



tu technische universität
dortmund

Totalsynthesen von Isomigrastatin, Dehydrocurvularin und Kendomycin

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
des Fachbereiches Chemie der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

Peter Persich

geboren am 03.12.1985
in Troppau

Mülheim an der Ruhr, 2013

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.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Die vorliegende Arbeit entstand unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner in der Zeit von Oktober 2010 bis September 2013 am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr. Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Beiträgen veröffentlicht:

- „Total Syntheses and Biological Reassessment of Lactimidomycin, Isomigrastatin, and Congener Glutarimide Antibiotics“
K. Micoine, P. Persich, J. Llaveria, M.-H. Lam, A. Maderna, F. Loganzo, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7370-7383.
- „Increasing the Structural Span of Alkyne Metathesis“
P. Persich, J. Llaveria, R. Lhermet, T. de Haro, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13047-13058.
- „Formal Total Synthesis of Kendomycin by Way of Alkyne Metathesis/Gold Catalysis“
L. Hoffmeister, P. Persich, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, eingereicht zur Publikation.

Die praktischen Arbeiten erfolgten teilweise in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Kévin Micoine und Herrn Dr. Josep Llaveria Cros (Kapitel 3) sowie Frau Laura Hoffmeister (Kapitel 5). Die beschriebenen Ergebnisse bilden eine vollständige Darstellung dieser gemeinsamen Arbeiten. Die von diesen Mitarbeitern alleinverantwortlich erzielten Ergebnisse wurden als solche an der entsprechenden Stelle gekennzeichnet.

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürstner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Hiersemann

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater Prof. Dr. Alois Fürstner für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die interessante und herausfordernde Themenstellung und seine allzeit hervorragende Betreuung und Unterstützung. Auch für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die gewährte wissenschaftliche Freiheit, seine Hilfestellungen sowie die sehr guten Arbeitsbedingungen bin ich ihm sehr zu Dank verpflichtet.

Für die Übernahme des Koreferats bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann von der Technischen Universität Dortmund.

Für eine hervorragende, ausgesprochen produktive und auch freundschaftliche Zusammenarbeit bei der gemeinsamen Bearbeitung der Syntheseprojekte gilt mein Dank Herrn Dr. Kévin Micoine, Herrn Dr. Josep Llaveria Cros und Frau Laura Hoffmeister.

Dem technischen Personal der Abteilung Fürstner, namentlich Günter Seidel, Daniel Laurich, Helga Krause, Saskia Schulthoff, Roswita Leichtweiß und Karin Radkowski, danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Laborarbeit. Für die große Unterstützung bei allen organisatorischen Angelegenheiten möchte ich ferner Frau Monika Lickfeld danken.

Ich danke zudem den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen für die exzellente und gewissenhafte Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen. Mein Dank gilt hier insbesondere Frau Wirtz, Frau Gabor und Herrn Dr. Farès für die Messung und Auswertung vieler komplexer NMR-Spektren sowie Herrn Deege, Herrn Kohler, Frau Heidgen, und Frau Ruthe aus der Abteilung für Chromatographie. Mein Dank gebührt außerdem Herrn Joppek, Herrn Klein und Frau Blumenthal für die massenspektrometrischen Messungen sowie Frau Dreier aus der Abteilung für Kristallographie. Herrn Dr. Maderna, Herrn Dr. Loganzo und Frau Lam von der Firma Pfizer Inc. danke ich für die Durchführung und Auswertung der biologischen Untersuchungen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Laura Hoffmeister, Herrn Jens Willwacher, Herrn Sebastian Schaubach und Frau Marina Ilg für die sorgfältige und zügige Korrektur von Teilen dieser Arbeit.

Allen derzeitigen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner sowie Herrn Dr. Manuel Alcarazo und seinen Mitarbeitern danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit, die stets gute Arbeitsatmosphäre und die oft gemeinsam verbrachte Freizeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und Ellen für ihre vielfältige und herzliche Unterstützung und den Rückhalt während meiner Promotionszeit.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Aufgabenstellung	5
3	Totalsynthesen von Zellmigrationsinhibitoren der Migrastatin-Familie	7
3.1	Einleitung	7
3.1.1	Tumormetastasierung und Zellmigration	7
3.1.2	Antibiotika der Migrastatin-Naturstofffamilie	7
3.1.3	Die Totalsynthese von Isomigrastatin nach Danishefsky	9
3.1.4	Vorangegangene Arbeiten durch die Arbeitsgruppe Fürstner	11
3.2	Retrosynthetische Analyse	15
3.3	Eine skalierbare Totalsynthese von Lactimidomycin	16
3.4	Die Totalsynthese von Isomigrastatin	19
3.4.1	Die Funktionalisierung des Makrolactons	19
3.4.2	Anknüpfung des Glutarimid-Fragments und Abschluss der Totalsynthese	22
3.5	Darstellung von Derivaten mittels einer „umgelenkten Totalsynthese“	25
3.5.1	Darstellung von Lactimidomycin-Analoga	26
3.5.2	Darstellung von Isomigrastatin-Analoga	28
3.6	Biologische Untersuchungen	29
4	Die Totalsynthese von Dehydrocurvularin	35
4.1	Einleitung	35
4.2	Synthesestrategien zur Darstellung von Dehydrocurvularin	37
4.2.1	Die Meyer-Schuster-Umlagerung zur Darstellung von Enonen	38
4.2.2	Die Redox-Isomerisierung zur Darstellung von Enonen	39
4.3	Modellstudien zur RCAM und Darstellung zyklischer Enone	41
4.3.1	Modellstudie zur RCAM und Alkin-Hydratisierung	42
4.3.2	Studien zur Enon-Synthese mittels einer Meyer-Schuster-Umlagerung	43
4.3.3	Studien zur Enon-Synthese mittels einer Redox-Isomerisierung	47
4.4	Die Totalsynthese von Dehydrocurvularin	52
4.4.1	Retrosynthetische Analyse	52
4.4.2	Synthese des offenkettigen RCAM-Vorläufers	53
4.4.3	Abschluss der Totalsynthese von Dehydrocurvularin	56

4.5	Biologische Untersuchungen	60
5	Die Totalsynthese von Kendomycin	61
5.1	Einleitung	61
5.1.1	Isolierung, Struktur und biologische Wirkung	61
5.1.2	Totalsynthesen von Kendomycin	62
5.1.3	Retrosynthetische Analyse	64
5.1.4	Vorangegangene Studien zur Totalsynthese von Kendomycin durch die Arbeitsgruppe Fürstner	65
5.2	Synthese des aromatischen Fragments	69
5.2.1	Studien zur Funktionalisierung mittels einer Baeyer-Villiger-Oxidation	69
5.2.2	Studien zur Funktionalisierung von Trihydroxybenzol-Derivaten	70
5.2.3	Darstellung des aromatischen Fragments mit Hilfe einer selektiven Entschützung	71
5.2.4	Studien zur Eignung des aromatischen Fragments in der weiteren Synthese	74
5.3	Synthese des Polyketid-Fragments	76
5.4	Fragmentkupplung und Studien zur RCAM	78
5.4.1	Kupplung der Fragmente	78
5.4.2	Studien zur RCAM	79
5.5	Abschluss der Totalsynthese mittels einer Photo-Fries-Strategie	82
6	Zusammenfassung	85
7	Experimenteller Teil	92
7.1	Allgemeine Hinweise	92
7.2	Totalsynthesen von Zellmigrationsinhibitoren der Migrastatin-Familie	97
7.3	Die Totalsynthese von Dehydrocurvularin	135
7.4	Die Totalsynthese von Kendomycin	176
8	Anhang	207
8.1	Abkürzungsverzeichnis	207
8.2	Kristallographische Daten	211
8.3	NMR-Spektren der dargestellten Naturstoffe	215
9	Literaturverzeichnis und Kommentare	223

1 Einleitung

Seit der Darstellung von Harnstoff durch Friedrich Wöhler im Jahr 1828^[1] hat sich die Totalsynthese von Naturstoffen zu einem der größten und bedeutendsten Teilgebiete der Chemie entwickelt. Die auf diesem Gebiet erzielten Erfolge hatten sowohl auf die Gesellschaft als auch auf andere wissenschaftliche Disziplinen einen nachhaltig prägenden Einfluss.^[2]

Lange Zeit war das hauptsächliche Ziel der Naturstoffsynthese die vermutete Struktur einer aus der Natur isolierten Substanz zu bestätigen oder zu widerlegen. Auch heute kommt es trotz mittlerweile zahlreicher Methoden zur Strukturanalyse immer noch vor, dass eine vorgeschlagene Struktur im Rahmen einer Totalsynthese revidiert werden muss.^[3]

Insbesondere in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts kam es zu einer rasanten Entwicklung von synthetischen Methoden zur selektiven Darstellung einer enormen Bandbreite verschiedener chemischer Struktur motive. Diese kamen auch in der Naturstoffsynthese zum Einsatz und erlaubten den Aufbau von Molekülen mit einem stetig wachsenden Grad an Komplexität. Die Entwicklung neuartiger Synthesemethoden und theoretischer Konzepte sowie deren Anwendung in der Totalsynthese sind hierbei als ein synergetischer Prozess zu betrachten. Komplexe und bislang unzugängliche Moleküle bilden die Triebkraft für die Entwicklung neuer Methoden zu deren Darstellung. Auf der anderen Seite wird erst der erfolgreiche Einsatz in einer Totalsynthese als Beweis für die breite Anwendbarkeit und Selektivität einer Methode betrachtet.^[2,4]

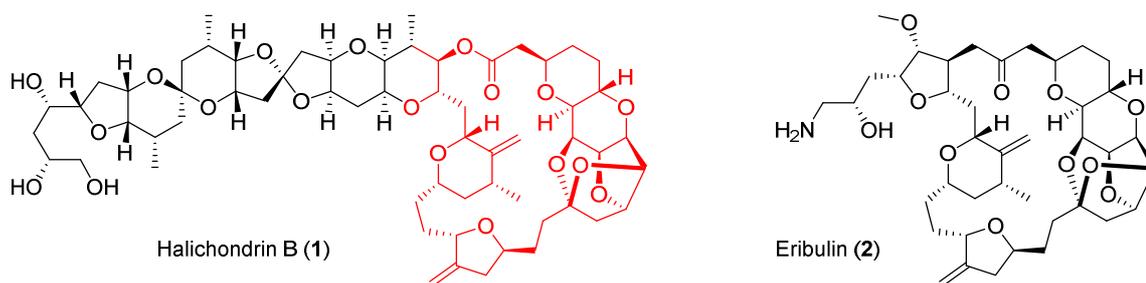


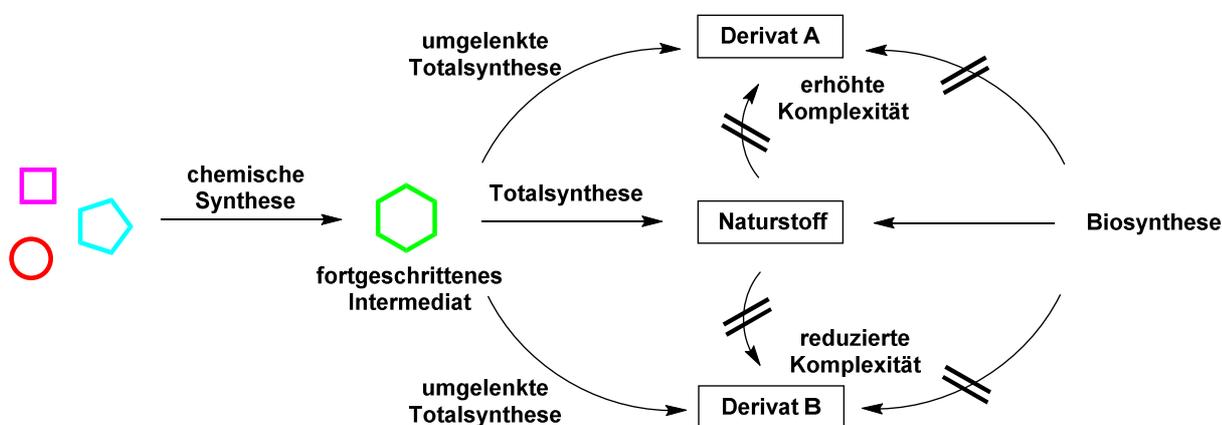
Abbildung 1.1: Der Naturstoff Halichondrin B (1) und sein strukturell stark vereinfachtes hochpotentes Derivat Eribulin (2).

Die wahrscheinlich größte Bedeutung hat das Gebiet der Totalsynthese jedoch erst in den letzten Jahrzehnten im interdisziplinären Zusammenspiel mit der biologischen und medizinischen Chemie erlangt. Die Zielverbindungen von Naturstoffsynthesen - in der Regel Sekundärmetabolite - sind durch die Rolle in ihrer natürlichen Umgebung oft biologisch hochaktive Substanzen. Durch ihre starke physiologische Wirkung eignen sie sich ideal als Leitstrukturen

für eine potentielle medizinisch-therapeutische oder agrochemische Anwendung.^[5] Speziell bei Naturstoffen, die aus natürlichen Quellen nur schwer zugänglich sind, liefert erst die Totalsynthese die für eine solche Anwendung notwendige Substanzmenge. Durch die Vielzahl der verfügbaren chemischen Transformationen ist es ferner möglich, neben dem Naturstoff selbst, auch strukturell abgewandelte, nicht natürliche Derivate zu erhalten. Diese können dann gezielt auf eine bessere Eignung, wie etwa eine stärkere Wirksamkeit oder Bioverfügbarkeit, hin optimiert werden. Erst die Zugänglichkeit solcher Derivate ermöglicht ein weitergehendes Verständnis der Wirkungsweise, etwa durch eine experimentelle Untersuchung der Wechselwirkung mit dem Zielprotein oder die Quantifizierung von Struktur-Wirkungsbeziehungen.^[6]

Ein prominentes Beispiel für die totalsynthetische Darstellung eines wirkungsvollen pharmazeutischen Wirkstoffs ist Eribulin (**2**) (Abbildung 1.1). Die im Rahmen der Totalsynthese des komplexen makrolidischen Polyethers Halichondrin B (**1**)^[7] durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass der makrozyklische Molekülteil *in vivo* starke zytotoxische Eigenschaften aufweist.^[8] Nach einiger Optimierung wurde schließlich das strukturell deutlich vereinfachte Derivat Eribulin (**2**) entwickelt. Es wird heute zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs eingesetzt und führt zu einer signifikant erhöhten Lebenserwartung der Patienten.^[9]

Um einen effizienten Zugang zu diversen vielversprechenden Derivaten eines Naturstoffs zu erhalten, wurde von Danishefsky das Konzept der „umgelenkten Totalsynthese“ („diverted total synthesis“) entwickelt. Hierbei wird die Synthesestrategie zur Darstellung eines Naturstoffs abgewandelt. Die Modifikation fortgeschrittener Zwischenstufen und anschließende



Schema 1.1: Schematische Darstellung der „umgelenkten Totalsynthese“.^[10]

Weiterführung der Synthese liefert so mit einem möglichst geringen synthetischen Aufwand verschiedene Naturstoffderivate, welche weder durch die Modifikation des Naturstoffs selbst noch auf biosynthetischem Weg zugänglich wären (Schema 1.1).^[10] Für die Darstellung einer großen Bandbreite von Analoga sollte sich die gewählte Strategie folglich durch eine hohe Flexibilität und viele potentielle Variationsmöglichkeiten auszeichnen.

Auch vor dem Hintergrund einer solchen „umgelenkten Totalsynthese“ wurde in den letzten Jahren das große Potential einer „Alkinstrategie“ bei der Darstellung komplexer Naturstoffe erkannt.^[11] Hierbei dient eine ringschließende Alkinmetathese (RCAM) als Schlüsselschritt zur Bildung des Grundgerüsts eines makrozyklischen Naturstoffs. Obwohl diese Transformation im Vergleich zur populären Alkenmetathese in der organischen Synthesechemie weit weniger

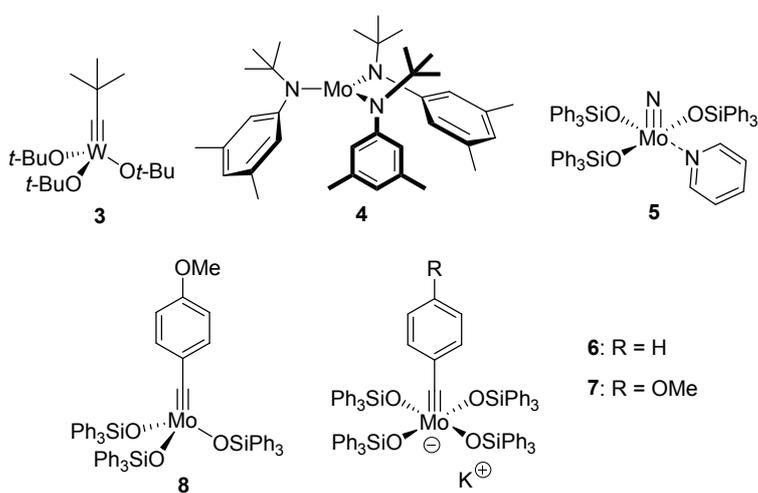
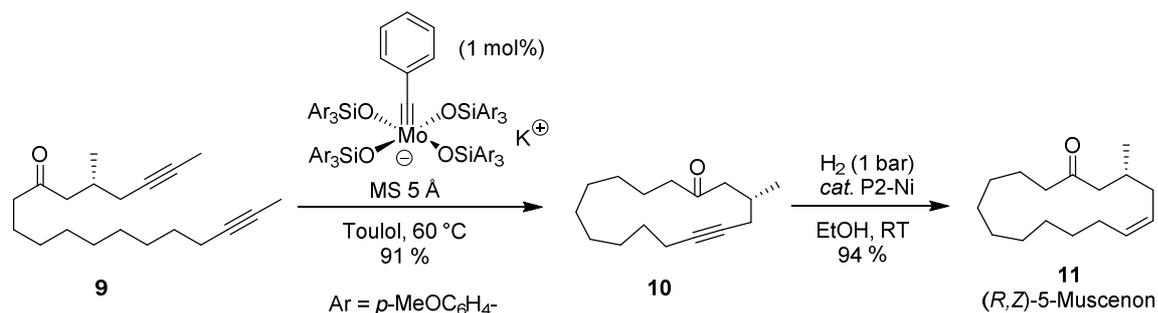


Abbildung 1.2: Bekannte Alkinmetathesekatalysatoren und ihre hochaktiven Vertreter der letzten Generation **7** und **8**.^[18]

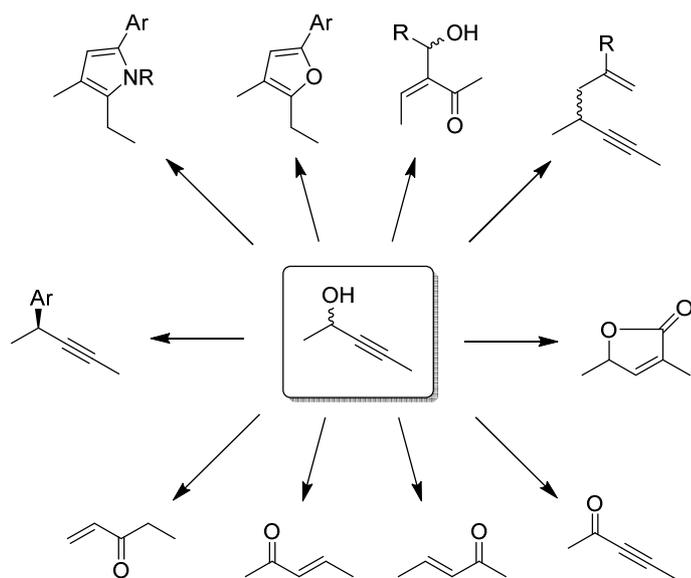
oft verwendet wird, hat die stetige Weiterentwicklung der Katalysatorsysteme (Abbildung 1.2) zu zahlreichen erfolgreichen Anwendungen in Naturstoffsynthesen geführt.^[12] Für das so gebildete Cycloalkin sind prinzipiell zahlreiche post-metathetische Transformationen denkbar. Dennoch war die anschließende Semihydrierung zum (*Z*)-Alken lange Zeit die einzige verlässlich praktizierte Folgereaktion. Auch wenn eine ringschließende Alkenmetathese (RCM)^[13] grundsätzlich einen direkteren Zugang zu diesen Produkten ermöglicht, verläuft diese Reaktion oft stereo-unselektiv und liefert beim Aufbau gespannter mittlerer und großer Ringe ein Gemisch der *E/Z*-Isomere.^[14] Neuartige (*Z*)-selektive Alkenmetathesekatalysatoren sind noch wenig untersucht und für viele Substrate ungeeignet.^[15] Somit bildet die RCAM aus heutiger Sicht oft die beste Methode zum Aufbau zyklischer (*Z*)-Alkene.^[16] Die kürzlich erfolgte Darstellung des Duftstoffs Muscenon (**11**) stellt einen exemplarischen Fall für einen solchen Einsatz der RCAM in der Naturstoffsynthese dar (Schema 1.2).^[17]

oft verwendet wird, hat die stetige Weiterentwicklung der Katalysatorsysteme (Abbildung 1.2) zu zahlreichen erfolgreichen Anwendungen in Naturstoffsynthesen geführt.^[12] Für das so gebildete Cycloalkin sind prinzipiell zahlreiche post-metathetische Transformationen denkbar. Dennoch



Schema 1.2: Der Einsatz der RCAM mit anschließender Semihydrierung zum (Z)-Alken in der Totalsynthese von (R,Z)-5-Muscenon (**11**).^[17]

Insbesondere durch die Entwicklung der neuesten Generation von Metathesekatalysatoren, wie **7** und **8**, konnte die Substratbreite dieser Transformation nochmals wesentlich ausgeweitet werden. Die durch die flexiblen Triphenylsilanolatliganden regulierte Lewis-Acidität des



Schema 1.3: Denkbare postmetathetische Transformationen propargylierender Alkohole in Naturstoffsynthesen im Rahmen einer Alkinstrategie.^[15]

Metallzentrums führt zu der besonders hohen Aktivität und Selektivität dieser Katalysatorklasse. Somit können nun auch bislang schwierige Substrate effizient und zuverlässig in der Alkinmetathese eingesetzt werden.^[18,19] Wie etwa propargylierende Alkohole, können diese dann in eine Vielzahl verschiedener Strukturelemente überführt werden (Schema 1.3).^[20]

Für den Einsatz dieser Substrate in der Alkinmetathese gibt es bislang jedoch nur sehr wenige,

einfache Beispiele.^[18,19] Eine systematische Untersuchung sowie Anwendung auf strukturell komplexe Systeme wäre konzeptionell eine wesentliche Weiterentwicklung der Alkinmetathese. Auf diese Weise ließe sich einerseits das Spektrum der mittels einer RCAM zugänglichen Naturstoffe deutlich erweitern, andererseits würde dies einen effizienten und schnellen Zugang zu zahlreichen nicht natürlichen Derivaten ermöglichen.

2 Aufgabenstellung

Die Entwicklung der neuesten Generation von Katalysatoren für die Alkinmetathese führte zu einer erheblichen Ausweitung der Substratbreite dieser Reaktionsklasse.^[18,19] Der von verschiedenen postmetathetischen Transformationen gefolgte Einsatz der ringschließenden Alkinmetathese (RCAM) sollte einen Zugang zu einer großen Bandbreite von Strukturelementen ermöglichen. Diese grundsätzliche Erweiterung des Konzeptes der RCAM als Schlüsselschritt in der Totalsynthese komplexer Naturstoffe^[12] sollte im Zuge dieser Arbeit in verschiedenen Syntheseprojekten zur Anwendung kommen.

Zunächst sollte, aufbauend auf die Totalsynthese von Lactimidomycin (**12**),^[21] eine skalierbare und zuverlässige Syntheseroute entwickelt werden, die zugleich die Synthese des artverwandten Naturstoffs Isomigrastatin (**13**) ermöglichte. Der Aufbau des gespannten Makrozyklus sollte dabei mittels einer RCAM und anschließender Halbreduktion des Cycloalkins zum (*E*)-Alken erfolgen (Abbildung 2.1).

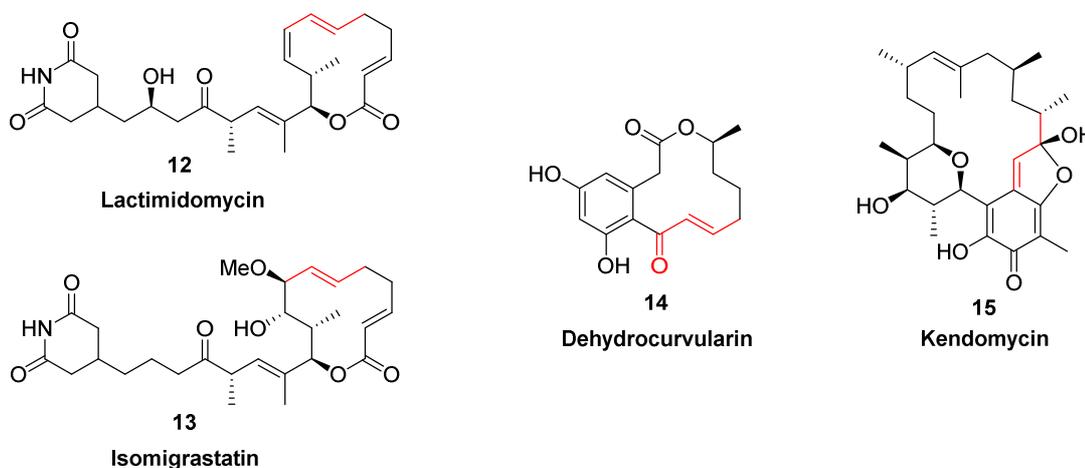


Abbildung 2.1: Übersicht der mittels RCAM und einer entsprechend geeigneten postmetathetischen Transformation darzustellenden Naturstoffe.

Aufgrund der interessanten biologischen Eigenschaften dieser Substanzklasse sollten im Rahmen einer „umgelenkten Totalsynthese“ ferner mehrere nicht natürliche Derivate synthetisiert und biologisch evaluiert werden.

Durch die Verwendung von bislang herausfordernden Substraten, wie propargylischen Alkoholen, sollte die Substratbreite der RCAM erweitert werden. Die anschließende Umwandlung in verschiedene funktionelle Gruppen sollte den Aufbau komplexer Strukturmodule in einer

späten Phase der Synthese ermöglichen. So sollte ein solcher propargylierter Alkohol postmetathetisch in das $\alpha\beta$ -ungesättigte Keton von Dehydrocurvularin (**14**) überführt werden.

Schließlich sollte die RCAM zur Synthese des antibiotisch wirksamen Naturstoffs Kendomycin (**15**) angewandt werden. Das entsprechende Alkin war hier an einem hochsubstituierten elektronenreichen Aromaten angeknüpft. In einer folgenden Edelmetall-katalysierten Heterozyklisierung sollte auf diese Weise zunächst ein Benzofuran hergestellt werden, welches dann zum gewünschten Chinonmethid umgesetzt werden kann.

3 Totalsynthesen von Zellmigrationsinhibitoren der Migrastatin-Familie

3.1 Einleitung

3.1.1 Tumormetastasierung und Zellmigration

Krebserkrankungen stellen weltweit eine der häufigsten Todesursachen dar. Tatsächlich führt bei malignen Tumoren überwiegend nicht der entstandene Primärtumor, sondern dessen vielfache Absiedlung in anderes Gewebe zum Tode.^[22] Dieser komplexe Prozess wird als Metastasierung bezeichnet und hängt von zahlreichen genetischen und molekularen Faktoren ab. Hierzu zählen insbesondere die Anbindung des Primärtumors an das kardiozirkulatorische System (Angiogenese), die Möglichkeit der dort zirkulierenden Tumorzellen an andere Zellen oder Komponenten der extrazellulären Matrix zu binden, die Fähigkeit natürliche Barrieren der extrazellulären Matrix aktiv zu überwinden (Invasion) sowie das anschließende Wachstum des entstandenen Sekundärtumors (Proliferation).^[23]

Während die konventionelle Krebstherapie auf einer operativen Entfernung des Primärtumors und der Gabe von Proliferationshemmern beruht, stellt die gezielte Bekämpfung der Metastasierung einen neuartigen und vielversprechenden Ansatz dar. Für die Invasivität der Krebszellen ist dabei insbesondere die ausgeprägte Fähigkeit zur Zellmigration von entscheidender Bedeutung.^[24] Diese erfolgt hauptsächlich durch eine dynamische Umformung des Aktin-Zytoskeletts.^[25]

Die Entwicklung von potenten Zellmigrationsinhibitoren könnte somit einen entscheidenden Beitrag zur Etablierung neuer Strategien in der modernen Krebstherapie leisten.

3.1.2 Antibiotika der Migrastatin-Naturstofffamilie

Vor dem Hintergrund des therapeutischen Potentials von Zellmigrationsinhibitoren hat insbesondere die Isolierung von Migrastatin (**16**) aus *Streptomyces* sp. MK929-43F1 im Jahr 2000^[26] den Anstoß zu einer Vielzahl biologischer Untersuchungen und präparativ chemischer Arbeiten gegeben. Diese behandelten auch andere natürliche Derivate dieser Naturstofffamilie, wie

das aus *Streptomyces platensis* erhaltene Isomigrastatin (**13**)^[27] und das bereits 1992 aus *Streptomyces amphibiosporus* isolierte Lactimidomycin (**12**).^[28]

Die Mitglieder der Migrastatin-Familie setzen sich aus zwei Strukturelementen zusammen. Zum einen handelt es sich hierbei um ein 12- oder 14-gliedriges Makrolacton, welches auch in seiner hydrolysierten offenkettigen Form vorliegen kann. Mittels einer thermischen [3,3]-Umlagerung lässt sich die 12-gliedrige Form **13** in die entsprechende 14-gliedrige Form **16** überführen.^[29] An dieses Makrolacton ist zum anderen eine Glutarimid-tragende aliphatische Kette angeknüpft (Abbildung 3.1).

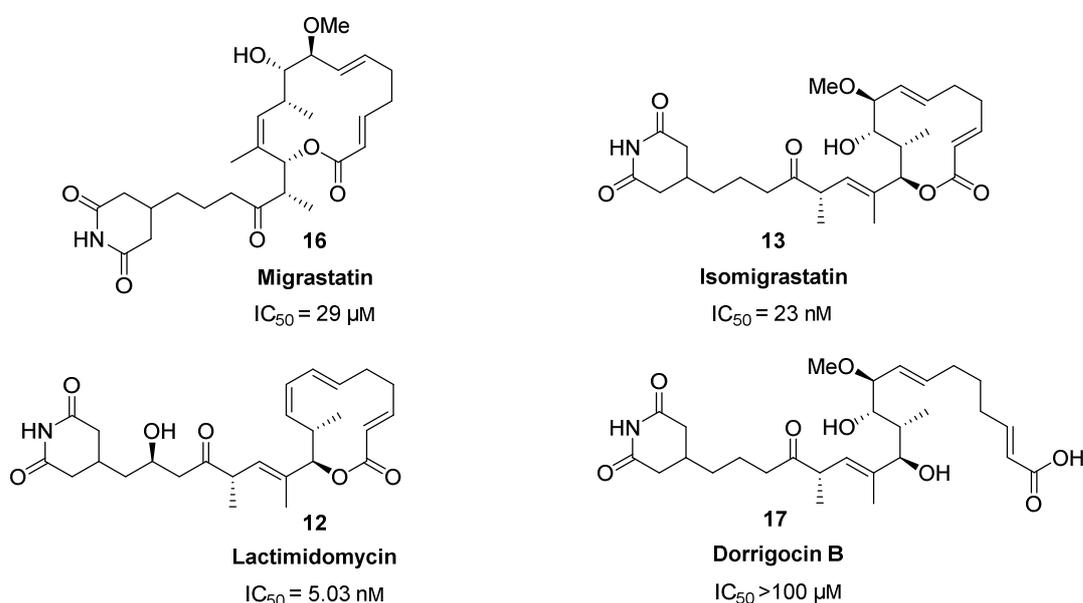


Abbildung 3.1: Die Mitglieder der Migrastatin-Familie sowie deren berichtete Zellmigrationsinhibition der murinen Brustkrebszelllinie 4T1.^[31,34,35]

Trotz vielversprechender Berichte,^[26,30] konnte erst die Totalsynthese von Migrastatin^[31,32] und mehrerer nicht natürlicher Derivate^[31,33] sowie deren detaillierte biologische Untersuchung^[34] das große Potential dieser Substanzklasse offenbaren. Durch eine „umgelenkte Totalsynthese“^[10] wurden strukturell vereinfachte, aber biologisch deutlich potentere Wirkstoffe erhalten. So übertraf die Migrationsinhibition der Makrolactone **18** und **19** im Fall der murinen Brustkrebszelllinie 4T1 mit $IC_{50} = 22 nM$ und $IC_{50} = 24 nM$ deutlich die des strukturell komplexeren Naturstoffs **16** mit $IC_{50} = 29 \mu M$ (Abbildung 3.2).^[31]

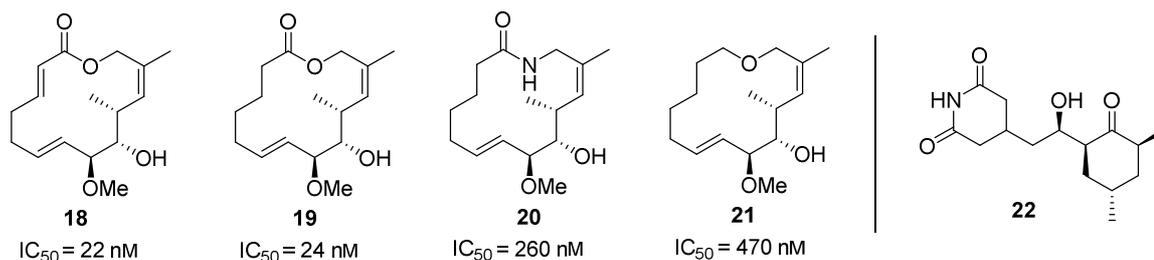


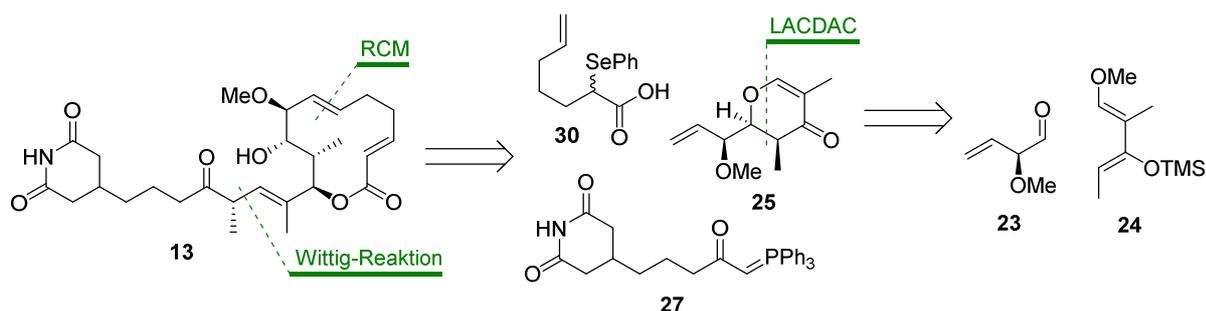
Abbildung 3.2: Potente, nicht natürliche Migrationsinhibitoren (**18-21**)^[31] und der Translationsinhibitor Cycloheximid (**22**).^[39]

Bei Untersuchungen zur biologischen Wirkungsweise der Migrastatin-Familie zeigte sich, dass prinzipiell zwei unterschiedliche Mechanismen vorliegen können.^[36] Während Migrastatin (**16**) und die synthetischen Makrolactone **18-21** (Abbildung 3.2) an das Aktin-verknüpfende Strukturprotein Fascin binden und so eine für die Zellmigration notwendige Reorganisation des Aktin-Zytoskeletts inhibieren,^[37] binden die entsprechenden 12-gliedrigen Makrolactone Lactimidomycin (**12**) und Isomigrastatin (**13**) - trotz der strukturellen Verwandtschaft - stattdessen an die 60S-Untereinheit des Ribosoms.^[38] Durch die Unterbrechung der Proteinbiosynthese ähneln sie in ihrer Wirkung somit vielmehr dem ebenfalls Glutarimid-tragenden Naturstoff Cycloheximid (**22**).^[39] Da dieses Wirkprinzip jedoch keinen Einfluss auf die Zellmotilität haben sollte, ist dieses Ergebnis nur schwer mit der Tatsache vereinbar, dass Lactimidomycin (**12**) mit $IC_{50} = 5.03 \text{ nM}$ zu den potentesten Migrationsinhibitoren gehören soll.^[34]

3.1.3 Die Totalsynthese von Isomigrastatin nach Danishefsky

Das außerordentlich vielversprechende Potential dieser Substanzklasse initiierte neben Studien zur Biosynthese^[40] auch Versuche, die Fermentationsausbeute dieser Verbindungen zu erhöhen.^[41] Vor dem Hintergrund einer möglichen therapeutischen Anwendung und der hierfür notwendigen größeren Substanzmenge waren jedoch eine totalsynthetische Darstellung sowie weitere nicht natürliche Derivate wünschenswert. So wurden in den letzten Jahren neben den Totalsynthesen von Migrastatin (**16**)^[31,32,42] auch weitere strukturell vereinfachte Analoga dargestellt.^[33,43]

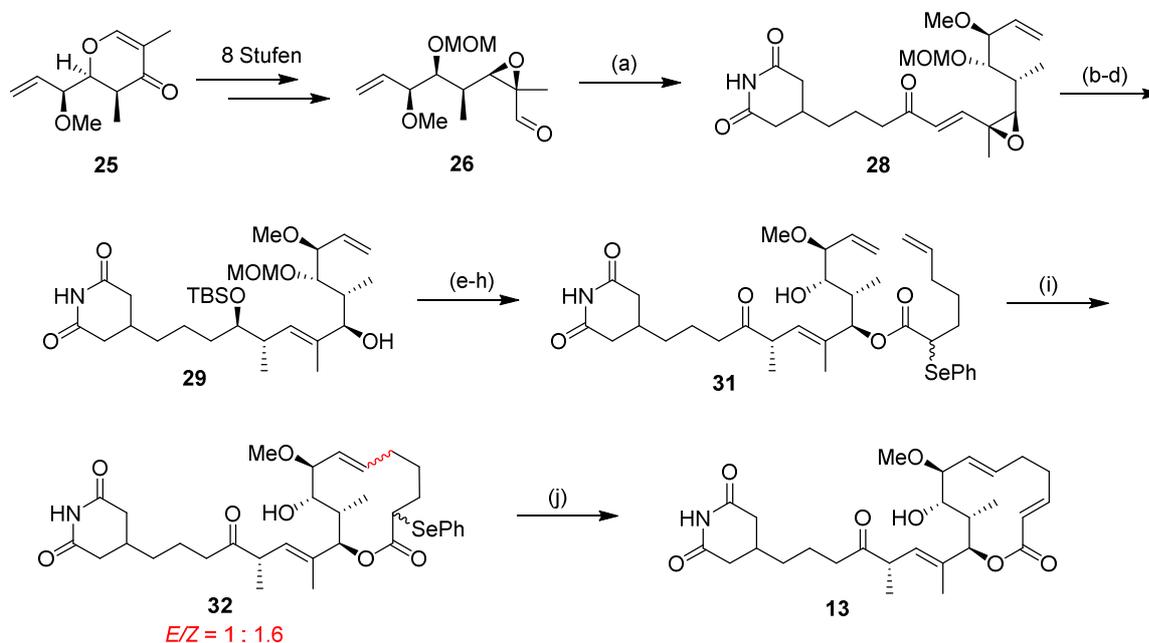
Bis zu Beginn der Arbeiten in der Arbeitsgruppe Fürstner wurde Isomigrastatin (**13**) lediglich von Danishefsky im Jahr 2007 als einziges der 12-gliedrigen Makrolactone aus der Migrastatin-Familie synthetisiert.^[44] Als Schlüsselschritte dienten dabei eine Lewisäure-katalysierte Dien-Aldehyd-Zyklokondensation (LACDAC) des chiralen Aldehyds **23** mit dem Danishefsky-Dien **24**



Schema 3.1: Retrosynthetische Analyse von Isomigrastatin (**13**) der Arbeitsgruppe Danishefsky.^[44]

sowie eine ringschließende Alkenmetathese (RCM) zum Aufbau des Makrozyklus (Schema 3.1).^[44]

Zur Kupplung der Fragmente wurde das LACDAC-Produkt **25** in acht Stufen in den chiralen Aldehyd **26** überführt und dieser in einer Wittig-Reaktion^[45] mit dem Glutarimid-Fragment **27** zum Enon **28** gekuppelt. Nach der stereoselektiven CBS-Reduktion^[46] des Ketons und Schützung des Alkohols lieferte die S_N2' -artige Öffnung des allylischen Epoxids mit Cyanomethylcuprat^[47] *anti*-selektiv den gewünschten allylischen Alkohol **29** (Schema 3.2).



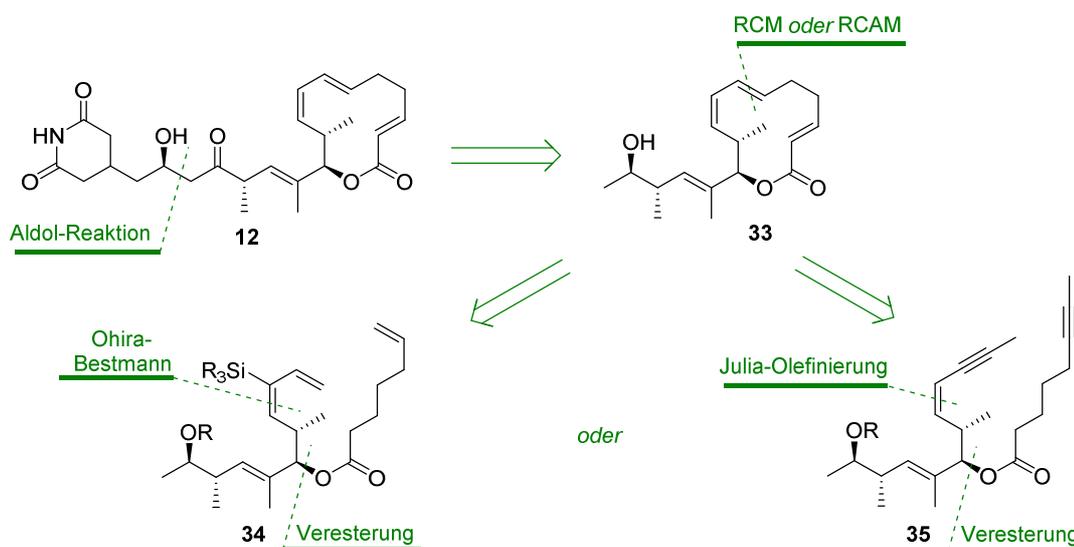
Schema 3.2: Fragmentkupplung und Abschluss der Totalsynthese von Isomigrastatin (**13**); (a) **27**, DMF, RT, 83 %; (b) (*S*)-Me-CBS-Katalysator,^[46] $BH_3 \cdot SMe_2$, Toluol, -20 °C, 80%; (c) TBSCl, DMAP, NEt_3 , DMF, RT, 85%; (d) $MeCuCNLi$, Et_2O , -15 °C → 0 °C, 80%; (e) **30**, EDCI·HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , -78 °C → 0 °C, 91%; (f) HF·Pyridin, THF, 40 °C, 88%; (g) DMSO, $(COCl)_2$, DIPEA, CH_2Cl_2 , -78 °C → 0 °C, 97%; (h) Me_2BBr , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78 °C, 80%; (i) Grubbs Katalysator (2. Gen.)^[48] (20 mol%), Toluol, 110 °C, 21% (*E*)-**32**, 36% (*Z*)-**32**; (j) MCPBA, DIPEA, -78 °C → RT, 93%.^[44]

Die Anknüpfung der Säure **30** sowie die nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppen und Oxidation ergab das offenkettige Dien **31**. In der entscheidenden RCM konnte trotz erheblicher Optimierungsversuche das Cycloalken **32** lediglich als Isomergemisch erhalten werden. Unter Verwendung des Grubbs Katalysators der zweiten Generation^[48] betrug das Verhältnis 1.6:1 zugunsten des unerwünschten (Z)-Isomers bei einer Gesamtausbeute von 57%. Abschließend wurde durch eine Selenoxid-Eliminierung das Enoat-Strukturelement erhalten. Eine ringschließende Metathese war in Anwesenheit dieses Motivs nicht möglich.^[44]

Zwar konnte die Totalsynthese von Isomigrastatin (**13**) so in 24 Stufen (längste lineare Sequenz) abgeschlossen werden, allerdings veranschaulicht insbesondere die ineffektive RCM und die hohe Instabilität aller verwendeten selenierten Verbindungen die besonders große Herausforderung bei der Darstellung dieser hochgespannten 12-gliedrigen Makrolide aus der Migrastatin-Familie.

3.1.4 Vorangegangene Arbeiten durch die Arbeitsgruppe Fürstner

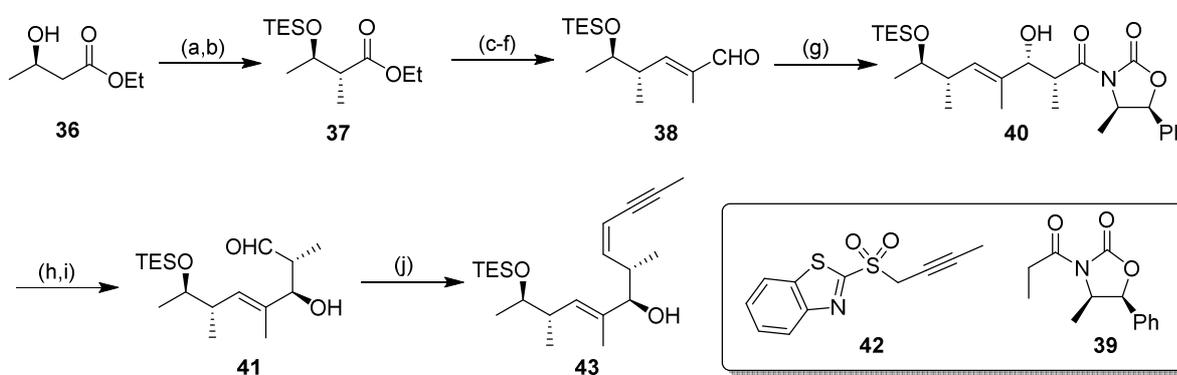
Trotz der erfolgreichen Totalsynthesen von Migrastatin (**16**)^[31,32,42] und Isomigrastatin (**13**)^[44] war der strukturell eng verwandte und als biologisch wesentlich aktiver beschriebene^[34] Naturstoff Lactimidomycin (**12**) bis zu diesem Zeitpunkt synthetisch nicht zugänglich.^[49] In der Arbeitsgruppe Fürstner wurden für die Darstellung dieses interessanten und herausfordernden Zielmoleküls parallel zwei verschiedene Syntheseansätze verfolgt, die in den Jahren



Schema 3.3: Retrosynthetische Analyse von Lactimidomycin (**12**).^[21,50]

2010^[21] und 2011^[50] erfolgreich abgeschlossen werden konnten. Der Aufbau des Makrolactons **33** erfolgte hierbei entweder mittels einer RCM oder einer RCAM (Schema 3.3).

