkohol **115** (5.85 g, 92%) als ein hellgelbes Öl mit einem Diastereomerenverhältnis von  $\geq 9:1$  ( $^1\text{H}$  NMR).

$[\alpha]_D^{20} = -5.8$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (Hauptdiastereomer, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.90 - 3.77$  (m, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 2.81 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 1.77 (q,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 21 H), 0.90 (s, 9H), 0.07 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (Hauptdiastereomer, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 110.0, 82.6, 73.2, 61.8, 36.3, 33.9, 25.9$  (3C), 18.6 (6C), 18.2, 16.6, 11.2 (3C), -5.5 ppm (2C); IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3520, 2941, 2864, 1463, 1384, 1254, 1078, 1005, 996, 937, 919, 881, 832, 775, 662$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 355 (9), 341 (11), 203 (11), 189 (70), 173 (38), 167 (14), 157 (41), 137 (10), 131 (100), 129 (20), 115 (53), 101 (17), 89 (47), 75 (68), 59 (31); HRMS (EI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{Si}_2$  [ $M^+$ ]: 398.3038; gef.: 398.3036. Die analytischen Daten stehen mit den Literaturwerten im Einklang.<sup>[91]</sup>

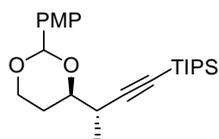
#### (3R,4S)-4-Methyl-6-(triisopropylsilyl)hex-5-yne-1,3-diol (**116**)

 TBAF (25.5 mL, 25.5 mmol, 1 M in THF) wird innerhalb von 10 min tropfenweise zu einer Lösung des Alkohols **115** (10.1 g, 25.3 mmol) in THF (200 mL) bei  $-5^\circ\text{C}$  gegeben. Die Reaktionslösung wird für 30 min bei dieser Temperatur gerührt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL) versetzt, mit MTBE verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE (3 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (200 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:MTBE = 1:1  $\rightarrow$  1:9) des Rückstands liefert Diol **116** (6.28 g, 87%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -12.8$  ( $c = 1.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.89 - 3.80$  (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 2.61 (dq,  $J = 7.0, 5.6$  Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 5.8, 4.5$  Hz, 1H), 2.41 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.06 – 1.04 ppm (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 109.1, 83.8, 74.3, 61.3, 36.3, 34.8, 18.6$  (6C), 17.2, 11.1 ppm

(3C); IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 3364, 2942, 2865, 2162, 1463, 1061, 882  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 241 (38), 187 (36), 167 (33), 145 (43), 119 (76), 103 (100), 91 (39), 75 (83), 61 (39); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 307.2069; gef.: 307.2064; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ : C 67.54, H 11.34; gef.: C 67.60, H 11.31.

### PMP-Acetal (117)

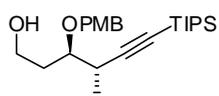


4-Methoxybenzaldehyd-dimethylacetal (4.00 mL, 23.5 mmol) und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (264 mg, 1.10 mmol) werden nacheinander zu einer Lösung des Diol **116** (5.98 g, 21.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 mL) bei

$-5^\circ\text{C}$  gegeben. Die Reaktionslösung wird für 1 h gerührt und im Anschluss mit  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) und gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL) versetzt, mit MTBE verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit MTBE (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:MTBE = 1:0  $\rightarrow$  9:1) gereinigt und liefert das Acetal **117** (7.93 g, 94%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -12.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44 - 7.40$  (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.29 (ddd,  $J = 11.4, 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 3.95 (ddd,  $J = 12.2, 11.4, 2.6$  Hz, 1H), 3.88 (ddd,  $J = 11.4, 4.8, 2.3$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.82 (dq,  $J = 7.1, 4.8$  Hz, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.62 – 1.57 (m, 1H), 1.25 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.08 – 1.04 ppm (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.9, 131.4, 127.5$  (2C), 113.5 (2C), 109.8, 101.2, 81.8, 78.9, 70.0, 55.3, 32.1, 26.8, 18.6 (6C), 15.7, 11.2 ppm (3C); IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 2941, 2864, 2168, 1615, 1518, 1463, 1248, 1102, 1037, 883, 828  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 402 (27) [ $M^+$ ], 359 (39), 265 (11), 181 (63), 145 (43), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 425.2488; gef.: 425.2482; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ : C 71.59, H 9.51; gef.: C 71.69, H 9.46.

### (3*R*,4*S*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methyl-6-(triisopropylsilyl)hex-5-yn-1-ol (118)



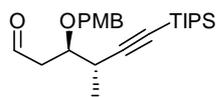
Dibal-H (41.0 mL, 41.0 mmol, 1 M in Hexan) wird tropfenweise innerhalb von 10 min zu einer Lösung des Acetals **117** (5.53 g, 13.7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

(140 mL) bei  $-5^\circ\text{C}$  gegeben. Die Reaktionslösung wird für 10 min bei  $-5^\circ\text{C}$  gerührt, mit K-Na-Tartrat-Lösung (300 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Emulsion wird bis zur klaren Phasentrennung (ca. 1.5 h) gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger

K-Na-Tartrat-Lösung (2 x 200 mL) und wässriger gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie (Hexan:MTBE = 9:1 → 3:2) liefert den primären Alkohol **118** (5.38 g, 97%) als ein farbloses Öl.

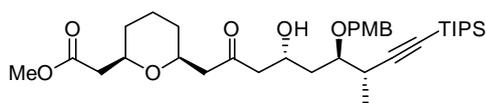
$[\alpha]_D^{20} = +17.7$  ( $c = 1.04$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.28 - 7.25$  (m, 2H), 6.89 – 6.87 (m, 2H), 4.61 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 – 3.73 (m, 3H), 2.99 (dq,  $J = 7.0, 4.7$  Hz, 1H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.72 (*br. s.*, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.06 – 1.04 ppm (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 159.3, 130.2, 129.4$  (2C), 113.9 (2C), 110.6, 82.2, 80.6, 71.4, 61.3, 55.3, 32.6, 29.4, 18.6 (6C), 14.8, 11.2 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3453, 2941, 2864, 1613, 1513, 1463, 1301, 1246, 1173, 1062, 1037, 882, 821, 675, 664$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 361 (4), 287 (7), 213 (3), 145 (5), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>SiNa [ $M^+$ +Na]: 427.2643; gef.: 427.2639.

#### (3R,4S)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methyl-6-(triisopropylsilyl)hex-5-ynal (**119**)



NaHCO<sub>3</sub> (2.20 g, 26.2 mmol) und DESS-MARTIN Periodinan (5.56 g, 13.1 mmol) werden nacheinander zu einer Lösung des Alkohols **118** (4.08 g, 10.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) gegeben und das Gemisch für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe eines 1:1 (v/v) Gemisches aus gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung beendet und mit EtOAc verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rückstands mittels Säulenchromatographie (Hexan:MTBE = 1:0 → 9:1) liefert den gewünschten Aldehyd **119** (3.75 g, 92%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +1.4$  ( $c = 1.05$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.77$  (dd,  $J = 2.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 4.55 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (dq,  $J = 7.0, 4.3$  Hz, 1H), 2.77 (ddd,  $J = 16.9, 3.5, 1.2$  Hz, 1H), 2.70 (ddd,  $J = 16.9, 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.06 – 1.04 ppm (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 201.2, 159.3, 130.0, 129.3$  (2C), 113.8 (2C), 109.7, 83.0, 75.8, 71.4, 55.3, 45.0, 29.6, 18.6 (6C), 14.8, 11.2 ppm (3C); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2942, 2865, 2161, 1727, 1613, 1514, 1463, 1247, 1084, 1037, 883, 821$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 359 (12), 315 (3), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>SiNa [ $M^+$ +Na]: 425.2481; gef.: 425.2482; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si: C 71.59, H 9.51; gef.: C 71.49, H 9.46.

**$\beta$ -Hydroxyketon (121)**

$i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (12.6 mL, 72.3 mmol) und  $\text{TMSOTf}$  (11.0 mL, 60.9 mmol) werden nacheinander zu einer Lösung des Ketoesters **111** (2.59 g, 12.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (48 mL)

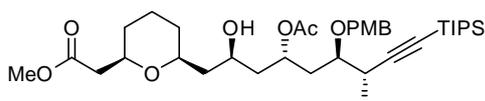
bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gegeben und das Gemisch für 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (70 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 x 40 mL und 2 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt und liefern den Enolether **120** als Gemisch mit dem entsprechenden Trialkylammonium-Salz als einen weißen kristallinen Feststoff. Der Rückstand wird mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und dreimal mit Hexan (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt und liefern den Enolether **120** (3.27 g, 94%) als ein gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird.

Aldehyd **119** (3.74 g, 9.29 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) gelöst und die Lösung auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Es wird eine Lösung des Enolethers **120** (3.19 g, 11.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) zugesetzt. Im Anschluss wird innerhalb von 5 min  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (1.70 mL, 13.7 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 30 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (120 mL) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird separiert und dreimal mit  $\text{EtOAc}$  (3 x 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan: $\text{EtOAc}$  = 1:1) getrennt und ergibt den Ketoester **121** (3.53 g) als ein farbloses Öl sowie eine Fraktion, die neben der gewünschten Verbindung weitere Nebenprodukte enthält. Dieses Gemisch wird nochmals mittels Säulenchromatographie (Hexan: $\text{EtOAc}$  = 1:1) gereinigt und liefert weitere Anteile der Titelverbindung **121** (862 mg). Die kombinierte Ausbeute der gewünschten Verbindung beträgt (4.39 g, 77%) mit einem Diastereomerenverhältnis von  $\geq 9:1$  ( $^1\text{H}$  NMR).

$[\alpha]_D^{20} = +1.1$  ( $c = 1.59$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (Hauptdiastereomer, 400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.30 - 7.25$  (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.61 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.02 – 2.96 (m, 1H), 2.92 (dq,  $J = 7.0, 4.8$  Hz, 1H), 2.61 – 2.48 (m, 3H), 2.45 – 2.32 (m, 3H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.78 (ddd,  $J = 14.1, 9.6, 2.3$  Hz, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 4H), 1.25 – 1.14 (m, 2H), 1.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.09 – 1.05 ppm (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (Hauptdiastereomer, 100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 210.7, 172.1, 159.8, 131.5, 129.9$  (2C), 114.2 (2C), 111.7, 82.3, 78.4, 75.1, 75.0, 72.4, 65.2, 55.8, 52.0, 51.0,

50.7, 41.9, 38.2, 31.6, 31.3, 30.8, 23.7, 19.0 (6C), 15.8, 11.9 ppm (3C); IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 3537, 2941, 2864, 2163, 1739, 1708, 1514, 1247, 1070, 1037, 882  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 573 (2), 287 (3), 251 (1), 157 (10), 125 (7), 97 (2), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 639.3693; gef.: 639.3687; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{Si}$ : C 68.14, H 9.15; gef.: C 68.24, H 9.06.

### Hydroxyester (122)

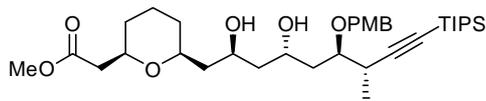


Frisch destillierter Acetaldehyd (1.55 mL, 27.6 mmol)

wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Ketoesters **121** (4.25 g, 6.89 mmol) in THF (87 mL)

gegeben. Die Reaktionslösung wird auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt, vor Licht geschützt, und innerhalb von 20 min tropfenweise mit einer Lösung von frisch hergestelltem  $\text{SmI}_2^{[96]}$  (10.5 mL, 1.05 mmol, 0.1 M in THF) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 25 min bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (120 mL) beendet und mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc (3 x 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rückstands mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 80:20  $\rightarrow$  65:35) liefert den gewünschten Hydroxyester **122** (4.46 g, 98%) als ein farbloses Öl.

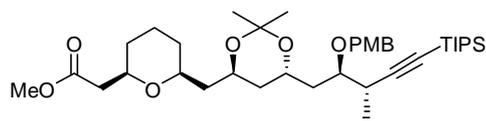
$[\alpha]_D^{20} = -1.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28 - 7.23$  (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 4.49 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.66 – 3.60 (m, 1H), 3.53 (ddd,  $J = 10.4, 4.0, 1.3$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.96 (dq,  $J = 6.8, 4.3$  Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J = 14.8, 8.4$  Hz, 1H), 2.40 (dd,  $J = 14.8, 5.1$  Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.79 (m, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 3H), 1.54 – 1.47 (m, 3H), 1.28 – 1.17 (m, 2H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.08 – 1.04 ppm (m, 21H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.1, 171.7, 159.2, 130.3, 129.5$  (2C), 113.8 (2C), 110.6, 82.0, 77.3, 74.9, 74.5, 71.5, 69.0, 64.0, 55.3, 51.6, 43.6, 42.6, 41.6, 35.8, 31.3, 31.1, 29.0, 23.4, 21.0, 18.6 (6C), 14.1, 11.2 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 3524, 2940, 2864, 2163, 1737, 1514, 1247, 1072, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 660 [ $M^+$ ] (<1), 617 (1), 315 (3), 287 (3), 253 (9), 210 (2), 173 (8), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 683.3949; gef.: 683.3950; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{Si}$ : C 67.24, H 9.15; gef.: C 67.18, H 9.07.

**Diol (123)**

$\text{K}_2\text{CO}_3$  (249 mg, 1.80 mmol) wird zur Lösung des Hydroxyacetats **122** (517 mg, 0.782 mmol) in Methanol (10 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h bei

Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) wird die Reaktion beendet und das Gemisch mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 4:1) des Rohprodukts liefert das Diol **123** (488 mg, quant.) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +3.3$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.30 - 7.25$  (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.60 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.15 – 4.02 (m, 2H), 3.82 (ddd,  $J = 9.3, 4.8, 2.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.26 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 2.95 (dq,  $J = 7.0, 5.0$  Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 15.0, 8.0$  Hz, 1H), 2.41 (dd,  $J = 15.0, 5.2$  Hz, 1H), 1.85 (ddd,  $J = 14.1, 9.2, 2.5$  Hz, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.67 – 1.45 (m, 8H), 1.34 (ddd,  $J = 12.9, 11.2, 3.9$  Hz, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 1.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.09 – 1.05 ppm (m, 21H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 172.3, 159.8, 131.4, 129.9$  (2C), 114.2 (2C), 111.9, 82.2, 79.0, 76.5, 75.2, 72.3, 66.9, 66.7, 55.8, 52.1, 43.6, 42.6, 41.9, 38.5, 31.5, 31.4, 30.7, 23.9, 19.0 (6C), 15.8, 11.9 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3483, 2939, 2864, 2164, 1738, 1613, 1513, 1462, 1438, 1246, 1071, 1038, 882$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 619 [ $M^+$ ] (<1), 287 (4), 253 (12), 201 (3), 157 (8), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 641.3840; gef.: 641.3844; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{Si}$ : C 67.92, H 9.45; gef.: C 67.86, H 9.39.

**Acetonid (124)**

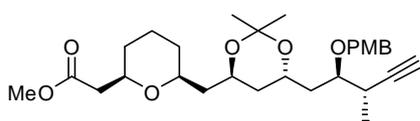
Zu einer Lösung des Diols **123** (477 mg, 770  $\mu\text{mol}$ ) in Aceton (8 mL) und 2,2-Dimethoxypropan (8 mL) wird bei Raumtemperatur Pyridinium-*p*-toluolsulfonat

(19 mg, 77  $\mu\text{mol}$ ) gegeben. Die Reaktion wird nach 30 min durch Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$  beendet. Das Gemisch wird mit Hexan verdünnt, durch Celite<sup>®</sup> filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 95:5  $\rightarrow$  85:15) des Rohprodukts liefert das Acetonid **124** (459 mg, 90%) als ein farbloses Öl.

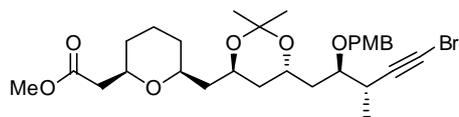
$[\alpha]_D^{20} = +4.6$  ( $c = 0.75$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.26 - 7.23$  (m, 2H), 6.87 – 6.83 (m, 2H), 4.54 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.78 (s,

3H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 2.92 (dq,  $J = 7.0, 4.3$  Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 14.9, 8.2$  Hz, 1H), 2.36 (dd,  $J = 14.9, 4.9$  Hz, 1H), 1.83 – 1.77 (m, 1H), 1.82 (ddd,  $J = 14.3, 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.51 – 1.44 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.27 – 1.13 (m, 5H), 1.15 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.08 – 1.05 ppm (m, 21H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 172.2, 159.8, 131.6, 129.8$  (2C), 114.2 (2C), 111.8, 100.7, 82.2, 78.2, 74.9, 74.7, 72.3, 63.8, 63.4, 55.8, 51.9, 43.3, 42.2, 40.0, 38.1, 32.3, 31.9, 39.4, 25.2, 25.0, 24.1, 19.0 (6C), 15.2, 11.9 (3C) ppm; MS (EI):  $m/z$  (%): 658 [ $M^+$ ] (<1), 583 (3), 425 (1), 359 (1), 334 (4), 287 (5), 229 (2), 157 (6), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 681.4162; gef.: 681.4157; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{Si}$ : C 69.26, H 9.48; gef.: C 69.35, H 9.54.

### Alkin (126)



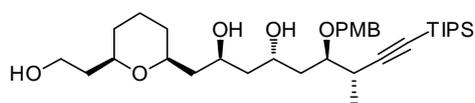
Zu einer Lösung des Acetonids **124** (444 mg, 674  $\mu\text{mol}$ ) in THF (9 mL) bei 0 °C wird tropfenweise TBAF (1.0 mL, 1.0 mmol, 1 M in THF) gegeben. Die Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  3:1) des Rohprodukts liefert das terminale Alkin **126** (319 mg, 95%) als ein farbloses Öl.  $[\alpha]_D^{20} = +21.1$  ( $c = 1.00, \text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28 - 7.24$  (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.55 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 2.81 (ddq,  $J = 7.1, 4.4, 2.5$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J = 14.9, 8.2$  Hz, 1H), 2.38 (dd,  $J = 14.9, 5.1$  Hz, 1H), 2.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.34 – 1.19 (m, 2H), 1.17 ppm (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.8, 159.2, 130.6, 129.4$  (2C), 113.8 (2C), 100.3, 86.2, 77.2, 74.4, 74.1, 72.2, 69.9, 63.3, 62.8, 55.3, 51.6, 42.5, 41.6, 39.1, 37.9, 31.6, 31.3, 29.2, 25.0, 24.7, 23.4, 15.3 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2937, 1740, 1514, 1247, 1222, 1173, 1065, 1033, 821$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 444 (<1), 426 (2), 157 (18), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 525.2820; gef.: 525.2823; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_7$ : C 69.30, H 8.42; gef.: C 69.18, H 8.37.

**Alkinylbromid (127)**

In einem SCHLENK-Kolben wird das Alkin **126** (315 mg, 627  $\mu\text{mol}$ ) in entgastem Aceton (11 mL) gelöst, vor

Lichteinfluss geschützt und mit NBS (446 mg, 2.51 mmol) und  $\text{AgNO}_3$  (160 mg, 0.942 mmol) in einer Portion versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min gerührt, bevor mit EtOAc (20 mL) verdünnt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) beendet, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  4:1) des Rohprodukts liefert das Alkinylbromid **127** (327 mg, 89%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +2.0$  ( $c = 1.13$ ,  $\text{CDCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27 - 7.24$  (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 4.54 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 2.81 (dq,  $J = 7.1, 4.5$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 14.9, 8.1$  Hz, 1H), 2.38 (dd,  $J = 14.9, 5.1$  Hz, 1H), 1.84 – 1.79 (m, 1H), 1.71 (ddd,  $J = 14.2, 9.7, 2.5$  Hz, 1H), 1.65 – 1.59 (m, 2H), 1.58 – 1.49 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26 – 1.16 (m, 2H), 1.16 ppm (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.9, 159.2, 130.5, 129.4$  (2C), 113.9 (2C), 100.3, 82.0, 77.2, 74.4, 74.1, 72.4, 63.3, 62.8, 55.3, 51.6, 42.5, 41.7, 39.7, 39.1, 38.2, 31.6, 31.4, 30.8, 25.1, 24.7, 23.4, 15.2 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2984, 2936, 2861, 1738, 1613, 1514, 1247, 1173, 1069, 1033, 821$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 449 (<1), 333 (3), 157 (15), 135 (6), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{BrO}_7\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 603.1924; gef.: 603.1927; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{BrO}_7$ : C 59.89, H 7.11; gef.: C 60.02, H 7.06.

**Triol (132)**

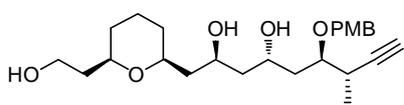
Dibal-H (37.0 mL, 37.0 mmol, 1 M in Hexan) wird innerhalb von 10 min mittels Spritzenpumpe zu einer Lösung des Acetats **122** (4.40 g, 6.66 mmol) in Toluol

(110 mL) bei  $-78$   $^\circ\text{C}$  gegeben. Die Reaktionslösung wird auf  $0$   $^\circ\text{C}$  erwärmt und für 45 min gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger K-Na-Tartrat-Lösung (150 mL) beendet wird. Die Emulsion wird bis zur klaren Phasentrennung (ca. 1.5 h) gerührt. Es wird K-Na-Tartrat-Lösung (150 mL) zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit EtOAc (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger K-Na-Tartrat-Lösung (2 x 300 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird

säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc = 2:3 → 1:9) gereinigt und das Triol **132** (3.91 g, 99%) als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +6.5$  ( $c = 1.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.30 - 7.26$  (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 4.62 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 3.84 (ddd,  $J = 9.2, 5.1, 2.6$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.42 (*br. s.*, 1H), 3.05 (*br. d.*,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.95 (dq,  $J = 7.1, 5.0$  Hz, 1H), 2.52 (*br. s.*, 1H), 1.88 (ddd,  $J = 14.3, 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 4H), 1.61 – 1.50 (m, 5H), 1.39 – 1.21 (m, 3H), 1.18 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.08 – 1.04 ppm (m, 21H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.3, 130.4, 129.5$  (2C), 113.8 (2C), 110.9, 82.0, 78.4, 77.1, 75.5, 71.8, 66.4, 66.2, 60.5, 55.3, 43.0, 42.7, 38.4, 37.4, 31.5, 31.2, 30.0, 23.5, 18.6 (6C), 15.4, 11.2 ppm (3C); IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3389, 2939, 2864, 2162, 1514, 1463, 1247, 1040, 882$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 590 [ $M^+$ ] (<1), 345 (3), 287 (4), 225 (7), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 613.3902; gef.: 613.3895; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}$ : C 69.11, H 9.89; gef.: C 68.88, H 9.82.

### Alkin (**133**)

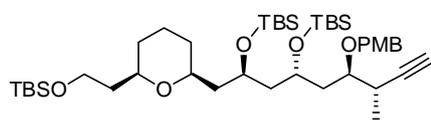


Zu einer Lösung des Triols **132** (1.06 g, 1.84 mmol) in THF (37 mL) bei 0 °C wird TBAF (7.3 mL, 7.3 mmol, 1 M in THF) zugegeben. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und das Gemisch mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 1:2 → 1:3) getrennt und liefert das gewünschte Triol **133** (762 mg, 95%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +22.8$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.30 - 7.27$  (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 4.61 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 – 3.54 (m, 5H), 3.19 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 2.80 (*br. s.*, 1H), 2.09 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.49 (m, 10H), 1.38 – 1.26 (m, 2H), 1.18 ppm (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), ein OH-Proton ist im  $^1\text{H NMR}$  Spektrum nicht zu beobachten;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.3, 130.3, 129.7$  (2C), 113.8 (2C), 86.3, 77.9, 77.2, 76.9, 75.3, 72.1, 69.9, 66.1, 60.3, 55.3, 43.0, 42.6, 38.3, 38.0, 31.5, 31.3, 29.2, 23.5, 15.4 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3312, 2854, 1739, 1514, 1461, 1377, 1250, 1088, 803$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 345 (2), 228 (1),

225 (5), 202 (2), 174 (2), 173 (6), 137 (5), 129 (17), 121 (100), 109 (5), 93 (5), 85 (7), 77 (3), 55 (4); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{25}H_{38}O_6Na$  [ $M^+ + Na$ ]: 457.2565; gef.: 457.2561.

### Silylether (130)

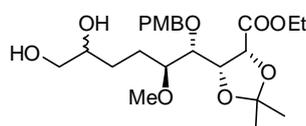


Eine Lösung des Triols **133** (2.87 g, 6.60 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (66 mL) wird auf  $-78^\circ C$  gekühlt und nacheinander mit 2,6-Lutidin (5.40 mL, 46.4 mmol) und TBSOTf (6.10 mL, 26.6

mmol) versetzt, auf  $0^\circ C$  erwärmt und für 2.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung (35 mL) beendet. Die wässrige Phase wird separiert und dreimal mit MTBE (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 19:1) des Rohprodukts liefert das Alkin **130** (4.80 g, 94%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +11.9$  ( $c = 0.50$ ,  $CH_2Cl_2$ );  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.30 - 7.25$  (m, 2H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 4.50 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.44 – 3.31 (m, 2H), 2.82 (ddq,  $J = 6.9, 3.9, 2.9$  Hz, 1H), 2.08 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.84 – 1.36 (m, 14H), 1.15 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 18H), 0.07 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 ppm (s, 6H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 159.0, 130.9, 129.1$  (2C), 113.7 (2C), 86.2, 77.8, 74.4, 73.7, 70.7, 69.8, 67.9, 66.6, 60.1, 55.2, 47.3, 44.9, 39.9, 39.0, 32.2, 31.7, 28.9, 26.0 (9C), 23.8, 18.3, 18.0 (2C), 15.2, -3.7, -3.9, -4.0, -4.3, -5.3 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2928, 2856, 1614, 1514, 1462, 1381, 1250, 1084, 773$   $cm^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 243 (3), 228 (1), 121 (100), 85 (5), 73 (5), 57 (<1); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{43}H_{80}O_6NaSi_3$  [ $M^+ + Na$ ]: 777.5346; gef.: 777.5336.

### Diol (103a)

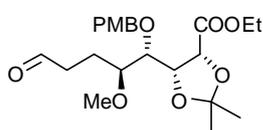


Eine Lösung des Alkens **103** (990 mg, 2.34 mmol) in Aceton (42 mL) wird mit NMO (357 mg, 3.05 mmol) versetzt und für ca. 10 min (bis zur Auflösung des NMO) gerührt. Im Anschluss wird  $OsO_4$  (600  $\mu L$ ,

28.7  $\mu mol$ , 2.5 Gew.-% in  $tBuOH$ ) zugegeben und die Reaktionslösung 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $Na_2S_2O_3$ -Lösung beendet und das Gemisch mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch

gereinigt (EtOAc) und liefert ein Gemisch der diastereomeren Diole **103a** (1.04 g, quant.) als ein farbloses Öl, das direkt im nächsten Schritt verwendet wird.

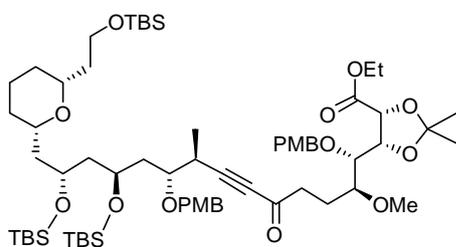
### Aldehyd (**93**)



Das diastereomere Gemisch der Diole **103a** (1.49 g, 3.37 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) gelöst und mit  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (1.80 g, 4.04 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch (vorsichtige!) Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und mit EtOAc verdünnt. Das zweiphasige System wird durch Celite<sup>®</sup> filtriert, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  7:3) des Rohprodukts liefert den Aldehyd **93** (1.23 g, 86%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -1.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.68$  (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 6.87 – 6.84 (m, 2H), 4.67 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.40 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.91 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.31 – 3.27 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.22 ppm (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 202.3$ , 169.9, 159.1, 130.6, 129.4 (2C), 113.6 (2C), 110.4, 81.0, 79.9, 76.1, 75.6, 72.8, 61.0, 57.3, 55.3, 39.3, 26.6, 25.6, 22.2, 14.0 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2983$ , 2937, 1722, 1612, 1514, 1380, 1369, 1246, 1186, 1080, 1034, 821  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 424 [ $M^+$ ] (1), 348 (1), 289 (1), 222 (4), 173 (4), 136 (6), 121 (100), 101 (29); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 447.1992; gef.: 447.1989.

### Alkinon (**134**)

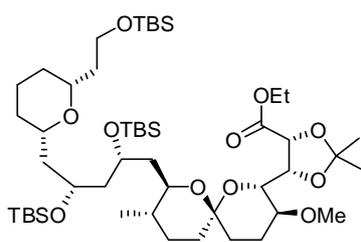


Eine Lösung des Alkins **130** (2.30 g, 2.95 mmol) in THF (40 mL) wird auf  $-78$  °C gekühlt und langsam mit  $n\text{BuLi}$  (1.80 mL, 2.92 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung wird innerhalb von 30 min auf  $-50$  °C erwärmt und im Anschluss wieder auf  $-78$  °C gekühlt. Eine Lösung des Aldehyds **93** (1.23 g, 2.90 mmol) in THF (15 mL) wird hinzugegeben. Nach 15 min wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird

säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 19:1 → 3:1) gereinigt und liefert ein Gemisch der diastereomeren Alkohole (2.84 g, 81%) als ein farbloses Öl, das direkt im folgenden Schritt eingesetzt wird.

Zu einer Lösung der diastereomeren Alkohole (2.34 g, 1.95 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) wird bei 0 °C in einer Portion DESS-MARTIN Periodinan (1.65 g, 3.90 mmol) gegeben und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe eines 1:1 (v/v) Gemisches aus gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) und gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) beendet. Die Lösung wird bis zur kompletten Phasentrennung stark gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 9:1 → 4:1) gereinigt und liefert Alkinon **134** (2.32 g, 99%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +24.8$  ( $c = 0.50$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.31 - 7.24$  (m, 4H), 6.88 – 6.80 (m, 4H), 4.67 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.41 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 3.96 – 3.81 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.44 – 3.27 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.00 – 2.94 (m, 1H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.83 – 1.36 (m, 13H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.25 – 1.09 (m, 2H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 187.6, 170.2, 159.3, 159.2, 130.9, 130.7, 129.6$  (2C), 129.2 (2C), 113.9 (2C), 113.8 (2C), 110.6, 95.1, 82.2, 80.7, 79.9, 77.8, 76.3, 76.1, 74.7, 73.9, 73.0, 71.2, 67.9, 66.7, 61.1, 60.2, 57.6, 55.4, 55.4, 47.6, 45.1, 41.0, 40.1, 39.6, 32.4, 31.8, 29.7, 26.8, 26.2 (9C), 25.9, 23.9, 23.9, 18.5, 18.2, 18.2, 14.7, 14.2, –3.4, –3.8 (2C), –4.1, –5.1 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2930, 1709, 1612, 1514, 1463, 1380, 1247, 1212, 1171, 1090, 1032, 833$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 1198 [ $M^+$ ] (<1), 1077 (2), 427 (2), 243 (7), 121 (100), 93 (3), 85 (12), 73 (6), 57 (<1); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>65</sub>H<sub>114</sub>NO<sub>14</sub>Si<sub>3</sub> [ $M^+$ +NH<sub>4</sub>]: 1216.7549; gef.: 1216.7542.

**6,6-Spiroketal (135)**

**AV1:** Zu einer Lösung des propargylischen Ketons **134** (213 mg, 178  $\mu\text{mol}$ ) in EtOAc (4.2 mL) wird Pd/C (42.6 mg, 20 Gew.-%, 10 Gew.-% Pd auf Kohlenstoff) gegeben. Die Reaktionslösung wird unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das heterogene Reaktionsgemisch wird durch eine Schicht Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wird als farbloses Öl erhalten und direkt im folgenden Schritt eingesetzt.

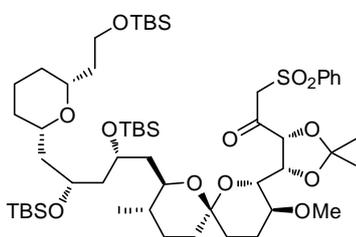
Zu einer Lösung des Ketons in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.4 mL) und pH 7-Puffer (Phosphat-Puffer nach SORESENSEN) (0.34 mL) wird bei 0 °C DDQ (161 mg, 709  $\mu\text{mol}$ ) gegeben. Das zweiphasige Reaktionsgemisch wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionslösung direkt auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und fraktioniert (Hexan:EtOAc = 20:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  4:1). Das Spiroketal **135** (135 mg, 80% über zwei Stufen) wird als farbloses Öl isoliert.

**AV2:** Zu einer Lösung des Alkinons **134** (2.32 g, 1.93 mmol) in EtOAc (10 mL) wird  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (60 mg, 25 Gew.-%, 20 Gew.-% Pd auf Kohlenstoff) gegeben und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird durch eine Schicht Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc = 98:2  $\rightarrow$  95:5) gereinigt. Das Spiroketal **135** (1.45 g, 80%) wird als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +18.2$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 4.61$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 6.9, 3.0$  Hz, 1H), 4.24 (qd,  $J = 10.7, 7.1$  Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 3H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 1.93 (ddd,  $J = 12.6, 8.1, 4.6$  Hz, 1H), 1.84 – 1.34 (m, 20H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.21 – 1.07 (m, 2H), 0.95 – 0.80 (m, 2H), 0.89 (s, 27H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.9, 109.9, 95.8, 77.2, 75.9, 75.7, 74.7, 74.4, 73.5, 71.0, 67.7, 67.6, 60.9, 60.5, 56.1, 48.6, 45.9, 41.9, 40.4, 35.7, 35.0, 33.8, 32.5, 32.2, 27.8, 26.6, 26.3$  (3C), 26.2 (3C), 26.1 (4C), 24.2, 23.5, 18.6, 18.4, 18.3, 17.9, 14.4, -3.1, -3.7, -3.8, -3.9, -5.2 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2928, 2856, 1735, 1462, 1379, 1254, 1197, 1100, 1018, 937, 807, 773, 662$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 929 (5), 887 (15), 755 (15), 681 (43), 663 (11), 623 (14), 573 (4), 555 (13), 439 (10), 423 (10), 371 (26), 317 (15), 313 (19), 263 (15), 243 (54), 229 (14), 211 (14), 185 (14), 169 (11), 149

(17), 137 (11), 115 (11), 111 (26), 85 (100), 75 (25), 73 (50); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{49}H_{96}O_{11}Si_3Na$  [ $M^+ + Na$ ]: 967.6164; gef.: 967.6153.

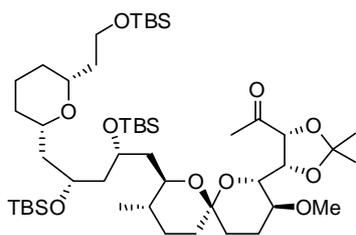
### Phenylsulfon (136)



Eine Lösung von Methylphenylsulfon (720 mg, 4.60 mmol) in THF (40 mL) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit  $n\text{BuLi}$  (2.4 mL, 3.84 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt und das Gemisch 10 min gerührt. Im Anschluss wird eine Lösung des Esters **135** (1.45 g, 1.54 mmol) zugegeben und die

Reaktionslösung 10 min gerührt, bevor diese für 10 min auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und das Gemisch mit MTBE verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die Reinigung des erhaltenen Rückstands mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 4:1) liefert das Sulfon **136** (1.45 g, 90%) als ein farbloses Öl.

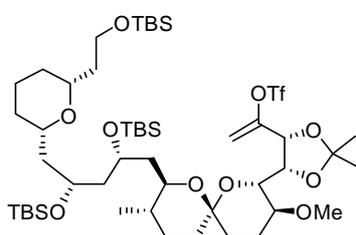
$[\alpha]_D^{20} = +39.1$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.90 - 7.84$  (m, 2H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 4.96 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 7.8, 2.5$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 2H), 3.59 (dd,  $J = 9.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.42 – 3.25 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.60 (m, 8H), 1.60 – 1.24 (m, 10H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.22 – 1.00 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 18H), 0.68 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.03 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 197.5, 140.5, 134.5, 129.7$  (2C), 129.0 (2C), 110.1, 96.6, 80.4, 78.9, 75.6, 74.9, 74.2, 73.6, 69.7, 68.4, 67.2, 64.1, 60.8, 56.5, 48.3, 45.5, 42.9, 40.6, 35.6, 35.0, 34.6, 32.8, 32.4, 28.1, 26.9, 26.5 (3C), 26.4 (3C), 26.3 (3C), 25.3, 24.4, 23.7, 18.7, 18.5 (2C), 18.2, -3.0, -3.1, -3.6, -3.9, -5.0 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2928, 2856, 1725, 1462, 1381, 1325, 1252, 1212, 1084, 833, 773, 687\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 997 (16), 865 (12), 773 (17), 481 (9), 463 (18), 243 (52), 211 (16), 185 (17), 171 (10), 131 (10), 111 (29), 93 (26), 89 (37), 85 (100), 73 (48); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{54}H_{97}O_{12}Si_3$  [ $M^-$ ]: 1053.6004; gef.: 1053.6014.

**Keton (137)**

Zu einer Lösung des Sulfons **136** (151 mg, 143  $\mu\text{mol}$ ) in Toluol (3 mL) werden bei Raumtemperatur nacheinander AIBN (28.2 mg, 0.172 mmol) und  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.155 mL, 0.576 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird in einem J. YOUNG SCHLENK-Kolben für 2 h auf 100 °C erhitzt und nach dem

Abkühlen auf Raumtemperatur eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 1:0  $\rightarrow$  9:1) des Rohprodukts liefert das Methylketon **137** (122 mg, 93%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +16.1$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 4.73$  (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J = 9.6, 1.8$  Hz, 1H), 3.43 – 3.29 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.86 – 1.64 (m, 8H), 1.62 – 1.31 (m, 10 H), 1.57 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.30 – 1.03 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.91 – 0.86 (m, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 208.0, 109.4, 96.4, 81.3, 78.1, 75.8, 74.9, 74.4, 73.4, 70.0, 68.5, 67.5, 60.8, 56.6, 48.4, 45.8, 43.1, 40.7, 35.7, 35.6, 34.9, 32.8, 32.4, 29.4, 27.9, 26.9, 26.6$  (3C), 26.4 (3C), 26.3 (3C), 25.6, 24.4, 23.9, 18.8, 18.6 (2C), 18.2, -3.0, -3.2, -3.5, -3.9, -4.9 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2926, 2855, 1632, 1462, 1379, 1256, 1213, 1097, 917, 833, 803, 773, 698$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 857 (45), 725 (14), 651 (26), 633 (67), 593 (14), 525 (15), 479 (9), 341 (20), 185 (20), 85 (100), 57 (6); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{48}\text{H}_{94}\text{O}_{10}\text{Si}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 937.6040; gef.: 937.6047.

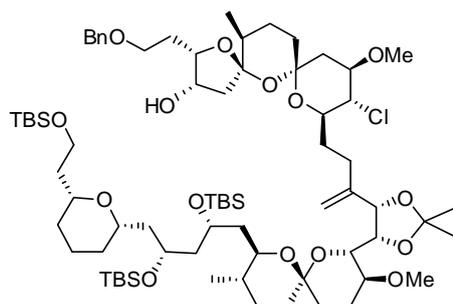
**Enoltriflat (139)**

Zu einer Lösung des Methylketons **137** (185 mg, 202  $\mu\text{mol}$ ) in THF (5 mL) wird bei Raumtemperatur frisch sublimiertes  $p$ - $t\text{BuC}_6\text{H}_4\text{NTf}_2$  **138**<sup>[102]</sup> (184 mg, 444  $\mu\text{mol}$ ) gegeben. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt, tropfenweise mit KHMDS (363  $\mu\text{L}$ , 363  $\mu\text{mol}$ , 1 M in THF) versetzt und 15 min bei -78 °C gerührt.

Die Reaktion wird durch Zugabe von 10%iger wässriger NaOH-Lösung beendet und das Gemisch mit Hexan verdünnt und für 30 min gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Hexan/MTBE = 98:2  $\rightarrow$  9:1) liefert Enoltriflat **139** (126 mg, 95%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +22.3$  ( $c = 0.90$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 5.40$  (dd,  $J = 3.6, 1.0$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.69 (*br. d*,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J = 7.1, 2.5$  Hz, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.56 (dd,  $J = 9.3, 2.5$  Hz, 1H), 3.40 – 3.24 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 1.98 – 1.09 (m, 22H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.88 (s, 9H), 0.81 (d,  $J = 5.7$  Hz, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 153.5, 119.3$  (q,  $J_{\text{CF}} = 306.9$  Hz), 110.1, 106.5, 96.3, 77.7, 76.2, 75.9, 75.0, 74.6, 74.0, 71.0, 68.8, 68.7, 60.7, 56.4, 48.8, 46.1, 41.9, 40.6, 35.8, 35.2, 33.9, 32.7, 32.4, 28.4, 26.6, 26.5 (3C), 26.4 (3C), 26.3 (3C), 25.8, 24.4, 23.7, 18.8, 18.6, 18.5, 18.3, -3.0, -3.4, -3.6, -3.7, -5.0 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2930, 2857, 1472, 1462, 1426, 1380, 1251, 1212, 1141, 1099, 1005, 927, 832, 772, 717$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{49}\text{H}_{93}\text{O}_{12}\text{F}_3\text{SSi}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1069.5537; gef.: 1069.5540.

### Verbindung (141)



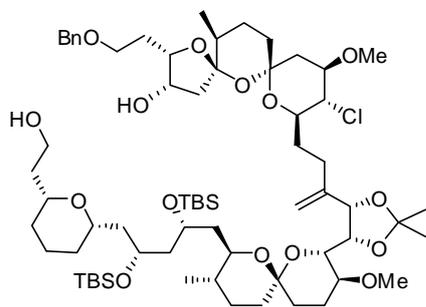
Eine Lösung des Alkens **32**<sup>[39]</sup> (96.0 mg, 205  $\mu\text{mol}$ ) in THF (2 mL) wird mittels einer Kanüle in ein SCHLENK-Kolben mit 9-BBN (66.0 mg, 267  $\mu\text{mol}$ ) transferiert und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung des gebildeten Alkylborans **140** mit einer entgasten wässrigen 1 M NaOH-Lösung (54  $\mu\text{L}$ ) versetzt und für 10 min gerührt. Die Borat-Lösung wird mittels

Kanüle in einen SCHLENK-Kolben mit Enoltriflat **139** (172 mg, 164  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{AsPh}_3$  (13 mg, 41  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (34 mg, 41  $\mu\text{mol}$ ) in THF (2 mL) transferiert und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit 1 M wässriger NaOH-Lösung (410  $\mu\text{L}$ ) und wässriger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung (30  $\mu\text{L}$ , 30 Gew.-%) versetzt und für 45 min gerührt. Danach wird 10%ige  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung zugegeben, das Gemisch mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt, und die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 98:2  $\rightarrow$  4:1) gereinigt und liefert das Kupplungsprodukt **141** (156 mg, 74%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +8.6$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.44 - 7.27$  (m, 5H), 5.17 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.64 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 6.7, 1.0$  Hz, 1H), 4.53 – 4.51 (m, 2H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 4H), 3.62 (ddd,

$J = 11.3, 9.7, 4.9$  Hz, 1H), 3.53 (ddd,  $J = 12.7, 9.2, 3.3$  Hz, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 3.42 – 3.31 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.23 – 3.18 (m, 1H), 3.17 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 2.30 (dd,  $J = 14.7, 6.6$  Hz, 1H), 2.27 (dd,  $J = 7.3, 3.7$  Hz, 1H), 2.19 (dddd,  $J = 13.2, 6.6, 3.8, 2.1$  Hz, 1H), 2.14 (dd,  $J = 12.7, 5.0$  Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 3H), 1.88 – 1.60 (m, 15H), 1.60 – 1.50 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.47 – 1.30 (m, 5H), 1.35 (s, 3H), 1.20 – 1.08 (m, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.89 (s, 27H), 0.81 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 3H), das *OH*-Proton ist im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum nicht zu beobachten;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 146.8, 138.3, 129.0, 128.4, 128.4, 111.6, 109.4, 108.2, 97.8, 96.1, 84.5, 80.3, 79.3, 77.2, 76.0, 74.9, 74.6, 74.2, 73.4, 73.2, 71.9, 71.1, 68.1, 67.8, 67.6, 65.0, 60.6, 57.5, 56.5, 49.0, 48.3, 46.2, 43.5, 41.9, 40.6, 38.4, 36.6, 35.7, 35.3, 33.9, 33.2, 32.7, 32.7, 32.4, 30.3, 29.6, 29.4, 28.5, 26.9, 26.9, 26.5, 26.4, 26.3, 26.2, 24.4, 24.4, 23.8, 22.7, 18.8, 18.6, 18.5, 18.3, 16.7, -2.7, -3.4, -3.5, -3.7, -5.0$  ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3365, 2927, 1856, 1641, 1454, 1411, 1384, 1299, 1251, 1213, 1090, 979, 921, 807, 773, 697$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{73}\text{H}_{129}\text{O}_{15}\text{ClSi}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1387.8224; gef.: 1387.8220.

### Alkohol (142)



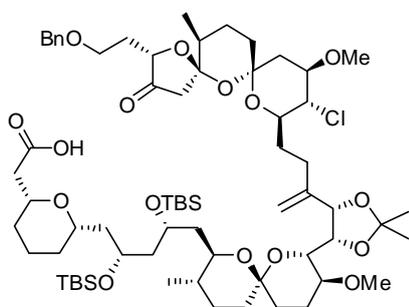
Eine Lösung von **141** (54.0 mg, 39.3  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1.5 mL) wird in einem HF-resistenten Gefäß (Falcon<sup>TM</sup>-Röhrchen aus PE) auf  $-15$  °C gekühlt und mit einer Lösung aus HF•Pyridin/Pyridin/THF (0.8 mL, 1.0 g/1.5 mL/6.5 mL) versetzt und das Gemisch über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird mit EtOAc verdünnt und durch (vorsichtige!) Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -

Lösung beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird separiert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  2:1) gereinigt und liefert das Diol **142** (36 mg, 73%, 87% brsm) als einen weißen Schaum.

$[\alpha]_D^{20} = -32.8$  ( $c = 0.35, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.39 - 7.29$  (m, 5H), 5.17 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.63 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 6.7, 1.1$  Hz, 1H), 4.53 – 4.52 (m, 2H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 4H), 3.62 (ddd,  $J = 11.3, 9.8, 4.9$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 9.9, 2.5$  Hz, 1H), 3.47 – 3.35 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.24 – 3.18 (m, 1H), 3.16 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 2.52 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 2.30 (dd,  $J = 14.7, 7.4$  Hz, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 2.14 (dd,  $J = 12.6, 4.9$  Hz,

1H), 2.10 – 2.00 (m, 3H), 1.89 (dt,  $J = 13.3, 3.8$  Hz, 1H), 1.83 – 1.60 (m, 14H), 1.60 – 1.48 (m, 8H), 1.48 (s, 3H), 1.47 – 1.25 (m, 8H), 1.35 (s, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.81 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 148.1, 139.3, 130.0, 129.4, 129.4, 112.7, 110.4, 109.0, 98.8, 97.1, 85.6, 81.4, 80.2, 79.2, 78.2, 77.0, 76.0, 75.1, 74.3, 74.1, 72.9, 72.0, 69.0, 68.9, 68.6, 66.1, 62.6, 58.5, 57.6, 49.5, 49.3, 46.6, 44.5, 43.0, 40.2, 39.4, 37.6, 36.6, 36.2, 35.0, 34.4, 33.5, 33.2, 31.3, 30.6, 30.4, 29.3, 27.9, 27.5, 27.3, 27.1, 25.3, 25.1, 24.9, 19.5, 19.4, 19.3, 17.7, -1.7, -2.5, -2.7, -2.8$  ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3366, 2929, 1633, 1380, 1253, 1085, 835, 773, 689$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{67}\text{H}_{115}\text{O}_{15}\text{NaClSi}_2$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1273.7373; gef.: 1273.7355.

### Ketocarbonsäure (143)



Zu einer Lösung des Diols **142** (10 mg, 8.0  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250  $\mu\text{L}$ ) und pH 7-Puffer (Phosphat-Puffer nach SORESEN) (50  $\mu\text{L}$ ) bei 0  $^\circ\text{C}$  werden TEMPO (0.20 mg, 1.6  $\mu\text{mol}$ ) und BAIB (3.3 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) gegeben und das Gemisch für 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird

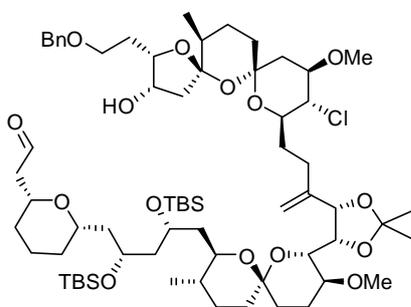
abgetrennt und zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der ungereinigte Aldehyd wird direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

Der ungereinigte Aldehyd wird in *t*BuOH (200  $\mu\text{L}$ ) und  $\text{H}_2\text{O}$  (200  $\mu\text{L}$ ) gelöst, bei Raumtemperatur mit 2-Methyl-2-buten (7.0  $\mu\text{L}$ , 67  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (2.0 mg, 18  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und die Lösung 5 min gerührt. Im Anschluss wird  $\text{NaClO}_2$  (4.3 mg, 48  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und das Gemisch mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 2:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  0:1) gereinigt und liefert die Ketocarbonsäure **143** (8 mg, 79% über zwei Stufen) als ein farbloses Öl

$[\alpha]_D^{20} = -10.1$  ( $c = 0.23, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.35 - 7.30$  (m, 3H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.70 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.28 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 3H), 3.60 – 3.40 (m, 5H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.33 – 3.24 (m, 2H), 2.73 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 2H), 2.29 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H), 2.21 – 1.96 (m, 6H), 1.95 –

1.65 (m, 10 H), 1.65 – 1.20 (m, 18H), 1.50 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.83 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.07 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 216.3, 173.4, 146.5, 140.1, 129.8, 128.9, 128.8, 112.6, 111.6, 109.4, 107.6, 99.4, 96.8, 80.6, 80.1, 79.6, 78.0, 77.4, 76.5, 75.6, 74.7, 74.5, 74.0, 72.3, 69.4, 69.4, 66.9, 65.0, 58.8, 57.6, 48.8, 48.0, 46.3, 44.4, 43.1, 42.7, 38.3, 37.5, 37.0, 36.3, 35.6, 33.2, 32.9, 32.6, 32.5, 31.3, 30.0, 29.3, 27.7, 27.4, 27.4, 27.3, 24.8, 24.7, 24.2, 19.6, 19.5, 19.4, 18.0, 15.9, 15.4, -1.7, -2.5, -2.7$  ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2928, 2856, 1712, 1461, 1378, 1249, 1199, 1156, 1086, 967, 920, 834, 773$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{67}\text{H}_{111}\text{O}_{16}\text{Si}_2\text{ClNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1285.6992; gef.: 1285.6991.

### Aldehyd (144)

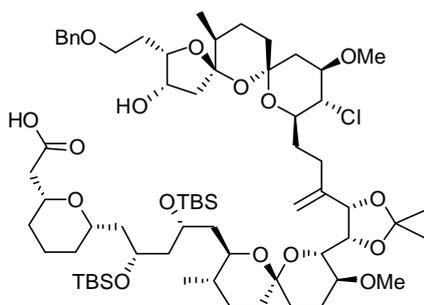


Zu einer Emulsion des Diols **142** (20.0 mg, 15.9  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500  $\mu\text{L}$ ), wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (250  $\mu\text{L}$ , 0.5 M in  $\text{H}_2\text{O}$ ) und wässriger  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (250  $\mu\text{L}$ , 0.5 M in  $\text{H}_2\text{O}$ ) wird bei 0  $^\circ\text{C}$  zunächst  $\text{Bu}_4\text{NCl}$  (1.0 mg, 1.6  $\mu\text{mol}$ ) gegeben. Anschließend werden innerhalb von 2 h zwei Anteile einer TEMPO-Lösung (2 x 80  $\mu\text{L}$ , 16  $\mu\text{mol}$ , 0.1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) und drei Anteile einer NCS-Lösung (3 x 80  $\mu\text{L}$ , 24  $\mu\text{mol}$ , 0.1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) hinzugegeben. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit zweimal  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  2:1) des Rückstands liefert den Aldehyd **144** (12 mg, 60%) als ein farbloses Öl

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 9.76$  (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 5H), 5.18 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.63 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.62 (dd,  $J = 11.1, 4.9$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 9.5, 3.0$  Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.17 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 2.48 (ddd,  $J = 16.1, 7.4, 2.8$  Hz, 1H), 2.41 (ddd,  $J = 16.0, 4.9, 2.1$  Hz, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.14 (dd,  $J = 12.6, 5.1$  Hz, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 8H), 1.62 – 1.45 (m, 8H), 1.48 (s, 3H), 1.44 – 1.10 (m, 10H), 1.35 (s, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.80 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 203.2, 139.3, 130.0, 129.4, 112.5, 110.4, 109.1, 98.8, 97.0, 85.5, 81.3, 80.2, 78.1, 76.9, 76.0, 75.1, 74.4, 74.1, 72.9, 72.1, 69.0, 68.7, 68.7, 66.0, 58.5, 57.5, 51.7, 49.8, 49.3, 47.0,$

44.4, 42.8, 39.4, 37.5, 36.2, 34.9, 33.2, 33.1, 31.2, 30.6, 30.4, 29.4, 27.9, 27.5, 27.4, 27.2, 25.3, 25.0, 24.7, 19.6, 19.5, 19.3, 17.7, 16.0, -1.7, -2.5, -2.8 ppm. Der *seco*-Aldehyd **144** wird umgehend in der nächsten Stufe eingesetzt.

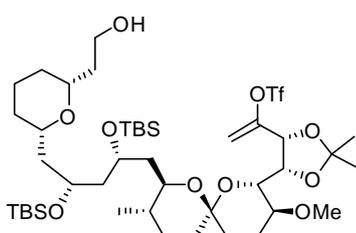
### *seco*-Säure (**145**)



Eine Lösung des Aldehyds **144** (12 mg, 9.5  $\mu\text{mol}$ ) in *t*BuOH (380  $\mu\text{L}$ ) und H<sub>2</sub>O (380  $\mu\text{L}$ ) wird bei Raumtemperatur mit 2-Methyl-2-buten (9.0  $\mu\text{L}$ , 80  $\mu\text{mol}$ ) und NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (2.5 mg, 21  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und das Gemisch für 5 min gerührt. Anschließend wird NaClO<sub>2</sub> (5.0 mg, 57  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben und für 6 h gerührt. Die Reaktion wird durch

Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (15 mL) beendet und die Lösung mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die ungereinigte *seco*-Säure **145** (11 mg, 91%) wird ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt. Die analytischen Daten stimmen mit denen der *seco*-Säure **145** (vgl. Seite 140) überein.

### Alkohol (**148**)



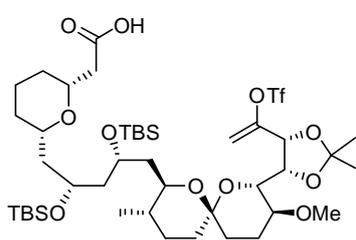
Eine Lösung des Enoltriflats **139** (85 mg, 81  $\mu\text{mol}$ ) in THF (3.7 mL) wird in einem HF-resistenten Gefäß (Falcon™-Röhrchen aus PE) auf -10 °C gekühlt und mit einer Lösung aus HF•Pyridin/Pyridin/THF (1.9 mL, 1.0 g/1.5 mL/6.5 mL) versetzt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluss wird

die Reaktion durch (vorsichtige!) Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 19:1 → 4:7) gereinigt, und ergibt den primären Alkohol **148** (57 mg, 75%, 85% brsm) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +29.5$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 5.05$  (s, 2H), 4.52 (dd,  $J = 9.3, 2.1$  Hz, 1H), 4.45 (*br. d*,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.01 (p,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J = 7.1, 2.1$  Hz, 1H), 3.51 – 3.43 (m, 2H), 3.35 – 3.18 (m, 2H), 3.17 – 3.04 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.55 – 2.15 (m, 1H), 1.87 – 1.48 (m, 8H), 1.47 – 0.70 (m, 15H), 1.33 (s, 3H), 0.98

(s, 3H), 0.79 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.52 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.00 (2 x s, 6H), -0.01 (s, 3H), -0.03 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 153.3, 128.0, 109.8, 105.9, 96.0, 78.1, 77.6, 75.7, 75.6, 74.6, 73.7, 71.1, 67.8, 67.6, 61.3, 56.0, 48.4, 45.5, 41.9, 39.0, 35.6, 34.9, 34.0, 32.4, 31.9, 28.1, 26.6, 26.4$  (3C), 26.3 (3C), 25.5, 23.9, 23.5, 18.4, 18.3, 18.2, -3.1, -3.4, -3.7, -4.0 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2930, 2857, 1672, 1462, 1424, 1381, 1250, 1211, 1140, 1098, 1055, 1005, 984, 953, 926, 909, 834, 807, 773, 716, 663$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{43}\text{H}_{79}\text{O}_{12}\text{SSi}_2\text{F}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 955.4673; gef.: 955.4675.

### Carbonsäure (146)



Zu einer Lösung des Alkohols **148** (200 mg, 214  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) wird bei 0 °C DESS-MARTIN Periodinan (182 mg, 429  $\mu\text{mol}$ ) gegeben und das Gemisch im Anschluss 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, und die Reaktion durch Zugabe eines 1:1 (v/v)

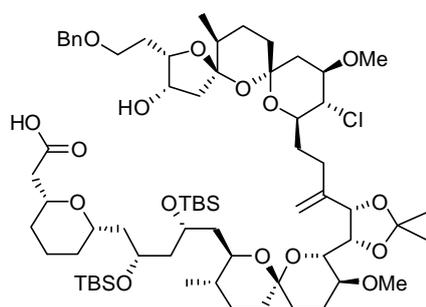
Gemisches aus gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet. Das Gemisch wird für 30 min stark gerührt bis eine komplette Phasentrennung vorliegt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

Der ungereinigte Aldehyd wird in *t*BuOH (10 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) gelöst, bei Raumtemperatur mit 2-Methyl-2-buten (190  $\mu\text{l}$ , 1.80 mmol) und  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (57 mg, 0.47 mmol) versetzt und das Gemisch für 5 min gerührt. Zu der Reaktionslösung wird  $\text{NaClO}_2$  (116 mg, 1.28 mmol) gegeben und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  1:1) des Rohproduktes liefert die Carbonsäure **146** (192 mg, 95% über zwei Stufen) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +33.7^\circ$  ( $c = 1.08, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 10.01$  (br. s, 1H), 5.41 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.70 (br. d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 12.2, 7.1$  Hz, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 3.58 (dd,  $J = 9.5, 2.3$  Hz, 1H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.40 – 3.26 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.48 (dd,  $J = 15.5, 4.7$  Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 15.5, 7.6$  Hz, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.70 (m, 5H), 1.69 – 1.34 (m, 12H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.30 – 1.07 (m, 3H), 0.78 (s, 18H), 0.80 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.08 (s, 3H),

0.07 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 173.0, 153.2, 109.9, 106.5, 96.1, 77.4, 76.3, 75.6, 75.5, 74.3, 74.0, 70.6, 68.1, 67.8, 56.5, 54.4, 47.8, 45.0, 41.9, 41.6, 35.6, 35.0, 34.3, 32.0, 31.4, 28.1, 26.4, 26.2 (4C), 26.2 (3C), 25.5, 23.6, 18.4, 18.3, 18.2, -3.1, -3.7, -3.8, -4.0 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 2930, 2857, 1713, 1462, 1424, 1381, 1250, 1210, 1140, 1098, 1056, 1005, 926, 908, 833, 806, 773, 716  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{43}\text{H}_{77}\text{F}_3\text{O}_{13}\text{SSi}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 969.4461; gef.: 969.4468.

### *seco*-Säure (**145**)



Eine Lösung des Alkens **32**<sup>[39]</sup> (119 mg, 254  $\mu\text{mol}$ ) in THF (15 mL) wird mittels einer Kanüle in einen SCHLENK-Kolben mit 9-BBN (81.0 mg, 330  $\mu\text{mol}$ ) transferiert und die Lösung 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung des gebildeten Alkylborans **140** mit einer entgasten wässrigen 1 M NaOH-Lösung (0.84 mL) versetzt

und für 1 h gerührt. Die gebildete Borat-Lösung wird mittels Kanüle in einen SCHLENK-Kolben mit Enoltriflat **146** (192 mg, 203  $\mu\text{mol}$ ) in THF (15 mL) transferiert, das Gemisch nacheinander mit  $\text{AsPh}_3$  (16 mg, 51  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (42 mg, 51  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit 1 M wässriger NaOH-Lösung (3.5 mL) und wässriger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung (0.28 mL, 30 Gew.-%) versetzt und für 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (356 mg, 2.82 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) beendet und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc:AcOH = 1:0:0  $\rightarrow$  1:1:0  $\rightarrow$  1:1:0.01) gereinigt und liefert die *seco*-Säure **145** (192 mg, 75%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +19.2$  ( $c = 0.81$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 10*;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 10*; IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 3463, 2970, 2930, 2855, 1738, 1439, 1365, 1229, 1217, 1092, 980, 921, 835, 774  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{67}\text{H}_{113}\text{ClO}_{16}\text{Si}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1287.7159; gef.: 1287.7148.

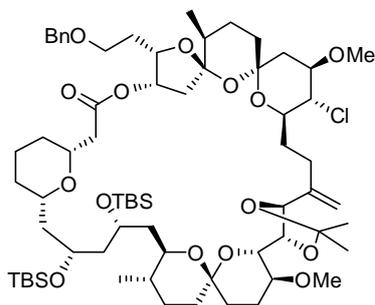
Tabelle 10  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR - Daten der *seco*-Säure (145).

$^1\text{H}^{\text{a)}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a)}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c)</sup>
-	-	1	173.3
2a	2.53 dd (14.7, 9.1)	2	41.9
2b	2.28 dd (14.7, 3.9)		
3	3.73	3	74.4
4a	1.24	4	31.3
4b	1.03		
5a	1.53	5	23.8
5b	1.29		
6a	1.38	6	32.1
6b	1.17		
7	3.56 <i>br.</i> dd (11.0, 8.7)	7	74.6
8a	2.10	8	45.5
8b	1.59		
9	4.27	9	68.8
10a	2.20	10	48.2
10b	1.94		
11	4.19	11	68.9
12a	2.03	12	42.8
12b	1.92		
13	3.75	13	73.8
14	1.44	14	35.0
15a	1.85	15	28.1
15b	1.43		
16a	1.78	16	35.9
16b	1.47		
-	-	17	95.6
18a	1.81	18	35.3
18b	1.39		
19a	2.03	19	23.8
19b	1.84		
20	3.47 ddd (11.2, 9.5, 4.8)	20	76.6
21	3.76 <i>br.</i> d (9.5)	21	71.2
22	4.93 dd (6.7, 0.7)	22	76.9
23	5.04 <i>br.</i> d (6.5)	23	79.5
-	-	24	145.7
25a	2.67 ddd (14.4, 11.9, 3.9)	25	29.3
25b	2.58 ddd(14.4, 11.9, 4.9)		
26a	2.51	26	32.5
26b	2.16		
27	4.14	27	73.1
28	3.95 t (9.8)	28	64.2
29	3.90 ddd (10.8, 9.5, 4.9)	29	79.6
30a	2.15 dd (12.5, 4.8)	30	43.5
30b	1.45 dd (12.3, 10.8)		

-	-	<b>31</b>	97.8
<b>32a</b>	1.81	<b>32</b>	36.3
<b>32b</b>	1.37		
<b>33a</b>	2.16	<b>33</b>	24.3
<b>33b</b>	1.29		
<b>34</b>	1.57	<b>34</b>	38.4
-	-	<b>35</b>	109.3
<b>36a</b>	2.39 dd (14.7, 6.5)	<b>36</b>	48.4
<b>36b</b>	2.71 d (14.6)		
<b>37</b>	4.17	<b>37</b>	71.6
<b>38</b>	4.16	<b>38</b>	84.5
<b>39a</b>	2.18	<b>39</b>	29.3
<b>39b</b>	2.09		
<b>40a</b>	3.38 ddd (9.3, 4.4, 3.3)	<b>40</b>	67.4
<b>40b</b>	3.19 ddd (10.9, 9.3, 2.0)		
<b>48</b>	0.91 d (6.3)	<b>48</b>	18.3
<b>49</b>	3.24 s	<b>49</b>	56.4
<b>50a</b>	5.64 s	<b>50</b>	112.1
<b>50b</b>	5.24 s		
<b>51</b>	3.29 s	<b>51</b>	57.4
<b>52</b>	1.21 d (7.0)	<b>52</b>	16.8
<b>Me (Acetonid)</b>	1.70 s	<b>Me (Acetonid)</b>	27.0
<b>Me (Acetonid)</b>	1.41 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.2
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	108.1
<b><i>t</i>Bu</b>	1.08 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.4
<b><i>t</i>Bu</b>	1.06 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.3
<b>MeSi</b>	0.29 s	<b>MeSi</b>	-2.6
<b>MeSi</b>	0.24 s	<b>MeSi</b>	-3.4
<b>MeSi</b>	0.26 s	<b>MeSi</b>	-3.7
<b>MeSi</b>	0.32 s	<b>MeSi</b>	-3.7
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.4
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.3
-	-	<b><i>i</i>-Ph</b>	137.9
<b><i>o</i>-Ph</b>	7.14	<b><i>o</i>-Ph</b>	127.9
<b><i>m</i>-Ph</b>	7.12 t	<b><i>m</i>-Ph</b>	128.7
<b><i>p</i>-Ph</b>	7.05 t	<b><i>p</i>-Ph</b>	128.1
<b>PhCH<sub>a</sub></b>	4.14 d (11.6)	<b>PhCH<sub>2</sub></b>	73.6
<b>PhCH<sub>b</sub></b>	4.09 d (11.7)		

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR: Reihenfolge der angegebenen Werte: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich.

<sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm). Die OH-Protonen der Carbonsäure und des Alkohols sind im <sup>1</sup>H NMR Spektrum nicht zu beobachten.

**Makrolakton (147)**

Zu einer Lösung der *seco*-Säure **145** (50 mg, 40  $\mu\text{mol}$ ) in Toluol (1.6 mL) werden bei Raumtemperatur nacheinander  $\text{Et}_3\text{N}$  (592  $\mu\text{L}$ , 118  $\mu\text{mol}$ , 0.2 M in Toluol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (592  $\mu\text{L}$ , 59.2  $\mu\text{mol}$ , 0.1 M in Toluol) gegeben und die Lösung 2 h gerührt. Die Lösung des gebildeten Anhydrids wird mit Toluol (14 mL) verdünnt und mittels Spritzenpumpe innerhalb von 6 h zu einer Lösung von rekristallisiertem 4-(Dimethylamino)-pyridin (96.0 mg, 789  $\mu\text{mol}$ ) in Toluol (78 mL) bei 110  $^\circ\text{C}$  zugetropft. Die milchig trübe Reaktionsmischung wird im Anschluss für weitere 12 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung nacheinander mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 0.1 M wässriger  $\text{CuSO}_4$ -Lösung und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 1:0  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  1:1) des Rückstands liefert das Makrolakton **147** (40 mg, 80%) als einen weißen Feststoff.

Farblose Einkristalle bilden sich aus einer konzentrierten Lösung des Makrolaktone **147** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan bei Raumtemperatur. Die kristallographischen Daten sind dem Anhang zu entnehmen.

$[\alpha]_D^{20} = +8.1$  ( $c = 0.49$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 11*;  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 11*; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2930, 2855, 1737, 1461, 1377, 1363, 1247, 1215, 1159, 1145, 1088, 1069, 1005, 972, 934, 879, 865, 834, 806, 772, 734, 697 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{67}\text{H}_{111}\text{ClO}_{15}\text{Si}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1269.7042; gef.: 1269.7042.

**Tabelle 11**  $^1\text{H NMR}$  - und  $^{13}\text{C NMR}$  - Daten des Makrolaktone (**147**).

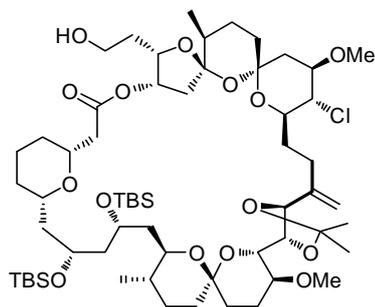
$^1\text{H}^{\text{a)}$	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a)}$	$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c)</sup>
-	-	<b>1</b>	169.6
<b>2a</b>	2.48 dd (15.8, 10.6)	<b>2</b>	42.8
<b>2b</b>	2.10		
<b>3</b>	3:78 tt (10.7, 2.0)	<b>3</b>	74.5
<b>4a</b>	1.04	<b>4</b>	30.8
<b>4b</b>	1.01		
<b>5a</b>	1.61	<b>5</b>	24.0
<b>5b</b>	1.37		

6a	1.78	6	33.1
6b	1.18		
7	3.22 <i>br. t</i> (9.5)	7	75.9
8a	2.01 <i>br. t</i> (11.8)	8	47.6
8b	1.85		
9	3.85 <i>br. t</i> (10.3)	9	68.2
10a	2.16	10	51.9
10b	1.73		
11	4.39	11	66.0
12a	2.07	12	42.1
12b			
13	3.88	13	72.9
14	1.82	14	31.9
15a	1.93	15	28.4
15b	1.52		
16a	1.70	16	36.0
16b	1.55		
-	-	17	95.9
18a	1.79	18	34.4
18b	1.40		
19a	1.94	19	23.3
19b	1.82		
20	3.44 <i>ddd</i> (10.8, 9.4, 4.5)	20	75.0
21	3.36 <i>d</i> (9.4)	21	71.3
22	4.64 <i>d</i> (6.7)	22	76.5
23	4.53 <i>br. d</i> (6.5)	23	79.8
-	-	24	143.1
25a	2.06	25	25.0
25b	1.88		
26a	2.40	26	27.6
26b	2.05		
27	4.20 <i>dt</i> (10.4, 3.2)	27	72.0
28	3.80 <i>t</i> (10.1)	28	62.1
29	3.88	29	79.2
30a	2.12	30	43.6
30b	1.29		
-	-	31	97.8
32a	1.70	32	36.0
32b	1.31		
33a	2.13	33	24.3
33b	1.35		
34	1.52	34	38.9
-	-	35	108.5
36a	2.23 <i>dd</i> (15.4, 6.7)	36	47.4
36b	1.94 <i>d</i> (15.3)		
37	5.34 <i>dd</i> (6.6, 3.1)	37	74.1
38	4.40 <i>td</i> (6.3, 3.1)	38	80.6

<b>39</b>	2.18 q (6.3)	<b>39</b>	29.6
<b>40a</b>	3.71 dt (9.3, 6.3)	<b>40</b>	67.8
<b>40b</b>	3.64 dt (9.3, 6.3)		
<b>48</b>	0.99 d (6.2)	<b>48</b>	18.2
<b>49</b>	3.15 s	<b>49</b>	55.9
<b>50a</b>	5.75 s	<b>50</b>	109.1
<b>50b</b>	5.07 s		
<b>51</b>	3.36 s	<b>51</b>	57.7
<b>52</b>	1.15 d (6.7)	<b>52</b>	17.7
<b>Me (Acetonid)</b>	1.48 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.9
<b>Me (Acetonid)</b>	1.74 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.8
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	108.3
<b><i>t</i>Bu</b>	1.06 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.6
<b><i>t</i>Bu</b>	0.99 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.0
<b>MeSi</b>	0.34 s	<b>MeSi</b>	-2.3
<b>MeSi</b>	0.15 s	<b>MeSi</b>	-3.4
<b>MeSi</b>	0.33 s	<b>MeSi</b>	-3.8
<b>MeSi</b>	0.20 s	<b>MeSi</b>	-3.8
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.7
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.2
-	-	<b><i>i</i>-Ph</b>	139.1
<b><i>o</i>-Ph</b>	7.36 d	<b><i>o</i>-Ph</b>	127.7
<b><i>m</i>-Ph</b>	7.22 t	<b><i>m</i>-Ph</b>	128.5
<b><i>p</i>-Ph</b>	7.08 t	<b><i>p</i>-Ph</b>	127.5
<b>PhCH<sub>a</sub></b>	4.38 d (11.9)	<b>PhCH<sub>2</sub></b>	72.9
<b>PhCH<sub>b</sub></b>	4.34 d (11.4)		

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR: Reihenfolge der angegebenen Werte: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich.

<sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).

**Makrolakton (148)**

Das Makrolakton **147** (9.9 mg, 7.9  $\mu\text{mol}$ ) wird in EtOAc (2 mL) gelöst, mit Pd(OH)<sub>2</sub> (3 mg, 30 Gew.-%, 20 Gew.-% Pd auf Kohlenstoff) versetzt und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird durch ein Kieselgel-Polster filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt und die gewünschte Verbindung **148** (8 mg, 87%) als weißer Feststoff.

Farblose Einkristalle bilden sich aus einer konzentrierten Lösung des Makrolaktone **148** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan bei Raumtemperatur. Die kristallographischen Daten sind dem Anhang zu entnehmen.

$[\alpha]_D^{20} = +10.4$  ( $c = 0.26$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): siehe *Tabelle 12*; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): siehe *Tabelle 12*; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3477, 2931, 2856, 1737, 1461, 1377, 1247, 1215, 1158, 1087, 1068, 1004, 975, 933, 878, 834, 807, 772, 704 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>60</sub>H<sub>105</sub>ClO<sub>15</sub>Si<sub>2</sub>Na [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1179.6572; gef.: 1179.6573.

**Tabelle 12** <sup>1</sup>H NMR - und <sup>13</sup>C NMR - Daten des Makrolaktone (**148**).

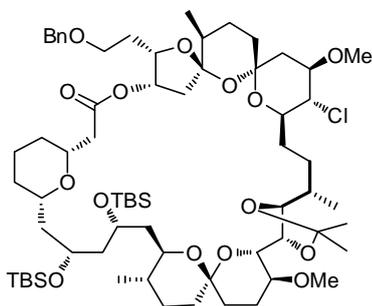
<sup>1</sup> H <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C <sup>a)</sup>	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) <sup>c)</sup>
-	-	<b>1</b>	169.6
<b>2a</b>	2.43 dd (15.2, 10.3)	<b>2</b>	42.8
<b>2b</b>	2.14 dd (15.2, 2.4)		
<b>3</b>	3.72	<b>3</b>	74.5
<b>4a</b>	1.07	<b>4</b>	30.9
<b>4b</b>	1.04		
<b>5a</b>	1.61	<b>5</b>	23.9
<b>5b</b>	1.36		
<b>6a</b>	1.87	<b>6</b>	33.0
<b>6b</b>	1.22		
<b>7</b>	3.32	<b>7</b>	76.6
<b>8a</b>	2.08	<b>8</b>	47.1
<b>8b</b>	1.88		
<b>9</b>	4.04	<b>9</b>	69.0
<b>10a</b>	2.05	<b>10</b>	51.2
<b>10b</b>	1.91		
<b>11</b>	4.33 m	<b>11</b>	67.1
<b>12a</b>	2.02	<b>12</b>	43.4
<b>12b</b>	1.96		

13	3.84 ddd (10.2, 5.7, 2.5)	13	73.5
14	1.64	14	33.3
15a	1.93	15	28.1
15b	1.46		
16a	1.70	16	36.1
16b	1.50		
-	-	17	95.7
18a	1.79	18	34.6
18b	1.38		
19a	1.93	19	23.4
19b	1.80		
20	3.42 td	20	75.5
21	3.39 d	21	71.6
22	4.68 d (6.5)	22	76.5
23	4.64 dt (6.5, n.a.)	23	79.7
-	-	24	143.1
25a	2.18	25	26.6
25b	2.08		
26a	2.25	26	29.9
26b	2.17		
27	4.13 ddd (10.2, $\Sigma$ 7.1)	27	72.5
28	3.73 t (10.0)	28	63.4
29	3.90 ddd (11.2, 9.6, 4.8)	29	79.1
30a	2.13 dd (12.6, 4.9)	30	43.5
30b	1.30 dd (12.6, 11.4)		
-	-	31	97.8
32a	1.73	32	36.0
32b	1.31		
33a	2.09	33	24.1
33b	1.30		
34	1.51	34	38.0
-	-	35	108.2
36a	2.24 dd (14.5, 6.8)	36	45.4
36b	1.98 dd (14.5, 3.1)		
37	5.59	37	73.8
38	4.45 dt	38	79.8
39a	1.93	39	32.7
39b			
40a	3.67 m	40	59.9
40b			
48	0.96 d	48	18.3
49	3.15 s	49	56.1
50a	5.78 br. s	50	110.2
50b	5.18 br. s		
51	3.33 s	51	57.6
52	1.08 d	52	17.4
Me (Acetonid)	1.45 s	Me (Acetonid)	26.8

<b>Me (Acetonid)</b>	1.73 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.7
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	108.5
<b>tBu</b>	1.09 s	<b>tBu</b>	26.6
<b>tBu</b>	1.04 s	<b>tBu</b>	26.2
<b>MeSi</b>	0.33	<b>MeSi</b>	-2.2
<b>MeSi</b>	0.37	<b>MeSi</b>	-3.4
<b>MeSi</b>	0.22	<b>MeSi</b>	-3.6
<b>MeSi</b>	0.20	<b>MeSi</b>	-3.6
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.6
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.3
<b>OH-40</b>	1.78	-	-

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich. <sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm). n.a.: nicht aufgelöst;  $\Sigma$ : Sind die Kopplungskonstanten nicht eindeutig messbar/ aufgelöst, wird die Summe der Kopplungskonstanten angegeben.

### Makrolakton (**150**)



Makrolakton **147** (21.0 mg, 16.8  $\mu\text{mol}$ ) und ein Rührkern werden in ein Präparateglas gegeben und in einem Autoklaven platziert. Der Autoklav wird geschlossen, verschraubt und 1 h im Vakuum evakuiert sowie im Anschluss unter Argon gesetzt. Im Argon-Gegenstrom wird Komplex **151** (5.1 mg, 3.4  $\mu\text{mol}$ ) in Dichlorethan (2.1 mL) durch einen geöffneten Verschluss zum

Makrolakton gegeben. Der Autoklav wird dreimal mit Wasserstoff gespült und anschließend mit Wasserstoff (200 bar) befüllt. Die Reaktionslösung wird 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Autoklav wird vorsichtig entspannt und die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird separiert und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch unter Verwendung von Nucleodur<sup>®</sup> 100 (16  $\mu\text{m}$ ) (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt und liefert die gewünschte Titelverbindung **150** (12.5 mg, 59%, 83% brsm) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.0$  ( $c = 0.41$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 13*; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 13*; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2931, 2857, 1738, 1461, 1436, 1377, 1362, 1249, 1216, 1193, 1082, 1049, 1030, 1005, 982, 932, 878, 834, 806, 773, 735, 697 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{67}\text{H}_{113}\text{ClO}_{15}\text{Si}_2\text{Na} [M^+ + \text{Na}]$ : 1271.7189; gef.: 1271.7199.

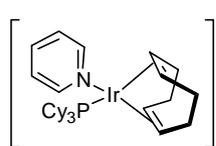
Tabelle 13  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR - Daten des Makrolaktons (150).

$^1\text{H}^{\text{a}}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a}}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c</sup>
-	-	1	169.4
2a	2.45 dd (15.0, 9.5)	2	43.1
2b	2.18 dd (15.0, 2.4)		
3	3.77	3	74.9
4a	1.12	4	31.2
4b	1.10		
5a	1.60	5	23.9
5b	1.39		
6a	1.74	6	32.7
6b	1.18		
7	3.34 <i>br. t</i> (9.5)	7	75.9
8a	1.99	8	47.0
8b	1.86		
9	3.96	9	68.4
10	1.99	10	50.4
11	4.37	11	66.3
12a	2.20	12	42.0
12b	2.14		
13	4.00 <i>dt</i> (10.3, 3.5)	13	74.1
14	1.70	14	32.1
15a	1.76	15	29.0
15b	1.50		
16a	1.75	16	35.7
16b	1.50		
-	-	17	96.8
18a	1.83	18	34.6
18b	1.44		
19a	1.94	19	24.0
19b	1.83		
20	3.47 <i>td</i> (9.7, 4.3)	20	75.5
21	3.82 <i>d</i> (9.3)	21	70.9
22	4.74 <i>d</i> (6.0)	22	75.8
23	3.95 <i>dd</i> (10.5, 5.9)	23	82.1
24	2.25	24	34.5
25a	2.34	25	27.3
25b	1.41		
26a	2.48	26	29.5
26b	1.95		
27	4.09 <i>ddd</i> (10.1, 4.8, 2.8)	27	72.9
28	3.77 <i>t</i> (9.85)	28	62.9
29	3.82 <i>ddd</i> (10.9, 9.5, 4.7)	29	79.3
30a	2.12 <i>dd</i> (12.7, 4.7)	30	43.2
30b	1.30 <i>dd</i> (12.5, 11.0)		
-	-	31	97.8

<b>32a</b>	1.62	<b>32</b>	36.3
<b>32b</b>	1.34		
<b>33a</b>	2.11	<b>33</b>	24.3
<b>33b</b>	1.27		
<b>34</b>	1.53	<b>34</b>	38.5
-	-	<b>35</b>	108.0
<b>36a</b>	2.23 dd (15.3, 6.3)	<b>36</b>	47.8
<b>36b</b>	1.90 d (15.3)		
<b>37</b>	5.46 dd (6.3, 2.7)	<b>37</b>	72.7
<b>38</b>	4.55 <i>br.</i> dd (10.1, 6.2)	<b>38</b>	80.6
<b>39a</b>	2.25	<b>39</b>	29.3
<b>39b</b>	2.13		
<b>40a</b>	3.71 td (9.9, 3.3)	<b>40</b>	67.0
<b>40b</b>	3.60 dt (9.7, 4.7)		
<b>48</b>	1.00 d (6.3)	<b>48</b>	18.9
<b>49</b>	3.17 s	<b>49</b>	56.1
<b>50</b>	1.14 d (6.5)	<b>50</b>	16.9
<b>51</b>	3.29 s	<b>51</b>	57.6
<b>52</b>	1.08 d (6.7)	<b>52</b>	16.9
<b>Me (Acetonid)</b>	1.68 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.9
<b>Me (Acetonid)</b>	1.48 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.6
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	108.5
<b><i>t</i>Bu</b>	1.05 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.5
<b><i>t</i>Bu</b>	1.02 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.1
<b>MeSi</b>	0.35 s	<b>MeSi</b>	-2.8
<b>MeSi</b>	0.15 s	<b>MeSi</b>	-3.5
<b>MeSi</b>	0.30 s	<b>MeSi</b>	-4.1
<b>MeSi</b>	0.20 s	<b>MeSi</b>	-4.1
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.5
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.3
-	-	<b><i>i</i>-Ph</b>	139.1
<b><i>o</i>-Ph</b>	7.36 d	<b><i>o</i>-Ph</b>	127.5
<b><i>m</i>-Ph</b>	7.22 t	<b><i>m</i>-Ph</b>	128.5
<b><i>p</i>-Ph</b>	7.07 t	<b><i>p</i>-Ph</b>	127.4
<b>PhCH<sub>a</sub></b>	4.36 d (12.1)	<b>PhCH<sub>2</sub></b>	72.8
<b>PhCH<sub>b</sub></b>	4.27 d (12.1)		

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methyl ester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich.

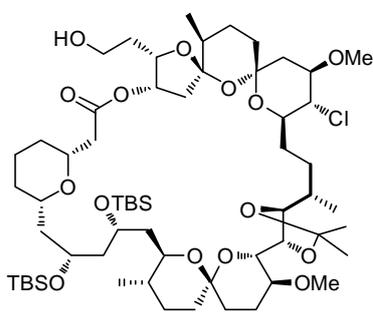
<sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).

**Iridium-Komplex (151)**<sup>[123]</sup>

$[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Pyridin})_2][\text{BArF}]^{[123]}$  (338 mg, 260  $\mu\text{mol}$ ) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) gelöst und mit Tricyclohexylphosphin (77 mg, 280  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) versetzt und die Lösung 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.5 mL) gelöst und langsam mit Pentan (1 mL) versetzt, wobei ein orangefarbender Feststoff ausfällt. Das überstehende Lösungsmittel wird mittels Transferkanüle entfernt. Das Rohprodukt wird in einem Gemisch aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Pentan (1:10) gewaschen. Nach dem Entfernen der überstehenden Lösung wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet und liefert  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PCy}_3)(\text{Pyridin})][\text{BArF}]$  **151** (227 mg, 70%) als einen hellorangenen Feststoff.

Orangene Einkristalle bilden sich aus einer konzentrierten Lösung des Komplexes **151** in einem Gemisch aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan während des Abkühlens von Raumtemperatur auf  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  innerhalb von 15 h. Die kristallographischen Daten sind dem Anhang zu entnehmen.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 8.63 – 8.61 (m, 2H), 7.81 (tt,  $J$  = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 8H), 7.52 – 7.48 (m, 6H), 4.12 – 4.06 (m, 2H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.81 – 1.65 (m, 20H), 1.53 – 1.40 (m, 6H), 1.29 – 1.17 (m, 3H), 1.08 – 0.96 ppm (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 151.6, 139.3, 135.4, 129.3, 127.4, 118.1, 89.2, 66.0, 35.2, 33.3, 31.2, 29.8, 28.3, 28.2, 26.8 ppm (zwei Kohlenstoff-Signale konnten nicht detektiert werden);  $^{31}\text{P}$  NMR (160 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 11.4 ppm. Eine massenspektrometrische Analyse (ESI-MS) war nicht möglich. Die analytischen Daten stehen mit den Literaturwerten im Einklang.<sup>[123]</sup>

**Makrolakton (153)**

Zu einer Lösung des Makrolaktons **150** (6.7 mg, 5.4  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{EtOAc}$  (2 mL) wird  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (5.7 mg, 85 Gew.-%, 20 Gew.-% Pd auf Kohlenstoff) gegeben. Die Suspension wird unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch eine Schicht Celite<sup>®</sup> filtriert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Hexan: $\text{EtOAc}$  = 19:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt und liefert den Alkohol **153** (4.4 mg, 70%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20}$  = +4.9 ( $c$  = 0.79,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 14*;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 14*; IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 3510, 2931, 2857, 1740, 1462, 1376, 1247,

1080, 1048, 1005, 982, 835, 774  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{60}\text{H}_{107}\text{ClO}_{15}\text{Si}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1181.6730; gef.: 1181.6729.

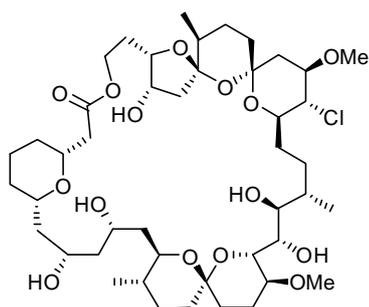
Tabelle 14  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR - Daten des Makrolaktons (153).

$^1\text{H}^{\text{a)}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a)}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c)</sup>
-	-	1	169.5
2a	2.33 dd (14.2, 9.3)	2	42.4
2b	2.19 (dd, 14.2, 2.6)		
3	3.64 ddt (10.4, 9.3, 2.6)	3	74.8
4a	1.14	4	31.2
4b	1.11		
5a	1.56	5	23.9
5b	1.31		
6a	1.67	6	33.0
6b	1.20		
7	3.36 m	7	76.1
8a	2.00	8	46.1
8b	1.79		
9	4.04	9	68.9
10a	1.98	10	49.9
10b			
11	4.32 qi (5.2)	11	66.2
12a	2.20	12	40.9
12b	2.10		
13	3.98 dt (10.4, 3.5)	13	74.6
14	1.72	14	32.1
15a	1.86	15	29.0
15b	1.56		
16a	1.78	16	35.8
16b	1.55		
-	-	17	96.7
18a	1.88	18	34.7
18b	1.46		
19a	1.99	19	23.8
19b	1.85		
20	3.50 td (9.8, 4.8)	20	75.4
21	3.81 d (9.1)	21	71.1
22	4.70 d (6.1)	22	76.1
23	3.96 dd (10.5, 5.9)	23	82.3
24	2.32	24	34.3
25a	2.26	25	28.7
25b	1.51		
26a	2.32	26	30.1

<b>26b</b>	2.19		
<b>27</b>	4.05 ddd (10.2, 6.4, 2.7)	<b>27</b>	73.2
<b>28</b>	3.73 t (9.9)	<b>28</b>	63.6
<b>29</b>	3.81 ddd (11.1, 9.5, 4.9)	<b>29</b>	79.6
<b>30a</b>	2.10 dd (12.7, 4.9)	<b>30</b>	43.3
<b>30b</b>	1.31 dd (12.7, 11.3)		
-	-	<b>31</b>	97.9
<b>32a</b>	1.66 dt (13.1, 3.3)	<b>32</b>	36.0
<b>32b</b>	1.31		
<b>33a</b>	2.00	<b>33</b>	24.0
<b>33b</b>	1.19		
<b>34</b>	1.48	<b>34</b>	37.1
-	-	<b>35</b>	107.8
<b>36a</b>	2.15 dd (14.0, 6.8)	<b>36</b>	44.0
<b>36b</b>	1.98 dd (13.8, 5.0)		
<b>37</b>	5.63 dt (6.8, 4.8)	<b>37</b>	73.3
<b>38</b>	4.55 td (6.7, 5.0)	<b>38</b>	80.0
<b>39a</b>	1.96	<b>39</b>	32.3
<b>39b</b>	1.89		
<b>40a</b>	3.86	<b>40</b>	60.2
<b>40b</b>	3.82		
<b>48</b>	1.10 d (6.4)	<b>48</b>	18.8
<b>49</b>	3.17 s	<b>49</b>	56.0
<b>50a</b>	1.11 d (6.5)	<b>50</b>	17.2
<b>51</b>	3.28 s	<b>51</b>	57.5
<b>52</b>	0.97 d (6.7)	<b>52</b>	16.9
<b>Me (Acetonid)</b>	1.69 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.9
<b>Me (Acetonid)</b>	1.46 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.6
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	108.5
<b><i>t</i>Bu</b>	1.05 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.4
<b><i>t</i>Bu</b>	1.02 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.2
<b>MeSi</b>	0.31 s	<b>MeSi</b>	-3.0
<b>MeSi</b>	0.14 s	<b>MeSi</b>	-3.5
<b>MeSi</b>	0.28 s	<b>MeSi</b>	-4.0
<b>MeSi</b>	0.18 s	<b>MeSi</b>	-4.0
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.5
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.3
<b>OH-40</b>	2.10	-	-

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich.