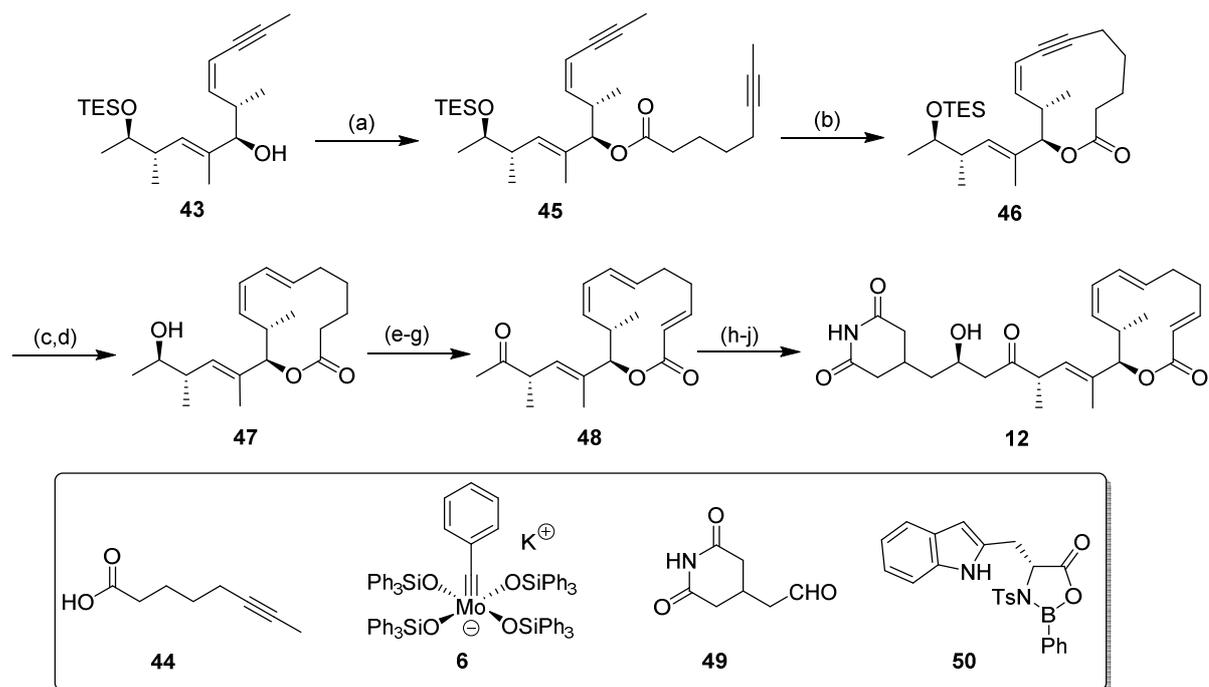
Bei beiden Syntheseansätzen wurde zunächst Ethyl-(*R*)-3-Hydroxybutyrat (**36**) in einer Frater-Seebach-Alkylierung^[51] diastereoselektiv methyliert sowie als TES-Ether **37** geschützt. Die nachfolgende Sequenz aus Reduktion, Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion,^[52] erneuter Reduktion und Oxidation ergab den Aldehyd **38**. Dieser wurde in einer Evans-Aldol Reaktion mit dem Enolat des chiralen Auxiliars **39**^[53] umgesetzt und ergab so das *syn*-Aldolprodukt **40** (Schema 3.4).^[21]



Schema 3.4: Darstellung des Alkohols **41**; (a) LDA, MeI, THF/HMPA (10:1), -78 °C → 0 °C, 94%; (b) TESCl, Pyridin, CH₂Cl₂, RT, 91%; (c) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C; (d) Ph₃P=C(Me)COOEt, THF, Rückfluss, 92% (2 Stufen); (e) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 98%; (f) PCC, CH₂Cl₂, RT, 79%; (g) **39**, Bu₂BOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 90%; (h) MeNHOMe·HCl, Me₃Al, THF, -10 °C, 81%; (i) LiAlH₄, THF, -78 °C → 0 °C; (j) **42**, KHMDS, THF, -55 °C, 59% (2 Stufen).^[21]

Die Spaltung des Auxiliars und Reduktion ergab in zwei Stufen den Aldehyd **41**, welcher in der anschließenden Julia-Kocienski-Olefinierung^[54] mit dem deprotonierten Sulfon **42** zum (*Z*)-Enin **43** reagierte.^[21]

Durch Veresterung mit der Säure **44**^[55] wurde der RCAM-Vorläufer **45** dargestellt, der sich unter Verwendung von 5 mol% des anionischen Molybdänkomplexes **6**^[19] bei 80 °C zum gewünschten Cycloalkin **46** umsetzen ließ (Schema 3.5). Das gewünschte (*Z,E*)-Dien **47** wurde dann in einer *trans*-selektiven rutheniumkatalysierten Hydrosilylierung^[56] gefolgt von einer Protodesilylierung erhalten. Erst im Anschluss an die hiermit verbundene Reduktion der Ringspannung war es möglich, das Enoat-Motiv am Makrolacton einzuführen. In Anwesenheit dieser zusätzlichen Doppelbindung hatte sich eine RCAM als nicht erfolgreich herausgestellt.^[57] Analog zu der von Danishefsky beschriebenen Strategie (Schema 3.2)^[44] erfolgte die Enoat-Darstellung mittels einer α -Selenierung und nachfolgender Selenoxid-Eliminierung. Allerdings



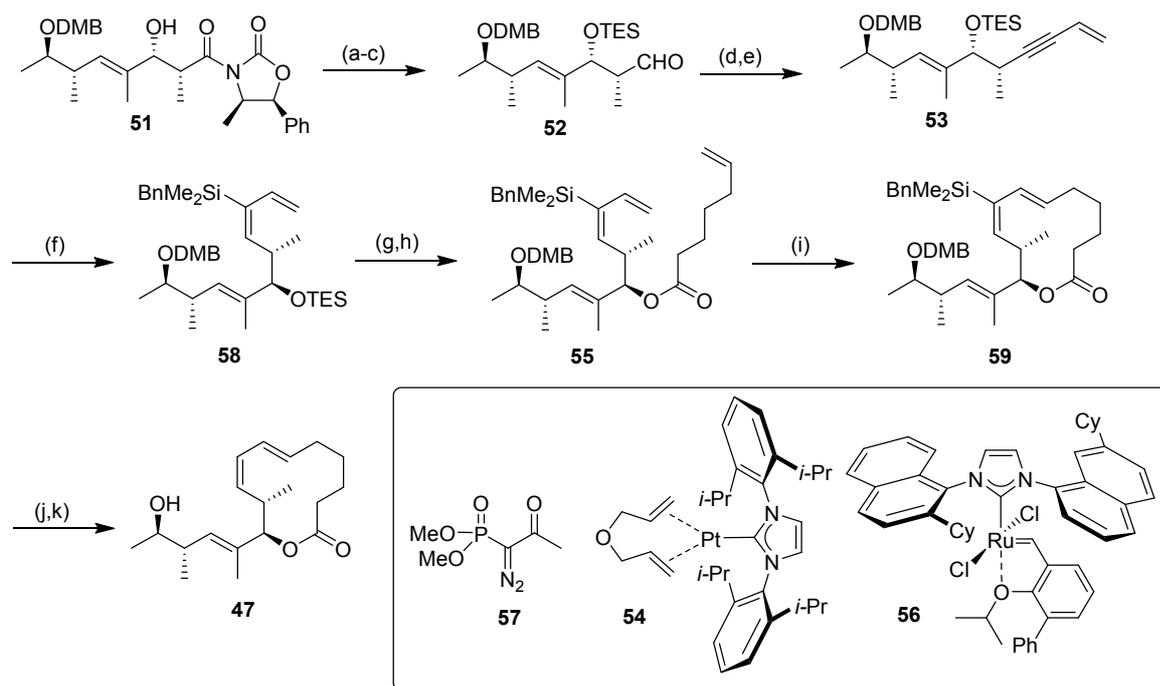
Scheme 3.5: Abschluss der Totalsynthese von Lactimidomycin (**12**); (a) EDCl·HCl, **44**, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 90%; (b) **6** (5 mol%), MS 5 Å, Toluol, 80 °C, 95%; (c) BnMe₂SiH, [Cp**Ru*(MeCN)₃]PF₆ (10 mol%), CH₂Cl₂, 0 °C → RT; (d) TBAF, THF, 0 °C, 64% (2 Stufen); (e) LDA, PhSeBr, THF, -78 °C → 0 °C; (f) MCPBA, DIPEA, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 35-64% (2 Stufen); (g) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, RT, 87%; (h) LiHMDS, TMSCl, NEt₃, THF, -78 °C; (i) **49**, **50**, MS 4 Å, EtCN, -78 °C; (j) HF·Pyridin, THF/Pyridin (40:1), 0 °C, 60% (3 Stufen).^[21]

war das selenierte Intermediat außerordentlich instabil und die Ausbeute dieser Reaktion starken Schwankungen unterworfen.

Die Oxidation zum Keton **48** und eine abschließende Mukaiyama-Aldolreaktion^[58] mit dem Aldehyd **49**^[59] in Anwesenheit der chiralen Lewisäure **50**^[60] ergab das gewünschte Zielmolekül **12**. Diese erste Totalsynthese von Lactimidomycin (**12**) wurde somit in 20 Stufen (längste lineare Sequenz) und einer Gesamtausbeute von 4.8% abgeschlossen.^[21,57]

In der zweiten Synthese wurde das Makrolacton **47** mit Hilfe einer speziellen Variante der RCM synthetisiert.^[50] Hierzu wurde zunächst ein sich vom Oxazolidinon **40** lediglich in seiner Schutzgruppe unterscheidendes Derivat **51** zum Aldehyd **52** umgesetzt. Dieser wurde mittels einer Ohira-Bestmann-Reaktion^[61] und Sonogashira-Kupplung^[62] in das Enin **53** überführt (Schema 3.6).^[50]

Die *cis*-selektive Hydrosilylierung des Alkins **53** erfolgte mit einer exzellenten Selektivität von *dr* ≥ 20:1 in Anwesenheit des Platinkatalysators **54**^[63]. Nach Spaltung der TES-Schutzgruppe und Veresterung mit 6-Heptensäure wurde der RCM-Vorläufer **55** erhalten. Das Alkenylsilan-Motiv hatte zwei entscheidende Funktionen für die nachfolgende RCM: Zum einen schützte es

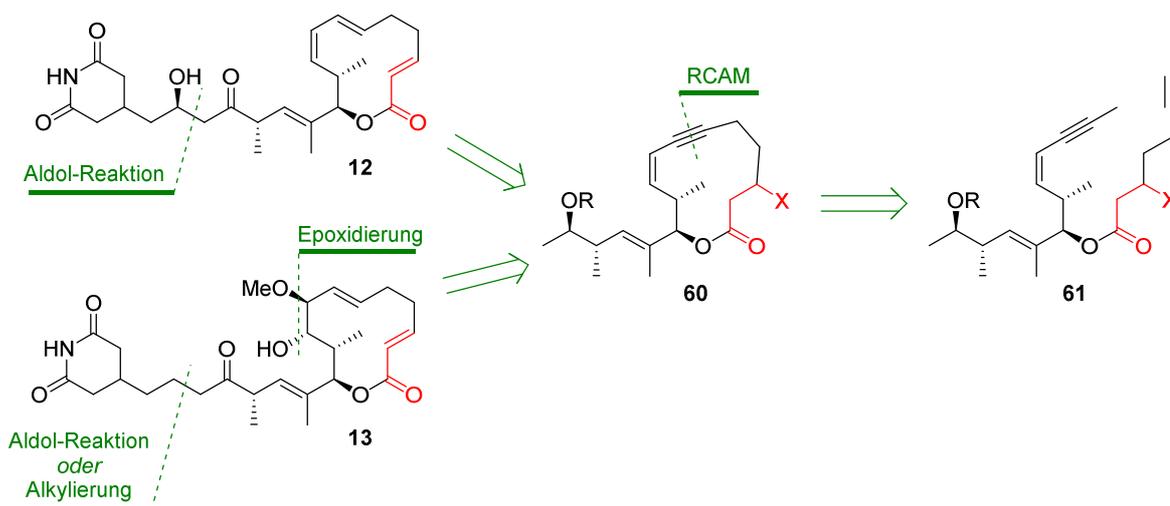


Scheme 3.6: Alternative Synthese des Makrolactons **47** mittels einer RCM; (a) MeNHOMe·HCl, AlMe₃, THF, -20 °C → RT, 90%; (b) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 90%; (c) DIBAL, THF, -78 °C; (d) **57**, K₂CO₃, MeOH, 0 °C → RT, 76% (2 Stufen); (e) Bromethen, CuI (10 mol%), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%), (*i*-Pr)₂NH, THF, RT, 88%; (f) **54** (1 mol%), BnMe₂SiH, RT, 93%; (g) *p*-TsOH·H₂O (10 mol%), EtOH, RT, 89%; (h) 6-Heptensäure, EDCI·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 97%; (i) **56** (10 mol%), Tetrafluorchinon (20 mol%), Toluol, 120 °C, 78%; (j) DDQ, CH₂Cl₂, pH 7 Phosphatpuffer, 0 °C, 87%; (k) TBAF, THF, 60 °C, 85%.^[50]

das interne Alken vor einer Reaktion mit dem Metathesekatalysator und diente somit als eine Art Schutzgruppe für diese Doppelbindung, zum anderen führte es durch seinen sterischen Anspruch zur ausschließlichen Bildung des (*E*)-Alkens als Metatheseprodukt. Im vorliegenden Fall wurde dieser stereoselektive Ringschluss unter Verwendung des Metathesekatalysators **56**^[64] sowie des Isomerisierungsinhibitors Tetrafluorchinon^[65] realisiert. Nach Abspaltung der DMB-Schutzgruppe sowie einer Protodesilylierung konnte auf diese Weise das bekannte (*Z,E*)-Dien **47** (Schema 3.5) erhalten werden.^[50]

3.2 Retrosynthetische Analyse

Vor dem Hintergrund seiner biologischen Eigenschaften und einer potentiellen Anwendung als Wirkstoff war die Entwicklung einer robusten und skalierbaren Syntheseroute für die Darstellung von Lactimidomycin (**12**) notwendig. Da sich insbesondere die RCAM-Strategie durch eine hohe Flexibilität und Effizienz auszeichnete, wurde diese als Arbeitsgrundlage für die Entwicklung einer „Synthese der zweiten Generation“ verwendet. Ursprünglich wurde zur Einführung des Enoat-Motivs ein sehr instabiles seleniertes Intermediat benötigt, dessen Darstellung und weitere Umsetzung stets mit stark schwankenden Ausbeuten erfolgte (Schema 3.5).^[21] Aus diesem Grund sollte mit der Eliminierung einer Abgangsgruppe in β -Position des Lactons eine hierzu alternative Strategie erprobt werden (Schema 3.7).



Schema 3.7: Revidierte retrosynthetische Analyse von Lactimidomycin (**12**) sowie von Isomigrastatin (**13**).

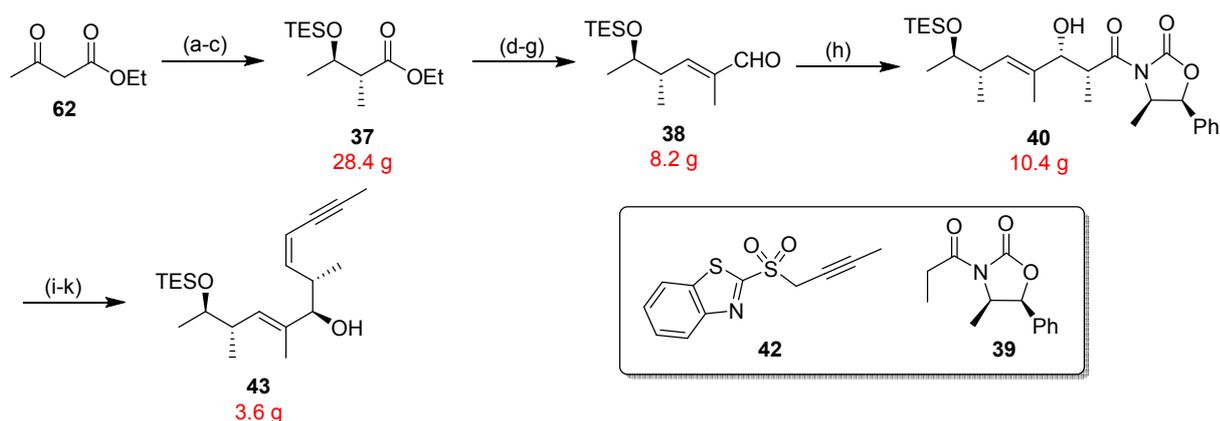
Weiterhin sollte diese für Lactimidomycin (**12**) neu entwickelte Synthese genutzt werden, um auch den verwandten Naturstoff Isomigrastatin (**13**) sowie, im Rahmen einer „umgelenkten Totalsynthese“, Derivate beider Naturstoffe zu erhalten. Das entsprechende Makroalkin **60** sollte nach Möglichkeit als ein gemeinsames Intermediat für diese Synthesen verwendet werden. Die Einführung des in Isomigrastatin (**13**) präsenten funktionalisierten Diol-Motivs sollte über eine stereoselektive Epoxidierung mit anschließender Epoxidöffnung erfolgen. Für die Anknüpfung des Glutarimids kamen hierbei sowohl eine Alkylierung als auch eine zur Lactimidomycin-Synthese analoge Aldol-Reaktion in Betracht. Der Aufbau des offenkettigen

RCAM-Vorläufers **61** sollte sich im Wesentlichen an der zuvor entwickelten Synthesestrategie orientieren^[21] und vom kostengünstigen Ethylacetoacetat (**62**) ausgehen.

Abschließend sollte in biologischen Untersuchungen das Potential der so erhaltenen Substanzen hinsichtlich ihrer Aktivität als Zellmigrationsinhibitoren untersucht und Struktur-Wirkungsbeziehungen identifiziert werden.

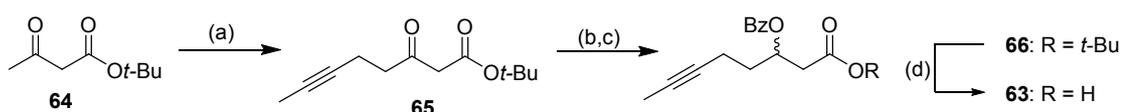
3.3 Eine skalierbare Totalsynthese von Lactimidomycin

Aus Ethylacetoacetat (**62**) wurde mittels einer Noyori-Hydrierung zunächst Ethyl-(*R*)-3-Hydroxybutyrat (**36**) dargestellt,^[66] welches auf diese Weise als chirales enantiomerenreines Startmaterial (*ee* = 98.8%) im Multigramm-Maßstab erhalten werden konnte (Schema 3.8).^[67]



Schema 3.8: Synthese des Alkohols **43** im Gramm-Maßstab (Ausbeuten und Substanzmengen beziehen sich auf den größten Maßstab der jeweiligen Einzelreaktion); (a) $[(R)\text{-BINAP}]\text{RuCl}_2$ (0.2 mol%), H_2 (100 bar), EtOH, RT, 99%; (b) LDA, MeI, THF/HMPA (10:1), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 85%; (c) TESCl, Pyridin, CH_2Cl_2 , RT, quant.; (d) DIBAL, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (e) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{COOEt}$, THF, Rückfluss, 86% (2 Stufen); (f) DIBAL, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, quant.; (g) PCC, CH_2Cl_2 , RT, 85%; (h) **39**, Bu_2BOTf , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 79%; (i) $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$, Me_3Al , THF, $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 64% (76% brsm); (j) LiAlH_4 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$; (k) **42**, KHMDS, THF, $-55\text{ }^\circ\text{C}$, 63% (2 Stufen).

Die nachfolgenden Transformationen zur Darstellung des Alkohols **43** erfolgten analog zu der zuvor entwickelten Synthesestrategie (Schema 3.4),^[21] wobei sich alle Reaktionen als gut skalierbar herausgestellt haben. Somit wurden im größten Reaktionsansatz 3.6 g des ersten Synthesefragments **43** isoliert.

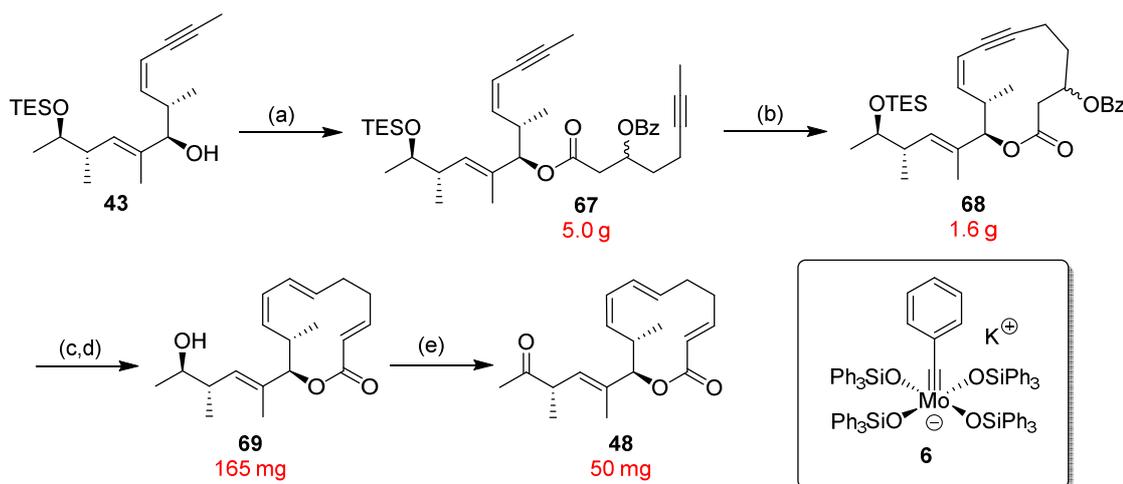


Schema 3.9: Darstellung der Säure **63**; (a) NaH, *n*-BuLi, 1-Brom-2-Butin, THF, 0 °C, 88%; (b) NaBH₄, THF, 0 °C → RT, 70%; (c) BzCl, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 89%; (d) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, quant.

Für die Synthese der Säure **63** wurde *tert*-Butylacetoacetat (**64**) doppelt deprotoniert und am Terminus mit 1-Brom-2-Butin alkyliert. Der β -Ketoester **65** wurde anschließend reduziert und der erhaltene racemische β -Hydroxyester als Benzoat **66** geschützt (Schema 3.9). Da das Benzoat als Abgangsgruppe für die spätere Eliminierung diente, war eine stereoselektive Synthese dieses Fragments nicht notwendig. Nach Abspaltung des *tert*-Butylesters unter sauren Bedingungen wurde schließlich die Säure **63** erhalten.

Für die Kupplung beider Fragmente wurde die Säure **63** mit dem Alkohol **43** unter Yamaguchi-Bedingungen^[68] zu Verbindung **67** verestert (Schema 3.10). Diese Bedingungen waren notwendig, da es mit anderen Kupplungsreagenzien (DCC, EDCI) zu einer Eliminierung des Benzoats kam.^[57]

Mit dem offenkettigen Diin **67** als Substrat wurde in der entscheidenden RCAM unter Verwendung von 5 mol% des anionischen Komplexes **6**^[19] bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C das Cycloalkin **68** in einer Ausbeute von 85% erhalten. Bei einer Ansatzgröße von 2.0 g

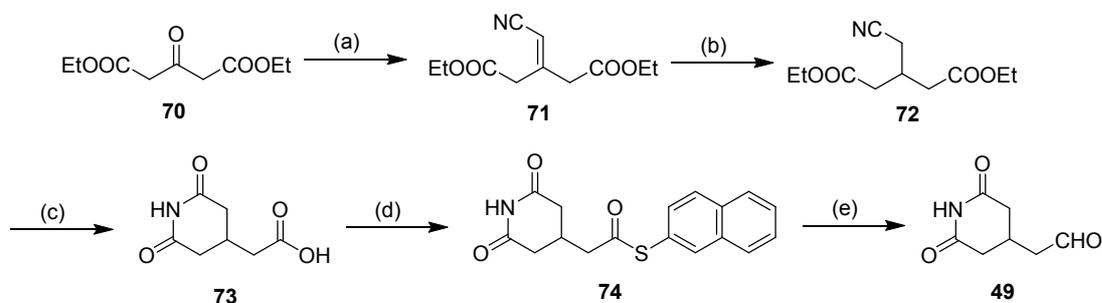


Schema 3.10: RCAM und Darstellung des Ketons **48** (Ausbeuten und Substanzmengen beziehen sich auf den größten Maßstab der jeweiligen Einzelreaktion); (a) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, NEt₃, DMAP, **63**, Toluol, 0 °C → RT, 82%; (b) **6** (5 mol%), MS 5 Å, Toluol, 80 °C, 85%; (c) BnMe₂SiH, [Cp**Ru*(MeCN)₃]PF₆ (10 mol%), CH₂Cl₂, 0 °C → RT; (d) TBAF, THF, 0 °C, 73% (2 Stufen); (e) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, 82%.

stellte diese Reaktion somit den größten Reaktionsansatz einer RCAM dar, der mit diesem Katalysatorsystem bis dahin durchgeführt worden ist. Aufgrund der notwendigen hohen Verdünnung der Reaktion und der damit verbundenen benötigten großen Menge an absolutiertem Toluol (1.2 L) stellte dieser Reaktionsansatz wohl die Grenze der Durchführbarkeit im Labormaßstab dar.

Wegen der für das gesamte Syntheseprojekt zentralen Rolle des Intermediats **68** wurde nur ein Teil des dargestellten Materials für die weitere Synthese von Lactimidomycin (**12**) verwendet. Zur Darstellung des (*Z,E*)-Dien-Motivs wurde das Makroalkin **68** einer rutheniumkatalysierten *trans*-selektiven Hydrosilylierung unterzogen.^[56] Die anschließende Behandlung des Alkenylsilans mit TBAF führte in nur einem Reaktionsschritt sowohl zur Protodesilylierung als auch zur Entschützung des TES-Ethers sowie zur Eliminierung des Benzoats. Kleine Mengen des unerwünschten (*Z,Z*)-Dien-Isomers wurden säulenchromatographisch abgetrennt. Die Einführung der Enoat-Doppelbindung im Makrozyklus **69** erfolgte mit der erwarteten (*E*)-Selektivität,^[69] ohne dass hierfür ein zusätzlicher Reaktionsschritt notwendig war. Auf diese Weise konnte die problematische Selenierung umgangen und das vollständig funktionalisierte Makrolacton **69** effektiv in einer Ausbeute von 73% über diese zwei Stufen erhalten werden. Die nachfolgende Swern-Oxidation^[70] ergab in guter Ausbeute das Keton **48**.

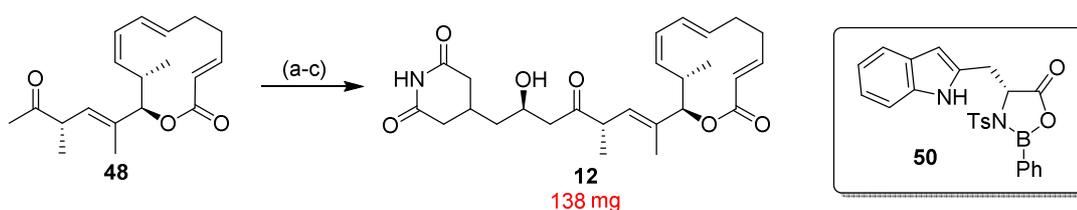
Für den Abschluss der Totalsynthese von Lactimidomycin (**12**) wurde zur Anknüpfung des Glutarimid-Fragments der Aldehyd **49** synthetisiert.^[21,59] Der Literaturvorschrift folgend wurde Diethyloxoglutarat (**70**) in einer Knoevenagel-Kondensation mit Cyanessigsäure zum Cyanomethylglutarat **71** umgesetzt, welches dann zum Cyanomethylglutarat **72** hydriert wurde. Die anschließende Zyklisierung unter stark sauren Bedingungen ergab die Verbindung **73** (Schema 3.11).^[59]



Schema 3.11: Darstellung des Aldehyds **49**; (a) Cyanessigsäure, β -Alanin (8 mol%), AcOH, Toluol, Rückfluss, 60%; (b) H_2 (1 bar), Pd/SrCO₃, EtOH, RT, 96%; (c) konz. HCl, 90 °C, 70%; (d) HBTU, NEt₃, 2-Naphtylthiol, THF, RT, quant.; (e) Et₃SiH, Pd/C, THF, RT, 60%.

Da die in der Literatur beschriebene Hydrierung des entsprechenden Säurechlorids^[59] den Aldehyd **49** in nur schlechten Ausbeuten lieferte,^[57] wurde die Säure **73** in den Thioester **74** und dieser anschließend in einer Fukuyama-Reduktion^[71] in den gewünschten Aldehyd **49** überführt.

In der abschließenden Mukaiyama-Aldol-Reaktion^[58] wurde der Aldehyd **49** mit dem Silyl-Enolether des Ketons **48** zum Naturstoff Lactimidomycin (**12**) umgesetzt (Schema 3.12).



Schema 3.12: Darstellung von Lactimidomycin (**12**); (a) LiHMDS, TMSCl, NEt₃, THF, -78 °C; (b) **49**, **50**, MS 4 Å, EtCN, -78 °C; (c) HF·Pyridin, THF/Pyridin (40:1), 0 °C, 50% (3 Stufen).

Bei dieser Reaktion eignete sich die berichtete Vorschrift^[21] ebenfalls zur Anwendung auf den größeren Reaktionsansatz, sodass unter Verwendung der chiralen Lewis-Säure **50**^[60] 138 mg des Zielmoleküls **12** in 50% Ausbeute über drei Stufen isoliert wurden.

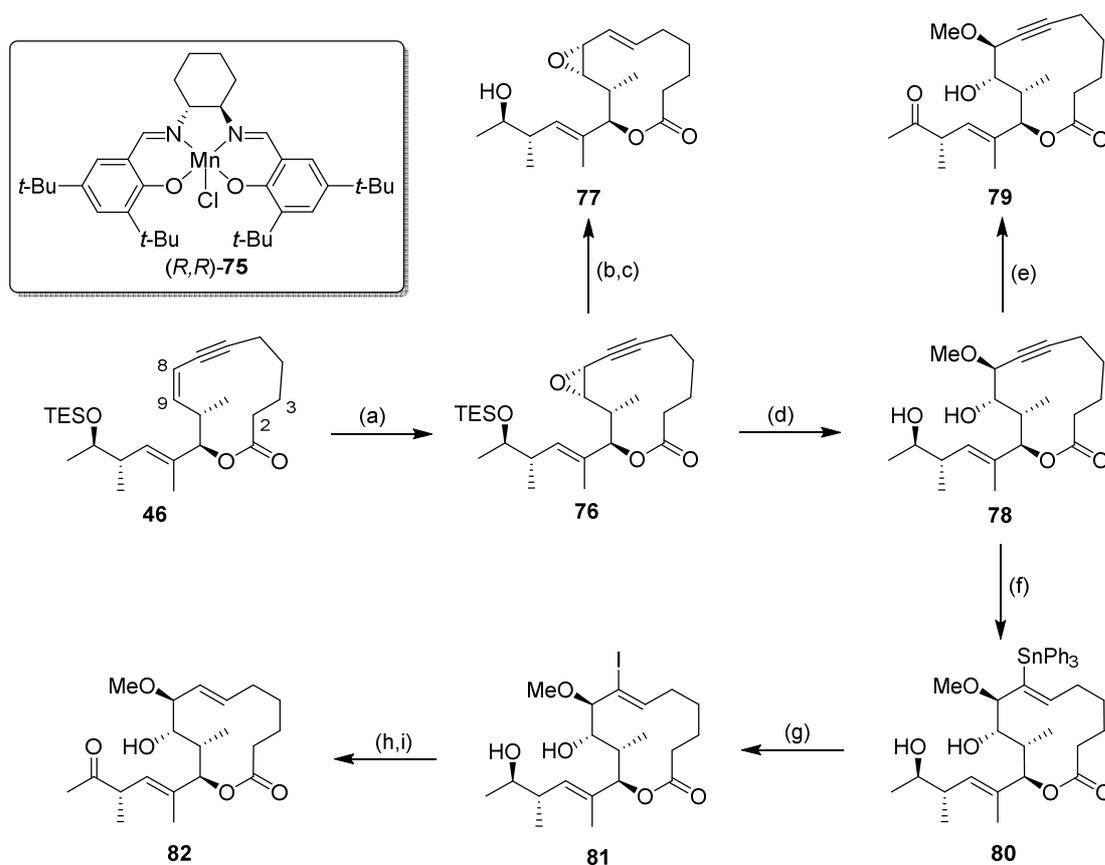
Zusammenfassend wurde somit eine skalierbare Route für die Synthese von Lactimidomycin (**12**) entwickelt, die in 18 Stufen und einer Ausbeute von 5.1% eine wesentlich größere Menge dieses Naturstoffs als zuvor lieferte. Dies ist eine Voraussetzung für eine weitere biologische oder medizinische Anwendung dieser Verbindung. In Anbetracht seiner als außerordentlich hoch beschriebenen Aktivität^[34] handelte es sich bereits bei dem im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Material um eine für diesen Zweck relevante Menge.

3.4 Die Totalsynthese von Isomigrastatin

3.4.1 Funktionalisierung des Makrolactons

Die entwickelte Strategie zur Synthese von Lactimidomycin (**12**) wurde im Folgenden für die Totalsynthese des artverwandten Naturstoffs Isomigrastatin (**13**) erweitert. Hierbei diente das im Gramm-Maßstab erhaltene Makrolacton **68** als gemeinsames Intermediat beider Synthesen.

Da Isomigrastatin (**13**) anstelle eines 8,9-(*Z*)-Alkens ein funktionalisiertes *trans*-Diol aufweist, wurde der Aufbau dieses Strukturelements zunächst am Beispiel des bereits früher hergestellten Enins **46**^[21] untersucht. Zur Einführung der beiden Stereozentren sollte eine stereoselektive Epoxidierung und anschließende Epoxid-Öffnung durchgeführt werden. Unter Verwendung von 10 mol% des Jacobsen-Katalysators (*R,R*)-**75**^[72] wurde das Propargylepoxid **76** als einziges Isomer erhalten (Schema 3.13).^[57]



Schema 3.13: Studien zur weiteren Funktionalisierung des Makrozyklus; (a) **75** (10 mol%), aq. NaOCl, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, 4 °C, 66%; (b) [Cp**Ru*(MeCN)₃]PF₆ (15 mol%), BnMe₂SiH, CH₂Cl₂, 0 °C → RT; (c) TBAF, THF, 50 °C, 91% (2 Stufen); (d) *p*-TsOH·H₂O (50 mol%), MeOH, 60 °C, 94%; (e) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 0 °C, 73%; (f) Ph₃SnH, AIBN, Toluol, 80 °C, 65%; (g) I₂, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 82%; (h) Bu₃SnH, AIBN, Toluol, 65 °C, 63%; (i) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 0 °C, 68%.^[57]

In einer analog zur Synthese von Lactimidomycin (**12**) angewandten *trans*-selektiven Hydro-silylierung/Protodesilylierung wurde das Propargylepoxid **76** in das Vinylepoxid **77** überführt. Die anschließende Öffnung des Epoxids lieferte jedoch nicht das gewünschte *trans*-1,2-Addukt, da unter verschiedenen Reaktionsbedingungen Methanol als Nukleophil am Alken angriff und so das Addukt einer S_N2'-artigen Epoxidöffnung gebildet wurde. Als Nebenprodukt

fiel auch das unerwünschte *cis*-1,2-Addukt an. Dagegen erfolgte bei Verwendung des Propargylepoxids **76** die Epoxidöffnung unter Brønstedt-sauren Bedingungen regio- und stereoselektiv zum gewünschten *trans*-1,2-Addukt **78**. Die anschließende Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan^[73] führte ausschließlich zum gewünschten Keton **79** unter Erhalt des zweiten sekundären Alkohols. Dies wurde unter anderem anhand einer Kristallstrukturanalyse dieser Verbindung bestätigt (Abbildung 3.3).^[57]

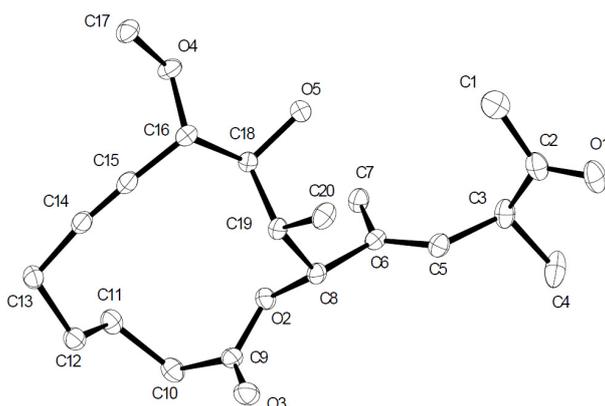


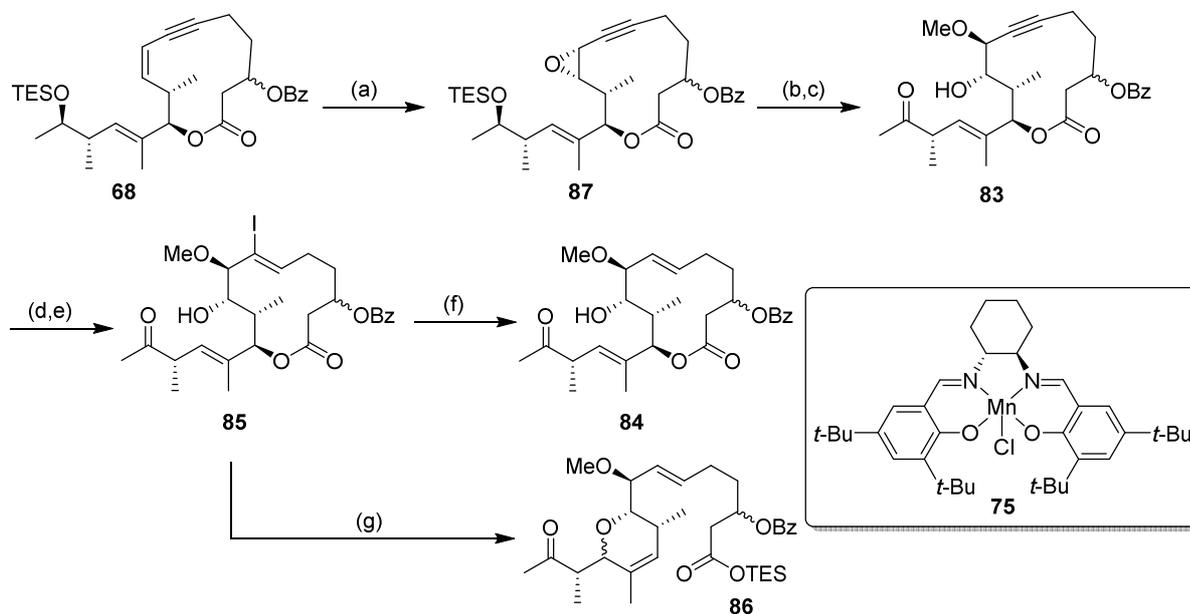
Abbildung 3.3: Kristallstruktur des Ketons **79**.^[57] Die vollständigen kristallographischen Daten finden sich im Anhang.

79 das gewünschte Alkenylsilan erhalten werden. Alle Versuche zur Protodesilylierung führten jedoch zur Zersetzung des Materials. Erst eine radikalische *trans*-selektive Hydrostannylierung mit dem sterisch anspruchsvollen Triphenylstannan^[74] ergab das Alkenylstannan **80** in Form des gewünschten Isomers. Da eine direkte Protodestannylierung entweder keinen Umsatz zeigte (AcOH, *p*-TsOH·H₂O) oder das Produkt in einer nur geringen Ausbeute lieferte (TFA),^[57] wurde das Alkenylstannan **80** in einem Zinn-Iod-Austausch und einer anschließenden radikalischen Protodeiodierung in zwei Stufen in das (*E*)-Alken überführt. Auch hier führte die abschließende Dess-Martin-Oxidation selektiv zum Methylketon **82** unter Erhalt des sekundären Alkohols am Makrolacton.^[57]

Diese Strategie zur Funktionalisierung des Makrozyklus wurde anschließend auf das für die Synthese von Isomigrastatin (**13**) geeignete Enin **68** angewandt. Dabei wurde nach der entsprechenden stereoselektiven Epoxidierung, Epoxidöffnung und Oxidation das Keton **83** erhalten (Schema 3.14). Die anschließende Sequenz aus Hydrostannylierung, Zinn-Iod-Austausch und radikalischer Protodeiodierung ergab schließlich das gewünschte (*E*)-Alken **84**, ohne dass es bei einem dieser Schritte zu einer unerwünschten Benzoat-Eliminierung gekommen wäre.

Eine mögliche Ursache für die Selektivität dieser Oxidation war die wohl größere sterische Abschirmung des am Makrozyklus befindlichen sekundären Alkohols in **78**. Das gewünschte (*E*)-Alken konnte mittels einer Hydrosilylierung/Protodesilylierung jedoch weder im Falle des Alkohols **78** noch unter Verwendung des Ketons **79** erhalten werden. Während der Alkohol **78** vollkommen unreaktiv war, konnte im Fall des Ketons

An dieser Stelle wurden auch alternative Methoden der *trans*-selektiven Reduktion des Alkins **83** untersucht, wobei diese entweder keinen Umsatz zeigten (CrCl_2 ,^[75] $[\text{Cr}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ ^[76]) oder ausschließlich das (*Z*)-Alken lieferten ($[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2]$ mit HCOOH ^[77]).

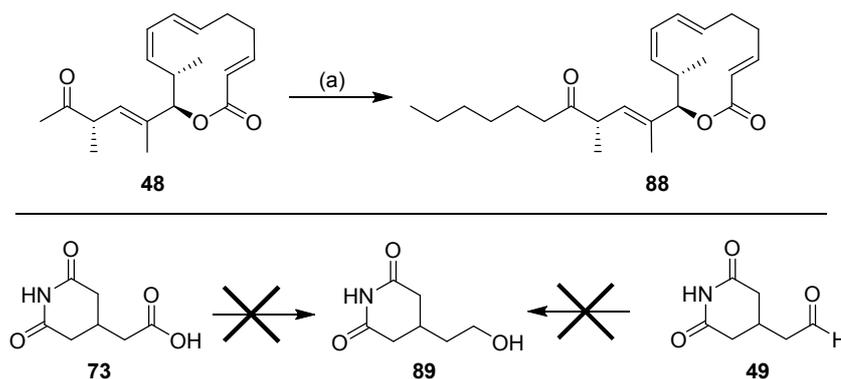


Schema 3.14: Funktionalisierung des Makrozyklus; (a) **75** (10 mol%), aq. NaOCl, Na_2HPO_4 , CH_2Cl_2 , 4 °C, 66%; (b) *p*-TsOH·H₂O (50 mol%), MeOH, 60 °C, 73%; (c) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , 0 °C, 87%; (d) Ph_3SnH , AIBN, Toluol, 80 °C; (e) I_2 , CH_2Cl_2 , -78 °C → RT, 45% (2 Stufen); (f) Ph_3SnH , AIBN, Toluol, 70 °C, quant.; (g) Et_3SiH , $[\text{Pd}(\text{PPh})_4]$ (20 mol%), Toluol, 80 °C, 69%.

Als Unterschied zur Modellstudie (Schema 3.13) musste bei der radikalischen Protodeiodierung von **85** Triphenylstannan anstelle von Tributylstannan verwendet werden, da es ansonsten zu einer Isomerisierung des α -Stereozyentrums am Keton kam. Die in diesem Zusammenhang ebenfalls untersuchte palladiumkatalysierte Protodeiodierung^[78] lieferte anstelle des gewünschten Alkens **84** das Produkt einer intramolekularen allylischen Substitution **86** als Diastereomengemisch.

3.4.2 Anknüpfung des Glutarimid-Fragments und Abschluss der Totalsynthese

Zum Aufbau des vollständigen Kohlenstoffgerüsts von Isomigrastatin (**13**) sollte im nächsten Schritt das Glutarimid-Strukturelement an den Makrozyklus **84** gekuppelt werden. Im Gegensatz zu Lactimidomycin (**12**) weist Isomigrastatin (**13**) anstelle eines Aldol-Motivs lediglich ein Keton in seiner Seitenkette auf. Somit wurde zunächst die Möglichkeit einer Alkylierung des Methylketons **84** mit einem passenden Glutarimid-tragenden Alkyljodid in Betracht gezogen.

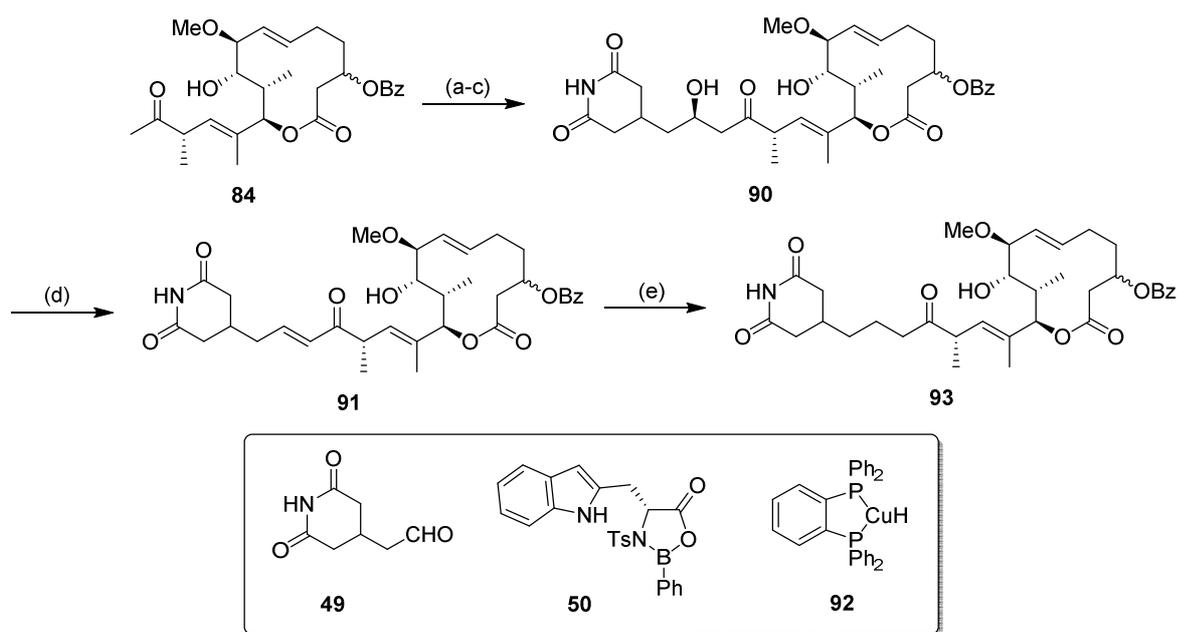


Schema 3.15: Studien zur Einführung des Glutarimid-Motivs mittels einer Enolat-Alkylierung; (a), LiHMDS, 1-Pentyljodid, THF/HMPA (10:1), $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 32%.

Diese Option wurde allerdings verworfen, da in einer Modellstudie die Alkylierung des Ketons **48** mit 1-Pentyljodid das Produkt **88** in lediglich 32% Ausbeute ergab (Schema 3.15). Im Falle eines mit einem Ester funktionalisierten Alkyljodids konnte kein Umsatz beobachtet werden. Des Weiteren konnten weder die Säure **73** noch der Aldehyd **49** zum Glutarimid-Alkohol **89** reduziert werden, da es unter verschiedenen Bedingungen zu keinem Umsatz oder zur Zersetzung des Materials kam. Diese Reduktion wäre für eine anschließende Iodierung essenziell gewesen.

Aus diesem Grund wurde auch für die Totalsynthese von Isomigrastatin (**13**) das Glutarimid-Motiv mittels einer Aldol-Reaktion angeknüpft, was eine nachträgliche Deoxygenierung notwendig machte. Da die Mukaiyama-Aldolreaktion nur mit dem Lewisäure-Enantiomer **50** das gewünschte Produkt-Diastereomer von Lactimidomycin (**12**) in einem *matched*-Szenario ligandenbeschleunigt in guten Ausbeuten ergab (siehe hierzu auch Schema 3.21),^[79] wurde auch hier die stereoselektive Variante der Mukaiyama-Aldolreaktion angewandt und das Aldol **90** in einer Ausbeute von 57% erhalten (Schema 3.16).

Für die anschließende Deoxygenierung wurde die Methode nach Barton-McCombie^[80] untersucht, wobei es jedoch zur überwiegenden Zersetzung des Materials kam.^[57] Aus diesem Grund wurde stattdessen ein zweistufiger Prozess angewandt. Die Eliminierung des Aldols **90** zum Enon **91** wurde zunächst mittels einer Mesylierung in Anwesenheit einer Base durchgeführt,^[81] wobei jedoch auch der sekundäre Alkohol am Makrozyklus mesyliert wurde. Da β -Iodo-Ketone spontan zu Enonen eliminieren,^[82] wurde alternativ versucht, Verbindung **90** zu iodieren. In diesem Fall erfolgte die Transformation ausschließlich am Aldol-Strukturelement, sodass das Enon **91** in einer Ausbeute von 60% isoliert werden konnte. Aus

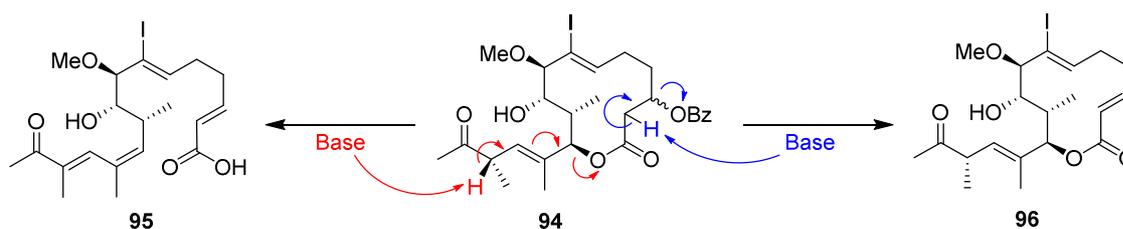


Scheme 3.16: Anknüpfung des Glutarimid-Motivs; (a) LiHMDS, TMSCl, NEt_3 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (b) **49**, **50**, MS 4 Å, EtCN, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (c) HF-Pyridin, THF/Pyridin (40:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 57% (3 Stufen); (d) I_2 , Imidazol, PPh_3 (Polystyrol-gebunden), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 60%; (e) **92**, Toluol, RT, 59%.

Gründen einer einfacheren Abtrennbarkeit wurde Polymer-gebundenes Triphenylphosphin als Reagenz verwendet.

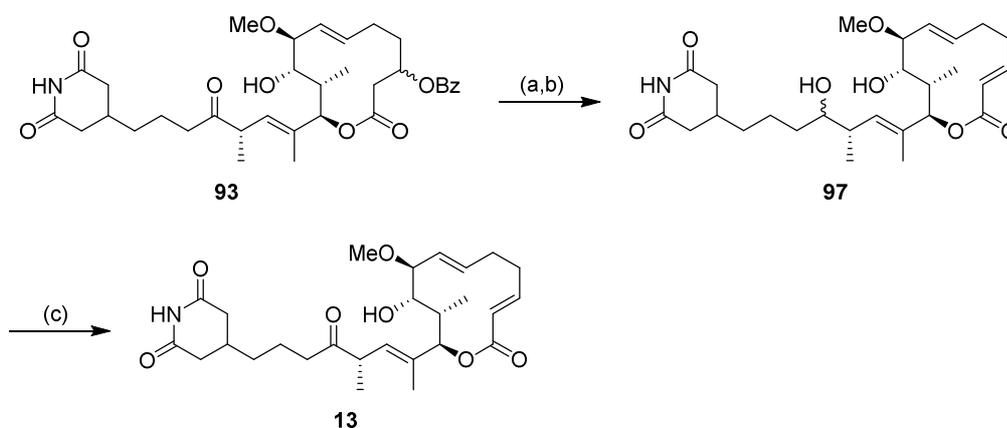
Die abschließende Enon-Reduktion erfolgte mit einer von Lipshutz entwickelten Variante des Stryker-Reagenzes.^[83] Die Kupferhydrid-Spezies **92** eignet sich zur selektiven Reduktion von Doppelbindungen von Enonen und Enoaten in Anwesenheit anderer Alkene. Unter Verwendung eines Überschusses dieses Reagenzes konnte das gewünschte Keton **93** erhalten werden.

Als Abschluss der Totalsynthese sollte das Benzoat **93** zum (*E*)-Enoat eliminiert werden. Diese Transformation wurde zunächst am Modellsubstrat **94** untersucht. Hierbei zeigte sich, dass schwache Basen (K_2CO_3 , NEt_3) und Fluorid (CsF , HF-Pyridin) zu keinem Umsatz führten, während starke Basen das Substrat am Keton statt am Lacton deprotonierten und es so zur Bil-



Scheme 3.17: Studien zur Benzoat-Eliminierung.^[57]

dung der offenkettigen Säure **95** kam. Lediglich milde Fluoridquellen (TBAF auf Alumina) ergaben das gewünschte Eliminierungsprodukt **96** in geringen Ausbeuten (Schema 3.17).^[57] Um die unerwünschte Ringöffnung zu verhindern, musste das Keton **93** vor Zugabe der Base reduziert werden. Die Reduktion mit NaBH₄ und anschließende Behandlung mit DBU lieferte folglich das Enolat **97** als einziges Produkt dieser Reaktion. Nach der Reoxidation mit Dess-Martin-Periodinan^[73] wurde schließlich der gewünschte Naturstoff Isomigrastatin (**13**) erhalten (Schema 3.18).



Schema 3.18: Abschluss der Totalsynthese von Isomigrastatin (**13**); (a) NaBH₄, THF, 0 °C → RT; (b) DBU, THF, RT, 73% (2 Stufen); (c) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 0 °C, 64%.

Insgesamt konnte die Totalsynthese in 26 Stufen (längste lineare Sequenz) abgeschlossen werden. Ausgehend vom zentralen Intermediat **68** wurden 14 Stufen benötigt. Die realisierte Synthesesequenz ist somit um zwei Stufen länger als die mit 24 linearen Stufen von Danishefsky beschriebene Route.^[44]

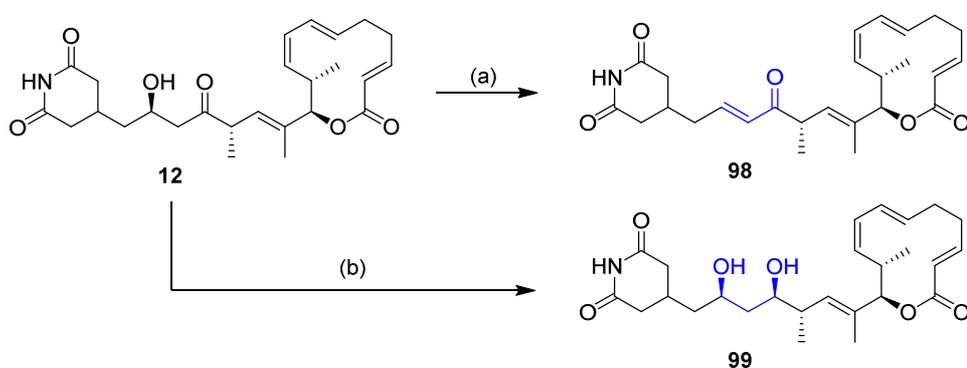
3.5 Darstellung von Derivaten mittels einer „umgelenkten Totalsynthese“

Für die Durchführung der geplanten biologischen Untersuchungen sollten neben den beiden Naturstoffen Lactimidomycin (**12**) und Isomigrastatin (**13**) auch weitere Strukturanaloga dargestellt werden. Diese sollten einerseits durch Variation der Naturstoffe selbst, aber auch als Produkte einer „umgelenkten Totalsynthese“ aus fortgeschrittenen Zwischenstufen erhalten werden. Die Arbeiten hatten das Ziel mit möglichst wenigen präparativen Schritten verschie-

dene synthetische Analoga zu erhalten, weshalb die erzielten Ausbeuten in den meisten dieser Fälle nicht optimiert wurden.

3.5.1 Darstellung von Lactimidomycin-Analoga

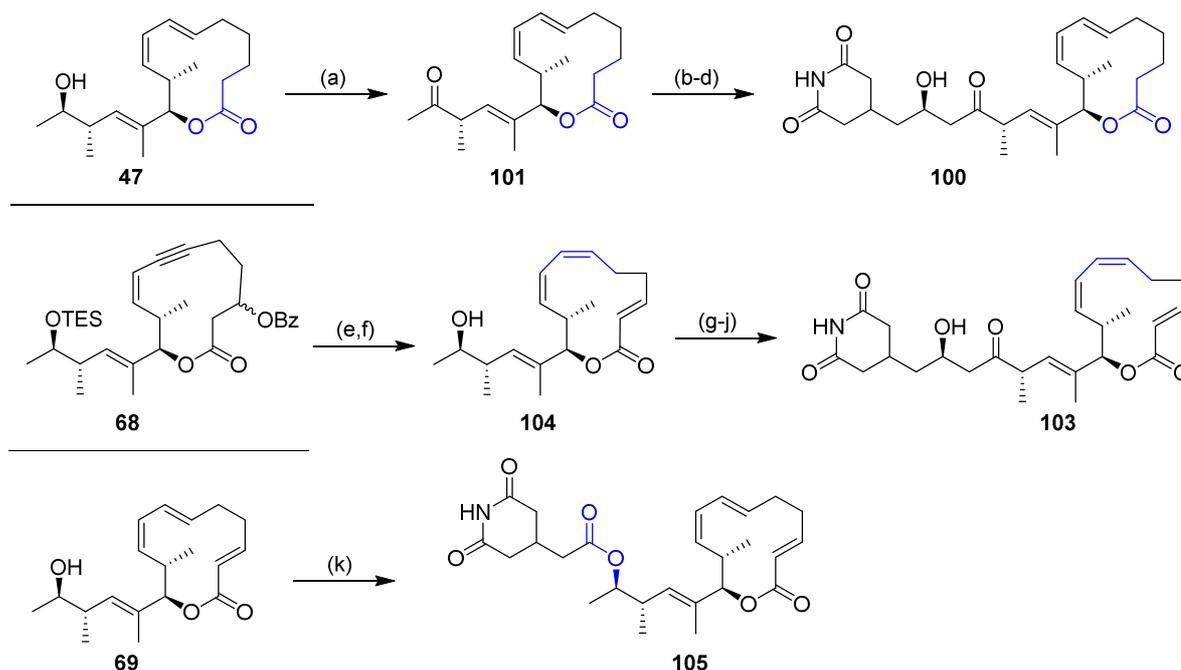
Um eine strukturelle Variation des Naturstoffs Lactimidomycin (**12**) zu erzielen, wurde dieser an seinem Aldol-Strukturelement funktionalisiert. Durch Mesylierung des Alkohols wurde unter basischen Bedingungen nach Eliminierung das Enon **98** erhalten, während die Reduktion mit Catecholboran^[84] das *syn*-Diol **99** ergab (Schema 3.19).



Schema 3.19: Darstellung der Analoga **98** und **99** durch Funktionalisierung von Lactimidomycin (**12**); (a) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 72%; (b) Catecholboran, THF, -5 °C, 58%.

Weitere Analoga wurden im Rahmen einer „umgelenkten Totalsynthese“ durch Funktionalisierung von Intermediaten der entwickelten Syntheserouten gewonnen. So wurde die Verbindung **100** erhalten, indem das (*E,Z*)-Dien **47** aus der Synthese der ersten Generation^[21] (Schema 3.5) direkt zum Keton **101** oxidiert und der Glutarimid-Aldehyd **49** in einer Mukaiyama-Aldolreaktion angeknüpft wurde, ohne zuvor die Enoat-Doppelbindung einzuführen (Schema 3.20).

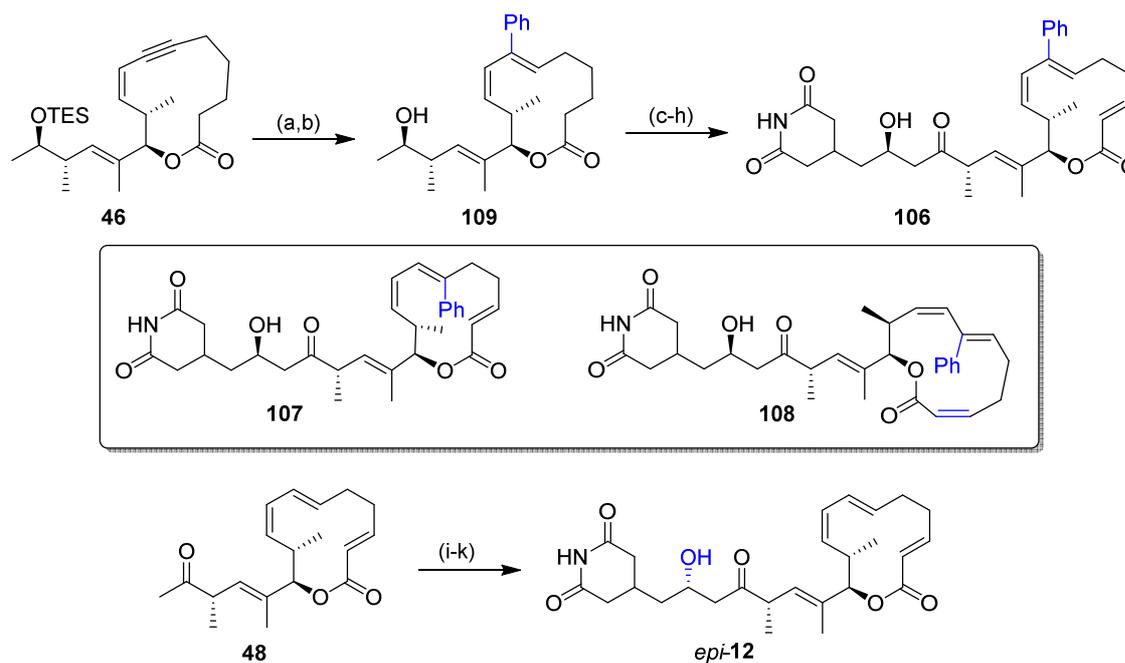
Für die Synthese des (*Z,Z*)-Diens **103** wurde anstelle einer *trans*-selektiven Hydrosilylierung die entsprechende *cis*-selektive Variante dieser Reaktion unter Verwendung des Platinkatalysators **54**^[63] durchgeführt. Das nach der Protodesilylierung erhaltene (*Z,Z*)-Makrolacton **104** ergab nach Oxidation und Mukaiyama-Aldolreaktion schließlich das gewünschte Analogon **103**. Des Weiteren konnte unter Verwendung des Alkohols **69** und der Säure **73** das Makrolacton und das Glutarimid-Fragment als Ester **105** miteinander verknüpft werden.



Scheme 3.20: Synthese von Lactimidomycin-Analoga durch eine „umgelenkte Totalsynthese“; (a) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 89%; (b) LiHMDS, TMSCl, NEt_3 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (c) **49**, **50**, MS 4 Å, EtCN, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (d) HF-Pyridin, THF/Pyridin (40:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 31% (3 Stufen); (e) BnMe_2SiH , **54** (5 mol%), THF, $60\text{ }^\circ\text{C}$; (f) TBAF, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 82% (2 Stufen); (g) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 77%; (h) LiHMDS, TMSCl, NEt_3 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (i) **49**, **50**, MS 4 Å, EtCN, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (j) HF-Pyridin, THF/Pyridin (40:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 69% (3 Stufen); (k) **73**, EDCI-HCl, DMAP, THF, RT, 38% (55% brsm).

Die Hydrosilylierung eröffnete zudem die Möglichkeit der weiteren Funktionalisierung der entstandenen silylierten Doppelbindung. So eignete sich das Produkt der *trans*-Hydrosilylierung **46** als Substrat für eine palladiumkatalysierte Hiyama-Kreuzkupplung mit Phenyliodid.^[85] Die weiteren bereits bekannten Schritte lieferten dann das entsprechend funktionalisierte Produkt **106** (Schema 3.21).^[57] Bei näherer Betrachtung stellte sich heraus, dass dieses als Isomergemisch vorlag, welches mittels präparativer HPLC getrennt wurde. So wurden neben dem 7-Phenylderivat **106** auch eine geringe Menge des 6-Phenylderivats **107** sowie das (*Z*)-Enoat **108** isoliert.^[57]

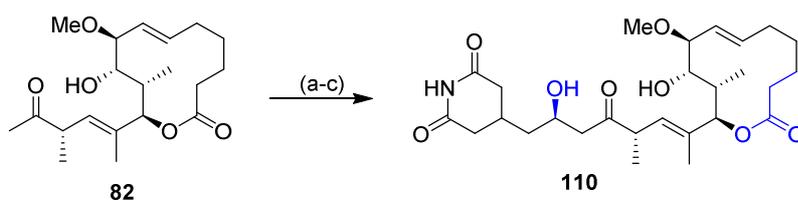
Als letztes Lactimidomycin-Derivat wurde dessen Epimer *epi*-**12** dargestellt. Hierzu wurde die finale Mukaiyama-Aldolreaktion mit dem Enantiomer der bisher verwendeten chiralen Lewisäure *ent*-**50** durchgeführt. Das Produkt *epi*-**12** wurde allerdings in einer nur geringen Ausbeute und einer schlechten Selektivität von *dr* = 85:15 erhalten. Dies lässt sich auf ein *mis-matched*-Szenario bei dieser Reaktion zurückführen.^[57]



Schema 3.21: Synthese von Lactimidomycin-Analoga durch eine „umgelenkte Totalsynthese“; (a) BnMe_2SiH , $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (10 mol%), CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 82%; (b) TBAF·3H₂O, PhI, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\cdot\text{CHCl}_3$ (5 mol%), THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 54%; (c) LDA, PhSeBr, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$; (d) MCPBA, DIPEA, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 38% (2 Stufen); (e) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 74%; (f) LiHMDS, TMSCl, NEt_3 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (g) **49**, **50**, MS 4 Å, EtCN, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (h) HF·Pyridin, THF/Pyridin (40:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 65% (3 Stufen); (i) LiHMDS, TMSCl, NEt_3 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (j) **49**, *ent*-**50**, MS 4 Å, EtCN, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (k) HF·Pyridin, THF/Pyridin (40:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 18% (3 Stufen, *dr* = 85:15).^[57]

3.5.2 Darstellung von Isomigrastatin-Analoga

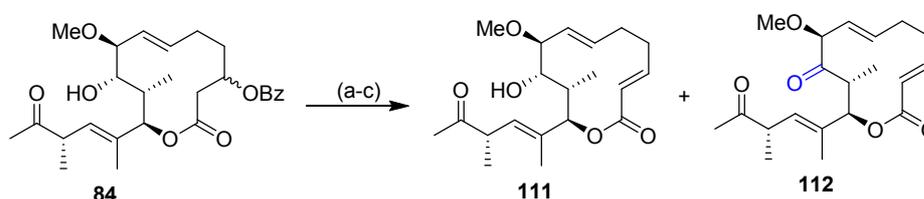
Für die Synthese eines Derivates des Naturstoffs Isomigrastatin (**13**) wurde das Glutarimid-Motiv an das im Verlauf der Modellstudie erhaltene Keton **82** (Schema 3.13) angeknüpft. Auch dies erfolgte mittels der bereits etablierten Mukaiyama-Aldolreaktion zum Aldol **110** (Schema 3.22).



Schema 3.22: Synthese des Isomigrastatin-Analogons **110**; (a) LiHMDS, TMSCl, NEt_3 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (b) **49**, **50**, MS 4 Å, EtCN, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (c) HF·Pyridin, THF/Pyridin (40:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30% (3 Stufen).^[57]

Bei dieser Verbindung **110** handelte es sich genau betrachtet um ein Hybrid der beiden Naturstoffe. Während das Makrolacton mit seiner dioxigenierten Funktionalität der Isomigrastatin-Familie zuzurechnen ist, entspricht sein Aldol-Motiv an der Seitenkette dem Naturstoff Lactimidomycin (**12**).^[57]

Als weiteres Derivat wurde das Makrolacton **111** ohne Glutarimid-Seitenkette dargestellt. Die Synthese erfolgte ausgehend vom Intermediat **84** der Totalsynthese (Schema 3.14). Auch in diesem Fall musste für die baseninduzierte Benzoat-Eliminierung das Keton **84** zum Alkohol reduziert und nach erfolgter Eliminierung wieder oxidiert werden. Als Nebenprodukt wurde in diesem Fall auch das Diketon **112** als überoxidiertes Produkt erhalten (Schema 3.23).



Schema 3.23: Synthese der Makrolactone **111** und **112**; (a) NaBH₄, THF, 0 °C, 76%; (b) DBU, THF, -78 °C → RT, quant.; (c) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 0 °C, 71% **111**, 26% **112**.

3.6 Biologische Untersuchungen

Die dargestellten Naturstoffe (Kapitel 3.3 und 3.4) und deren nicht natürliche Derivate (Kapitel 3.5) wurden im Anschluss in Zusammenarbeit mit der Firma Pfizer Inc. auf ihre biologischen Eigenschaften hin untersucht.^[86] Der Fokus der Untersuchungen sollte dabei insbesondere auf der Aktivität als Zellmigrationsinhibitoren liegen. Da im Fall von Migrastatin (**16**) insbesondere die Analoga ohne das Glutarimid-Motiv die größte Aktivität aufwiesen,^[31,33] wurden auch im vorliegenden Fall synthetische Vorstufen ohne dieses Motiv in die Untersuchungen miteinbezogen (Abbildung 3.4).

Die Untersuchungen zur Inhibierung der Zellmotilität erfolgten mit der murinen Brustkrebszelllinie 4T1,^[87] den hochinvasiven menschlichen Brustkrebszelllinien MDA-MB-231^[88] und JIMT-1,^[89] sowie der menschlichen Darmkrebszelllinie LoVo.^[90] Hierbei wurden sowohl der klassische „scratch wound healing assay“ (SWH) als auch die präziseren „2D Platypus“ und „transwell migration assay“ verwendet.^[91] Als positive Referenz diente der bekannte Migrationsinhibitor Cytochalasin D.^[92] Vor der Bestimmung der IC₅₀-Werte in mindestens zwei un-

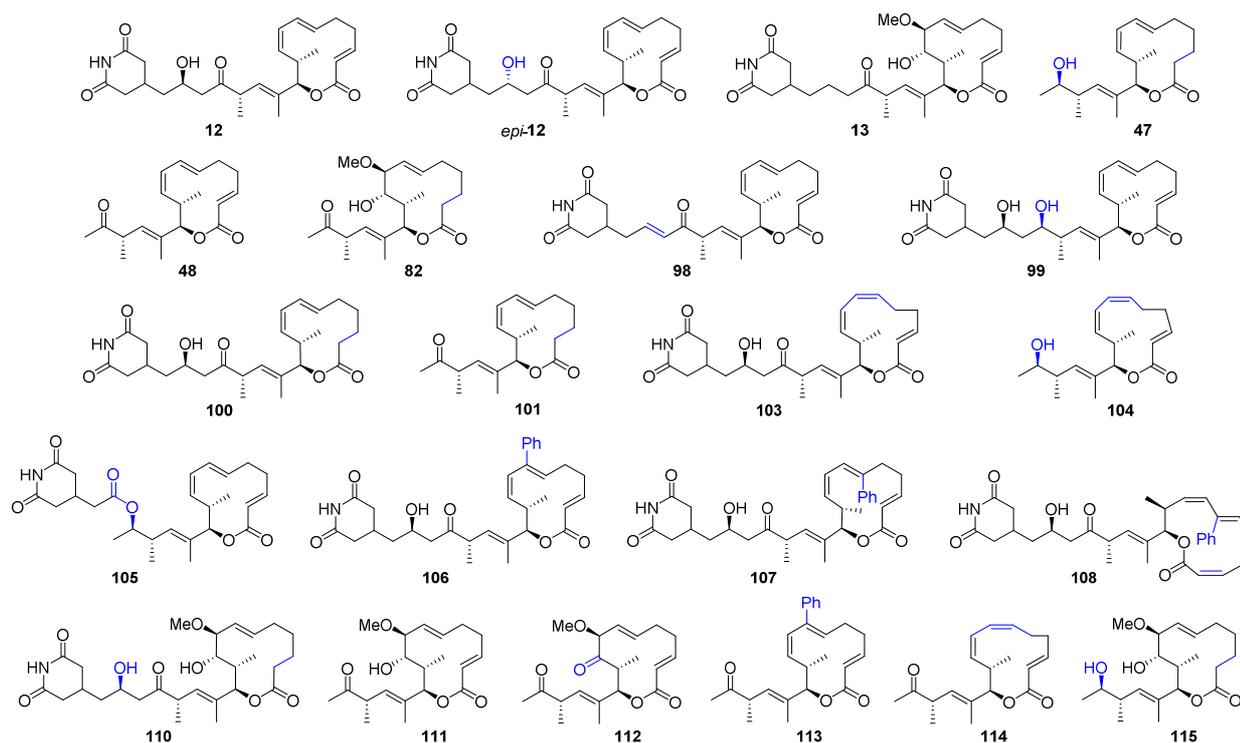


Abbildung 3.4: Übersicht der untersuchten Substanzen.

abhängigen Messungen wurde die Reinheit der verwendeten Substanzen durch eine HPLC-Messung überprüft.^[86] In einer ersten Untersuchung wurden alle Substanzen in einem „2D Platypus migration assay“ daraufhin untersucht, ob und in welchem Umfang sie die Migration der umgebenden JIMT-1 Zellen in eine kreisrunde zellfreie Fläche inhibieren (Abbildung 3.5). Hierbei stellte sich heraus, dass eine Inhibition lediglich im Falle der Naturstoffe **12** und **13** sowie der Analoga *epi-12*, **103** und **106** in einem relevanten Ausmaß zu beobachten war.

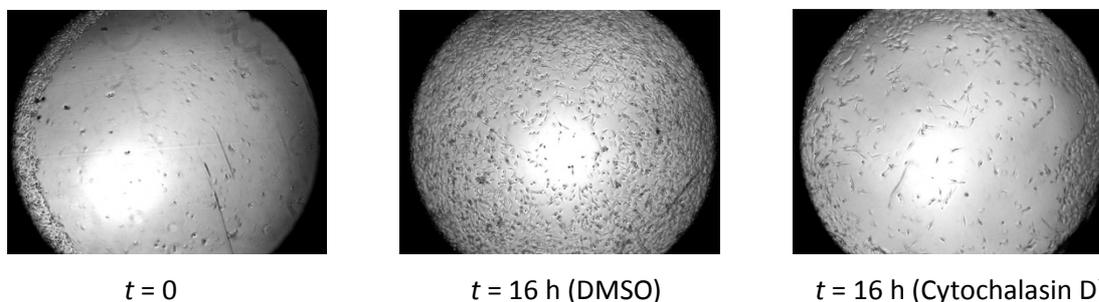
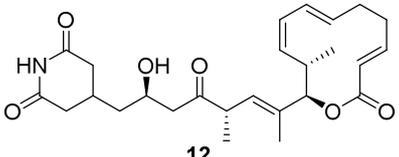
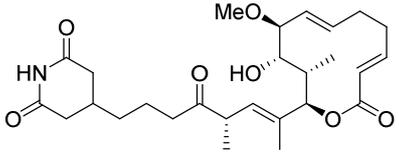
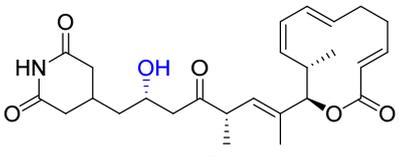
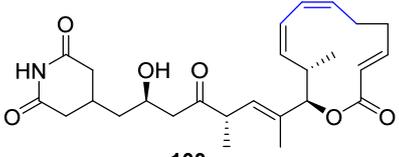
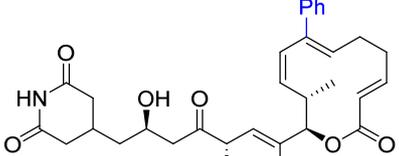


Abbildung 3.5: Exemplarische Darstellung der Migrationsinhibition von MDB-MB-231 Zellen durch die positive Referenz Cytochalasin D (rechts, $c = 300$ nM) im Vergleich zum negativen Kontrollexperiment (Mitte).^[86]

Anschließend wurde für diese fünf Verbindungen ermittelt, ob für den beobachteten Effekt tatsächlich eine Inhibierung der Zellmotilität oder vielmehr ihre Zytotoxizität verantwortlich war. Hierzu wurde die Zytotoxizität gegenüber 4T1-, MDA-MB-231- und LoVo-Zellen nach einem und vier Tagen ermittelt (Tabelle 3.1).^[93]

Tabelle 3.1: Zytotoxizität der Verbindungen **12**, **13**, *epi-12*, **103** und **106** gegenüber drei verschiedenen Krebszelllinien in einem MTS Tetrazolium assay nach einem und vier Tagen.^a

Verbindung	4T1 ^{b,c}		MDA-MB-231 ^b		LoVo ^b	
	1 d	4 d	1 d	4 d	1 d	4 d
 12	2.9 (110) ^[34]	7.0 (110) ^[34]	52 (4.3) ^[34]	28 (4.3) ^[34]	18	15
 13	135.5 (170) ^[34]	282.3 (170) ^[34]	>1000 (330) ^[34]	935 (330) ^[34]	407	400
 <i>epi-12</i>	36.1	69.1	327	239	138	138
 103	7.6	15.8	41	26	30	30
 106	21.7	56.8	114	74	119	91
Cytochalasin D	>10000	525	--	--	--	--

^a Literaturdaten, falls vorhanden, sind in Klammern angegeben; ^b alle Werte als IC₅₀ in nM; ^c Durchschnitt zweier Messungen

In diesen Messungen wies Lactimidomycin (**12**) erwartungsgemäß eine hohe Zytotoxizität auf, wobei diese bezüglich der 4T1-Zellen mit $IC_{50} = 2.9$ nM deutlich stärker war als in der Literatur berichtet ($IC_{50} = 110$ nM). Die Aktivität gegenüber den MDA-MB-231-Zellen war hingegen sowohl bei Lactimidomycin (**12**) als auch bei Isomigrastatin (**13**) um eine Größenordnung geringer als angegeben.^[34] Zwischen den ermittelten Werten und den Literaturdaten^[34] war somit eine deutliche Diskrepanz zu beobachten.

Eine Variation des 6,7-(*E*)-Alkens, wie bei den Derivaten **103** und **106**, schien einen verhältnismäßig geringen Einfluss auf die gemessene Zytotoxizität zu haben, während das C17-Epimer *epi*-**12** etwa eine Größenordnung weniger aktiv war. Wie erwartet, war die Zytotoxizität von Isomigrastatin (**13**) grundsätzlich deutlich schwächer ausgeprägt als die von Lactimidomycin (**12**).^[34]

Um die Migrationsinhibierung unabhängig von der Zytotoxizität zu untersuchen, wurde für diese Verbindungen im Anschluss unter Verwendung von 4T1- und MDA-MB-231-Zellen in einem SWH-Assay bei jeweils verschiedenen Konzentrationen die Inhibierung der Zellmotilität gemessen. Auch hierbei wurde die Migration in eine zellfreie Fläche gemessen. Es zeigte sich, dass für alle fünf betrachteten Verbindungen bei subtoxischen Konzentrationen keine nennenswerte Inhibierung der Zellmigration beobachtet werden konnte (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Migrationsinhibierung von 4T1-Zellen nach einem Tag bei jeweils subtoxischen Konzentrationen unter Verwendung eines SWH-Assays.

Verbindung	Zytotoxizität ^a	Migrationsinhibierung	
		Konzentration	Inhibierung ^b
12	2.9 nM	1.56 nM	10 %
13	135.5 nM	100 nM	20 %
<i>epi</i> - 12	36.1 nM	25 nM	14 %
103	7.6 nM	6.25 nM	35 %
106	21.7 nM	12.5 nM	3 %
Cytochalasin D	>10000 nM	400 nM	92 %

^a alle Werte als IC_{50} ; ^b im Verhältnis zur unbehandelten Kontrollprobe

In keinem Fall lag die Migrationsinhibierung bei der jeweiligen subtoxischen Dosis über 50 % im Verhältnis zur unbehandelten Kontrollprobe. Eine bei höheren Konzentrationen einsetzende Migrationsinhibierung basierte somit nach den vorliegenden Daten wohl ausschließlich auf dem vermehrt eintretenden Zelltod. Im Gegensatz hierzu zeigte die Referenzverbindung Cyclochalasin D eine signifikante Migrationsinhibierung bei einer im Verhältnis zu seiner Zytotoxizität über 25 mal geringeren Konzentration (Abbildung 3.6).^[86]

Die erhaltenen Ergebnisse stehen somit im deutlichen Widerspruch zu den berichteten Daten.^[34] Weder die beiden Naturstoffe **12** und **13** noch eines der dargestellten Derivate führte in subtoxischen Konzentrationen zur Inhibierung der Migration im Falle der untersuchten Krebszelllinien.

Die von uns festgestellte, offenbar ausschließlich zytotoxische Wirkung der untersuchten Verbindungen ist allerdings im Einklang mit dem berichteten Wirkmechanismus als Inhibitor der Proteinbiosynthese durch eine Bindung an die 60S-Ribosomuntereinheit.^[38] Vor dem Hintergrund der hohen Zytotoxizität von Lactimidomycin (**12**) ist bemerkenswert, dass ein Großteil der strukturell sehr ähnlichen Derivate (Abbildung 3.4) keinerlei biologische Aktivität zeigte. Offensichtlich verhinderte insbesondere die Abwesenheit des Glutarimids oder des Enoat-Motivs eine Wechselwirkung mit dem Zielprotein, was als Hinweis auf die genaue Art dieser Wechselwirkung interpretiert werden kann.

Es ist bekannt, dass die 60S-Ribosomuntereinheit durchaus ein vielversprechendes therapeutisches Target ist^[94] und auch der Translationsinhibitor Cycloheximid (**22**) als Additiv die Wirkung klassischer Zytostatika verbessert.^[95] Aus diesem Grund bleibt es zu klären, inwiefern sich zumindest die biologisch aktiven 12-gliedrigen Makrolide (Tabelle 3.1) für solche Anwendungen eignen.

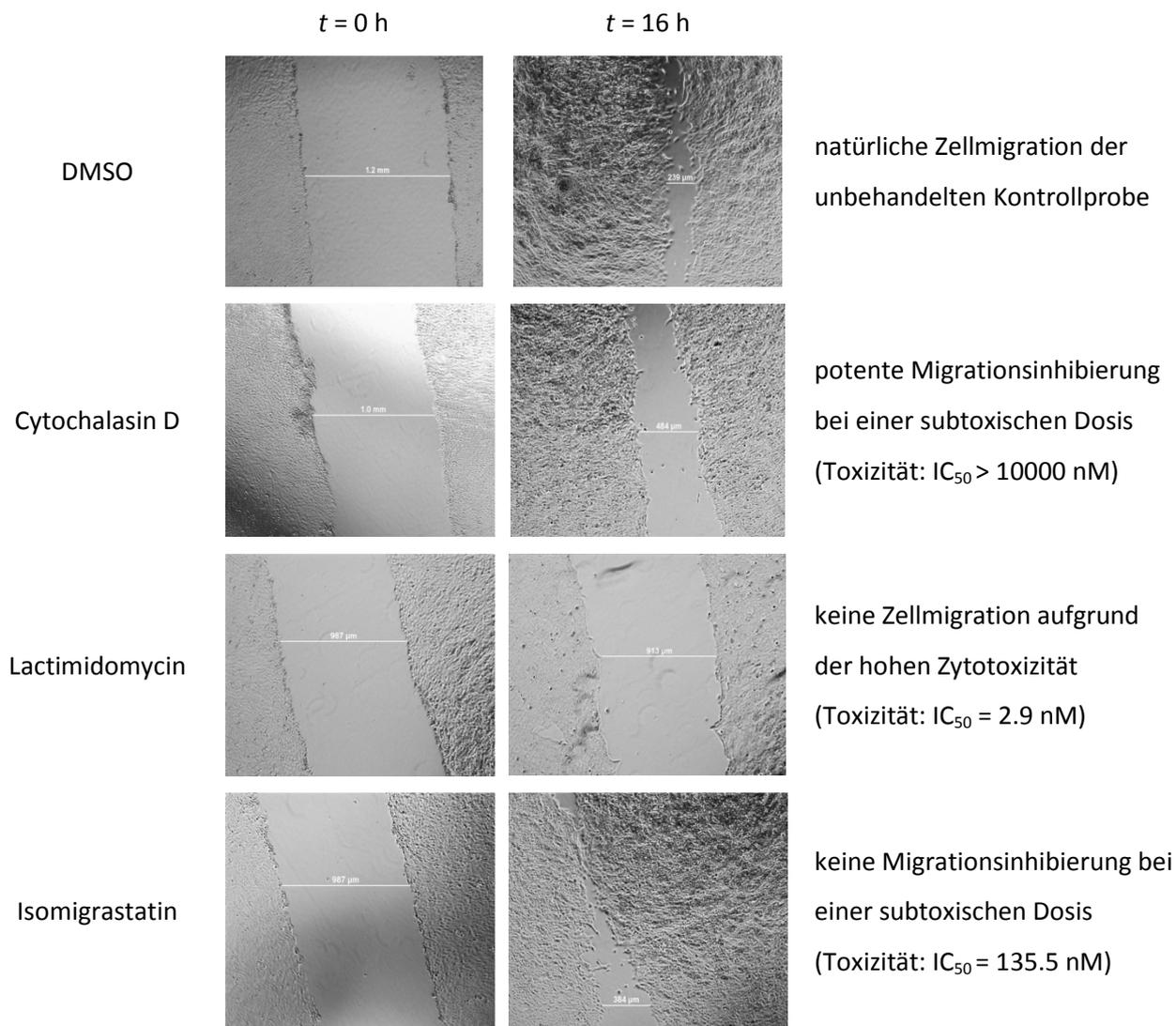


Abbildung 3.6: Repräsentative Darstellung der SWH-Assays mit 4T1-Zellen unter Verwendung von Cytochalasin D, Lactimidomycin (**12**) und Isomigrastatin (**13**) bei $c = 100 \text{ nM}$.^[86]

4 Die Totalsynthese von Dehydrocurvularin

4.1 Einleitung

Der Naturstoff (-)- α -Dehydrocurvularin (**14**) wurde zum ersten Mal 1956 aus einem Kulturfiltrat verschiedener Spezies des Schimmelpilzes *Curvularia* isoliert.^[96] Seine Struktur wurde erst einige Jahre später korrekt beschrieben.^[97] Seitdem konnte Dehydrocurvularin (**14**) auch aus anderen Schimmelpilzarten, wie etwa *Alternaria Cucumerina*,^[98] *Alternaria Macrospora*^[99] und verschiedenen *Penicillium*-Gattungen,^[100,101] ebenso wie aus zahlreichen weiteren natürlichen Quellen,^[102-109] isoliert werden.

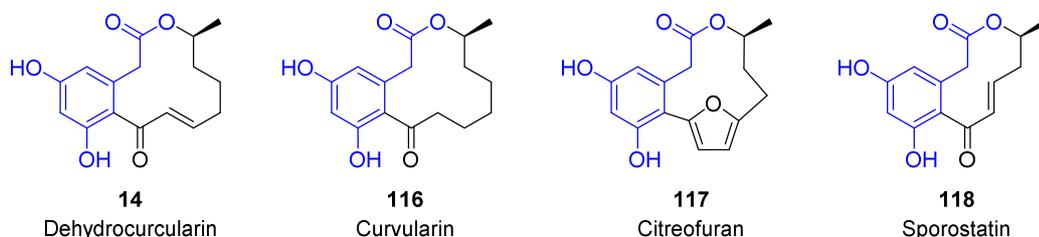


Abbildung 4.1: (-)- α -Dehydrocurvularin (**14**), (-)-Curvularin (**116**) und weitere natürliche Dihydroxyphenylsuccinylactone.

Strukturell handelt es sich bei Dehydrocurvularin (**14**) um ein Dihydroxyphenylsuccinylacton, welches aus einem von Resorcinol abgeleiteten aromatischen Strukturelement und einem anellierten 12-gliedrigen Makrolacton besteht. Dieses weist ein zum Aromaten benachbartes Enon-Strukturelement sowie ein Stereozentrum auf (Abbildung 4.1).

Durch Abbaureaktionen und Verwendung radioaktiv markierter biologischer Vorläufer wurde die Biosynthese von Dehydrocurvularin (**14**) untersucht.^[110] Kürzlich wurde auch beschrieben, dass durch künstliche Mutationen der hierbei aktiven Polyketidsynthasen die Biosynthese nicht natürlicher Polyketide dieses Typs möglich ist.^[111]

Schon früh wurden die verschiedenen biologischen Wirkungsweisen von Curvularin **116** und seiner Derivate erkannt, wobei der Fokus zunächst auf einer möglichen Verwendung als Pflanzenschutzmittel lag. So wurde berichtet, dass Dehydrocurvularin (**14**) die Sporenbildung von *Alternaria tomato* verlangsamt^[112] und mit $LD_{50} = 3-10$ mg/L das eindeutig stärkste Nematizid der untersuchten Curvularine ist.^[113] Außerdem wurde eine herbizide Aktivität gegen die Blutrote Fingerhirse^[114] und andere Schadpflanzen beobachtet.^[115,116]

Neben dieser phytotoxischen Wirkung konnte gezeigt werden, dass Dehydrocurvularin (**14**) auch eine antimikrobielle Wirkung gegen *Staphylococcus aureus* aufweist, die sogar jene von Penicillin übertrifft.^[117]

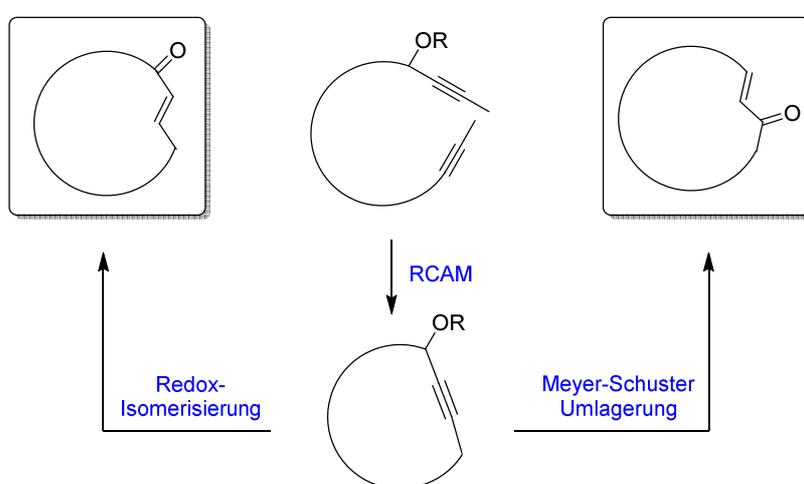
In den letzten Jahren hat insbesondere die potentielle Anwendung von Curvularin (**116**) und seiner Abkömmlinge als Leitstrukturen in der Krebstherapie das Interesse vieler Forschungsgruppen geweckt. 2004 wurde die Zytotoxizität dieser Substanzklasse gegen fünf menschliche Krebszelllinien untersucht. Von den verschiedenen untersuchten Verbindungen wiesen die Curvularine die höchste Zytotoxizität auf.^[118] In einer anderen Untersuchung mit 36 verschiedenen Krebszelllinien wurden die ebenfalls natürlich vorkommenden Enantiomere von verschiedenen Curvularinen untersucht. (+)-Dehydrocurvularin (*ent*-**14**) wies dabei mit einem mittleren IC₅₀ Wert von 1.25 µM die deutlich stärkste Aktivität innerhalb der Curvularin-Familie auf.^[119]

Die genaue, der Zytotoxizität zugrundeliegende, zelluläre Wirkungsweise von Dehydrocurvularin (**14**) ist nicht vollständig aufgeklärt. Es gibt jedoch Hinweise auf eine Verhinderung der Ausbildung des Spindelapparats und somit eine Unterbrechung der Mitose.^[100] Ferner wurde festgestellt, dass Mitglieder der Curvularin-Familie die NFκB-Aktivität inhibieren.^[120] Neueren Untersuchungen zufolge kann die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB bei der Entstehung von Krebserkrankungen eine Rolle spielen.^[121] Ein weiterer Erklärungsansatz besteht darin, dass Krebszellen aufgrund ihrer hohen Konzentration an Hitzeschockproteinen (Hsp) besonders robust gegenüber äußeren Einflussfaktoren sind.^[122] Diese Hitzeschockreaktion der Zelle wird jedoch durch Enone wie Dehydrocurvularin (**14**) inhibiert.^[123] Aufgrund ihres Potentials als Leitstrukturen in der Wirkstoffforschung, wurden zahlreiche Derivate der Curvularin-Familie als mögliche Inhibitoren der Hsp90-Proteinfamilie patentiert.^[124]

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Dehydrocurvularin (**14**) und einige Analoga potente Inhibitoren von TGF-β-induzierten Signalwegen sind (IC₅₀ = 1.7 µM).^[125] Der transformierende Wachstumsfaktor TGF-β spielt eine entscheidende Rolle in der Zellproliferation, Wundheilung, aber auch Metastasierung von Krebszellen.^[126] Eine Unterbrechung dieser TGF-β-induzierten Prozesse stellt somit eine neuartige Strategie in der Bekämpfung von Tumorwachstum und Metastasierung dar.^[127] Auf Grundlage dieser Wirkungsweise verlangsamten die untersuchten Verbindungen die Angiogenese der hochinvasiven Brustkrebszelllinie MDA-MB-231.^[125] Dieser neu entdeckte und aktuell vielversprechende Wirkmechanismus veranschaulicht das große Potential der Substanzklasse der Curvularine in der modernen Wirkstoffforschung.

4.2 Synthesestrategien zur Darstellung von Dehydrocurvularin

(-)-Curvularin (**116**),^[128] weitere Mitglieder der Curvularin-Familie^[129,130] sowie davon abgeleitete Derivate^[131] waren in der Vergangenheit das Ziel zahlreicher Totalsynthesen. Dehydrocurvularin (**14**) hingegen wurde noch nie totalsynthetisch dargestellt. Lediglich der Abkömmling $\beta\gamma$ -Dehydrocurvularin konnte in Form seines nicht natürlichen Dimethylether-Derivats synthetisiert werden.^[132]



Schema 4.1: Schematische Darstellung der Synthese zyklischer Enone.

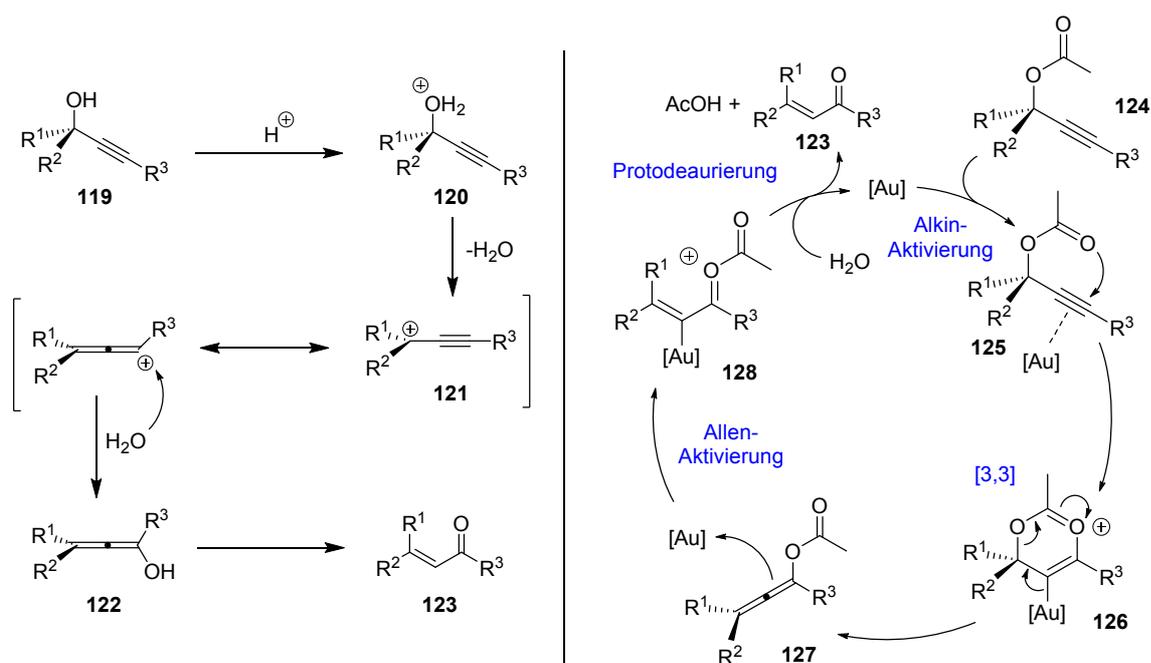
Unserer strategischen Überlegung folgend sollen funktionalisierte Alkine als zentrales Motiv in fortgeschrittenen Zwischenstufen von Naturstoffsynthesen als Vorläufer für zahlreiche andere Strukturelemente verwendet werden (Schema 1.4).

Als ein solches wurde das in Dehydrocurvularin (**14**) präsente Enon identifiziert, welches sich im Anschluss an eine RCAM aus einem entsprechenden propargylischen Alkohol erhalten lassen sollte (Schema 4.1).^[133] So können beide regioisomeren Enone aus demselben Vorläufer durch eine Meyer-Schuster-Umlagerung beziehungsweise eine Redox-Isomerisierung selektiv synthetisiert werden.

4.2.1 Die Meyer-Schuster-Umlagerung zur Darstellung von Enonen

Die Meyer-Schuster-Umlagerung bezeichnet die säurekatalysierte Isomerisierung sekundärer oder tertiärer propargylierter Alkohole in die entsprechenden Enone oder Enale.^[133-135] Obwohl diese Transformation schon seit über 90 Jahren bekannt ist, fand sie in der präparativen organischen Chemie lange Zeit kaum Beachtung. Gründe hierfür sind die üblicherweise harschen Reaktionsbedingungen und die geringe Selektivität, da zahlreiche Nebenreaktionen, wie etwa die Rupe-Umlagerung, möglich sind.^[135,136]

Die klassische Meyer-Schuster-Umlagerung verläuft durch die Einwirkung starker Säuren auf einen propargylieren Alkohol **119** bei hoher Reaktionstemperatur unter Ausbildung eines propargylieren Kations **121**. Durch einen formalen [1,3]-Shift der Hydroxylgruppe entsteht ein Allenol **122**, welches zum Enon **123** tautomerisiert (Schema 4.2, links).^[137]



Schema 4.2: Gegenüberstellung des Reaktionsmechanismus der klassischen Meyer-Schuster-Umlagerung^[137] (links) und des vorgeschlagenen Mechanismus einer neueren Übergangsmetallkatalysierten Variante^[138,139] (rechts).

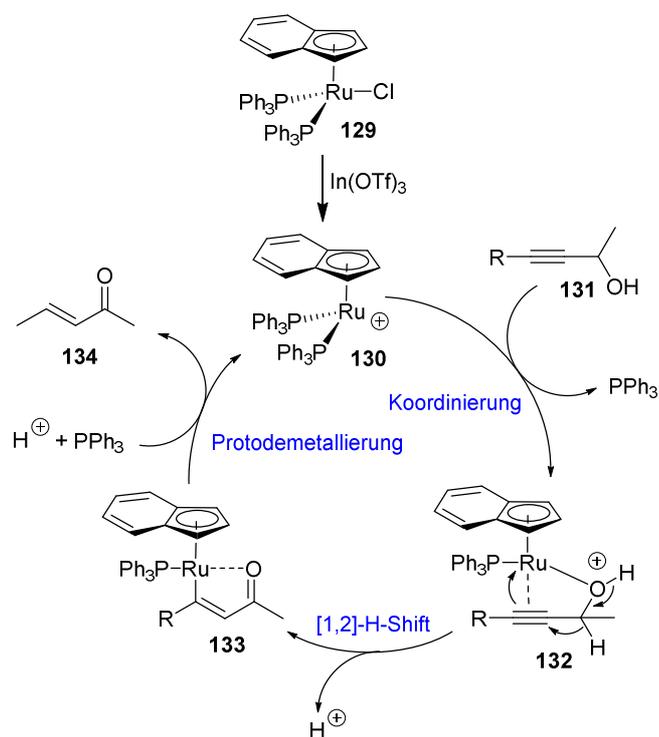
Erst die in jüngster Zeit entwickelten Übergangsmetallkatalysierten Varianten der Meyer-Schuster-Umlagerung haben zu einem sich rege entwickelnden wissenschaftlichen Interesse geführt.^[140] Sie haben diese Transformation zu einem selektiven, verlässlichen, robusten und unter milden Reaktionsbedingungen durchführbaren Prozess gemacht, der viele funktionelle Gruppen toleriert.^[133] Eine Gemeinsamkeit all dieser Methoden stellt das angewandte Aktivie-

rungsprinzip dar. Zum einen kann die Hydroxylfunktion selbst durch die Anknüpfung eines Acetats oder katalytisch durch Oxo-Metallkomplexe aktiviert werden,^[138,141] zum anderen erfolgt die Aktivierung durch die Verwendung von carbophilen Edelmetallkomplexen, welche den nukleophilen Angriff auf das Alkin katalysieren.^[142] Oftmals werden beide Methoden auch kombiniert eingesetzt (Schema 4.2, rechts).^[143-145] Auf diese Weise findet die Umlagerung als [3,3]-sigmatroper Prozess statt. Der entstandene Allenolester **127** reagiert erneut mit dem Katalysator zur Vinylmetall-Spezies **128**, die nach Protodeaurierung das Enon **123** liefert.^[143] Obwohl auch von dieser Darstellung abweichende mechanistische Untersuchungen existieren,^[144] stellt dieser Mechanismus eine allgemein anerkannte Arbeitsgrundlage dar.^[143] Diese methodische Weiterentwicklung der Meyer-Schuster-Umlagerung hat viele weitere Anwendungen, etwa durch Folgereaktionen der Vinylmetall-Spezies **128**,^[146] in Kaskadenreaktionen^[147] und Totalsynthesen,^[148] nach sich gezogen. Da es trotz dieses bedeutenden Fortschritts bislang keine Beispiele für eine Meyer-Schuster-Umlagerung von zyklischen Substraten gab, sollte die Anwendbarkeit dieser Transformation auf die Enon-Synthese in Dehydrocurvularin (**14**) zunächst anhand eines Modellsubstrats überprüft werden.

4.2.2 Die Redox-Isomerisierung zur Darstellung von Enonen

Eine andere Variante zur Darstellung von Enonen aus propargylischen Alkoholen stellt die Redox-Isomerisierung dar. Formal wird bei dieser Reaktion das Alkin zum Olefin reduziert unter gleichzeitiger Oxidation des Alkohols zum Keton (Schema 4.1).^[133] Dieser einstufige Prozess ist als baseninduzierte Transformation lange bekannt,^[149] wobei diese nur auf stark aktivierte Substrate, wie etwa propargylische Ester, beschränkt ist.^[150] Allerdings hat erst die Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren,^[151] insbesondere die von Trost entwickelte rutheniumkatalysierte Variante, der Redox-Isomerisierung zum Durchbruch verholfen.^[152,153] Mit dieser Methode kann unter Verwendung des Katalysators **129** sowie katalytischer Mengen $\text{In}(\text{OTf})_3$ und CSA eine Vielzahl propargylischer Alkohole **131** unter relativ milden Bedingungen zu den entsprechenden Enonen **134** umgesetzt werden (Schema 4.3).