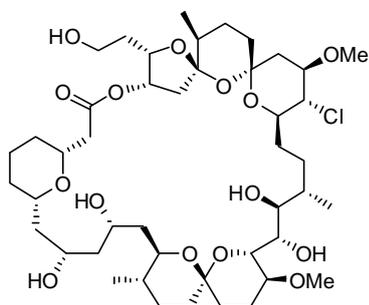
<sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).

**Makrolakton (154)**

Makrocyclus **153** (2.50 mg, 2.15  $\mu\text{mol}$ ) wird in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (500  $\mu\text{L}$ ) in einem HF-resistenten Gefäß (Falcon<sup>TM</sup>-Röhrchen aus PE) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit wässriger HF-Lösung (250  $\mu\text{L}$ , 6.90 mmol, 48% in  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -

Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  0:1) ergibt das ringerweiterte makrocyclische Pentaol **154** (1.2 mg, 50%) als einen weißen Feststoff.

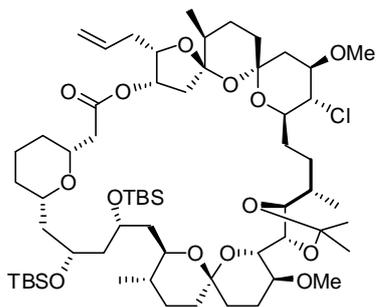
Farblose Einkristalle können durch Diffusion von *n*Heptan in eine Lösung des Makrolaktone **154** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 4 °C erhalten werden. Die kristallographischen Daten sind dem Anhang zu entnehmen. HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{45}\text{H}_{75}\text{ClO}_{15}\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 913.4688; gef.: 913.4687.

**Pentaol (155)**

Makrocyclus **153** (1.5 mg, 1.3  $\mu\text{mol}$ ) und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (1 mg, 4  $\mu\text{mol}$ ) werden in einem Lösungsmittelgemisch aus MeOH,  $\text{Et}_2\text{O}$  und  $\text{H}_2\text{O}$  (7:2:1, 500  $\mu\text{L}$ ) gelöst und die Lösung für 18 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  0:1) liefert das makrocyclische Pentaol **155** (0.5 mg, 43%) als einen weißen Feststoff.

Farblose Einkristalle können durch Diffusion von *n*Heptan in eine Lösung des Makrolaktone **155** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 4 °C erhalten werden. Die kristallographischen Daten sind dem Anhang zu entnehmen. HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{45}\text{H}_{75}\text{ClO}_{15}\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 913.4695; gef.: 913.4687.

**Olefin (156)**

Zu einer Lösung des Makrolaktons **150** (19.0 mg, 15.2  $\mu\text{mol}$ ) in EtOAc (2 mL) wird  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (5 mg, 25 Gew.-%, 20 Gew.-% Pd auf Kohlenstoff) gegeben. Die Suspension wird unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch eine Schicht Celite<sup>®</sup> filtriert. Die Lösung wird im Vakuum eingengt. Der

Alkohol **153** wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Der ungereinigte Alkohol **153** wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) gelöst und bei 0 °C mit DESS-MARTIN Periodinan (500  $\mu\text{l}$ , 150  $\mu\text{mol}$ , 0.3 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe eines 1:1 (v/v) Gemisches aus gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt. Die Emulsion wird bis zur kompletten Phasentrennung (30 min) gerührt, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der gebildete Aldehyd wird ohne weitere Reinigung im folgenden Schritt verwendet.

Eine Lösung des ungereinigten Aldehyds in THF (1 mL) wird bei -78 °C tropfenweise mit einer Lösung von Methyltriphenylphosphoran (304  $\mu\text{L}$ , 30.4  $\mu\text{mol}$ , 0.1 M in THF) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH beendet, die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 1:0  $\rightarrow$  4:1) gereinigt. Olefin **156** (14 mg, 80% über drei Stufen) wird als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +3.7$  ( $c = 0.71$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 15*;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 15*; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2930, 2856, 1741, 1461, 1438, 1377, 1249, 1216, 1193, 1155, 1080, 1048, 1031, 1019, 1005, 981, 920, 834, 773, 738 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{61}\text{H}_{107}\text{ClO}_{14}\text{Si}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1177.6789; gef.: 1177.6780.

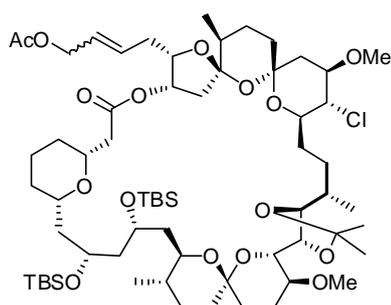
Tabelle 15  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR - Daten des Makrolaktons (156).

$^1\text{H}^{\text{a}}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a}}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c</sup>
-	-	1	169.1
2a	2.41 dd (14.7, 9.3)	2	42.6
2b	2.20 dd (14.7, 2.5)		
3	3.70	3	74.7
4	1.12	4	31.2
5a	1.59	5	23.9
5b	1.35		
6a	1.75	6	32.9
6b	1.20		
7	3.36 <i>br. t</i>	7	76.3
8a	2.01	8	46.0
8b	1.78		
9	3.98	9	69.9
10	1.96	10	49.8
11	4.29 <i>qi</i> (5.6)	11	66.2
12a	2.15	12	41.0
12b	2.09		
13	3.96	13	74.4
14	1.70	14	32.2
15a	1.89	15	28.9
15b	1.56		
16a	1.76	16	35.8
16b	1.53		
-	-	17	96.6
18a	1.86	18	34.7
18b	1.44		
19a	2.00	19	23.7
19b	1.85		
20	3.51 <i>td</i> (9.7, 4.8)	20	75.4
21	3.82 <i>d</i> (9.4)	21	71.1
22	4.69 <i>d</i> (6.0)	22	76.2
23	3.96 <i>dd</i> (10.4, 5.7)	23	82.5
24	2.37	24	34.2
25a	2.22	25	29.3
25b	1.59		
26a	2.32	26	30.4
26b	2.21		
27	4.00	27	73.4
28	3.72 <i>t</i> (9.9)	28	63.9
29	3.82 <i>ddd</i> (11.2, 9.5, 4.9)	29	79.5
30a	2.10 <i>dd</i> (12.8, 5.0)	30	43.2
30b	1.30 <i>dd</i> (12.6, 11.3)		
-	-	31	97.8
32a	1.66 <i>dt</i> (13.0, 3.3)	32	36.1

<b>32b</b>	1.32 td (13.2, 4.0)		
<b>33a</b>	2.08	<b>33</b>	24.1
<b>33b</b>	1.22		
<b>34</b>	1.49	<b>34</b>	37.5
-	-	<b>35</b>	107.8
<b>36a</b>	2.14 dd (14.2, 6.7)	<b>36</b>	44.8
<b>36b</b>	1.96 dt (14.2, 4.2)		
<b>37</b>	5.64 dt (6.3, 4.3)	<b>37</b>	72.3
<b>38</b>	4.33 td (6.6, 4.7)	<b>38</b>	81.4
<b>39a</b>	2.56 dt (13.4, 7.2)	<b>39</b>	34.1
<b>39b</b>	2.47 dt (13.4, 6.9)		
<b>40</b>	5.95 ddt (17.2, 10.1, 7.2)	<b>40</b>	134.6
<b>41a</b>	5.31 <i>br.</i> dd (17.1, 1.4)	<b>41</b>	118.6
<b>41b</b>	5.13 dd (10.2, 1.1)		
<b>48</b>	1.08 d (6.4)	<b>48</b>	19.1
<b>49</b>	3.17 s	<b>49</b>	56.0
<b>50</b>	1.09 d (6.5)	<b>50</b>	17.4
<b>51</b>	3.27 s	<b>51</b>	57.5
<b>52</b>	1.00 <i>br.</i> D	<b>52</b>	16.9
<b>Me (Acetonid)</b>	1.68 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.9
<b>Me (Acetonid)</b>	1.46 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.6
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	108.5
<b><i>t</i>Bu</b>	1.05 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.4
<b><i>t</i>Bu</b>	1.01 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.1
<b>MeSi</b>	0.28 s	<b>MeSi</b>	-3.0
<b>MeSi</b>	0.13 s	<b>MeSi</b>	-3.6
<b>MeSi</b>	0.27 s	<b>MeSi</b>	-4.0
<b>MeSi</b>	0.17 s	<b>MeSi</b>	-4.1
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.5
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.3

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich.

<sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).

**Allylacetat (158)**

Zum Olefin **156** (5.10 mg, 4.41  $\mu\text{mol}$ ) werden nacheinander Lösungen von 1,4-Diacetoxy-(*Z*)-but-2-en **157** (5.70 mg, 33.1  $\mu\text{mol}$ ) in Toluol (125  $\mu\text{L}$ ) sowie von Komplex **37**<sup>[130]</sup> (0.75 mg, 0.88  $\mu\text{mol}$ ) in Toluol (125  $\mu\text{L}$ ) gegeben. Die Reaktionslösung wird 2.5 h auf 60 °C erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Es wird mit Ethylvinylether

(5.5  $\mu\text{L}$ , 57  $\mu\text{mol}$ ) versetzt, für 10 min gerührt, und das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von Nucleodur<sup>®</sup> 100 (16 $\mu\text{m}$ ) (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  5:1) gereinigt und liefert Allylacetat **158** (2.4 mg, 44%, 95% brsm) als ein hellbraunes Öl in einem *E,Z* Isomerenverhältnis im von 8:1 (<sup>1</sup>H NMR).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): siehe *Tabelle 16*; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): siehe *Tabelle 16*; HRMS (ESI): *m/z* ber. für C<sub>64</sub>H<sub>111</sub>ClO<sub>16</sub>Si<sub>2</sub>Na [*M*<sup>+</sup>+Na]: 1249.6996; gef.: 1249.6991.

**Tabelle 16** <sup>1</sup>H NMR - und <sup>13</sup>C NMR - Daten des *E*-Allylacetats (**158**) (Hauptisomer).

<sup>1</sup> H <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C <sup>a)</sup>	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) <sup>c)</sup>
-	-	<b>1</b>	169.0
<b>2a</b>	2.46 dd (15.4, 8.5)	<b>2</b>	42.8
<b>2b</b>	2.25 dd (15.4, 2.7)		
<b>3</b>	3.72 ddt (11.0, 8.5, 2.5)	<b>3</b>	74.8
<b>4a</b>	1.20	<b>4</b>	31.1
<b>4b</b>	1.16		
<b>5a</b>	1.63	<b>5</b>	24.0
<b>5b</b>	1.37		
<b>6a</b>	1.69	<b>6</b>	32.5
<b>6b</b>	1.22		
<b>7</b>	3.38	<b>7</b>	76.2
<b>8a</b>	1.99	<b>8</b>	46.2
<b>8b</b>	1.80		
<b>9</b>	3.99	<b>9</b>	68.5
<b>10a</b>	1.95	<b>10</b>	49.9
<b>10b</b>			
<b>11</b>	4.35	<b>11</b>	66.3
<b>12a</b>	2.13	<b>12</b>	41.8
<b>12b</b>			
<b>13</b>	3.97 dt (10.6, 3.5)	<b>13</b>	74.1
<b>14</b>	1.70	<b>14</b>	32.4

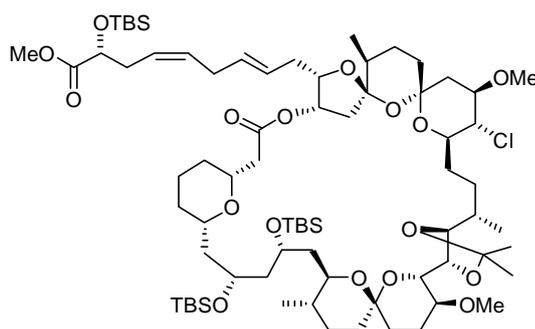
<b>15a</b>	1.81	<b>15</b>	29.1
<b>15b</b>	1.53		
<b>16a</b>	1.78	<b>16</b>	35.7
<b>16b</b>	1.52		
-	-	<b>17</b>	96.9
<b>18a</b>	1.86	<b>18</b>	34.5
<b>18b</b>	1.45		
<b>19a</b>	1.93	<b>19</b>	23.8
<b>19b</b>	1.81		
<b>20</b>	3.48 td (9.5, 4.8)	<b>20</b>	75.6
<b>21</b>	3.82 d (9.4)	<b>21</b>	70.7
<b>22</b>	4.72 d (6.0)	<b>22</b>	75.8
<b>23</b>	3.99 dd (10.6, 6.0)	<b>23</b>	91.7
<b>24</b>	2.30	<b>24</b>	33.7
<b>25a</b>	2.26	<b>25</b>	28.1
<b>25b</b>	1.60		
<b>26a</b>	2.23	<b>26</b>	28.9
<b>26b</b>	2.11		
<b>27</b>	3.93	<b>27</b>	73.3
<b>28</b>	3.73 t (9.9)	<b>28</b>	63.6
<b>29</b>	3.83 ddd (11.3, 9.6, 4.9)	<b>29</b>	79.3
<b>30a</b>	2.11 dd (12.8, 5.0)	<b>30</b>	43.1
<b>30b</b>	1.30 dd (12.7, 11.2)		
-	-	<b>31</b>	97.8
<b>32a</b>	1.61	<b>32</b>	36.3
<b>32b</b>	1.31		
<b>33a</b>	2.08	<b>33</b>	24.3
<b>33b</b>	1.24		
<b>34</b>	1.48	<b>34</b>	38.4
-	-	<b>35</b>	108.3
<b>36a</b>	2.14	<b>36</b>	47.7
<b>36b</b>	1.84 d (15.4)		
<b>37</b>	5.36 dd (6.2, 2.8)	<b>37</b>	72.0
<b>38</b>	4.05 ddd (10.9, 3.8, 2.9)	<b>38</b>	82.7
<b>39a</b>	2.64 ddd (12.8, 10.8, 8.0)	<b>39</b>	31.8
<b>39b</b>	2.56 ddd (12.8, 7.0, 3.8)		
<b>40</b>	5.63 ddd (15.4, 8.1, 7.0)	<b>40</b>	129.6
<b>41</b>	5.90 dt (15.5, 6.3)	<b>41</b>	129.3
<b>42a</b>	4.52 dd (12.6, 6.2)	<b>42</b>	64.5
<b>42b</b>	4.47 dd (12.6, 6.2)		
-	-	<b>43</b>	169.8
<b>44</b>	1.79 s	<b>44</b>	20.6
<b>48</b>	1.01	<b>48</b>	19.3
<b>49</b>	3.15 s	<b>49</b>	56.0
<b>50</b>	1.14 d (6.6)	<b>50</b>	16.8
<b>51</b>	3.33 s	<b>51</b>	57.5
<b>52</b>	1.04	<b>52</b>	16.9

Me (Acetonid)	1.71 s	Me (Acetonid)	26.9
Me (Acetonid)	1.48 s	Me (Acetonid)	26.5
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	108.6
<i>t</i> Bu	1.05 s	<i>t</i> Bu	26.5
<i>t</i> Bu	1.01 s	<i>t</i> Bu	26.1
MeSi	0.32 s	MeSi	-2.92
MeSi	0.14 s	MeSi	-3.61
MeSi	0.29 s	MeSi	-4.05
MeSi	0.18 s	MeSi	-4.09
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi	18.5
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi	18.3

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylster (23) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich.

<sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).

### Makrolakton (160)



Das Isomerengemisch der Allylacetate **158** (2.4 mg, 1.9  $\mu\text{mol}$ ) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und mit Lithiumchlorid (1.3 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 0.25 M in THF) versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Gemisch anschließend in NMP (100  $\mu\text{L}$ ) gelöst. Zur Lösung wird  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (40  $\mu\text{g}$ ,

0.38  $\mu\text{mol}$  in 23  $\mu\text{L}$  NMP) gegeben und das Gemisch für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird das Gemisch mit einer Lösung aus *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.60  $\mu\text{L}$ , 3.8  $\mu\text{mol}$ ) und Vinylstannan **159**<sup>[39]</sup> (92  $\mu\text{g}$ , 2.3  $\mu\text{mol}$ ) in NMP (62  $\mu\text{L}$ ) versetzt und 100 min bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit H<sub>2</sub>O (1.2 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und viermal mit Et<sub>2</sub>O (1.2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung unter Verwendung von Nucleodur<sup>®</sup> 100 (16  $\mu\text{m}$ ) (Hexan:EtOAc = 1) 10:1, 2) 20:1 → 10:1) kann das Kupplungsprodukt **160** in einer Gesamtausbeute von 1.5 mg (55%) als ein farbloses Öl isoliert werden.

$[\alpha]_D^{20} = +6.5$  ( $c = 0.70$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 17*;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 17*; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2933, 1739, 1461, 1377, 1252, 1193, 1083, 1006, 982, 937, 836, 773$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{74}\text{H}_{131}\text{ClO}_{17}\text{Si}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1433.8285; gef.: 1433.8274.

**Tabelle 17**  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR - Daten des Makrolaktons (**160**).

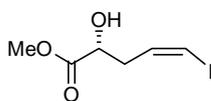
$^1\text{H}^{\text{a)}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a)}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c)</sup>
-	-	1	169.0
2a	2.48 dd (15.4, 8.9)	2	43.0
2b	2.24 dd (15.4, 2.6)		
3	3.77	3	74.7
4	1.16	4	31.2
5a	1.63	5	24.0
5b	1.38		
6a	1.72	6	32.5
6b	1.21		
7	3.39	7	76.1
8a	2.03	8	46.3
8b	1.82		
9	3.99	9	68.5
10a	2.00	10	49.8
10b	1.95		
11	4.36 m	11	66.4
12a	2.18	12	42.0
12b	2.15		
13	3.99	13	74.1
14	1.71	14	32.5
15a	1.84	15	29.1
15b	1.57		
16a	1.77	16	35.7
16b	1.52		
-	-	17	96.8
18a	1.85	18	34.5
18b	1.45		
19a	1.94	19	23.8
19b	1.82		
20	3.48 dt (9.6, 4.6)	20	75.6
21	3.84 d (9.4)	21	70.8
22	4.72 d (6.0)	22	75.8
23	3.98 dd (10.4, 5.8)	23	81.9
24	2.30	24	33.8
25a	2.29	25	28.1

25b	1.57		
26a	2.29	26	29.1
26b	2.10		
27	3.98	27	73.3
28	3.74 t (9.9)	28	63.5
29	3.83	29	79.3
30a	2.12 dd (12.7, 4.8)	30	43.1
30b	1.32 dd (12.6, 11.1)		
-	-	31	97.8
32a	1.62 dt (12.8, 3.1)	32	36.3
32b	1.32		
33a	2.10	33	24.3
33b	1.25		
34	1.50	34	38.4
-	-	35	108.3
36a	2.22 dd (15.3, 6.2)	36	47.8
36b	1.87 d (15.2)		
37	5.49 dd (6.2, 2.7)	37	72.1
38	4.13 ddd (10.6, 4.1, 2.7)	38	83.5
39a	2.63	39	32.0
39b	2.58		
40	5.52 dt (15.5, 7.3)	40	125.5
41	5.78 dt (15.3, 6.4)	41	133.2
42a	2.86 dt (15.9, 6.4)	42	31.0
42b	2.78 dt (15.9, 5.7)		
43	5.66	43	130.5
44	5.66	44	125.4
45	2.61 m	45	33.5
46	4.28 dd ( $\Sigma$ 12.1)	46	72.5
47	-	47	173.2
48	1.07 d (6.7)	48	19.4
49	3.16 s	49	56.0
50	1.15 d (6.6)	50	16.9
51	3.32 s	51	57.5
52	1.05	52	16.9
53	3.40 s	53	51.4
Me (Acetonid)	1.71 s	Me (Acetonid)	26.9
Me (Acetonid)	1.48 s	Me (Acetonid)	26.5
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	108.5
<i>t</i> Bu	1.06 s	<i>t</i> Bu	26.5
<i>t</i> Bu	1.03 s	<i>t</i> Bu	26.5
<i>t</i> Bu (C <sub>46</sub> )	1.02 s	<i>t</i> Bu (C <sub>46</sub> )	26.0
MeSi	0.33 s	MeSi	-2.9
MeSi	0.16 s	MeSi	-3.5
MeSi	0.19 s	MeSi	-4.1
MeSi	0.31 s	MeSi	-4.1
MeSi (C <sub>46</sub> )	0.17 s	MeSi (C <sub>46</sub> )	-4.7

MeSi (C <sub>46</sub> )	0.09 s	MeSi (C <sub>46</sub> )	-5.1
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi	18.6
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi (C <sub>46</sub> )	18.6
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi	18.3

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylster (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR: Reihenfolge der angegebenen Werte: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Koppungskonstante(n) war nicht möglich. <sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).

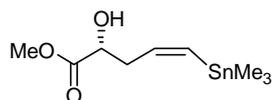
### (*R,Z*)-Methyl 2-hydroxy-5-iodopent-4-enoat (**162**)



Das Vinylstannan **159**<sup>[39]</sup> (196 mg, 480  $\mu\text{mol}$ ) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) gelöst und solange mit einer Lösung von Iod in  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt, bis eine gelbliche Färbung des Reaktionsgemisches bestehen bleibt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_3$ -Lösung beendet, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 20:1) des Rohprodukts liefert das Vinyljodid **161**<sup>[39]</sup> als ein farbloses Öl.

Das Vinyljodid **161** wird in THF (5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird mit  $\text{NH}_4\text{F}$  (27 mg, 0.72 mmol) versetzt. Im Anschluss wird TBAF (720  $\mu\text{L}$ , 720  $\mu\text{mol}$ , 1 M in THF) langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und 15 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung beendet, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Pentan: $\text{Et}_2\text{O}$  = 95:5) des Rohprodukts liefert den Alkohol **162** (105 mg, 85% über zwei Stufen) als ein farbloses Öl.

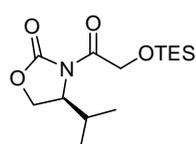
$[\alpha]_D^{20} = -48.4$  ( $c = 0.76$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.41$  (dt,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 6.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.33 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.86 (br. d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.61 – 2.54 ppm (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 174.6, 135.6, 85.5, 69.1, 52.8, 39.5$  ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3470, 1736, 1438, 1262, 1216, 1096, 1046, 798, 700$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 238 (16), 197 (9), 167 (29), 129 (100), 89 (23); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3\text{INa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 278.9490; gef.: 278.9489.

**(R,Z)-Methyl 2-hydroxy-5-(trimethylstannyl)pent-4-enoat (63)**<sup>[41]</sup>

*i*Pr<sub>2</sub>NEt (13  $\mu$ L, 76  $\mu$ mol), Hexamethyldizinn (60.0  $\mu$ L, 280  $\mu$ mol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (13 mg, 11  $\mu$ mol) werden zu einer

Lösung des Vinyljodids **162** (65.0 mg, 254  $\mu$ mol) in Toluol (3 mL) gegeben, und die Reaktionslösung wird 3 h auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Pentan:Et<sub>2</sub>O:Et<sub>3</sub>N = 50:1:0.5  $\rightarrow$  50:5:0.5) gereinigt. Vinylstannan **63**<sup>[41]</sup> (50 mg, 67%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -6.7$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.44$  (dt,  $J = 12.6, 7.1$  Hz, 1H), 6.05 (dt,  $J = 13.2, 0.3$  Hz, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.79 (*br. d*,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 2.57 (dddd,  $J = 14.3, 7.0, 4.6, 1.3$  Hz, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 0.18 ppm (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 174.8, 142.0, 134.3, 70.1, 52.5, 40.5, -8.6$  (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3489, 2974, 2911, 1737, 1599, 1439, 1266, 1211, 1174, 1091, 766, 717$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 279 (51), 219 (100), 165 (33), 151 (24), 135 (30); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>SnNa [ $M^+$ +Na]: 317.0170; gef.: 317.0169.

**(S)-4-Isopropyl-3-(2-(triethylsilyloxy)acetyl)oxazolidin-2-on (165)**<sup>[135]</sup>

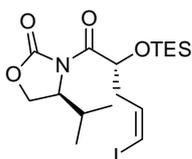
Oxazolidinon **164**<sup>[135]</sup> (1.08 g, 5.77 mmol) wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (57 mL) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit Imidazol (780 mg, 11.5 mmol) und TESCl (1.45 mL, 151 mmol) versetzt. Nach der Zugabe

wird das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 51 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (5 mL) und gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  5:1) gereinigt und liefert Silylether **165**<sup>[135]</sup> (1.59 g, 91%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +63.0$  ( $c = 1.16$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.83$  (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.44 (dt,  $J = 8.4, 3.4$  Hz, 1H), 4.34 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 9.1, 3.2$  Hz, 1H), 2.44 (dq,  $J = 7.0, 3.9$  Hz, 1H), 0.98 (t,  $J = 8.0$  Hz, 9H), 0.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.66 ppm (q,  $J = 8.0$  Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.8, 154.3, 64.5, 64.0, 58.4, 28.3, 18.0, 14.6, 6.8$  (3C), 4.5 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2957, 2913, 2877, 1777, 1718,$

1486, 1463, 1427, 1389, 1372, 1363, 1340, 1302, 1259, 1208, 1144, 1121, 1056, 1016, 993, 966, 956, 895, 809, 772, 728, 715, 669  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 301 [ $M^+$ ] (<1), 272 (100), 244 (4), 172 (8), 160 (6), 117 (11), 115 (10), 87 (19), 69 (16), 59 (22), 43 (10), 29 (3); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_4\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 324.1599; gef.: 324.1602.

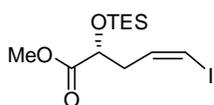
**(S)-3-((R,Z)-5-Iod-2-(triethylsilyloxy)pent-4-enoyl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (167)**



Eine Lösung von NaHMDS (456 mg, 2.50 mmol) in THF (7 mL) wird auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit Oxazolidinon **165** (500 mg, 1.66 mmol) in THF (3 mL) versetzt und für 30 min gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Allyliodids **166**<sup>[134]</sup> (780 mg, 2.66 mmol) in THF (6 mL) innerhalb von 30 min zugegeben und die Lösung für 1 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  und für 45 min bei  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan/MTBE = 1:0  $\rightarrow$  4:1) des Rohprodukts liefert Oxazolidinon **167** (538 mg, 70%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +35.8$  ( $c = 2.24$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.41 - 6.33$  (m, 2H), 5.53 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.50 (dt,  $J = 3.6, 8.6$  Hz, 1H), 4.34 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 3.4, 9.2$  Hz, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 0.95 (t,  $J = 8.0$  Hz, 9H), 0.90 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.60 ppm (q,  $J = 8.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.2, 153.8, 136.3, 84.9, 69.3, 64.2, 58.4, 41.1, 28.6, 18.1, 15.1, 6.9$  (3C), 4.8 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2957, 2912, 2876, 1775, 1714, 1611, 1487, 1462, 1387, 1362, 1339, 1299, 1267, 1239, 1202, 1180, 1119, 1056, 1015, 1003, 973, 939, 892, 842, 807, 727, 712, 675\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 438 (100), 309 (29), 214 (39), 182 (14), 115 (28), 87 (33), 75 (12), 59 (22); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{ISiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 490.0875; gef.: 490.0881.

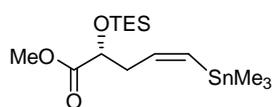
**(R,Z)-Methyl 5-Iod-2-(triethylsilyloxy)pent-4-enoat (168)**



Eine Lösung von Methylmagnesiumbromid (107  $\mu\text{L}$ , 321  $\mu\text{mol}$ , 3 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) wird bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  tropfenweise zu MeOH (0.5 mL) gegeben und das Gemisch 5 min gerührt. Die Reaktionslösung wird auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und weitere 10 min gerührt, bevor eine Lösung des Oxazolidinons **167** (100 mg, 214  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (0.5 mL) und THF (0.5 mL) zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird für 30 min auf  $90\text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit wässriger gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1 mL) und wässriger gesättigter NaCl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird

abgetrennt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (Pentan:Et<sub>2</sub>O = 10:1) des Rückstands liefert Methylester **168** (60 mg, 75%) als ein farbloses Öl. Der Enantiomerenüberschuss ( $\geq 97\%$ ) wird mittels HPLC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (150 mm Chiracel OD-3, Ø 4.6 mm, n-Heptan:Ethanol = 99.9:0.1, 1 mL/ min, 5.9 MPa, 298 K, PDA, 220 nm); 1. Enantiomer:  $t_R = 3.92$  min, 2. Enantiomer:  $t_R = 5.05$  min;  $[\alpha]_D^{20} = -5.6$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.37$  (dt,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 6.28 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.33 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.58 (dt,  $J = 6.1, 1.2$  Hz, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.8$  Hz, 9H), 0.60 ppm (q,  $J = 7.8$  Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.2, 136.4, 85.1, 70.6, 52.2, 40.7, 6.8$  (3C), 4.7 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2953, 2911, 2877, 1757, 1739, 1612, 1458, 1436, 1414, 1346, 1294, 1260, 1239, 1201, 1167, 1126, 1054, 1004, 975, 944, 827, 727, 676$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 341 (100), 313 (23), 311 (8), 186 (5), 117 (100), 89 (22), 87 (15), 59 (18); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>ISiNa [ $M^+ + Na$ ]: 393.0350; gef.: 393.0353.

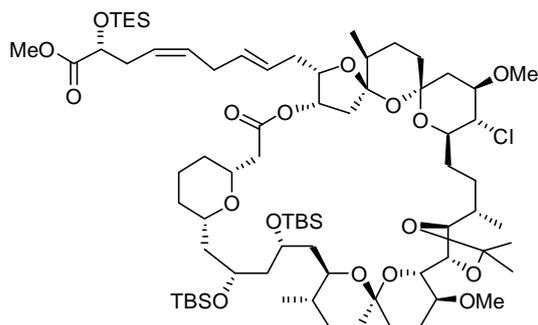
#### (*R,Z*)-Methyl 2-(triethylsilyloxy)-5-(trimethylstannyl)pent-4-enoat (**163**)



*i*Pr<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Et (7.0 µL, 40 µmol), Hexamethyldizinn (32.0 µL, 148 µmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (7.0 mg, 6.0 µmol) werden zu einer Lösung des Vinyljodids **168** (50.0 mg, 135 µmol) in Toluol (2 mL)

gegeben, und die Lösung wird 2 h auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Pentan:Et<sub>2</sub>O:Et<sub>3</sub>N = 50:1:0.1) gereinigt. Vinylstannan **163** (50 mg, 90%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +0.4$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.56 - 6.40$  (m, 1H), 5.97 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 5.3, 7.1$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56 – 2.37 (m, 2H), 0.94 (t,  $J = 8.0$  Hz, 9H), 0.61 (q,  $J = 7.8$  Hz, 6H), 0.17 ppm (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 173.7, 143.4, 133.0, 72.3, 51.9, 41.8, 6.8$  (3C), 4.7 (3C), -8.5 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2954, 2912, 2877, 1759, 1738, 1599, 1459, 1435, 1415, 1346, 1321, 1266, 1240, 1201, 1167, 1127, 1050, 1005, 977, 937, 892, 827, 766, 740, 724, 696$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 393 (50), 333 (15), 183 (100), 165 (33), 115 (25), 87 (34), 59 (21); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>SiSnNa [ $M^+ + Na$ ]: 431.1036; gef.: 431.1034.

**Makrolakton (169)**

Das Isomerengemisch der Allylacetate **158** (4.5 mg, 3.7  $\mu\text{mol}$ ) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt, mit Lithiumchlorid (2.5 mg, 59  $\mu\text{mol}$ , 0.5 M in NMP) versetzt, und mit NMP (77  $\mu\text{L}$ ) verdünnt. Zur Lösung wird  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  (76  $\mu\text{g}$ , 0.72  $\mu\text{mol}$  in 44  $\mu\text{L}$  NMP) gegeben und das Gemisch 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird das Gemisch mit einer Lösung aus  $i\text{Pr}_2\text{NET}$  (1.2  $\mu\text{L}$ , 7.3  $\mu\text{mol}$ ) und Vinylstannan **163** (2.2 mg, 5.5  $\mu\text{mol}$ ) in NMP (118  $\mu\text{L}$ ) versetzt und bis zum vollständigen Umsatz bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2.3 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und viermal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung unter Verwendung von Nucleodur<sup>®</sup> 100 (16  $\mu\text{m}$ ) (Hexan:EtOAc = 1) 10:1, 2) 15:1) konnte das Kupplungsprodukt **169** in einer Gesamtausbeute von 3.5 mg (67%) als ein farbloses Öl isoliert werden.

$[\alpha]_D^{20} = +6.9$  ( $c = 0.65$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 18*;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 18*; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2930, 2878, 1739, 1461, 1376, 1250, 1193, 1081, 1005, 982, 835, 773, 745 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{74}\text{H}_{131}\text{ClO}_{17}\text{Si}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1433.8281; gef.: 1433.8275.

**Tabelle 18**  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR - Daten des Makrolaktins (**169**).

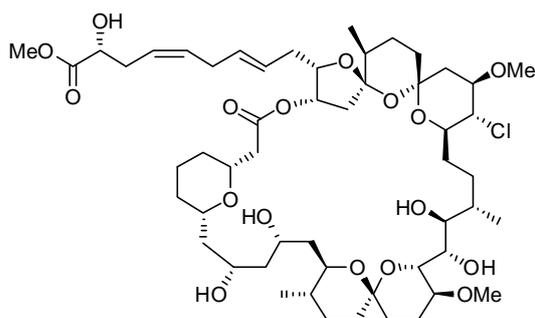
$^1\text{H}^{\text{a)}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a)}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c)</sup>
-	-	<b>1</b>	169.0
<b>2a</b>	2.48 dd (15.3, 8.9)	<b>2</b>	43.0
<b>2b</b>	2.24 dd (15.3, 2.6)		
<b>3</b>	3.77	<b>3</b>	74.7
<b>4</b>	1.16	<b>4</b>	31.2
<b>5a</b>	1.63	<b>5</b>	24.0
<b>5b</b>	1.38		
<b>6a</b>	1.71	<b>6</b>	32.5
<b>6b</b>	1.21		
<b>7</b>	3.38	<b>7</b>	76.1
<b>8a</b>	2.03	<b>8</b>	46.3

<b>8b</b>	1.81		
<b>9</b>	3.99	<b>9</b>	68.5
<b>10a</b>	2.00	<b>10</b>	49.8
<b>10b</b>	1.95		
<b>11</b>	4.36 m	<b>11</b>	66.4
<b>12a</b>	2.18	<b>12</b>	42.0
<b>12b</b>	2.15		
<b>13</b>	3.99	<b>13</b>	74.1
<b>14</b>	1.71	<b>14</b>	32.5
<b>15a</b>	1.84	<b>15</b>	29.1
<b>15b</b>	1.57		
<b>16a</b>	1.77	<b>16</b>	35.7
<b>16b</b>	1.52		
-	-	<b>17</b>	96.8
<b>18a</b>	1.85	<b>18</b>	34.5
<b>18b</b>	1.45		
<b>19a</b>	1.94	<b>19</b>	23.8
<b>19b</b>	1.82		
<b>20</b>	3.48 td (9.6, 4.6)	<b>20</b>	75.6
<b>21</b>	3.83 d (9.6)	<b>21</b>	70.8
<b>22</b>	4.72 d (6.0)	<b>22</b>	75.8
<b>23</b>	3.98 dd (10.3, 6.0)	<b>23</b>	81.9
<b>24</b>	2.30	<b>24</b>	33.8
<b>25a</b>	2.28	<b>25</b>	28.1
<b>25b</b>	1.57		
<b>26a</b>	2.28	<b>26</b>	29.1
<b>26b</b>	2.09		
<b>27</b>	3.98	<b>27</b>	73.3
<b>28</b>	3.74 t (9.9)	<b>28</b>	63.5
<b>29</b>	3.82	<b>29</b>	79.3
<b>30a</b>	2.11 dd (12.8, 4.9)	<b>30</b>	43.1
<b>30b</b>	1.30 dd (12.7, 11.2)		
-	-	<b>31</b>	97.8
<b>32a</b>	1.61	<b>32</b>	36.3
<b>32b</b>	1.32		
<b>33a</b>	2.10	<b>33</b>	24.3
<b>33b</b>	1.25		
<b>34</b>	1.50	<b>34</b>	38.4
-	-	<b>35</b>	108.3
<b>36a</b>	2.21 dd (15.4, 6.3)	<b>36</b>	47.8
<b>36b</b>	1.87 d (15.3)		
<b>37</b>	5.48 dd (6.2, 2.6)	<b>37</b>	72.1
<b>38</b>	4.13 ddd (10.7, 4.2, 2.6)	<b>38</b>	83.5
<b>39a</b>	2.64	<b>39</b>	32.0
<b>39b</b>	2.58		
<b>40</b>	5.51 dt (15.3, 7.4)	<b>40</b>	125.5
<b>41</b>	5.78 dt (15.3, 6.4)	<b>41</b>	133.2

<b>42a</b>	2.86 dt (16.3, 5.9)	<b>42</b>	31.0
<b>42b</b>	2.79 dt (16.3, 5.9)		
<b>43</b>	5.68	<b>43</b>	130.6
<b>44</b>	5.67	<b>44</b>	125.3
<b>45</b>	2.63 m	<b>45</b>	33.6
<b>46</b>	4.32 t (6.0)	<b>46</b>	72.4
<b>47</b>	-	<b>47</b>	173.1
<b>48</b>	1.06 d (6.2)	<b>48</b>	19.4
<b>49</b>	3.16 s	<b>49</b>	56.0
<b>50</b>	1.15 d (6.5)	<b>50</b>	16.9
<b>51</b>	3.31 s	<b>51</b>	57.5
<b>52</b>	1.05	<b>52</b>	16.9
<b>53</b>	3.41 s	<b>53</b>	51.3
<b>Me (Acetonid)</b>	1.70 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.9
<b>Me (Acetonid)</b>	1.47 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.5
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	108.5
<b><i>t</i>Bu</b>	1.05 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.5
<b><i>t</i>Bu</b>	1.03 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.1
<b>(CH<sub>3</sub>CH<sub>a</sub>)<sub>3</sub>Si</b>	0.67 dq (15.0, 7.8)	<b>(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si</b>	5.1
<b>(CH<sub>3</sub>CH<sub>b</sub>)<sub>3</sub>Si</b>	0.64 dq (15.0, 8.2)		
<b>(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si</b>	1.04 t (7.9)	<b>(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si</b>	7.1
<b>MeSi</b>	0.33 s	<b>MeSi</b>	-2.9
<b>MeSi</b>	0.15 s	<b>MeSi</b>	-3.5
<b>MeSi</b>	0.19 s	<b>MeSi</b>	-4.1
<b>MeSi</b>	0.30 s	<b>MeSi</b>	-4.1
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.6
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.3

a) Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. b) <sup>1</sup>H NMR: Reihenfolge der angegebenen Werte: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Koppungskonstante(n) war nicht möglich. c) <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).

### Spirastrellolide F Methylester (**23**)



Das Makrolakton **169** (2.66 mg, 1.88  $\mu\text{mol}$ ) wird in einem Gemisch aus MeOH, Et<sub>2</sub>O und H<sub>2</sub>O (7:2:1, 0.66 mL) gelöst und mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (kat.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 12 h in einem J. YOUNG SCHLENK-Kolben auf 50 °C erhitzt (Reaktionskontrolle durch direkte Messung von Aliquoten mittels ESI-MS).

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugesetzt,

die wässrige Phase abtrennt und viermal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Trennung unter Verwendung von Nucleodur<sup>®</sup> 100 (16  $\mu\text{m}$ ) (Hexan:EtOAc = 3:1  $\rightarrow$  1:1) liefert Spirastrellolide F Methylester (**23**) (1.38 mg, 71%) als einen weißen Feststoff.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 19*;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 20*; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{53}\text{H}_{85}\text{ClO}_{17}\text{Na}$  [ $M^+$ +Na]: 1051.5362; gef.: 1051.5368.

**Tabelle 19** Vergleich des gemessenen  $^1\text{H}$  NMR Spektrums der synthetischen Probe mit den Literaturwerten.<sup>[31]</sup>

$^1\text{H}^{\text{a)}$	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup> Literatur	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup> synthetische Probe	$\Delta\delta$
<b>2a</b>	2.47 dd (16.9, 9.5)	2.54 dd (17.1, 9.5)	-0.07
<b>2b</b>	2.14	2.16 d (16.9)	-0.02
<b>3</b>	3.63	3.67	-0.04
<b>4</b>	0.99	1.01	-0.02
<b>5a</b>	1.51	1.52	-0.01
<b>5b</b>	1.20	1.26	-0.06
<b>6a</b>	1.27	1.18	0.09
<b>6b</b>	1.01	1.08	-0.07
<b>7</b>	3.69	3.74	0.05
<b>8a</b>	2.11	1.90	0.21
<b>8b</b>	1.36	1.55	-0.19
<b>9</b>	4.34	4.37	-0.03
<b>10a</b>	1.93	1.86	0.07
<b>10b</b>	1.36	1.34	0.02
<b>11</b>	4.60 br. t (8.7)	4.60 t (9.0)	0.00
<b>12a</b>	2.08	2.03	0.05
<b>12b</b>	1.40-1.38	1.41	-
<b>13</b>	3.71	3.71 t (10.9)	0.00
<b>14</b>	1.23	1.24	-0.01
<b>15a</b>	1.56	1.54	0.02
<b>15b</b>	1.39	1.39	0.00
<b>16a</b>	1.54	1.52	0.02
<b>16b</b>	1.40	1.40	0.00
<b>18a</b>	1.64	1.64 ddd (13.5, 3.8, 3.2)	0.00
<b>18b</b>	1.29	1.27	0.02
<b>19a</b>	1.89	1.91	-0.02
<b>19b</b>	1.79	1.75	0.04
<b>20</b>	3.35	3.33	0.02
<b>21</b>	4.20	4.23 d (9.2)	-0.03
<b>22</b>	4.19	4.17 t (10.3)	0.02
<b>23</b>	3.79	3.76	0.03

24	2.25	2.25	0.00
25a	2.37	2.27	0.10
25b	1.46	1.46	0.00
26a	2.57	2.55	0.02
26b	1.46	1.49	-0.03
27	3.97 <i>br. t</i> (9.6)	3.97 ddd (10.0, 9.0, 1.5)	0.00
28	3.61 <i>t</i> (9.6)	3.61 <i>t</i> (9.9)	0.00
29	3.84 <i>td</i> (9.6, 4.8)	3.83 ddd (11.3, 9.6, 5.0)	0.01
30a	2.13	2.11 <i>dd</i> (12.7, 5.0)	0.02
30b	1.38	1.37 <i>dd</i> (12.8, 11.4)	0.01
32a	1.71	1.69 <i>dt</i> (13.3, 3.1)	0.02
32b	1.36	1.33	0.03
33a	2.13	2.06	0.07
33b	1.21	1.21	0.00
34	1.50	1.48	0.02
36a	2.29 <i>dd</i> (15.5, 7.0)	2.27 <i>dd</i> (15.7, 7.1)	0.02
36b	1.98 <i>d</i> (15.5)	1.97 <i>d</i> (15.5)	0.01
37	5.53	5.51 <i>dd</i> (6.9, 3.5)	0.02
38	4.24	4.23	0.01
39a	3.17	3.09	0.08
39b	2.52	2.57	-0.05
40	5.56	5.54 <i>br. dt</i> (15.2, 7.2)	0.02
41	5.87 <i>dt</i> (15.4, 6.8)	5.87 <i>dt</i> (15.3, 6.4)	0.00
42a	2.75 <i>dt</i> (15.1, 6.8)	2.74 <i>dt</i> (15.4, 6.9)	0.01
42b	2.65 <i>dt</i> (15.1, 6.8)	2.64 <i>dt</i> (15.4, 7.3)	0.01
43	5.68	5.66 <i>br. dt</i> (10.8, 7.7)	0.02
44	5.46	5.46 <i>br. dt</i> (10.7, 7.6)	0.00
45a	2.52	2.50 <i>dddd</i> (14.4, 8.0, 4.7, 1.3)	0.02
45b	2.37	2.36 <i>dddd</i> (14.5, 7.2, 5.8, 1.2)	0.01
46	4.22	4.20	0.02
48	0.84 <i>d</i> (6.5)	0.82 <i>d</i> (6.6)	0.02
49	3.27 <i>s</i>	3.20 <i>s</i>	0.07
50	1.32 <i>d</i> (6.9)	1.32 <i>d</i> (7.0)	0.00
51	3.36 <i>s</i>	3.35 <i>s</i>	0.01
52	1.07 <i>d</i> (6.6)	1.08 <i>d</i> (6.7)	-0.01
53	3.32 <i>s</i>	3.31 <i>s</i>	0.01
OH-11	-	4.60 <i>s</i>	-
OH-23	-	4.39 → 4.30	-
OH-46	-	4.06 <i>d</i> (8.0) ← 4.20	-
OH-9	-	3.74 → 3.64	-
OH-22	1.69	1.70 → 1.69	-

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von intern kalibrierten 2D NMR-Spektren ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich.