Mechanistisch liefert die Abstraktion eines Chlorliganden durch den Cokatalysator $\text{In}(\text{OTf})_3$



Schema 4.3: Vorgeschlagener Mechanismus der rutheniumkatalysierten Redox-Isomerisierung.^[152,153]

den kationischen Rutheniumkomplex **130** als die katalytisch aktive Spezies. Diese koordiniert sowohl an das Alkin als auch an den Alkohol, wobei es durch einen [1,2]-H-Shift zur Ausbildung eines fünfgliedrigen Metallazyklus **133** kommt. Die zugesetzte Brønstedt-Säure dient der abschließenden Protodemetallierung und Freisetzung des Enons **134**.^[152,153]

Eine auf diese Weise durchgeführte Enon-Synthese erlaubt zudem eine facettenreiche Folgechemie, wie etwa konjugate Additionen verschiedener Nukleophile.^[154] Mit den passenden Substraten lässt sich, etwa in

einer Cyclopropanierung, außerdem der carbenoide Charakter der Vinylruthenium-Spezies **133** in einem entsprechend alternativen Reaktionspfad nutzen.^[155]

Obwohl es kaum Beispiele für Anwendungen in Totalsynthesen gab,^[153,156] erschien diese Methodik dennoch als ausreichend selektiv, breit anwendbar und tolerant hinsichtlich vieler funktioneller Gruppen, um sie für die Enon-Synthese in Dehydrocurvularin (**14**) in Betracht zu ziehen. Auch diese Transformation sollte deshalb zunächst an einem passenden Modellsystem untersucht werden.

4.3 Modellstudien zur RCAM und Darstellung zyklischer Enone

Sowohl die geplante RCAM als auch die beiden Strategien zur Darstellung des Enon-Motivs wurden zunächst an hierfür geeigneten Modellsystemen auf ihre Eignung für die Synthese von Dehydrocurvularin (**14**) hin untersucht (Abbildung 4.2).

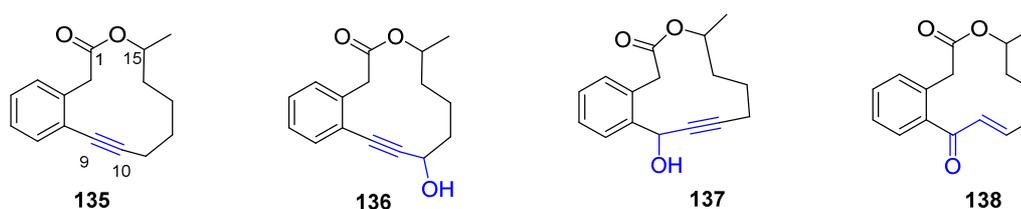


Abbildung 4.2: Modellsysteme zur grundsätzlichen Untersuchung der RCAM sowie der Meyer-Schuster-Umlagerung und Redox-Isomerisierung.

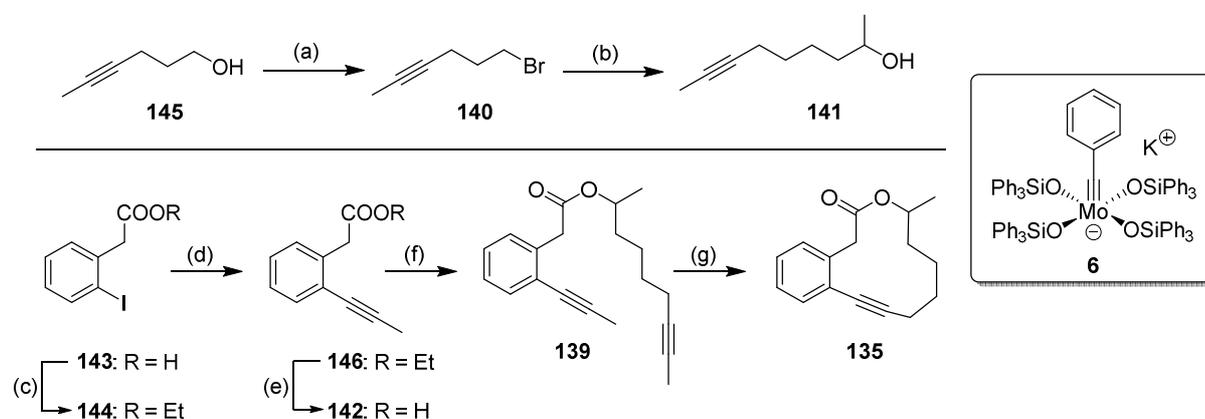
Um die Möglichkeit zur Darstellung des Makrolactons in Dehydrocurvularin (**14**) durch RCAM zu überprüfen, sollte die Modellverbindung **135** synthetisiert werden. Wie bei Dehydrocurvularin (**14**) handelte es sich hierbei um ein 12-gliedriges benzenelliertes Makrolacton mit einer Methylverzweigung in Position 15. Obwohl es bereits Beispiele für erfolgreiche Anwendungen der RCAM zur Darstellung gespannter 12-gliedriger Ringe in Naturstoffsynthesen gab (siehe hierzu auch Kapitel 3),^[130,157,158] könnte sich die Ringspannung dieses 12-gliedrigen Ringes mit drei sp^2 - und zwei sp -hybridisierten Kohlenstoffatomen nachteilig auf den Ringschluss auswirken.

Daran anschließend sollten die zueinander regioisomeren propargylische Alkohole **136** und **137** synthetisiert werden. Deren Darstellung mittels RCAM wurde als potentiell schwierig erachtet, da die beiden Alkin-Motive der offenkettigen Substrate sich hinsichtlich ihrer elektronischen und sterischen Eigenschaften stark unterscheiden und somit eine Dimerisierung gegenüber der RCAM bevorzugt sein könnte.^[159,160] Da das bei der Reaktion intermediär gebildete Metall-Alkylidin ein nukleophiles Kohlenstoffatom aufweist^[161] und der propargylische Alkohol eine potentielle Abgangsgruppe ist, könnte es überdies zu dessen Eliminierung unter Ausbildung eines Metall-Vinylidens kommen.^[162] Bislang gibt es nur wenige Beispiele für eine erfolgreiche RCAM mit einem propargylischen Alkohol als Substrat.^[18,19,160] Anschließend sollten die beiden Produkte **136** und **137** zur Synthese desselben zyklischen Enons **138** mittels

einer Meyer-Schuster-Umlagerung beziehungsweise durch Redox-Isomerisierung verwendet werden. Auf diese Weise sollte ermittelt werden, welche dieser beiden Methoden sich besser für die Totalsynthese von Dehydrocurvularin (**14**) eignen sollte.

4.3.1 Modellstudie zur RCAM und Hydratisierung des Cycloalkins **135**

Um zunächst das offenkettige Modells substrat **139** zu erhalten, wurde das aus dem Bromid **140**^[163] erhaltene Grignard-Reagenz mit racemischem Propylenoxid zum sekundären Alkohol **141** umgesetzt (Schema 4.5).



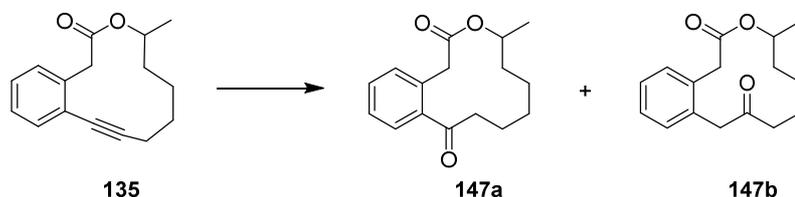
Schema 4.5: Darstellung des Cycloalkins **135**; (a) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , Rückfluss, 70%; (b) (i) Mg , THF, Rückfluss, (ii) (\pm) -Propylenoxid, Li_2CuCl_4 (10 mol%), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -30\text{ }^\circ\text{C}$, 56%; (c) H_2SO_4 , EtOH, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 95%; (d) 1-Propinylmagnesiumbromid, ZnBr_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.5 mol%), THF, RT, 98%; (e) LiOH , H_2O , THF, Rückfluss, 99%; (f) $\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$, **141**, DMAP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, quant.; (g) **6** (5 mol%), MS 5 Å, Toluol, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 92%.

Für die Synthese des zweiten Kupplungspartners **142** wurde die Säure **143** in den entsprechenden Ethylester **144** überführt.^[164] Eine anschließende Negishi-Kreuzkupplung^[165] und Verseifung lieferte dann die Verbindung **142**. Die Kupplung der beiden Fragmente erfolgte mittels einer Veresterung^[166] zum offenkettigen Diin **139**.

Die RCAM gelang in 92% Ausbeute unter Verwendung von 5 mol% des At-Komplexes **6** bei $80\text{ }^\circ\text{C}$. In einer abschließenden Untersuchung zur Hydratisierung des Cycloalkins **135** wurden je nach verwendeten Reaktionsbedingungen (Zeise-Salz,^[167] Eintrag 4 oder $\text{Hg}(\text{OTf})_2$,^[168] Eintrag 6) selektiv die beiden regioisomeren Ketone **147a** oder **147b** als Markownikow oder *anti*-Markownikow-Produkt der Alkinhydratisierung erhalten (Tabelle 4.1).^[169] Andere Katalysatoren, wie $[\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2]$ ^[170] und HgO ,^[171] lieferten keinen Umsatz, während ein Erhitzen in

Ameisensäure^[172] das Produkt **147a** wegen dessen teilweiser Zersetzung in nur geringen Ausbeuten ergab.

Tabelle 4.1: Studien zur Hydratisierung des Cycloalkins **135**.



	Reaktionsbedingungen	147a ^b	147b ^b
1	AuPPh ₃ NTf ₂ (2 x 5 mol%), <i>n</i> -BuOH, CH ₂ Cl ₂ , 50 °C, 60 h ^a	--	--
2	HCOOH, 100 °C, 30 min	8%	--
3	HCOOH, 100 °C, 15 min	13%	--
4	K ₂ [(C ₂ H ₄)PtCl ₃] ₂ · H ₂ O (10 mol%), THF, 65 °C, 5 d ^a	--	52%
5	HgO (1 Äq.), H ₂ SO ₄ , H ₂ O/Aceton (1:10), 60 °C, 15 min	--	--
6	Hg(OTf) ₂ (10 mol%), H ₂ O (3 Äq.), MeCN, RT, 18 h	61%	Spuren

^a im geschlossenen Reaktionsgefäß; ^b isolierte Ausbeute

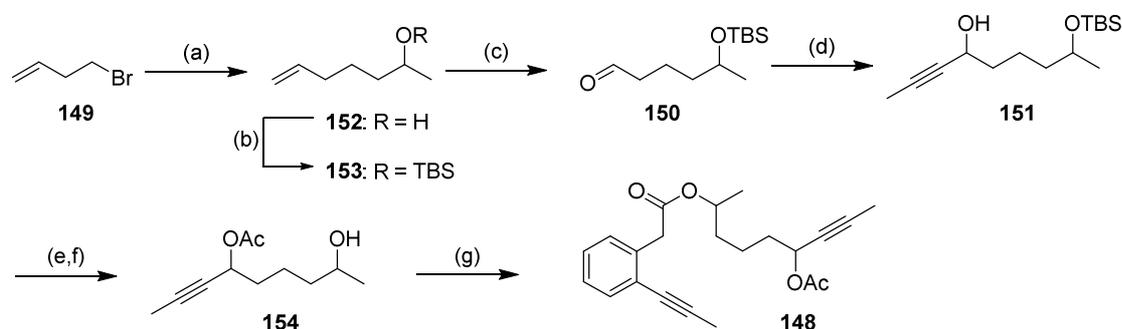
Wenn auch die Hydratisierung im Falle der Synthese von Dehydrocurvularin (**14**) keine Rolle spielte, so wäre auf diese Weise prinzipiell das Keton-Motiv des verwandten Naturstoffs Curvularin (**116**) zugänglich. Grundsätzlich konnte somit gezeigt werden, dass sich die RCAM zur Darstellung der Makrolactone dieser Substanzklasse eignet.

4.3.2 Studien zur Enon-Synthese mittels einer Meyer-Schuster-Umlagerung

Um die Möglichkeit der Enon-Synthese mittels einer postmetathetischen Meyer-Schuster-Umlagerung zu untersuchen, sollte zunächst die RCAM mit einem entsprechend funktionalisierten propargylischen Alkohol als Substrat durchgeführt werden.

Für die Synthese dieses Modellsubstrats **148** wurde das aus dem homoallylischen Bromid **149** erzeugte Grignard-Reagenz zur Öffnung von racemischem Propylenoxid verwendet (Schema 4.6).^[173] Die anschließende TBS-Schützung,^[174] Ozonolyse^[175] und Addition des Propylgrignard-Reagenzes an den erzeugten Aldehyd **150** lieferte den propargylischen Alkohol

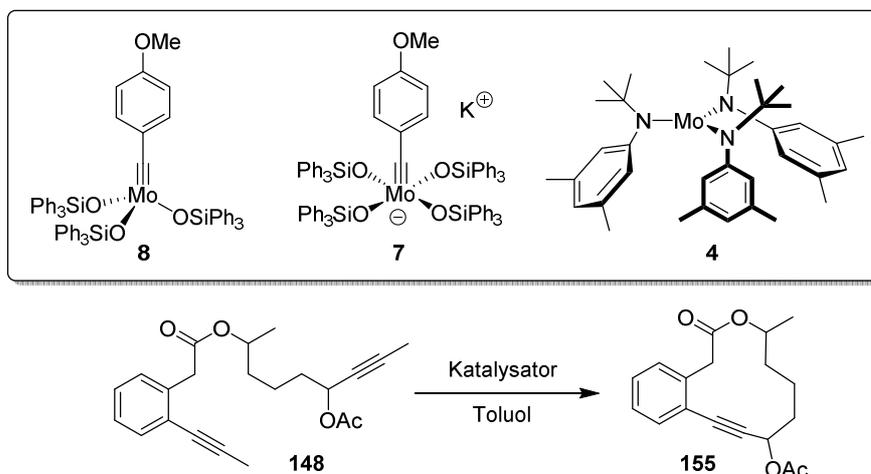
151 als Diastereomergemisch. Dessen Schützung als Acetat, Desilylierung, sowie die Veresterung^[166] mit der Säure **142** ergab den gewünschten RCAM-Vorläufer **148**.



Schema 4.6: Darstellung des offenkettigen Diins **148**; (a) (i) Mg, THF, Rückfluss, (ii) (\pm)-Propylenoxid, CuCN (10 mol%), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 87%; (b) TBSCl, Imidazol, DMF, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 92%; (c) O_3 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 91%; (d) 1-Propinylmagnesiumbromid, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 82%; (e) Ac_2O , DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT; (f) TBAF, THF, RT, 82% (2 Stufen); (g) **142**, DMAP, EDCI·HCl, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 96%.

In der sich anschließenden RCAM-Reaktion stellte sich heraus, dass das Substrat **148** vollkommen unreaktiv bezüglich der Silanolat-Katalysatoren^[18,19] **7** und **8** war (Tabelle 4.2, Einträge 1-3). In keinem Fall ließ sich das gewünschte Produkt **155** oder auch das mögliche Produkt einer Dimerisierung beobachten. Das eingesetzte Startmaterial konnte stattdessen stets reisoliert werden, während eine Erhöhung der Katalysatorladung, der Reaktionstemperatur und -dauer zu dessen Zersetzung führte (Eintrag 4). Erst die Verwendung des Katalysators **4**^[176] in siedendem Toluol lieferte das gewünschte Produkt **155** in Ausbeuten von bis zu 85% (Einträge 6-8).

Als Funktionalisierung des propargylichen Alkohols wurde hier ein Acetat gewählt, um so das Substrat für die Meyer-Schuster-Umlagerung zu aktivieren (Schema 4.2, rechts). Die beschriebenen Transformationen weisen dabei in der Regel gute bis exzellente Selektivitäten zugunsten des (*E*)-Enons auf.^[143] Im vorliegenden Fall stellte sich jedoch heraus, dass unter den gewählten Bedingungen mit $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ ^[143a] oder dem kationischen Phosphin-Goldkomplex $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2]$ ^[143b] das gewünschte Produkt **138** stets als Gemisch mit dem hydratisierten Alkin **156** gebildet wurde (Tabelle 4.3, Einträge 1 und 2). Unter Verwendung des NHC-Goldkomplexes $[\text{IPrAuSbF}_6]$ ^[144] konnte das Produkt **138** zwar teilweise in guten Ausbeuten, aber stets unselektiv als *E/Z*-Gemisch erhalten werden (Einträge 5 und 6). Beide Isomere ließen sich anhand der Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen gut unterscheiden. Für (*Z*)-**138** betrug diese $J_{\text{HH}} = 12.0\text{ Hz}$, während beide Protonen im Falle von (*E*)-**138** ein Spinsys-

Tabelle 4.2: Studien zur RCAM des propargylischen Acetats **148**.

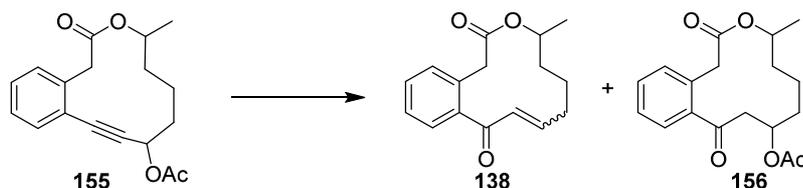
	Katalysator (mol%)	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	7 (2 x 10)	$c = 0.002 \text{ M}$, MS 5 Å, 80 °C, 4 h	kein Umsatz ^a
2	7 (20)	$c = 0.002 \text{ M}$, MS 5 Å, 80 °C, 7 h	kein Umsatz ^a
3	8 (2 x 20)	$c = 0.02 \text{ M}$, MS 5 Å, 80 °C → 111 °C, 7 h	kein Umsatz ^a
4	8 (50)	$c = 0.02 \text{ M}$, MS 5 Å, 130 °C, 18 h ^b	Zersetzung
5	4 (23)	$c = 0.01 \text{ M}$, CH ₂ Cl ₂ (25 Äq.), 80 °C, 5 h	langsamer Umsatz
6	4 (100)	$c = 0.01 \text{ M}$, CH ₂ Cl ₂ (25 Äq.), 111 °C, 4 h	74%
7	4 (50)	$c = 0.01 \text{ M}$, CH ₂ Cl ₂ (25 Äq.), 111 °C, 4 h	85%
8	4 (14)	$c = 0.01 \text{ M}$, CH ₂ Cl ₂ (25 Äq.), 111 °C, 3 h	77%

^a Reisolierung des Startmaterials; ^b im geschlossenen Reaktionsgefäß

tem höherer Ordnung bildeten. Mittels einer Spinsimulation ließ sich die Kopplungskonstante als $J_{HH} = 15.9 \text{ Hz}$ bestimmen.^[177]

Auch Spaltung des Acetats und anschließende Meyer-Schuster-Umlagerung mit einem hierfür beschriebenen dualen Oxo-Molybdän/Gold-Katalysatorsystem^[145] lieferte das gewünschte Produkt **138**, aber ebenfalls als *E/Z*-Gemisch (Schema 4.7).

Der unselektive Verlauf dieser Reaktion stand im klaren Widerspruch zu den Angaben in der Literatur, welche jedoch ausschließlich azyklische Substrate behandelte.^[143] Eine mögliche Erklärung hierfür lieferte der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus (Schema 4.2). Hiernach verläuft die Reaktion über eine intermediäre Allenolat-Spezies **127** und eine anschließende thermodynamisch kontrollierte Ausbildung des (*E*)-Enons **123**.^[143b,c,e,139]

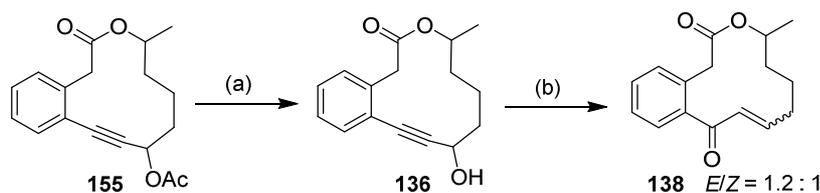
Tabelle 4.3: Studien zur Meyer-Schuster-Umlagerung des propargylischen Acetats **155**.

	Katalysator (mol%)	Reaktionsbedingungen	Ergebnis	<i>E/Z</i> (138)
1	Hg(OTf) ₂ (20)	H ₂ O (1.5 Äq.), MeCN, RT, 4 h	36% 138 ^a 26% 156 ^a	1 : 4.8
2	Au(PPh ₃)NTf ₂ (10)	Butanon, RT, 23 h	57% 138 ^b 42% 156 ^{b,d}	1.4 : 1 ^b
3	ItBuAuCl (10) + AgSbF ₆ (10)	THF/H ₂ O (10:1), 75 °C, 17 h	-- ^c	-- ^c
4	IMeAuCl (10) + AgSbF ₆ (10)	THF/H ₂ O (10:1), 75 °C, 15 h	-- ^c	-- ^c
5	IPrAuCl (10) + AgSbF ₆ (10)	THF/H ₂ O (10:1), 60 °C, 7 h	61% 138 ^a	1.6 : 1 ^e
6	IPrAuCl (10) + AgSbF ₆ (10)	THF/H ₂ O (10:1), 60 °C, 14 h	79% 138 ^a	2 : 1 ^e
7	AgSbF ₆ (10)	CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 1.5 h	-- ^c	-- ^c

^a isolierte Ausbeute; ^b das Verhältnis wurde gaschromatographisch aus der Reaktionsmischung bestimmt; ^c kein Umsatz; ^d als Isomergemisch; ^e das Verhältnis wurde durch Integration aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt

Da ein (*E*)-Enon innerhalb eines Makrozyklus aufgrund der Ringspannung nicht zwangsläufig energetisch stabiler ist, würde sich lediglich das entsprechende thermodynamische Gleichgewicht der *E/Z*-Isomere einstellen.^[178] Dies schien beim vorliegenden 12-gliedrigen Makrolacton **138** ebenso der Fall zu sein. Folglich führte auch eine nachträgliche Alken-Isomerisierung dieses Gemisches unter verschiedenen Bedingungen (PhSSPh,^[179] [ReOCl₃(OPPh₃)SMe₂],^[138a] DABCO, DMAP,^[180] PPh₃^[181]) zu keiner Verbesserung des Verhältnisses.

Aus diesem Grund wurde die Strategie einer Meyer-Schuster-Umlagerung zum Aufbau der Enon-Funktionalität von Dehydrocurvularin (**14**) verworfen.

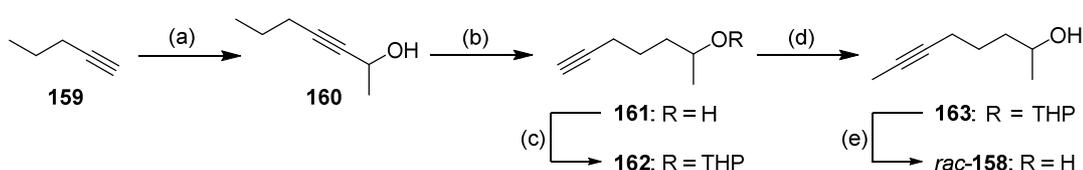


Schema 4.7: Meyer-Schuster-Umlagerung des freien propargylischen Alkohols **136**; (a) K₂CO₃, MeOH, 0 °C, 87%; (b) MoO₂(acac)₂ (5 mol%), AuClPPh₃ (5 mol%), AgOTf (5 mol%), Toluol, RT, 83%.

4.3.3 Studien zur Enon-Synthese mittels einer Redox-Isomerisierung

Der alternative Ansatz zum Aufbau des Enon-Strukturelements ging von dem zu **136** regioisomeren propargylischen Alkohol **137** aus. Dieser sollte das gewünschte Enon **138** in einer Redox-Isomerisierung ergeben. Da diese Reaktion entsprechend des vorgeschlagenen Mechanismus über einen Ruthenium-Metallzyklus **133** verläuft (Schema 4.3), sollte hierbei zwingend das (*E*)-Enon entstehen.^[152,153] Allerdings wurde diese Reaktion bislang weder an einem Makrozyklus durchgeführt noch für einem propargylischen und – wie im vorliegenden Fall – gleichzeitig benzylichen Alkohol beschrieben.

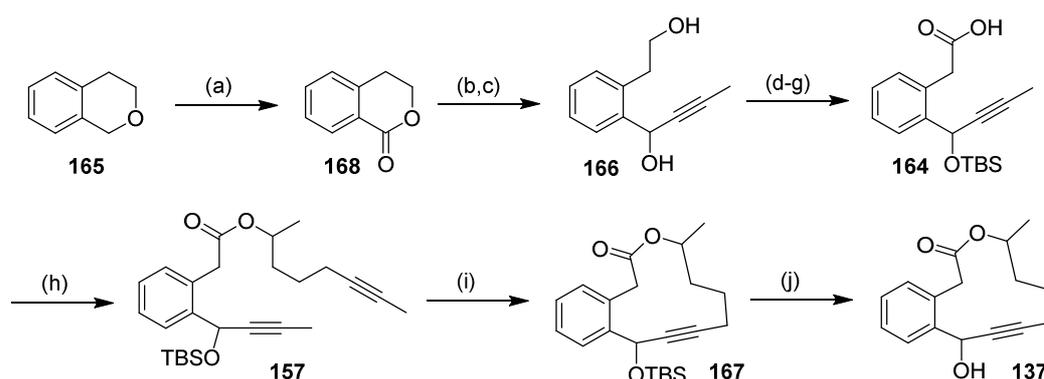
Für die Synthese des Metathesevorläufers **157** wurde zunächst der racemische Alkohol *rac*-**158** dargestellt (Schema 4.8). Hierfür wurde deprotoniertes 1-Pentin (**159**) an Acetaldehyd addiert^[182] und der entstandene propargylische Alkohol **160** in einer Alkin-Zipper Reaktion^[183] in das terminale Alkin **161** überführt.^[184] Der Alkohol wurde als THP-Acetal **162** geschützt, das Alkin deprotoniert, mit Mel gequenchet und anschließend der Alkohol entschützt.^[185]



Schema 4.8: Synthese des sekundären Alkohols *rac*-**158**; (a) *n*-BuLi, Acetaldehyd, THF, -78 °C → RT, 73%; (b) KH, 1,3-Diaminopropan, 0 °C → RT, 49%; (c) DHP, PPTS, CH₂Cl₂, RT, 92%, (d) *n*-BuLi, Mel, -78 °C → RT; (e) *p*-TsOH·H₂O, MeOH, THF, RT, 79%, 88% brsm (2 Stufen).

Als zweiter Kupplungspartner wurde die Carbonsäure **164** dargestellt. Hierzu wurde Isochroman (**165**) zunächst benzylich oxidiert.^[186] Nach der Reduktion mit DIBAL und Addition des Propinylgrignard-Reagenzes wurde das Diol **166** erhalten. Dieses wurde als zweifacher TBS-Ether geschützt, der primäre Alkohol selektiv entschützt^[187] und nacheinander mit Dess-Martin-Periodinan^[73] und einer Pinnick-Oxidation^[188] zur Carbonsäure **164** umgesetzt (Schema 4.9).

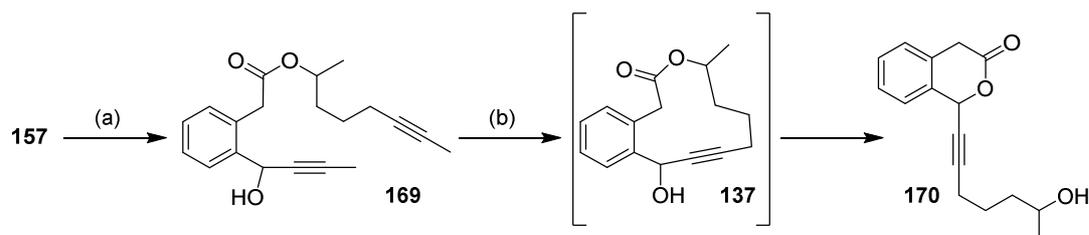
In einer Veresterung^[166] wurde der sekundäre Alkohol *rac*-**158** mit der Säure **164** verknüpft und so der Metathesevorläufer **157** als Diastereomeregemisch erhalten. Im Gegensatz zum propargylischen Acetat **155** konnte die RCAM mit dem propargylischen TBS-Ether **157** trotz dessen größeren sterischen Anspruchs ohne Schwierigkeiten unter Verwendung von 20 mol%



Scheme 4.9: Darstellung des propargylichen Alkohols **137**; (a) TBHP, KI, H₂O, MeCN, RT, 89%; (b) DIBAL, CH₂Cl₂, -85 °C; (c) 1-Propinylmagnesiumbromid, THF, 0 °C → RT, 92% (2 Stufen); (d) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 94%; (e) CSA, MeOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 68%; (f) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, RT; (g) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-buten, H₂O, *t*-BuOH, RT, 82% (2 Stufen); (h) *rac*-**158**, DMAP, EDCI·HCl, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 97%; (i) **8** (20 mol%), MS 5 Å, Toluol, 80 °C, quant.; (j) TBAF, THF, 0 °C, 90%.

des Neutralkomplexes **8**^[18] bei 80 °C und einer Ansatzgröße von 25 mg durchgeführt werden. Das Cycloalkin **167** wurde auf diese Weise in quantitativer Ausbeute erhalten. Bei einer Ansatzgröße von 144 mg lieferte die Reduktion der Katalysatorbeladung auf 5 mol% das Produkt **167** in einer Ausbeute von 83%. Die abschließende Entschützung mit TBAF ergab schließlich den gewünschten zyklischen propargylichen Alkohol **137** als Substrat für die geplante Redox-Isomerisierung.

Vorangegangene Ergebnisse in der Arbeitsgruppe Fürstner deuteten darauf hin, dass ungeschützte Alkohole ungeeignete Substrate für die Alkinmetathese sind, da der Austausch mit den Silanolatliganden des Katalysators beobachtet wurde.^[189] Im Rahmen der durchgeführten Modellstudie konnte gezeigt werden, dass dies nicht immer zutrifft und sich dadurch potentielle Schutzgruppenoperationen vermeiden ließen. So ließ sich der freie propargyliche Alkohol **169** durchaus erfolgreich umsetzen. Dies hatte im vorliegenden Fall jedoch keine synthetische Relevanz, da das gebildete Metatheseprodukt **137** unter den Reaktionsbedingungen eine in-

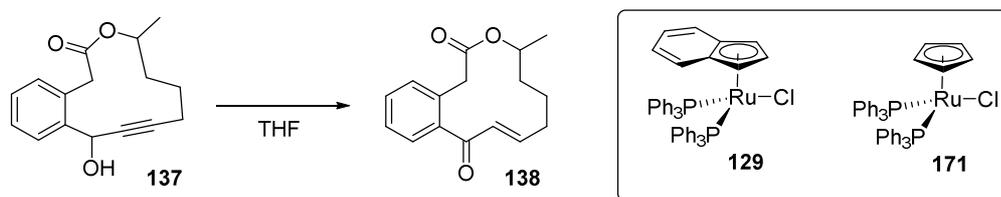


Scheme 4.10: Studie zur RCAM mit einem ungeschützten propargylichen Alkohol; (a) TBAF, THF, 0 °C, 73%; (b) **8** (29 mol%), MS 5 Å, Toluol, 80 °C, 32%.

tramolekulare Umesterung vollzog. Das gebildete δ -Lacton **170** ließ sich anschließend in einer nicht optimierten Ausbeute von 32% isolieren (Schema 4.10).

Als Abschluss der Modellstudie wurde die Redox-Isomerisierung des zyklischen propargylichen Alkohols **137** untersucht (Tabelle 4.4). Hierzu wurde der beschriebene Ruthenium-Katalysator **129** mit einer Brønstedt- sowie einer Lewis-Säure als Cokatalysatoren verwendet.^[152,153]

Tabelle 4.4: Studien zur Redox-Isomerisierung des propargylichen Alkohols **137**.



	Katalysator (mol%)	Cokatalysator (mol%)	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	129 (10)	In(OTf) ₃ (10) + CSA (17)	65 °C, 2 h	21% 138 ^{a,b}
2	129 (3)	In(OTf) ₃ (20) + NH ₄ PF ₆ (10)	50 °C, 1.5 h	Zersetzung
3	129 (3)	In(OTf) ₃ (3) + CSA (5)	RT → 70 °C, 3.5 h	Zersetzung
4	171 (30)	In(OTf) ₃ (15) + CSA (10)	65 °C, 2 h	28% 138 ^{a,b}
5	129 (2 x 10)	Ag(OTf) (2 x 10) ^c	RT, 15 h	12% 138 ^a (38% brsm)
6	129 (20)	Ag(OTf) (20) ^c	65 °C, 1 h	46% 138 ^a
7	129 (100)	Ag(OTf) (100) ^c	RT, 1 h	60% 138 ^a

^a isolierte Ausbeute; ^b zusammen mit weiteren nicht isolierten Nebenprodukten; ^c Filtration der Katalysatorlösung vor Zugabe des Substrats **137**

Unter den in der Literatur berichteten Reaktionsbedingungen^[153] konnte das Produkt **138** in einer Ausbeute von lediglich 21% isoliert werden (Eintrag 1). Eine Senkung der Reaktionstemperatur sowie die Verwendung des alternativen Katalysators **171** und anderer Brønstedt-Säuren ergab keine Verbesserung der erzielten Ausbeute (Einträge 2-4). Stattdessen ließ die Entstehung zahlreicher Nebenverbindungen auf eine Instabilität des Substrats **137** unter den gewählten Reaktionsbedingungen schließen. Eine plausible Erklärung liegt in der unter den sauren Bedingungen schnellen Ausbildung eines stabilen benzylichen Carbokations.^[190] Des-

sen Entstehung verhinderte einerseits den Ablauf des Katalysezyklus und ermöglichte andererseits aufgrund seiner hohen Reaktivität unerwünschte Folgereaktionen.^[191]

Um diesen vermuteten Reaktionsverlauf zu verhindern, wurde auf die Verwendung einer Brønstedt-Säure verzichtet und die notwendige kationische Ruthenium-Spezies **130** durch die Verwendung des milderen Cokatalysators Ag(OTf) erzeugt. Auf diese Weise konnte das Produkt **138** zwar in deutlich besseren Ausbeuten von bis zu 60% isoliert werden (Einträge 5-7), allerdings waren für eine ausreichend gute Reaktivität unter diesen Bedingungen stöchiometrische Mengen des Ruthenium-Komplexes notwendig (Eintrag 7). Wie sich aufgrund des Reaktionsmechanismus erwarten ließ (Schema 4.3), wurde in allen Fällen das (*E*)-Enon **138** als einziges Stereoisomer erhalten.

Da im Fall von Dehydrocurvularin (**14**) der Aromat besonders elektronenreich ist, würde das entsprechende benzyliche Kation eine zusätzliche Stabilisierung erfahren. Vor diesem Hintergrund wurde die Enon-Synthese auch anhand des elektronenreichen propargylichen Alkohols **172** als Modellsubstrat untersucht (Tabelle 4.5).

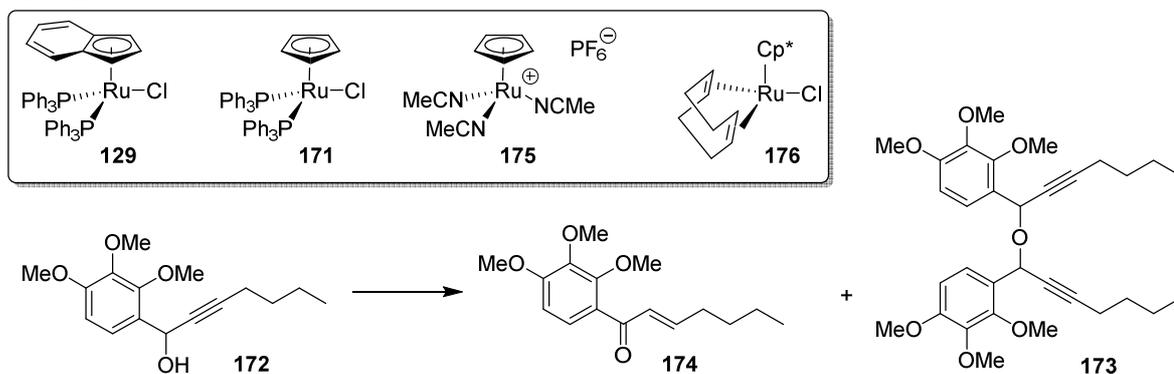
Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Lewis- als auch Brønstedt-Säuren bei Raumtemperatur innerhalb weniger Sekunden zur Bildung des Produktes einer propargylichen Substitution **173** führten (Einträge 1-3). Erst der Zusatz von H₂O als Additiv konnte dies verhindern; das Produkt **174** konnte in einer Ausbeute von bis zu 43% isoliert werden (Eintrag 6).^[192] Eine Verbesserung auf bis zu 54% konnte durch die Verwendung des Katalysators **171** erzielt werden (Eintrag 9). Stets wurde dabei auch die Bildung verschiedener Nebenprodukte beobachtet. Die Ausbeute konnte auch durch die weitere Variation des Katalysators, der Phosphinliganden oder des Lösungsmittels nicht verbessert werden.

Obwohl es eine Abkehr von der Strategie der einstufigen Redox-Isomerisierung war, konnte das gewünschte Enon **174** stattdessen in einem zweistufigen Prozess in einer nicht optimierten Ausbeute von 60% erhalten werden. Hierzu wurde der Alkohol **172** zum propargylichen Keton oxidiert und das Alkin anschließend mit CrCl₂ selektiv zum (*E*)-Alken reduziert (Eintrag 15).^[193]

Auch wenn solche benzylichen Alkohole offensichtlich eine problematische Substratklasse für die angewandte Redox-Isomerisierung darstellen und die Produkte meist in nur mäßigen Ausbeuten erhalten wurden, konnte diese Transformation dennoch als geeignete Methode zur Darstellung von Dehydrocurvularin (**14**) identifiziert werden. Insbesondere aufgrund der dabei erzielten korrekten Doppelbindungsgeometrie, der zahlreichen Optimierungsmöglichkeiten

des Katalysatorsystems und der möglichen Alternative eines zweistufigen Prozesses war diese Strategie eher für die geplante Synthese geeignet als eine Meyer-Schuster-Umlagerung.

Tabelle 4.5: Ausgewählte Experimente der Studie zur Enon-Darstellung aus dem elektronenreichen propargylischen Alkohol **172**.



	Katalysator (mol%)	Cokatalysator (mol%)	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	129 (10)	Ag(OTf) (10)	THF, RT → 50 °C, 1 h	19% 173 ^a
2	CSA (10)	--	THF, RT, <1 min	172 + 173 ^b
3	129 (25)	AgSbF ₆ (25)	THF, RT, <1 min	39% 173 ^a
4	129 (20)	--	THF, 50 °C, 2.5 h	-- ^c
5	129 (60)	AgSbF ₆ (50)	THF/H ₂ O (5:1), 50 °C, 1 h	31% 174 ^a
6	129 (20)	In(OTf) ₃ (20)	THF/H ₂ O (5:1), 50 °C, 1.5 h	48% 174 ^a
7	129 (20)	In(OTf) ₃ (20)	MeCN/H ₂ O (5:1), 60 °C, 2 h	172 + 174 + 173 ^b
8	129 (40)	In(OTf) ₃ (40)	THF/H ₂ O (5:1), 60 °C, 3 h ^d	31% 174 ^a
9	171 (20)	In(OTf) ₃ (20)	THF/H ₂ O (5:1), 60 °C, 4 h	54% 174 ^a
10	171 (20)	In(OTf) ₃ (20) + CSA (20)	THF/H ₂ O (2:1), 60 °C, 4 h	43% 174 ^a
11	175 (30)	In(OTf) ₃ (20) + PPh ₃ (20)	THF/H ₂ O (5:1), 60 °C, 2 h	-- ^c
12	176 (20)	In(OTf) ₃ (20) + PPh ₃ (40)	THF/H ₂ O (5:1), 60 °C, 20 h	36% 174 ^a
13	176 (20)	In(OTf) ₃ (20) + PCy ₃ (40)	THF/H ₂ O (5:1), 60 °C, 16 h	4% 174 ^b
14	176 (20)	In(OTf) ₃ (20) + P(O)Ph ₃ (40)	THF/H ₂ O (5:1), 60 °C, 18 h	-- ^c
15	--	--	i) MnO ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → RT ii) CrCl ₂ , THF/H ₂ O, RT	60% 174 ^a (69% brsm)

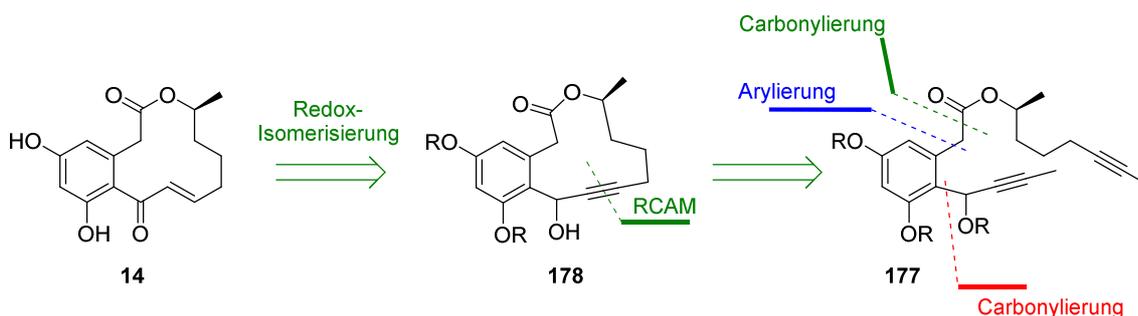
^a isolierte Ausbeute; ^b die Zusammensetzung wurde gaschromatographisch aus der Reaktionsmischung bestimmt;

^c kein Umsatz; ^d langsame Zugabe der Katalysatorlösung

4.4 Die Totalsynthese von Dehydrocurvularin

4.4.1 Retrosynthetische Analyse

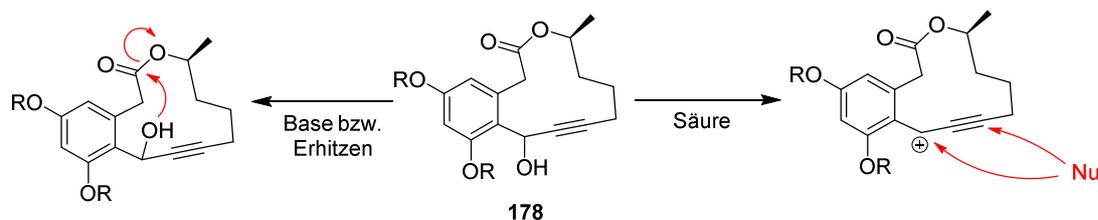
Die in den Modellstudien erhaltenen Ergebnisse zeigten, dass eine sich an die RCAM anschließende Redox-Isomerisierung zur Darstellung des Naturstoffs Dehydrocurvularin (**14**) geeignet sein könnte. Für die Synthese des offenkettigen Vorläufers **177** gab es mehrere Möglichkeiten, die dessen schnellen und effizienten Aufbau ermöglichen sollten (Schema 4.11).



Schema 4.11: Retrosynthetische Analyse von Dehydrocurvularin (**14**).

Die Anknüpfung der Ester-Seitenkette konnte dabei entweder mittels einer Carbonylierung der benzylicchen Position (grün) oder durch α -Arylierung eines Acetat-Derivats (blau) erfolgen. Ausgehend von einem Dihydroxyphenyllessigsäure-Derivat hingegen müsste der propargyliche Alkohol zunächst durch die Carbonylierung des Aromaten zugänglich gemacht werden (rot).

Eine weitere Feststellung, die sich aus den vorangegangenen Modellstudien ergab, war die recht große Sensibilität der verwendeten Intermediate. Insbesondere im Falle des benzylicchen Alkohols **178** können harsche Reaktionsbedingungen leicht zu dessen Zersetzung führen. So bestand etwa bei einem zu starken Erhitzen oder der Verwendung von Basen die Gefahr einer intramolekularen Umesterung unter Ausbildung eines δ -Lactons (Schema 4.12).



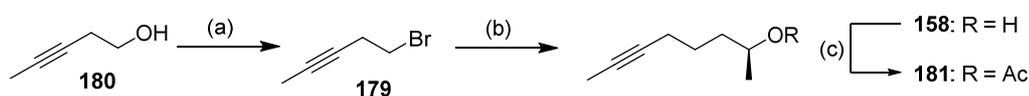
Schema 4.12: Mögliche Zersetzungspfade von Intermediate der Dehydrocurvularin-Synthese.

Unter Einwirkung von Brønstedt- oder Lewis-Säuren wird hingegen die Ausbildung eines stabilen benzylichen Carbokations ermöglicht, welches seinerseits schnell mit einer großen Zahl verschiedener Nucleophile reagieren kann.

Dieser Umstand verdeutlichte somit die besonders hohen Ansprüche an die geplanten Transformationen.

4.4.2 Synthese des offenkettigen RCAM-Vorläufers

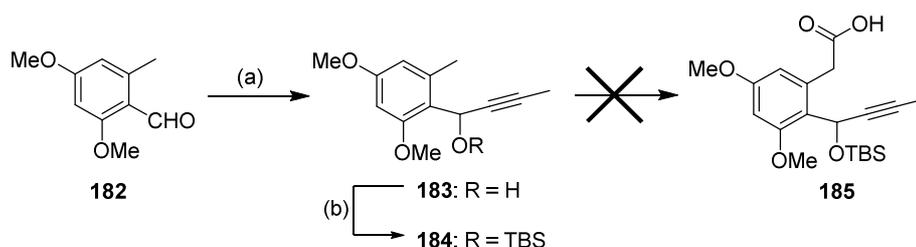
Unabhängig von der Funktionalisierung des Aromaten wurde als zweites Fragment der Alkohol **158** in seiner enantiomerenreinen Form benötigt. Obwohl dieser bereits als Racemat dargestellt wurde (Schema 4.8) und unter Anwendung derselben Strategie auch enantioselectiv zugänglich war,^[194] wurde an dieser Stelle eine wesentlich effizientere Route angewandt (Schema 4.13). Hierzu wurde das aus dem Bromid **179**^[195] hergestellte Grignard-Reagenz zur Öffnung von enantiomerenreinem (*S*)-Propylenoxid verwendet. Da das Bromid **179** bei Erhitzen mit Magnesium eine Wurtz-Kupplung^[196] einging, musste das Grignard-Reagenz bei tiefen Temperaturen unter Verwendung von aktivem Bogdanovič-Magnesium^[197] erzeugt werden.



Schema 4.13: Synthese des Alkohols **158** und des Acetats **181**; (a) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , Rückfluss, 89%; (b) (i) aktiviertes Mg, THF, 0 °C, (ii) (-)-Propylenoxid, CuCN (10 mol%), THF, -78 °C → RT, 97%; (c) Ac_2O , NEt_3 , DMAP (20 mol%), CH_2Cl_2 , RT, 88%.

Der enantiomerenreine sekundäre Alkohol **158** ($ee \geq 99\%$) konnte so in zwei Stufen erhalten werden. Dieser wurde entweder selbst oder nach erfolgter Umsetzung zum Acetat **181** zur Anknüpfung an das aromatische Fragment verwendet.

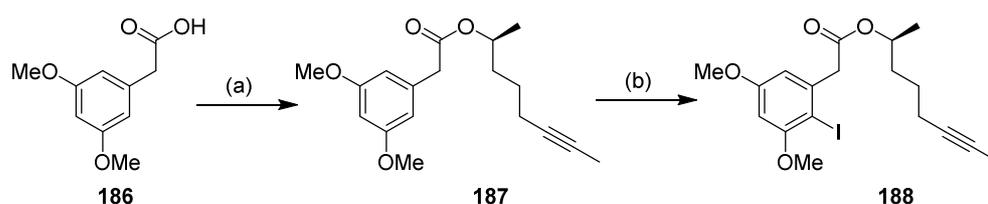
Zum Aufbau des aromatischen Fragments wurde zunächst die Möglichkeit einer Funktionalisierung der Methylgruppe verschiedener Orcinderivate untersucht (Schema 4.14). Hierzu wurde das Propinylgrignard-Reagenz an den Aldehyd **182** addiert und der entstandene sekundäre Alkohol **183** als TBS-Ether **184** geschützt. Eine folgende benzyliche Deprotonierung mit einer TMP-Base und anschließende Reaktion mit CO_2 ^[198] zur Carbonsäure **185** erwies sich als nicht möglich, da nur das Startmaterial reisoliert werden konnte. Auch eine radikalische Bromierung der benzylichen Position mit NBS und AIBN unter UV-Bestrahlung^[199] konnte weder



Schema 4.14: Studien zur Funktionalisierung von Orcinderivaten; (a) 1-Propynylmagnesiumbromid, THF, 0 °C → RT, 95%; (b) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 68%.

im Falle des Aldehyds **182** noch des TBS-Ethers **184** erzielt werden, da es lediglich zur Zersetzung des Startmaterials kam.

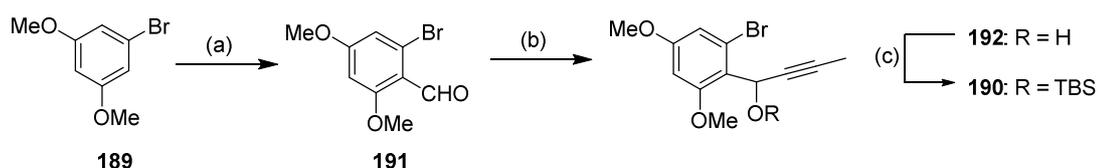
Ein anderer Ansatz beruhte auf der Funktionalisierung des Aromaten selbst zum Aufbau des propargylischen Alkohols. Ausgehend von Dimethoxyphenyllessigsäure (**186**) und dem sekundären Alkohol **158** wurde der Ester **187** dargestellt und der Aromat anschließend iodiert (Schema 4.15).



Schema 4.15: Studien zur Funktionalisierung des Aromaten; (a) **158**, EDCI·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 87%; (b) NIS, *p*-TsOH·H₂O, CCl₄, 40 °C, 77%.