Tabelle 20 Vergleich des gemessenen  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrums der synthetischen Probe mit den Literaturwerten.<sup>[31]</sup>

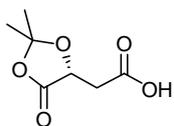
$^{13}\text{C}^{\text{a}}$	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup> Literatur	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup> synthetische Probe	$\Delta\delta$
1	169.1	169.5	-0.4
2	42.5	<i>br.</i> 42.8	-0.3
3	74.3	<i>br.</i> 74.0	0.3
4	31.1	<i>br.</i> 31.5	-0.4
5	23.9	24.1	-0.2
6	29.9	<i>br.</i> 30.6	-0.7
7	76.8	<i>br.</i> 76.1	0.7
8	41.4	42.6	-1.2
9	66.7	<i>br.</i> 65.6	1.1
10	44.0	<i>br.</i> 44.8	-0.8
11	66.0	<i>br.</i> 65.4	0.6
12	41.4	41.4	0.0
13	73.7	73.6	0.1
14	35.0	34.9	0.1
15	29.3	29.3	0.0
16	35.5	35.4	0.1
17	95.6	95.6	0.0
18	35.3	35.2	0.1
19	24.9	24.7	0.2
20	74.6	74.7	-0.1
21	70.2	<i>br.</i> 69.8	0.4
22	69.1	69.0	0.1
23	75.5	75.7	-0.2
24	34.1	33.9	0.2
25	26.1	25.9	0.2
26	31.3	<i>br.</i> 31.0	0.3
27	74.8	74.8	0.0
28	65.8	<i>br.</i> 65.4	0.4
29	79.4	79.3	0.1
30	44.1	44.1	0.0
31	97.6	97.7	-0.1
32	36.5	36.4	0.1
33	24.2	24.1	0.1
34	38.6	38.4	0.2
35	108.7	108.8	-0.1
36	47.0	47.0	0.0
37	73.3	73.2	0.1
38	84.0	83.9	0.1
39	30.3	30.6	-0.3
40	126.3	125.9	0.4
41	131.6	131.9	-0.3
42	31.0	31.0	0.0
43	131.8	131.7	0.1
44	124.4	124.4	0.0

<b>45</b>	32.8	32.7	0.1
<b>46</b>	70.7	70.6	0.1
<b>47</b>	174.7	174.8	-0.1
<b>48</b>	18.0	18.0	0.0
<b>49</b>	56.8	56.6	0.2
<b>50</b>	18.5	18.5	0.0
<b>51</b>	57.6	57.6	0.0
<b>52</b>	16.9	16.7	0.2
<b>53</b>	51.5	51.6	-0.1

a) Nummerierung von Spirastrellolide F Methyl ester (**23**) übernommen. b)  $^{13}\text{C}$  NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).

## 7.6 Studien zur Optimierung der Totalsynthese von Spirastrellolide F Methyl ester

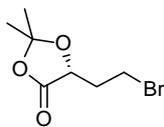
### (*R*)-(-)-2,2-Dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-essigsäure (**174**)<sup>[141]</sup>



Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (860 mg, 3.40 mmol) wird zu einer Lösung von D-(+)-Äpfelsäure **173** (5.00 g, 37.3 mmol) in 2,2-Dimethoxypropan (20 mL) gegeben und die Lösung 50 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung im Vakuum eingengt wird. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 1:0 → 2:3) gereinigt und liefert Carbonsäure **174** (5.5 g, 84%) als einen weißen Feststoff.

Smp.: 113-114 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.8$  ( $c = 1.21$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta = 11.0$  (*br. s*, 1H), 4.79 (dd,  $J = 5.7, 4.2$  Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J = 17.2, 4.3$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 17.1, 5.7$  Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta = 173.5, 171.5, 112.1, 72.3, 37.0, 27.7, 26.8$ ; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3264, 1756, 1732, 1421, 1401, 1378, 1277, 1168, 1126, 998, 925, 839, 802, 667$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 159 (18), 131 (11), 85 (12), 71 (20), 59 (28), 43 (100); HRMS (CI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_5$  [ $M^+ + \text{H}$ ]: 175.0606; gef.: 175.0606. Die analytischen Daten stehen mit den Literaturwerten im Einklang.<sup>[141]</sup>

### (*R*)-5-(2-Bromomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (**175**)



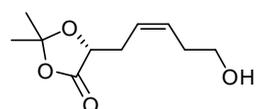
Eine Lösung von  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (4 mL, 4 mmol, 1 M in THF) wird innerhalb von 30 min zu einer Lösung der Carbonsäure **174** (500 mg, 2.87 mmol) in THF (3 mL) bei 0 °C getropft. Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 6 h gerührt, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit MeOH (2 mL) versetzt. Das Lösungsmittel wird bei 20 °C am Rotationsverdampfer entfernt und liefert

den gewünschten Alkohol als ein farbloses Öl, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wird.

Eine Lösung des Alkohols in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) wird tropfenweise zu einer Lösung von Triphenylphosphindibromid (2.42 g, 5.74 mmol) und Imidazol (1.18 g, 17.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) bei 0 °C gegeben, und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NaCl-Lösung beendet, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und bei 20 °C am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Pentan:Et<sub>2</sub>O = 1:0 → 9:1) gereinigt und liefert das Bromid **175** (437 mg, 68% über zwei Stufen) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +14.5$  ( $c = 0.84$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.56$  (dd,  $J = 8.2, 4.3$  Hz, 1H), 3.59 – 3.44 (m, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.60 ppm (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.5, 111.1, 72.0, 34.9, 27.9, 27.3, 25.8$  ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2993, 1788, 1437, 1382, 1327, 1292, 1255, 1241, 1218, 1163, 1114, 1048, 992, 946, 910, 883, 852, 764, 701$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 207 (7), 137 (<1), 122 (1), 85 (14), 59 (21), 43 (100); HRMS (CI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Br}$  [ $M^+ + \text{H}$ ]: 222.9971; gef.: 222.9970.

#### (*R,Z*)-5-(5-Hydroxypent-2-enyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (**176**)



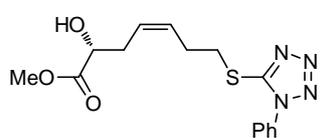
Eine Lösung des Bromids **176** (360 mg, 1.61 mmol) und Triphenylphosphin (466 mg, 1.80 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) wird unter Mikrowellenbestrahlung für 2.5 h auf 150 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und liefert das Phosphoniumbromid als einen weißen Schaum. Die Verbindung wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

Eine Lösung des Phosphoniumbromids in THF (60 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) wird auf -78 °C gekühlt und nacheinander mit einer KHMDS-Lösung (3.2 mL, 1.6 mmol, 0.5 M in Toluol) und einer Lösung des Aldehyds **113**<sup>[37]</sup> (455 mg, 2.40 mmol) in THF (20 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 1 h auf 0 °C erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und bei 20 °C am Rotationsverdampfer eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (Pentan:Et<sub>2</sub>O = 98:2 → 4:1) liefert das gewünschte *Z*-Alken als Gemisch mit dem überschüssigen Aldehyd **113**, das direkt im folgenden Schritt verwendet wird.

Zu einer Lösung des isolierten Gemisches in THF (20 mL) werden bei 0 °C nacheinander NH<sub>4</sub>F (72.0 mg, 1.93 mmol) und TBAF (1.93 mL, 1.93 mmol, 1 M in THF) zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Kieselgel versetzt. Das Lösungsmittel wird bei 20 °C am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1 → 0:1) gereinigt. Der gewünschte Alkohol **176** (182 mg, 56% über drei Stufen) wird als ein farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +1.3$  ( $c = 0.8$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.68 - 5.52$  (m, 2H), 4.43 (dd,  $J = 6.3, 5.1$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 11.7, 5.8$  Hz, 2H), 2.72 – 2.53 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 1.80 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.53 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.8, 130.4, 125.6, 110.8, 74.0, 62.0, 31.1, 29.4, 27.1, 26.0$  ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3415, 2993, 2937, 2877, 1787, 1432, 1380, 1351, 1318, 1269, 1239, 1217, 1124, 1102, 1046, 988, 923, 897, 871, 840, 801, 741, 700$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 200 [ $M^+$ ] (<1), 170 (25), 116 (13), 112 (91), 97 (23), 70 (15), 67 (64), 59 (100), 43 (57), 31 (28); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na [ $M^+ + Na$ ]: 223.0940; gef.: 223.0941.

#### (*R,Z*)-Methyl 2-hydroxy-7-(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-ylthio)hept-4-enoat (**177**)



Zu einer Lösung des Alkohols **176** (80 mg, 40 μmol) in THF (5 mL) bei 0 °C werden nacheinander 1-Phenyltetrazol-5-thiol (86.0 mg, 480 μmol), PPh<sub>3</sub> (126 mg, 480 μmol) und DIAD (95.0 μL, 480 μmol) zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 20 °C entfernt und der entsprechende Thioether als ein farbloses Öl isoliert, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wird.

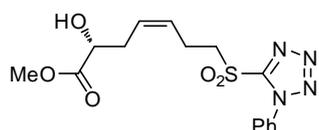
Zu einer Lösung des ungereinigten Thioethers in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) und MeOH (1 mL) wird bei 0 °C NaOMe (1.0 mg, 2 μmol) zugegeben und das Gemisch für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer bei 20 °C eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1 → 1:1) gereinigt. Der gewünschte Methyl ester **177** (115 mg, 86% über zwei Stufen) wird als ein farbloses Öl isoliert.

Zu einer Lösung des ungereinigten Thioethers in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) und MeOH (1 mL) wird bei 0 °C NaOMe (1.0 mg, 2 μmol) zugegeben und das Gemisch für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer bei 20 °C eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Pentan:Et<sub>2</sub>O = 4:1 → 1:1) gereinigt. Der gewünschte Methyl ester **177** (115 mg, 86% über zwei Stufen) wird als ein farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = -16.2$  ( $c = 0.6$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.60 - 7.50$  (m, 5H), 5.67 – 5.51 (m, 2H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50 – 3.32 (m, 2H), 2.96 (*br. d*,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 2.62 (*br. dd*,  $J = 14.9, 7.4$  Hz, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.52 – 2.43 ppm (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 174.7, 154.3, 133.6, 130.2, 129.8$  (2C), 129.7, 126.5, 123.8 (2C), 70.0, 52.5, 32.8, 32.3, 27.1 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3460, 3017, 2952, 1737, 1596, 1499, 1438, 1412, 1387, 1278, 1242, 1213, 1101, 1074, 1015, 980, 917, 762, 694$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$

(%): 275 (7), 245 (100), 179 (20), 163 (11), 151 (16), 135 (21), 117 (22), 85 (10), 79 (11), 77 (28), 67 (54), 59 (8), 41 (21); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{15}H_{18}N_4O_3SNa$  [ $M^+ + Na$ ]: 357.0991; gef.: 357.0992.

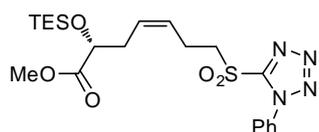
**(R,Z)-Methyl 2-hydroxy-7-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfonyl)hept-4-enoat (177a)**



Zu einer Lösung des Methylesters **177** (21 mg, 62  $\mu$ mol) in Ethanol (0.5 mL) werden bei 0 °C nacheinander  $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$  (16 mg, 13  $\mu$ mol) und wässriges  $H_2O_2$  (200  $\mu$ L, 30 Gew.-%) gegeben. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 5 min auf 15 °C erwärmt, danach innerhalb von 1 min auf 5 °C gekühlt und weitere 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Anschluss mit EtOAc verdünnt, tropfenweise (vorsichtig!) mit einem 1:1 (v/v) Gemisch aus gesättigter wässriger  $Na_2S_2O_3$ -Lösung und gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  1:1) gereinigt. Das gewünschte Sulfon **177a** (15 mg, 65%) wird als ein farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = -8.1$  ( $c = 0.32$ ,  $CH_2Cl_2$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.73 - 7.54$  (m, 5H), 5.65 – 5.52 (m, 2H), 4.27 (*br. dd*,  $J = 5.8, 10.9$  Hz, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (d,  $J = 5.5$ , 1H), 2.78 – 2.67 (m, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.53 – 2.43 ppm (m, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 174.8, 153.5, 133.1, 131.6, 129.9$  (2C), 127.7, 127.3, 125.2 (2C), 69.6, 55.6, 52.9, 32.2, 20.8 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3508, 2955, 1733, 1595, 1497, 1439, 1406, 1342, 1271, 1211, 1144, 1100, 1075, 1047, 1015, 979, 914, 762, 729, 687$   $cm^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 307 (9), 277 (61), 213 (10), 186 (21), 157 (19), 131 (18), 118 (79), 91 (18), 79 (64), 67 (100), 59 (17); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{15}H_{18}N_4O_5SNa$  [ $M^+ + Na$ ]: 389.0887; gef.: 389.0890.

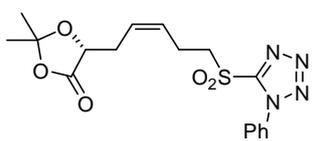
**(R,Z)-Methyl 7-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-ylsulfonyl)-2-(triethylsilyloxy)hept-4-enoat (171)**



Sulfon **177a** (17 mg, 46  $\mu$ mol) wird in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) gelöst und nacheinander bei 0 °C mit  $TESCl$  (12  $\mu$ L, 70  $\mu$ mol) und Imidazol (6.3 mg, 93  $\mu$ mol) versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss unter vermindertem Druck eingeeengt. Die säulenchromatographische Trennung des Rohprodukts (Hexan:EtOAc = 95:5  $\rightarrow$  4:1) liefert den Silylether **171** (20 mg, 90%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -4.6$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.73 - 7.55$  (m, 5H), 5.66 – 5.47 (m, 2H), 4.27 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.72 (br. dd,  $J = 15.6$ , 7.5 Hz, 2H), 2.51 (br. t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 0.94 (t,  $J = 8.0$  Hz, 9H), 0.60 ppm (q,  $J = 7.7$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.5$ , 153.6, 133.2, 131.6, 129.9 (2C), 128.5, 126.5, 125.2 (2C), 71.5, 55.7, 52.1, 33.4, 20.7, 6.8 (3C), 4.7 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2969$ , 2954, 2915, 2877, 1738, 1595, 1498, 1459, 1436, 1415, 1347, 1280, 1230, 1216, 1203, 1114, 1126, 1014, 976, 943, 832, 760, 727, 687  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 451 (18), 421 (7), 277 (12), 213 (20), 174 (35), 118 (19), 59 (20); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{SSiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 503.1751; gef.: 503.1754.

### Sulfon (178)

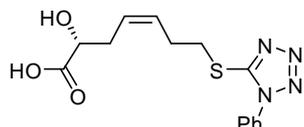


Zu einer Lösung des Alkohols **176** (182 mg, 910  $\mu\text{mol}$ ) in THF (15 mL) werden bei 0 °C nacheinander 1-Phenyltetrazol-5-thiol (196 mg, 1.10 mmol),  $\text{PPh}_3$  (288 mg, 1.10 mmol) und DIAD (217  $\mu\text{l}$ , 1.10 mmol) zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 20 °C entfernt und liefert den entsprechenden Thioether als ein farbloses Öl, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wird. Zu einer Lösung des ungereinigten Thioethers in Ethanol (12.5 mL) werden bei 0 °C nacheinander  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (355 mg, 287  $\mu\text{mol}$ ) und wässriges  $\text{H}_2\text{O}_2$  (4.8 mL, 30 Gew.-%) zugegeben. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 5 min auf 20 °C erwärmt, danach innerhalb von 1 min auf 0 °C gekühlt und weitere 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Anschluss mit EtOAc verdünnt, tropfenweise (vorsichtig!) mit einem 1:1 (v/v) Gemisch aus gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 9:1  $\rightarrow$  0:1) unter Verwendung von neutralem Alumina gereinigt. Das gewünschte Sulfon **179** (135 mg, 30% über zwei Stufen) wird als ein farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = -5.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.70 - 7.55$  (m, 5H), 5.67 – 5.54 (m, 2H), 4.47 (dd,  $J = 4.7$ , 5.5 Hz, 1H), 3.78 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.82 – 2.50 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.52 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.4$ , 153.5, 133.1, 131.6, 129.8 (2C), 128.1, 126.7, 125.2 (2C), 110.8, 73.6, 55.4, 29.2, 27.1, 25.9, 20.7 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2990$ , 2935, 1786, 1595, 1497, 1461, 1387, 1344, 1269, 1239, 1146, 1121, 1075, 1045, 1015,

987, 918, 887, 871, 841, 762, 735, 687  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 334 (<1), 307 (20), 277 (100), 185 (11), 157 (17), 131 (21), 118 (50), 97 (28), 79 (41), 59 (60); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  [ $M^-$ -H]: 391.1081; gef.: 391.1081.

### Carbonsäure (179)

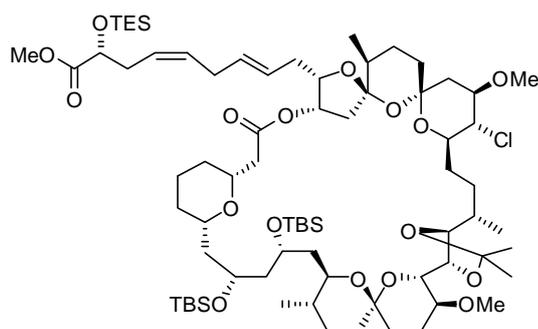


Zu einer Lösung des Alkohols **176** (20 mg, 0.10 mmol) in THF (3 mL) werden bei 0 °C nacheinander 1-Phenyltetrazol-5-thiol (22 mg, 0.12 mmol),  $\text{PPh}_3$  (32 mg, 0.12 mmol) und DIAD (23  $\mu\text{l}$ , 0.12 mmol) zugegeben und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 20 °C entfernt und liefert den Thioether als ein farbloses Öl, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wird.

Der Thioether wird in einem Gemisch aus MeOH,  $\text{Et}_2\text{O}$  und  $\text{H}_2\text{O}$  (7:2:1, 0.5 mL) gelöst und mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (2.5 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Die Reaktion wird bis zum vollständigen Umsatz bei 50 °C gerührt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc:AcOH = 4:1:0  $\rightarrow$  0:1:0.1) gereinigt, was die Carbonsäure **179** (23 mg, 72% über zwei Stufen) als ein hellgelbes Öl liefert.

$[\alpha]_D^{20} = +11.0$  ( $c = 0.64$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.57 - 7.54$  (m, 5H), 6.07 (*br. s.*, 2H), 5.64 – 5.56 (m, 2H), 4.35 (*br. t.*,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.43 – 3.29 (m, 2H), 2.68 – 2.50 ppm (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177.1$ , 154.6, 133.5, 130.5, 130.3, 129.8 (2C), 129.7, 126.5, 123.9 (2C), 70.0, 32.7, 32.2, 27.4 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3016$ , 2922, 1724, 1596, 1499, 1387, 1279, 1215, 1093, 1015, 749, 685  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 275 (4), 245 (100), 179 (15), 163 (14), 118 (36), 77 (34), 67 (44); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  [ $M^+$ -H]: 319.0870; gef.: 319.0870.

### Makrolakton (169)

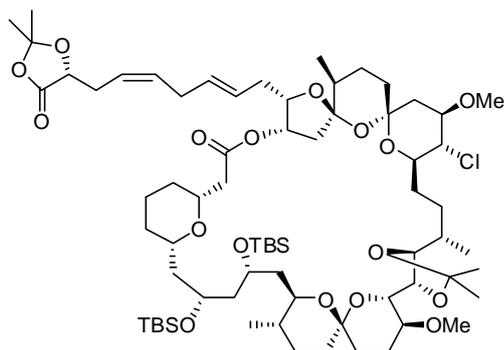


Zu einer Lösung des Makrolaktone **150** (5.0 mg, 4.0  $\mu\text{mol}$ ) in EtOAc (1.5 mL) wird  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (2.6 mg, 52 Gew.-%, 20 Gew.-% Pd auf Kohlenstoff) gegeben. Die Suspension wird unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch eine Schicht Celite<sup>®</sup> filtriert. Die Lösung

wird im Vakuum eingeengt. Der Alkohol **153** wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Der Alkohol **153** wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500  $\mu\text{L}$ ) gelöst und die Lösung bei 0 °C mit DESS-MARTIN Periodinan (3.4 mg, 8.0  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach 3 h bei Raumtemperatur werden zum Gemisch DESS-MARTIN Periodinan (6.8 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{NaHCO}_3$  (6.7 mg, 80  $\mu\text{mol}$ ) gegeben und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe eines 1:1 (v/v) Gemisches aus gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die Emulsion wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und bis zur kompletten Phasentrennung (30 min) gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt, was den Aldehyd **170** (3.1 mg, 67% über zwei Stufen) als einen weißen Schaum liefert.

Sulfon **171** (6.5 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ) wird in THF (100  $\mu\text{L}$ ) gelöst, die Lösung auf -78 °C gekühlt und mit KHMDS (43  $\mu\text{L}$ , 11  $\mu\text{mol}$ , 0.25 M in THF) versetzt, wobei sich das Gemisch hellgelb färbt. Die Reaktionslösung wird 10 min bei -78 °C gerührt und dann auf -60 °C erwärmt und für 2 h gerührt. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch innerhalb von 30 min auf -78 °C gekühlt, bevor die Lösung des deprotonierten Sulfons mittels Kanüle zur Lösung des Aldehyds **170** (3.1 mg, 2.7  $\mu\text{mol}$ ) in THF (100  $\mu\text{L}$ ) bei -78 °C gegeben wird. Der Kolben des metallierten Sulfons wird mit THF (100  $\mu\text{L}$ ) gespült und die Reaktionslösung auf -65 °C erwärmt und für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung bei -65 °C wird die Reaktion beendet und das Gemisch im Anschluss auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird im Kolben fünfmal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  7:1) gereinigt, was das gewünschte Produkt **169** (2.9 mg, 76%) als einen weißen Schaum liefert. Die analytischen Daten stehen mit denen von **169** (vgl. Seite 167) im Einklang.

**Makrolakton (180)**

Zu einer Lösung des Makrolaktons **150** (8.0 mg, 6.4  $\mu\text{mol}$ ) in EtOAc (800  $\mu\text{L}$ ) wird Pd(OH)<sub>2</sub> (2.0 mg, 52 Gew.-%, 20 Gew.-% Pd auf Kohlenstoff) gegeben. Die Suspension wird unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch eine Schicht Celite<sup>®</sup> filtriert. Die Lösung wird im

Vakuum eingengt. Der Alkohol **153** wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Der Alkohol **153** wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800  $\mu\text{L}$ ) gelöst, die Lösung bei 0 °C mit DESS-MARTIN Periodinan (11 mg, 26  $\mu\text{mol}$ ) und NaHCO<sub>3</sub> (5.4 mg, 64  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe eines 1:1 (v/v) Gemisches aus gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet. Die Emulsion wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und bis zur kompletten Phasentrennung (30 min) gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1 → 4:1) gereinigt, was den Aldehyd **170** (5.0 mg, 68% über zwei Stufen) als einen weißen Schaum liefert.

Sulfon **178** (8.5 mg, 22  $\mu\text{mol}$ ) wird in THF (160  $\mu\text{L}$ ) gelöst, die Lösung auf -78 °C gekühlt und mit KHMDS (69  $\mu\text{L}$ , 17  $\mu\text{mol}$ , 0.25 M in THF) versetzt, wobei sich das Gemisch hellgelb färbt. Die Lösung wird 10 min bei -78 °C gerührt und dann auf -65 °C erwärmt und für 2 h gerührt. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch auf -78 °C gekühlt und für 10 min gerührt, bevor die Lösung des deprotonierten Sulfon mittels Kanüle zur Lösung des Aldehyds **170** (5.0 mg, 4.3  $\mu\text{mol}$ ) in THF (160  $\mu\text{L}$ ) bei -78 °C gegeben wird. Der Kolben des Sulfons wird mit THF (160  $\mu\text{L}$ ) gespült und die Reaktionslösung wird 5 min bei -78 °C gerührt, auf -65 °C erwärmt und für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Aufgrund des unvollständigen Umsatzes des Aldehyds wird weiteres Sulfon (8.5 mg, 22  $\mu\text{mol}$ ) in THF (160  $\mu\text{L}$ ) gelöst und bei -78 °C mit KHMDS (69  $\mu\text{L}$ , 17  $\mu\text{mol}$ , 0.25 M in THF) versetzt und für 1 h bei -78 °C gerührt. Die so hergestellte Lösung des deprotonierten Sulfons wird mittels Transferkanüle zur Reaktionslösung bei -65 °C gegeben und für 1.5 h gerührt. Durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung bei -65 °C wird die Reaktion beendet und das Gemisch im Anschluss auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird im Kolben fünfmal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1 → 7:1 → 5:1 → 4:1) gereinigt. Aufgrund unzureichender Trennung liefert eine zweite säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 10:1 → 5:1) unter Verwendung von Nucleodur<sup>®</sup> 100 (16 µm) das gewünschte Produkt **180** (4 mg, 70%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +7.1$  ( $c = 0.44$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): siehe *Tabelle 21*; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): siehe *Tabelle 21*; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2930, 2856, 1795, 1736, 1461, 1378, 1258, 1081, 1015, 922, 796, 737$  cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>70</sub>H<sub>119</sub>ClO<sub>17</sub>Si<sub>2</sub>Na [ $M^+$ +Na]: 1345.7557; gef.: 1345.7567.

**Tabelle 21** <sup>1</sup>H NMR - und <sup>13</sup>C NMR - Daten des Makrolaktins (**180**).

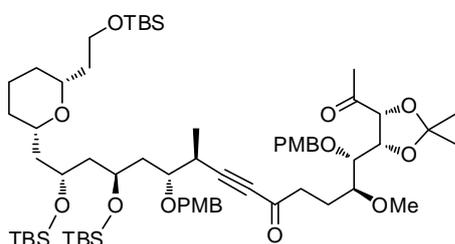
<sup>1</sup> H <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C <sup>a)</sup>	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) <sup>c)</sup>
-	-	<b>1</b>	169.0
<b>2a</b>	2.49 dd (15.4, 9.0)	<b>2</b>	43.0
<b>2b</b>	2.24 dd (15.3, 2.3)		
<b>3</b>	3.78	<b>3</b>	74.7
<b>4a</b>	1.16	<b>4</b>	31.2
<b>4b</b>			
<b>5a</b>	1.63	<b>5</b>	24.0
<b>5b</b>	1.38		
<b>6a</b>	1.71	<b>6</b>	32.5
<b>6b</b>	1.21		
<b>7</b>	3.39 m	<b>7</b>	76.2
<b>8a</b>	2.03	<b>8</b>	46.3
<b>8b</b>	1.83		
<b>9</b>	3.99	<b>9</b>	68.5
<b>10a</b>	2.00	<b>10</b>	49.9
<b>10b</b>	1.95		
<b>11</b>	4.36 m	<b>11</b>	66.4
<b>12a</b>	2.17	<b>12</b>	42.0
<b>12b</b>			
<b>13</b>	3.99	<b>13</b>	74.1
<b>14</b>	1.71	<b>14</b>	32.5
<b>15a</b>	1.83	<b>15</b>	29.1
<b>15b</b>	1.56		
<b>16a</b>	1.77	<b>16</b>	35.7
<b>16b</b>	1.52		
-	-	<b>17</b>	96.8
<b>18a</b>	1.85	<b>18</b>	34.5
<b>18b</b>	1.45		

19a	1.94	19	23.8
19b	1.82		
20	3.48 td (9.6, 4.7)	20	75.5
21	3.83 d (9.4)	21	70.8
22	4.72 d (6.1)	22	75.8
23	3.98 dd (10.4, 6.0)	23	81.9
24	2.30	24	33.8
25a	2.29	25	28.1
25b	1.56		
26a	2.29	26	29.1
26b	2.09		
27	3.98	27	73.7
28	3.74 dd ( $\Sigma$ 7.1)	28	63.5
29	3.83 td (10.0, 4.9)	29	79.3
30a	2.11 dd (12.8, 5.0)	30	43.1
30b	1.30		
-	-	31	97.8
32a	1.62	32	36.3
32b	1.33		
33a	2.10	33	24.3
33b	1.25		
34	1.50	34	38.4
-	-	35	108.3
36a	2.23 dd (15.2, 6.1)	36	47.8
36b	1.87 d (15.4)		
37	5.50 dd (6.2, 2.8)	37	72.1
38	4.14 m	38	83.5
39a	2.64	39	32.0
39b	2.58		
40	5.52	40	125.6
41	5.77 dt (15.3, 6.4)	41	132.9
42a	2.80 dt (16.2, 6.8)	42	30.9
42b	2.79 dt (16.2, 6.6)		
43	5.68 dtt (10.7, 7.3, 1.5)	43	131.6
44	5.56 dtt (10.8, 7.3, 1.5)	44	124.0
45a	2.55	45	29.7
45b	2.44		
46	4.06 dd (6.5, 4.4)	46	74.0
47	-	47	172.0
48	1.06	48	19.4
49	3.16 s	49	56.0
50	1.15 d (6.5)	50	16.9
51	3.31 s	51	57.5
52	1.06	52	16.9
Me (Acetonid) <sup>d)</sup>	1.70 s	Me (Acetonid) <sup>d)</sup>	26.9
Me (Acetonid) <sup>d)</sup>	1.47 s	Me (Acetonid) <sup>d)</sup>	26.5
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sup>d)</sup>	108.5

Me (Acetonid) <sup>e)</sup>	1.29 s	Me (Acetonid) <sup>e)</sup>	27.1
Me (Acetonid) <sup>e)</sup>	1.09 s	Me (Acetonid) <sup>e)</sup>	25.6
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sup>e)</sup>	109.7
<i>t</i> Bu	1.05 s	<i>t</i> Bu	26.5
<i>t</i> Bu	1.02 s	<i>t</i> Bu	26.5
MeSi	0.33 s	MeSi	-2.9
MeSi	0.15 s	MeSi	-3.5
MeSi	0.30 s	MeSi	-4.1
MeSi	0.19 s	MeSi	-4.1
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi	18.6
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi	18.3

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich. <sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm).  $\Sigma$ : Sind die Kopplungskonstanten nicht eindeutig messbar/aufgelöst, wird die Summe der Kopplungskonstanten angegeben. <sup>d)</sup> Acetonid an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub>. <sup>e)</sup> Acetonid an C<sub>46</sub> und C<sub>47</sub>.

### Alkinon (181)



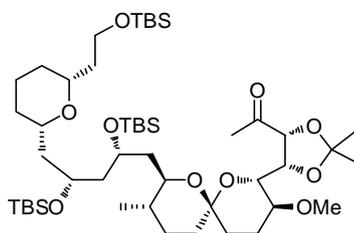
Alkin **130** (156 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ) wird in THF (2.6 mL) in einem SCHLENK-Kühlgefäß gelöst, die Lösung auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit *n*BuLi (120  $\mu\text{L}$ , 190  $\mu\text{mol}$ , 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung wird für 10 min auf  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und im Anschluss wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, bevor eine Lösung des Aldehyds **91** (66 mg, 0.16 mmol) in THF (0.8 mL) hinzugegeben wird (mit 0.5 mL THF wird der Kolben gespült). Die Lösung wird für 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und im Anschluss mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mit MTBE verdünnt. Die wässrige Phase wird separiert und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  7:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  2:1) gereinigt. Ein Gemisch der diastereomeren Alkohole (99 mg, 53% und 89% brsm) wird als ein farbloses Öl isoliert.

Eine Lösung der diastereomeren Alkohole (53 mg, 84  $\mu\text{mol}$ ) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) wird bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  nacheinander mit festem NaHCO<sub>3</sub> (35 mg, 0.42 mmol) und DESS-MARTIN Periodinan (53 mg, 0.13 mmol) versetzt und für 2 h 20 min bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wird erneut mit DESS-MARTIN Periodinan (31 mg, 73  $\mu\text{mol}$ ) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und für

1 h 40 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt. Die Emulsion wird bis zur klaren Phasentrennung gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird auf Celite<sup>®</sup> aufgebracht und säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  7:1  $\rightarrow$  5:1) gereinigt. Das Diketon **181** (70 mg, 71%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +0.6$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.30 - 7.23$  (m, 4H), 6.88 – 6.82 (m, 4H), 4.70 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.48 (dd,  $J = 8.1, 2.8$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 8.1$  Hz), 4.10 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 3.68 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.67 – 3.62 (m, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.04 – 2.97 (m, 1H), 2.77 – 2.61 (m, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.46 (m, 11H), 1.56 (s, 3H), 1.44 – 1.37 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.18 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.23 – 1.09 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 210.4, 188.0, 159.8, 159.6, 131.2, 131.1, 129.7$  (2C), 129.6 (2C), 114.2 (2C), 114.0 (2C), 110.5, 95.0, 83.1, 82.6, 81.5, 81.0, 78.2, 75.6, 74.9, 74.1, 71.5, 68.2, 67.0, 60.6, 58.3, 55.8, 55.7, 48.1, 45.5, 42.6, 40.6, 39.9, 32.9, 32.3, 30.0, 29.0, 26.8, 26.4 (3C), 26.3 (6C), 25.5, 25.1, 24.3, 18.7, 18.5 (2C), 14.9, -3.2, -3.6, -3.7, -3.9, -5.0 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2929, 2856, 1675, 1614, 1514, 1248, 1212, 1172, 1081, 1037, 938, 833, 773$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{64}\text{H}_{108}\text{O}_{13}\text{Si}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1191.6990; gef.: 1191.6990.

### 6,6-Spiroketal (137)



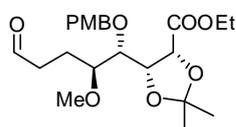
**AV1:** Zu einer Lösung des Diketons **181** (9.90 mg, 8.46  $\mu\text{mol}$ ) in EtOAc (0.5 mL) wird  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (2.5 mg, 25 Gew.-%) gegeben. Die Suspension wird unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 40 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor weiteres  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (10 mg, 101 Gew.-%) zugegeben wird. Die Reaktionslösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, durch Kieselgel filtriert und

das Filtrat in Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) aufgenommen und mit einer katalytischen Menge Pyridinium-*p*-toluolsulfonat versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit festem  $\text{NaHCO}_3$  versetzt und durch Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand mittels

Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 20:1) gereinigt. Das Spiroketal **137** (2.1 mg, 27%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

**AV2:** Zu einer Lösung des Diketons **181** (9.90 mg, 8.46  $\mu\text{mol}$ ) in EtOAc (0.5 mL) wird  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (9.9 mg, 100 Gew.-%) gegeben. Die Suspension wird unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) bei 50 °C für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Kieselgel filtriert, das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 20:1  $\rightarrow$  10:1) gereinigt. Das Spiroketal **137** (2.2 mg, 28%) wird als farbloses Öl erhalten. Die analytischen Daten (**AV1** und **AV2**) stehen mit denen von **137** (vgl. Seite 133) im Einklang.

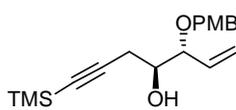
### Aldehyd (**93**)



Vorschrift für die Synthese des Ruthenium-Komplexes:  $[\text{CpRu}(\eta^6\text{-C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6$ <sup>[178]</sup> (1 Äquivalent) und ARPYPHOS **183** (Ligand = L) (2 Äquivalente) werden in einem J. YOUNG SCHLENK-Kolben vorgelegt und in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL/ 17  $\mu\text{mol}$   $[\text{CpRu}(\eta^6\text{-C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6$ ) gelöst. Die hellgelbe Suspension wird für 6 h auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die klare hellgelbe Lösung im Vakuum eingeeengt. Der hellgelbe Feststoff  $[\text{RuL}_2(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$  wird in der folgenden Hydratisierungsreaktion eingesetzt.

Das Alkin **92** (20 mg, 49  $\mu\text{mol}$ ) wird in entgastem Aceton (500  $\mu\text{L}$ ) und  $\text{H}_2\text{O}$  (4  $\mu\text{L}$ ) gelöst, die Lösung mit  $[\text{RuL}_2(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$  (3.8 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und über Nacht auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  2:1) des Rohprodukts liefert den Aldehyd **93** (17 mg, 82%) als ein farbloses Öl. Die analytischen Daten stimmen mit denen des Aldehyds **93** (vgl. Seite 129) überein.

### (3*R*,4*S*)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-7-(trimethylsilyl)hept-1-en-6-yn-4-ol (**187**)

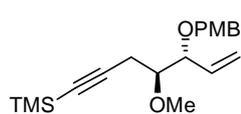


Trimethylsilylacetylen (6.33 mL, 45.7 mmol) wird in THF (113 mL) gelöst, die Lösung auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit *n*BuLi (27.2 mL, 43.4 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt und für 20 min gerührt. Im Anschluss werden  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (5.50 mL, 43.4 mmol) und das Epoxid **94** (5.03 g, 22.8 mmol) zur Lösung gegeben und diese 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH (2.5 mL) beendet und die Lösung mit MTBE (150 mL) sowie gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt, was den sekundären Alkohol **187** (6.86 g, 94%) als ein farbloses Öl liefert.

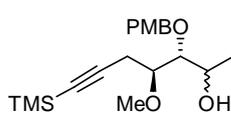
$[\alpha]_D^{20} = -46.7$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27 - 7.24$  (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 5.83 (ddd,  $J = 17.3, 10.4, 7.8$  Hz, 1H), 5.43 – 5.33 (m, 2H), 4.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.54 – 2.42 (m, 2H), 2.25 (br. s, 1H), 0.13 ppm (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.2, 134.4, 130.2, 129.6$  (2C), 120.4, 113.8 (2C), 103.0, 87.3, 81.7, 71.6, 70.2, 55.3, 24.2, 0.0 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3470, 2958, 2900, 1612, 1513, 1246, 1173, 930, 838, 758, 698$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 318 [ $M^+$ ] (<1), 245 (1), 150 (2), 121 (100), 73 (12); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 341.1542; gef.: 341.1543.

#### ((4*S*,5*R*)-4-Methoxy-5-(4-methoxybenzyloxy)hept-6-en-1-ynyl)trimethylsilan (**186**)



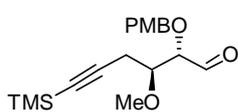
Zu einer Lösung von Alkohol **187** (2.17 g, 6.82 mmol) in THF (130 mL) bei  $-78$  °C wird  $n\text{BuLi}$  (5.1 mL, 8.2 mmol, 1.6 M in Hexan) zugetropft und das Gemisch 10 min gerührt bevor es auf  $-40$  °C erwärmt wird. Nach 20 min wird die Reaktionslösung innerhalb von 45 min wieder auf  $-78$  °C gekühlt, mit MeOTf (1.00 mL, 8.87 mmol) versetzt und 10 min gerührt, bevor die Lösung innerhalb von 2 h auf  $0$  °C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und mit MTBE verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 20:1) gereinigt. Der Methylether **186** (2.15 g, 95%) wird als ein farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = -25.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27 - 7.25$  (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 5.85 (ddd,  $J = 17.3, 10.4, 7.6$  Hz, 1H), 5.37 – 5.29 (m, 2H), 4.57 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 2.51 (dd,  $J = 17.1, 6.2$  Hz, 1H), 2.44 (dd,  $J = 16.9, 6.0$  Hz, 1H), 0.12 ppm (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.1, 135.1, 130.5, 129.4$  (2C), 119.4, 113.8 (2C), 103.9, 86.3, 82.1, 81.0, 70.3, 58.9, 55.3, 22.1, 0.1 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2957, 2901, 2835, 1613, 1513, 1301, 1246, 1108, 1065, 1035, 928, 838, 758, 697$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 332 [ $M^+$ ] (<1), 155 (7), 121 (100), 73 (21); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 355.1701; gef.: 355.1700.

**Diol (186a)**

Zu einer Lösung des Liganden (DHQ)<sub>2</sub>PYR (7.0 mg, 7.5 μmol) in *t*BuOH (1.8 mL) und H<sub>2</sub>O (2.0 mL) werden nacheinander K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125 mg, 921 μmol), K<sub>3</sub>[Fe(CN)]<sub>6</sub> (297 mg, 921 μmol) und OsO<sub>4</sub> (31 μL, 3.0 μmol, 2.5 Gew.-% in *t*BuOH) gegeben. Die Reaktionslösung wird 20 min bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0 °C gekühlt, wobei ein orangefarbener Niederschlag entsteht. Anschließend wird eine Lösung des Alkens **186** (100 mg, 301 μmol) in *t*BuOH (231 μL) zugegeben, und die heterogene Reaktionsmischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (15 mL) beendet und das Gemisch mit EtOAc (2 x 15 mL) verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 1:1 → 0:100) des Rohprodukts liefert das Diol **186a** (94 mg, 85%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -10.1$  ( $c = 0.50$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.29 - 7.26$  (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 4.65 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 3.64 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.57 (q,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.90 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H) 2.68 (dd,  $J = 17.3, 5.1$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 17.3, 5.1$  Hz, 1H), 2.24 – 2.21 (m, 1H), 0.16 ppm (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 160.0, 130.9, 130.3$  (2C), 114.3 (2C), 104.5, 87.1, 81.2, 80.1, 74.2, 72.8, 64.1, 58.4, 55.7, 21.7, 0.3 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2931, 2856, 1613, 1514, 1463, 1378, 1302, 1247, 1222, 1174, 1084, 1035, 939, 774$  cm<sup>-1</sup>; MS (ED):  $m/z$  (%): 366 [ $M^+$ ] (3), 293 (5), 155 (4), 121 (100), 73 (17); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>SiNa [ $M^+$ +Na]: 389.1755; gef.: 389.1755.

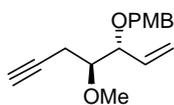
**(2S,3S)-3-Methoxy-2-(4-methoxybenzyloxy)-6-(trimethylsilyl)hex-5-ynal (82)**

**AV1:** Pb(OAc)<sub>4</sub> (2.00 g, 4.51 mmol) wird in einer Portion zu einer Lösung des Diols **186a** (1.38 g, 3.76 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird bei 0 °C durch (vorsichtige!) Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (40 mL) beendet, und die Lösung mit EtOAc (30 mL) verdünnt. Das zweiphasige System wird über Celite<sup>®</sup> filtriert, die wässrige Phase abgetrennt und zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Trennung des Rohprodukts (Hexan:EtOAc = 19:1 → 4:1) liefert den Aldehyd **82** (1.19 g, 95%) als ein farbloses Öl.

**AV2:** Eine Lösung des Olefins **186** (100 mg, 301  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL) wird mit Sudanrot 7B<sup>®</sup> (40  $\mu\text{L}$ , 0.46  $\mu\text{mol}$ , 87.5  $\mu\text{M}$  in MeOH) versetzt und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Mit Hilfe einer Glasfritte wird Ozon eingeleitet bis die Färbung der Lösung von pink-rot nach orange-rot umschlägt. Überschüssiges Ozon wird durch das Einleiten von Argon in die Lösung entfernt, bevor Dimethylsulfid (0.3 mL) zugegeben wird. Das Gemisch wird langsam über Nacht erwärmt und im Anschluss im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt und liefert den Aldehyd **82** (46 mg, 46%) als ein orangefarbenes Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -29.7$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 9.68$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 4.61 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 4.3$ , 1.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (ddd,  $J = 6.7$ , 5.8, 4.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 0.13 ppm (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 202.5$ , 160.1, 130.3 (2C), 130.0, 114.3 (2C), 103.1, 83.9, 81.5, 73.5, 58.4, 55.8, 21.9, 0.1 (3C) ppm. Eine massenspektrometrische Analyse war nicht möglich.

### 1-Methoxy-4-(((3R,4S)-4-methoxyhept-1-en-6-yn-3-yloxy)methyl)benzol (**188**)

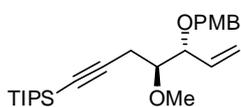


Das Trimethylsilyl-geschützte Alkin **186** wird in THF (6.8 mL) gelöst, die Lösung auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit TBAF (1.02 mL, 1.02 mmol; 1 M in THF) versetzt. Die Reaktionslösung wird 5 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor das Eisbad entfernt und weitere 35 min gerührt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und die Reaktionslösung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt und liefert das terminale Alkin **188** (126 mg, 71%) als eine farblose Flüssigkeit.