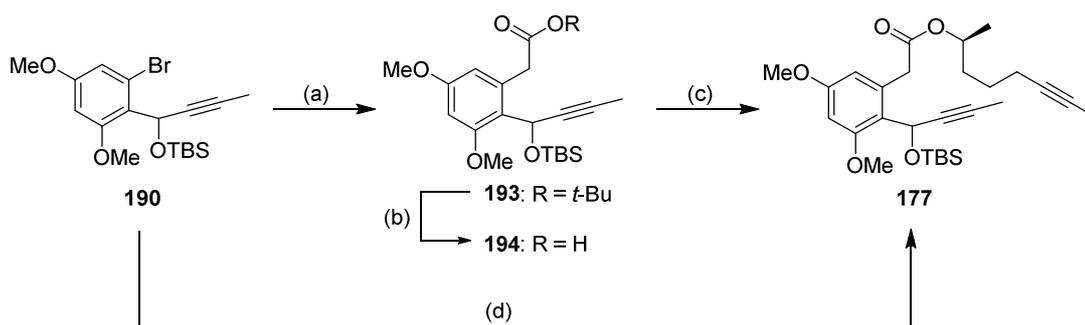
Beim folgenden Versuch einer palladiumkatalysierten Carbonylierung^[200] des Iodids **188** wurde lediglich die Protodeiodierung des Aromaten beobachtet. Diese Strategie zur Funktionalisierung des Aromaten wurde daher verworfen.

Eine hierzu alternative Funktionalisierungsstrategie basierte auf der Anknüpfung der gesamten Esterseitenkette durch die α -Arylierung eines Acetat-Derivats mittels einer Kreuzkupplung. Weil eine zunächst erprobte klassische Stille-Kreuzkupplung des Bromids **189** mit einem α -tributylstannylierten Methylacetat^[201] lediglich zu einem Produktgemisch führte, sollte die Kreuzkupplung stattdessen mit einem Metallenolat durchgeführt werden.^[202] Für die Synthese des entsprechenden Vorläufers **190** wurde 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol (**189**) entsprechend einer Literaturvorschrift formyliert.^[203] An diesen Aldehyd **191** wurde das Propynylgrignard-Reagenz addiert und der so erhaltenen sekundäre Alkohol **192** als TBS-Ether **190** geschützt (Schema 4.16).



Schema 4.16: Synthese des aromatischen Fragments **190**; (a) POCl_3 , DMF, $90\text{ }^\circ\text{C}$, 91%; (b) 1-Propynylmagnesiumbromid, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 93%; (c) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 98%.

Für die geplante α -Arylierung eines Enolats wurden zwei verschiedene Methoden als geeignet identifiziert: Zum einen war dies die von Hartwig entwickelte Kreuzkupplung von Lithiumenolaten verschiedener *tert*-Butylacetate,^[204] zum anderen handelte es sich um die von Knochel beschriebene Kupplung von Zinkenolaten von Estern und Nitrilen.^[205] Nach einiger Optimierung konnten dabei beide gewünschten α -Arylester **193** beziehungsweise **177** in guten Ausbeuten synthetisiert werden (Schema 4.17).



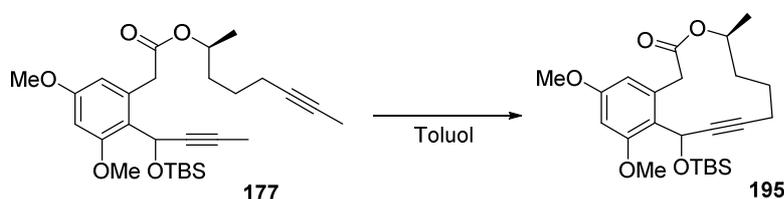
Schema 4.17: Darstellung des offenkettigen Diins **177**; (a) Cy_2NLi , *t*-BuOAc, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 mol%), $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (10 mol%), Toluol, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 73%; (b) TMSOTf, 2,6-Lutidin, THF, RT, 68%; (c) **158**, EDCI·HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 67%; (d) **181**, $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), SPhos (10 mol%), THF, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 62%.

Hierbei wurde mit der Methode von Hartwig der *tert*-Butylester **193** erhalten, welcher anschließend gespalten^[187] und mittels einer Veresterung^[166] mit dem Alkohol **158** in das gewünschte offenkettige Diin **177** überführt wurde. Die Methode von Knochel hingegen erlaubte die direkte Kupplung des Acetats **181**, was die Synthese sowohl kürzer als auch konvergenter machte.

4.4.3 Abschluss der Totalsynthese von Dehydrocurvularin

Das erhaltene Diin **177** war ein zum Modellsystem **157** analoges Substrat für die anschließende RCAM. Im Gegensatz zur Modellstudie stellten sich im vorliegenden Fall die Molybdänkatalysatoren mit Triphenylsilanolatliganden **7** und **8** jedoch als ungeeignet heraus (Tabelle 4.6). Das entsprechende Dimer wurde stets als Hauptprodukt der Reaktion gebildet und das gewünschte Produkt **195** in nur geringen Ausbeuten isoliert (Einträge 1 und 2).

Tabelle 4.6: Studien zur RCAM des offenkettigen Diins **177**.



	Katalysator (mol%)	Reaktionsbedingungen	Ergebnis ^a
1	8 (10)	MS 5 Å, $c = 0.01$ M, 80 °C, 2 h	18% 195 + 31% Dimer ^b
2	8 (10)	MS 5 Å, $c = 0.002$ M, 80 °C, 2 h	32% 195 + 60% Dimer ^b
3	8 (50)	MS 5 Å, $c = 0.0005$ M, 80 °C, 2 h	37% 195 + 26% Dimer ^c
4	8 (10)	MS 5 Å, $c = 0.0005$ M, Rückfluss, 3 h	12% 195 (16% brsm) + 64% Dimer ^d
5	7 (10)	MS 5 Å, $c = 0.002$ M, Rückfluss, 14 h	35% 195 (39% brsm) + 27% Dimer ^b
6	4 (45)	25 Äq. CH ₂ Cl ₂ , $c = 0.01$ M, Rückfluss, 18 h	74% 195

^a isolierte Ausbeute; ^b Gemisch aus offenem und geschlossenem Dimer; ^c geschlossenes Dimer; ^d offenes Dimer

Auch bei hoher Verdünnung und einer erhöhten Reaktionstemperatur (Einträge 3 bis 5) wurde stets eine große Menge des Dimers gebildet, welches sich mit diesem Katalysatorsystem nicht weiter zum gewünschten Produkt **195** umsetzen ließ. Erst bei Verwendung des Katalysators **4** ließ sich das gewünschte Produkt **195** in einer Ausbeute von 74% isolieren. Allerdings waren hierfür eine hohe Katalysatorbeladung sowie eine hohe Reaktionstemperatur erforderlich (Eintrag 6). Auch bei diesem Katalysatorsystem kam es zunächst zur Bildung des Dimers, welches jedoch im weiteren Verlauf zum gewünschten zyklischen Monomer **195** abreagierte.

Die beiden Diastereomere des Zyklisierungsproduktes (9*S*,15*S*)-**195** und (9*R*,15*S*)-**195** ließen sich säulenchromatographisch trennen, wobei von letzterem Einkristalle erhalten und mittels einer Kristallstrukturanalyse untersucht werden konnten (Abbildung 4.3).

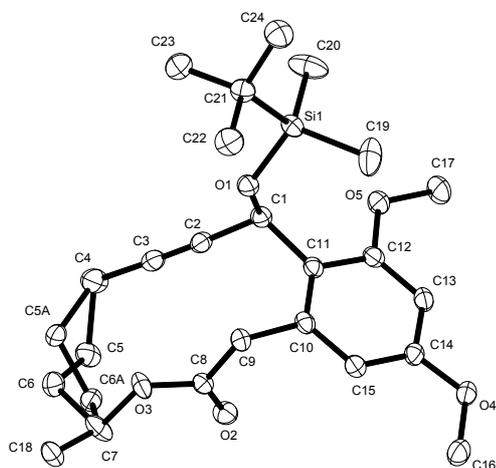


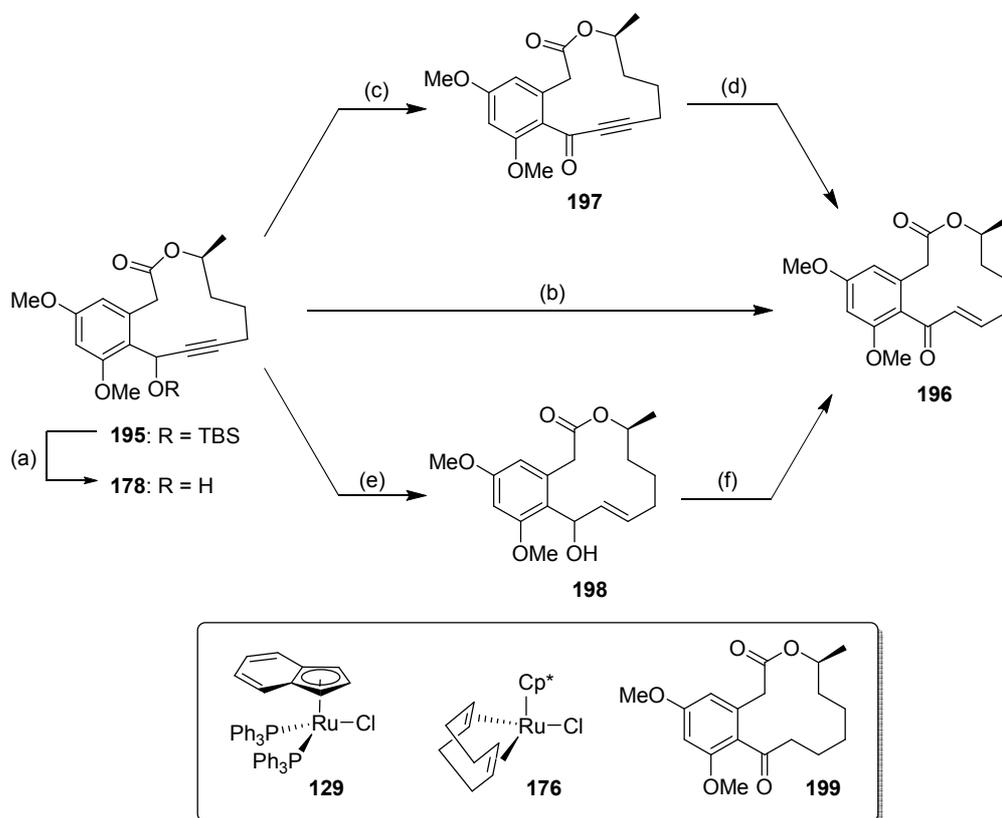
Abbildung 4.3: Kristallstruktur von (9*R*,15*S*)-**195**. Die C4-C7-Region ist in Form zweier Rotamere zu erkennen. Die vollständigen kristallographischen Daten finden sich im Anhang.

Es ist zu erkennen, dass das Alkin aufgrund der hohen Ringspannung des 12-gliedrigen Makrolactons von seiner idealen linearen Struktur abweicht. Des Weiteren steht die benzyliche C-O-Bindung aufgrund des sterischen Anspruchs der TBS-Gruppe fast senkrecht zum Aromaten und dessen Methoxygruppen. Das σ^* -Orbital der C-O-Bindung wäre somit in Konjugation mit dem π -System des Aromaten, was die OTBS-Gruppe zu einer guten Abgangsgruppe machen würde.^[206] Dies stellt wohl auch den entscheidenden Unterschied zur Modellverbindung **167** dar und liefert zu-

dem eine anschauliche Erklärung, warum die ebenfalls sterisch anspruchsvollen Katalysatoren **7** und **8** in diesem Fall das zur OTBS-Gruppe benachbarte Alkin in einer RCAM nur schwer erreichen können.

Dies war auch ein Grund dafür, dass die anschließende TBS-Entschützung nur unter besonders milden Bedingungen (mit Wasser gepuffertes TASF)^[207] möglich war. Die Ausbeute war zwar sehr gut, allerdings schwankte diese stark in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer, der zugesetzten Reagenzmenge und der Ansatzgröße (Schema 4.18).

Im Folgenden wurden die Ergebnisse der Modellstudie zur Enon-Synthese (Kapitel 4.3.3) auf den propargylichen Alkohol **178** übertragen. Die Redox-Isomerisierung ergab in diesem Fall das Produkt **196** auch unter optimierten Bedingungen in einer nur geringen Ausbeute von bestenfalls 29% (Schema 4.18, Mitte). Wie beim Modellsubstrat **137** ließ sich auch hier die Entstehung zahlreicher Nebenprodukte beobachten, wie beispielsweise das Produkt einer propargylichen Substitution mit dem Indenyl-Anion als Nukleophil.



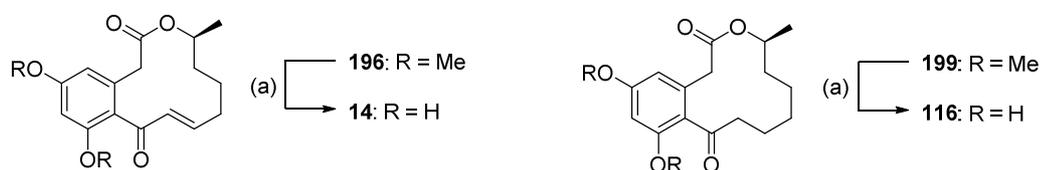
Schema 4.18: Verschiedene Strategien zur Darstellung des (*E*)-Enons **196**; (a) TASF, H₂O, DMF, RT, 76-97%; (b) **129** (20 mol%), In(OTf)₃ (20 mol%), THF/H₂O (5:1), 50 °C, 29%; (c) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 77%; (d) CrCl₂, THF/H₂O (1:1), RT, 71% (+7% (*Z*)-**196**); (e) **176** (12 mol%), AgOTf (12 mol%), H₂ (10 bar), CH₂Cl₂, RT; (f) MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 52% (2 Stufen) (+22% **199**).

Der alternative zweistufige Prozess einer benzyliischen Oxidation mit MnO₂ zum Inon **197** und anschließender Cr(II)-Reduktion zum (*E*)-Enon **196** konnte hingegen in guten Ausbeuten realisiert werden (Schema 4.18, oben). Zusätzlich wurde auch das unerwünschte Stereoisomer (*Z*)-**196** in einer Ausbeute von 7% isoliert. Wie im Falle des Modellsubstrats **138** ließen sich die beiden Isomere anhand der Kopplungskonstanten der olefinischen Protonen, $J_{HH} = 11.8$ Hz für (*Z*)-**196** und $J_{HH} = 15.9$ Hz für (*E*)-**196**, gut voneinander unterscheiden.

Eine andere zweistufige Darstellung des Enons **196** basierte auf einer kürzlich entwickelten *trans*-selektiven rutheniumkatalysierten Hydrierung von Alkinen.^[208] Die besten Ergebnisse konnten hierbei schließlich mit der Hydrierung des freien propargylichen Alkohols **178** erzielt werden.^[209] Der erhaltene allylische Alkohol **198** wurde aufgrund seiner Instabilität umgehend zum Enon **196** oxidiert und dieses in einer Ausbeute von 52% über die beiden Stufen erhalten (Schema 4.18, unten). Zusätzlich wurde hierbei auch das Produkt der Überhydrierung **199** in einer Ausbeute von 22% isoliert, welches sich zur Darstellung des verwandten Naturstoffs Curvularin (**116**) eignet.

Der im Vergleich zur Redox-Isomerisierung recht erfolgreiche Verlauf der Hydrierung war insofern erstaunlich, als dass für beide Reaktionen kationische Ruthenium-Komplexe verwendet wurden. Während diese im Fall der Redox-Isomerisierung zur teilweisen Zersetzung des Substrates und somit zu geringen Ausbeuten führten, wurde dies im Fall der Hydrierung nicht beobachtet.

Obwohl die finale Spaltung der Methylether in einem sehr ähnlichen Fall als nicht möglich beschrieben worden war,^[132] konnte sie hier nach einigen Versuchen unter Verwendung von *in situ* erzeugtem AlI_3 ^[210] durchgeführt werden und lieferte Dehydrocurvularin (**14**) in einer Ausbeute von 60% (Schema 4.19).



Schema 4.19: Finale Entschützung und Darstellung von Dehydrocurvularin (**14**) und Curvularin (**116**); (a) AlI_3 , Toluol, 0 °C, 60% **14**; 34% **116** (47% brsm).

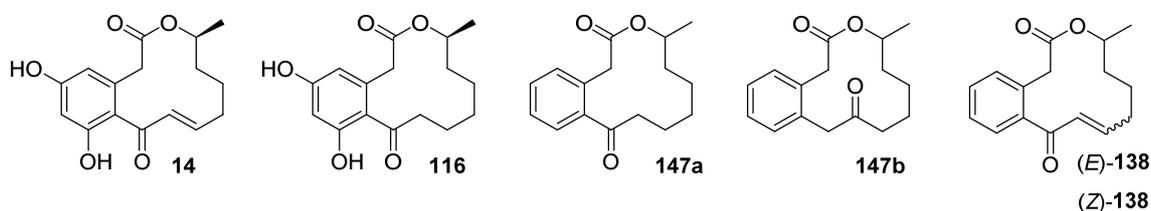
Das ebenfalls erhaltene Keton **199** wurde unter Verwendung der gleichen Methode zu Curvularin (**116**) entschützt, wenngleich in einer Ausbeute von nur 34% (47% brsm).

Zusammenfassend wurde der Naturstoff Dehydrocurvularin (**14**) in neun Stufen entlang der längsten linearen Sequenz und insgesamt zwölf Stufen dargestellt. Die Gesamtausbeute betrug 12.1%. Zusätzlich konnte im Rahmen dieser Synthese auch der Naturstoff Curvularin (**116**) erhalten werden.

4.5 Biologische Untersuchungen

Im Hinblick auf die verschiedenen berichteten biologischen Eigenschaften von Dehydrocurvularin (**14**) und anderer Mitglieder der Curvularin-Familie (siehe hierzu Kapitel 4.1.1) wurden einige der synthetisierten Substanzen auf ihre Zytotoxizität gegenüber menschlichen Krebszelllinien hin untersucht.^[86] Neben den beiden Naturstoffen Dehydrocurvularin (**14**) und Curvularin (**116**) handelte es sich dabei um die regioisomeren makrozyklischen Keton **147a** und **147b** sowie die isomeren Enone (*E*)-**138** und (*Z*)-**138** (Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7: Ergebnisse der Zellproliferationshemmung ausgewählter synthetisierter Verbindungen.



	Verbindung	Zellproliferation (1000 nM) ^a	Zellproliferation (100 nM) ^a
1	14	97 %	90 %
2	116	83 %	86 %
3	147a	80 %	90 %
4	147b	81 %	88 %
5	(<i>E</i>)- 138	93 %	88 %
6	(<i>Z</i>)- 138	98 %	88 %

^a im Verhältnis zur unbehandelten Kontrollprobe.

Bei der *in vitro* durchgeführten Messung wurde festgestellt, dass keine der untersuchten Verbindungen im untersuchten Konzentrationsbereich von 100 nM und 1000 nM zu einer ausgeprägten Hemmung der Zellproliferation führte. Die Substanzen wiesen somit allenfalls eine moderate Zytotoxizität auf, weshalb auf eine Bestimmung der mittleren inhibitorischen Konzentrationen verzichtet wurde.

5 Die Totalsynthese von Kendomycin

5.1 Einleitung

5.1.1 Isolierung, Struktur und biologische Wirkung

Der polyketidische Naturstoff Kendomycin ((-)-TAN 2162) (**15**) wurde zum ersten Mal 1996 aus dem Bakterienstamm AL-71389 der Gattung *Streptomyces*^[211,212] und später auch aus anderen Streptomyceten isoliert.^[213,214]

Hinsichtlich seines Aufbaus zeichnet sich Kendomycin (**15**) durch eine Vielzahl verschiedener Strukturelemente aus: Das zentrale Chinonmethid-Chromophor ist mit einer polyketidischen Ansakette verknüpft und bildet somit einen Teil des 16-gliedrigen Makrozyklus. Dessen Rückgrat trägt insgesamt neun Stereozentren, ein Lactol, eine trisubstituierte Doppelbindung sowie einen hochsubstituierten Tetrahydropyranring (Abbildung 5.1). Aufgrund der großen

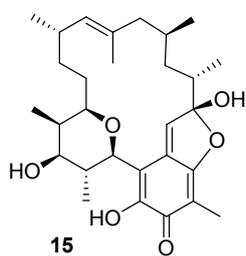


Abbildung 5.1: Der Naturstoff Kendomycin (**15**).

räumlichen Nähe dieser einzelnen Strukturmodule zueinander stellt Kendomycin (**15**) ein hoch funktionalisiertes und gespanntes Ringsystem dar.

Mit Hilfe von Markierungsexperimenten^[214,215] sowie heterologer Genexpression^[216] konnte die Biosynthese von Kendomycin (**15**) über den Polyketidweg aufgeklärt werden.

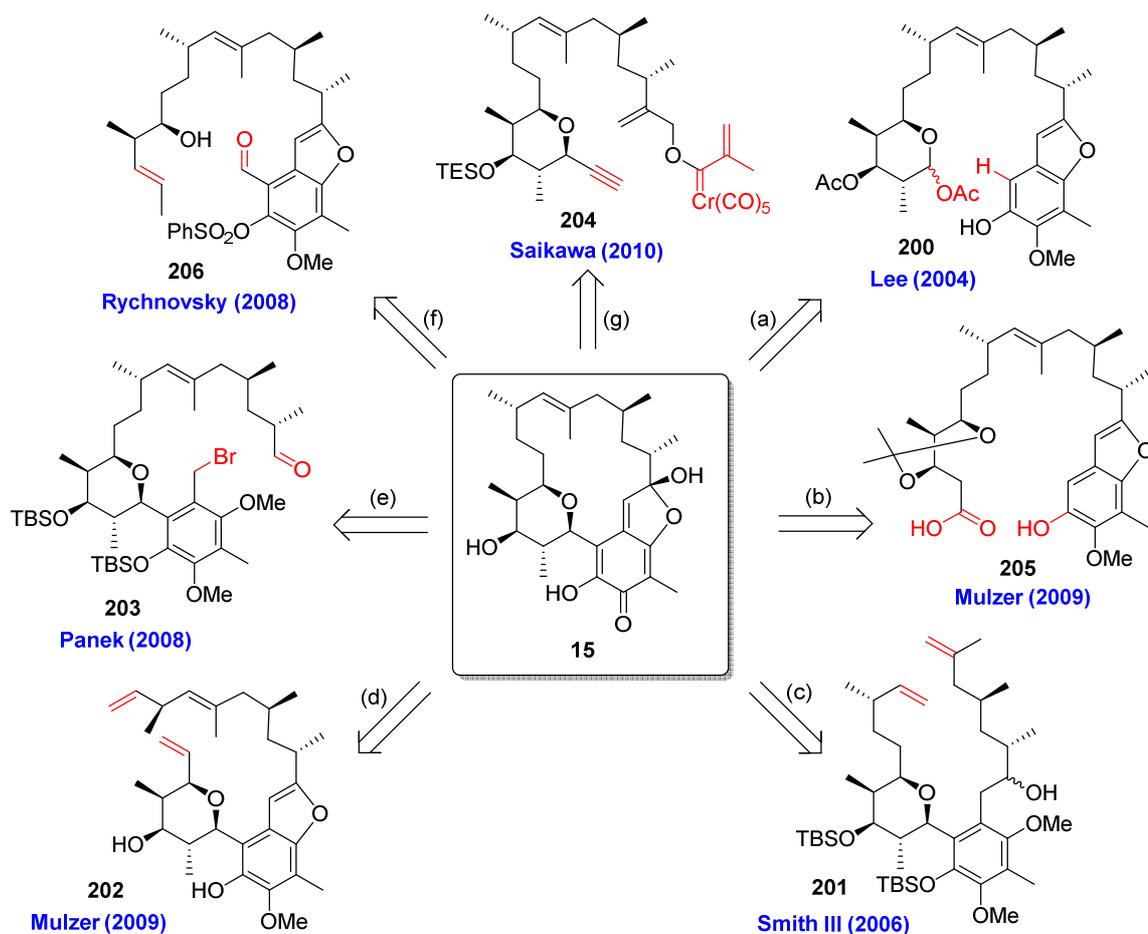
Bereits im Zusammenhang mit seiner ersten Isolierung wurde Kendomycin (**15**) als eine biologisch hochaktive Substanz erkannt und seine Wirkung als Endothelinrezeptor-Antagonist^[213,214] sowie seine antiosteoporotischen Eigenschaften beschrieben.^[213] Kurz darauf wurden die antibakteriellen Eigenschaften von Kendomycin (**15**) gegen multiresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) sowie dessen Zytotoxizität gegenüber menschlichen Tumorzelllinien berichtet.^[214] Im Rahmen einer Untersuchung der Aktivität gegen menschliche Monozyten-Leukämiezellen (U-937) zeigte sich mit $IC_{50} = 0.9 \mu\text{M}$ eine signifikante Zytotoxizität. Ursächlich für diese Wirkung ist eine durch Kendomycin (**15**) verursachte Proteasom-Inhibierung.^[217,218] In anderen Studien wurde auch die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit dem anti-apoptotisch wirkenden Protein Bcl-X_L als Erklärung für die zytotoxische Wirkung von Kendomycin (**15**) diskutiert.^[219,220]

5.1.2 Totalsynthesen von Kendomycin

Aufgrund des komplexen strukturellen Aufbaus und der vielversprechenden biologischen Eigenschaften wurde Kendomycin (**15**) schon kurz nach seiner Isolierung als attraktives Synthesziel erkannt.^[221,222] Diese Bemühungen führten schließlich zu sechs abgeschlossenen Totalsynthesen,^[223-228] zwei Formalsynthesen^[229] und zahlreichen Fragmentsynthesen.^[230] In diesen Arbeiten kam eine große Bandbreite an verschiedenen synthetischen Konzepten und Strategien zur Anwendung. Eine besonders große Herausforderung war hierbei stets die jeweilige Ringschlussreaktion zum Aufbau des gespannten Makrozyklus. Dieser Schritt war auffallend oft mit großen Schwierigkeiten verbunden und die entsprechende Transformation zwangsläufig der Schlüsselschritt jeder dieser Synthesen.

Für die erste Totalsynthese von Kendomycin (**15**) verwendete Lee 2004 eine SnCl_4 -induzierte Makro-C-Glycosidierung des anomeren Acetats **200** (Schema 5.1a).^[223] Dem gegenüber wurde von Mulzer eine zweistufige Strategie zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts von Kendomycin (**15**) beschrieben. Hierbei erfolgte der Ringschluss mittels einer Makrolactonisierung und einer anschließenden Photo-Fries-Reaktion (Schema 5.1b).^[226,227] Dieselbe Arbeitsgruppe hatte zuvor eine ringschließende Alkenmetathese (RCM) als Schlüsselschritt ihrer Synthese untersucht, hierbei aber bei verschiedenen Substraten keinen Umsatz feststellen können.^[230e] Erst Smith konnte diese Reaktion mit dem Metathesevorläufer **201** zum ersten Mal erfolgreich in der Totalsynthese von **15** einsetzen, allerdings wurde ausschließlich das Cycloalken mit der falschen Doppelbindungsgeometrie erhalten. Dieses musste in fünf weiteren Stufen in das gewünschte Isomer überführt werden (Schema 5.1c).^[224] Eine anschließend wiederum von Mulzer beschriebene alternative Möglichkeit der RCM bot das Dien **202** (Schema 5.1d). Obwohl die Transformation das gewünschte Cycloalken lieferte, musste dieses in einem zusätzlichen Schritt anschließend reduziert werden.^[226,227]

Andere erfolgreiche Strategien zum Aufbau des Makrozyklus waren eine Barbier-artige Zyklisierung des benzylichen Bromids **203** unter Verwendung von Sml_2 (Schema 5.1e),^[225] eine intramolekulare Prins-Reaktion (Schema 5.1f)^[229b] sowie die 2010 beschriebene intramolekulare Dötz-Benzanellierung des Carbenkomplexes **204** (Schema 5.1g).^[228]

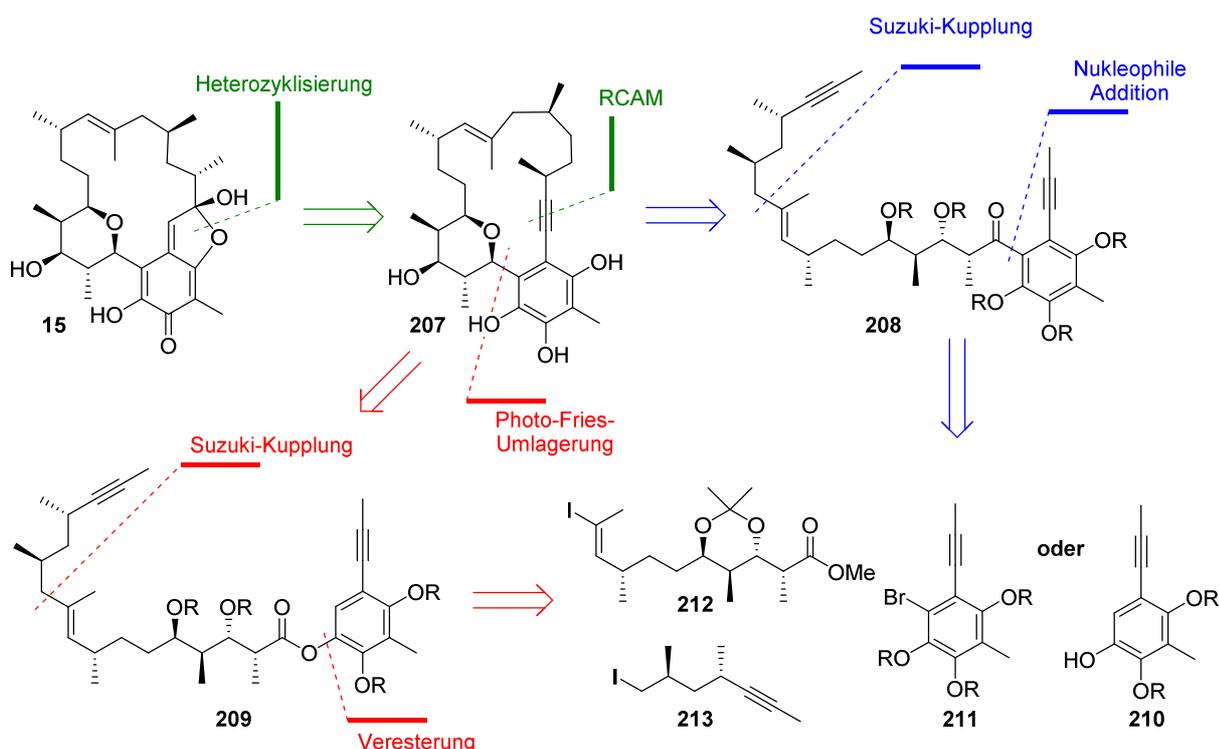


Scheme 5.1: Übersicht der Makrozyklisierungsstrategien in der Totalsynthese von Kendomycin (**15**).

Vergleichend lässt sich feststellen, dass bei vielen dieser erfolgreich durchgeführten Ringschlussreaktionen der retrosynthetische Schnitt am oder angrenzend zum Benzofuran-Motiv verlief. Es ist erwähnenswert, dass im Gegensatz hierzu der offensichtliche Ansatz einer RCM in diesen wie auch in anderen Arbeiten^[230g] in einem nur sehr begrenzten Umfang erfolgreich war. Es handelt sich hierbei um ein weiteres besonders evidentes Beispiel für die Schwierigkeiten einer stereoselektiven RCM in der Synthese gespannter mittlerer und großer Ringe.^[14] Die Herausforderungen beim Aufbau des gewünschten Makrozyklus verdeutlichten zudem, dass jede Synthesestrategie zur Darstellung von Kendomycin (**15**) eine zuverlässige und robuste Transformation für den entscheidenden Ringschluss voraussetzt.

5.1.3 Retrosynthetische Analyse

Unter Berücksichtigung der zahlreichen bereits bekannten Syntheseansätze sowie der Anforderungen an die Makrozyklisierung wurde eine möglichst konvergente, flexible und effiziente Synthesestrategie entwickelt (Schema 5.2).



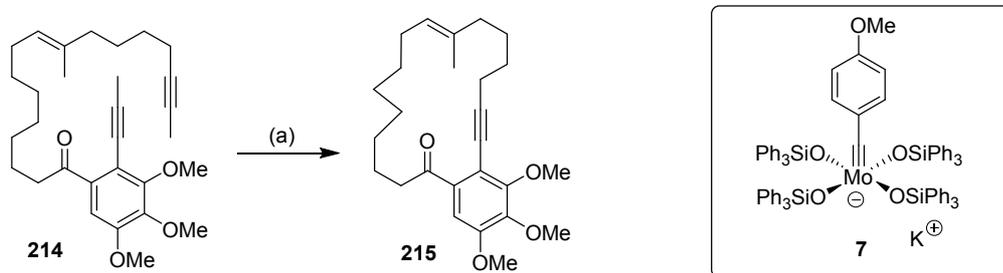
Schema 5.2: Retrosynthetische Analyse von Kendomycin (**15**).

Der Aufbau des Chinonmethid-Strukturelementes sollte analog zu einigen der bereits bekannten Synthesen über eine Oxidation und 1,6-Addition aus dem entsprechenden Benzofuran erhalten werden,^[223,226,227] welches seinerseits über eine Edelmetall-katalysierte Heterozyklisierung^[231,232] aus dem Cycloalkin **207** dargestellt werden sollte. Als weiterer Schlüsselschritt der Totalsynthese wurde eine RCAM zur Bildung des Makrozyklus konzipiert. Diese sollte entweder direkt mit dem offenkettigen Diin **208** (Schema 5.2, blau) oder mit dem Ester **209** und einer sich anschließenden, analog zu Mulzers Totalsynthese^[226] verlaufenden, Photo-Fries-Reaktion^[233] (Schema 5.2, rot) erfolgen. Entsprechend sollten für diese Route das Polyketid-Fragment und der Aromat **210** durch eine Veresterung verknüpft werden. Bei einer direkten Anknüpfung des Polyketid-Fragments an die korrekte Position am Aromaten würde dies über eine Lithiierung des Bromids **211** und eine anschließende nukleophile Addition an eine passende Carbonylfunktion des Polyketid-Fragments erfolgen. Für beide Strategien ließ sich ein

im Wesentlichen ähnliches Polyketid-Fragment verwenden, welches mit einer Suzuki-Kupplung^[234,235] aus den beiden Einzelfragmenten **212** und **213** dargestellt werden sollte.^[236] Auf diese Weise konnten ohne größeren synthetischen Aufwand beide Strategien zum Aufbau des Grundgerüsts von Kendomycin (**15**) untersucht werden.

5.1.4 Vorangegangene Studien zur Totalsynthese von Kendomycin durch die Arbeitsgruppe Fürstner

Um die grundsätzliche Eignung der RCAM für die Makrozyklisierung in der Totalsynthese von Kendomycin (**15**) zu untersuchen, war diese Transformation zunächst der Gegenstand einer Modellstudie. Analog zur entwickelten Retrosynthese wies das Modellsubstrat **214** ein an einem elektronenreichen Aromaten geknüpftes Alkin-Motiv, eine dreifach substituierte Doppelbindung sowie die gleiche zu bildende Ringgröße auf. Unter Verwendung von 20 mol% des Katalysators **7** konnte das Modellsubstrat **214** bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 92% zum gewünschten Cycloalkin **215** umgesetzt werden (Schema 5.3).^[237]



Schema 5.3: Modellstudie zur RCAM als Schlüsselschritt der Synthese von Kendomycin (**15**); (a) **7** (20 mol%), MS 5 Å, Toluol, RT, 92%.^[237]

Im Anschluss an dieses vielversprechende Ergebnis wurde die Synthese der benötigten Fragmente begonnen. Der aromatische Sektor **211** stellte hierbei die erste Zielverbindung dar. Bei dieser handelte es sich um ein geschütztes 2,3,6-Trihydroxytoluol mit einem Propinylrest in Position 5, welcher über eine Kreuzkupplung eingeführt werden sollte (Abbildung 5.2).

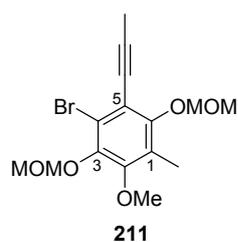


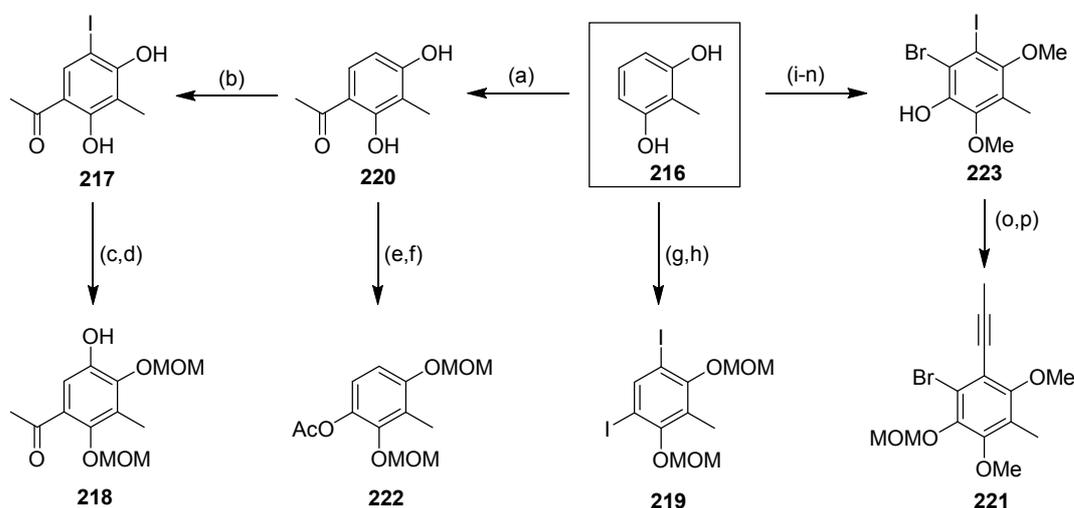
Abbildung 5.2: Das aromatische Fragment **211**.

Da die Anknüpfung an das Polyketid mittels einer Lithiierung des Aromaten erfolgen sollte, wurde ein Bromatom in Position 4 als geeigneter Substituent für einen Halogen-Lithium-Austausch erachtet. Eine hierzu alternative *ortho*-Lithiierung der freien Position 4 des Aromaten konnte in Modellexperimenten nicht realisiert werden.^[237]

Aufgrund ihres recht geringen sterischen Anspruchs und einer voraussichtlich leichten Abspaltung wurden Methoxymethyl-Schutzgruppen^[187] für die Hydroxylfunktionen in den Positionen 3 und 6 gewählt.^[238]

Angesichts seines komplexen Aufbaus kam eine *de novo*-Synthese^[239] des Aromaten nicht in Betracht. Die Funktionalisierung sollte stattdessen mittels elektrophiler aromatischer Substitutionsreaktionen erfolgen. Im Verlauf der Arbeiten stellte sich die Synthese dieses hochsubstituierten elektronenreichen Aromaten **211** als außerordentlich schwierig heraus (Schema 5.4).^[237]

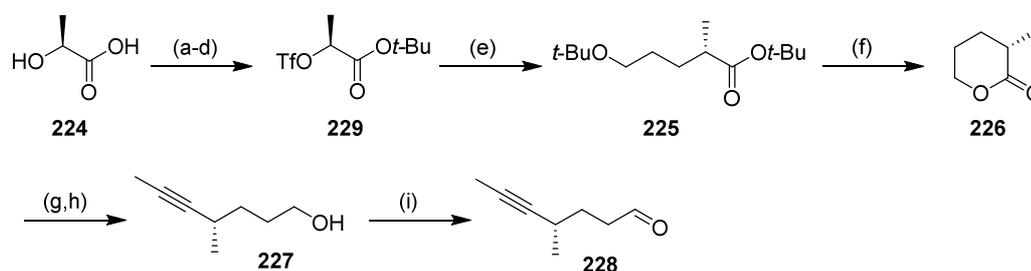
Ein wesentliches Problem war hierbei der Aufbau des 2,3,6-Triphenol-Motivs. Ausgehend von 2,6-Dihydroxytoluol (**216**) sollte nach einer Friedel-Crafts-Acylierung^[240] die dritte Hydroxyl-



Schema 5.4: Übersicht der untersuchten Ansätze zum Aufbau des aromatischen Fragments **211**; (a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Ac_2O , 80°C , 84%; (b) NIS, H_2SO_4 , AcOH, RT, 93%; (c) MOMCl, DBU, Aceton, Rückfluss, 60%; (d) $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (10 mol%), *t*-BuXPhos (20 mol%), KOH, Dioxan/ H_2O (3:1), 80°C , 71%; (e) NaH, MOMCl, DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; (f) MCPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , RT, 95% (2 Stufen); (g) NIS, H_2SO_4 , AcOH, RT, 96%; (h) NaH, MOMCl, DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 51%; (i) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , Aceton, 59%; (j) $\text{EtC}(\text{O})\text{Cl}$, TiCl_4 , Benzol, 0°C ; (k) MCPBA, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 89% (3 Stufen); (l) NIS, H_2SO_4 , AcOH, RT; (m) KOH, MeOH, 0°C , 94% (2 Stufen); (n) NBS, DMF, RT, 35%; (o) NaH, MOMCl, DMF, RT, 99%; (p) 1-Propynylnatrium, $\text{B}(\text{OMe})_3$, *t*-BuXPhos (40 mol%), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mol%), THF, 75°C , 82%.^[237]

funktion durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation^[241] eingeführt werden. Dies war jedoch weder im Fall des Iodids **217** noch des Alkohols **218** oder ihrer jeweils geschützten Derivate möglich. Auch über eine Kreuzkupplung^[242] des Diiodids **219** ließ sich das gewünschte Sauerstoff-Substitutionsmuster nicht erhalten. Im Fall des Diols **220** konnte die Baeyer-Villiger-Oxidation zwar erfolgreich durchgeführt werden, jedoch war dann die nachfolgende Halogenierung erfolglos. Der vollständig funktionalisierte Aromat ließ sich in einer achttufigen Sequenz lediglich in seiner zweifach methylgeschützten Form **221** erhalten.^[237] Aufgrund der typischerweise harschen Bedingungen einer doppelten Methylentschätzung,^[187] eignete sich diese Verbindung **221** allerdings nicht für die Totalsynthese von Kendomycin (**15**).

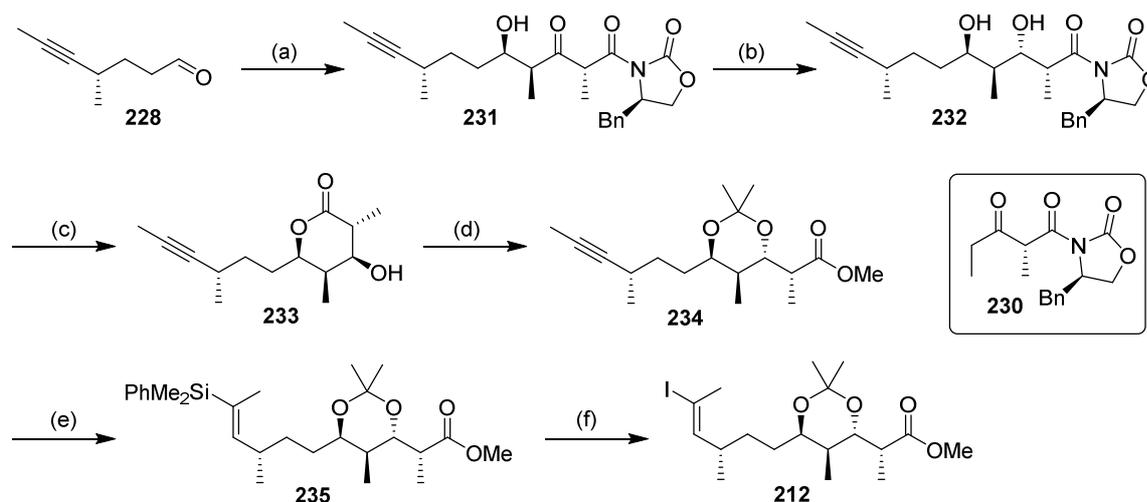
Parallel zu diesen Arbeiten konnte die Synthese des benötigten polyketidischen Nordwest-Fragments **212** abgeschlossen werden.^[237] Hierzu wurde ausgehend von D-(-)-Milchsäure (**224**) der geschützte δ -Hydroxyester **225** unter Inversion der Konfiguration dargestellt (Schema 5.5).^[243]



Schema 5.5: Darstellung des chiralen Aldehyds **228**; (a) AcCl, AcOH, 0 °C \rightarrow RT, 51%; (b) *t*-BuOH, DMAP, DCC, CH₂Cl₂, 0 °C \rightarrow RT, 78%; (c) Ethylendiamin, Cyclohexan, 90 °C, 64%; (d) Tf₂O, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C, 85%; (e) 3-(*tert*-Butoxy)-prop-1-yl-magnesiumchlorid, ZnCl₂ (5 mol%), THF, 0 °C, 66%; (f) TFA, CH₂Cl₂, RT, 66%; (g) CCl₄, PPh₃, THF, Rückfluss, 71%; (h) MeLi, Cu(acac)₂ (10 mol%), Et₂O, RT, 92%; (i) [Cu(MeCN)₄]BF₄ (5 mol%), Bipyridin (5 mol%), TEMPO (5 mol%), NMI (10 mol%), MeCN, 96%.^[237]

Nach dessen Zyklisierung zum δ -Lacton **226** wurde in einer Dichlorolefinierung und anschließenden Öffnung mit Methyllithium der offenkettige Alkohol **227** erhalten,^[17,244] der nach Oxidation^[245] schließlich den chiralen Aldehyd **228** lieferte.^[237,246]

Für den weiteren Aufbau des Polyketid-Fragments **212** wurde der Aldehyd **228** in einer Evans-Aldol-Reaktion mit dem Enolat des chiralen Auxiliars **230** zum *syn*-Aldol **231** umgesetzt, welches in einer *anti*-selektiven Reduktion in das 1,3-Diol **232** überführt wurde (Schema 5.6).^[247]



Schema 5.6: Synthese des Northwest-Fragments **212**; (a) **230**, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 85%; (b) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$, MeCN/AcOH (3:1), $-50^\circ\text{C} \rightarrow -10^\circ\text{C}$, 80%; (c) LiOH , H_2O_2 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1), RT, 96%; (d) 2,2-Dimethoxypropan, CSA, RT, 90%; (e) LiSiMe_2Ph , CuCN , THF , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 93%; (f) NIS, 2,6-Lutidin, HFIP, 0°C , 97%.^[237]

Die oxidative Spaltung des chiralen Auxiliars führte unter spontaner Zyklisierung zum δ -Lacton **233**,^[248] dessen Behandlung mit 2,2-Dimethoxypropan eine Öffnung zum entsprechenden Methylester **234** unter gleichzeitiger Acetonid-Schützung des 1,3-Diols ergab.^[230c] Als Abschluss der Synthese des Northwest-Fragments **212** wurde das Alkin **234** in einer Silylcuprierung^[249] in das Vinylsilan **235** überführt, welches mit NIS zum Vinyljodid **212** abreagierte.

Auf diese Weise wurde die Darstellung dieses Fragmentes **212** in ihrer längsten linearen Sequenz in 15 Stufen und einer Ausbeute von 3.1% realisiert.^[237]

Aufbauend auf diese Arbeiten sollte zuerst eine Synthesestrategie für die Darstellung des aromatischen Fragments **211** entwickelt werden. Parallel hierzu sollte das polyketidische Nordost-Fragment **213** dargestellt werden, welches zunächst mit dem bereits erhaltenen Northwest-Fragment **212**^[237] und anschließend mit dem entsprechenden Aromaten verknüpft werden sollte. Abschließend sollten die Schlüsselschritte der Totalsynthese - die RCAM und die Heterozyklisierung zum Benzofuran - untersucht werden.

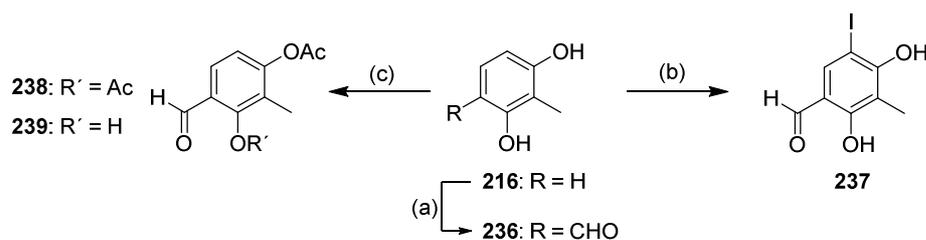
Da die hierzu alternative Photo-Fries-Strategie zum Aufbau von Kendomycin (**15**) ebenfalls Gegenstand von Forschungsarbeiten in der Arbeitsgruppe Fürstner war (Schema 5.2),^[237] sollte durch einen kritischen Vergleich dieser beiden verschiedenen Strategien die am besten geeignete Route zur Vervollständigung der Totalsynthese identifiziert werden.

5.2 Synthese des aromatischen Fragments

Aufbauend auf die bisherigen Ergebnisse (Kapitel 5.1.4) sollte zunächst ein aromatisches Fragment dargestellt werden, welches sich in seiner Form grundsätzlich zur Anknüpfung an das Polyketid-Fragment eignete. Hierzu wurden verschiedene Strategien der Aromaten-Funktionalisierung untersucht.

5.2.1 Studien zur Funktionalisierung mittels einer Baeyer-Villiger-Oxidation

Eine dieser Strategien basierte auf einer Baeyer-Villiger-Oxidation^[241] zur Einführung des erforderlichen Sauerstoff-Substitutionsmusters. Anstelle eines Ketons, wie in den vorangegangenen Studien (Schema 5.4), wurde hier ein Aldehyd verwendet, da es viele Beispiele für die erfolgreiche Baeyer-Villiger-Oxidation elektronenreicher aromatischer Aldehyde zu den entsprechenden Formiaten gibt.^[250] Hierzu wurde Dihydroxytoluol (**216**) zunächst in einer Vilsmeier-Haack-Reaktion^[251] zum Aldehyd **236** formyliert (Schema 5.7).^[252] Der Aldehyd konnte anschließend entweder zum Iodid **237** oder zum Diacetat **238** umgesetzt werden. Aufgrund der geringen Reaktivität der entsprechenden Hydroxylgruppe wurde letzteres allerdings in nur 18% Ausbeute, zusammen mit 40% des Monoacetats **239**, erhalten.



Schema 5.7: Darstellung potentieller Substrate einer Baeyer-Villiger-Oxidation; (a) POCl_3 , DMF, dann KOH, RT, 61%; (b) NIS, H_2SO_4 , AcOH, RT, 74%; (c) AcCl, Pyridin, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18% (+ 40% **239**).

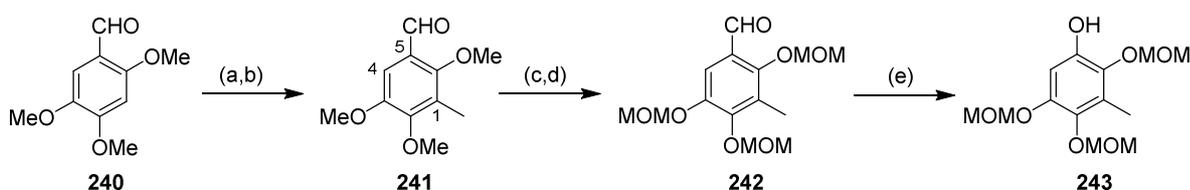
Es stellte sich heraus, dass keine der auf diese Weise dargestellten Verbindungen in einer Baeyer-Villiger-Oxidation umgesetzt werden konnte. Während sich das Monoacetat **239** unter den oxidativen Bedingungen zersetzte, konnte im Falle des Iodids **237** und des Diacetats **238** weder mit MCPBA noch mit $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ Umsatz beobachtet werden.

5.2.2 Studien zur Funktionalisierung von Trihydroxybenzol-Derivaten

Da der Aufbau des 2,3,6-triphenolischen Strukturmotivs an einem funktionalisierten Aromaten erfolglos war, wurden im Folgenden Substrate verwendet, die dieses Sauerstoff-Substitutionsmusters bereits aufweisen. In diesem Fall lag die Herausforderung in der korrekten Funktionalisierung der übrigen Positionen sowie der Einführung von geeigneten Schutzgruppen.

Dieser Strategie folgend wurde der Aldehyd **240** zunächst in Position 1 methyliert (Schema 5.8).^[253] Das Aldehyd-Motiv war zwar grundsätzlich für die spätere Überführung in eine Propinylfunktion geeignet,^[254] allerdings konnte die Bromierung der freien Position 4 am Aromaten weder mit dem Aldehyd **241** noch im Falle seines als Acetal geschützten Derivats realisiert werden. In beiden Fällen verlief die Bromierung mit falscher Regioselektivität unter Substitution dieser jeweiligen Gruppe in Position 5.

Zur Überführung des Aldehyds in eine schlechtere Abgangsgruppe wurde das geschützte Triphenol **241** zunächst umgeschützt, wobei das MOM-Ether Derivat **242** nur in geringer Ausbeute erhalten werden konnte. Die anschließende Baeyer-Villiger-Oxidation und Formiathydrolyse lieferte den Alkohol **243**.

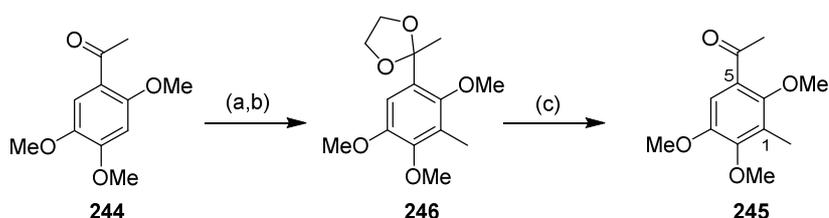


Schema 5.8: Studien zur Funktionalisierung des Aldehyds **240**; (a) NH_4Cl , $\text{HC}(\text{OEt})_3$, EtOH, Rückfluss; (b) *n*-BuLi, TMEDA, MeI, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 66% (2 Stufen); (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , RT; (d) NaH, MOMCl, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 28% (2 Stufen); (e) (i) MCPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , RT; (ii) KOH, MeOH, RT, 74% (2 Stufen).

Allerdings konnte diese Verbindung **243** unter keinen der verwendeten Bedingungen (NBS,^[255] *t*-BuLi/DBTCE,^[256] DBDMH,^[257] Br_2 ^[258]) an ihrer freien Position bromiert werden. Auch nach dem Anbringen einer Schutzgruppe konnte eine Bromierung der Position 4 nicht erzielt werden, da es unter den Reaktionsbedingungen ausschließlich zur Spaltung der MOM-Schutzgruppen kam.

Eine hierzu alternative Möglichkeit bestand in der Verwendung eines Methylketons **244**, welches sich anschließend ebenfalls in die gewünschte Propinylfunktion überführen ließe.^[259]

Zudem ist das Keton selbst eine wesentlich schlechtere Abgangsgruppe als der zuvor verwendete Aldehyd. Das Keton **244** wurde zunächst als Acetal geschützt und anschließend methyliert. Die Entschützung lieferte schließlich das in Position 1 methylierte Keton **245** lediglich in 20% Ausbeute über drei Stufen (Schema 5.9).



Schema 5.9: Studien zur Funktionalisierung des Ketons **244**; (a) Ethylenglycol, *p*-TsOH·H₂O, Toluol, Rückfluss; (b) *n*-BuLi, TMEDA, MeI, THF, -78 °C → 0 °C, 22% (2 Stufen); (c) LiCl, H₂O, DMSO, 120 °C, 89%.

Auch in diesem Fall konnten weder das Methylketon **245** noch seine geschützte Form **246** an der gewünschten Position bromiert werden, da die Bromierung erneut ausschließlich unter Substitution an Position 5 erfolgte.

Aufgrund der nicht realisierbaren Bromierung des Aromaten wurde die Strategie der Funktionalisierung von Trihydroxybenzol-Derivaten verworfen.

5.2.3 Darstellung des aromatischen Fragments mit Hilfe einer selektiven Entschützung

Obwohl die bis zu diesem Punkt verfolgten Synthesestrategien für das aromatische Fragment **211** nicht zielführend waren, ließen sich dennoch die Anforderungen an eine solche Synthese ableiten:

- Das Startmaterial sollte bereits das korrekte 2,3,6-triphenolische Substitutionsmuster aufweisen, da dessen nachträglicher Aufbau nicht möglich war.
- Die Halogenierung des Aromaten in Position 4 konnte nicht in Anwesenheit der MOM-Schutzgruppen erfolgen. Diese müssen im Anschluss eingeführt werden.
- Aufgrund einer Oxidation zum *para*-Chinon müssen für die Iodierung des Aromaten in Position 5 beide *para*-ständigen Hydroxylgruppen in Position 3 und 6 geschützt sein.

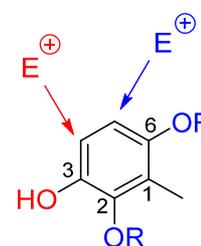
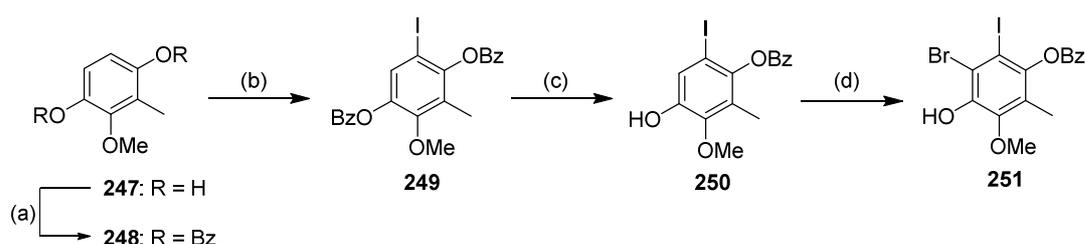


Abbildung 5.3: Strategische Überlegungen zur Funktionalisierung des Aromaten

- Der Aromat ist elektronenreich und somit grundsätzlich reaktiv unter den Bedingungen einer elektrophilen aromatischen Substitution. Die dirigierende Wirkung der beiden Hydroxylgruppen in Position 2 und 6 führte zu einer bevorzugten Funktionalisierung in Position 5 (Abbildung 5.3, blau). Selbst schlechte Abgangsgruppen wurden hier unter elektrophilen Bedingungen substituiert.
- Für eine Funktionalisierung der Position 4 müssen die Hydroxylgruppen in Position 2 und 6 geschützt und jene in Position 3 ungeschützt sein. Nur auf diese Weise resultiert eine ausreichend starke *ortho*-dirigierende Wirkung (Abbildung 5.3, rot).

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wurde schließlich eine Strategie gewählt, welche durch eine gezielte Variation des dirigierenden Effekts die korrekte Funktionalisierung des Aromaten ermöglichte.

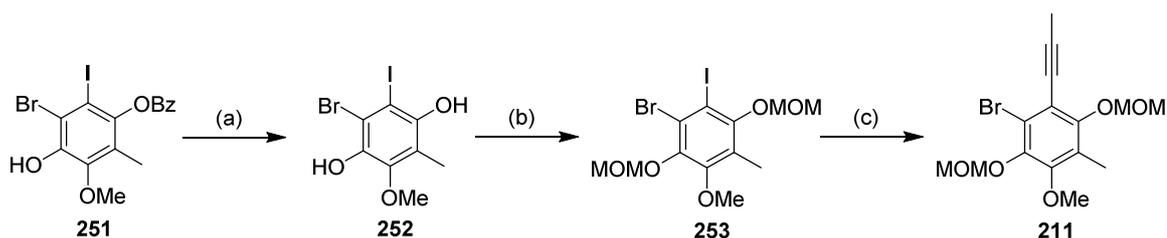


Schema 5.10: Darstellung des vollständig funktionalisierten Aromaten **251**; (a) BzCl, NEt₃, THF, 0 °C, 89%; (b) NIS, H₂SO₄, AcOH, RT, 94%; (c) KOH, MeOH, RT, 80%; (d) NBS, MeCN, -10 °C, 49-81%.

Hierzu wurde 2-Methoxy-3,6-dihydroxytoluol (**247**) zunächst als Dibenzoat **248** geschützt. Die folgende Iodierung ergab regioselektiv das Iodid **249** (Schema 5.10). Aufgrund des sterischen Anspruchs des Iodatoms ließ sich anschließend das weniger abgeschirmte Benzoat selektiv unter basischen Bedingungen abspalten und der Alkohol **250** als einziges Produkt der Reaktion in einer Ausbeute von 80% isolieren. Durch die dirigierende Wirkung des freien Alkohols erfolgte die anschließende Bromierung selektiv an der letzten freien Position des Aromaten. Der somit vollständig funktionalisierte Aromat **251** konnte in guter Ausbeute isoliert werden, allerdings schwankte diese in Abhängigkeit von Reaktionsdauer und Ansatzgröße.

Die sterische Abschirmung durch das Iodatome führte ferner dazu, dass die Spaltung des Benzoats in **251** selbst unter harschen hydrolytischen Bedingungen, wie KOH in siedendem Methanol, nicht möglich war. Auch reduktive Bedingungen, wie MeMgBr, LiAlH₄ und Red-Al,

ergaben entweder keinen Umsatz oder führten zur Zersetzung des Materials. Erst unter Verwendung von DIBAL konnte das Benzoat **251** zum Diol **252** umgesetzt werden (Schema 5.11).



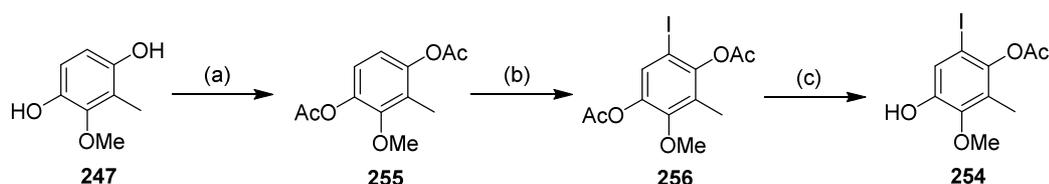
Schema 5.11: Darstellung des aromatischen Fragments **211**; (a) DIBAL, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (b) MOMCl, DBU, Aceton, RT, 61% (2 Stufen); (c) 1-Propinylmagnesiumbromid, ZnBr_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mol%), THF, Rückfluss, 82%.

Dieses wurde umgehend als MOM-Ether geschützt und so ein stabiler Vorläufer **253** für die finale Anknüpfung des Propinyl-Motivs erhalten, die mittels einer Kreuzkupplung erfolgen sollte. Während eine im Fall der Modellverbindung **223** erfolgreich durchgeführte Suzuki-Reaktion^[234,235] (Schema 5.4) das Produkt **211** in einer nur geringen Ausbeute von 33% lieferte und eine Sonogashira-Kupplung^[260] keinen Umsatz zeigte, konnte **211** mittels einer Negishi-Kupplung^[165] in 82% Ausbeute isoliert werden. Um einen guten Umsatz zu erzielen, musste aber eine recht hohe Katalysatorbeladung von 40 mol% eingesetzt werden.

Zusammenfassend konnte die Synthese des Aromaten **211** in sieben Stufen und einer Ausbeute von 27% realisiert werden.

Unter Verwendung derselben synthetischen Strategie wurde anschließend auch der Alkohol **254** dargestellt, wobei anstelle von Benzoat-Schutzgruppen in diesem Fall Acetat-Schutzgruppen verwendet wurden (Schema 5.12).^[261] Der Alkohol **254** eignete sich zur Anknüpfung an das Polyketid-Fragment mittels einer Veresterung und war somit Teil der alternativ untersuchten Photo-Fries-Strategie zur Synthese von Kendomycin (**15**) (Kapitel 5.6).^[237]

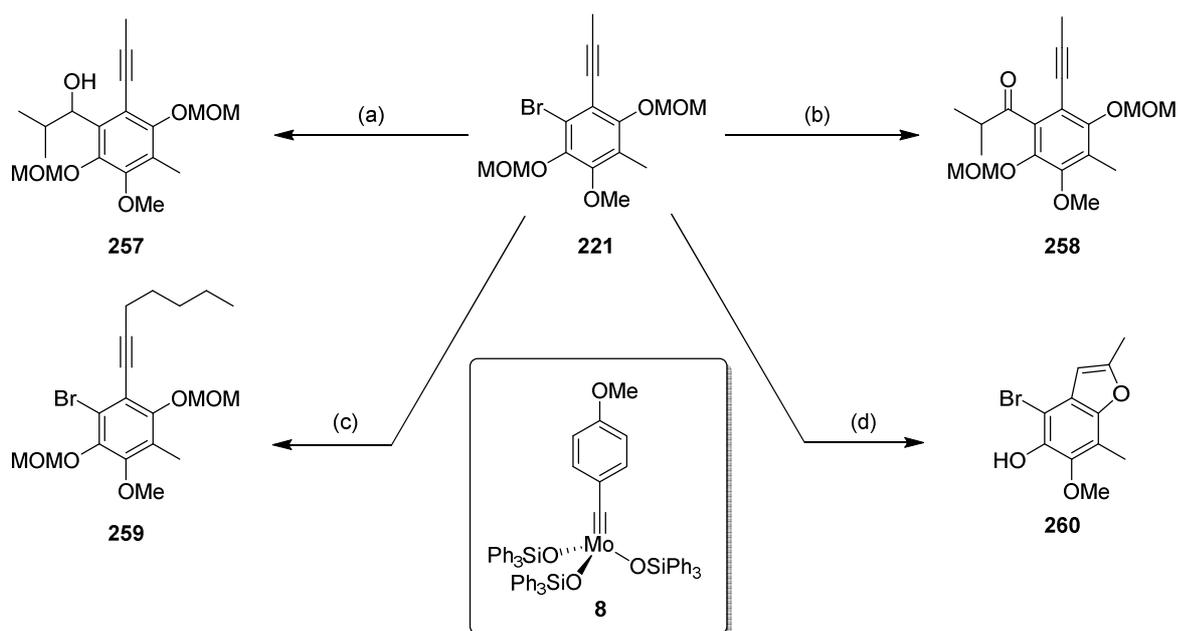
Somit konnte die entwickelte Methode zur Darstellung des aromatischen Fragments grundsätzlich in beiden avisierten Synthesestrategien verwendet werden.



Schema 5.12: Darstellung des Alkohols **254** als Teil der Photo-Fries-Strategie; (a) AcCl , NEt_3 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 90%; (b) NIS, H_2SO_4 , AcOH, RT, quant.; (c) K_2CO_3 , MeOH, H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 97%.^[237]

5.2.4 Studien zur Eignung des aromatischen Fragments in der weiteren Synthese

Im Folgenden sollte in Modellstudien die Eignung des Aromaten **211** für die Anknüpfung an das Polyketid-Fragment sowie als Substrat in einer Alkinmetathese und Heterozyklisierung untersucht werden (Schema 5.13).



Schema 5.13: Studien zur Eignung des aromatischen Fragments **211** in der weiteren Synthese; (a) *n*-BuLi, Isopropylaldehyd, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 96%; (b) *n*-BuLi, *i*-PrC(O)NMeOMe, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 37%; (c) 2-Octin, **8** (18 mol%), MS 5 Å, Toluol, RT $\rightarrow 100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 54% (91% brsm); (d) (i) *p*-TsOH·H₂O, MeOH, RT; (ii) PtCl₂ (20 mol%), Toluol, 70 °C, 82% (2 Stufen).

Hierzu wurde der Aromat **211** zunächst lithiiert und anschließend mit Isopropylaldehyd beziehungsweise dem entsprechenden Weinreb-Amid zur Reaktion gebracht. Im Falle des Aldehyds konnte der gewünschte benzyliche Alkohol **257** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden, während die Reaktion mit dem Weinreb-Amid das Keton **258** in lediglich 37% (zusammen mit einer größeren Menge des protodebromierten Aromaten) ergab. Die Addition des lithiierten Aromaten an eine Aldehyd-Funktion der Polyketidkette wäre somit eine geeignete Möglichkeit zur Verknüpfung dieser Fragmente.

Bei Versuchen den Aromaten als Substrat in einer Alkin-Kreuzmetathese unter Verwendung des neutralen Katalysatorkomplexes **8**^[18] und 2-Octin als Reaktionspartner einzusetzen, wurde die Entstehung des gewünschten Metatheseproduktes **259** erst ab einer Reaktionstemperatur

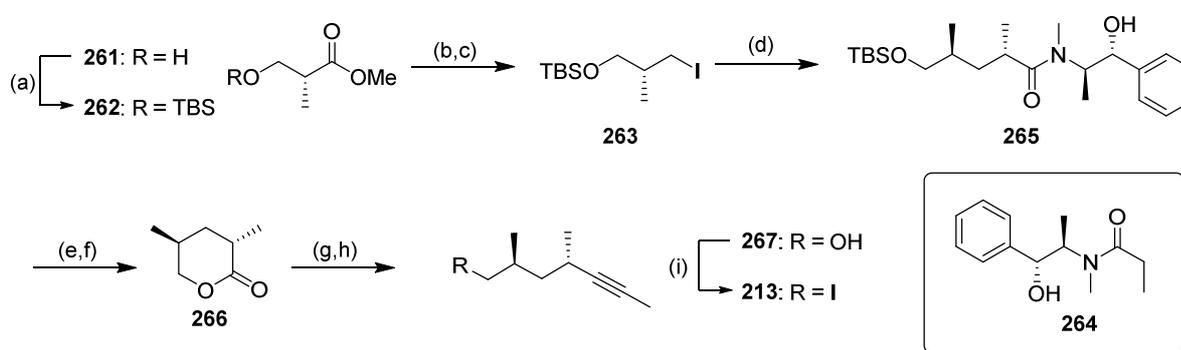
von 100 °C beobachtet. Auch unter diesen recht harschen Reaktionsbedingungen verlief die Reaktion schleppend. Nach einer Reaktionszeit von 16 h konnte das Produkt in einer Ausbeute von 54% isoliert werden, während der Rest des unreaktierten Startmaterials reisoliert wurde. Eine mögliche Ursache hierfür ist die räumliche Abschirmung des Alkins durch die beiden *ortho*-Substituenten. Da der Katalysator **8** durch seine Triphenylsilanolatliganden ebenfalls sterisch anspruchsvoll ist, würde dies die geringe Reaktivität erklären. Auch wenn das Alkin **221** somit grundsätzlich metathetisiert werden konnte, stellte seine Reaktionsträgheit doch ein Problem für die geplante RCAM dar.

Der postmetathetische Schlüsselschritt der Totalsynthese sollte die Darstellung eines Benzofuran-Motivs mittels einer Heterozyklisierung sein.^[231,232] Auch diese Transformation wurde am Beispiel des Aromaten **221** untersucht. Hierzu wurde dieser zunächst unter sauren Bedingungen entschützt und anschließend mit einer katalytischen Menge PtCl₂ bei 70 °C zur Reaktion gebracht. So konnte das gewünschte Benzofuran **260** in einer Ausbeute von 82% über zwei Stufen isoliert werden.

Zusammenfassend konnte in diesen modellhaften Untersuchungen die generelle Eignung des aromatischen Fragments **221** für die geplanten Transformationen gezeigt werden.

5.3 Synthese des Polyketid-Fragments

Für den vollständigen Aufbau des Polyketid-Fragments wurde anschließend das Nordost-Fragment **213** synthetisiert. Wie bei der bereits erfolgten Synthese des Nordwest-Fragments **212** (Kapitel 5.1.4) sollte das Propinyl-Motiv über eine Dichlorolefinierung^[244] erhalten werden. Hierzu wurde (*R*)-Roche-Ester (**261**) als TBS-Ether **262** geschützt und in das Iodid **263** überführt (Schema 5.14).^[262]

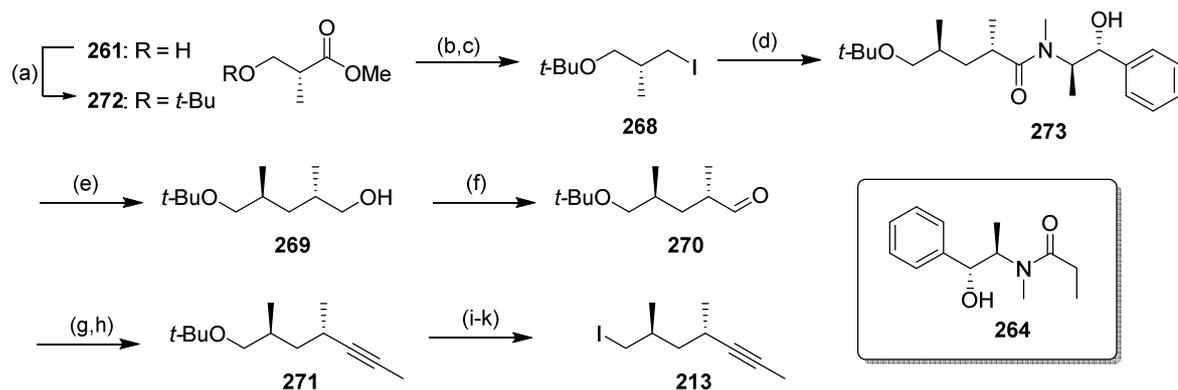


Schema 5.14: Darstellung des Iodids **213** mittels einer Dichlorolefinierung; (a) TBSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, RT; (b) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 82% (2 Stufen); (c) I₂, PPh₃, Imidazol, Et₂O/MeCN (2:1), 86%; (d) **264**, LDA, LiCl, THF, -78 °C → RT, 97%; (e) *p*-TsOH·H₂O, MeOH/CH₂Cl₂ (1:1), 0 °C; (f) MeOSO₃H, Toluol, 60 °C, 67% (2 Stufen); (g) CCl₄, PPh₃, THF, Rückfluss; (h) MeLi, THF, 0 °C → RT, 56% (2 Stufen); (i) I₂, PPh₃, Imidazol, Et₂O/MeCN (2:1), 86%.

Die anschließende Myers-Alkylierung unter Verwendung von **264**^[263] lieferte das Amid **265** in diastereomerenreiner Form.^[224] Durch die Spaltung der TBS-Schutzgruppe und eine säurekatalysierte Zyklisierung wurde hieraus das δ -Lacton **266** erhalten.^[264] Es stellte sich jedoch heraus, dass unter den recht harschen Bedingungen dieser Zyklisierung eine teilweise Epimerisierung des Stereozentrums in α -Position erfolgte und das Diastereomerenverhältnis im Falle des Lactons **266** lediglich *dr* = 5.3:1 betrug. Da diese Zyklisierung mit zunehmender Ansatzgröße langsamer verlief, sank mit der entsprechend längeren Reaktionszeit der Diastereomerenüberschuss noch weiter.

Nach einer sich der Dichlorolefinierung anschließenden Ringöffnung mit Methylolithium^[244] sowie Überführung des entstandenen Alkohols **267** in das Iodid **213** wurde auf diese Weise das gewünschte Nordost-Fragment erhalten. Dieses konnte aufgrund des Verlustes der Diastereomerenreinheit allerdings nicht in der Totalsynthese eingesetzt werden.

Aus diesem Grund sollte das Propinyl-Motiv stattdessen mittels einer Corey-Fuchs-Reaktion^[265] aufgebaut werden. Auch in diesem Fall wurde ausgehend von (*R*)-Roche-Ester (**261**) das Iodid **268** dargestellt und das zweite Stereozentrum in einer anschließenden Myers-Alkylierung^[263] eingeführt. Aus Gründen der besseren Skalierbarkeit und Stabilität wurde hier eine *tert*-Butyl-Schutzgruppe an Stelle einer TBS-Gruppe verwendet (Schema 5.15).



Schema 5.15: Darstellung des Iodids **213** mittels einer Corey-Fuchs-Reaktion; (a) Isobuten, H₂SO₄, CH₂Cl₂, RT, 92%; (b) LiAlH₄, THF, -78 °C → 0 °C, 80%; (c) I₂, PPh₃, Imidazol, Et₂O/MeCN (2:1), 88%; (d) **264**, LDA, LiCl, THF, -78 °C → RT, 96%; (e) LDA, BH₃·NH₃, THF, 0 °C → RT, 96%; (f) TPAP, NMO, MS 4 Å, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 72%; (g) CBr₄, PPh₃, Zn, CH₂Cl₂, RT, 68%; (h) *n*-BuLi, MeI, THF, -78 °C → RT, 99%; (i) TFA, CH₂Cl₂, RT; (j) KOH, MeOH/H₂O (2:1), RT, 88% (2 Stufen); (k) I₂, PPh₃, Imidazol, Et₂O/MeCN (2:1), 88%.

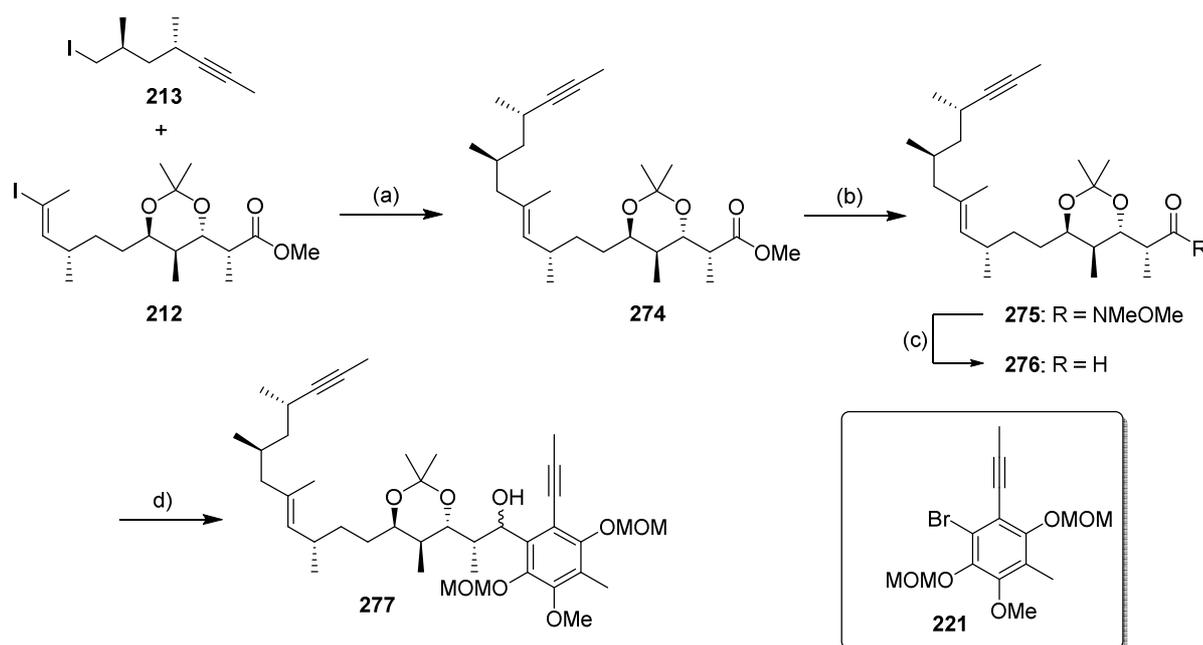
Nach einer reduktiven Spaltung des chiralen Auxiliars wurde der erhaltene Alkohol **269** in einer Ley-Griffith-Oxidation^[266] in den Aldehyd **270** überführt. Nach der Corey-Fuchs-Reaktion^[265] wurde dann in zwei Stufen das Methylalkin **271** erhalten. Die Spaltung der *tert*-Butyl-Schutzgruppe sowie die Überführung des primären Alkohols in das entsprechende Iodid **213** ergab das gewünschte Nordost-Fragment schließlich in elf Stufen und einer Ausbeute von 22%.

Diese gut skalierbare Sequenz ermöglichte die Darstellung des Iodids **213** im Gramm-Maßstab in diastereomerenreiner Form.

5.4 Fragmentkupplung und Studien zur RCAM

5.4.1 Kupplung der Fragmente

Für die Verknüpfung der dargestellten Fragmente reagierte das Alkyljodid **213** mit dem Vinyljodid **212** unter Verwendung der *B*-MeO-9-BBN-Variante der Suzuki-Kupplung^[235a,236] in quantitativer Ausbeute zum vollständigen Polyketid-Fragment **274** (Schema 5.16).

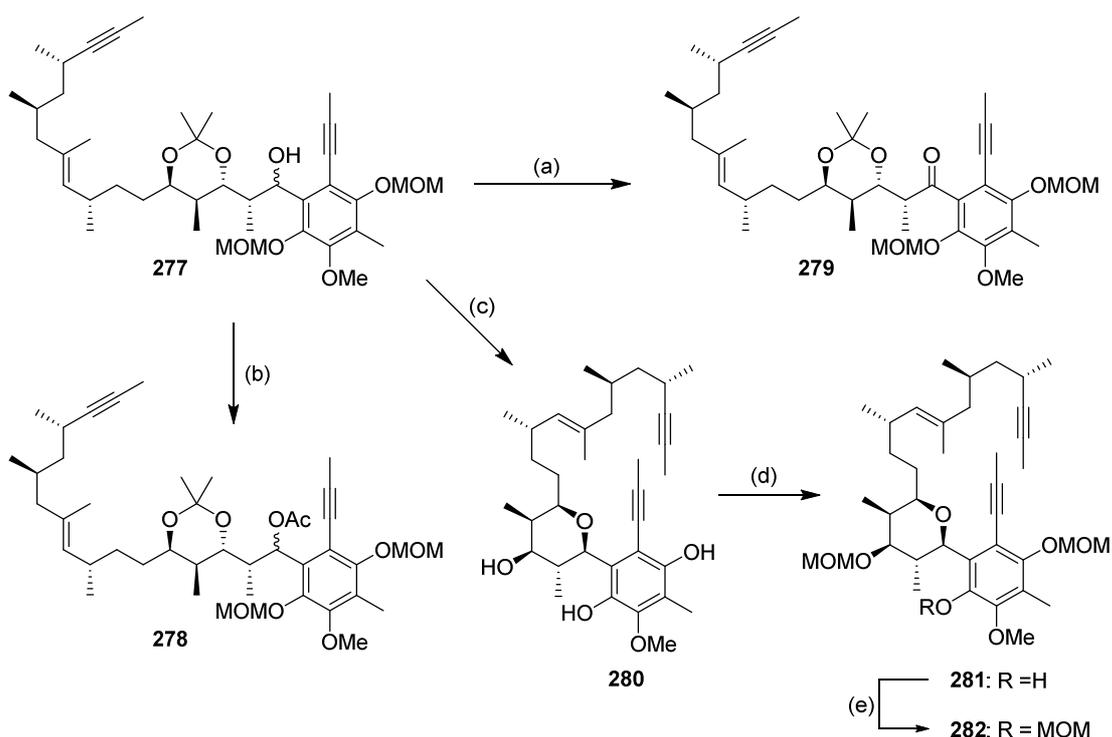


Schema 5.16: Kupplung der Fragmente; (a) **213**, *t*-BuLi, *B*-MeO-9-BBN, Et₂O/THF (1:1), -78 °C → RT, dann **212**, K₃PO₄ (aq), PdCl₂dppf, DMF, RT, quant.; (b) *i*-PrMgCl, MeNHOMe·HCl, THF, -25 °C → RT, 78%; (c) DIBAL, THF, -78 °C; (d) **221**, *n*-BuLi, dann **276**, THF, -78 °C → RT, 70% (2 Stufen).

Zur weiteren Kupplung mit dem aromatischen Fragment **221** wurde der Ester **274** zunächst in das Weinreb-Amid **275** überführt und dieses zum Aldehyd **276** reduziert. Der Versuch einer Addition des lithiierten Aromaten **221** an das Weinreb-Amid **275** führte lediglich zur Protodebromierung des Aromaten. Unter Verwendung des Aldehyds **276** konnte der gewünschte benzyliche Alkohol **277** hingegen in 70% Ausbeute über zwei Stufen als Gemisch zweier Diastereomere erhalten werden. Diese beobachtete Reaktivität entsprach den in der durchgeführten Modelluntersuchung erhaltenen Ergebnissen (Schema 5.13).

5.4.2 Studien zur RCAM

Neben dem offenkettigen Diin **277** wurden noch weitere potentielle Substrate für die RCAM dargestellt. Der freie Alkohol **277** wurde sowohl als Acetat **278** geschützt als auch zum Keton **279** oxidiert, da diese Verbindung die größte Ähnlichkeit mit dem untersuchten Modellsystem **214** aufwies (Schema 5.17).



Schema 5.17: Darstellung potentieller Substrate für die RCAM; (a) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 97%; (b) Ac_2O , DMAP, Pyridin, RT, 55%; (c) 2 N HCl (aq), MeOH, RT, 77%; (d) MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 , RT, 73%; (e) MOMCl, DBU, Aceton, RT, 68%.

Da es unklar war, welchen Einfluss eine durch die Acetonid-Schutzgruppe bedingte erhöhte Rigidität der Polyketidkette auf die RCAM hatte, wurden die Schutzgruppen unter sauren Bedingungen abgespalten. Durch eine intramolekulare $\text{S}_{\text{N}}1$ -

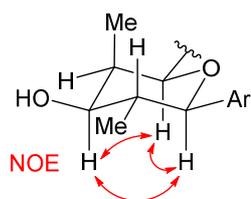


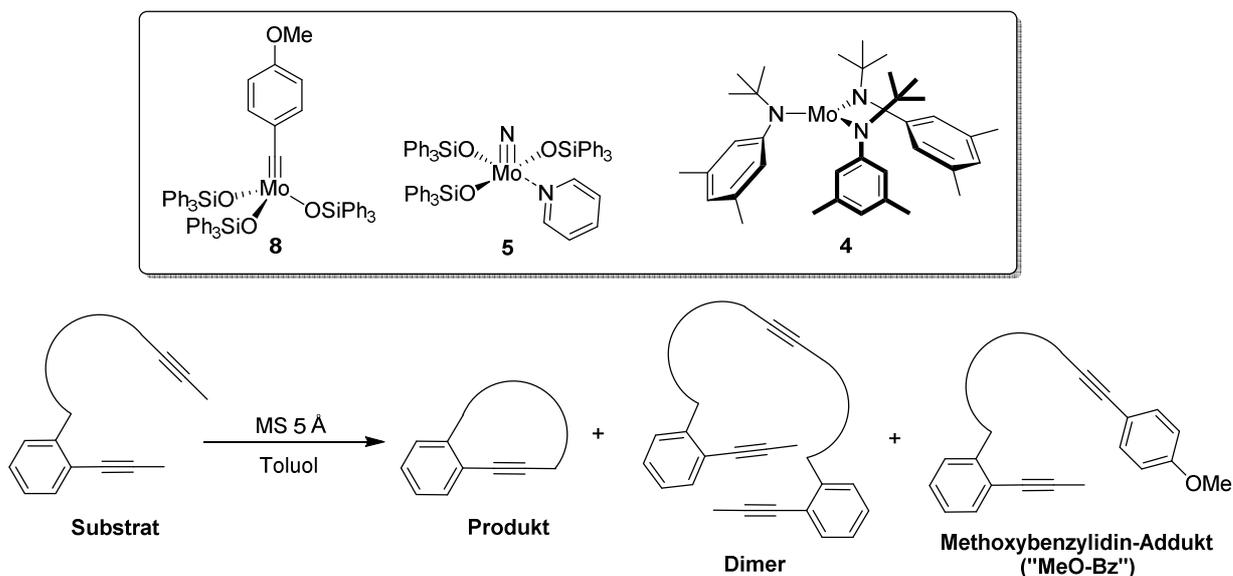
Abbildung 5.4: Strukturanalyse des THP-Motivs in **280** mit Hilfe von NOE-Experimenten.

Reaktion kam es hierbei umgehend zur Ausbildung des in Kendomycin (**15**) präsenten Tetrahydropyran-Motivs. Die korrekte Stereochemie des Tetrahydropyrans **280** konnte dabei anhand von NOE-Experimenten (Abbildung 5.4) sowie durch einen Vergleich mit vorangegangenen Synthesen^[226,227] nachgewiesen werden.

Um die freien Hydroxylgruppen des Triols **280** zu schützen, wurde dieses mit MOMCl und DIPEA versetzt. Unter den Reaktionsbedingungen kam es allerdings auch nach längerer Reaktionszeit lediglich zur Schützung zweier Hydroxylgruppen. Das zweifach geschützte Derivat **281** wurde zusammen mit einer nur geringen Menge des vollständig geschützten Triols **282** erhalten. Um auch die sterisch abgeschirmte und so wesentlich unreaktivere dritte Hydroxylgruppe zu schützen, musste DBU als Base verwendet werden. Da im vollständig geschützten Derivat **282** die Rotation um die Einfachbindung zwischen dem Aromaten und dem THP-Motiv eingeschränkt ist, liegt **282** als ein Gemisch zweier Atropisomere vor. Eine solche Atropisomerie wurde bereits bei ähnlichen Verbindungen im Rahmen früherer Totalsynthesen von Kendomycin (**15**) beobachtet.^[230e]

Die auf diese Weise dargestellten offenkettigen Diene wurden anschließend als Substrate in ringschließenden Alkinmetathesen eingesetzt (Tabelle 5.1). Analog zu den Ergebnissen der Modellstudien (Schema 5.13) konnte auch unter Verwendung des hochaktiven Katalysators **8**^[18] die Bildung von Metatheseprodukten unterhalb einer Reaktionstemperatur von 100 °C nicht beobachtet werden (Einträge 1 und 2). Eine entsprechende Erhöhung der Reaktionstemperatur führte im Falle des benzylichen Alkohols **277** lediglich zu dessen Eliminierung unter Bildung eines Benzyliden-Derivats (Eintrag 3). Die Verwendung des Ketons **279** und des Acetats **278** als Substrate lieferte lediglich das offenkettige Dimer sowie das Methoxybenzylidin-Addukt als isolierbare Produkte (Einträge 4, 5 und 7). In keinem dieser Fälle konnte eine Reaktion des am Aromaten befindlichen Alkins beobachtet werden.

Erst das zweifach als MOM-Ether geschützte THP-Derivat **281** führte bei hoher Verdünnung, Verwendung einer hohen Katalysatorbeladung und langer Reaktionszeit in siedendem Toluol zur Ausbildung des zyklischen Monomers als dem gewünschten Produkt der RCAM (Einträge 9, 12 und 13). Dieses wurde als Gemisch zweier Atropisomere zusammen mit einer großen Menge von nicht abtrennbarem Triphenylsilanol in einer Ausbeute von bis zu 62% isoliert. Es stellte sich jedoch heraus, dass diese Ausbeute bei einer Wiederholung der Reaktion unter denselben Reaktionsbedingungen in der Regel wesentlich geringer ausfiel und eine sehr starke Abhängigkeit von der Ansatzgröße und verwendeten Katalysator-Charge zeigte. In diesen Fällen wurden auch stets große Mengen des Dimers und des Methoxybenzylidins erhalten. Diese konnten auch unter verlängerten Reaktionszeiten oder einer hohen Reaktionstemperatur nicht weiter zum gewünschten RCAM-Produkt umgesetzt werden (Eintrag 14).

Tabelle 5.1: Ausgewählte Experimente der Studien zur RCAM verschiedener Substrate.

	Substrat	Kat. (mol%)	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	277	8 (25)	$c = 0.0005 \text{ M}$, 80 °C, 3 h	kein Umsatz ^a
2	279	8 (25)	$c = 0.001 \text{ M}$, 80 °C, 1.5 h	kein Umsatz ^a
3	277	8 (50)	$c = 0.001 \text{ M}$, 120 °C, 5 h ^b	Eliminierung des Alkohols
4	279	8 (50)	$c = 0.002 \text{ M}$, 120 °C, 3.5 h ^b	51% Dimer, 19% MeO-Bz ^c
5	279	8 (5 + 10)	$c = 0.002 \text{ M}$, 120 °C, 4 h ^b	53% Dimer (68% brsm) ^c
6	279	4 (100)	$c = 0.002 \text{ M}$, Rückfluss, 14 h ^h	kein isolierbares Material
7	278	8 (25)	$c = 0.001 \text{ M}$, Rückfluss, 5 h	66% Dimer ^c
8	280	8 (25 + 75)	$c = 0.0005 \text{ M}$, Rückfluss, 4 h	kein Umsatz ^a
9	281	8 (2 x 25)	$c = 0.001 \text{ M}$, 120 °C, 15 h ^b	5% Substrat, 22% Produkt, ^d 40% MeO-Bz, 30% Dimer ^e
10	281	4 (50)	$c = 0.001 \text{ M}$, Rückfluss, 19 h	kein isolierbares Material
11	281	5 (2 x 30)	$c = 0.0001 \text{ M}$, Rückfluss, 72 h ^h	kein Umsatz ^a
12	281	8 (2 x 30)	$c = 0.0001 \text{ M}$, Rückfluss, 72 h	18-62% Produkt ^{c,f}
13	281	8 (50)	$c = 0.001 \text{ M}$, Rückfluss, 15 h ^g	37% Produkt ^{c,f}
14	281	8 (40)	$c = 0.001 \text{ M}$, 160 °C, 48 h ^b	kein isolierbares Material
15	282	8 (50)	$c = 0.001 \text{ M}$, Rückfluss, 14 h ^g	69% Dimer ^c

^a das Startmaterial wurde reisoliert; ^b im geschlossenen Reaktionsgefäß; ^c isolierte Ausbeute; ^d als Gemisch zweier Atropisomere; ^e Verteilung ergab sich aus einer Untersuchung des Rohproduktes mittels HPLC-MS; ^f verunreinigt mit Ph₃SiOH; ^g das Substrat wurde als Lösung in Toluol innerhalb von 10 h langsam zugegeben; ^h ohne Molekularsieb

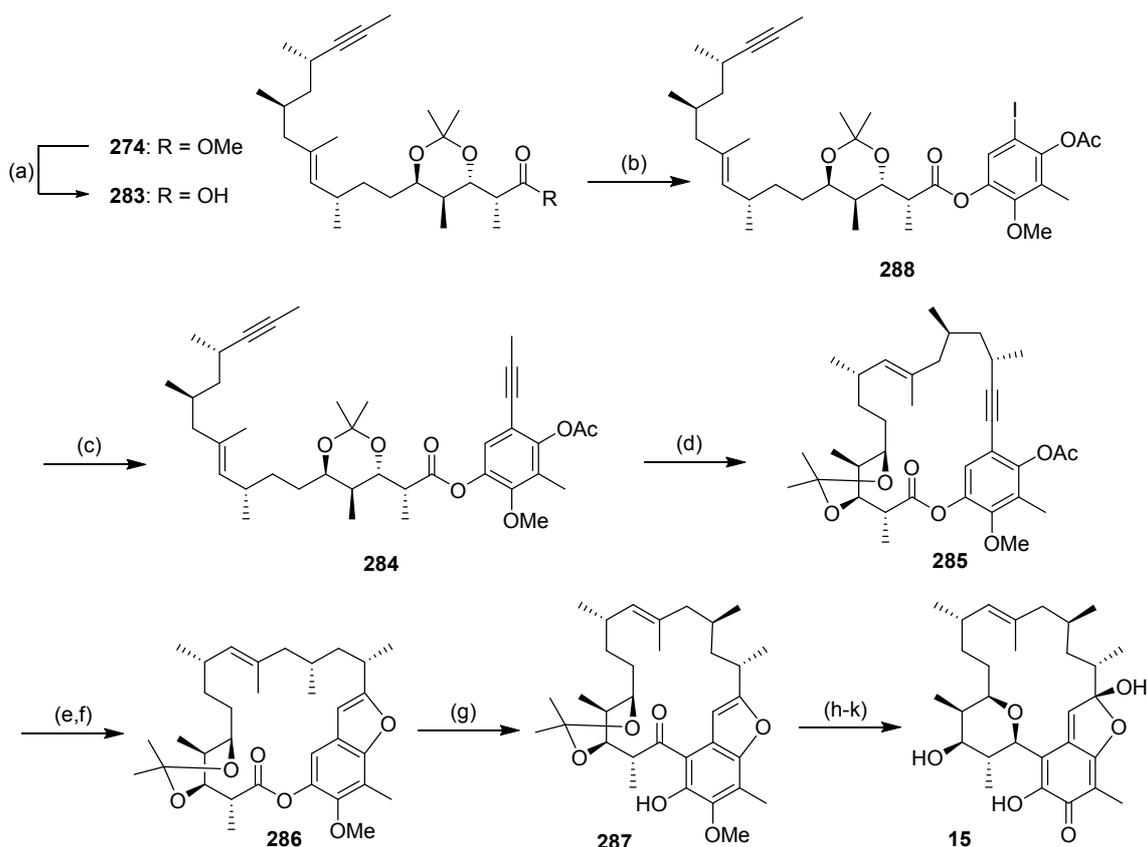
Weder die Verwendung des Nitrido-Komplexes **5**,^[267] welcher die Bildung des Methoxybenzylidins verhindert hätte, noch des Katalysators **4**^[176] lieferten nachweisbare Mengen des gewünschten Produktes (Einträge 6, 10 und 11).

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass sich keines der verwendeten Substrate (Schema 5.17) in einer präparativ relevanten Ausbeute reproduzierbar in das entsprechende zyklische Monomer überführen ließ. Ursächlich hierfür war wohl die sehr unterschiedlich ausgeprägte Reaktivität der beiden Alkine. Während das an der Polyketidkette befindliche Alkin bereitwillig unter Ausbildung des Dimers oder des Methoxybenzylidins reagierte, blieb das am Aromaten befindliche Alkin in der Regel gänzlich unreaktiv. Es wird vermutet, dass die Substituenten des Aromaten zu einer räumlichen Abschirmung des Alkins führten und somit eine Interaktion mit dem sterisch ebenfalls anspruchsvollen Katalysator verhinderten. Bereits in anderen Synthesen konnte gezeigt werden, dass sterisch abgeschirmte Alkine problematische Substrate für die silyloxybasierten Katalysatorsysteme sind (siehe auch Kapitel 4.3.2 und 4.4.3).^[268] Da im vorliegenden Fall auch der Einsatz anderer Katalysatorsysteme nicht zum gewünschten Ringschluss führte, hat sich die gewählte Synthesestrategie eines hexasubstituierten Aromaten als Substrat in der RCAM als ungeeignet für die Totalsynthese von Kendomycin (**15**) herausgestellt.

5.5 Abschluss der Totalsynthese mittels einer Photo-Fries-Strategie

Um die sterischen Probleme der RCAM zu umgehen, wurde alternativ die Strategie einer nachträglichen Photo-Fries-Umlagerung zum Aufbau des hexasubstituierten Aromaten entwickelt. Da das am Aromaten befindliche Alkin in diesem Fall nur einfach *ortho*-substituiert war, sollten die beobachteten Schwierigkeiten beim Ringschluss auf diese Weise verhindert werden. Allerdings wäre das Produkt der RCAM in diesem Fall ein *meta*-verknüpftes Cycloalkin. Aufgrund der erwarteten hohen Ringspannung dieser Verbindung wäre auch in diesem Fall der Ringschluss eine potentiell schwierige Transformation.

Zur Darstellung des Metathese-Vorläufers **284** wurde der bereits dargestellte Ester **274** (Schema 5.16) hydrolysiert und die erhaltene Säure **283** mit dem aromatischen Fragment **254** in einer Veresterung verknüpft (Schema 5.18).^[237]



Scheme 5.18: Abschluss der Totalsynthese von Kendomycin (**15**) mittels einer Photo-Fries-Strategie; (a) LiOH, THF/MeOH/H₂O (2:2:1), RT, 80%; (b) **254**, DCC, DMAP (33 mol%), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 77%; (c) Natriumpropin-1-yl, B(OMe)₃, PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol%), *t*-BuXPhos (20 mol%), THF, 70 °C, 78%; (d) **8** (5 mol%), 5 Å MS, Toluol, RT, 95%; (e) K₂CO₃, MeOH, 0 °C, 86%; (f) JohnPhosAuOTs (10 mol%), CH₂Cl₂, RT, 79%; (g) *hν* (254 nm), Cyclohexan, RT, 85%; (h) NaBH₄, MeOH, dann 0.5 N HCl (aq), RT; (i) *p*-TsOH·H₂O, Toluol, 60 °C, 89% (2 Stufen); (j) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (10:1), RT; (k) 1% HCl (aq), MeCN, RT, 25% (2 Stufen).^[237]

Durch die Einführung des am Aromaten befindlichen Alkins mittels einer Suzuki-Kupplung^[234,235] wurde die Verbindung **284** erhalten. Die anschließende RCAM lieferte das gewünschte Produkt **285** in 95% Ausbeute unter Verwendung von nur 5 mol% des Katalysators **8** bei Raumtemperatur. Der Erfolg dieser Transformation steht somit im deutlichen Gegensatz zu der auch unter wesentlich härteren Bedingungen kaum durchführbaren RCAM im Falle des vollständig funktionalisierten Aromaten (Kapitel 5.4.2).