$[\alpha]_D^{20} = -26.3$  ( $c = 0.69$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27 - 7.25$  (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 5.85 (ddd,  $J = 17.2$ , 10.6, 7.6 Hz, 1H), 5.38 – 5.36 (m, 1H), 5.33 (ddd,  $J = 11.1$ , 1.8, 1.0 Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.92 (ddt,  $J = 7.5$ , 5.6, 0.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.40 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.49 (ddd,  $J = 8.3$ , 5.6, 2.8 Hz, 2H), 2.00 ppm (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.1$ , 135.3, 130.4, 129.4 (2C), 129.3, 113.7 (2C), 81.6, 81.1, 80.7, 70.4, 69.7, 58.5, 55.3, 20.4 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3292$ , 2935, 2835, 1613, 1513, 1301, 1246, 1173, 1107, 1066, 1034, 931, 822, 673  $\text{cm}^{-1}$ ; MS

(EI):  $m/z$  (%): 260 [ $M^+$ ] (1), 204 (1), 172 (1), 165 (5), 121 (100), 83 (8); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{16}H_{20}O_3Na$  [ $M^+ + Na$ ]: 283.1305; gef.: 283.1304.

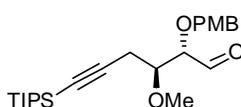
### Triisopropyl((4*S*,5*R*)-4-methoxy-5-(4-methoxybenzyloxy)hept-6-en-1-ynyl)silan (**189**)



Das terminale Alkin **188** (105 mg, 403  $\mu$ mol) wird in THF (4 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird auf  $-78$  °C gekühlt und tropfenweise mit *n*BuLi (275  $\mu$ L, 44  $\mu$ mol, 1.6 M in Hexan) versetzt und für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluss wird TIPSOTf (114  $\mu$ L, 420  $\mu$ mol) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung für 15 min bei  $-78$  °C sowie für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Da noch Anteile des Startmaterials vorhanden sind, wird die Lösung auf  $-78$  °C gekühlt und nacheinander mit *n*BuLi (100  $\mu$ L, 160  $\mu$ mol) und TIPSOTf (33  $\mu$ L, 0.12 mmol) versetzt. Es wird 15 min bei  $-78$  °C und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lösung beendet und mit  $CH_2Cl_2$  verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $NaCl$ -Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 20:1) liefert das TIPS-Alkin **189** (131 mg, 77%) unter nicht optimierten Bedingungen als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -18.5$  ( $c = 1.15$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.27 - 7.24$  (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 5.86 (ddd,  $J = 17.3, 10.4, 8.0$  Hz, 1H), 5.38 – 5.29 (m, 2H), 4.56 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J = 7.7, 4.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.55 (dd,  $J = 17.1, 5.9$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 16.9, 6.6$  Hz, 1H), 1.08 – 0.96 ppm (m, 21H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 159.1, 134.9, 130.5, 129.3$  (2C), 119.5, 113.7 (2C), 105.2, 82.1, 82.0, 81.4, 70.2, 58.6, 55.2, 22.0, 18.6 (6C), 11.3 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2941, 2891, 2864, 1613, 1586, 1513, 1463, 1246, 1172, 1110, 1066, 1037, 994, 926, 882, 821, 652$   $cm^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 416 [ $M^+$ ] (1), 373 (4), 145 (7), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{36}O_2SiNa$  [ $M^+ + Na$ ]: 439.2634; gef.: 439.2639.

### (2*S*,3*S*)-3-Methoxy-2-(4-methoxybenzyloxy)-6-(triisopropylsilyl)hex-5-ynal (**190**)

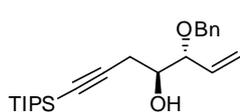


Eine Lösung des Olefins **189** (171 mg, 411  $\mu$ mol) in  $CH_2Cl_2$  (3 mL) wird mit Sudanrot 7B<sup>®</sup> (80  $\mu$ L, 0.91  $\mu$ mol, 87.5  $\mu$ M in MeOH) versetzt und auf  $-78$  °C gekühlt. Mit Hilfe einer Glasfritte wird Ozon eingeleitet bis die Färbung der Lösung von pink-rot nach orange-rot umschlägt. Überschüssiges Ozon wird durch Einleiten von Argon in die Lösung entfernt, bevor Dimethylsulfid (0.3 mL) zugegeben wird.

Das Gemisch wird langsam über Nacht erwärmt und im Anschluss im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1 → 4:1) gereinigt und liefert den Aldehyd **190** (53 mg, 31%) als ein orangefarbenes Öl.

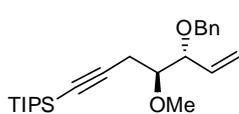
$[\alpha]_D^{20} = -22.8$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.71$  (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.62 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.67 (dd,  $J = 17.3, 6.7$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 17.3, 5.7$  Hz, 1H), 1.09 – 0.98 ppm (m, 21H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 202.2, 159.5, 129.7$  (2C), 129.3, 113.9 (2C), 103.8, 86.4, 83.5, 81.0, 72.9, 58.0, 55.3, 21.6, 18.6 (6C), 11.3 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2941, 2864, 1733, 1613, 1514, 1463, 1248, 1104, 1034, 995, 919, 882, 821, 660$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 375 (2), 343 (2), 239 (1), 121 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 441.2429; gef.: 441.2432.

### (3R,4S)-3-(Benzyloxy)-7-(triisopropylsilyl)hept-1-en-6-yn-4-ol (**193**)



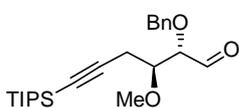
Bei  $-78$  °C wird zu einer Lösung von TIPS-Acetylen (7.30 mL, 32.5 mmol) in THF (90 mL)  $n\text{BuLi}$  (19.3 mL, 30.9 mmol, 1.6 M in Hexan) getropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung 20 min gerührt, bevor nacheinander  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3.90 mL, 30.9 mmol) und Epoxid **192** (3.10 g, 16.3 mmol) zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 2 h gerührt, mit MeOH (2.5 mL) versetzt und mit MTBE verdünnt. Nach der Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wird die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 20:1) gereinigt. Der Alkohol **193** (4.66 g, 77%) wird als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +7.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36 - 7.27$  (m, 5H), 5.87 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 8.0$  Hz, 1H), 5.43 (ddd,  $J = 10.4, 1.7, 0.8$  Hz, 1H), 5.37 (ddd,  $J = 17.3, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 2.58 (dd,  $J = 16.9, 6.1$  Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 16.9, 6.6$  Hz, 1H), 1.07 – 1.02 ppm (m, 21H), das OH-Proton ist im  $^1\text{H NMR}$  Spektrum nicht zu beobachten;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.1, 134.2, 128.4$  (2C), 127.8 (2C), 127.6, 120.6, 104.2, 83.3, 82.1, 71.7, 70.5, 24.4, 18.6 (3C), 10.9 (6C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3454, 2942, 2864, 1462, 1069, 995, 930, 882, 734, 675$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 329 (3), 281 (3), 225 (3), 221 (7), 181 (8), 131 (16), 103 (19), 91 (100), 75 (12), 59 (7); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 395.2380; gef.: 395.2377.

**((4*S*,5*R*)-5-(Benzyloxy)-4-methoxyhept-6-en-1-ynyl)triisopropylsilan (**191**)**

Zu einer Lösung von Alkohol **193** (4.16 g, 11.2 mmol) in THF (250 mL) bei -78 °C wird *n*BuLi (8.40 mL, 13.4 mmol, 1.6 M in Hexan) zugetropft und das Gemisch 10 min gerührt bevor es auf -40 °C erwärmt wird. Nach 1 h wird die Reaktionslösung wieder auf -78 °C gekühlt, mit MeOTf (1.65 mL, 14.5 mmol) versetzt, innerhalb von 2 h auf -25 °C erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Der Methylether **191** (3.89 g, 90%) wird als ein farbloses Öl isoliert.

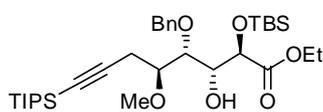
$[\alpha]_D^{20} = -11.1$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.35 - 7.24$  (m, 5H), 5.88 (ddd,  $J = 17.3, 10.4, 8.0$  Hz, 1H), 5.37 (ddd,  $J = 10.4, 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 5.32 (ddd,  $J = 17.3, 1.9, 0.9$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.00 (dt,  $J = 7.7, 4.3, 0.7$ , 1H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.56 (dd,  $J = 17.0, 5.9$  Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J = 17.0, 6.7$  Hz, 1H), 1.13 – 0.96 (m, 21H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 138.4, 134.8, 128.3$  (2C), 127.6 (2C), 127.5, 119.7, 105.2, 82.2, 82.0, 70.6, 58.7, 22.1, 18.6 (6C), 11.3 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2941, 2864, 1462, 1111, 1069, 994, 927, 882, 733, 696, 675$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 343 (3), 311 (3), 295 (9), 239 (2), 221 (10), 181 (9), 157 (10), 145 (22), 117 (16), 103 (12), 91 (100), 89 (11), 75 (17), 59 (11); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>SiNa [ $M^+ + Na$ ]: 409.2532; gef.: 409.2533.

**(2*S*,3*S*)-2-(Benzyloxy)-3-methoxy-6-(triisopropylsilyl)hex-5-ynal (**194**)**

Eine Lösung des Olefins **191** (250 mg, 647  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.75 mL) wird mit Sudanrot 7B<sup>®</sup> (40  $\mu$ L, 0.46  $\mu$ mol, 87.5  $\mu$ M in MeOH) versetzt und auf -78 °C gekühlt. Mit Hilfe einer Glasfritte wird Ozon eingeleitet bis die Färbung der Lösung von pink-rot nach orange-rot umschlägt. Überschüssiges Ozon wird durch das Einleiten von Argon in die Lösung entfernt, bevor Dimethylsulfid (1.25 mL) zugegeben wird. Das Gemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und im Anschluss im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1 → 4:1) gereinigt und liefert den Aldehyd **194** (203 mg, 80%) als ein orangefarbenes Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -15.9$  ( $c = 0.90$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.75$  (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 4.70 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 4.3, 1.8$  Hz, 1H), 3.71 (ddd,  $J = 6.4, 5.7, 4.3$  Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.66 (dd,  $J = 6.2, 5.7$  Hz, 2H), 1.16 – 1.00 ppm (m, 21H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 202.0, 137.2, 128.5$  (2C), 128.1, 127.9 (2C), 103.8, 83.8, 83.7, 81.0, 73.2, 58.0, 21.6, 18.6 (6C), 11.2 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2942, 2865, 1734, 1462, 1366, 1106, 1027, 995, 919, 882, 736, 697, 661$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 345 (5), 239 (3), 173 (5), 141 (5), 117 (4), 91 (100), 75 (7); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 411.2324; gef.: 411.2326.

### Ester (195)

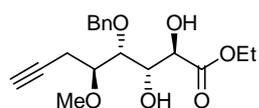


Bei  $-78$  °C wird zu einer Lösung des Aldehyds **194** (477 mg, 1.23 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.7 mL) eine Lösung des TMS-Ketenacetals **83**<sup>[69]</sup> (713 mg, 2.46 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) gegeben und das Gemisch 10 min gerührt, bevor  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (412 mg, 1.60 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird im Anschluss in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) und MeOH (1.2 mL) aufgenommen und mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (431 mg, 1.23 mmol) versetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird separiert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Diastereomenverhältnis ( $\geq 20:1$ , Hauptdiastereomere) wird mittels HPLC bestimmt (125 mm YMC Pro C18, 5  $\mu\text{m}$ , 120 A, 2.1 mm i. D., Methanol: $\text{H}_2\text{O} = 90:10$ , 0.2 mL/min, 308 K, 6.1 MPa, DAD, 210 nm); 1. Diastereomer:  $t_R = 25.51$  min, 2. Diastereomer:  $t_R = 27.22$  min). Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 20:1) gereinigt. Der Ester **195** (500 mg, 67%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -1.4$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.34 - 7.27$  (m, 5H), 4.78 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.16 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.03 (ddd,  $J = 8.7, 6.3, 2.0$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 6.3, 2.0$  Hz, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 17.4, 4.3$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 17.4, 5.8$  Hz, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.09 – 1.05 (m, 21H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 ppm (s, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.0, 138.1, 128.4$  (2C), 127.7, 127.5 (2C), 105.2, 82.3, 80.4, 77.5, 74.4, 73.8, 71.8, 60.9, 58.1, 25.8 (3C), 21.4, 18.6 (6C), 18.3, 14.1, 11.3 (3C), -4.9, -5.2 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2940, 2864, 1751, 1463, 1389, 1251, 1108, 1027, 882, 836, 778, 732, 696, 675\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 563 (19), 549 (14), 309 (11), 218 (22), 157 (13), 115 (17), 91 (100), 73 (26); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 629.3661; gef.: 629.3664.

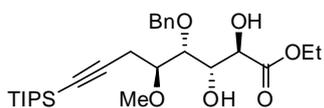
### Diol (196)



TASF (227 mg, 824  $\mu\text{mol}$ ) wird in wässrigem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12 mL) vorgelegt und mit einer Lösung des Esters **195** (100 mg, 165  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht auf 40 °C erwärmt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck zusammen mit Kieselgel eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 10:1) liefert das Diol **196** (24 mg, 44%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -4.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38 - 7.29$  (m, 5H), 4.80 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 3H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J = 7.1, 2.3$  Hz, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.99 (*br. d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.90 (*br. d*,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.69 (ddd,  $J = 17.4, 4.8, 2.8$  Hz, 1H), 2.56 (ddd,  $J = 17.4, 4.8, 2.7$  Hz, 1H), 2.05 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 1.30 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.4, 137.7, 128.5$  (2C), 128.0 (3C), 80.5, 79.0, 77.6, 74.4, 72.2, 71.8, 70.7, 61.9, 58.0, 19.8, 14.1 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3272, 2939, 2906, 1715, 1497, 1453, 1371, 1289, 1268, 1200, 1123, 1099, 1019, 917, 832, 729, 694\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 336 [ $M^+$ ] (1), 253 (4), 203 (1), 133 (7), 104 (9), 91 (100), 83 (13); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 359.1466, gef.: 359.1465.

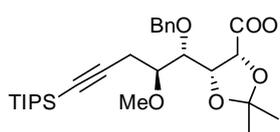
### Diol (197)



TASF (340 mg, 1.24 mmol) wird in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12 mL) und 6 Tropfen  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen und bei Raumtemperatur mit einer Lösung des Esters **195** (150 mg, 247  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 mL) versetzt und das Gemisch für 5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend durch Kieselgel filtriert, das mit EtOAc gespült wird. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 2:1) gereinigt. Das Diol **197** wird als ein farbloses Öl (99 mg, 81%) zusammen mit dem terminalen Alkin **196** (14.5 mg, 17%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -13.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37 - 7.28$  (m, 5H), 4.81 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 3H), 4.01 (ddd,  $J = 7.6, 6.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 6.8, 2.3$  Hz, 1H), 3.65 – 3.61 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.86 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 17.4, 5.1$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 17.4, 4.8$  Hz, 1H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.10 – 1.03 (m, 21H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.5, 137.8, 128.5$  (2C), 127.9, 127.8 (2C), 104.5, 79.4, 77.9, 77.2, 74.3, 72.3, 71.9, 61.8, 57.9, 21.3, 18.6 (6C), 14.2, 11.3 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3478, 2941, 2865, 1733, 1463, 1372, 1240, 1102, 1046, 918, 882, 734, 698$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 449 (11), 245 (8), 217 (10), 157 (4), 145 (8), 131 (6), 103 (7), 91 (100), 75 (8), 59 (4); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 515.2797; gef.: 515.2799.

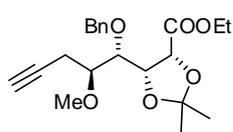
### Acetal (198)



Das Diol **197** (370 mg, 751  $\mu\text{mol}$ ) wird bei 0 °C in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) mit Dimethoxypropan (530  $\mu\text{L}$ , 7.51 mmol) und Camphersulfonsäure (17 mg, 75  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur

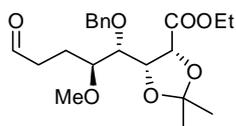
gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt und liefert Acetal **198** (333 mg, 83%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -11.7$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38 - 7.29$  (m, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 4.76 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J = 6.8, 5.3$  Hz, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 2H), 3.92 (dd,  $J = 6.1, 5.3$  Hz, 1H), 3.54 – 3.50 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.83 (dd,  $J = 17.7, 4.3$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 17.4, 5.8$  Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.10 – 1.04 ppm (m, 21H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 128.2$  (2C), 127.5 (2C), 127.3, 80.5, 79.3, 77.4, 75.9, 73.5, 60.9, 57.8, 26.6, 25.7, 21.5, 18.6 (6C), 14.0, 11.3 (3C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2941, 2865, 1749, 1463, 1380, 1368, 1247, 1220, 1184, 1103, 1057, 882, 734, 697, 660$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 489 (28), 293 (6), 235 (9), 173 (15), 145 (11), 117 (7), 91 (100); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 555.3117; gef.: 555.3112.

**Alkin (199)**

Zu TIPS-Acetylid **198** (236 mg, 443  $\mu\text{mol}$ ) in THF (38.4 mL) wird  $\text{NH}_4\text{F}$  (41.0 mg, 1.11 mmol) gegeben, das Gemisch tropfenweise mit TBAF-Lösung (1.11 mL, 1.11 mmol, 1 M in THF) versetzt und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 2:1) gereinigt und liefert das terminale Alkin **199** (148 mg, 89%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -7.2$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38 - 7.23$  (m, 5H), 4.74 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J = 6.8, 5.3$  Hz, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 2H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.73 (ddd,  $J = 17.4, 4.1, 2.6$  Hz, 1H), 2.50 (ddd,  $J = 17.4, 5.3, 2.8$  Hz, 1H), 2.01 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.21 ppm (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.8, 138.5, 128.2$  (2C), 127.5 (2C), 127.3, 110.3, 81.1, 80.0, 79.4, 76.9, 76.0, 73.5, 70.1, 61.0, 57.7, 26.6, 25.6, 19.8, 14.0 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3284, 2984, 2936, 1742, 1455, 1380, 1369, 1249, 1219, 1187, 1099, 1054, 885, 736, 697$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 376 [ $M^+$ ] (<1), 361 (3), 293 (9), 235 (9), 173 (20), 155 (6), 91 (100), 83 (17); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 399.1775; gef.: 399.1778.

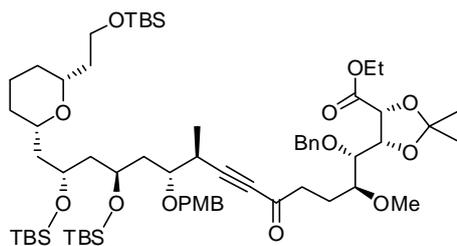
**Aldehyd (200)**

$[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$  (8.60 mg, 19.8  $\mu\text{mol}$ ) wird in entgastem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) mit ARPYPHOS **183** (22.5 mg, 39.6  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und die Lösung 6 h auf 60  $^\circ\text{C}$  erhitzt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit einer Lösung des Alkins **199** (149 mg, 396  $\mu\text{mol}$ ) in entgastem Aceton (1.6 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (36.0  $\mu\text{L}$ , 1.98 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht auf 50  $^\circ\text{C}$  erhitzt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Man erhält Aldehyd **200** (112 mg, 72%, 82% brsm) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -20.5$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.30$  (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 4.86 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.29 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.08 (*br. t.*,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.92 – 3.76 (m, 2H), 3.14 (dd,  $J = 10.4, 5.3$  Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.10 – 1.86 (m, 4H), 1.67 (s, 3H),

1.28 (s, 3H), 0.88 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.6, 170.0, 139.3, 128.4$  (2C),  $128.1$  (2C),  $127.6, 110.5, 81.3, 80.7, 76.6, 76.5, 73.6, 60.6, 56.9, 39.3, 27.0, 25.9, 22.3, 13.9$  ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2984, 2937, 1724, 1455, 1371, 1240, 1189, 1081, 1045, 871, 736, 698$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 394 [ $M^+$ ] (<1), 293 (10), 221 (5), 173 (8), 155 (4), 101 (33), 91 (100), 69 (14). Eine HRMS-Messung war nicht möglich.

### Alkinon (201)



Eine Lösung des Alkins **130** (192 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) in THF (3.5 mL) wird auf  $-78$   $^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam mit  $n\text{BuLi}$  (0.15 mL, 0.24 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung wird auf  $-50$   $^{\circ}\text{C}$  erwärmt, 10 min gerührt und im Anschluss wieder auf  $-78$   $^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Eine Lösung des

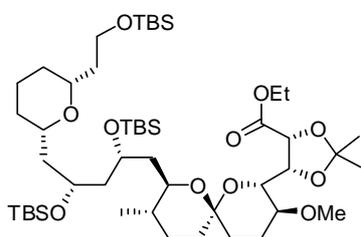
Aldehyds **200** (81 mg, 0.21 mmol) in THF (1 mL) wird hinzugegeben. Nach 15 min wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt und liefert ein Gemisch der diastereomeren Alkohole (90 mg, 37%) als ein farbloses Öl, das direkt im folgenden Schritt eingesetzt wird.

Zu einer Lösung der Alkohole (80 mg, 68  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) werden bei  $0$   $^{\circ}\text{C}$  in einer Portion DESS-MARTIN Periodinan (44 mg, 0.10 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (29 mg, 0.34 mmol) als Puffer gegeben und das Gemisch für 2 h bei dieser Temperatur und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe eines 1:1 (v/v) Gemisches aus gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1 mL) und gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (1 mL) beendet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) verdünnt. Die Lösung wird bis zur kompletten Phasentrennung stark gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt und liefert das Alkinon **201** (48 mg, 60%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -4.7$  ( $c = 0.92$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37 - 7.21$  (m, 7H),  $6.88 - 6.84$  (m, 2H),  $4.75$  (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H),  $4.67$  (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H),  $4.57$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  $4.49 - 4.41$  (m, 3H),  $4.10 - 3.95$  (m, 2H),  $3.94 - 3.81$  (m, 3H),  $3.80$  (s, 3H),  $3.68$  (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H),  $3.64 - 3.58$  (m, 1H),  $3.41 - 3.30$  (m, 3H),  $3.27$  (s, 3H),  $3.00 - 2.93$  (m, 1H),  $2.63 - 2.57$  (m, 2H),  $2.11 - 2.03$  (m, 1H),  $1.95 - 1.86$  (m, 1H),  $1.82 - 1.35$  (m, 13H),  $1.60$  (s, 3H),  $1.40$  (s, 3H),

1.20 – 1.16 (m, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 6H), 0.01 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 187.5, 170.6, 159.1, 138.6, 130.6, 129.1$  (2C), 128.2 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 113.7 (2C), 110.4, 94.9, 82.1, 80.6, 79.7, 77.6, 76.2, 76.0, 74.4, 73.7, 73.1, 71.0, 67.8, 66.5, 61.0, 60.1, 57.5, 55.3, 47.4, 44.9, 40.9, 39.9, 39.4, 32.2, 31.7, 29.5, 26.7, 26.9 (9C), 25.7, 23.8 (2C), 18.3, 18.0 (2C), 14.5, 14.0, -3.6, -4.0 (2C), -4.3, -5.3 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2930, 2856, 1744, 1675, 1514, 1462, 1380, 1248, 1080, 833, 773, 754, 698$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{64}\text{H}_{108}\text{O}_{13}\text{Si}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1191.6998; gef.: 1191.6990.

### 6,6-Spiroketal (135)

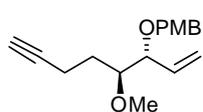


Zu einer Lösung des Alkinons **201** (23.0 mg, 19.7  $\mu\text{mol}$ ) in EtOAc (1 mL) wird  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (6 mg, 29 Gew.-%, 20 Gew.-% Pd auf Kohlenstoff) gegeben, und die Suspension unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird durch eine Schicht Celite<sup>®</sup>

filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt, und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Das Spiroketal **135** (13.2 mg, 71%) wird als farbloses Öl isoliert. Die analytischen Daten stehen mit denen von **135** (vgl. Seite 131) im Einklang.

## 7.7 Zweite Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester (23)

### 1-Methoxy-4-(((3R,4S)-4-methoxyoct-1-en-7-yn-3-yloxy)methyl)benzol (217)



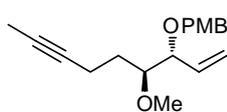
Eine Lösung aus TMS-Alkin **96** (3.06 g, 8.83 mmol) in MeOH (60 mL) wird bei Raumtemperatur mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.88 g, 35.3 mmol) versetzt, die Suspension 1 h gerührt und im Anschluss mit  $\text{H}_2\text{O}$  und EtOAc verdünnt. Die wässrige

Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan:EtOAc = 75:1  $\rightarrow$  50:1) und liefert das Alkin **217** (2.15g, 89%) als ein hellgelbes Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -39.1$  ( $c = 1.00, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29 - 7.22$  (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 5.83 (ddd,  $J = 17.3, 10.3, 7.4$  Hz, 1H), 5.34 (ddd,  $J = 10.4, 1.7, 0.8$  Hz, 1H), 5.28 (ddd,  $J = 17.4, 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (ddd,  $J = 6.4, 6.0, 4.1$  Hz, 1H), 2.28 (td,  $J = 7.2,$

2.6 Hz, 2H), 1.93 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.77 – 1.68 ppm (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.3, 135.8, 130.8, 129.4$  (2C), 119.0, 113.9 (2C), 84.5, 82.1, 81.5, 70.2, 68.5, 58.9, 55.4, 29.7, 14.8 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3295, 2934, 2866, 2835, 1612, 1586, 1512, 1464, 1442, 1301, 1245, 1172, 1107, 1068, 1033, 995, 928, 820$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 274 [ $M^+$ ] (<1), 121 (100), 97 (23), 45 (12). HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 297.146117; gef.: 297.146025.

### 1-Methoxy-4-(((3R,4S)-4-methoxynon-1-en-7-yn-3-yloxy)methyl)benzol (**218**)

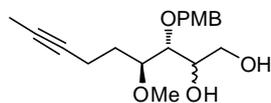


Das terminale Alkin **217** (1.93 g, 7.03 mmol) wird in THF (70 mL) gelöst, die Lösung auf  $-78$  °C gekühlt und tropfenweise mit  $n\text{BuLi}$  (5.30 mL, 8.44 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Reaktionslösung wird 15 min bei

$-78$  °C gerührt, bevor diese für 5 min auf  $0$  °C erwärmt und im Anschluss für weitere 10 min auf  $-78$  °C gekühlt wird. Nach der tropfenweisen Zugabe von MeOTf (1.03 mL, 9.15 mmol) wird das Reaktionsgemisch für 30 min gerührt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Es wird mit MTBE verdünnt und die Emulsion auf Raumtemperatur erwärmt, bevor die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt und liefert das methylierte Alkin **218** (1.82 g, 80%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -23.9$  ( $c = 1.00, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.34 - 7.30$  (m, 2H), 6.95 – 6.92 (m, 2H), 5.94 – 5.84 (m, 1H), 5.39 – 5.36 (m, 2H), 4.59 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 2H), 1.82 (*br.s.*, 3H), 1.72 – 1.65 ppm (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 159.7, 136.5, 131.4, 129.7$  (2C), 118.9, 114.1 (2C), 82.7, 82.4, 79.3, 76.0, 70.7, 59.0, 55.8, 30.7, 15.4, 3.7 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2920, 2861, 2835, 1612, 1512, 1301, 1246, 1172, 1106, 1068, 1033, 928, 821, 756$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 121 (100), 111 (24), 91 (6), 53 (20); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 311.1619; gef.: 311.1618.

### Diol (**219**)

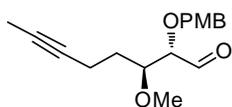


Zu einer Lösung des Liganden  $(\text{DHQ})_2\text{PYR}$  (203 mg, 230  $\mu\text{mol}$ ) in  $t\text{BuOH}$  (50 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (59 mL) werden nacheinander  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.87 g, 28.0 mmol),  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (9.22 g, 28.0 mmol) und  $\text{OsO}_4$  (1.2 mL,

93  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Gew.-% in  $t\text{BuOH}$ ) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 20 min bei

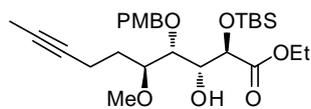
Raumtemperatur gerührt und dann auf 0 °C gekühlt, wobei ein orangefarbener Niederschlag entsteht. Anschließend wird eine Lösung des Alkens **218** (2.69 g, 9.33 mmol) in *t*BuOH (15 mL) zugegeben, und die heterogene Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> beendet und das Gemisch für 30 min gerührt. Das Gemisch wird mit gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 2:1 → 1:1) des Rohprodukts liefert unreaktiertes Alken **218** (860 mg) sowie das gewünschte Diol **219** (1.33 g, 44%, 77% brsm) als ein hellgelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis von ≥ 9:1 (<sup>1</sup>H NMR). Das Diol wird direkt in der folgenden Stufe eingesetzt.

**(2*S*,3*S*)-3-Methoxy-2-(4-methoxybenzyloxy)oct-6-ynal (**220**)**



Pb(OAc)<sub>4</sub> (2.26 g, 4.58 mmol) wird in einer Portion zu einer Lösung des Diols **219** (1.23 g, 3.82 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird für 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch (vorsichtige!) Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet und das Gemisch mit EtOAc verdünnt. Das zweiphasige System wird durch Celite<sup>®</sup> filtriert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1 → 4:1) gereinigt und liefert den Aldehyd **220** (976 mg, 88%) als ein farbloses Öl.

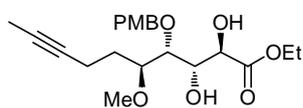
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 9.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 6.77 – 6.73 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 11.4, 1H), 3.67 – 3.62 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.52 ppm (t, *J* = 2.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 202.1, 160.0, 129.9, 129.8 (2C), 114.1 (2C), 84.5, 81.0, 78.7, 76.2, 72.6, 58.3, 54.8, 30.8, 15.2, 3.3 ppm. Eine massenspektrometrische Analyse war nicht möglich. Das erhaltene Produkt **220** zeigt sich instabil bei Lagerung und wird direkt im nächsten Schritt verwendet.

**Ester (221)**

Zu einer Lösung des Aldehyds **220** (946 mg, 3.32 mmol) in Toluol (26 mL) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , werden nacheinander eine Lösung von Silylketenacetal **83**<sup>[69]</sup> (1.82 g, 6.64 mmol) in Toluol (14 mL) und

frisch hergestelltes  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (895 mg, 3.48 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 10 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor das Kühlbad entfernt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 20:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  5:1) des Rohprodukts liefert **221** (1.18 g, 70%) als ein farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von  $\geq 10:1$  ( $^1\text{H NMR}$ ).

$[\alpha]_D^{20} = +10.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.30 - 7.27$  (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 4.70 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 2H), 3.90 (dt,  $J = 6.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (dd,  $J = 3.8, 2.0$  Hz, 1H), 3.52 (qi,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.78 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.2, 159.3, 130.3, 129.3$  (2C), 113.8 (2C), 81.4, 78.5, 76.6, 73.9, 73.1, 72.5, 60.9, 58.7, 55.3, 29.9, 25.7 (3C), 18.2, 15.0, 14.2, 3.5, -4.9, -5.2 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3496, 2930, 2857, 1747, 1613, 1514, 1463, 1248, 1173, 1103, 1033, 938, 836, 778\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 451 (2), 281 (2), 218 (5), 121 (100), 111 (10), 75 (4), 73 (4); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 531.2746; gef.: 531.2749.

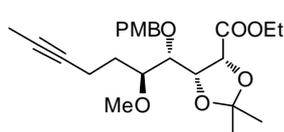
**Diol (222)**

Zu einer Lösung von **221** (1.12 g, 2.20 mmol) in THF (22 mL) wird bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine TBAF-Lösung (3.3 mL, 3.3 mmol, 1.0 M in THF) zugetropft und das Gemisch für 30 min gerührt. Die Reaktionslösung

wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und das Gemisch mit EtOAc verdünnt. Nach Abtrennung der wässrigen Phase und dreimaliger Extraktion mit EtOAc werden die vereinigten organischen Phasen, mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 2:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  0:1) des Rückstands ergibt das Diol **222** (760 mg, 88%) als ein farbloses Öl.

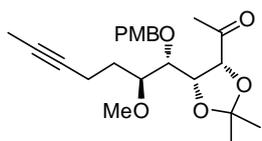
$[\alpha]_D^{20} = -9.4$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32 - 7.28$  (m, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 4.69 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.30 -4.21 (m, 3H), 3.89 (dt,  $J = 6.2, 2.8$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (dd,  $J = 4.6, 2.8$  Hz, 1H), 3.60 (dt,  $J = 6.9, 4.9$  Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.31 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.98 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.78 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.30 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.4, 159.5, 129.9, 129.8$  (2C), 113.9 (2C), 80.8, 78.4, 77.8, 76.2, 73.4, 72.4, 72.3, 61.7, 59.0, 55.3, 30.2, 15.0, 14.2, 3.4 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3476, 2938, 2836, 1733, 1612, 1514, 1466, 1369, 1301, 1246, 1175, 1095, 1031, 822, 736$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 394 [ $M^+$ ] (<1), 273 (<1), 137 (8), 122 (12), 121 (100), 111 (24), 79 (4), 77 (4); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 417.1882; gef.: 417.1883.

### Acetal (**223**)



Diol **222** (681 mg, 1.72 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17.2 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt, mit 2,2-Dimethoxypropan (2.10 mL, 17.3 mmol) und Camphersulfonsäure (40 mg, 0.17 mmol) versetzt, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 14 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 4:1) gereinigt und liefert das Acetonid **223** (650 mg, 87%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -18.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32 - 7.28$  (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.67 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.39 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 2H), 3.89 (dd,  $J = 6.3, 5.0$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.77 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.22 ppm (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.0, 159.0, 130.9, 129.3$  (2C), 113.6 (2C), 110.4, 80.4, 79.8, 79.0, 76.3, 76.1, 75.7, 72.8, 60.9, 57.7, 55.2, 29.8, 26.6, 25.7, 14.5, 14.0, 3.4 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2983, 2937, 2836, 1743, 1613, 1514, 1463, 1380, 1370, 1246, 1185, 1100, 1077, 1034, 873, 820, 735, 702$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 434 [ $M^+$ ] (<1), 376 (<1), 173 (4), 135 (3), 121 (100), 111 (30), 83 (3), 77 (6); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 457.2200; gef.: 457.2197.

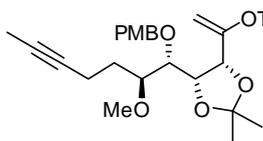
**Keton (224)**

Methylphenylsulfon (141 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) wird in THF (3 mL) gelöst, die Lösung auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und mit *n*BuLi (470  $\mu\text{L}$ , 750  $\mu\text{mol}$ , 1.6 M in Hexan) versetzt und für 10 min gerührt. Eine Lösung des Esters **223**

(0.13 g, 0.30 mmol) in THF (2 x 1.5 mL) wird zugetropft und 15 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und 10 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mit MTBE verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Durch säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 10:1) des Rohprodukts lässt sich der Überschuss Methylphenylsulfon nicht vollständig von den Produktfraktionen abtrennen, so dass das Gemisch direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

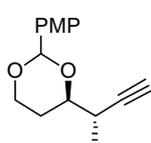
Das  $\beta$ -Ketosulfon (mit Anteilen Methylphenylsulfon verunreinigt) wird in einem J. YOUNG SCHLENK-Kolben in Toluol (3 mL) gelöst, mit *n*Bu<sub>3</sub>SnH (323  $\mu\text{L}$ , 1.20 mmol) und AIBN (59 mg, 0.36 mmol) versetzt, und das Gemisch anschließend für 3 h auf  $110\text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt, was das gewünschte Methylketon **224** (96 mg, 79% über zwei Stufen) als farbloses Öl liefert.

$[\alpha]_D^{20} = +13.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.26 - 7.21$  (m, 2H), 6.85 – 6.82 (m, 2H), 4.72 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (*br. t*,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 3.50 (dt,  $J = 9.2, 3.0$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.78 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.36 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 210.5, 158.9, 130.5, 128.9$  (2C), 113.5 (2C), 110.0, 82.1, 81.0, 80.5, 79.0, 75.6, 75.4, 71.9, 58.2, 55.2, 30.3, 28.6, 26.5, 24.7, 15.3, 3.5 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2920, 1709, 1613, 1514, 1458, 1380, 1353, 1302, 1247, 1211, 1088, 1071, 1032, 869, 823\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 404 [ $M^+$ ] (<1), 346 (<1), 137 (3), 135 (4), 121 (100), 111 (30), 77 (6), 53 (10), 43 (17); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 427.2094; gef.: 427.2091.

**Enoltriflat (215)**

Zu einer Lösung des Methylketons **224** (20 mg, 49  $\mu\text{mol}$ ) in THF (1.2 mL) wird frisch sublimiertes *p*-*t*BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NTf<sub>2</sub> **138**<sup>[102]</sup> (45.0 mg, 109  $\mu\text{mol}$ ) bei Raumtemperatur gegeben. Die Lösung wird auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit LiHMDS (89  $\mu\text{L}$ , 89  $\mu\text{mol}$ , 1 M in THF) versetzt und 20 min gerührt. Die Reaktionslösung wird für 10 min auf Raumtemperatur erwärmt, anschließend auf -78 °C gekühlt, mit 10%iger wässriger NaOH-Lösung versetzt und mit Hexan verdünnt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rückstands mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 10:1 → 4:1) liefert Enoltriflat **215** (15 mg, 57%) als ein hellgelbes Öl.

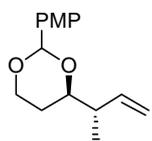
$[\alpha]_D^{20} = -16.9$  ( $c = 0.70$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 7.38 - 7.34$  (m, 2H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 5.06 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.81 (*br. s*, 2H), 4.41 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.24 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 6.9, 4.7$  Hz, 1H), 3.35 – 3.27 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.54 (t,  $J = 2.7$  Hz, 3H), 1.17 ppm (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 159.7, 153.2, 131.2, 129.9$  (2C), 119.3 (q,  $J_{C-F} = 320$  Hz), 113.9 (2C), 109.9, 106.5, 81.5, 80.0, 79.5, 77.0, 76.8, 75.8, 73.9, 57.2, 54.7, 29.9, 26.4, 24.8, 15.0, 3.3 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2987, 2938, 2840, 1613, 1514, 1421, 1384, 1248, 1208, 1139, 1100, 1074, 1035, 936, 874, 812, 698$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 536 [ $M^+$ ] (2), 478 (3), 403 (4), 345 (2), 313 (4), 273 (3), 246 (3), 155 (4), 135 (3), 121 (100), 111 (37); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>O<sub>8</sub>SF<sub>3</sub>Na [ $M^+ + Na$ ]: 559.1587; gef.: 559.1584.

**PMP-Acetal (226)**

Das Triisopropylsilyl-geschütztes Alkin **117** (2.08 g, 5.16 mmol) wird in THF (26 mL) gelöst und bei 0 °C mit TBAF (7.7 mL, 7.7 mmol, 1 M in THF) versetzt und die Lösung anschließend 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und das Gemisch mit Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 10:1 → 7:1) gereinigt und liefert das terminale Alkin **226** (1.08g, 85%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -9.5$  ( $c = 1.12$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.47 - 7.42$  (m, 2H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.29 (ddd,  $J = 11.4, 5.0, 1.2$  Hz, 1H), 3.89 (dt,  $J = 11.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.89 (ddd,  $J = 11.4, 5.0, 2.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.82–2.73 (m, 1H), 2.13 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 2.99 (dq,  $J = 12.5, 5.0$  Hz, 1H), 1.58 (dq,  $J = 13.1, 2.4$  Hz, 1H). 1.28 ppm (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.9, 131.3, 127.4$  (2C), 113.6 (2C), 110.1, 85.3, 78.6, 70.0, 66.8, 55.3, 31.0, 27.0, 15.6 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3287, 2963, 2839, 1614, 1588, 1516, 1462, 1429, 1393, 1361, 1302, 1243, 1164, 1131, 1096, 1031, 978, 906, 826, 777$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 246 [ $M^+$ ] (45), 201 (16), 193 (69), 135 (100), 108 (22), 77 (51); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 269.1147; gef.: 269.1148.

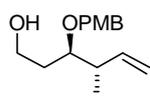
### Olefin (**227**)<sup>[180]</sup>



Chinolin (780  $\mu\text{L}$ , 6.65 mmol) und LINDLAR-Katalysator (504 mg, 50 Gew.-%, 5 Gew.-% Pd auf  $\text{CaCO}_3$ , versetzt mit Pb) werden zu einer Lösung von Alkin **226** (1.09 g, 4.43 mmol) in EtOAc (15 mL) und 1-Hexen (15 mL) gegeben. Die

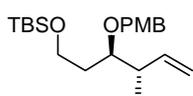
Suspension wird unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird durch eine Schicht Celite<sup>®</sup> filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 10:1) des Rückstands liefert Alken **227** (1.10 g, quant.) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -11.8$  ( $c = 0.85$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.43 - 7.40$  (m, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 5.91 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 7.4$ , 1H), 5.45 (s, 1H), 5.08 (ddd,  $J = 17.2, 1.8, 1.3$  Hz, 1H), 5.06 (ddd,  $J = 10.4, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 4.26 (ddd,  $J = 11.4, 5.1, 1.3$  Hz, 1H), 3.93 (ddd,  $J = 12.3, 11.4, 2.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (ddd,  $J = 11.4, 5.4, 2.4$  Hz, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.43 (ddt,  $J = 13.2, 2.4, 1.5$  Hz, 1H), 1.09 ppm (d, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.8, 140.2, 131.6$  (2C), 127.3, 114.8, 113.5 (2C), 101.0, 80.3, 67.0, 55.3, 42.4, 28.0, 15.1 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2963, 2933, 2838, 1615, 1588, 1463, 1392, 1301, 1243, 1170, 1101, 1032, 978, 908, 825, 777, 656$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 248 [ $M^+$ ] (33), 193 (100), 135 (53), 121 (16), 109 (12), 95 (17), 77 (11), 55 (10); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 271.1304; gef.: 271.1305. Die analytischen Daten stehen mit den Literaturwerten im Einklang.<sup>[180]</sup>

**(3R,4S)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methylhex-5-en-1-ol (228)**<sup>[181]</sup>

Eine Lösung des PMP-Acetal **227** (300 mg, 1.20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) wird auf  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt, tropfenweise mit Dibal-H (3.6 mL, 3.6 mmol, 1 M in Hexan) versetzt und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von K-Na-Tartrat-Lösung beendet, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und für 1.5 h bis zur klaren Phasentrennung gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  2:1) gereinigt. Die gewünschte Verbindung **228** (289 mg, 96%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +29.2$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28 - 7.25$  (m, 2H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 5.78 (ddd,  $J = 17.2, 10.4, 6.8$  Hz, 1H), 5.10 – 5.04 (m, 2H), 4.59 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (*br. t*;  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.58 (ddd,  $J = 9.2, 4.6, 3.6$  Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.26 (*br. s*, 1H), 1.77 – 1.59 (m, 2H), 1.05 ppm (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.3, 140.5, 130.4, 129.5$  (2C), 114.9, 113.9 (2C), 81.5, 71.2, 61.2, 55.3, 39.6, 32.2, 13.5 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3402, 2960, 2873, 1613, 1513, 1463, 1302, 1247, 1173, 1056, 1036, 915, 821$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 250 [ $M^+$ ] (2), 121 (100), 91 (3), 77 (5); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 273.1459; gef.: 273.1461. Die analytischen Daten stehen mit den Literaturwerten im Einklang.<sup>[181]</sup>

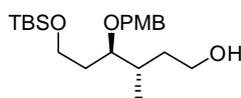
***tert*-Butyl((3R,4S)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-methylhex-5-enyloxy)dimethylsilan (229)**<sup>[181]</sup>

Alkohol **228** (877 mg, 3.50 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) gelöst und die Lösung auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Zu der Lösung werden nacheinander Imidazol (477 mg, 7.00 mmol) und TBSCl (793 mg, 5.26 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) gegeben, das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH und gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Die säulenchromatographische Trennung (Hexan:EtOAc = 10:1) des Rohprodukts liefert den entsprechenden Silylether **229** (1.23 g, 96%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +26.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28 - 7.25$  (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 5.85 – 5.76 (m, 1H), 5.07 – 5.03 (m, 1H), 5.03 – 5.01 (m, 1H), 4.51 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.52 – 3.48 (m,

1H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 1.64 (dd,  $J = 12.8, 6.2$  Hz, 2H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 ppm (2 x s, je 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.1, 140.9, 131.2, 129.3$  (2C), 114.5, 113.7 (2C), 79.1, 71.6, 60.0, 55.3, 40.4, 34.1, 25.9 (3C), 18.3, 14.6, -5.3 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2955, 2929, 2857, 1613, 1513, 1463, 1246, 1172, 1085, 1038, 911, 830, 773, 662$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 364 [ $M^+$ ] (<1), 171 (4), 137 (4), 121 (100), 101 (3), 75 (4); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 387.2327; gef.: 387.2326. Die analytischen Daten stehen mit den Literaturwerten im Einklang.<sup>[181]</sup>

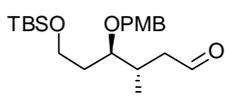
**(3S,4R)-6-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylhexanol (230)**<sup>[181]</sup>



Olefin **229** (720 mg, 1.97 mmol) wird im SCHLENK-Kühlgefäß vorgelegt und in THF (10 mL) gelöst. Die Lösung wird auf  $-40$  °C gekühlt, mit  $\text{BH}_3$ -Lösung (3.4 mL, 3.4 mmol, 1 M in THF) versetzt und 18 h gerührt. Die

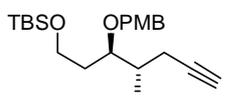
Reaktion wird durch (vorsichtige!) Zugabe von 3 M wässriger NaOH-Lösung (6.4 mL) beendet. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die Lösung mit wässriger  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung (1.15 mL, 30 Gew.-%) versetzt und 5 min bei  $-40$  °C gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt und für 1.5 h gerührt wird. Die Reaktionslösung wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  3:1) gereinigt und Alkohol **230** (591 mg, 78%) als ein farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +24.3$  ( $c = 1.00, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.27 - 7.24$  (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 4.49 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.70 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.47 (dt,  $J = 7.1, 4.7$  Hz, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.65 – 1.47 (m, 2H), 0.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 3H), das OH-Proton ist im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum nicht zu beobachten;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.1, 130.8, 129.4$  (2C), 113.8 (2C), 79.4, 71.5, 60.6, 59.9, 55.2, 35.5, 33.6, 32.6, 26.0 (3C), 18.3, 15.2, -5.3 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3355, 2954, 2929, 2857, 1613, 1513, 1247, 1060, 1036, 832, 773, 732, 663$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 382 [ $M^+$ ] (<1), 246 (4), 137 (6), 121 (100), 85 (7), 75 (4); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 405.2435; gef.: 405.2432. Die analytischen Daten stehen mit den Literaturwerten im Einklang.<sup>[181]</sup>

**(3*S*,4*R*)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-methoxybenzyloxy)-3-methylhexanal (231)**

Zu einer Lösung des Alkohols **230** (674 mg, 1.76 mmol) in nicht getrocknetem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 mL) werden bei 0 °C nacheinander NaHCO<sub>3</sub> (739 mg, 8.80 mmol) und DESS-MARTIN Periodinan (2.24 g, 5.28 mmol) gegeben und das Gemisch für 10 min gerührt, bevor das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung beendet und das Gemisch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt. Die Reaktionslösung wird 1 h bis zur eindeutigen Phasentrennung gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels säulenchromatographischer Trennung (Hexan/EtOAc = 10:1) gereinigt, und liefert Aldehyd **231** (568 mg, 85%) als ein farbloses Öl.