Die Acetatentschützung und nachfolgende goldkatalysierte Heterozyklisierung ergab schließlich das Benzofuran **286**. Diese Verbindung entsprach einem von Mulzer beschriebenen Intermediat seiner Totalsynthese.^[226,227] Für den Abschluss der Synthese von Kendomycin (**15**) wurden folglich die letzten fünf Stufen der beschriebenen Syntheseroute nachvollzogen: Nach der Photo-Fries-Reaktion, Reduktion des erhaltenen Ketons **287** zum benzyliischen Alkohol

und einer säurekatalysierten Zyklisierung wurde das erforderliche THP-Strukturmotiv erhalten. Die Oxidation mit DDQ führte zur Spaltung des Methylethers und zur Bildung eines *ortho*-Chinons, wonach in einer abschließenden säurekatalysierten 1,6-Addition von Wasser schließlich das Chinonmethid-Chromophor erhalten und somit die Totalsynthese von Kendomycin (**15**) abgeschlossen wurde.^[237]

Zusammenfassend wurde Kendomycin (**15**) ausgehend von (-)-Milchsäure (**224**) in 27 Stufen entlang seiner längsten linearen Sequenz und in insgesamt 41 Stufen dargestellt. Die Ausbeute betrug dabei 0.18%. Alternativ betrug die längste lineare Sequenz ausgehend von (+)-Citronellen^[246] insgesamt 24 Stufen und war somit um eine Stufe länger als die bislang kürzeste bekannte Totalsynthese von Kendomycin (**15**).^[223] Es konnte gezeigt werden, dass die RCAM als Schlüsseltransformation dieser Synthese im Falle eines hexasubstituierten Aromaten, welcher das Alkin sterisch stark abschirmte, nicht möglich war. Im Gegensatz hierzu konnte die RCAM mit dem lediglich pentasubstituierten Aromaten **254** unter außerordentlich milden Bedingungen in einer exzellenten Ausbeute durchgeführt werden. Das zentrale Benzofuran-Motiv konnte anschließend auf elegante Art und Weise durch eine goldkatalysierte Heterozyklisierung aufgebaut werden.^[237]

6 Zusammenfassung

Während die Alkenmetathese eine der bedeutendsten Reaktionen der organischen Chemie darstellt und sich zu einem unverzichtbaren Werkzeug beim Aufbau hochkomplexer und sensibler Zielmoleküle entwickelt hat,^[13] führte die Alkinmetathese im Vergleich hierzu lange Zeit eher ein Nischendasein. Gleichwohl macht vor allem ihr Einsatz beim herausfordernden Ringschluss komplexer mittlerer und großer Ringe diese Transformation zu einem nützlichen Instrument in Naturstoffsynthesen. Dabei bildete die einer ringschließenden Alkinmetathese (RCAM) folgende Semihydrierung zum (*Z*)-Alken lange Zeit die mit Abstand bedeutendste Art der Anwendung.^[12]

Durch die in der Arbeitsgruppe Fürstner kürzlich entwickelte neueste Generation von hochaktiven Alkinmetathesekatalysatoren und ihre exzellente Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen^[18,19] sollte im Rahmen dieser Arbeit das volle Potential dieser Transformation erschlossen werden. Zu diesem Zweck wurde diese Reaktion auf bislang schwierige Substrate, wie funktionalisierte propargylische Alkohole und sterisch abgeschirmte Alkine, ausgeweitet. Durch ihre facettenreiche Folgechemie ließen sich somit vielfältige Strukturelemente darstellen, die mit anderen Mitteln nur schwer zugänglich gewesen wären. Dieser Fortschritt ermöglichte die Verwendung der RCAM zusammen mit verschiedenen postmetathetischen Transformationen als Schlüsselschritte in mehreren Naturstoffsynthesen.

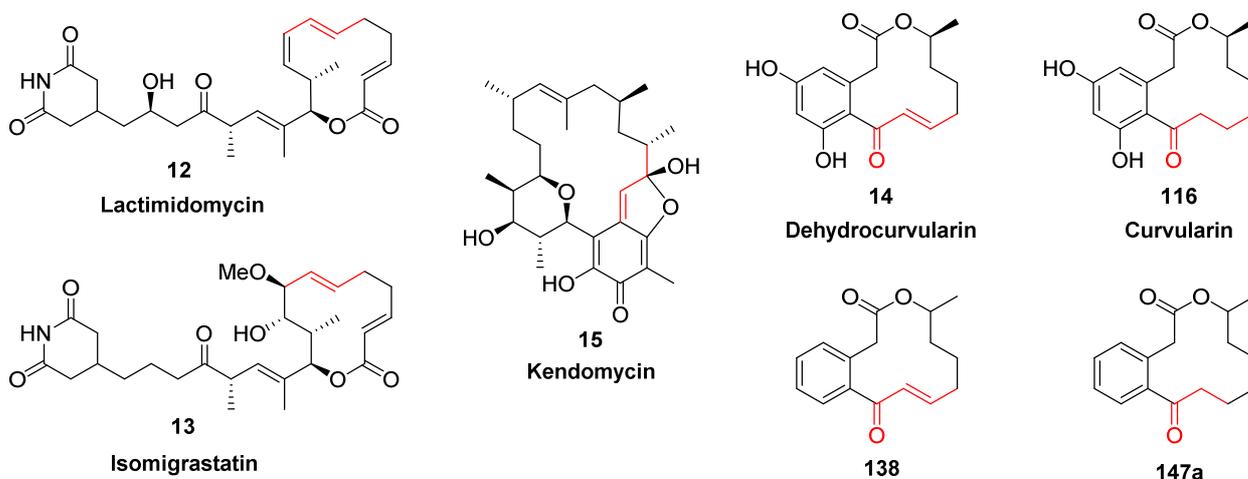
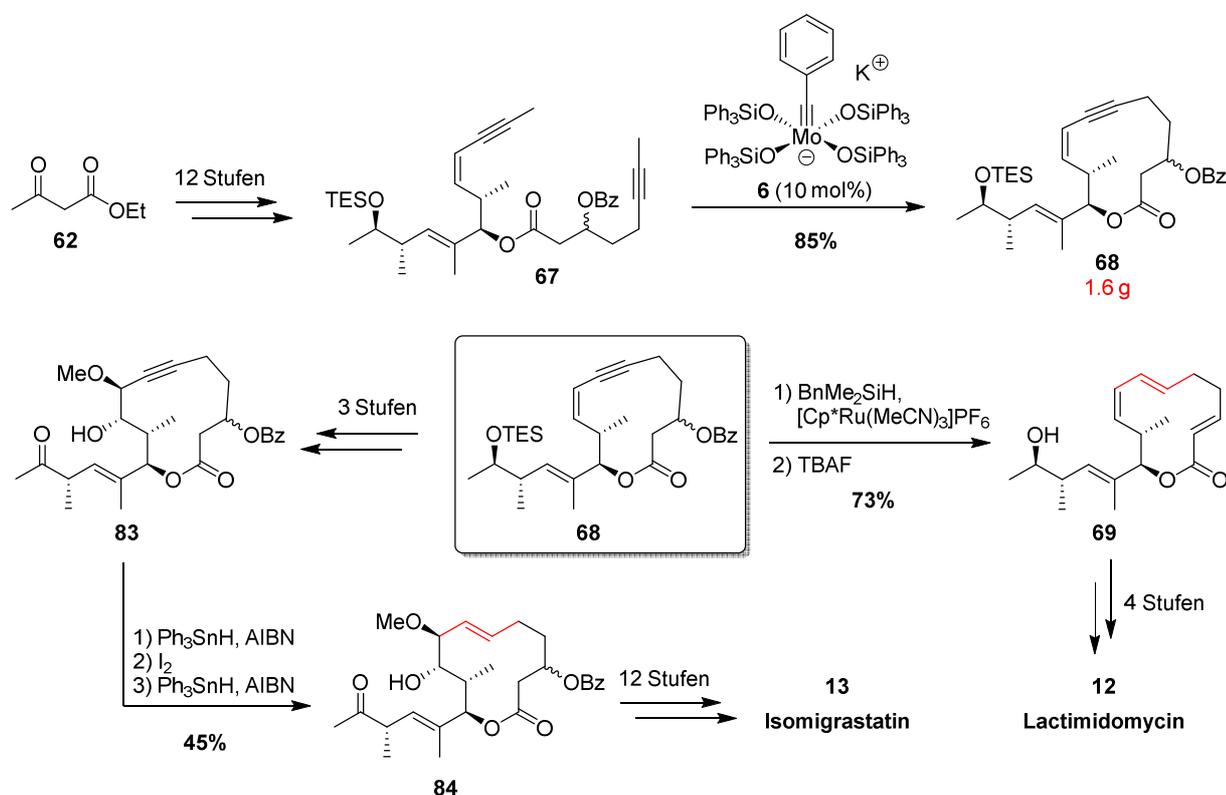


Abbildung 6.1: Die mittels einer ringschließenden Alkinmetathese (RCAM) und entsprechenden postmetathetischen Transformationen dargestellten Substanzen.

Mit Hilfe der Alkinmetathese konnten so unter anderem die (*E*)-Alkene in Lactimidomycin (**12**) und Isomigrastatin (**13**) stereoselektiv aus dem gebildeten Cycloalkin erhalten werden. Desweiteren wurden makrozyklische propargyliche Alkohole unter Anwendung verschiedener Methoden in das (*E*)-Enon von Dehydrocurvularin (**14**) und weiterer Derivate überführt. Schließlich wurde eine mit der RCAM kombinierte Edelmetall-katalysierte Hydroalkoxylierung eines an einem Aromaten befindlichen und sterisch stark abgeschirmten Alkins zum Aufbau des Chinonmethid-Motivs in Kendomycin (**15**) verwendet (Abbildung 6.1). Neben diesen strukturellen Herausforderungen bildete insbesondere die biologische Wirkung und eine potentielle medizinische Anwendung der Verbindungen die Motivation für diese Totalsynthesen. Als angeblich hochpotente Zellmigrationsinhibitoren stellten die Naturstoffe Lactimidomycin (**12**) und Isomigrastatin (**13**) vielversprechende Leitstrukturen zur Bekämpfung der Metastasenbildung in der Krebstherapie dar.^[34] Eine zuvor in der Arbeitsgruppe Fürstner entwickelte Strategie^[21] zur Synthese von **12** hatte sich aufgrund instabiler Intermediate und stark schwankender Ausbeuten in den letzten Stufen als nicht skalierbar herausgestellt. Aus diesem Grund erfolgte im Rahmen dieser Arbeit zunächst die Entwicklung einer effizienten Syntheseroute, die größere Mengen des Naturstoffs liefern sollte (Schema 6.1).



Schema 6.1: Darstellung des gemeinsamen Intermediats **68** sowie der beiden Naturstoffe Lactimidomycin (**12**) und Isomigrastatin (**13**).

Hierbei wurde das Produkt der RCAM **68** mit Hilfe des hochaktiven Katalysators **6** im Gramm-Maßstab in 13 Stufen erhalten. Aufgrund der hohen Flexibilität dieser Strategie konnte **68** als ein gemeinsames Intermediat in der Synthese beider Naturstoffe **12** und **13** verwendet werden. In einer Sequenz aus einer *trans*-selektiven Hydrosilylierung^[56] und Protodesilylierung wurde das Cycloalkin **68** in das gewünschte (*E*)-Alken überführt. Die basischen Bedingungen führten ferner zur Eliminierung des Benzoats und so zum Erhalt des sensiblen Enoat-Motivs. Der gleichzeitige selektive Aufbau zweier (*E*)-Alkene in diesem hoch gespannten 12-gliedrigen Makrolacton **69** ist ein bemerkenswerter Aspekt dieser Synthese. Die Anknüpfung des Glutarimid-Fragments erfolgte schließlich unter Anwendung einer chiralen Lewisäure in einer Mukaiyama-Aldolreaktion.^[60] Auf diese Weise konnten über 140 mg von Lactimidomycin (**12**) erhalten werden.

Weil diese Strategie zum Aufbau des (*E*)-Alkens im Fall von Isomigrastatin (**13**) nicht erfolgreich war, wurde hier eine radikalische *trans*-selektive Hydrostannylierung angewandt.^[74] Die anschließende Iodierung und Protodeiodierung ergab dann das gewünschte (*E*)-Alken **84** und in zwölf weiteren Stufen auch diesen gewünschten Naturstoff.

Da die verwendete Synthesesequenz zahlreiche strukturelle Variationen erlaubte, konnte

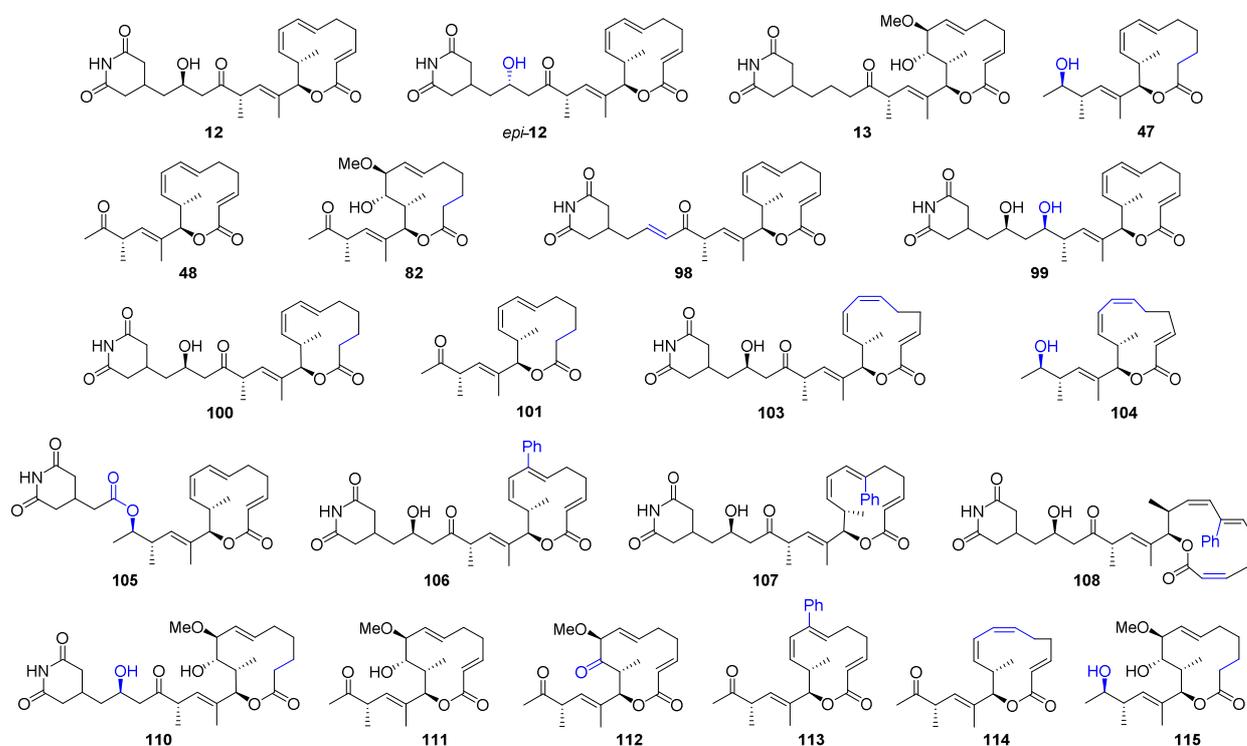
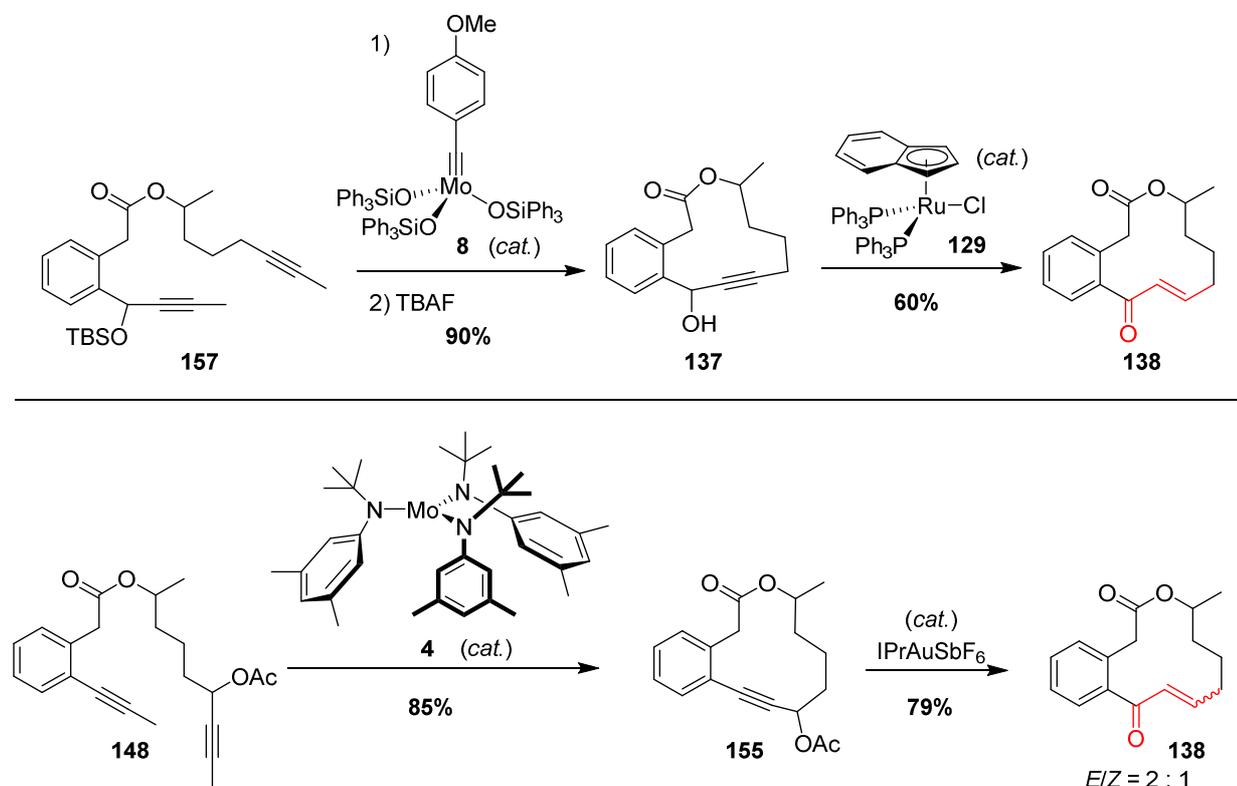


Abbildung 6.2: Darstellung der erhaltenen nicht natürlichen Derivate als Produkte einer „umgelenkten Totalsynthese“.

auch eine Vielzahl von Derivaten erhalten werden. Dem Konzept einer „umgelenkten Total-synthese“^[10] folgend wurden so neben den beiden Naturstoffen **12** und **13** weitere 20 nicht natürliche Analoga dargestellt (Abbildung 6.2).

Bei den anschließenden biologischen Untersuchungen stellte sich heraus, dass die beobachteten physiologischen Eigenschaften der Verbindungen im eklatanten Widerspruch zu den in der Literatur berichteten Ergebnissen stehen. Durch umfangreiche *in vitro* Studien im onkologischen Labor der Firma Pfizer Inc. mit verschiedenen Substanzchargen kontrollierter Reinheit wurde gezeigt, dass die dargestellten Verbindungen keinesfalls Eigenschaften als Zellmigrationsinhibitoren aufweisen, sondern vielmehr zytotoxisch gegenüber mehreren murinen und menschlichen Krebszelllinien sind. Es bleibt zu klären, ob sich hieraus eine medizinisch-therapeutische Anwendung ergeben kann.

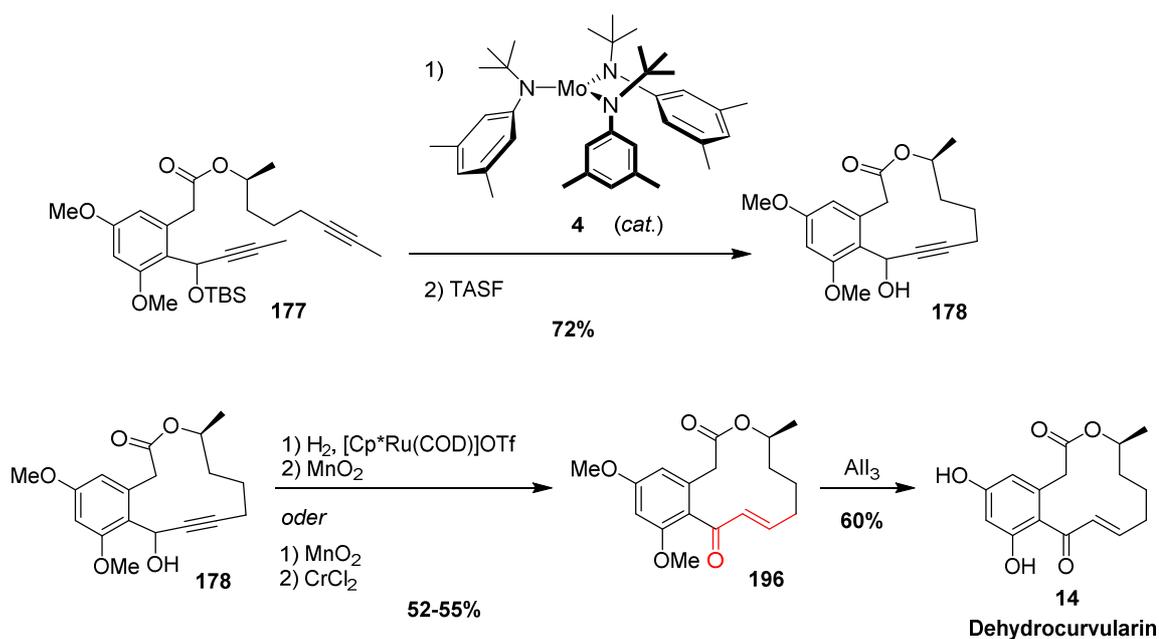
Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden propargylische Alkohole und ihre Derivate als eine neue Substratklasse der Alkinmetathese eingeführt. Diese Verbindungen waren bislang aufgrund ihres erhöhten sterischen Anspruchs und der geringeren Reaktivität problematische Substrate. Aus synthetischer Sicht sind sie hingegen sehr reizvoll, da sich die Produkte vielfältig verwenden lassen. So können diese unter anderem in zueinander regioisomere zyklische Enone über-



Scheme 6.2: RCAM von Modells substraten und die anschließenden Enon-Synthesen.

führt werden. In diesem Zusammenhang sollte die entwickelte Methodik für die Synthese des Naturstoffs Dehydrocurvularin (**14**) verwendet werden.

Während sich in einer Modellstudie der TBS-geschützte propargyliche Alkohol **157** problemlos zum Cycloalkin **137** umsetzen ließ, stellte sich die RCAM des propargylichen Acetats **148** als schwieriger heraus. Erst unter Verwendung des Katalysators **4** konnte das gewünschte Produkt **155** bei einer hohen Reaktionstemperatur erhalten werden (Schema 6.2). In der anschließenden Darstellung des zyklischen Enons **138** zeigte sich, dass eine Meyer-Schuster-artige Umlagerung^[144] stets thermodynamisch kontrolliert ein (*E/Z*)-Produktgemisch lieferte (Schema 6.2, unten). Die alternativ untersuchte Redox-Isomerisierung^[152,153] des propargylichen Alkohols **137** ergab zwar selektiv das (*E*)-Enon **138** (Schema 6.2, oben), allerdings war eine hohe Katalysatorbeladung notwendig. Dennoch wurde für die Synthese des Naturstoffs **14** diese Strategie favorisiert.



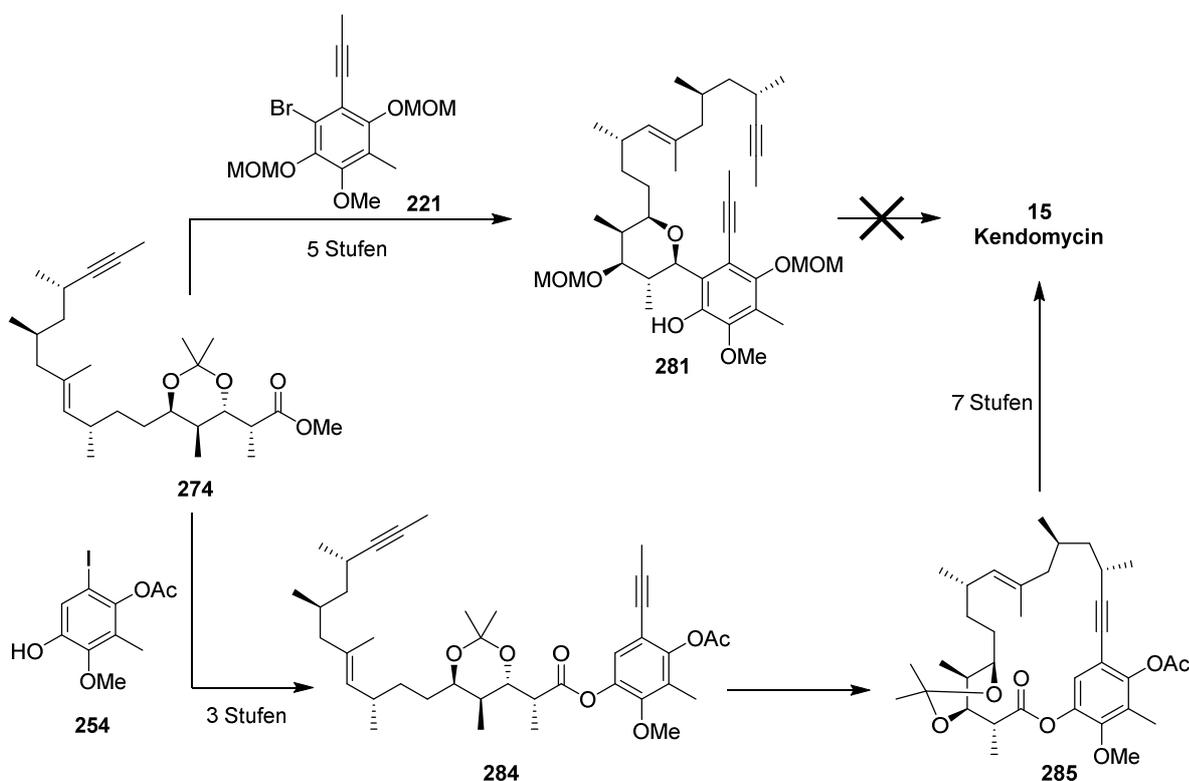
Schema 6.3: Die Totalsynthese von Dehydrocurvularin (**14**).

Hierzu wurde das offenkettige Diin **177** in vier Stufen dargestellt. Die anschließende RCAM war wiederum ausschließlich unter Verwendung des Katalysators **4** und einer hohen Katalysatorbeladung möglich (Schema 6.3).

Da die geplante Redox-Isomerisierung aufgrund des Elektronenreichtums des Aromaten und der daraus folgenden Bildung des benzylichen Kations in nur schlechten Ausbeuten möglich war, wurden zwei alternative Zugänge zum gewünschten (*E*)-Enon **196** entwickelt. Die Synthe-

se erfolgte entweder nach einer benzylichen Oxidation mittels einer Cr(II)-Reduktion des Alkins oder mittels einer kürzlich entwickelten *trans*-selektiven rutheniumkatalysierten Hydrierung^[208] und anschließender benzylicher Oxidation. Nach erfolgter Entschützung wurde Dehydrocurvularin (**14**) schließlich in nur neun Stufen erhalten.

Im dritten Teil der Arbeit wurde die RCAM zum Aufbau des makrozyklischen Naturstoffs Kendomycin (**15**) verwendet. Obwohl mehrere Synthesen dieser sowohl strukturell als auch hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung interessanten Verbindung bereits bekannt waren, bereitete der entscheidende Ringschluss dabei stets große Schwierigkeiten.^[221,222] Mithilfe der Strategie einer selektiven Entschützung konnten die hexa- und pentasubstituierten Fragmente **221** und **254** erhalten werden (Schema 6.4). Beide eigneten sich zur Anknüpfung an das vollständige Polyketid-Fragment **274**. Während im Falle des hexasubstituierten Aromaten **281** die RCAM aufgrund der deutlich bevorzugten Dimerbildung nicht durchführbar war, gelang diese im Falle des nur pentasubstituierten Aromaten **284** problemlos unter auffallend milden Bedingungen. In der folgenden Edelmetall-katalysierten Heterozyklisierung wurde das gewünschte Benzofuran-Motiv aufgebaut und erst im Anschluss das korrekte aromatische Sub-



Schema 6.4: Die Totalsynthese von Kendomycin (**15**).

stitutionsmuster durch eine Photo-Fries-Reaktion erhalten.^[237] Nach Überführung in ein Chinonmethid wurde der Naturstoff **15** so in 24 Stufen synthetisiert.

Zusammenfassend konnten durch postmetathetische Transformationen verschiedene zentrale Strukturelemente in biologisch relevanten Naturstoffen dargestellt werden. Entscheidend hierfür war unter anderem die Anwendung der Alkinmetathese auf funktionalisierte Substrate, welche bislang nicht umgesetzt werden konnten. In einem strukturell komplexen Umfeld konnten auf diese Weise bislang schwer zugängliche funktionelle Gruppen selektiv eingeführt werden. Als weiterhin problematische Substrate in der Alkinmetathese wurden solche mit sterisch schwer zugänglichen Alkinen identifiziert. Eine weitere Optimierung des Katalysatorsystems ist daher wünschenswert und Gegenstand aktueller Forschung.

Trotz dieser zahlreichen Möglichkeiten einer weiteren Funktionalisierung von zyklischen Alkinen werden viele Strukturelemente retrosynthetisch bislang nicht mit Alkinen und einer Alkinmetathese in Verbindungen gebracht. Diese Arbeit sollte dazu beitragen, dass diese Transformation in größerem Umfang bereits bei synthetischen Überlegungen Berücksichtigung findet.

Die hier beschriebenen Ergebnisse sind in Teilen bereits veröffentlicht worden.^[269,270]

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Hinweise

7.1.1 Arbeitstechniken

Alle feuchtigkeits- und oxidationsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argonatmosphäre und Einsatz von Schlenk-Techniken durchgeführt.

Reagenzien und Lösungsmittel

Kommerziell erhältliche Reagenzien wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die verwendeten Lösungsmittel und organischen Basen wurden nach Trocknung mit den angegebenen Reagenzien destilliert sowie unter einer Argonatmosphäre gelagert und gehandhabt: Tetrahydrofuran, Diethylether (Mg-Anthracen), Dichlormethan, Aceton, Diisopropylamin, Diisopropylethylamin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Propionitril, Hexamethylphosphorsäuretriamid (CaH_2), Pentan, Hexan, Toluol (Na/K), Methanol, Ethanol (Mg). *N,N*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Pyridin, Acetonitril und Triethylamin wurden über Molekularsieb getrocknet.

Zum Entgasen der Lösungsmittel wurden diese bis unterhalb ihres Schmelzpunktes abgekühlt, Hochvakuum angelegt, die Verbindung zum Hochvakuum getrennt und das Lösungsmittel im geschlossenen Gefäß aufgetaut. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt.

Die für die Extraktion und Säulenchromatographie verwendeten Lösungsmittel hatten technische Qualität und wurden vor Gebrauch im Drucktechnikum des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung destilliert (Hexan, Pentan, Ethylacetat, Diethylether, *tert*-Butylmethylether). Dichlormethan (>99%) wurde kommerziell erhalten und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die verwendeten Molekularsiebe wurden vor der Verwendung bei 250 °C im Hochvakuum (10^{-3} mbar) getrocknet und unter Argon gelagert und gehandhabt.

Die gesättigten wässrigen Lösungen von Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Ammoniumchlorid, Natriumkaliumtartrat und Natriumthiosulfat waren über Bodensatz gesättigt.

Chromatographie

Für die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wurden Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel (40 x 60 mm, Polygram® SIL G/UV₂₅₄) verwendet. Die Detektion erfolgte zum einen unter UV-Licht (245 nm oder 366 nm) und zum anderen durch Eintauchen in eine wässrige schwefelsaure Lösung aus Cer(IV)-ammoniumnitrat/Ammoniummolybdat, eine wässrige basische Kaliumpermanganat-Lösung oder eine ethanolische schwefelsaure Lösung aus *para*-Anisaldehyd mit jeweils anschließendem Erhitzen.

Die präparative Säulenchromatographie wurde bei leicht erhöhtem Druck an Kieselgel der Firma Merck (Typ 9385, 230-400 mesh, 40 – 63 µm Korngröße) als stationäre Phase durchgeführt. Bei anspruchsvollen Trennproblemen wurde stattdessen Kieselgel der Korngröße 15 – 40 µm verwendet. Als mobile Phase dienten die jeweils angegebenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische.

Eine Trennung mittels semipräparativer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde an einem Spot Prep Chromatographen der Firma Armen Instrument durchgeführt. Als stationäre Phase diente dabei eine 250 x 40 mm Nucleodur C18 HTec 10 µm Chromatographiesäule.

7.1.2 Analytische Messmethoden

NMR-Spektroskopie

Die Messung und Auswertung der NMR-Spektren erfolgte teilweise in Zusammenarbeit mit der Service-Abteilung „Magnetische Resonanzspektroskopie“ unter der Leitung von Dr. Christoph Farès.

NMR-Spektren wurden an den folgenden NMR-Geräten der Firma Bruker im jeweils angegebenen Lösungsmittel aufgenommen: DPX 300 und AMX 300 (¹H: 300.1 MHz, ¹³C: 75.5 MHz), AV 400 (¹H: 400.1 MHz, ¹³C: 100.6 MHz), AV 500 (¹H: 499.9 MHz, ¹³C: 125.7 MHz), AV 600 (¹H: 600.2 MHz, ¹³C: 150.9 MHz). Die Messungen am AV 600 erfolgten bei einer Temperatur von 290.5 K; alle übrigen Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan und die Kopplungskonstanten (J) in Hertz (Hz) angegeben. Als Referenz diente das Signal des Restprotonengehalts des eingesetzten deuterierten Lösungsmittels.^[271] Die Signalmultiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplet, q: Quartett, qi: Quintett, sext: Sextett, sept: Septett, m: Multiplett. Der Zusatz br kennzeichnet ein breites Signal. Für Multipletts ist der gesamte Signalbe-

reich und für alle anderen Signale der Signalschwerpunkt angegeben. Die Werte aus dem ^1H -NMR-Spektrum wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet, jene aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum auf eine Nachkommastelle. Die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte Protonen-Breitband-entkoppelt. Falls die Auflösung im ^{13}C -NMR-Spektrum eine Unterscheidung der Signale von zwei spektroskopisch grundsätzlich unterscheidbaren Kohlenstoffatomen nicht ermöglichte, wurde die Zahl der in diesem Signal tatsächlich zusammenfallenden Signale angegeben.

Die Auswertung wurde durch 2D-NMR-spektroskopische Verfahren (COSY, NOESY, HMBC, HSQC) sowie DEPT-Spektren unterstützt. Die Zuweisung der Signale bezieht sich, wo angegeben, auf die Nummerierung in der entsprechenden Molekülabbildung, welche sinngemäß vorgenommen wurde und nicht zwingend der IUPAC-Empfehlung entspricht.

Infrarotspektroskopie

IR-Spektren wurden mittels abgeschwächter Totalreflexion auf einem Spectrum One Spektrometer der Firma Perkin-Elmer bei Raumtemperatur gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist als Wellenzahl (cm^{-1}) angegeben.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme und Auswertung der Massenspektren erfolgte durch die Service-Abteilung „Massenspektrometrie“ unter der Leitung von Priv. Doz. Dr. Wolfgang Schrader. Die Messungen erfolgten an den Spektrometern Finnigan MAT 8200 (EI), Finnigan MAT 8400 (EI), Thermo Scientific ISQ (CI) und Bruker ESQ 3000 (ESI). Die Aufnahme von hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) wurde an den Spektrometern Finnigan MAT 95 (EI) und Bruker 7T APEX III (ESI) vorgenommen. Alle Angaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung (m/z). Die Intensitäten sind relativ zum Basispeak in Prozent angegeben.

Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem Perkin Elmer 343 plus Polarimeter bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589 \text{ nm}$ und einer Temperatur von $20 \text{ }^\circ\text{C}$ in einer 10 cm Küvette gemessen. Sie sind als spezifische Drehwerte bei der angegebenen Konzentration c (in $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) und dem verwendeten Lösungsmittel angegeben.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden als Schmelzintervall angegeben. Die Messung erfolgte in einer offenen Kapillare mit einer Schmelzpunktapparatur der Firma Büchi (Typ B-540) und sind korrigiert.

Analytische Gaschromatographie

Gaschromatogramme wurden an einem Chromatographen der Firma Hewlett-Packard (Typ HP 6890) mit der Detektoreinheit HP 5973 (GC/MS) aufgenommen.

Die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen erfolgte durch die Service-Abteilung „Chromatographie“ unter der Leitung von Dr. Philipp Schulze an dem Chromatographen AT 5973N der Firma Agilent Technologies unter Verwendung der angegebenen Säulen und Bedingungen.

Analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die Aufnahme und Auswertung der Chromatogramme erfolgte teilweise in Zusammenarbeit mit Frau Roswita Leichtweis. Für die Messungen wurden die Chromatographen des Typs LCMS-2010 und LCMS-2020 der Firma Shimadzu verwendet. Die Detektion erfolgte mittels eines Diodenarray-Detektors und massenspektrometrisch (ESI).

Kristallstrukturanalyse

Die Kristallstrukturen wurden in der Service-Abteilung „Chemische Kristallographie“ unter der Leitung von Prof. Christian W. Lehmann angefertigt. Die Messungen erfolgten an einem Bruker-AXS X8 Proteum Diffraktometer.

Biologische Untersuchungen

Die biologischen Untersuchungen wurden von Frau My-Hanh Lam und Dr. Frank Loganzo von der Firma Pfizer Inc. (Pearl River, NY, USA) angefertigt. Hierzu wurden die folgenden Krebszelllinien und Nährmedien verwendet: MDA-MB-231 (MEM, 10% FBS, nicht essenzielle Aminosäuren, Natriumpyruvat), 4T1 (RPMI 1640, 10% FBS, nicht essenzielle Aminosäuren), JIMT-1 und LoVo (DMEM/ F-12 (1:1), 10% FBS).

Zur Bestimmung der Zytotoxizität mit einem „MTS Tetrazolium assay“ wurden die Zellen in 100 μ L des Nährmediums über Nacht bei 37 °C und 5% CO₂ in einer feuchten Inkubations-

kammeratmosphäre belassen. Anschließend wurden sie mit 50 µL einer Stammlösung der entsprechenden Substanz bei verschiedenen Konzentrationen versetzt, für einen oder vier Tage inkubiert, bevor 30 µL einer wässrigen Lösung von Celltiter 96 zugegeben wurden. Nach einer weiteren Inkubation für 1.5 h bei 37 °C wurde die Absorption bei 490 nm bestimmt.

Für die Bestimmung der Zellmotilität mittels eines SWH-Assays erfolgte das Zellwachstum für einen Tag bei 37 °C und 5% CO₂ in einer feuchten Inkubationskammeratmosphäre. Mit einer sterilen Pipette wurde ein gerader, etwa 1 mm breiter, zellfreier Bereich in der konfluenten Monoschicht der Zellen geschaffen. Die Zellschicht wurde gespült, eine Stammlösung der entsprechenden Substanz zugegeben und die Zellen für einen Tag bei 37 °C inkubiert.

Bei Verwendung eines „Platypus cell migration assay“ erfolgte das Zellwachstum auf einer mit Collagen beschichteten Platypusplatte mit einem kreisrunden Aufsatz in der Mitte des Nährmediums für einen Tag bei 37 °C und 5% CO₂ in einer feuchten Inkubationskammeratmosphäre. Der Aufsatz wurde entfernt, die Zellen mit 100 µL steriler PBS gewaschen und frisches Nährmedium (100 µL) wurde zusammen mit einer Stammlösung der entsprechenden Substanz zugegeben. Nach einer Inkubation für 24 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit dem Fluoreszenzmarker Calcein AM (0.5 µg/mL in PBS) angefärbt. Nach einer weiteren Inkubation für 30-60 min bei 37 °C erfolgte die Detektion bei 485 und 528 nm.

Für die Bestimmung der Zellmotilität mittels eines „Transwell migration assay“ wurde die entsprechende Substanz als Lösung in DMSO zu den einzelnen Zellen gegeben und diese ohne Nährmedium für 1 h bei RT inkubiert. Die Zellen wurden in BD-Falcon-Inserts gegeben und diese in ein Nährmedium mit der gleichen Substanzkonzentration gegeben. Die Inkubation erfolgte für 24 h bei 37 °C und 5% CO₂ in einer feuchten Inkubationskammeratmosphäre, bevor die Inserts aus dem Medium entnommen und mit PBS gespült wurden. Die Inserts wurden in eine Calcein AM-Lösung (1.7 µg/mL in einer Zellaufschluss-Lösung) gegeben und nach einer weiteren Inkubation für 30 min bei 37 °C erfolgte die Detektion bei 485 und 528 nm.

7.1.2 Arbeitsgruppenintern hergestellte Substrate und Reagenzien

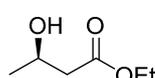
Die folgenden Substanzen wurden innerhalb der Arbeitsgruppe von den jeweils angegebenen Personen hergestellt: die Alkinmetathesekatalysatoren **6**^[19] und **7**^[18] (Dr. Johannes Heppekausen), **8**^[18] (Dr. Johannes Heppekausen, Dr. Rudy Lhermet, Herr Sebastian Schaubach), **5**^[267] (Dr. Robert Stade) und **4**^[176] (Herr Günter Seidel), der Alkohol **145**^[272] (Herr Günter Seidel)

sowie die Katalysatoren **54**^[63] (Dr. Daniel Gallenkamp), ItBuAuCl ^[273] (Dr. Blanca Ines Tejedor) und **176**^[208] (Dr. Basker Sundararaju).

Die Verbindungen **39**, **42** und **50** wurden von Dr. Kévin Micoine^[57] und das Vinyljodid **212** von Frau Laura Hoffmeister^[237] dargestellt.

7.2 Totalsynthesen von Zellmigrationsinhibitoren der Migrastatin-Familie

Hydroxyester 36:^[66,67]

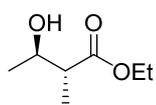


Zu einer Lösung von $[\text{Ru}-(R\text{-BINAP})]\text{Cl}_2$ (124 mg, 0.16 mmol) in frisch destilliertem EtOH (50 mL) wurde im Autoklaven frisch destillierter Acetessigester (**62**) (10.3 g, 79.1 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 58 h bei RT unter einer Atmosphäre von Wasserstoffgas (100 bar) gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 → 4:1) gereinigt und der Hydroxyester **36** als gelbes Öl (10.3 g, 99%) erhalten.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC an chiraler stationärer Phase als $ee = 98.8\%$ bestimmt (250 mm Chiralpak IB, *n*-Heptan/2-Propanol = 95:5, 1 mL/min, 298 K, 4.4 MPa, DAD, 220 nm).

$[\alpha]_D^{20} = -41.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); [Lit.:^[274] $[\alpha]_D^{20} = -43.6^\circ$ ($c = 1.34$, CHCl_3)]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.23\text{-}4.12$ (m, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.01 (br s, 1H), 2.48 (dd, $J = 16.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 16.4, 8.6$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22 ppm (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1, 64.4, 60.8, 42.9, 22.5, 14.3$ ppm; MS (EI): m/z (%): 133 (2), 131 (1), 118 (3), 117 (50), 115 (1), 114 (4), 103 (6), 99 (3), 90 (1), 89 (21), 88 (60), 87 (64), 86 (3), 85 (15), 75 (10), 73 (4), 72 (2), 71 (54), 70 (28), 69 (7), 68 (1), 61 (25), 60 (58), 58 (6), 57 (2), 55 (3), 47 (6), 46 (3), 45 (93), 44 (6), 43 (100), 42 (36), 41 (8), 40 (1), 39 (5), 31 (5), 29 (18), 27 (6); HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$ [M^+]: 132.0787; gefunden: 132.0785.

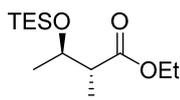
Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[67,274]

α -Methylester 289:^[21,51]

Eine Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 118 mL, 188 mmol) in Hexan wurde bei -78 °C zu einer Lösung von Diisopropylamin (25.2 mL, 179 mmol) in THF (160 mL) getropft und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung des Hydroxyesters **36** (11.3 g, 85.2 mmol) in THF/HMPA (7:3, 80 mL) langsam zugegeben und die Lösung für 30 min bei RT gerührt. Es wurde wieder auf -78 °C gekühlt, MeI (6.7 mL, 107 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei 0 °C gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit einer wässrigen HCl-Lösung (2 N) neutralisiert und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 4:1 → 2:1) gereinigt und der α -Methylester **289** als gelbes Öl (10.0 g, 85%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -29.5^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl₃); [Lit.:^[275] $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ ($c = 1.59$, CHCl₃)]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.13$ (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.84 (qd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.81 (br s, 1H), 2.40 (qd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.13 ppm (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.8, 69.2, 60.4, 46.8, 20.5, 14.0, 13.8$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3446, 2978, 2938, 1715, 1458, 1375, 1259, 1182, 1109, 1074, 1045, 1028, 1001, 966, 924, 894, 862, 756$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 131 (10), 116 (2), 102 (100), 101 (41), 85 (22), 74 (91), 56 (28), 45 (24), 43 (15), 29 (18); HRMS (CI): m/z ber. für C₇H₁₅O₃ [$M+H^+$]: 147.1021; gefunden: 147.1020.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[275,21]

TES-Ether 37:^[21,276]

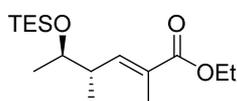
Pyridin (44.0 mL, 545 mmol) und TESCl (43.3 mL, 273 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **289** (16.0 g, 109 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) getropft und die Reaktionsmischung für 2.5 h bei RT gerührt. Dann wurden eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung sowie H₂O zugegeben und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung sowie einer wässrigen CuSO₄-Lösung (1 M) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lö-

sungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/Et₂O 1:0 → 10:1) gereinigt und der TES-Ether **37** als farbloses Öl (28.4 g, quant.) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -35.2^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl₃); [Lit.:^[276] $[\alpha]_D^{24} = -38.1^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl₃)]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.11$ (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 (dq, $J = 7.4, 6.2$ Hz, 1H), 2.48 (qd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.58 ppm (q, $J = 7.7$ Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.1, 69.9, 60.1, 46.2, 20.5, 14.2, 12.5, 6.8, 4.9$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955, 2912, 2877, 1736, 1459, 1415, 1375, 1348, 1318, 1240, 1182, 1163, 1110, 1066, 1035, 1005, 982, 950, 914, 862, 840, 775, 724, 672$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 231 (79), 217 (7), 203 (21), 189 (3), 175 (12), 159 (21), 147 (55), 131 (67), 115 (43), 103 (100), 87 (22), 75 (36), 59 (13), 47 (8), 29 (7); HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₃H₂₈O₃SiNa $[M+Na^+]$: 283.1700; gefunden: 283.1697.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[276,21]

Ester **290**:^[21]



Eine Lösung von DIBAL (1.0 M, 46.1 mL, 46.1 mmol) in CH₂Cl₂ wurde bei -80 °C zu einer Lösung des Esters **37** (8.56 g, 32.9 mmol) in CH₂Cl₂ (70 mL) getropft und die Lösung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde Ethylacetat (10 mL) zugegeben, die Reaktionsmischung zu einer gesättigten wässrigen NaK-Tartrat-Lösung gegeben und diese bei RT für 2 h kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der als Rückstand erhaltene Aldehyd wurde in THF (200 mL) gelöst. Es wurde 2-(Triphenylphosphoranyliden)-ethylpropionat (20.6 g, 56.8 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 → 50:1) gereinigt und der Ester **290** als farbloses Öl (8.46 g, 86% über 2 Stufen) erhalten.

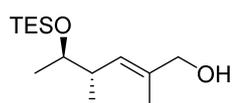
Das Diastereomerenverhältnis wurde im ¹H-NMR-Spektrum als $dr = 96:4$ bestimmt.

$[\alpha]_D^{20} = -15.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.66$ (dq, $J = 13.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.17 (qd, $J = 9.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.14 (qd, $J = 9.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.70 (dq, $J = 8.1, 7.9$ Hz, 1H), 2.47

(dq, $J = 13.5, 9.1, 6.9$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 9.6$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 0.96-0.86 (m, 12H), 0.53 ppm (q, $J = 10.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.3, 144.8, 127.5, 71.4, 60.3, 41.0, 21.2, 15.7, 14.2, 12.6, 6.8, 5.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2957, 2912, 2877, 1710, 1650, 1458, 1414, 1367, 1295, 1236, 1171, 1141, 1120, 1088, 1063, 1034, 1004, 956, 838, 775, 740, 700, 672$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 271 (31), 256 (29), 242 (2), 225 (8), 199 (7), 175 (67), 159 (100), 147 (7), 131 (75), 115 (68), 103 (18), 87 (31), 75 (16), 59 (12), 47 (5), 29 (6); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 323.2013; gefunden: 323.2010.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[21]

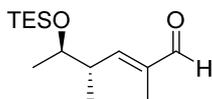
Alkohol 291:^[21]



Eine Lösung von DIBAL (1.0 M, 91.8 mL, 91.8 mmol) in CH_2Cl_2 wurde bei -78 °C zu einer Lösung des Esters **290** (12.0 g, 39.9 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) getropft und die Lösung für 1 h bei dieser Temperatur sowie für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt, eine gesättigte wässrige NaK-Tartrat-Lösung zugegeben und diese bei RT für 14 h kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Alkohol **291** wurde als farbloses Öl (10.3 g, quant.) erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet.