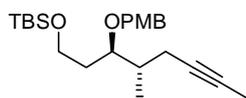
$[\alpha]_D^{20} = +12.6$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 9.69$  (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.24 (dt,  $J = 9.3, 2.5$  Hz, 2H), 6.86 (dt,  $J = 9.5, 2.5$  Hz, 2H), 4.44 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 – 3.70 (m, 2H), 3.38 (ddd,  $J = 6.8, 5.8, 4.3$  Hz, 1H), 2.45 (ddd,  $J = 15.9, 5.5, 2.2$  Hz, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.24 (ddd,  $J = 15.9, 7.1, 2.1$  Hz, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 ppm (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 202.6, 159.7, 131.5, 129.9$  (2C), 114.1 (2C), 80.2, 72.1, 60.1, 55.8, 48.2, 34.7, 32.4, 26.3 (3C), 18.7, 18.6, -5.1 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2954, 2929, 2856, 1724, 1612, 1513, 1463, 1247, 1173, 1082, 1035, 937, 832, 774, 736, 663$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 323 (2), 201 (3), 121 (100), 101 (2), 75 (4); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>SiNa [ $M^+ + Na$ ]: 403.2276; gef.: 403.2275.

***tert*-Butyl((3*R*,4*S*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-methylhept-6-ynoxy)dimethylsilan (232)**

Aldehyd **231** (503 mg, 1.32 mmol) wird in MeOH (16 mL) gelöst. Zur Lösung werden nacheinander K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (365 mg, 2.64 mmol) und OHIRA-BESTMANN-Reagenz **235**<sup>[166]</sup> (305 mg, 1.59 mmol) in MeOH (1 mL) (weitere 1 mL MeOH zum Spülen verwenden) bei Raumtemperatur gegeben. Die Reaktionslösung wird 12 h gerührt bevor die Reaktion durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O (28 mL) sowie 5%iger wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet wird. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 20:1) gereinigt. Das terminale Alkin **232** (452 mg, 91%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +4.8$  ( $c = 0.60$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29 - 7.25$  (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 4.47 (*br. s.*, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (dd,  $J = 7.3, 5.8$  Hz, 2H), 3.54 (ddd,  $J = 7.7, 6.2, 3.7$  Hz, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.97 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 2H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.1, 131.0, 129.4$  (2C), 113.7 (2C), 83.3, 78.5, 71.8, 69.3, 59.7, 55.3, 35.8, 33.8, 25.9 (3C), 22.2, 18.2, 15.2, -5.2 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2954, 2929, 2856, 1613, 1513, 1463, 1246, 1085, 1036, 830, 773$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 376 [ $M^+$ ] (<1), 319 (<1), 137 (4), 121 (100), 91 (3), 75 (8); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 399.2323; gef.: 399.2326.

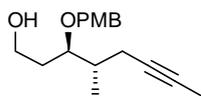
***tert*-Butyl((3*R*,4*S*)-3-(4-methoxybenzyloxy)-4-methyloct-6-ynoxy)dimethylsilan (233)**



Eine Lösung des Alkins **232** (426 mg, 1.13 mmol) in THF (11.3 mL) wird auf  $-78$  °C gekühlt und tropfenweise mit *n*BuLi (850  $\mu\text{L}$ , 1.36 mmol, 1.6 M

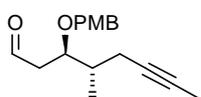
in Hexan) versetzt. Die Reaktionslösung wird 15 min bei dieser Temperatur gerührt und dann für 15 min auf  $0$  °C erwärmt, wobei sich diese hellgelb färbt. Nach erneutem Abkühlen auf  $-78$  °C wird MeOTf (161  $\mu\text{L}$ , 1.47 mmol) zugetropft, wobei sofortige Entfärbung eintritt, und das Gemisch 30 min bei  $-78$  °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet, die Lösung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur besseren Phasentrennung wird mit  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 10:1) gereinigt. Die gewünschte Verbindung **233** (415 mg, 94%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +5.5$  ( $c = 0.60$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28 - 7.24$  (m, 2H), 6.88 – 6.85 (m, 2H), 4.48 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.53 (ddd,  $J = 8.1, 5.8, 3.3$  Hz, 1H), 2.19 – 2.14 (m, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.78 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.1, 131.1, 129.4$  (2C), 113.7 (2C), 78.4, 77.8, 76.5, 71.6, 59.8, 55.3, 36.0, 33.7, 25.9 (3C), 22.6, 18.3, 15.1, 3.5, -5.3 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2954, 2928, 2856, 1613, 1513, 1463, 1246, 1172, 1083, 1037, 938, 831, 773, 662$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 390 [ $M^+$ ] (<1), 333 (1), 241 (2), 197 (1), 121 (100), 75 (6); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 413.2486; gef.: 413.2482.

**(3R,4S)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methyloct-6-yn-1-ol (234)**

Zu einer Lösung des Silylethers **233** (513 mg, 1.31 mmol) in THF (13 mL) wird bei 0 °C TBAF (1.7 mL, 1.7 mmol, 1 M in THF) zugetropft und das Gemisch 5 min gerührt, bevor das Eisbad entfernt und auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach 1 h wird weiteres TBAF (0.65 mL, 0.65 mmol, 1 M in THF) zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet und das Gemisch mit Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 4:1 → 2:1) gereinigt, und Alkohol **234** (351 mg, 97%) als ein farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +5.5$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.29 - 7.25$  (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 4.54 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.63 (ddd,  $J = 8.3, 5.8, 3.3$  Hz, 1H), 2.19 – 2.14 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 1H), 1.79 (t,  $J = 2.7$  Hz, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 0.97 ppm (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), das OH-Proton ist im <sup>1</sup>H NMR Spektrum nicht zu beobachten; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 159.3, 130.3, 129.6$  (2C), 113.8 (2C), 80.6, 77.2, 76.8, 71.3, 60.8, 55.2, 35.0, 31.4, 22.7, 14.7, 3.4 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3426, 2919, 1612, 1513, 1463, 1302, 1246, 1173, 1034, 909, 820, 729$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 276 [ $M^+$ ] (3), 261 (8), 231 (<1), 190 (4), 175 (4), 137 (11), 121 (100), 77 (5); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na [ $M^+$ +Na]: 299.1620; gef.: 299.1618.

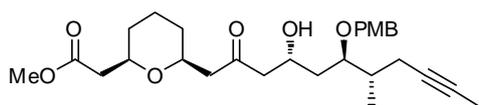
**(3R,4S)-3-(4-Methoxybenzyloxy)-4-methyloct-6-ynal (225)**

Zu einer Lösung des Alkohols **234** (331 mg, 1.20 mmol) in nicht getrocknetem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) werden bei 0 °C nacheinander NaHCO<sub>3</sub> (503 mg, 5.99 mmol) und DESS-MARTIN Periodinan (1.52 g, 3.59 mmol) gegeben und das Gemisch 5 min gerührt, bevor das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach 2.5 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe eines 1:1 (v/v) Gemisches aus gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (7.5 mL) und gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (7.5 mL) beendet und die Lösung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt. Die Emulsion wird zusätzlich mit H<sub>2</sub>O (5 mL) versetzt und bis zur kompletten Phasentrennung stark gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum

eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 20:1 → 10:1) gereinigt und liefert den Aldehyd **225** (271 mg, 82%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -5.3$  ( $c = 0.90$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 9.48$  (dd,  $J = 2.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 2H), 6.78 – 6.74 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.76 (ddd,  $J = 7.7, 5.9, 3.9$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.21 (ddd,  $J = 16.3, 7.7, 2.8$  Hz, 1H), 2.09 – 2.06 (m, 2H), 2.03 (ddd,  $J = 16.4, 3.8, 1.6$  Hz, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.54 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 0.86 ppm (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 200.0, 159.7, 130.9, 129.6$  (2C), 114.0 (2C), 77.5, 77.1, 76.7, 71.5, 54.7, 45.1, 36.3, 22.7, 15.0, 3.3 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2960, 2918, 2837, 1722, 1612, 1513, 1462, 1301, 1246, 1173, 1072, 1033, 819, 757, 704$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 274 [ $M^+$ ] (3), 201 (4), 135 (12), 121 (100), 77 (16); HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 297.1460; gef.: 297.1461.

### Hydroxyketon (**236**)



$i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1.6 mL, 9.4 mmol) und TMSOTf (1.42 mL, 7.85 mmol) werden nacheinander zu einer Lösung des Ketoesters **111** (334 mg, 1.56 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.2

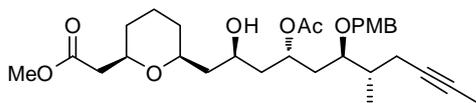
mL) bei  $-78$  °C gegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (9 mL) beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt und liefern den Enolether **120** als Gemisch mit dem entsprechenden Trialkylammonium-Salz als einen weißen kristallinen Feststoff. Der Rückstand wird mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und dreimal mit Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt und liefern den Enolether **120** (440 mg, 98%) als ein gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird.

Aldehyd **234** (254 mg, 1.20 mmol) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.5 mL) gelöst und die Lösung auf  $-78$  °C gekühlt. Es wird eine Lösung des Enolethers **120** (440 mg, 1.54 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.5 mL) zugesetzt. Im Anschluss wird innerhalb von 5 min  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (228  $\mu\text{L}$ , 1.80 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 30 min bei  $-78$  °C gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 4:1 → 2:1 → 1:1) getrennt und ergibt

Ketoester **236** (410 mg, 70%) als ein farbloses Öl mit einem Diastereomerenverhältnis von  $\geq 7:1$  ( $^1\text{H NMR}$ ).

$[\alpha]_D^{20} = -2.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (Hauptdiastereomer, 600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.29 - 7.25$  (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 4.54 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.30 (*br. s.*, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 3H), 2.47 (dd,  $J = 15.0, 8.0$  Hz, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 2H), 2.21 – 2.17 (m, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.79 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.65 – 1.47 (m, 5H), 1.26 – 1.14 (m, 2H), 0.99 ppm (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (Hauptdiastereomer, 150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 210.0, 171.6, 159.2, 130.7, 129.6$  (2C), 113.8 (2C), 78.7, 77.5, 74.5, 74.4, 72.1, 64.8, 55.3, 51.7, 50.7, 50.1, 41.4, 36.7, 35.9, 31.0, 30.7, 29.7, 23.1, 22.7, 15.0, 3.5 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3506, 2935, 2863, 1737, 1709, 1612, 1513, 1437, 1372, 1348, 1299, 1246, 1198, 1174, 1065, 1034, 820, 732$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 511.2666; gef.: 511.2666.

#### Acetat (**237**)



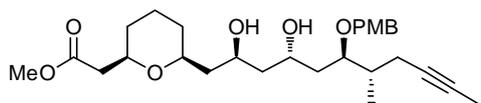
Frisch destillierter Acetaldehyd (140  $\mu\text{L}$ , 2.48 mmol) wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Hydroxyketons **236** (303 mg, 620  $\mu\text{mol}$ ) in THF (7 mL)

gegeben. Die Reaktionslösung wird auf  $-10$   $^\circ\text{C}$  gekühlt, vor Lichteinfluss geschützt, und innerhalb von 20 min tropfenweise mit einer Lösung von frisch hergestelltem  $\text{SmI}_2^{[96]}$  (930  $\mu\text{L}$ , 930  $\mu\text{mol}$ , 0.1 M in THF) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 20 min bei  $-10$   $^\circ\text{C}$  wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet, das Gemisch mit  $\text{EtOAc}$  verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{EtOAc}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rückstands mittels Säulenchromatographie (Hexan: $\text{EtOAc} = 4:1 \rightarrow 2:1 \rightarrow 1:1$ ) liefert das Acetat **237** (281 mg, 85%) mit einem Diastereomerenverhältnis von  $\geq 19:1$  ( $^1\text{H NMR}$ ) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +15.4$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.28 - 7.25$  (m, 2H), 6.87 – 6.84 (m, 2H), 5.26 (tt,  $J = 9.3, 3.4$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.80 – 3.57 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (ddd,  $J = 9.5, 4.7, 2.5$  Hz, 1H), 3.12 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 2.41 – 2.39 (m, 2H), 2.12 – 2.08 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.77 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.71 – 1.47 (m, 9H), 1.27 – 1.16 (m, 2H), 0.94 ppm (d,

$J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 172.3, 172.2, 159.7, 131.5, 130.1$  (2C), 114.2 (2C), 78.3, 78.0, 77.0, 75.6, 75.0, 71.9, 69.8, 64.9, 55.8, 52.0, 44.1, 43.3, 42.0, 36.3, 35.8, 31.9, 31.6, 24.0, 23.1, 21.5, 14.7, 3.7 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3516, 2935, 2861, 1733, 1612, 1513, 1437, 1373, 1244, 1198, 1070, 1034, 940, 820$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 555.2930; gef.: 555.2928.

### Diol (238)

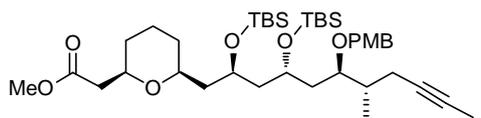


Zu einer Lösung des Acetats **237** (263 mg, 490  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (6.3 mL) wird bei Raumtemperatur  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (157 mg, 1.14 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 3 h

gerührt und im Anschluss mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Nach der Zugabe von EtOAc wird die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Hexan/EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  2:1  $\rightarrow$  1:1) liefert das Diol **238** (212 mg, 88%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -2.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 7.29 - 7.25$  (m, 2H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 4.53 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 2H), 3.77 (dt,  $J = 7.1, 2.6$  Hz, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.35 – 2.23 (m, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.67 – 1.44 (m, 6H), 1.58 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.20 – 1.09 (m, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.98 – 0.87 ppm (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 171.5, 159.7, 131.3, 129.9$  (2C), 114.1 (2C), 79.9, 78.1, 76.8, 75.7, 74.6, 72.1, 66.4 (2C), 54.7, 51.8, 44.1, 43.0, 41.3, 37.4, 36.1, 31.3, 31.0, 23.6, 23.1, 15.4, 3.4 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3471, 2936, 2860, 1736, 1612, 1513, 1437, 1299, 1246, 1199, 1069, 1036, 821, 734, 702$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 513.2821; gef.: 513.2822.

### Silylether (239)



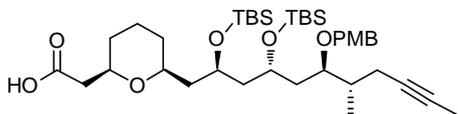
Das Diol **238** (70.0 mg, 143  $\mu\text{mol}$ ) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (940  $\mu\text{L}$ ) gelöst und die Lösung auf  $-78$   $^\circ\text{C}$  gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 2,6-Lutidin (76  $\mu\text{L}$ ,

66  $\mu\text{mol}$ ) und TBSOTf (85  $\mu\text{L}$ , 37  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf  $0$   $^\circ\text{C}$  erwärmt und für 1.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH und gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung bei  $0$   $^\circ\text{C}$  beendet und das Gemisch mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase

abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Hexan:EtOAc = 10:1) liefert den Disilylether **239** (88 mg, 86%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +20.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.30 - 7.26$  (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.50 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.64 – 3.59 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 2.45 (dd,  $J = 14.9$ , 7.1 Hz, 1H), 2.30 (dd,  $J = 14.9$ , 6.1 Hz, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.77 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.69 – 1.08 (m, 11H), 0.96 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.07 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.03 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 172.1$ , 159.4, 132.1, 129.4 (2C), 114.1 (2C), 78.7, 78.2, 76.8, 74.4, 74.2, 70.5, 68.1, 66.6, 55.7, 51.9, 48.2, 44.9, 42.0, 38.7, 36.1, 32.3, 31.8, 26.2 (6C), 24.0, 22.9, 18.5, 18.4, 15.1, 3.8, -3.3, -3.9, -4.0, -4.3 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2951$ , 2929, 2856, 1743, 1613, 1513, 1462, 1437, 1385, 1247, 1197, 1180, 1063, 1039, 1004, 833, 773, 737  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{70}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 741.4551; gef.: 741.4552.

### Carbonsäure (216)



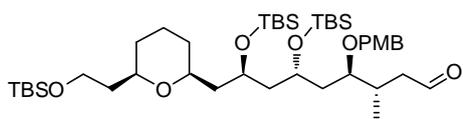
Eine Lösung des Methylresters **239** (44.0 mg, 61.2  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (1.12 mL), THF (0.56 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (0.18 mL) wird bei Raumtemperatur mit LiOH (14.0 mg, 581  $\mu\text{mol}$ )

versetzt und 18 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1.2 mL) beendet und das Gemisch mit Pufferlösung (pH = 4, 2.3 mL) verdünnt. Die wässrige Lösung wird fünfmal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc:AcOH = 4:1:0  $\rightarrow$  2:1:0.01) gereinigt und liefert nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur Carbonsäure **216** (40 mg, 93%, 99% brsm) als ein hellgelbes Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +24.4$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 7.40 - 7.36$  (m, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 4.62 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.88 (ddd,  $J = 9.4$ , 4.7, 2.1, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 3.59 (t,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.42 (dd,  $J = 15.0$ , 7.5 Hz, 1H), 2.30 – 2.17 (m, 4H), 2.01 – 1.82 (m, 4H), 1.67 – 1.46 (m, 3H), 1.65 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.36 – 1.19 (m, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.11 – 0.95 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.15 ppm (s, 3H),

das Proton der Carbonsäure ist im  $^1\text{H}$  NMR Spektrum nicht zu beobachten;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 175.6, 159.6, 132.0, 129.4$  (2C),  $114.1$  (2C),  $78.6, 78.3, 76.3, 74.1, 73.9, 70.2, 68.2, 66.7, 54.7, 48.2, 45.0, 41.8, 38.5, 35.7, 32.0, 31.2, 26.2$  (6C),  $23.6, 23.1, 18.3, 14.9, 3.5, -3.4, -3.9, -4.0, -4.3$  ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2951, 2929, 2856, 1712, 1613, 1514, 1462, 1386, 1301, 1247, 1062, 1040, 1004, 938, 833, 806, 772, 738, 664$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 727.4402; gef.: 727.4396.

### Aldehyd (**240**)<sup>[167]</sup>



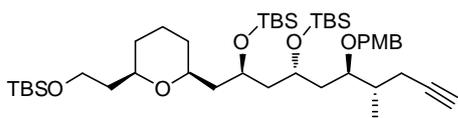
Vorschrift für die Synthese des Ruthenium-Komplexes:

$[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$  (1 Äquivalent) und ARPYPHOS **183** (Ligand = L) (2 Äquivalente) werden in einem J. YOUNG

SCHLENK-Kolben vorgelegt und in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL/24  $\mu\text{mol}$   $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ ) gelöst. Die hellgelbe Suspension wird für 6 h auf  $60^\circ\text{C}$  erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die klare hellgelbe Lösung im Vakuum eingengt. Der hellgelbe Feststoff  $[\text{RuL}_2(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$  wird in der folgenden Hydratisierungsreaktion eingesetzt.

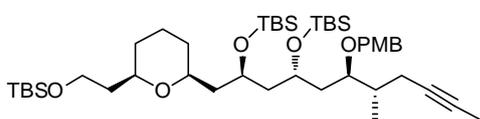
Das Alkin **130** (563 mg, 724  $\mu\text{mol}$ ) wird in entgasten Aceton (2.8 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (65  $\mu\text{L}$ ) gelöst. Die Lösung wird mit  $[\text{RuL}_2(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$  (55 mg, 36  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und über Nacht auf  $60^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung (Hexan:EtOAc = 50:1  $\rightarrow$  10:1) des Rohprodukts liefert den Aldehyd **240** (242 mg, 42%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +16.6$  ( $c = 1.00, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 9.45$  (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H),  $7.37 - 7.34$  (m, 2H),  $6.90 - 6.87$  (m, 2H),  $4.54$  (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H),  $4.45$  (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H),  $4.25 - 4.18$  (m, 1H),  $4.09 - 4.02$  (m, 1H),  $3.79$  (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H),  $3.61 - 3.50$  (m, 2H),  $3.48 - 3.42$  (m, 1H),  $3.34$  (s, 3H),  $2.50 - 2.40$  (m, 1H),  $2.20$  (ddd,  $J = 17.2, 5.6, 1.5$  Hz, 1H),  $1.97 - 1.83$  (m, 6H),  $1.67 - 1.55$  (m, 3H),  $1.50$  (ddd,  $J = 14.1, 8.8, 2.7$  Hz, 1H),  $1.28 - 1.14$  (m, 3H),  $1.21 - 1.09$  (m, 2H),  $1.04$  (s, 9H),  $1.00$  (s, 9H),  $0.99$  (s, 9H),  $0.93$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H),  $0.24$  (s, 3H),  $0.22$  (s, 3H),  $0.12$  (s, 3H),  $0.11$  (s, 3H),  $0.10$  (s, 3H),  $0.07$  ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 200.1, 159.6, 131.7, 129.1$  (2C),  $114.1$  (2C),  $79.2, 74.6, 73.7, 70.5, 68.2, 66.9, 60.3, 54.8, 48.4, 47.4, 45.4, 40.5, 39.4, 32.7, 32.0, 30.5, 26.2$  (9C),  $24.1, 18.5, 18.3, 18.2, 15.3, -3.5, -3.7, -4.0$  (2C),  $-5.1$  (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2929, 2856, 1728, 1614, 1514, 1471, 1386, 1248, 1069, 938, 832, 772, 663$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{43}\text{H}_{82}\text{O}_7\text{Si}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 817.5264; gef.: 817.5261.

**Alkin (241)**

Aldehyd **240** (170 mg, 21  $\mu\text{mol}$ ) wird in MeOH (1.5 mL) gelöst. Zur Lösung werden nacheinander  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (58 mg, 42  $\mu\text{mol}$ ) und OHIRA-BESTMANN-Reagenz **235**<sup>[166]</sup> (49 mg, 26  $\mu\text{mol}$ ) in MeOH (0.5 mL) (weitere 0.5 mL MeOH zum Spülen verwendet) gegeben. Die Reaktionslösung wird 14 h gerührt, bevor mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (4.5 mL) und 5%iger wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verdünnt wird. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 20:1) gereinigt. Das gewünschte Alkin **241** (159 mg, 96%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +14.2$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.30 - 7.25$  (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.50 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 3.60 (ddd,  $J = 8.8, 5.1, 2.6$  Hz, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 2.00 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.31 (m, 11H), 1.20 – 1.09 (m, 2H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 159.6, 132.0, 129.4$  (2C), 114.1 (2C), 84.0, 79.0, 75.0, 74.0, 70.9, 69.7, 68.2, 66.9, 60.7, 55.8, 48.3, 45.3, 40.6, 39.2, 36.0, 32.9, 26.4 (3C), 26.3 (6C), 24.4, 22.5, 18.5 (3C), 15.2, -3.2, -3.7, -3.8, -4.0, -5.0 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2951, 2929, 2856, 1614, 1514, 1471, 1462, 1248, 1080, 1004, 831, 772, 663$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{44}\text{H}_{82}\text{O}_6\text{Si}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 813.5318; gef.: 813.5311.

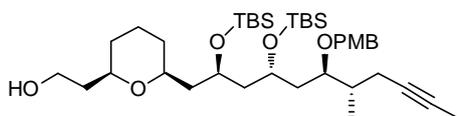
**Methylalkin (242)**

Eine Lösung des Alkins **241** (208 mg, 260  $\mu\text{mol}$ ) in THF (2 mL) wird auf  $-78$   $^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit  $n\text{BuLi}$  (195  $\mu\text{L}$ , 310  $\mu\text{mol}$ , 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Reaktionslösung wird 15 min bei dieser Temperatur gerührt und dann für 10 min auf  $0$   $^\circ\text{C}$  erwärmt, wobei sie sich hellgelb färbt. Nach erneutem Abkühlen auf  $-78$   $^\circ\text{C}$  wird MeOTf (37  $\mu\text{L}$ , 34  $\mu\text{mol}$ ) zugetropft und das Gemisch 2 h bei  $-78$   $^\circ\text{C}$  gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet, die Lösung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird

mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 50:1 → 30:1 → 20:1) gereinigt. Das gewünschte Methylalkin **242** (194 mg, 93%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +11.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.30 - 7.26$  (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 4.50 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 3.62 (ddd,  $J = 9.2, 4.9, 2.2$  Hz, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 2H), 2.13 – 2.10 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.77 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.72 – 1.31 (m, 11H), 1.20 – 1.09 (m, 2H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 ppm (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 159.6, 132.2, 129.5$  (2C), 114.1 (2C), 78.9, 78.3, 76.8, 75.0, 74.0, 70.7, 68.3, 66.9, 60.7, 55.8, 48.4, 45.3, 40.6, 39.0, 36.2, 32.8, 32.3, 26.3 (9C), 24.3, 23.0, 18.5 (3C), 15.2, 3.8, -3.2, -3.7, -3.9, -4.0, -5.0 (2C) ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2929, 2856, 1514, 1471, 1462, 1386, 1247, 1078, 1004, 831, 772, 664$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{45}\text{H}_{84}\text{O}_6\text{Si}_3\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 827.5464; gef.: 827.5468.

### Alkohol (243)



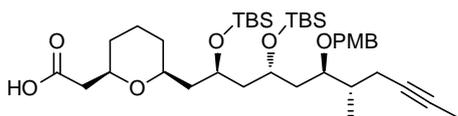
Eine Lösung des TBS-Ethers **242** in THF (3.8 mL) wird in einem HF resistenten Kunststoffgefäß (Falcon<sup>TM</sup>-Röhrchen aus PE) vorgelegt, auf -10 °C gekühlt, mit einer

Lösung aus HF•Pyridin/Pyridin/THF (1.8 mL, 1.0 g/1.5 mL/6.5 mL) versetzt und für 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionslösung mit EtOAc verdünnt, die Reaktion durch (vorsichtige!) Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1 → 5:1) gereinigt, und ergibt den primären Alkohol **243** (39 mg, 76%, 86% brsm) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +20.9$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.29$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.52 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 2.40 (*br. s.*, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.77 (*br. s.*, 3H), 1.71 – 1.11 (m, 13H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.09 (s, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 159.6, 132.2, 129.5$  (2C), 114.1 (2C), 79.0, 78.3, 78.2, 76.8,

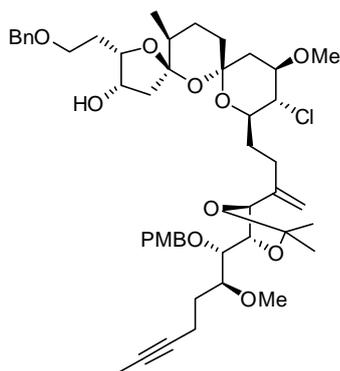
74.4, 70.9, 68.1, 66.9, 61.6, 55.8, 48.2, 44.9, 39.2, 38.9, 36.1, 32.6, 32.2, 26.3 (6C), 24.2, 23.0, 18.5 (2C), 15.0, 3.8, -3.2, -3.7, -3.9, -4.2 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 3517, 2929, 2856, 1613, 1513, 1471, 1386, 1247, 1060, 1039, 1004, 954, 833, 806, 772, 712  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{39}\text{H}_{70}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 713.4604; gef.: 713.4603.

### Carbonsäure (216)



Zu einer Lösung des Alkohols **243** (30 mg, 43  $\mu\text{mol}$ ) in nicht getrocknetem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) wird bei 0 °C in einer Portion DESS-MARTIN Periodinan (36 mg, 86  $\mu\text{mol}$ ) gegeben, das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe eines 1:1 (v/v) Gemisches aus gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung beendet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt. Die Lösung wird für 30 min bis zur kompletten Phasentrennung stark gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

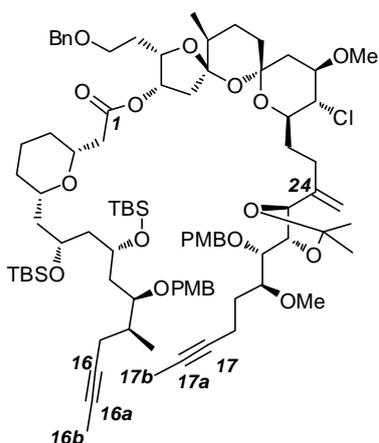
Zu einer Lösung des ungereinigten Aldehyds in  $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  (2 mL/2 mL) werden bei Raumtemperatur nacheinander 2-Methylbut-2-en (38.0  $\mu\text{L}$ , 361  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (11 mg, 95  $\mu\text{mol}$ ) gegeben und das Gemisch für 5 min gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionslösung mit  $\text{NaClO}_2$  (23.0 mg, 258  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet und mit EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc:AcOH = 4:1:0  $\rightarrow$  2:1:0  $\rightarrow$  2:1:0.01) gereinigt, und ergibt die Carbonsäure **216** (28 mg, 92% über zwei Stufen) als ein hellgelbes Öl. Die analytischen Daten stehen mit denen von **216** (vgl. Seite 213) im Einklang.

**Verbindung (244)**

Eine Lösung des Alkens **32**<sup>[39]</sup> (44 mg, 9.3  $\mu\text{mol}$ ) in THF (930  $\mu\text{L}$ ) wird mittels einer Kanüle in einen SCHLENK -Kolben mit 9-BBN (29.0 mg, 120  $\mu\text{mol}$ ) transferiert und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung des gebildeten Alkylborans **140** mit einer entgasten wässrigen 1 M NaOH-Lösung (300  $\mu\text{L}$ ) versetzt und für 1 h gerührt. Die Borat-Lösung wird mittels Kanüle in einen SCHLENK-Kolben mit einer Lösung des Enoltriflats **215**

(40 mg, 7.5  $\mu\text{mol}$ ) in THF (750  $\mu\text{L}$ ) transferiert. Es werden weitere 2 x 0.5 mL THF verwendet, um das Borat komplett zu überführen. Im Anschluss wird das Gemisch nacheinander mit AsPh<sub>3</sub> (5.7 mg, 1.9  $\mu\text{mol}$ ) und Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.2 mg, 1.90  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit 1 M wässriger NaOH-Lösung (1.3 mL) und wässriger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung (0.1 mL, 30 Gew.-%) versetzt und für 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (130 mg, 1.03 mmol) in H<sub>2</sub>O (5.3 mL) beendet und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 4:1 → 2:1) gereinigt. Die gewünschte Verbindung **244** (49 mg, 76%) wird als ein hellgelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -9.2$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 7.49 - 7.45$  (m, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 5H), 6.85 - 6.81 (m, 2H), 5.27 (*br. s.*, 1H), 5.08 (*br. s.*, 1H), 4.94 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 3H), 4.07 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (dd,  $J = 7.0, 3.2$  Hz, 1H), 3.70 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.55 (dt,  $J = 9.1, 2.9$  Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 2.51 - 2.31 (m, 4H), 2.25 - 2.00 (m, 6H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.55 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.36 - 1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.16 ppm (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 159.6, 147.6, 137.9, 131.9, 129.9$  (2C), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.3, 114.2 (2C), 114.0, 109.7, 109.0, 98.0, 84.7, 82.1, 81.3, 80.0, 79.9, 79.6, 77.5, 76.1, 74.5, 73.8, 73.4, 71.7, 67.6, 65.7, 57.7 (2C), 55.0, 48.8, 53.8, 38.7, 36.6, 32.8, 30.3, 29.6, 28.4, 27.6, 25.6, 24.5, 16.9, 15.8, 3.7 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3481, 2935, 1613, 1514, 1455, 1381, 1301, 1247, 1210, 1173, 1093, 1072, 1034, 977, 920, 824, 747, 698$  cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>48</sub>H<sub>67</sub>ClO<sub>11</sub>Na [ $M^+$ +Na]: 877.4257; gef.: 877.4264.

**Diin (214)**

Die Carbonsäure **216** (40.0 mg, 56.7  $\mu\text{mol}$ ) wird in Toluol (2 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Nacheinander werden  $\text{Et}_3\text{N}$  (66.0  $\mu\text{L}$ , 473  $\mu\text{mol}$ ) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (18.0  $\mu\text{L}$ , 113  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wird eine Lösung des Alkohols **214** (40 mg, 47  $\mu\text{mol}$ ) und rekristallisiertem 4-(Dimethylamino)-pyridin (29.0 mg, 236  $\mu\text{mol}$ ) in Toluol (1 mL) mittels Kanüle zur Lösung des gebildeten Anhydrids transferiert (der Kolben wird mit 2 x 0.5 mL Toluol gespült), wobei sich

die klare farblose Lösung milchig trüb färbt. Nach Beendigung der Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Gemisch 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und die Lösung mit EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 15:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  5:1) gereinigt. Das Diin **214** (62 mg, 85%) wird als ein farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +3.3$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 22*;  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 22*; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2931, 2857, 1737, 1613, 1514, 1461, 1381, 1301, 1247, 1173, 1068, 1038, 977, 929, 855, 774, 698 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI): ber. für  $\text{C}_{87}\text{H}_{133}\text{O}_{17}\text{ClSi}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1563.8659; gef.: 1563.8662.

Tabelle 22  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR - Daten von 214.

$^1\text{H}^{\text{a)}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a)}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c)</sup>
-	-	1	170.1
2a	2.60 dd (15.7, 6.6)	2	41.7
2b	2.23 dd (15.7, 6.5)		
3	3.83	3	73.9
4a	1.44 br. d	4	31.4
4b	1.03		
5a	1.55	5	23.7
5b	1.31		
6a	1.36	6	32.1
6b	1.11		
7	3.62 m	7	74.2
8a	1.88	8	45.1
8b	1.61		
9	4.21 m	9	66.8
10a	1.96	10	48.2
10b			
11	4.16 m	11	68.4
12a	1.87	12	39.1
12b	1.67		
13	3.82	13	78.8
14	2.15	14	36.0
15a	2.30 m	15	23.0
15b			
-	-	16	78.2
-	-	16a	76.7
16b	1.64 t (2.5)	16b	3.6
-	-	17	79.7
-	-	17a	75.7
17b	1.55 t (2.6)	17b	3.4
18a	2.40	18	15.6
18b			
19a	2.10	19	30.0
19b	1.95		
20	3.56 dt (9.2, 3.0)	20	81.1
21	3.84	21	76.9
22	4.45 t (6.7)	22	79.6
23	4.65 d (6.8)	23	81.6
-	-	24	147.2
25a	2.56 m	25	27.4
25b			
26a	2.54	26	31.8
26b	2.01		
27	4.13 m	27	72.9
28	3.75 t (9.9)	28	64.4

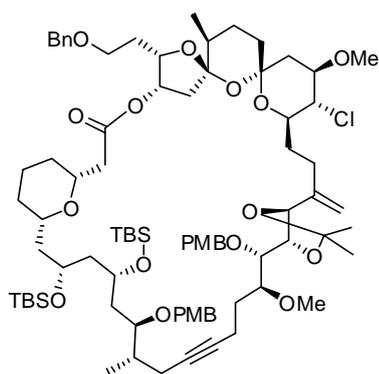
29	3.87 ddd (11.1, 9.5, 4.9)	29	79.2
30a	2.11	30	43.5
30b	1.34		
-	-	31	97.9
32a	1.70	32	36.2
32b	1.34		
33a	2.13	33	24.0
33b	1.25 m		
34	1.53	34	38.1
-	-	35	108.7
36a	2.38 dd (15.1, 6.6)	36	47.0
36b	2.09 dd (15.2, 1.4)		
37	5.33 ddd (6.6, 3.9, 1.4)	37	73.8
38	4.44	38	79.9
39a	2.16	39	29.6
39b	2.01		
40a	3.52 t (6.4)	40	67.3
40b			
48	1.11 d (6.8)	48	15.1
49	3.21 s	49	57.5
50a	5.31 br. s	50	113.6
50b	5.09 br. s		
51	3.32 s	51	57.5
52	1.02 d (6.8)	52	16.6
Me (Acetonid)	1.78 s	Me (Acetonid)	27.2
Me (Acetonid)	1.35 s	Me (Acetonid)	25.5
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	108.8
<i>t</i> Bu	1.05 s	<i>t</i> Bu	26.2
<i>t</i> Bu	1.04 s	<i>t</i> Bu	26.2
MeSi	0.18	MeSi	-3.3
MeSi	0.24	MeSi	-3.9
MeSi	0.15	MeSi	-3.9
MeSi	0.28	MeSi	-4.2
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi	18.3
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi	18.3
-	-	<i>i</i> -Ph	139.1
<i>o</i> -Ph	7.36 d	<i>o</i> -Ph	127.7
<i>m</i> -Ph	7.24 t	<i>m</i> -Ph	128.5
<i>p</i> -Ph	7.10 t	<i>p</i> -Ph	127.6
PhCH <sub>a</sub>	4.42 d (12.1)	PhCH <sub>2</sub>	73.0
PhCH <sub>b</sub>	4.37 d (12.0)		
<i>i</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	-	<i>i</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	131.8
<i>o</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	7.36	<i>o</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	129.1
<i>m</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	6.88	<i>m</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	114.0
<i>p</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	-	<i>p</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	159.5
Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	3.34 s	Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	54.7
CH <sub>a</sub> Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	4.58 d (11.2)	CH <sub>2</sub> Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	70.7

$CH_bPh-OCH_3^{(d)}$	4.50 d (11.2)		
$i-Ph-OCH_3^{(e)}$	-	$i-Ph-OCH_3^{(e)}$	131.9
$o-Ph-OCH_3^{(e)}$	7.48	$o-Ph-OCH_3^{(e)}$	130.0
$m-Ph-OCH_3^{(e)}$	6.84	$m-Ph-OCH_3^{(e)}$	113.8
$p-Ph-OCH_3^{(e)}$	-	$p-Ph-OCH_3^{(e)}$	159.6
$Ph-OCH_3^{(e)}$	3.33 s	$Ph-OCH_3^{(e)}$	54.7
$CH_aPh-OCH_3^{(e)}$	4.92 d (10.9)	$CH_2Ph-OCH_3^{(e)}$	74.1
$CH_bPh-OCH_3^{(e)}$	4.86 d (10.9)		

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_H$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich.

<sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_C$  in ppm). <sup>d)</sup> PMB-Ether an C<sub>13</sub>. <sup>e)</sup> PMB-Ether an C<sub>21</sub>.

### Cycloalkin (**213**)



Eine Lösung des Diins **214** (25.0 mg, 16.2  $\mu$ mol) wird mit einer Kanüle und insgesamt 14.1 mL Toluol in einen Kolben mit Molekularsieb (5 Å MS) (32 mg) transferiert. Zu der Suspension wird eine Lösung des Molybdän-Komplexes **245**<sup>[168]</sup> (1.75 mg, 1.62  $\mu$ mol) in Toluol (3.1 mL) bei Raumtemperatur getropft und das Gemisch über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Filtration der Reaktionslösung durch

ein Kieselgel-Polster beendet, das mit EtOAc gewaschen wird. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 5:1) gereinigt. Das gewünschte Cycloalkin **213** (21 mg, 87%) wird als ein weißer Schaum erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +5.8$  ( $c = 0.94$ ,  $CH_2Cl_2$ ); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $C_6D_6$ ): siehe *Tabelle 23*; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz,  $C_6D_6$ ): siehe *Tabelle 23*; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 2930, 2856, 1738, 1613, 1514, 1247, 1087, 1066, 1038, 978, 834, 805, 774, 698$   $cm^{-1}$ ; HRMS (ESI): ber. für  $C_{83}H_{127}O_{17}ClSi_2Na$  [ $M^+ + Na$ ]: 1509.8205; gef.: 1509.8193.

Tabelle 23  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR - Daten von 213.

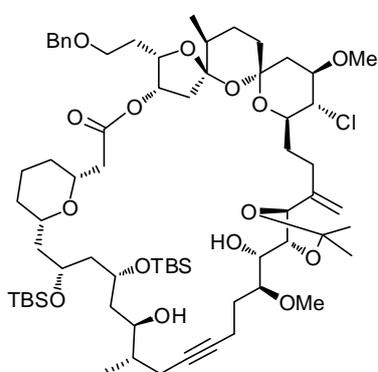
$^1\text{H}^{\text{a}}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a}}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c</sup>
-	-	1	170.4
2a	2.69 dd (16.8, 5.2)	2	41.7
2b	2.32 dd (16.8, 7.3)		
3	3.89 m	3	73.4
4a	1.65	4	31.6
4b	0.99		
5a	1.52	5	23.6
5b	1.31		
6a	1.29	6	32.1
6b	1.04		
7	3.60	7	73.7
8a	1.81 ddd	8	44.0
8b	1.50		
9	4.23	9	66.4
10a	2.02	10	47.3
10b			
11	4.22	11	67.4
12a	1.98	12	38.3
12b	1.59		
13	3.70 ddd (10.0, 4.0, 2.0)	13	79.1
14	2.18	14	37.3
15a	2.63 m	15	22.7
15b	2.18		
-	-	16	79.4
-	-	17	81.6
18a	2.51 m	18	15.2
18b			
19a	2.25	19	31.0
19b	2.11		
20	3.63 dt (3.3, 6.8)	20	81.1
21	3.58 dd (6.4, 2.1)	21	78.7
22	4.69 dd (6.7, 2.1)	22	78.9
23	4.84 dt (6.7, n.a.)	23	79.3
-	-	24	145.4
25a	2.41	25	29.3
25b			
26a	2.41	26	32.4
26b	1.90		
27	4.02 m	27	73.0
28	3.60 t (9.9)	28	64.6
29	3.82 ddd (11.2, 9.5, 4.9)	29	79.2
30a	2.10	30	43.5
30b	1.31		
-	-	31	97.8

32a	1.69	32	36.4
32b	1.34		
33a	2.14	33	24.1
33b	1.29		
34	1.54	34	38.4
-		35	108.6
36a	2.42 dd (15.5, 6.1)	36	47.6
36b	2.19 d (15.5)		
37	5.13 dd (6.1, 3.5)	37	74.2
38	4.43 ddd (8.3, 5.2, 3.7)	38	79.9
39a	2.22	39	29.2
39b			
40a	3.47	40	67.0
40b	3.40		
48	1.30 d (6.1)	48	15.8
49	3.35 s	49	58.2
50a	5.77 t (n.a.)	50	111.7
50b	5.18 t (n.a.)		
51	3.31 s	51	57.6
52	1.12 d (6.7)	52	16.9
Me (Acetonid)	1.72 s	Me (Acetonid)	27.0
Me (Acetonid)	1.40 s	Me (Acetonid)	26.2
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	109.0
<i>t</i> Bu	1.00 s	<i>t</i> Bu	26.2
<i>t</i> Bu	1.02 s	<i>t</i> Bu	26.1
MeSi	0.14 s	MeSi	-3.7
MeSi	0.19 s	MeSi	-3.8
MeSi	0.12 s	MeSi	-4.2
MeSi	0.21 s	MeSi	-4.3
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi	18.3
-	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CSi	18.3
-	-	<i>i</i> -Ph	138.8
<i>o</i> -Ph	7.28 d	<i>o</i> -Ph	127.6
<i>m</i> -Ph	7.20 t	<i>m</i> -Ph	128.6
<i>p</i> -Ph	7.06 t	<i>p</i> -Ph	127.7
PhCH <sub>a</sub>	4.32 d (12.0)	PhCH <sub>2</sub>	73.0
PhCH <sub>b</sub>	4.27 d (12.0)		
<i>i</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	-	<i>i</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	131.7
<i>o</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	7.31	<i>o</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	128.8
<i>m</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	6.84	<i>m</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	113.9
<i>p</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	-	<i>p</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	159.5
Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	3.30 s	Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	54.7
CH <sub>a</sub> Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	4.51 d (11.0)	CH <sub>2</sub> Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	70.6
CH <sub>b</sub> Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(d)</sup>	4.45 d (11.0)		
<i>i</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(e)</sup>	-	<i>i</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(e)</sup>	131.6
<i>o</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(e)</sup>	7.45	<i>o</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(e)</sup>	129.7
<i>m</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(e)</sup>	6.81	<i>m</i> -Ph-OCH <sub>3</sub> <sup>(e)</sup>	113.9

$p\text{-Ph-OCH}_3^{(e)}$	-	$p\text{-Ph-OCH}_3^{(e)}$	159.5
$\text{Ph-OCH}_3^{(e)}$	3.28 s	$\text{Ph-OCH}_3^{(e)}$	54.7
$\text{CH}_a\text{Ph-OCH}_3^{(e)}$	4.90 d (10.2)	$\text{CH}_2\text{Ph-OCH}_3^{(e)}$	73.7
$\text{CH}_b\text{Ph-OCH}_3^{(e)}$	4.72 d (10.2)		

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich. <sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm). <sup>d)</sup> PMB-Ether an C<sub>13</sub>. <sup>e)</sup> PMB-Ether an C<sub>21</sub>. n.a.: nicht aufgelöst

### Diol (**246**)



Das Cycloalkin **213** (25.0 mg, 16.8  $\mu\text{mol}$ ) wird in nicht getrocknetem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.9 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss wird eine Lösung von DDQ (11.4 mg, 50.4  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.9 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wird 5 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend durch Entfernen des Eisbads auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 h wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Die Lösung wird durch Zugabe von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und 15 min (bis zur Auflösung des Niederschlags in der organischen Phase) stark gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 20:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt, und liefert Diol **246** (19.0 mg, 91%) als ein farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = +3.9$  ( $c = 0.38$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 24*; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 24*; IR (Film)  $\tilde{\nu} = 3510, 2930, 2857, 1737, 1462, 1381, 1257, 1054, 978, 927, 835, 802, 775, 735, 698 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI): ber. für  $\text{C}_{67}\text{H}_{111}\text{O}_{15}\text{ClSi}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1269.7041; gef.: 1269.7042.

**Tabelle 24** <sup>1</sup>H NMR - und <sup>13</sup>C NMR - Daten des Makrolaktons (**246**).

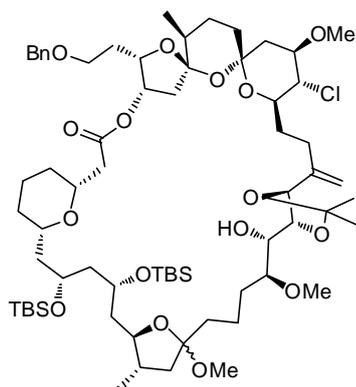
<sup>1</sup> H <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C <sup>a)</sup>	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c)</sup>
-	-	<b>1</b>	170.0
<b>2a</b>	2.88 dd (16.3, 3.3)	<b>2</b>	41.6

2b	2.52 dd (16.3, 10.2)		
3	3.84 ddt (10.3, 3.2, 2.0)	3	73.8
4a	2.05	4	31.7
4b	1.08		
5a	1.58	5	23.5
5b	1.36		
6a	1.29	6	32.2
6b	1.08		
7	3.63	7	73.7
8a	1.58	8	43.5
8b	1.43		
9	4.15 td (10.3, 4.1)	9	65.6
10a	2.28	10	44.1
10b	2.00 ddd (13.1, 11.3, 5.2)		
11	4.12	11	70.0
12a	1.80	12	37.2
12b	1.67		
13	4.08 dd ( $\Sigma$ 17.6)	13	71.9
14	1.91 m	14	40.1
15a	2.85	15	22.5
15b	2.46		
-	-	16	78.8
-	-	17	81.9
18a	2.57	18	14.0
18b	2.49		
19a	2.27	19	30.3
19b	2.20		
20	3.41	20	79.7
21	3.62 dd (9.0, 3.7)	21	71.1
22	4.63 d (7.0)	22	76.6
23	4.72 dt (7.0, n.a.)	23	78.4
-	-	24	146.7
25a	2.41	25	29.6
25b			
26a	2.31	26	32.4
26b	1.80		
27	3.97 ddd (10.3, 8.3, 2.2)	27	72.8
28	3.56 dd ( $\Sigma$ 19.8)	28	64.6
29	3.79 ddd (11.3, 9.6, 5.0)	29	79.3
30a	2.07 dd (12.8, 5.0)	30	43.5
30b	1.29		
-	-	31	97.7
32a	1.64	32	36.4
32b	1.28		
33a	2.13	33	24.0
33b	1.27		
34	1.47	34	38.4

-	-	<b>35</b>	108.6
<b>36a</b>	2.37 dd (15.5, 6.4)	<b>36</b>	47.6
<b>36b</b>	2.15 d (15.5)		
<b>37</b>	5.18 dd (6.3, 3.4)	<b>37</b>	74.2
<b>38</b>	4.41 ddd (8.3, 4.9, 3.5)	<b>38</b>	80.2
<b>39a</b>	2.15	<b>39</b>	28.9
<b>39b</b>			
<b>40a</b>	3.40	<b>40</b>	67.1
<b>40b</b>	3.38		
<b>48</b>	1.29 d (6.7)	<b>48</b>	16.3
<b>49</b>	3.30 s	<b>49</b>	57.7
<b>50a</b>	5.52 t (n.a.)	<b>50</b>	110.7
<b>50b</b>	5.07 t (n.a.)		
<b>51</b>	3.22 s	<b>51</b>	57.6
<b>52</b>	1.14 d (6.7)	<b>52</b>	16.8
<b>Me (Acetonid)</b>	1.60 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.7
<b>Me (Acetonid)</b>	1.29 s	<b>Me (Acetonid)</b>	25.5
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	108.6
<b><i>t</i>Bu</b>	1.02 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.1
<b><i>t</i>Bu</b>	0.89 s	<b><i>t</i>Bu</b>	25.8
<b>MeSi</b>	0.21 s	<b>MeSi</b>	-3.7
<b>MeSi</b>	0.01 s	<b>MeSi</b>	-4.6
<b>MeSi</b>	0.22 s	<b>MeSi</b>	-4.7
<b>MeSi</b>	0.01 s	<b>MeSi</b>	-5.1
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.2
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.0
-	-	<b><i>i</i>-Ph</b>	139.0
<b><i>o</i>-Ph</b>	7.35 d	<b><i>o</i>-Ph</b>	127.7
<b><i>m</i>-Ph</b>	7.25 t	<b><i>m</i>-Ph</b>	128.6
<b><i>p</i>-Ph</b>	7.10 t	<b><i>p</i>-Ph</b>	127.7
<b>PhCH<sub>a</sub></b>	4.35 d (12.0)	<b>PhCH<sub>2</sub></b>	73.1
<b>PhCH<sub>b</sub></b>	4.30 d (12.0)		
<b>OH-13</b>	3.80 ~d	-	-
<b>OH-21</b>	2.23 d (4.0)	-	-

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Koppungskonstante(n) war nicht möglich.

<sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm). n.a.: nicht aufgelöst;  $\Sigma$ : Sind die Kopplungskonstanten nicht eindeutig messbar/ aufgelöst, wird die Summe der Kopplungskonstanten angegeben; die chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$ ) von H<sub>2</sub>O liegt bei dieser Messung bei 0.45 ppm (normaler Wert in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>: 0.40 ppm)

**Methoxyglykosid (247a und 247b)**

Diol **246** (1.90 mg, 1.52  $\mu\text{mol}$ ) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200  $\mu\text{L}$ ) gelöst, mit einer Lösung von  $\text{AuCl}\cdot\text{DMS}$  (44.9  $\mu\text{g}$  in 10  $\mu\text{L}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.152  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und die Lösung 22.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird durch ein Gemisch aus Kieselgel und Celite<sup>®</sup> filtriert und dieses mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und in MeOH (250  $\mu\text{L}$ ) gelöst, mit einer katalytischen Menge Pyridinium-*p*-toluolsulfonat versetzt und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 20:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  5:1) gereinigt. Nach einer zweiten Trennung über Kieselgel (Hexan:EtOAc = 20:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  5:1) wird ein Anomerengemisch der Methoxyglykoside **247a** und **247b** (0.7 mg, 36%) im Verhältnis  $\sim$  2.3:1 ( $^1\text{H}$  NMR) als ein farbloses Öl isoliert.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 25* (Hauptanomer **247a**) und *Tabelle 26* (Nebenanomer **247b**);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 25* (Hauptanomer **247a**) und *Tabelle 26* (Nebenanomer **247b**); HRMS (ESI): ber. für  $\text{C}_{68}\text{H}_{115}\text{O}_{16}\text{ClSi}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1301.7310; gef.: 1301.7304.

**Tabelle 25**  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR – Daten des 5-*exo*-Produkts (**247a**) (Hauptanomer).

$^1\text{H}^{\text{a}}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a}}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c</sup>
-	-	<b>1</b>	169.8
<b>2a</b>	2.74 dd(16.7, 4.5)	<b>2</b>	41.0
<b>2b</b>	2.49 dd(16.8, 10.7)		
<b>3</b>	3.85	<b>3</b>	72.8
<b>4a</b>	2.05	<b>4</b>	30.5
<b>4b</b>	0.95		
<b>5a</b>	1.56	<b>5</b>	23.3
<b>5b</b>	1.34		
<b>6a</b>	1.31	<b>6</b>	32.5
<b>6b</b>	1.11		
<b>7</b>	3.65	<b>7</b>	73.0
<b>8a</b>	1.95	<b>8</b>	46.2
<b>8b</b>	1.59		

<b>9</b>	4.11 td (10.0, 3.0)	<b>9</b>	66.1
<b>10a</b>	2.04	<b>10</b>	49.7
<b>10b</b>			
<b>11</b>	4.02 td (10.0, 3.0)	<b>11</b>	68.3
<b>12a</b>	2.01	<b>12</b>	46.3
<b>12b</b>	1.80		
<b>13</b>	3.97 dd ( $\Sigma$ 18.0)	<b>13</b>	83.5
<b>14</b>	2.32	<b>14</b>	38.7
<b>15a</b>	2.19	<b>15</b>	46.1
<b>15b</b>	1.27		
-	-	<b>16</b>	109.7
<b>17a</b>	2.22	<b>17</b>	34.6
<b>17b</b>	1.48		
<b>18a</b>	1.84	<b>18</b>	20.4
<b>18b</b>	1.33		
<b>19a</b>	2.14	<b>19</b>	33.4
<b>19b</b>	1.66		
<b>20</b>	3.43	<b>20</b>	81.1
<b>21</b>	3.65 dd (9.0, 3.9)	<b>21</b>	73.5
<b>22</b>	4.78 d (7.0)	<b>22</b>	76.9
<b>23</b>	4.90 dt (7.0, n.a.)	<b>23</b>	77.9
-	-	<b>24</b>	146.3
<b>25a</b>	2.65 td (13.0, 2.5)	<b>25</b>	31.7
<b>25b</b>	2.52		
<b>26a</b>	2.41 td (13.5, 5.6)	<b>26</b>	33.8
<b>26b</b>	1.52		
<b>27</b>	3.86	<b>27</b>	73.3
<b>28</b>	3.51 dd ( $\Sigma$ 19.8)	<b>28</b>	65.2
<b>29</b>	3.77 ddd (11.4, 9.7, 5.0)	<b>29</b>	79.1
<b>30a</b>	2.06	<b>30</b>	43.4
<b>30b</b>	1.27		
-	-	<b>31</b>	97.6
<b>32a</b>	1.60	<b>32</b>	36.4
<b>32b</b>	1.25		
<b>33a</b>	2.15	<b>33</b>	23.6
<b>33b</b>	1.23		
<b>34</b>	1.39	<b>34</b>	38.6
-	-	<b>35</b>	108.7
<b>36a</b>	2.34 dd (15.8, 6.2)	<b>36</b>	47.9
<b>36b</b>	2.05 d (15.8)		
<b>37</b>	5.14 dd (6.1, 3.2)	<b>37</b>	73.7
<b>38</b>	4.40 dt (9.7, 3.5)	<b>38</b>	80.4
<b>39a</b>	2.19	<b>39</b>	28.8
<b>39b</b>			
<b>40a</b>	3.33	<b>40</b>	66.8
<b>40b</b>	3.29		
<b>48</b>	0.98 d (6.6)	<b>48</b>	17.2

<b>49</b>	3.47 s	<b>49</b>	59.1
<b>50a</b>	5.54 t (n.a.)	<b>50</b>	111.3
<b>50b</b>	5.07 t (n.a.)		
<b>51</b>	3.28 s	<b>51</b>	57.5
<b>52</b>	1.02	<b>52</b>	16.3
<b>Me (Acetonid)</b>	1.66 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.8
<b>Me (Acetonid)</b>	1.30 s	<b>Me (Acetonid)</b>	25.7
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	108.9
<b>tBu</b>	1.03 s	<b>tBu</b>	26.0
<b>tBu</b>	1.00 s	<b>tBu</b>	26.1
<b>MeSi</b>	0.17 s	<b>MeSi</b>	-3.8
<b>MeSi</b>	0.18 s	<b>MeSi</b>	-3.9
<b>MeSi</b>	0.21 s	<b>MeSi</b>	-4.5
<b>MeSi</b>	0.15 s	<b>MeSi</b>	-4.7
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.2
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.2
-	-	<b><i>i</i>-Ph</b>	138.8
<b><i>o</i>-Ph</b>	7.31 d	<b><i>o</i>-Ph</b>	d)
<b><i>m</i>-Ph</b>	7.25 t	<b><i>m</i>-Ph</b>	128.6
<b><i>p</i>-Ph</b>	7.12 t	<b><i>p</i>-Ph</b>	d)
<b>PhCH<sub>a</sub></b>	4.31 d (12.3)	<b>PhCH<sub>2</sub></b>	73.1
<b>PhCH<sub>b</sub></b>	4.26 d (12.2)		
<b>OH-21</b>	2.24 d (3.6)	-	-
<b>OMe-16</b>	3.47 s	<b>OMe-16</b>	48.4

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylster (23) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich. <sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm). <sup>d)</sup> <sup>13</sup>C NMR-Signal ist von dem Lösungsmittelsignal (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) überlagert. n.a.: nicht aufgelöst;  $\Sigma$ : Sind die Kopplungskonstanten nicht eindeutig messbar/aufgelöst, wird die Summe der Kopplungskonstanten angegeben.

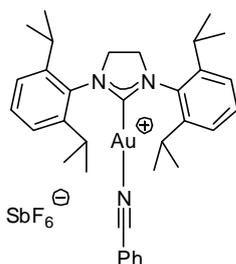
**Tabelle 26** <sup>1</sup>H NMR - und <sup>13</sup>C NMR – Daten des 5-*exo*-Produkts (247b) (Nebenanomer).

<sup>1</sup> H <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C <sup>a)</sup>	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) <sup>c)</sup>
-	-	<b>1'</b>	169.8
<b>2'a</b>	2.91 dd (15.8, 4.5)	<b>2'</b>	41.6
<b>2'b</b>	2.53 dd (16.0, 10.4)		
<b>3'</b>	3.92	<b>3'</b>	73.2
<b>4'a</b>	1.85	<b>4'</b>	31.0
<b>4'b</b>	1.03		
<b>5'a</b>	1.54	<b>5'</b>	23.3
<b>5'b</b>	1.32		

6'a	1.31	6'	32.1
6'b	1.07		
7'	3.62	7'	73.3
8'a	1.91	8'	44.6
8'b	1.56		
9'	4.23	9'	66.2
10'a	2.09	10'	48.2
10'b	2.05		
11'	4.14	11'	68.3
12'a	1.89	12'	42.6
12'b	1.73		
13'	4.00 dd <sup>d)</sup>	13'	81.2
14'	1.61	14'	39.6
15'a	2.19	15'	45.3
15'b	1.79		
-	-	16'	109.5
17'a	2.17	17'	36.1
17'b	1.54		
18'a	1.85	18'	21.7
18'b	1.54		
19'a	2.30	19'	34.2
19'b	1.66		
20'	3.38	20'	81.8
21'	3.73 dd (9.1, 3.8)	21'	73.8
22'	4.71 d (7.1)	22'	76.7
23'	4.77	23'	78.2
-	-	24'	146.8
25'a	2.60	25'	30.5
25'b	2.57		
26'a	2.43	26'	32.9
26'b	1.62		
27'	3.94	27'	73.4
28'	3.55 dd ( $\Sigma$ 19.7)	28'	65.1
29'	3.79	29'	79.3
30'a	2.09	30'	43.5
30'b	1.30		
-	-	31'	97.7
32'a	1.65	32'	36.5
32'b	1.30		
33'a	2.17	33'	23.8
33'b	1.27		
34'	1.45	34'	38.6
-	-	35'	108.7
36'a	2.30 dd (15.5, 6.2)	36'	47.4
36'b	2.02		
37'	5.30 dd (6.2, 3.1)	37'	73.2
38'	4.46 dt (10.3, 3.2)	38'	80.4

<b>39'a</b>	2.35	<b>39'</b>	28.9
<b>39'b</b>	2.13		
<b>40'a</b>	3.43	<b>40'</b>	67.0
<b>40'b</b>			
<b>48'</b>	1.01	<b>48'</b>	17.2
<b>49'</b>	3.49 s	<b>49'</b>	59.9
<b>50'a</b>	5.60 t (n.a.)	<b>50'</b>	111.0
<b>50'b</b>	5.12 t (n.a.)		
<b>51'</b>	3.30 s	<b>51'</b>	57.6
<b>52'</b>	1.05 d (6.7)	<b>52'</b>	16.3
<b>Me (Acetonid)'</b>	1.62 s	<b>Me (Acetonid)'</b>	26.8
<b>Me (Acetonid)'</b>	1.28 s	<b>Me (Acetonid)'</b>	25.5
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C'</b>	108.5
<b>tBu'</b>	1.04 s	<b>tBu'</b>	26.1
<b>tBu'</b>	1.02 s	<b>tBu'</b>	26.1
<b>MeSi'</b>	0.20 s	<b>MeSi'</b>	-3.6
<b>MeSi'</b>	0.18 s	<b>MeSi'</b>	-3.9
<b>MeSi'</b>	0.24 s	<b>MeSi'</b>	-4.4
<b>MeSi'</b>	0.18 s	<b>MeSi'</b>	-4.6
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi'</b>	18.3
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi'</b>	18.2
-	-	<b>i-Ph'</b>	138.9
<b>o-Ph'</b>	7.35 d	<b>o-Ph'</b>	<sup>e)</sup>
<b>m-Ph'</b>	7.25 t	<b>m-Ph'</b>	128.6
<b>p-Ph'</b>	7.10 t	<b>p-Ph'</b>	<sup>e)</sup>
<b>PhCH<sub>a</sub>'</b>	4.34 d (12.1)	<b>PhCH<sub>2</sub>'</b>	73.1
<b>PhCH<sub>b</sub>'</b>	4.29 d <sup>d)</sup>		
<b>OH-21'</b>	2.24 d (3.7)	-	-
<b>OMe-16'</b>	3.18 s	<b>OMe-16'</b>	48.4

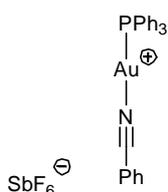
<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methyl ester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich. <sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm). <sup>d)</sup> Signal ist überlagert. <sup>e)</sup> <sup>13</sup>C NMR-Signal ist von dem Lösungsmittelsignal (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) überlagert. n.a.: nicht aufgelöst;  $\Sigma$ : Sind die Kopplungskonstanten nicht eindeutig messbar/aufgelöst, wird die Summe der Kopplungskonstanten angegeben.

**Gold-Komplex (249)**

Eine Lösung aus (SIPr)AuCl<sup>[179]</sup> (169 mg, 270  $\mu$ mol) und Benzonitril (31  $\mu$ L, 0.31 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.4 mL) bei Raumtemperatur wird mittels Transferkanüle zu einer Suspension AgSbF<sub>6</sub> (93 mg, 0.27 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.35 mL) gegeben und das Gemisch 5 min gerührt, wobei umgehend ein weißer Niederschlag entsteht. Der Niederschlag wird mittels Spritzenfilter abgetrennt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der

hellorange Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und langsam mit Et<sub>2</sub>O versetzt. Nach 10 min bilden sich leicht orangefarbene Kristalle. Die überstehende Lösung wird abdekantiert, der kristalline Feststoff zweimal mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und im Anschluss im Vakuum getrocknet. Der gewünschte Gold-Komplex **249** (178 mg, 71%) wird als leicht beiger Feststoff erhalten.

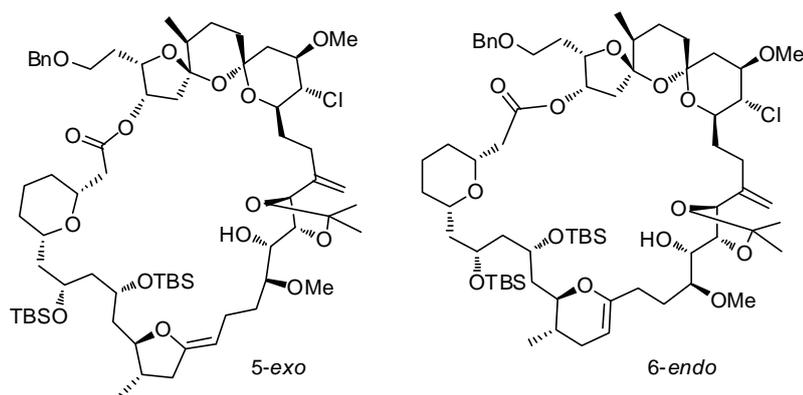
Smp.: > 230 °C (Zersetzung); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.80 (*br. t*,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.73 (*br. d*,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (*t*,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (*t*,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (*d*,  $J$  = 7.8 Hz, 4H), 4.29 (*s*, 4H), 3.60 (*sep*,  $J$  = 7.0, 4H), 1.39 ppm (*d*,  $J$  = 6.8 Hz, 24 H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 187.8, 146.8, 136.6, 133.7, 133.2, 130.5, 130.0, 124.9, 119.8, 106.2, 54.2, 28.9, 25.4 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 2958, 2872, 1513, 1466, 1282, 1181, 1058, 935, 805, 759, 683 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>Au [ $M^+$ -SbF<sub>6</sub>]: 690.3125; gef.: 690.3117.

**Gold-Komplex (250)**

Eine Lösung aus PPh<sub>3</sub>AuCl (367 mg, 740  $\mu$ mol) und Benzonitril (81  $\mu$ L, 0.81 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.1 mL) bei Raumtemperatur wird mittels Transferkanüle zu einer Suspension AgSbF<sub>6</sub> (255 mg, 740  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.4 mL) gegeben. Der Kolben wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.1 mL) gespült. Das Gemisch wird 5 min gerührt, wobei umgehend ein weißer Niederschlag entsteht. Der

Niederschlag wird mittels Spritzenfilter abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und liefert einen weissen Feststoff (590 mg, quant.).

Smp.: 73 – 74 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.96 – 7.92 (*m*, 2H), 7.78 – 7.74 (*m*, 1H), 7.62 – 7.52 ppm (*m*, 17H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 135.5 (*br.*), 134.5 (*d*,  $J_{C-P}$  = 14.1 Hz), 133.7 (*br.*), 132.8 (*br.*), 129.7 (*d*,  $J_{C-P}$  = 13.1 Hz), 129.7, 126.4 (*d*,  $J_{C-P}$  = 66.7 Hz), 119.6 ppm (ein Kohlenstoff-Signal konnte nicht detektiert werden); <sup>31</sup>P NMR (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 29.9 ppm; IR (Film)  $\tilde{\nu}$  = 1595, 1482, 1437, 1313, 1181, 1102, 998, 750, 691 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  ber. für C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>1</sub>AuP [ $M^+$ -SbF<sub>6</sub>]: 562.0994; gef.: 562.0993.

**Enolether (252 und 253)**

Das Diol **246** (5.0 mg, 4.0  $\mu\text{mol}$ ) wird in einen Kolben mit Molekularsieb (4 Å MS) (15 mg) vorgelegt, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) gelöst und die Suspension für 15 min gerührt. Im Anschluss wird Gold-Komplex **248** (40  $\mu\text{L}$ ,

0.40  $\mu\text{mol}$ , 0.01 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{Et}_3\text{N}$  beendet und das Gemisch 5 min gerührt bevor durch ein Kieselgel-Polster filtriert wird.  $\text{Et}_2\text{O}$  wird verwendet um die Produktfraktionen vollständig zu sammeln. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan:EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt. Es wird ein Gemisch im Verhältnis von 1:5 (5-*exo* **252** : 6-*endo* **253**) ( $^1\text{H}$  NMR) und einer Gesamtausbeute von (3.1 mg, 62%) als farbloses Öl isoliert.

Aufgrund der geringen Stabilität des 5-*exo*-Produkts **252** verändert sich das Verhältnis zwischen **252** und **253** während der Aufarbeitung unterschiedlich stark. Im Fall des analysierten Gemisches betrug das Verhältnis 1:2.3 (5-*exo*:6-*endo*).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 27* (6-*endo*-Produkt **253**) sowie *Tabelle 28* (5-*exo*-Produkt **252**);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): siehe *Tabelle 27* (6-*endo*-Produkt **253**) sowie *Tabelle 28* (5-*exo*-Produkt **253**); HRMS (ESI): ber. für  $\text{C}_{67}\text{H}_{111}\text{O}_{15}\text{ClSi}_2\text{Na}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 1269.7052; gef.: 1269.7042.

**Tabelle 27**  $^1\text{H}$  NMR - und  $^{13}\text{C}$  NMR – Daten des 6-*endo*-Produkts (**253**).

$^1\text{H}^{\text{a)}$	$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>b)</sup>	$^{13}\text{C}^{\text{a)}$	$^{13}\text{C}$ NMR (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ ) <sup>c)</sup>
-	-	<b>1</b>	169.8
<b>2a</b>	2.45 dd (14.5, 6.7)	<b>2</b>	42.2
<b>2b</b>	2.34		
<b>3</b>	3.61	<b>3</b>	74.4
<b>4a</b>	1.36	<b>4</b>	30.8
<b>4b</b>	1.28		
<b>5a</b>	1.62	<b>5</b>	23.7
<b>5b</b>	1.30		

<b>6a</b>	1.66	<b>6</b>	31.7
<b>6b</b>	1.16		
<b>7</b>	3.43 m	<b>7</b>	76.0
<b>8a</b>	2.07	<b>8</b>	45.2
<b>8b</b>	1.81		
<b>9</b>	4.07 qi (6.2)	<b>9</b>	67.7
<b>10a</b>	2.07	<b>10</b>	47.6
<b>10b</b>	1.93		
<b>11</b>	4.20 qi (6.1)	<b>11</b>	68.5
<b>12a</b>	1.95	<b>12</b>	43.0
<b>12b</b>			
<b>13</b>	3.72	<b>13</b>	77.4
<b>14</b>	1.59	<b>14</b>	32.1
<b>15a</b>	1.96	<b>15</b>	29.0
<b>15b</b>	1.63		
<b>16</b>	4.55	<b>16</b>	94.0
-		<b>17</b>	154.0
<b>18a</b>	2.45	<b>18</b>	28.7
<b>18b</b>	2.35		
<b>19a</b>	2.19	<b>19</b>	27.2
<b>19b</b>	2.14		
<b>20</b>	3.63	<b>20</b>	79.7
<b>21</b>	3.71	<b>21</b>	71.9
<b>22</b>	4.73 d (6.8)	<b>22</b>	77.0
<b>23</b>	4.83 dt (6.7, n.a.)	<b>23</b>	79.1
-		<b>24</b>	146.6
<b>25a</b>	2.50	<b>25</b>	29.7
<b>25b</b>	2.47		
<b>26a</b>	2.50	<b>26</b>	33.2
<b>26b</b>	1.58		
<b>27</b>	3.98 td (10.0, 1.0)	<b>27</b>	73.1
<b>28</b>	3.51 t (9.9)	<b>28</b>	65.2
<b>29</b>	3.82 ddd (11.2, 9.6, 5.0)	<b>29</b>	79.1
<b>30a</b>	2.08	<b>30</b>	43.4
<b>30b</b>	1.29		
-	-	<b>31</b>	97.5
<b>32a</b>	1.65	<b>32</b>	36.3
<b>32b</b>	1.30		
<b>33a</b>	2.10	<b>33</b>	23.9
<b>33b</b>	1.25		
<b>34</b>	1.48	<b>34</b>	37.8
-	-	<b>35</b>	108.2
<b>36a</b>	2.32	<b>36</b>	46.0
<b>36b</b>	2.10		
<b>37</b>	5.42 ddd ( $\Sigma$ 13.4)	<b>37</b>	73.5
<b>38</b>	4.69 ddd (8.0, 5.6, 4.5)	<b>38</b>	79.4
<b>39a</b>	2.23	<b>39</b>	29.3

<b>39b</b>			
<b>40a</b>	3.74	<b>40</b>	67.2
<b>40b</b>	3.62		
<b>48</b>	0.91 d (6.5)	<b>48</b>	18.1
<b>49</b>	3.35 s	<b>49</b>	57.4
<b>50a</b>	5.44 t (n.a.)	<b>50</b>	110.4
<b>50b</b>	4.93 (n.a.)		
<b>51</b>	3.29 s	<b>51</b>	57.5
<b>52</b>	1.04 d (6.7)	<b>52</b>	16.8
<b>Me (Acetonid)</b>	1.66 s	<b>Me (Acetonid)</b>	26.7
<b>Me (Acetonid)</b>	1.30 s	<b>Me (Acetonid)</b>	25.8
-		<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C</b>	108.7
<b><i>t</i>Bu</b>	1.02 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.2
<b><i>t</i>Bu</b>	1.00 s	<b><i>t</i>Bu</b>	26.2
<b>MeSi</b>	0.15 s	<b>MeSi</b>	-3.6
<b>MeSi</b>	0.20 s	<b>MeSi</b>	-3.7
<b>MeSi</b>	0.21 s	<b>MeSi</b>	-3.8
<b>MeSi</b>	0.18 s	<b>MeSi</b>	-3.8
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.3
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi</b>	18.3
-	-	<b><i>i</i>-Ph</b>	139.1
<b><i>o</i>-Ph</b>	7.44 d	<b><i>o</i>-Ph</b>	127.7
<b><i>m</i>-Ph</b>	7.27 t	<b><i>m</i>-Ph</b>	128.6
<b><i>p</i>-Ph</b>	7.10 t	<b><i>p</i>-Ph</b>	127.6
<b>PhCH<sub>a</sub></b>	4.55 d (11.8)	<b>PhCH<sub>2</sub></b>	73.2
<b>PhCH<sub>b</sub></b>	4.52 d (12.0)		
<b>OH-21</b>	2.33	-	-

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methylester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich. <sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm). n.a.: nicht aufgelöst;  $\Sigma$ : Sind die Kopplungskonstanten nicht eindeutig messbar/aufgelöst, wird die Summe der Kopplungskonstanten angegeben.

**Tabelle 28** <sup>1</sup>H NMR - und <sup>13</sup>C NMR – Daten des 5-*exo*-Produkts (**252**).

<sup>1</sup> H <sup>a)</sup>	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C <sup>a)</sup>	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> ) <sup>c)</sup>
-	-	<b>1'</b>	169.7
<b>2'a</b>	2.61 dd (14.6, 6.4)	<b>2'</b>	42.6
<b>2'b</b>	2.40 dd (14.5, 6.2)		
<b>3'</b>	3.73	<b>3'</b>	74.1
<b>4'a</b>	1.48	<b>4'</b>	31.3
<b>4'b</b>	1.21		

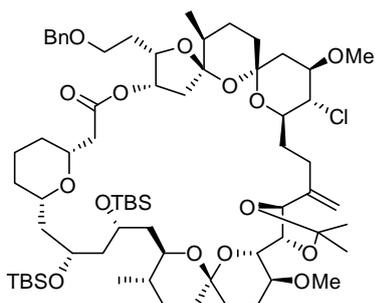
5'a	1.62	5'	23.6
5'b	1.30		
6'a	1.67	6'	31.4
6'b	1.17		
7'	3.54	7'	75.4
8'a	2.09	8'	45.0
8'b	1.84		
9'	4.13 qi (6.2)	9'	67.4
10'a	2.15	10'	47.3
10'b	1.88		
11'	4.10 qi (6.1)	11'	69.4
12'a	1.81	12'	43.6
12'b			
13'	3.75	13'	84.9
14'	1.52	14'	39.0
15'a	2.26	15'	37.6
15'b	1.85		
-		16'	154.0
17'	4.25 dd (8.5, 5.5)	17'	96.1
18'a	2.75 m	18'	20.5
18'b	2.34		
19'a	2.20	19'	31.9
19'b	1.87		
20'	3.63	20'	79.7
21'	3.70	21'	73.1
22'	4.77 d (6.8)	22'	77.0
23'	4.80 dt (6.8, n.a.)	23'	79.7
-		24'	146.3
25'a	2.59	25'	29.5
25'b	2.47		
26'a	2.58	26'	32.4
26'b	1.59		
27'	3.99 td (10.0, 1.0)	27'	73.2
28'	3.53 t (9.9)	28'	65.4
29'	3.82 ddd <sup>d)</sup>	29'	79.0
30'a	2.08	30'	43.3
30'b	1.29		
-	-	31'	97.6
32'a	1.67	32'	36.3
32'b	1.30		
33'a	2.10	33'	24.1
33'b	1.25		
34'	1.48	34'	38.1
-	-	35'	108.4
36'a	2.37	36'	47.4
36'b	2.10		
37'	5.36 ddd (6.0, 3.5, 1.0)	37'	73.5

<b>38'</b>	4.66 ddd	<b>38'</b>	79.9
<b>39'a</b>	2.34	<b>39'</b>	29.3
<b>39'b</b>	2.28		
<b>40'a</b>	3.79	<b>40'</b>	67.2
<b>40'b</b>	3.61		
<b>48'</b>	0.75 d (6.5)	<b>48'</b>	16.1
<b>49'</b>	3.61 s	<b>49'</b>	58.8
<b>50'a</b>	5.55 dt (n.a.)	<b>50'</b>	109.4
<b>50'b</b>	4.98 t (n.a.)		
<b>51'</b>	3.30 s	<b>51'</b>	57.5
<b>52'</b>	1.02	<b>52'</b>	16.6
<b>Me (Acetonid)'</b>	1.65 s	<b>Me (Acetonid)'</b>	26.7
<b>Me (Acetonid)'</b>	1.26 s	<b>Me (Acetonid)'</b>	25.8
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C'</b>	108.6
<b><i>t</i>Bu'</b>	1.00 s	<b><i>t</i>Bu'</b>	26.1
<b><i>t</i>Bu'</b>	1.00 s	<b><i>t</i>Bu'</b>	26.1
<b>MeSi'</b>	0.17	<b>MeSi'</b>	-3.6
<b>MeSi'</b>	0.17	<b>MeSi'</b>	-3.8
<b>MeSi'</b>	0.14	<b>MeSi'</b>	-3.9
<b>MeSi'</b>	0.17	<b>MeSi'</b>	-4.0
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi'</b>	18.3
-	-	<b>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi'</b>	18.2
-	-	<b><i>i</i>-Ph'</b>	139.2
<b><i>o</i>-Ph'</b>	7.44 d	<b><i>o</i>-Ph'</b>	127.5
<b><i>m</i>-Ph'</b>	7.27 t	<b><i>m</i>-Ph'</b>	128.6
<b><i>p</i>-Ph'</b>	7.10 t	<b><i>p</i>-Ph'</b>	127.6
<b>PhCH<sub>a</sub>'</b>	4.57 d (12.1)	<b>PhCH<sub>2</sub>'</b>	73.1
<b>PhCH<sub>b</sub>'</b>	4.47 d (12.0)		
<b>OH-21'</b>	2.27 d (3.3)	-	-

<sup>a)</sup> Nummerierung von Spirastrellolide F Methyl ester (**23**) übernommen. <sup>b)</sup> <sup>1</sup>H NMR (Reihenfolge der angegebenen Werte): chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{H}}$  in ppm), Multiplizität, Kopplungskonstante ( $J$  in Hz); wurde nur die chemische Verschiebung angegeben, ist diese anhand von 2D NMR Experimenten ermittelt worden. Die Angabe der Multiplizitäten bzw. Kopplungskonstante(n) war nicht möglich.

<sup>c)</sup> <sup>13</sup>C NMR: chemische Verschiebung ( $\delta_{\text{C}}$  in ppm). <sup>d)</sup> Signal ist überlagert. n.a.: nicht aufgelöst

### Makrolakton (**147**)



Eine Lösung der Enolether **252** und **253** (*5-exo:6-endo* = 1:5) (3.1 mg, 2.5  $\mu\text{mol}$ ) in Toluol (0.5 mL) in einem J. YOUNG SCHLENK-Kolben wird mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (12  $\mu\text{L}$ , 0.12  $\mu\text{mol}$ , 0.01 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) versetzt und für 30 min auf 80 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und durch eine Schicht basisches

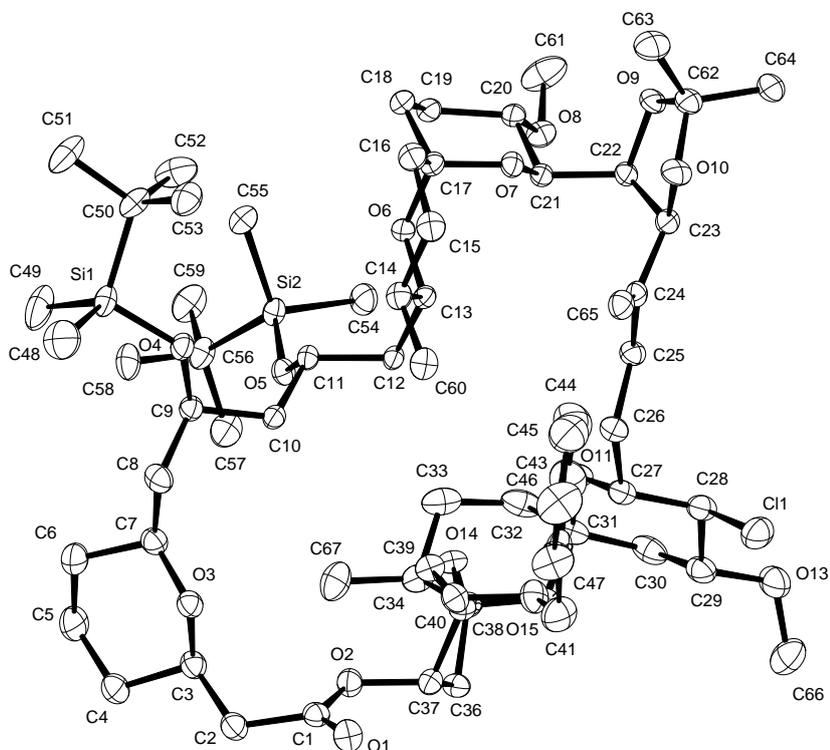
$\text{Al}_2\text{O}_3$  filtriert, das mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gespült wird. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und der

---

Rückstand mittels Säulenchromatographie (Hexan:EtOAc = 10:1 → 4:1) gereinigt. Das gewünschte 6,6-Spiroketal **147** (2.5 mg, 81%) wird als ein weißer Schaum isoliert. Die analytischen Daten stehen mit denen von **147** (vgl. Seite 143) im Einklang.

## 8 Kristallographische Daten

### 8.1 Kristallographische Daten der Verbindung 147 (6513)

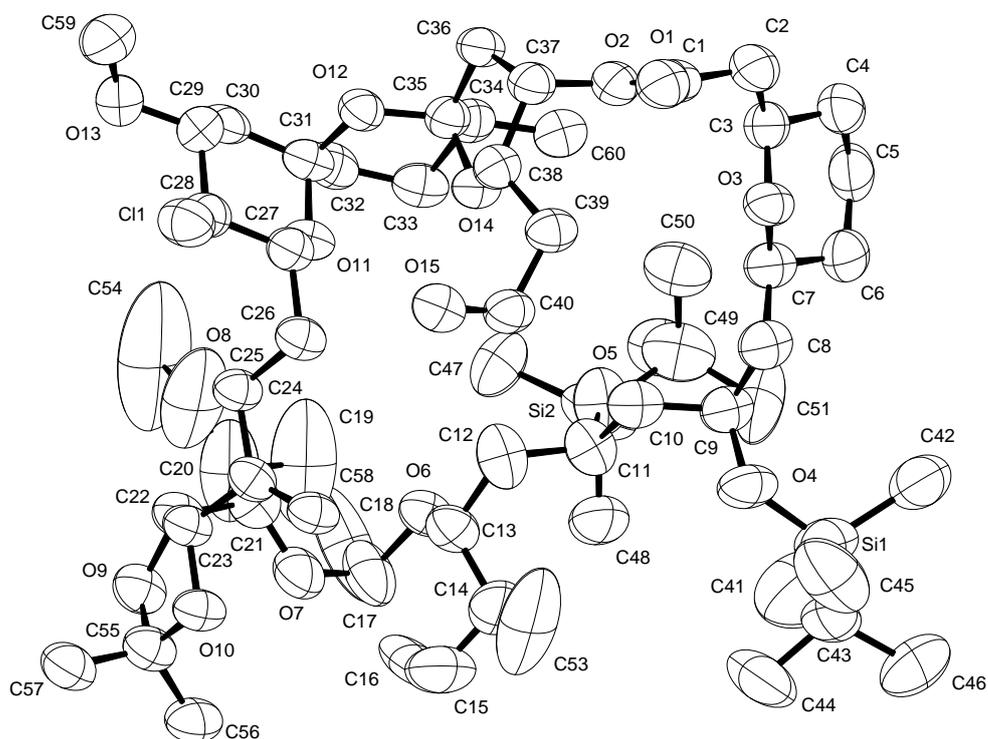


#### Kristalldaten

Summenformel	$C_{67}H_{111}ClO_{15}Si_2$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$1248.19 \text{ g mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	$P2_1 2_1 2$ , (no. 18)	
Gitterkonstanten	$a = 19.350(3) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 27.133(4) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 13.4351(17) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$7053.8(16) \text{ Å}^3$	

Z	4	
Berechnete Dichte	1.175 Mg m <sup>-3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.149 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2712 e	
Kristallgröße	0.055 x 0.040 x 0.035 mm <sup>3</sup>	
Θ-Grenzen für Datensammlung	5.14 bis 36.58°	
Indexbereich	-32 ≤ h ≤ 32, -45 ≤ k ≤ 45, -22 ≤ l ≤ 22	
Gemessene Reflexe	262705	
Unabhängige Reflexe	33254 [R <sub>int</sub> = 0.1373]	
Reflexe mit I > 2σ(I)	18504	
Vollständigkeit für Θ = 27.50°	96.5%	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Transmission	1.00 und 0.99	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F <sup>2</sup>	
Daten / Einschränkungen / Parameter	33254 / 0 / 782	
Goodness-of-fit auf F <sup>2</sup>	1.011	
R [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0526	wR <sup>2</sup> = 0.1075
R-Werte (alle Daten)	R <sub>1</sub> = 0.1442	wR <sup>2</sup> = 0.1394
Restelektronendichte	0.825 und -0.537 e Å <sup>-3</sup>	

## 8.2 Kristallographische Daten der Verbindung 148 (6555)

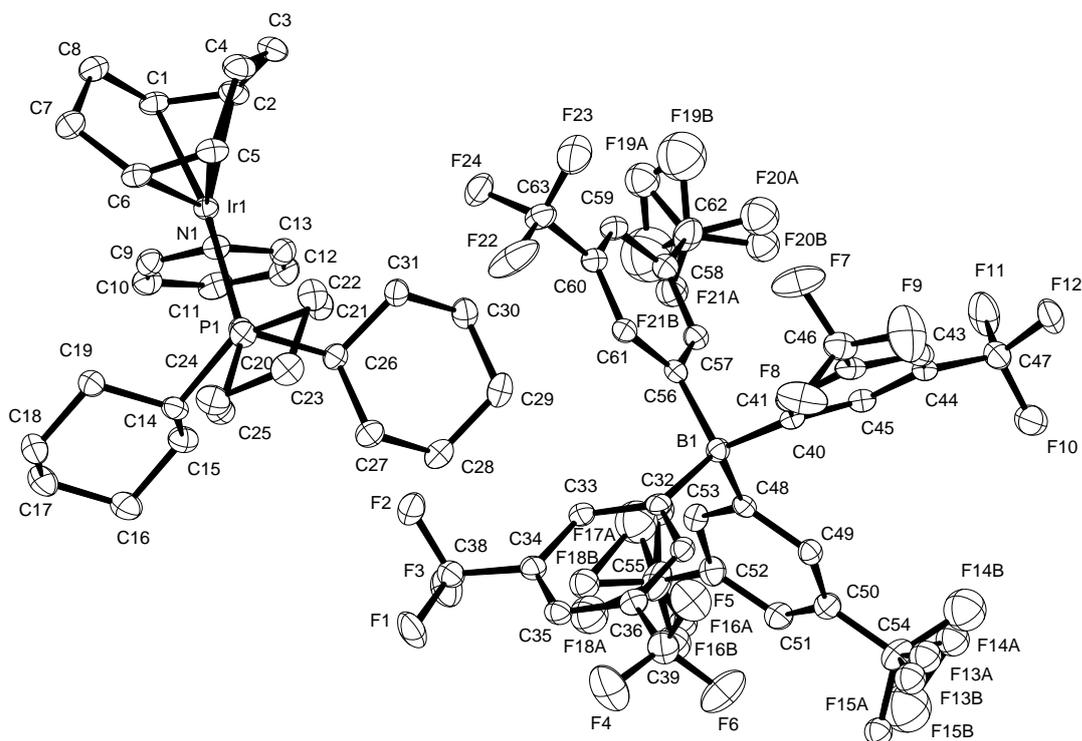


### Kristalldaten

Summenformel	$C_{72}H_{133}ClO_{15}Si_2$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$1330.41 \text{ g mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	$P2_12_12_1$ , (no. 19)	
Gitterkonstanten	$a = 13.4977(3) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 20.8183(4) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 28.2234(6) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$7930.8(3) \text{ Å}^3$	
Z	4	
Berechnete Dichte	$1.114 \text{ Mg m}^{-3}$	

Absorptionskoeffizient	1.175 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2920 e	
Kristallgröße	0.55 x 0.08 x 0.08 mm <sup>3</sup>	
Θ-Grenzen für Datensammlung	2.64 bis 67.83°	
Indexbereich	-15 ≤ h ≤ 14, -24 ≤ k ≤ 24, -33 ≤ l ≤ 33	
Gemessene Reflexe	177382	
Unabhängige Reflexe	14001 [R <sub>int</sub> = 0.1370]	
Reflexe mit I > 2σ(I)	8054	
Vollständigkeit für Θ = 27.50°	98.1%	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Transmission	0.92968 und 0.73441	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F <sup>2</sup>	
Daten / Einschränkungen / Parameter	14001 / 0 / 815	
Goodness-of-fit auf F <sup>2</sup>	1.016	
R [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0870	wR <sup>2</sup> = 0.2293
R-Werte (alle Daten)	R <sub>1</sub> = 0.1379	wR <sup>2</sup> = 0.2672
Restelektronendichte	0.926 und -0.882 e Å <sup>-3</sup>	

## 8.3 Kristallographische Daten der Verbindung 151 (6609)

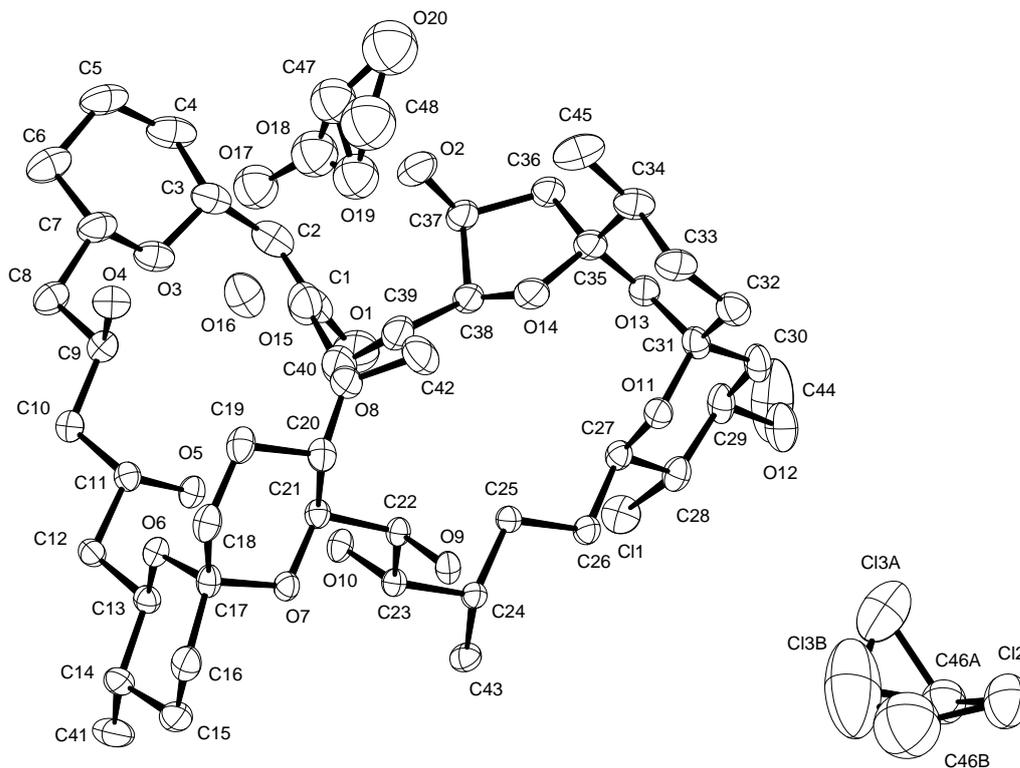
**Kristalldaten**

Summenformel	$C_{63}H_{62}BF_{24}IrNP$	
Farbe	orange-rot	
Molmasse	$1523.12 \text{ g mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	Monoclinial	
Raumgruppe	$P2_1/n$ , (no. 14)	
Gitterkonstanten	$a = 20.3720(18) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 13.0863(12) \text{ Å}$	$\beta = 110.050(3)^\circ$
	$c = 24.589(2) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$6157.9(9) \text{ Å}^3$	
Z	4	
Berechnete Dichte	$1.643 \text{ Mg m}^{-3}$	

---

Absorptionskoeffizient	5.466 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	3040 e	
Kristallgröße	0.5 x 0.4 x 0.4 mm <sup>3</sup>	
Θ-Grenzen für Datensammlung	3.47 bis 66.52°	
Indexbereich	-24 ≤ h ≤ 23, -15 ≤ k ≤ 15, -29 ≤ l ≤ 28	
Gemessene Reflexe	132681	
Unabhängige Reflexe	10732 [R <sub>int</sub> = 0.0382]	
Reflexe mit I > 2σ(I)	10445	
Vollständigkeit für Θ = 27.50°	98.7%	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Transmission	0.29753 und 0.13259	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F <sup>2</sup>	
Daten / Einschränkungen / Parameter	10732 / 0 / 811	
Goodness-of-fit auf F <sup>2</sup>	1.070	
R [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0379	wR <sup>2</sup> = 0.0935
R-Werte (alle Daten)	R <sub>1</sub> = 0.0387	wR <sup>2</sup> = 0.0942
Restelektronendichte	2.322 und -0.901 e Å <sup>-3</sup>	

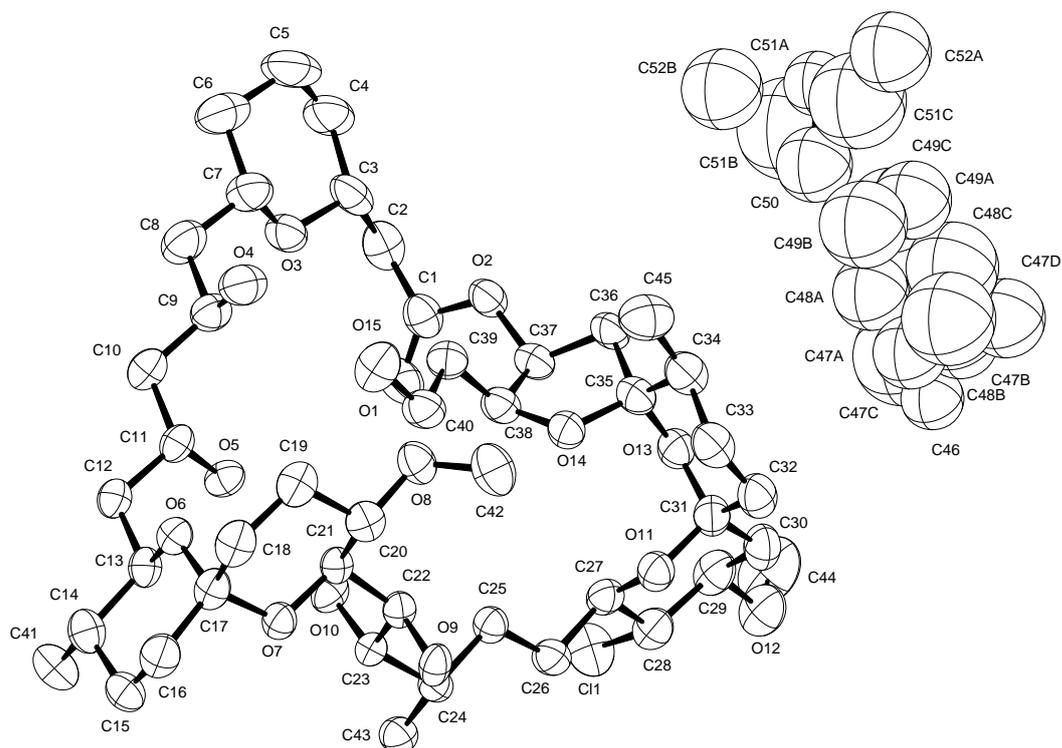
## 8.4 Kristallographische Daten der Verbindung 154 (6649)

**Kristalldaten**

Summenformel	$C_{46.80}H_{77}Cl_3O_{17.40}$	
Farbe	farblos	
Molmasse	1024.43 g mol <sup>-1</sup>	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Tetragonal	
Raumgruppe	P4 <sub>1</sub> , (no. 76)	
Gitterkonstanten	$a = 16.2357(19)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16.2357(19)$ Å	$\beta = 90^\circ$
	$c = 20.977(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	5529.5(11) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Berechnete Dichte	1.231 Mg m <sup>-3</sup>	

Absorptionskoeffizient	0.230 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2192 e	
Kristallgröße	0.05 x 0.03 x 0.02 mm <sup>3</sup>	
Θ-Grenzen für Datensammlung	2.69 bis 28.35°	
Indexbereich	-21 ≤ h ≤ 21, -21 ≤ k ≤ 21, -28 ≤ l ≤ 28	
Gemessene Reflexe	136418	
Unabhängige Reflexe	13789 [R <sub>int</sub> = 0.0613]	
Reflexe mit I > 2σ(I)	11430	
Vollständigkeit für Θ = 27.50°	99.8%	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Transmission	0.99777 und 0.99519	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F <sup>2</sup>	
Daten / Einschränkungen / Parameter	13789 / 1 / 628	
Goodness-of-fit auf F <sup>2</sup>	1.060	
R [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0639	wR <sup>2</sup> = 0.1699
R-Werte (alle Daten)	R <sub>1</sub> = 0.0822	wR <sup>2</sup> = 0.1887
Restelektronendichte	0.658 und -0.816 e Å <sup>-3</sup>	

## 8.5 Kristallographische Daten der Verbindung 155 (6724)

**Kristalldaten**

Summenformel	$C_{53.50}H_{94.25}ClO_{15}$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$1012.99 \text{ g mol}^{-1}$	
Temperatur	150 K	
Wellenlänge	0.80000 Å	
Kristallsystem	Tetragonal	
Raumgruppe	$P4_1$ , (no. 76)	
Gitterkonstanten	$a = 16.2622(18) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16.2622(18) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 20.833(2) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	$5509.5(11) \text{ Å}^3$	
Z	4	
Berechnete Dichte	$1.221 \text{ Mg m}^{-3}$	

Absorptionskoeffizient	0.134 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2209 e	
Kristallgröße	0.016 x 0.005 x 0.005 mm <sup>3</sup>	
Θ-Grenzen für Datensammlung	2.97 bis 28.81°	
Indexbereich	-19 ≤ h ≤ 17, -19 ≤ k ≤ 19, -25 ≤ l ≤ 25	
Gemessene Reflexe	84935	
Unabhängige Reflexe	10040 [R <sub>int</sub> = 0.1411]	
Reflexe mit I > 2σ(I)	6629	
Vollständigkeit für Θ = 27.50°	99.9%	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Transmission	1.00 und 0.99	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F <sup>2</sup>	
Daten / Einschränkungen / Parameter	10040 / 1 / 628	
Goodness-of-fit auf F <sup>2</sup>	1.029	
R [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0780	wR <sup>2</sup> = 0.1906
R-Werte (alle Daten)	R <sub>1</sub> = 0.1173	wR <sup>2</sup> = 0.2085
Restelektronendichte	0.228 und -0.339 e Å <sup>-3</sup>	

## 9 Literatur

- [1] Übersichtsartikel: D. J. Newman, G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, Natural Products as Pharmaceuticals and Sources for Lead Structures in *The Practice for Medicinal Chemistry*, 2. Auflage (Hrsg.: C. G. Wermuth), Academic Press, London, **2003**.
- [2] Übersichtsartikel: a) I. Paterson, E. A. Anderson, *Science* **2005**, 310, 451 – 453; b) G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newhouse, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3012 – 3043; und darin zitierte Literaturstellen.
- [3] Übersichtsartikel: a) R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2041 – 2114; b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1216 – 1238; b) K.-S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4237 – 4313; d) T. L. Simmons, E. Andrianasolo, K. McPhail, *Mol. Cancer Ther.* **2005**, 4, 333 – 342; c) T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 69 – 85; und darin zitierte Literaturstellen.
- [4] Übersichtsartikel: G. Fenteany, S. Zhu, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 593 – 616.
- [5] Übersichtsartikel: a) E. Hamel, *Med. Res. Rev.* **1996**, 16, 207 – 231; b) D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 507 – 515.
- [6] a) P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, 277, 665 – 667; b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 38 - 69; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 15 – 44; c) K. C. Nicolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2247 – 2259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2079 – 2090; d) K. C. Nicolaou, R. K. Guy, P. Potier, *Sci. Am.* **1996**, 274, 94 – 98; e) J. Mann, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, 2, 143 – 148.
- [7] Übersichtsartikel zur Medizin, Biologie und Chemie der Bisindolalkaloide: *The Alkaloids, Vol. 37* (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1990**.
- [8] Übersichtsartikel: H. J. Jessen, K. Gademann, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 3034 – 3036; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2972 – 2974.
- [9] Übersichtsartikel: K. L. Jackson, J. A. Henderson, A. J. Phillips, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3044 – 3079.
- [10] Übersichtsartikel: E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Lee, N. K. Terrett, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, 7, 608 – 624.
- [11] Übersichtsartikel: a) C. S. Neumann, D. Galonić Fujimori, C. T. Walsh, *Chemistry & Biology* **2008**, 15, 99 – 109; b) C. Wagner, M. El Omari, G. M. König, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 540 – 553.

- [12] P. Li, D. Menche, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5180 – 5182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5078 – 5080.
- [13] H. Ledford, *Nature* **2010**, *468*, 608 – 609.
- [14] W. J. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, P. J. Lydon, L. A. Singer, C. E. Chase, C. A. Lemelin, Y. Shen, H. Davis, L. Tremblay, M. J. Towle, K. A. Salvato, B. F. Wels, K. K. Aalfs, Y. Kishi, B. A. Littlefield, M. J. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5551 – 5554.
- [15] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm233863.htm>, 07.04.2011
- [16] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=eribulin+OR+E7389>, 07.04.2011
- [17] Übersichtsartikel: H. Kiyota, Synthesis of Marine Natural Products with Bicyclic and/ or Spirocyclic Acetals in *Topics in Heterocyclic Chemistry, Marine Natural Products*, Springer, Berlin/ Heidelberg, **2006**.
- [18] Übersichtsartikel: M. A. Brimble, F. A. Farès, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7661 – 7706.
- [19] a) P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, T. Sauvé, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1105 – 1121; P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1122 – 1131.
- [20] Übersichtsartikel: a) P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, **1983**; b) A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, Berlin **1983**.
- [21] R. Collin, M. C. Díaz, J. Norenburg, R. M. Rocha, J. A. Sánchez, A. Schulze, M. Schwartz, A. Valdés, *Caribbean Journal of Science* **2005**, *41*, 638 – 707.
- [22] M. Roberge, B. Cinel, H. J. Anderson, L. Lim, X. Jiang, J. Xu, C. M. Bigg, M. T. Kelly, R. J. Andersen, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 5052 – 5058.
- [23] D. E. Williams, M. Roberge, R. VanSoest, R. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5296 – 5297.
- [24] a) G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302 – 1304; b) M. Kobayashi, S. Aoki, H. Sakai, K. Kawazoe, N. Kihara, T. Sasaki, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2795 – 2798; c) N. Fusetani, K. Shinoda, S. Matsunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3977 – 3981.
- [25] S. L. Mooberry, G. Tien, A. H. Hernadez, A. Plubrukarn, B. S. Davidson, *Cancer Res.* **1999**, *59*, 653 – 660.
- [26] K. A. Hood, L. M. West, B. Rouwé, P. T. Northcote, M. V. Berridge, S. J. Wakefield, J. H. Miller, *Cancer Res.* **2002**, *62*, 3356.

- [27] R. F. Luduena, M. C. Roach, V. Prasad, G. R. Pettit, *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *45*, 421 – 427.
- [28] a) A. McCluskey, A. T. R. Sim, J. A. Sakoff, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1151 – 1175; b) R. E. Honkanen, T. Golden, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2055 – 2075; c) L. Bialy, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3880 – 3906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3814 – 3839.
- [29] D. E. Williams, M. Lapawa, X. D. Feng, T. Tarling, M. Roberge, R. J. Andersen, *Org. Lett.* **2004**, *4*, 2607 – 2610.
- [30] K. Warabi, D. E. Williams, B. O. Patrick, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 508 – 509.
- [31] D. E. Williams, R. A. Keyzers, K. Warabi, K. Desjardine, J. L. Riffell, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9842 – 9845.
- [32] Übersichtsartikel: a) M. V. Perkins, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2963 – 2967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2921 – 2925; b) I. Paterson, S. M. Dalby, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 865 – 873;
- [33] I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, O. Loiseleur, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4121 – 4124.
- [34] I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, O. Loiseleur, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4125 – 4128.
- [35] Y. Pan, J. K. De Brabander, *Synlett* **2006**, 853 – 856.
- [36] a) J. Liu, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2273 – 2276; b) I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, J. H. Lim, P. Maltas, C. Moessner, *Chem. Comm.* **2006**, 4186 – 4188; c) C. Wang, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2997 – 3000; d) J. Liu, J. H. Yang, C. Ko, R. P. Hsung, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6121 – 6123; e) I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, J. Genovino, J. H. Lim, C. Moessner, *Chem. Comm.* **2007**, 1852 – 1854; f) A. B. Smith, D.-S. Kim, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3311 – 3314; g) C. Wang, C. J. Forsyth, *Heterocycles* **2007**, *72*, 621 – 632; h) K. A. Keaton, A. J. Phillips, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1083 – 1086; i) S. Chandrasekhar, C. Rambabu, A. S. Reddy, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4355 – 4357; j) J.-H. Yang, J. Liu, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2525 – 2528; k) J. L.-Y. Chen, M. A. Brimble, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 3967 – 3969; l) A. B. Smith, H. Smits, D. S. Kim, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6597 – 6605.
- [37] A. Fürstner, M. D. B. Fenster, B. Fasching, C. Godbout, K. Radkowski, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5632 – 5636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5506 – 5510.
- [38] A. Fürstner, M. D. B. Fenster, B. Fasching, C. Godbout, K. Radkowski, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5636 – 5641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5510 – 5515.
- [39] B. Fasching, Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2007**.

- [40] I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, J. H. Lim, J. Genovino, P. Maltas, C. Moessner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3058 – 3062; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3016 – 3020.
- [41] I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, J. H. Lim, J. Genovino, P. Maltas, C. Moessner, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3063 – 3067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3021 – 3025.
- [42] a) I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585 – 8588; b) D. A. Evans, P. J. Coleman, B. Côté, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 788 – 789; c) I. Paterson, L. A. Collet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1187 – 1191; d) D. A. Evans, B. Côté, P. J. Coleman, B. T. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10893 – 10898.
- [43] Durch Verwendung des TES-geschützten Cyanhydrins konnte die Ausbeute in der Fragmentkupplung von 52% auf  $\geq 90\%$  Ausbeute gesteigert werden (vgl. [39]).
- [44] Übersichtsartikel für die Verwendung von 2-Isoxazolinen als Aldolprodukt-Ersatz: a) D. P. Curran, *Adv. Cycloaddit.* **1988**, *1*, 129 – 189, b) S. Kanemasa, O. Tsuge, *Heterocycles* **1990**, *30*, 719 – 736.
- [45] a) S. Hu, S. Jayaraman, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8843 – 8849; b) S. Hu, S. Jayaraman, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7513 – 7520.
- [46] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989 – 1993.
- [47] A. Fürstner, B. Fasching, G. W. O’Neil, M. D. B. Fenster, C. Godbout, J. Cecon, *Chem. Comm.* **2007**, 3045 – 3047.
- [48] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210 – 10211.
- [49] Übersichtsartikel: P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563 – 2585.
- [50] N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314 – 321.
- [51] Übersichtsartikel: S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676 – 4701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544 – 4568.
- [52] I. Paterson, J. H. Lim, P. Maltas (unpublizierte Arbeiten) (vgl. [32b]).
- [53] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155 – 4156; b) S. D. Meyer, S. L. Schrieber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549 – 7552.
- [54] Anhand von Spirastrellolide F Methylester (**23**) sollte zunächst die allgemeine Synthesestrategie evaluiert und optimiert werden. Studien zur Totalsynthese von

- Spirastrellolide A Methylester (**11**) sind Gegenstand momentaner Forschung in der Arbeitsgruppe von Prof. FÜRSTNER.
- [55] Der Aufbau der Seitenkette konnte bereits in einer Modellstudie erfolgreich durchgeführt werden (vgl. [39]).
- [56] Die antiperiplanare Konformation des ungeschützten Diols ist aus der entsprechenden  $^3J_{H_{22},H_{23}}$ -Kopplungskonstanten der Spirastrellolide Methylester (vgl. [31]) sowie aus der von PATERSON *et al.* publizierten Kristallstruktur (vgl. [41]) und später erhaltenen Kristallstruktur von **155** ersichtlich. Es wurde angenommen, dass bei Silylierung von O<sub>22</sub> und O<sub>23</sub> diese Konformation beibehalten bleibt.
- [57] Übersichtsartikel: A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *94*, 991 – 1046.
- [58] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322 – 4343.
- [59] Übersichtsartikel: T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203 – 331.
- [60] Da zu diesem Zeitpunkt die absolute und relative Konfiguration zwischen den Stereosegmenten noch ungeklärt war, wurde diese Studie mit unnatürlichen Diastereomeren durchgeführt. Des Weiteren wurden u.a. Epimere eingesetzt (siehe Verbindung **68**).
- [61] Dr. G. W. O'Neil, PostDoc-Report, Mülheim an der Ruhr, **2008**.
- [62] S. F. Jenkinson, N. A. Jones, A. Moussa, A. J. Stewart, T. Heinz, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4441 – 4444.
- [63] J. B. Hendrickson, R. Bergeron, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4607 – 4610.
- [64] J. E. Murry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979 – 982.
- [65] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A.* **1966**, 1711 – 1732.
- [66] Anhand der NMR-spektroskopischen Untersuchungen konnte die absolute Stereochemie an C<sub>24</sub> nicht zugewiesen werden.
- [67] Für die detaillierte Synthese von **82** (vgl. Kapitel 4.3.1 und [61][81]).
- [68] M. S. M. Timmer, A. Abidekian, P. H. Seeberger, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7777 – 7780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7605 – 7607.
- [69] a) K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5301 – 5303; b) K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3099 – 3112.
- [70] S. Kobayashi, M. Horibe, Y. Saito, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9629 – 9642.
- [71] R. J. Anderson, C. A. Henrick, L. D. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3654 – 3655

- [72] A. Fürstner, L. C. Bouchez, J.-A. Funel, V. Liepins, F.-H. Poreé, R. Gilmor, F. Beaufiles, D. Laurich, M. Tamiya, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9425 – 9430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9265 – 9270.
- [73] Die Darstellung von **90** in vier Stufen beinhaltet: TMS-Schützung des Alkohols, Methylcuprat-Addition, Desilylierung sowie Umsetzung des Diols zum Acetal (vgl. [61][81]).
- [74] Der Ester **92** wurde nach Desilylierung von **85** und Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan erhalten.
- [75] J. Liang, D. W. Hoard, Vien Van Khau, M. J. Martinielli, E. D. Moher, R. E. Moore, M. Tius, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1459 – 1463.
- [76] M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583 – 5601.
- [77] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765 – 5780.
- [78] H. Flörke, E. Schaumann, *Synthesis* **1996**, 647 – 651.
- [79] Übersichtsartikel: M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483 – 2547.
- [80] An dieser Stelle wurde kein unabhängiger Strukturbeweis analog zu dem in Kapitel 3.4.2 beschriebenen vorgenommen. Kristallstrukturen späterer Verbindungen bestätigten die Stereochemie an C<sub>22</sub> und C<sub>23</sub>.
- [81] Dr. Julien Ceccon, PostDoc-Report, Mülheim an der Ruhr, **2009**.
- [82] L. T. Phan, Y.-L. Qiu, Y. Sun, *PCT Int. Appl.* WO2008061189, **2008**.
- [83] M. P. Cooke, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 951 – 953.
- [84] M. Demuth, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3136 – 3138.
- [85] T. Sunazuka, M. Handa, T. Hirose, T. Matsumaru, Y. Togashi, N. Nakamura, Y. Iwai, S. Ōmura, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5297 – 5300.
- [86] Übersichtsartikel: C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10547 – 10658.
- [87] a) L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6702 – 6704; b) S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082 – 1087.
- [88] S. A. King, A. S. Thompson, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6689 – 6691.
- [89] R. Noyori, T. Okhuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856 – 5858.

- [90] Übersichtsartikel: T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, 199 – 246.
- [91] a) J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812 – 3813; b) J. A. Marshall, P. Eidam, H. S. Eidam, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4840 – 4844.
- [92] D. A. Evans, J. L. Duffy, M. J. Dart, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537 – 8540.
- [93] M. T. Reetz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462 – 468 und darin zitierte Literaturstellen.
- [94] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560 – 3578.
- [95] D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447 – 6449.
- [96] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693 – 2698.
- [97] S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511 – 3515.
- [98] Das <sup>13</sup>C NMR Spektrum von **124** wurde in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (zeigt Zersetzung in CDCl<sub>3</sub>, vgl. [99]) aufgenommen und zeigte entsprechend der Methode unterstützende Ergebnisse für eine 1,3-*anti*-Relation. Die Daten der <sup>13</sup>C NMR-Untersuchung des Acetonids des 1,3-*syn*-Diastereomers standen im Einklang mit den vorherigen Ergebnissen (vgl. [81]).
- [99] Da sich das Acetonid in Studien zur Spirocyclisierung als instabil erwies, wurden die Alkohole an C<sub>11</sub> und C<sub>13</sub> silyliert. Die leichte Hydrolyse des 1,3-Acetals wurde u. a. bei Ringschlussmetathese- sowie Spirocyclisierungs-Studien zur Synthese von Spirastrellolide A Methylester (**11**) beobachtet (vgl. [61]).
- [100] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299 – 6302.
- [101] P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85 – 126.
- [102] Y. Naruse, T. Esaki, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4747 – 4756.
- [103] a) B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888 – 890; b) B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091 – 2096.
- [104] J. Einhorn, C. Einhorn, F. Ratajczak, J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452 – 7454.
- [105] E. Cheator, J. Harter, S. V. Ley, *Heterocycles* **2004**, *62*, 619 – 633.
- [106] a) M. Angelin, M. Hermansson, H. Dong, O. Ramström, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *19*, 4323 – 4326; b) B. G. Vong, S. H. Kim, S. Abraham, E. A. Theodorakis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4037 – 4041; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3947 – 3951.
- [107] M. Fetizon, M. Golfier, *C. R. Acad. Sci. Ser. C.* **1968**, *267*, 900 – 903; A. McKillop, D. W. Young, *Synthesis* **1979**, 401 – 422; c) M. Inoue, T. Sato, M. Hiramata, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 10772 – 10773.
- [108] N. J. Davis, S. Flitsch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1181 – 1184.

- [109] M. Zhao, J. Li, E. Mano, Z. Song, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564 – 2566.
- [110] A. B. Smith, V. Simov, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3315 – 3318.
- [111] a) J. Fried, J. C. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3899 – 3902; b) P. Liu, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772 – 10773.
- [112] Übersichtsartikel: A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911 – 939.
- [113] Die massenspektroskopischen Untersuchungen (ESI-MS) ergab für das Nebenprodukt  $m/z = 1292$ .
- [114] a) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822 – 1830; b) Übersichtsartikel: I. Shiina, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 239 – 273.
- [115] K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683 – 710.
- [116] Aufgrund der Anwesenheit eines Schweratoms (Chlor) konnte die *absolute* Stereochemie bestätigt werden.
- [117] R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331 – 338.
- [118] D. J. Pasto, R. T. Taylor, *Reduction with Diimide*, *Org. React.* **1991**, *40*, 91 – 155.
- [119] A. G. Myers, B. Zheng, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.
- [120] a) R. H. Crabtree, M. W. Davis, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655 – 2661; b) J. M. Brown, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 169 – 284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 190 – 203; c) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G.C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307 – 1370.
- [121] Die C(sp<sup>3</sup>)-H-Bindungslänge beträgt im Mittel 1.1 Å.
- [122] Die Reduktion von **147** mit dem Iridium-Katalysator **151** konnte auf Maßstäben bis zu 53 mg Startmaterial durchgeführt werden und lieferte vergleichbare Ergebnisse (53%, quant. brsm).
- [123] B. Wüstenberg, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 174 – 178.
- [124] Innerhalb der Nachweisgrenze der NMR-spektroskopischen Untersuchungen konnte nur ein Diastereomer identifiziert werden.
- [125] Diese Eigenschaft ermöglicht dirigierte Hydrierungen (vgl. [120]). Des Weiteren ist bekannt, dass THF und andere etherische Lösungsmittel die Reaktivität von kationischen Iridium-Komplexen beeinflussen; siehe a) M. Inoue, M. Nakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4164 – 4165; b) J. Cipot, R. McDonald, M. J. Ferguson, G. Schatte, M. Stradiotto, *Organometallics* **2007**, *26*, 594 – 608.

- [126] a) S. P. Smidt, A. Pfaltz, E. Martinez-Viviente, P. S. Pregosin, A. Albinati, *Organometallics* **2003**, *22*, 100 – 1009; b) Y. Xu, D. Michael P. Mingos, J. M. Brown, *Chem. Comm.* **2008**, 199 – 201.
- [127] S. P. Smidt, N. Zimmermann, M. Studer, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4685 – 4693.
- [128] Y. Zhu, Y. Fan, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6249 – 6253.
- [129] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360 – 11370.
- [130] Übersichtsartikel: G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746 – 1787.
- [131] S. B Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168 – 8179.
- [132] K. Grela, S. Harztyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4210 – 4212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038 – 4040.
- [133] C. D. Vanderwal, D. A. Vosburg, S. Weiler, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393 – 5407.
- [134] a) S. Ma, X. Lu, Z. Li, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 709 – 713; b) E. Piers, J. Renaud, S. J. Rettig, *Synthesis* **1998**, 590 – 602; c) A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526 – 4527.
- [135] M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, J. D. Katz, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2165 – 2167.
- [136] M. D. Champell, S. J. Stachel, C. B. Lee, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1633 – 1636.
- [137] Bei der synthetischen Probe handelt es sich um einen weissen Feststoff im Gegensatz zu der als „farbloses Öl“ beschriebenen natürlichen Probe von Spirastrellolide F Methylester (**23**) (vgl. [31]).
- [138] Es ist anzumerken, dass die <sup>1</sup>H NMR-Spektren der synthetischen Probe von Spirastrellolide A Methylester (**11**) von PATERSON und der natürlichen Probe bei Aufnahme unter gleichen Bedingungen und am gleichen Spektrometer identisch sind (vgl. [41]). Im Vergleich zum <sup>1</sup>H NMR Spektrum der natürlichen Probe von Spirastrellolide A Methylester (**11**) in der Veröffentlichung zur Isolierung dieser Verbindung sind erhebliche Unterschiede festzustellen (vgl. [23]).
- [139] Nach unserer Veröffentlichung beschreibt auch PATERSON *et al.* ein analoges Verhalten bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung der synthetischen Probe von

- Spirastrellolide A Methylester (**11**); siehe: I. Paterson, S. M. Dalby, P. Maltas, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 406 – 419.
- [140] Übersichtsartikel: *Modern Carbonyl Olefination* (Hrsg. T. Takeda), Wiley-VCH, Weinheim **2004**.
- [141] J. T. Kodra *et al.*, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5387 – 5396.
- [142] A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817 – 2825.
- [143] K. C. Kumara Swamy, N. N. Bhuvan Kumar, E. Balaraman, K. V. P. Pavan Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551 – 2651.
- [144] Für eine Anwendung siehe: A. Fürstner, S. Flügge, O. Larinov, Y. Takahashi, T. Kubat, J. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4011 – 4029.
- [145] A. Labonne, T. Kribber, L. Hintermann, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5853 – 5856.
- [146] Übersichtsartikel: C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2232 – 2260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176 – 2203.
- [147] D. B. Grotjahn, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7146 – 7153.
- [148] M. E. Jung, C. J. Nichols, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4615 – 4618.
- [149] Für eine Auswahl an Übersichtsartikeln siehe: a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478 – 3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410 – 3449; b) J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149 – 3173; c) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395 – 403; d) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326 – 3350; e) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180 – 3211.
- [150] a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, 71 – 79; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2939 – 2947.
- [151] L. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845 – 1852.
- [152] B. Liu, J. L. De Brabander, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4907 – 4910.
- [153] A. Aponick, C.-Y. Li, J. A. Palmes, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 121 – 124.
- [154] B.M. Trost, D. B. Home, M. J. Woltering, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6169 – 6172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5987 – 5990.
- [155] Y. Li, F. Zhou, C. J. Forsyth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 283 – 286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 279 – 282.
- [156] B. M. Trost, A. H. Weiss, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7808 – 7810; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7664 – 7666.
- [157] a) B. M. Trost, B. M. O'Boyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16190 – 16192; b) B. M. Trost, B. M. O'Boyle, D. Hund, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15061 – 15074.
- [158] C. Fang, Y. Pang, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4528 – 4531.

- [159] Übersichtsartikel: a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Comm.* **2005**, 2307 – 2320; b) W. Zhang, J. S. Moore, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 93 – 120; c) X. Wu, M. Tamm; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 82 – 93.
- [160] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1592 – 1594.
- [161] S. V. F. Pedersen, R. R. Schrock, M. R. Churchill, H. J. Wassermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6808 – 6809.
- [162] a) M. R. Churchill, J. W. Ziller, J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, *Organometallics* **1984**, 3, 1554 – 1562; b) J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, M. R. Churchill, A. L. Rheingold, J. W. Ziller, *Organometallics* **1984**, 3, 1563 – 1573.
- [163] J. G. McCullough, R. R. Schrock, J. C. Dewan, J. C. Murdzek, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5987 – 5998.
- [164] S. Ohira, *Synth. Comm.* **1989**, 19, 561 – 564.
- [165] G. J. Roth, B. Liebold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis* **2004**, 1, 59 – 62.
- [166] J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* **2006**, 24, 4266 – 4268.
- [167] In einem weiteren Versuch konnte Herr Dipl.-Chem. Alexander Arlt eine Ausbeute von (540 mg, 88%) erzielen.
- [168] J. Heppekausen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11045 – 11057.
- [169] V. Hickmann, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11042 – 11044.
- [170] K. Micoine, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14064 – 14066.
- [171] B. M. Trost, B. M. O'Boyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16190 – 16192.
- [172] B. M. Trost, B. M. O'Boyle, D. Hund, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15061 – 15074.
- [173] Die NMR-spektroskopische Analyse ließ keinen Rückschluss auf die absolute Stereochemie am anormeren Zentrum in den Verbindungen **247a** und **247b** zu.
- [174] Die Verwendung von AuCl<sub>3</sub> bzw. PtCl<sub>4</sub> führte zur vollständigen Zersetzung.
- [175] D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351 – 3378.
- [176] A. Aponick, C.-Y. Li, J. A. Palmes, *Org. Lett.* **2009**, 11, 121 – 124.
- [177] C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7721 – 7730.
- [178] A. M. McNair, K. R. Mann, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 2519 – 2527.
- [179] P. de Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, 24, 2411 – 2418.
- [180] M. T. Crimmins, P. Siliphaivanh, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4641 – 4644.
- [181] K. E. Drouet, E. A. Theodorakis, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1987 – 2001.

§) Fotonachweis: [http://coralpedia.bio.warwick.ac.uk/en/sponges/spirastrella\\_coccinea.html](http://coralpedia.bio.warwick.ac.uk/en/sponges/spirastrella_coccinea.html),  
07.04.2011.

## 10 Anhang

### 10.1 Abkürzungsverzeichnis

[ $\alpha$ ]	spezifischer Drehwert
°C	Grad Celsius
2D	zweidimensional
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Å	Angström, $1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$
Ac	Acetyl
AIBN	2, 2'-Azobis(2-methylpropionitril)
AICN	1, 1'-Azobis(cyclohexancarbonitril)
Äq.	Äquivalente
aq.	wässrig
atm	Atmosphäre
AV	Arbeitsvorschrift
BAIB	Bis(acetoxy)iodbenzol
bar	Bar
ber	berechnet
Bn	Benzyl
<i>br</i>	breit
brsm	<i>based on recovered starting material</i>
bzw.	beziehungsweise
<i>c</i>	Konzentration
CI	chemische Ionisation
cm <sup>-1</sup>	1/Zentimeter
COD	Cyclooctadien
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	duplett
d	Duplett
d.r.	<i>diastereomeric ration</i> (Diastereomerenverhältnis)
dba	Dibenzylidenaceton

---

DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DHQ <sub>2</sub> (PYR)	2,5-Diphenyl-4,6-bis(9- <i>O</i> -dihydrochinyl)pyrimidin
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazadicarboxylat
Dibal-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> '-ethylcarbodiimid
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
EI	Elektronenstoß-Ionisation
<i>ent</i>	Enantiomer
ESI	Elektronenspray-Ionisation
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
eV	Elektronenvolt
Et	Ethyl
g	Gramm
gef.	gefunden
Gew.-%	Gewichtsprozent
h	Stunde
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
<i>i</i>	<i>ipso</i>
IC <sub>50</sub>	<i>half maximal inhibitory concentration</i>
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
K	Kelvin

---

Kap.	Kapitel
kat.	katalytisch
kJ	Kilojoule
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar
m	Multipllett
<i>m/z</i>	Verhältnis von Masse zu Ladung
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHz	(Mega)Hertz, $1 \text{ Hz} = 1 \text{ s}^{-1}$
Min	Minute
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MPa	(Mega)Pascal, $1 \text{ MPa} = 1 \text{ N/mm}^2$
MS	Massenspektrometrie, Molekularsieb
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
MW	Mikrowellenbestrahlung
n.a.	nicht aufgelöst
n.b.	nicht bestimmt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (Kernresonanzspektroskopie)
nOe	<i>nuclear Overhauser effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
Ø	Durchmesser
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl

---

PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
ppm	<i>parts per million</i>
PPTS	Pyrridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
q	Quartett
qi	Quintett
quant.	quantitativ
R	organischer Rest
Ref.	Referenz
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAR	<i>structure-activity relationship</i> (Struktur-Aktivitäts-Beziehung)
t	Triplett
T	Tesla
TASF	Tri(dimethylamino)sulfoniumdifluortrimethylsilicat
TBAC	Tetrabutylammoniumchlorid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TCCA	Trichlorisocyanursäure
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
<i>tert</i>	tertiär
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylen-1,2-diamin
TMS	Trimethylsilyl
<i>t</i> <sub>R</sub>	Retentionszeit
v/v	bezogen auf Volumenanteile
vgl.	vergleiche

$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
$\delta$	chemische Verschiebung
$\lambda$	Wellenlänge
$\mu\text{g}$	Mikrogramm
$\mu\text{L}$	Mikroliter
$\mu\text{m}$	Mikrometer
$\mu\text{M}$	mikromolar

# Stefan Benson

## CURRICULUM VITAE

### Persönliche Daten

---

**Geburtsdatum:** 08.08.1981 in Hannover

**Nationalität:** deutsch

### Ausbildung

---

**02.2008 – 05.2011**

**Promotion**

Totalsynthese von Spirastrellolide F Methylester  
*Max – Planck - Institut für Kohlenforschung in Mülheim/Ruhr*  
Prof. Dr. A. Fürstner

**05.2007 – 11.2007**

**Diplomarbeit**

Untersuchungen zur Strukturaufklärung von Noricumazol A  
*Leibniz Universität Hannover*  
Prof. Dr. A. Kirschning

**09.2005 – 06.2006**

**Forschungspraktikum**

Studien zur Synthese und Reaktivität von Allyl-Nickel(II)  
*N-heterocyclischen Carben Enolat Komplexen*  
*Stanford University, CA, USA*  
Prof. Dr. R. M. Waymouth

**10.2002 – 11.2007**

**Diplom in Chemie (Dipl.-Chem.)**

*Leibniz Universität Hannover*

**08.1994 – 06.2001**

Georg – Büchner – Gymnasium, Seelze

### Stipendien

---

**07.2008 – 06.2010**

Kekulé – Stipendium für Doktoranden des Fonds  
der Chemischen Industrie

**09.2005 – 06.2006**

ISAP – Stipendium des DAAD

### Auszeichnungen

---

**09.2010**

Syngenta Doktorandenpreis 2010

**09.2010**

Poster - Preis ORCHEM 2010

---



## Publikationen

---

### **„Total Synthesis of Spirastrellolide F Methyl Ester - Part 2: Macrocyclization and Completion of the Synthesis”**

S. Benson, M.-P. Collin, G. W. O’Neil, J. Cecon, B. Fasching, M.D.B. Fenster, C. Godbout, K. Radkowski, R. Goddard, A. Fürstner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9946–9950.

### **„Total Synthesis of Spirastrellolide F Methyl Ester - Part 1: Strategic Considerations and Revised Approach of the Southern Hemisphere”**

G. W. O’Neil, J. Cecon, S. Benson, M.-P. Collin, B. Fasching, A. Fürstner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9940–9945.

### **„Synthesis and Reactivity of Allyl Nickel(II) N-Heterocyclic Carbene Enolate Complexes”**

S. Benson, B.A. Payne, R.M. Waymouth *Journal of Polymer Science Part A – Polymer Chemistry* **2007**, *45*, 3637–3647.

## Präsentationen

---

### **„Total Synthesis of Spirastrellolide F Methyl Ester“ (Poster-Präsentation)**

*13. – 15.09.2010*      *ORCHEM 2010, Weimar*  
*05. – 07.09.2010*      *Syngenta workshop for talented young chemists, CH - Stein*  
*17. – 20.03.2010*      *JCF-Frühjahrssymposium 2010, Göttingen*  
*06.11.2009*              *Forum of Molecular Catalysis 2009, Heidelberg*  
*08 – 09.10.2009*      *Chemical Genomic Center, Dortmund*

### **„Towards the Total Synthesis of Spirastrellolide F Methyl Ester“ (Poster-Präsentation)**

*05 – 09.07.2009*      *Bayer Doktorandenkurs, Köln*

### **„Total Synthesis of Spirastrellolide F Methyl Ester“ (Vortrag)**

*18.02.2010*              *VCI – Stipendiaten-Treffen, Düsseldorf*  
*15.12.2009*              *Spezielles Institutseminar, Mülheim/Ruhr*