$[\alpha]_D^{20} = -6.6^\circ$ ($c = 1.1, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.30$ (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 3.70 (qd, $J = 6.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.42 (dq, $J = 9.4, 6.9, 4.3$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.23 (br s, 1H), 1.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H), 1.01-0.90 (m, 3H), 0.58 ppm (q, $J = 7.7$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.6, 129.0, 71.6, 69.1, 39.5, 20.6, 16.1, 13.9, 6.9, 5.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3336, 2959, 2913, 2876, 1456, 1415, 1376, 1237, 1094, 1067, 1007, 958, 872, 743, 673$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 159 (100), 147 (29), 131 (42), 115 (76), 103 (33), 87 (29), 82 (16), 75 (20), 59 (10), 43 (8), 29 (3); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 281.1907; gefunden: 281.1907.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[21]

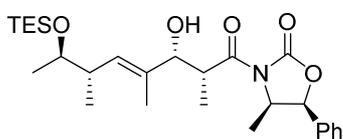
Aldehyd 38:^[21]

4 Å Molekularsieb (14 g, Perlen) und Pyridiniumchlorochromat (9.7 g, 45 mmol) wurden zu einer Lösung des Alkohols **291** (9.7 g, 38 mmol) in CH₂Cl₂ (230 mL) gegeben und die Suspension für 1.5 h bei RT gerührt. Es

wurde Isopropanol (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung durch ein Kieselgel-Polster filtriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 → 20:1) gereinigt und der Aldehyd **38** als gelbliches Öl (8.2 g, 85%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +9.5^\circ$ ($c = 1.15$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.41$ (s, 1H), 6.46 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.81 (qd, $J = 5.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.42 (dq, $J = 10.0, 6.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.58 ppm (q, $J = 8.2$ Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 195.6, 157.1, 139.1, 71.3, 41.2, 21.8, 16.2, 9.4, 6.9, 5.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2957, 2911, 2877, 1689, 1641, 1457, 1414, 1375, 1330, 1294, 1238, 1215, 1164, 1130, 1105, 1062, 1005, 957, 925, 881, 830, 723, 672$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 227 (27), 212 (21), 183 (51), 171 (14), 159 (82), 155 (30), 131 (41), 115 (100), 103 (19), 87 (51), 75 (26), 59 (19), 47 (9), 29 (3); HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₄H₂₈O₂SiNa [$M+Na^+$]: 279.1751; gefunden: 279.1752.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[21]

Oxazolidinon 40:^[21]

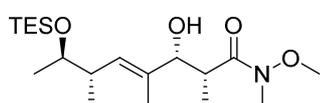
Eine Lösung von Bu₂BOTf (1.0 M, 29 mL, 29 mmol) in CH₂Cl₂ sowie NEt₃ (4.4 mL, 32 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Oxazolidinons **39**^[53] (6.2 g, 27 mmol) in CH₂Cl₂ (80 mL) gegeben.

Dann wurde bei -78 °C eine Lösung des Aldehyds **38** (6.8 g, 27 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) zuge-
tropft und die Reaktionsmischung für 1.5 h bei dieser Temperatur sowie für 2 h bei RT ge-
rührt, bevor Methanol und ein wässriger pH7-Phosphatpuffer zugegeben wurden. Die wässri-
ge Phase wurde mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄
getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mit-
tels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 → 3:1) gereinigt und das
Oxazolidinon **40** als gelbes Öl (10.4 g, 79%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +22.2^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46\text{--}7.34$ (m, 3H), 7.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.77 (qd, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.00 (qd, $J = 7.0, 3.8$ Hz, 1H), 3.73 (qd, $J = 5.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.48 (dq, $J = 9.6, 6.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.59 ppm (q, $J = 7.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.6, 152.6, 133.3, 133.2, 129.2, 128.8, 128.7, 125.6, 78.9, 75.3, 71.3, 55.0, 40.6, 39.5, 20.4, 15.8, 14.3, 13.7, 10.2, 6.9, 5.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3528, 2957, 2911, 2876, 1779, 1701, 1455, 1412, 1362, 1341, 1302, 1235, 1193, 1148, 1120, 1090, 1066, 1002, 956, 891, 867, 817, 766, 740, 699$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 347 (41), 318 (14), 313 (42), 274 (4), 227 (10), 212 (5), 183 (11), 159 (100), 136 (28), 131 (54), 115 (74), 87 (29), 75 (12), 57 (13); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 512.2803; gefunden: 512.2801.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[21]

Weinreb-Amid 292:^[21]



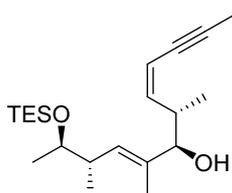
Eine Lösung von AlMe_3 (2.0 M, 45 mL, 90 mmol) in Heptan wurde bei 0°C zu einer Lösung von $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$ (8.8 g, 90 mmol) in THF (70 mL) getropft und für 30 min bei dieser Temperatur sowie für 2 h bei RT gerührt. Dann wurde bei -10°C eine Lösung des Amids **40** (11.0 g, 22.5 mmol) in THF (60 mL) zugetropft und die Lösung für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C zu einer Mischung von MTBE und einer gesättigten wässrigen NaK-Tartrat-Lösung gegeben und bei RT für 1 h kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Et_2O gelöst, durch Zugabe von Hexan wurde (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon als ein weißer Niederschlag ausgefällt und abfiltriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingengt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 2:1) gereinigt und das Weinreb-Amid **292** als gelbliches Öl (5.4 g, 64%, 76% brsm) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -7.4^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.44$ (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.74–3.66 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.13–3.01 (m, 1H), 2.47 (dq,

$J = 9.5, 6.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.98-0.90 (m, 12H), 0.57 ppm (q, $J = 7.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.9, 132.9, 129.2, 75.4, 71.2, 61.4, 39.5, 37.2, 31.9, 19.9, 15.3, 13.7, 10.5, 6.9, 5.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3444, 2958, 2912, 2876, 1639, 1458, 1415, 1378, 1294, 1238, 1172, 1093, 1063, 998, 959, 894, 868, 816, 766, 740, 673$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 344 (3), 300 (14), 231 (5), 197 (62), 183 (6), 159 (100), 131 (47), 115 (74), 87 (27), 75 (17), 59 (10), 43 (6); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 396.2541; gefunden: 396.2543.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[21]

Enin 43:^[21]



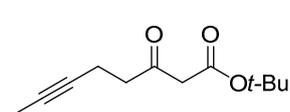
Eine Lösung des Amids **292** (6.1 g, 16 mmol) in THF (60 mL) wurde bei -78 °C zu einer Suspension von LiAlH_4 (1.0 g, 26 mmol) in THF (60 mL) gegeben und die Mischung für 2 h bei dieser Temperatur sowie für 45 min bei 0 °C gerührt. Es wurde Aceton (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 0 °C zu einer Mischung einer gesättigten wässrigen NaK-Tartrat-Lösung und Et_2O gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der als Rückstand erhaltene Aldehyd wurde in THF (60 mL) gelöst. In einem zweiten Reaktionsgefäß wurde zu einer Lösung des Sulfons **42**^[21] (8.0 g, 32 mmol) in THF (90 mL) bei -55 °C eine Lösung von KHMDS (6.4 g, 32 mmol) in THF (30 mL) getropft und die Lösung für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung des Aldehyds zugetropft und die Reaktionsmischung für 20 h bei -55 °C gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NaCl-Lösung und MTBE zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 \rightarrow 20:1) gereinigt und das Enin **43** als oranges Öl (3.6 g, 63%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +117.5^\circ$ ($c = 1.15, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.56$ (dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz, 1H), 5.33 (dq, $J = 10.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.72 (qd, $J = 6.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.99 (dq, $J = 9.8, 7.0, 6.9$ Hz, 1H), 2.41 (dq, $J = 9.8, 6.7, 3.6$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.57 (br s, 1H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.99 (d,

$J = 6.3$ Hz, 3H), 0.98-0.91 (m, 12H), 0.57 ppm (q, $J = 8.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.8, 136.3, 129.9, 108.7, 89.6, 81.8, 76.4, 71.3, 39.2, 38.5, 20.4, 16.2, 15.8, 11.8, 6.9, 5.0, 4.3$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3425, 2957, 2915, 2876, 1456, 1414, 1375, 1296, 1238, 1165, 1130, 1092, 1064, 1003, 958, 909, 870, 838, 817, 774, 740, 723, 673$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 159 (100), 147 (8), 131 (23), 115 (39), 103 (8), 87 (18), 75 (9), 59 (7), 43 (3); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 373.2533; gefunden: 373.2532.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[21]

Alkin 65:

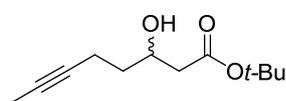


tert-Butylacetoacetat (**64**) (6.4 mL, 39 mmol) wurde bei 0 °C zu einer

Suspension von NaH (1.0 g, 43 mmol) in THF (25 mL) getropft. Bei dieser Temperatur wurden eine Lösung von *n*-BuLi (25 mL, 41 mmol) in Hexan und anschließend eine Lösung von 1-Brom-2-butin (4.4 mL, 49 mmol) in THF (55 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung für weitere 30 min gerührt, bevor eine wässrige HCl-Lösung (2 N) sowie Et_2O zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und das Alkin **65** als gelbes Öl (7.3 g, 88%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.37$ (s, 2H), 2.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.41 (tq, $J = 7.3, 2.5$ Hz, 2H), 1.75 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.47 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.8, 166.4, 82.2, 77.5, 76.4, 50.8, 42.3, 28.1, 13.4, 3.6$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2979, 2923, 1725, 1393, 1353, 1254, 1150, 1172, 1030, 966, 907, 841, 795, 670$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 155 (2), 154 (10), 153 (13), 139 (28), 137 (17), 109 (6), 108 (14), 96 (7), 95 (100), 94 (5), 67 (25), 66 (6), 65 (6), 59 (7), 57 (96), 53 (6), 43 (7), 41 (31), 39 (8), 29 (10), 27 (5); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 233.1147; gefunden: 233.1148.

Alkohol 293:



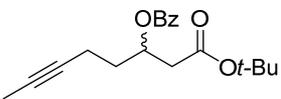
NaBH_4 (2.62 g, 69.3 mmol) wurde bei 0 °C in mehreren Portionen zu einer Lösung des β -Ketoesters **65** (7.29 g, 34.6 mmol) in THF (200 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei RT gerührt. Dann

wurde eine zweite Portion NaBH_4 (1.31 g, 34.7 mmol) zugegeben und für weitere 2 h gerührt.

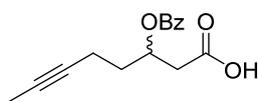
Bei 0 °C wurden eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung sowie MTBE zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 → 10:1) gereinigt. Der β-Hydroxyester **293** wurde als farbloses Öl (5.2 g, 70%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.14-4.06 (m, 1H), 3.15 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 16.4, 3.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 16.4, 8.8 Hz, 1H), 2.28 (tq, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 2H), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.47 ppm (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.4, 81.4, 78.6, 76.2, 67.2, 42.4, 35.6, 28.3, 15.3, 3.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3464, 2978, 2921, 1723, 1435, 1393, 1367, 1304, 1253, 1147, 1071, 943, 844, 761 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 139 (6), 138 (18), 121 (6), 110 (5), 97 (39), 96 (28), 95 (11), 93 (17), 81 (6), 79 (7), 69 (8), 67 (9), 59 (14), 57 (100), 56 (10), 55 (7), 53 (10), 43 (20), 41 (41), 39 (12), 29 (16), 27 (7); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₂H₂₀O₃Na [*M*+Na⁺]: 235.1305; gefunden: 235.1304.

Benzoat **66**:

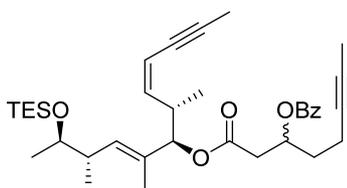
 NEt₃ (5.0 mL, 36 mmol), Benzoylchlorid (4.2 mL, 36 mmol) und DMAP (4.42 g, 36.2 mmol, 1.5 Äq.) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **293** (5.1 g, 24 mmol) in CH₂Cl₂ (120 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 20 h bei RT gerührt. Dann wurde eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 → 15:1) gereinigt. Das Benzoat **66** wurde als farbloses Öl (6.8 g, 89%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.55 (tt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.52 (dddd, *J* = 7.5, 7.3, 5.8, 5.1 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 15.1, 7.3 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1H), 2.26 (tq, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.71 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.38 ppm (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.3, 165.7, 132.9, 130.2, 129.6, 128.3, 81.0, 77.7, 76.2, 70.6, 40.5, 33.4, 27.9, 15.0, 3.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2978, 2921, 1718, 1602, 1585, 1451, 1392, 1367, 1314, 1270, 1217, 1150, 1109, 1069, 1041, 1025, 948, 842, 709, 687 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 261 (7), 260 (39), 259 (14), 243 (8), 174 (6), 138 (75), 123 (9), 121 (34), 110 (8), 106 (8), 105 (100), 95 (10), 93 (30), 91 (8), 79 (11), 77 (34), 57 (34), 51 (5), 41 (9); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₉H₂₄O₄Na [*M*+Na⁺]: 339.1564; gefunden: 339.1567.

Säure 63:

TFA (9.80 mL, 132 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des *tert*-Butylesters **66** (7.0 g, 22 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) getropft und die Reaktionsmischung für 10 h bei RT gerührt. Dann wurde H₂O (80 mL) zugegeben und die Mischung insgesamt fünf Mal mit Toluol codestilliert. Die Säure **63** wurde als Rückstand als oranges Öl (5.8 g, quant.) erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.54 (br s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.53 (ddt, *J* = 5.8, 6.8, 6.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 15.9, 5.8 Hz, 1H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.71 ppm (t, *J* = 2.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.2, 165.8, 133.0, 130.0, 129.6, 128.3, 77.5, 76.5, 70.0, 38.7, 33.1, 15.0, 3.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2922, 1790, 1712, 1602, 1584, 1451, 1316, 1270, 1211, 1158, 1110, 1070, 1041, 1026, 935, 844, 805, 709, 685 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 260 (5), 259 (15), 199 (5), 174 (5), 139 (6), 138 (61), 123 (6), 110 (6), 106 (8), 105 (100), 95 (13), 93 (29), 92 (5), 91 (11), 79 (10), 78 (5), 77 (46), 53 (6), 51 (9); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₅H₁₇O₄ [*M*+H⁺]: 261.1127; gefunden: 261.1124.

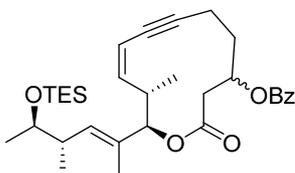
Ester 67:

2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (2.05 mL, 14.4 mmol) und NEt₃ (1.85 mL, 14.4 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung der Säure **63** (2.94 g, 11.3 mmol) in Toluol (100 mL) gegeben und für 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden DMAP (630 mg, 5.17 mmol) sowie eine Lösung des Alkohols **43** (3.61 g, 10.3 mmol) in Toluol (20 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 75 min bei RT gerührt, bevor eine 10 %ige wässrige Zitronensäure-Lösung und Ethylacetat zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung sowie einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 100:1 → 30:1) gereinigt und der Ester **67** als Gemisch zweier Diastereomere als gelbes Öl (5.0 g, 82%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, 2 *dia.*), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2 *dia.*), 7.46-7.37 (m, 4H, 2 *dia.*), 5.59-5.50 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.46 (dd, *J* = 10.2, 10.2 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.44 (dd, *J* = 10.5, 10.5 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.31 (dq, *J* = 10.7, 2.2 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.29 (dq, *J* = 10.6,

2.2 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.25 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.23 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, 2 *dia.*), 3.71-3.62 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.18-3.05 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.84 (dd, $J = 15.3, 6.7$ Hz, 2H, 2 *dia.*), 2.73 (dd, $J = 15.4, 6.1$ Hz, 2H, 2 *dia.*), 2.38-2.30 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.30-2.22 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.04-1.92 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H, 2 *dia.*), 1.70 (t, $J = 2.5$ Hz, 6H, 2 *dia.*), 1.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.54 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.98-0.90 (m, 30H, 2 *dia.*), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.60-0.52 ppm (m, 12H, 2 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.2, 169.1, 165.8, 165.7, 143.0$ (2C), 132.9 (2C), 132.4, 132.4, 131.9 (2C), 130.2 (2C), 129.6 (2C), 128.3 (2C), 109.6, 109.6, 90.0 (2C), 83.1 (2C), 77.6 (2C), 76.3 (2C), 76.1 (2C), 71.1, 71.1, 70.5, 70.4, 39.3, 39.3, 39.2, 39.1, 36.9, 36.8, 33.2, 33.1, 20.3, 20.2, 16.5, 16.5, 15.4, 15.3, 15.0, 15.0, 12.1, 12.1, 6.9 (2C), 5.0 (2C), 4.3 (2C), 3.4 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3419, 2956, 2917, 2877, 1789, 1721, 1452, 1370, 1315, 1266, 1212, 1173, 1111, 1071, 1017, 998, 910, 869, 733, 704$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 615.3476; gefunden: 615.3471.

Cycloalkin **68**:

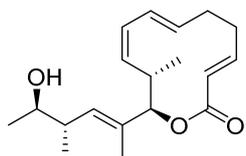


Zu einer Lösung des Diins **67** (2.0 g, 3.4 mmol) in Toluol (1.2 L) wurde 5 Å Molekularsieb (15.2 g, Pulver) gegeben und die Mischung auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde eine Lösung des Katalysators **6**^[18,19] (220 mg, 0.17 mmol) in Toluol (10 mL) zugegeben und das Gemisch für 3 h bei 80 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 → 20:1) gereinigt und das Cycloalkin **68** als Gemisch zweier Diastereomere als gelbes Öl (1.56 g, 85%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 1 *dia.*), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 1 *dia.*), 7.59-7.51 (m, 2H, 2 *dia.*), 7.48-7.39 (m, 4H, 2 *dia.*), 5.73-5.66 (m, 1H, 1 *dia.*), 5.60-5.51 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.55-5.47 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.41-5.34 (m, 1H, 1 *dia.*), 5.34 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H, 2 *dia.*), 5.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.19 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.79-3.71 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.37-3.26 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.17 (dd, $J = 17.3, 11.4$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.10 (dd, $J = 17.3, 3.4$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.93 (dd, $J = 17.2, 4.3$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.83 (dd, $J = 17.3, 5.4$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.70-2.54 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.52-2.31 (m, 6H, 2 *dia.*), 2.10-1.98 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.64 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.62 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, 2 *dia.*), 1.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.00 (d,

$J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.99-0.91 (m, 24H, 2 *dia.*), 0.62-0.54 ppm (m, 12H, 2 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.0, 169.1, 165.9, 165.3, 144.2, 144.0, 135.2$ (2C), 134.1, 133.7, 133.0, 133.0, 130.3, 129.7, 129.5, 129.4, 128.4, 128.3, 110.8, 110.5, 93.8, 93.1, 83.0, 82.2, 80.0, 79.6, 71.4 (2C), 70.9, 70.7, 39.5, 39.5, 37.5, 37.2, 37.0 (2C), 30.5, 30.2, 21.1, 21.0, 17.3, 17.1, 16.2, 16.1, 16.1, 14.5, 14.4, 13.6, 6.9 (2C), 5.0 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu} = 2959, 2933, 2875, 1721, 1451, 1414, 1376, 1334, 1271, 1189, 1166, 1108, 1068, 1025, 963, 943, 880, 804, 740, 709$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 494 (2), 416 (8), 282 (5), 207 (10), 160 (100), 159 (56), 131 (31), 115 (36), 105 (55), 87 (18), 59 (5); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 561.3007; gefunden: 561.3003.

Alkohol 69:



$[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (38 mg, 74 μmol) und BnMe_2SiH (0.47 mL, 2.97 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Cycloalkins **68** (400 mg, 0.74 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für

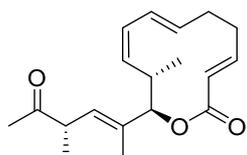
10 min bei dieser Temperatur sowie für 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde innerhalb von 30 min im Argonstrom verdampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 \rightarrow 20:1) gereinigt. Das erhaltene Alkenylsilan wurde in THF (1.0 mL) gelöst und bei 0 °C eine Lösung von TBAF (1 M, 3.0 mL, 3.0 mmol) in THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei RT gerührt, bevor sie durch ein Kieselgel-Polster filtriert und dieses mit Ethylacetat gewaschen wurde. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Der Alkohol **69** wurde als farbloses Öl (165 mg, 73%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -232.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.47$ (ddd, $J = 16.0, 10.4, 5.4$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 10.8, 10.8$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 15.6, 10.6$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.40 (ddd, $J = 15.3, 8.8, 6.6$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 1H), 3.60 (qd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.09 (ddq, $J = 11.7, 6.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.44 (dq, $J = 9.4, 6.5, 3.7$ Hz, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.55 (br s, 1H), 1.18 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.7, 146.4, 134.5, 133.1, 131.9, 131.7, 128.9, 128.3, 127.7, 83.3, 71.5, 40.0, 35.7, 32.2, 31.1, 20.3, 17.5, 16.4, 14.9$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3453, 2964, 2928, 2872, 1709, 1641, 1451, 1376, 1336, 1313, 1259, 1190, 1141, 1085, 1005, 957, 923, 848, 800, 736,$

691 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 304 (2), 162 (7), 94 (100), 79 (41), 68 (12), 55 (4), 41 (9); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 327.1931; gefunden: 327.1931.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[21]

Keton 48:

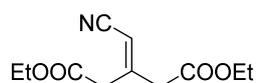


Oxalylchlorid (88 μL , 1.0 mmol) und eine Lösung des Alkohols **69** (62 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) wurden bei -78°C nacheinander zu einer Lösung von DMSO (140 μL , 2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) getropft. Die

Lösung wurde zunächst für 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend NEt_3 (0.4 mL, 3.1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 30 min bei -78°C und für 1.5 h bei 0°C gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Das Keton **48** wurde als gelbliches Öl (51 mg, 82%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -3.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.48$ (ddd, $J = 16.0, 10.4, 5.4$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 10.8, 10.8$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 15.6, 10.7$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.41 (ddd, $J = 15.6, 8.9, 6.5$ Hz, 1H), 5.39-5.31 (m, 2H), 5.08 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 1H), 3.43 (dq, $J = 9.4, 6.9$ Hz, 1H), 3.10 (dq, $J = 11.7, 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.78 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.0, 166.5, 146.6, 134.5, 133.3, 131.4, 129.8, 129.1, 128.2, 127.8, 82.6, 46.8, 36.0, 32.2, 31.2, 27.9, 17.3, 16.1, 14.9$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2965, 2931, 2872, 1713, 1642, 1453, 1373, 1353, 1313, 1244, 1188, 1140, 1088, 1001, 957, 872, 848, 829, 799, 768, 733, 701$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 302 (1), 162 (8), 94 (100), 79 (42), 68 (12), 53 (2), 43 (11); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 325.1774; gefunden: 325.1775.

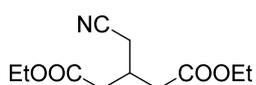
Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[21]

Cyanomethylglutarat 71: ^[59]

Eine Lösung von Diethyloxoglutarat (**70**) (50.0 g, 247 mmol), Cyanessigsäure (23.3 g, 274 mmol), β -Alanin (1.74 g, 19.5 mmol) und Essigsäure (7.5 mL) in Toluol (50 mL) wurde in einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Wasserabscheider für 14 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurden eine weitere Portion β -Alanin (1.74 g, 19.5 mmol) und Essigsäure (7.5 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 8 h unter Rückfluss erhitzt sowie für 14 h bei RT gerührt. Es wurde H₂O zugegeben und die organische Phase mit einer 5 %igen wässrigen NaHCO₃-Lösung sowie H₂O gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Vakuumdestillation ($4 \cdot 10^{-2}$ mbar, 100-114 °C) gereinigt. Das Cyanomethylglutarat **71** wurde als farbloses Öl (33.4 g, 60%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.50-5.48 (m, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.36 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.8, 168.6, 152.4, 115.6, 102.8, 61.7, 61.6, 41.4, 39.6, 14.2 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2984, 1730, 1369, 1322, 1249, 1177, 1026, 842 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 225 (2), 181 (6), 180 (55), 179 (74), 153 (8), 152 (64), 151 (71), 135 (2), 134 (15), 133 (5), 125 (11), 124 (18), 123 (27), 109 (2), 108 (8), 107 (100), 106 (16), 98 (2), 97 (8), 96 (10), 95 (2), 81 (7), 80 (6), 79 (40), 78 (9), 77 (2), 69 (2), 68 (2), 67 (3), 66 (13), 64 (2), 54 (2), 53 (12), 52 (20), 51 (7), 50 (2), 45 (4), 43 (4), 42 (6), 41 (5), 39 (8), 38 (2), 31 (4), 30 (2), 29 (78), 28 (6), 27 (24), 26 (3); HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₁H₁₅NO₄Na [M +Na⁺]: 248.0893; gefunden: 248.0895.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[277]

Cyanomethylglutarat 72: ^[59]

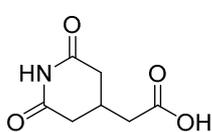
Palladium auf SrCO₃ (2% w/w, 2.7 g) wurde zu einer Lösung von Cyanomethylglutarat **71** (26.3 g, 117 mmol) in EtOH (210 mL) gegeben. Durch die Suspension wurde bei RT für 1 h Wasserstoffgas (1 bar) geleitet, die Reaktionsmischung anschließend filtriert und das Rohprodukt mittels Vakuumdestillation ($9 \cdot 10^{-2}$ mbar, 110 °C) gereinigt. Das Cyanomethylglutarat **72** wurde als farbloses Öl (25.4 g, 96%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.15 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 2.73-2.63 (m, 3H), 2.57-2.45 (m, 4H), 1.27 ppm (t, J = 7.1 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.2, 117.8, 61.0, 37.3, 28.9, 21.6,

14.3 ppm; MS (EI): m/z (%): 187 (12), 183 (9), 182 (82), 181 (21), 155 (10), 154 (100), 153 (26), 141 (39), 140 (6), 136 (6), 126 (37), 125 (6), 113 (29), 112 (9), 108 (8), 107 (6), 94 (25), 88 (28), 85 (10), 81 (14), 80 (13), 70 (6), 69 (9), 61 (6), 60 (9), 55 (6), 53 (7), 43 (13), 42 (28), 41 (14), 39 (8), 29 (52), 27 (15); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{11}H_{17}NO_4Na$ [$M+Na^+$]: 250.1050; gefunden: 250.1048.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[277]

Säure **73**:^[59]

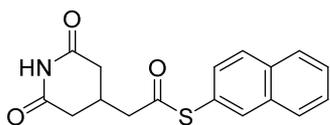


Eine Lösung des Cyanomethylglutarats **72** (25.4 g, 112 mmol) in konz. HCl (100 mL) wurde für 45 min auf 90 °C erhitzt. Anschließend wurde H₂O (50 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter reduziertem Druck eingengt. Durch Zugabe von Aceton (10 mL) wurde ein weißer Niederschlag ausgefällt, dieser bei 0 °C abfiltriert und zweimal aus siedendem Aceton umkristallisiert. Die Säure **73** wurde als weißer Feststoff (13.4 g, 70%) erhalten.

Smp.: 142-144 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.30 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.45-2.25 ppm (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 172.8, 172.7, 38.2, 36.8, 26.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3443, 2994, 1720, 1677, 1634, 1429, 1406, 1296, 1266, 1214, 1149, 1049, 913, 867, 852, 786, 684 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 171 (8), 143 (24), 126 (6), 113 (8), 112 (100), 100 (22), 84 (20), 69 (19), 55 (13), 43 (12), 42 (54), 41 (24), 39 (14), 29 (7), 27 (7); HRMS (EI): m/z ber. für $C_7H_9NO_4$ [$M+Na^+$]: 171.0532; gefunden: 171.0530.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[277]

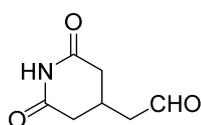
Thioester **74**:



HBTU (243 mg, 0.64 mmol) und NEt₃ (120 μ L, 0.87 mmol) wurden zu einer Lösung der Säure **73** (100 mg, 0.58 mmol) in THF (6.0 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei RT gerührt, bevor 2-Naphthylthiol (103 mg, 0.64 mmol) zugegeben wurde. Es wurde für weitere 2 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt und der Thioester **74** als weißer Feststoff (200 mg, quant.) erhalten.

Smp.: 154-157 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.10 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91-7.82 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 4H), 2.47-2.37 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 195.0, 170.9, 134.5, 133.5, 133.4, 130.6, 129.0, 128.0, 127.8, 127.4, 126.7, 123.9, 47.3, 37.1, 27.6 ppm; MS (EI): m/z (%): 313 (9), 160 (100), 128 (4), 115 (22), 112 (10), 55 (8); HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 336.0665; gefunden: 336.0667.

Aldehyd 49:



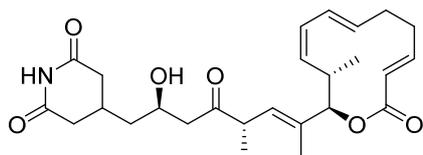
Palladium auf Aktivkohle (5% w/w, 180 mg) und Triethylsilan (2.2 mL, 13 mmol) wurden vorsichtig zu einer Lösung des Thioesters **74** (420 mg, 1.34 mmol) in THF (5.0 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 7 h bei

RT gerührt. Diese wurde anschließend mit Aceton verdünnt, die Mischung durch ein Celite-Polster filtriert und dieses mit Aceton gespült. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:4 \rightarrow 1:10) gereinigt. Der Aldehyd **49** wurde als weißer Feststoff (125 mg, 60%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.78 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 2.82-2.71 (m, 3H), 2.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.36 ppm (dd, J = 17.5, 10.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 198.6, 171.1, 47.8, 37.2, 24.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3186, 3086, 2898, 2826, 2723, 1716, 1670, 1386, 1367, 1329, 1289, 1267, 1149, 1124, 925, 915, 880, 861, 745 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 127 (82), 112 (17), 99 (23), 84 (16), 69 (15), 55 (32), 42 (100), 39 (38), 29 (24); HRMS (EI): m/z : ber. für $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3\text{Na}$ [M] $^+$: 155.0582; gefunden: 155.0581.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[277]

Lactimidomycin (**12**):^[21]



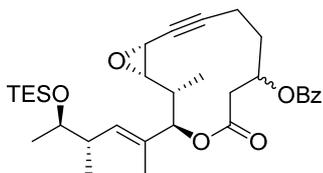
TMSCl (0.80 mL, 6.20 mmol) und NEt_3 (0.86 mL, 6.20 mmol) wurden bei -78 °C zu einer Lösung des Ketons **48** (186 mg, 0.61 mmol) in THF (15 mL) gegeben. Dann wurde eine Lösung von LiHMDS (1 M, 1.23 mL, 1.23 mmol) in THF zugegeben und die Reaktionsmischung für

1 h bei -78 °C gerührt, bevor ein wässriger pH 7 Phosphatpuffer und CH_2Cl_2 zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der als Rückstand erhaltene Silyl-Enolether wurde in Propionitril (10 mL) gelöst. Es wurden 4 Å Molekularsieb (1.5 g, Pulver) sowie der Aldehyd **49** (97 mg, 0.6 mmol) zugegeben und die Mischung auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von **50** [Herstellung: Eine Lösung von PhBCl₂ (94 µL, 0.7 mmol) und *N*-Tosyl-D-tryptophan (245 mg, 0.70 mmol) in CH₂Cl₂ (4.5 mL) wurde für 1 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt]^[60] in Propionitril (4.5 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 35 h bei -78 °C gerührt. Dann wurden eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung sowie CH₂Cl₂ zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in THF (100 mL) gelöst und bei 0 °C eine gepufferte HF-Pyridin-Lösung [Herstellung: HF-Pyridin-Komplex (70% w/w, 0.65 mL) wurde in Pyridin/THF (1:3.7, 10.9 mL) gelöst] zugegeben. Die Mischung wurde für 2 h bei dieser Temperatur und für 30 min bei RT gerührt, bevor CH₂Cl₂ zugegeben wurde. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung sowie dreimal mit einer wässrigen CuSO₄-Lösung (1 M) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:1 → 0:1) gereinigt und Lactimidomycin (**12**) als weißer Feststoff (138 mg, 50%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ ($c = 0.45$, DMSO); [Lit.:^[28,278] $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ ($c = 0.5$, DMSO)]; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.99$ (br s, 1H), 6.47 (ddd, $J = 16.1, 10.2, 5.2$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 10.8, 10.8$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 15.6, 10.7$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.41 (ddd, $J = 15.6, 9.1, 6.2$ Hz, 1H), 5.36-5.32 (m, 2H), 5.05 (dd, $J = 10.9, 10.9$ Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.42 (dq, $J = 9.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.60 (ddd, $J = 14.1, 10.5, 4.9$ Hz, 1H), 1.32 (ddd, $J = 14.0, 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 212.5, 172.2, 172.1, 166.7, 147.0, 134.5, 134.0, 131.2, 129.5, 129.0, 128.3, 128.2, 82.4, 64.8, 47.5, 46.7, 40.8, 38.5, 37.2, 36.0, 32.4, 31.3, 27.1, 17.6, 16.2, 15.4$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3481, 3239, 2925, 2852, 1695, 1453, 1376, 1259, 1190, 1145, 1084, 1003, 829, 796, 767, 733, 701$ cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₆H₃₅NO₆Na [$M+Na$]⁺: 480.2357; gefunden: 480.2363.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[21]

Propargylepoxid 87:

Ein Gemisch aus einer wässrigen Na₂HPO₄-Lösung (0.05 M, 25 mL) und einer kommerziell erhältlichen NaOCl-Lösung^[279] (10 mL) wurde auf 4 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung des Enins **68** (1.50 g, 2.78 mmol) sowie des Katalysators **75**^[72] (354 mg, 0.57 mmol) in CH₂Cl₂ (17 mL) zugegeben und die zweiphasige Reaktionsmischung für 17 h kräftig gerührt. Dann wurde ein wässriger pH 7 Phosphatpuffer zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1, 3% NEt₃) gereinigt und das Propargylepoxid **87** als Gemisch zweier Diastereomere als oranges Öl (1.03 g, 66%) erhalten. Zu analytischen Zwecken wurden die beiden Diastereomere säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 20:1, 3% NEt₃) getrennt.

Diastereomer 87a:

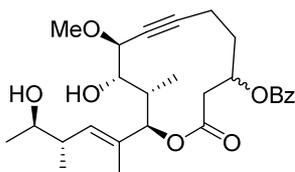
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (tt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.65 (dddd, *J* = 11.5, 4.6, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.75 (qd, *J* = 6.1, 3.5 Hz, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.15 (dd, *J* = 17.0, 11.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 17.1, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 9.9, 3.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 17.7, 11.6 Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.13 (ddq, *J* = 10.5, 6.8, 3.5 Hz, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.00-0.92 (m, 12H), 0.58 ppm (q, *J* = 7.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.7, 165.4, 134.4, 133.3, 130.4, 129.7, 128.6, 128.5, 86.8, 81.0, 77.5, 71.6, 70.5, 60.3, 46.5, 39.8, 38.6, 37.3, 30.1, 21.5, 16.6, 15.3, 14.8, 13.0, 7.1, 5.2 ppm.

Diastereomer 87b:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.46-5.37 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.76 (qd, *J* = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 17.2, 3.2 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 17.1, 4.6 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.43 (ddq, *J* = 10.0, 6.5, 3.3 Hz, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.13 (dq, *J* = 10.5, 6.8, 3.3 Hz, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.00-0.92 (m, 12H), 0.58 ppm (q, *J* = 7.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.7, 166.0, 134.0, 133.3, 130.4, 129.9, 128.8, 128.5, 85.7, 81.3, 77.4, 71.6, 70.7, 60.4, 46.6, 39.8, 38.9, 37.9, 30.5, 21.5, 16.6, 15.6 (2C), 14.7, 7.1,

5.2 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2931, 2875, 1720, 1451, 1376, 1313, 1271, 1170, 1108, 1068, 1016, 949, 878, 836, 710 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 510 (6), 304 (2), 207 (15), 159 (100), 131 (46), 115 (46), 105 (39), 87 (17); HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 577.2956; gefunden: 577.2951.

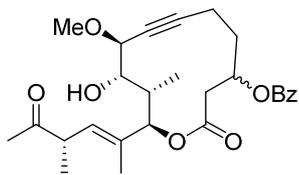
Alkohol 294:



p -TsOH·H₂O (0.23 mg, 1.23 mmol) wurde zu einer Lösung des Epoxids **87** (1.36 g, 2.45 mmol) in MeOH (50 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 6 h auf 60 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 1:1) gereinigt. Der Alkohol **294** wurde als Gemisch zweier Diastereomere als weißer Feststoff (850 mg, 73%) erhalten.

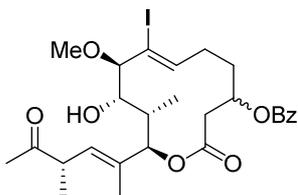
Der Alkohol **294** wurde als Gemisch zweier Diastereomere als weißer Feststoff (850 mg, 73%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 1 *dia.*), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 1 *dia.*), 7.60-7.54 (m, 2H, 2 *dia.*), 7.48-7.41 (m, 4H, 2 *dia.*), 5.70 (dddd, J = 11.1, 8.6, 2.6, 2.6 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.59 (dddd, J = 10.5, 5.2, 5.2, 2.8 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.18-5.12 (m, 3H, 2 *dia.*), 4.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.97 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.67-3.59 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.48-3.36 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.45 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.41 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.14-2.96 (m, 3H, 2 *dia.*), 2.58-2.45 (m, 3H, 2 *dia.*), 2.45-2.33 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.33-2.22 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.13-1.99 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.91 (d, J = 1.0 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.80 (d, J = 1.1 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.00 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.95 ppm (d, J = 6.0 Hz, 3H, 1 *dia.*); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.6, 168.8, 166.1, 165.4, 133.3, 133.3, 133.1, 132.5, 131.6, 131.3, 130.3, 130.1, 129.7, 129.7, 128.6, 128.6, 88.2, 87.7, 80.6, 79.0, 77.4, 77.3, 74.5, 73.6, 72.5, 72.1, 71.8, 71.2, 70.8, 70.2, 57.1, 57.0, 40.9, 40.8, 40.6, 39.8, 38.1, 37.0, 33.3, 30.5, 20.2, 20.1, 16.9, 16.8, 16.0, 14.0, 13.8, 12.9, 10.9 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3495, 2968, 2930, 2875, 1719, 1450, 1377, 1315, 1270, 1191, 1174, 1105, 1070, 1049, 1025, 984, 940, 881, 850, 735, 711 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 495.2353; gefunden: 495.2357.

Keton 83:

Dess-Martin-Periodinan^[73] (2.3 g, 5.4 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **294** (850 mg, 1.80 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde eine weitere Portion Dess-Martin-Periodinan (800 mg, 1.89 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 2.5 h bei 0 °C gerührt, bevor EtOH tropfenweise zugegeben wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1) gereinigt. Das Keton **83** wurde als Gemisch zweier Diastereomere als gelbes Öl (740 mg, 87%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 1 *dia.*), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 1 *dia.*), 7.59-7.53 (m, 2H, 2 *dia.*), 7.47-7.40 (m, 4H, 2 *dia.*), 5.68 (dddd, *J* = 10.7, 7.6, 3.2, 3.2 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.58 (dddd, *J* = 10.5, 5.2, 5.2, 2.7 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.97 (dd, *J* = 9.8, 2.5 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.61 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.61 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.48-3.38 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.46 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.43 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.12-2.98 (m, 3H, 2 *dia.*), 2.60-2.45 (m, 5H, 2 *dia.*), 2.45-2.33 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.33-2.21 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.13 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.11 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.08-1.95 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.92 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.92 ppm (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 1 *dia.*); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 209.6, 209.5, 169.4, 168.5, 166.0, 165.4, 134.1, 133.7, 133.3, 133.3, 130.2, 130.1, 129.7, 129.7, 128.5 (2C), 128.5, 128.3, 88.1, 87.3, 80.8, 80.5, 77.4 (2C), 74.5, 74.0, 71.3, 70.7, 70.6, 70.3, 57.0, 57.0, 46.8, 46.8, 40.4, 39.4, 38.0, 37.1, 32.9, 30.6, 28.1 (2C), 16.1, 15.9, 15.9, 13.5, 13.4, 13.0, 10.8 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3551, 2968, 2931, 2875, 1713, 1450, 1354, 1314, 1271, 1190, 1170, 1104, 1070, 1049, 1025, 983, 942, 884, 850, 711 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 399 (3), 289 (38), 239 (12), 204 (7), 181 (14), 167 (25), 121 (13), 109 (29), 105 (100), 77 (21), 43 (21); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₇H₃₄O₇Na [M+Na⁺]: 493.2197; gefunden: 493.2195.

Alkenyliodid 85:

Triphenylstannan (1.68 g, 4.78 mmol) und AIBN (158 mg, 0.96 mmol) wurden zu einer Lösung des Alkins **83** (450 mg, 0.96 mmol) in entgasstem Toluol (13 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h auf 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 6:1) gereinigt. Das erhaltene Alkenylstannan wurde in CH₂Cl₂ (25 mL) gelöst und bei 0 °C Iod (295 mg, 1.16 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 4:1 → 2:1) gereinigt. Das Alkenyliodid **85** wurde als Gemisch zweier Diastereomere als weißer Feststoff (257 mg, 45% über zwei Stufen) erhalten.

Zu analytischen Zwecken wurden die beiden Diastereomere säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 4:1) getrennt.

Diastereomer 85a:

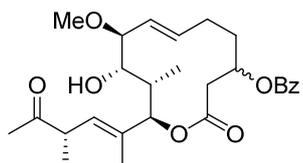
$[\alpha]_D^{20} = +86.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.05$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (tt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.54-5.45 (m, 1H), 5.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 14.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.55 (dd, $J = 14.4, 10.6$ Hz, 1H), 2.41-2.22 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97 ppm (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 209.6, 168.1, 166.3, 138.5, 134.0, 133.4, 130.1, 129.8, 128.6, 128.1, 90.0, 81.0, 77.4, 73.9, 69.5, 56.9, 46.8, 40.6, 39.0, 33.3, 30.7, 28.1, 15.9, 13.4, 10.8$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3515, 2969, 2936, 2875, 1725, 1703, 1449, 1356, 1314, 1248, 1190, 1172, 1146, 1095, 1064, 1043, 1025, 977, 905, 874, 845, 714$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 527 (5), 471 (2), 429 (7), 295 (17), 210 (11), 181 (27), 169 (13), 151 (55), 121 (23), 109 (61), 105 (100), 77 (29), 43 (45); HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₇H₃₅O₇INa [$M+Na^+$]: 621.1320; gefunden: 621.1321.

Diastereomer 85b:

$[\alpha]_D^{20} = +62.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.03$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.56 (tt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.96 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 1H), 5.57-5.50 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.41 (qd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H),

3.34 (s, 3H), 3.13 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 17.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 17.7, 11.1$ Hz, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.38-2.21 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 ppm (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.4, 169.0, 165.5, 140.7, 133.4, 133.2, 130.3, 129.7, 128.5, 128.5, 88.7, 80.9, 77.4, 70.2, 69.4, 56.7, 46.7, 38.3, 36.7, 30.0, 29.6, 28.1, 16.0, 13.8, 10.9$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3511, 2969, 2928, 2875, 1713, 1450, 1353, 1314, 1270, 1191, 1169, 1105, 1067, 1025, 981, 936, 852, 711$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 527 (2), 471 (2), 429 (7), 295 (17), 210 (9), 181 (31), 169 (13), 151 (58), 121 (24), 109 (65), 105 (100), 77 (29), 43 (46); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_7\text{Ina}$ [$M+\text{Na}^+$]: 621.1320; gefunden: 621.1324.

(E)-Alken 84:

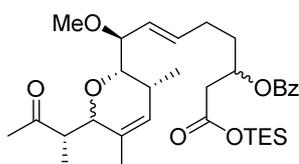


Triphenylstannan (434 mg, 1.24 mmol) und AIBN (51 mg, 0.3 mmol) wurden zu einer Lösung des Alkenyliodids **85** (370 mg, 0.62 mmol) in entgastem Toluol (15 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 2 h auf 70 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 1:1) gereinigt. Das (E)-Alken **84** wurde als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (300 mg, quant.) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 1 *dia.*), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 1 *dia.*), 7.59-7.53 (m, 2H, 2 *dia.*), 7.47-7.39 (m, 4H, 2 *dia.*), 5.80-5.67 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.56-5.49 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.47 (dd, $J = 16.2, 7.0$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.36 (dd, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.16 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.02 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.79 (dd, $J = 9.3, 0.9$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.69 (dd, $J = 9.5, 3.2$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.46-3.35 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.31 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.30 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.28-3.21 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.00 (br s, 1H, 1 *dia.*), 2.96 (br s, 1H, 1 *dia.*), 2.93 (dd, $J = 17.3, 4.2$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.87 (dd, $J = 13.1, 3.0$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.71 (dd, $J = 17.2, 11.4$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.54 (dd, $J = 13.1, 10.6$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.49-2.37 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.35-2.14 (m, 3H, 2 *dia.*), 2.14-1.93 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.14-1.93 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.13 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.10 (s, 3H, 1 *dia.*), 1.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.75-1.60 (m, 1H, 1 *dia.*), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 2 *dia.*), 0.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.93 ppm (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.7, 209.5, 169.2, 168.7, 166.1, 165.5, 136.5, 136.4, 134.1, 133.7, 133.3, 133.2, 131.7, 130.4, 130.2, 129.7, 129.6, 128.8, 128.5, 128.5, 128.0$ (2C), 83.4, 82.6, 80.7, 80.5, 71.3 (2C), 71.1, 69.7, 56.7, 56.5,

46.8, 46.7, 40.9, 38.4, 37.5, 37.4, 33.4, 30.2, 28.2, 28.1, 27.2, 26.4, 16.1, 15.9, 13.7, 13.5, 11.2, 11.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3524, 2968, 2931, 2875, 1716, 1451, 1354, 1315, 1272, 1187, 1109, 1070, 1026, 982, 935, 713 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 401 (2), 303 (6), 291 (29), 181 (10), 169 (100), 152 (33), 137 (22), 123 (12), 121 (11), 109 (47), 105 (59), 84 (51), 77 (13), 43 (22); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 495.2353; gefunden: 495.2354.

Dihydropyran **86**:

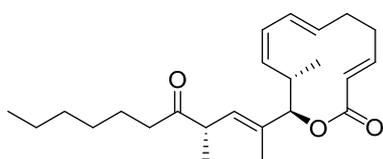


$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31 mg, 27 μmol) und Triethylsilan (30 μL , 200 μmol) wurden zu einer Lösung des Iodids **85** (80 mg, 130 μmol) in Toluol (2.0 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 2 h auf 80 °C erhitzt. Diese wurde anschließend durch ein Kieselgel-Polster filtriert,

dieses mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt und das Dihydropyran **86** als Gemisch von Diastereomeren als gelbes Öl (53 mg, 69%) erhalten.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2935, 2875, 1716, 1451, 1313, 1270, 1251, 1108, 1070, 982, 812, 731, 710 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 297 (7), 296 (24), 295 (100), 283 (8), 253 (5), 207 (5), 163 (13), 152 (20), 121 (18), 117 (10), 115 (10), 109 (6), 105 (28), 89 (6), 87 (10), 84 (7), 77 (5), 43 (5); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 609.3218; gefunden: 609.3221.

Keton **88**:

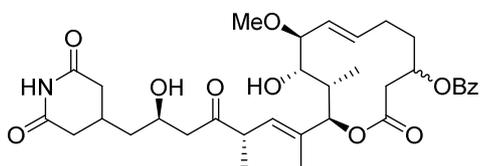


Eine Lösung des Ketons **48** (3.8 mg, 13 μmol) in THF (0.3 mL) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von LiHMDS (5.4 mg, 32 μmol) in THF (0.1 mL) gegeben und anschließend HMPA

(44 μL , 250 μmol) sowie 1-Pentyljodid (8 μL , 60 μmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 46 h bei -60 °C, für 18 h bei -20 °C und für 20 h bei RT gerührt. Es wurden ein wässriger pH 7 Phosphatpuffer sowie CH_2Cl_2 zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und das Keton **88** als weißer Feststoff (1.5 mg, 32%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.88-6.85 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 14.9, 11.0 Hz, 1H), 5.86-5.75 (m, 2H), 5.61 (dt, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 4H), 1.85 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 3H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.32-1.24 (m, 4H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (EI): m/z (%): 329 (6), 173 (8), 163 (5), 159 (5), 145 (7), 133 (6), 124 (9), 123 (100), 119 (5), 111 (13), 110 (37), 109 (5), 107 (7), 105 (6), 93 (6), 91 (8), 79 (8), 67 (5), 55 (6), 43 (31), 41 (7); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 395.2557; gefunden: 395.2558.

Aldol 90:



TMSCl (110 μL , 0.85 mmol) und NEt_3 (120 μL , 0.85 mmol) wurden bei -78°C zu einer Lösung des Ketons **84** (40 mg, 85 μmol) in THF (2 mL) gegeben. Dann wurde eine Lösung von LiHMDS (1 M, 0.34 mL, 0.34 mmol) in THF zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei -78°C gerührt, bevor ein

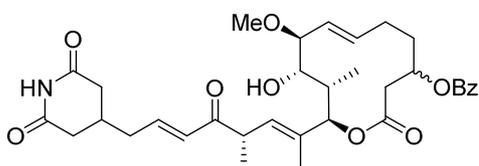
wässriger pH 7 Phosphatpuffer und CH_2Cl_2 zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der als Rückstand erhaltene Silyl-Enolether wurde in Propionitril (1.0 mL) gelöst. Es wurden 4 Å Molekularsieb (200 mg, Pulver) sowie der Aldehyd **49** (13 mg, 85 μmol) zugegeben und die Mischung auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von **50** [Herstellung: Eine Lösung von PhBCl_2 (22 μL , 170 μmol) und *N*-Tosyl-D-tryptophan (61 mg, 170 μmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) wurde für 1 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt]^[60] in Propionitril (0.3 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 h bei -78°C gerührt. Dann wurden eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung sowie CH_2Cl_2 zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in THF (5 mL) gelöst und bei 0°C wurde eine gepufferte HF-Pyridin-Lösung (2.5 mL) [Herstellung: HF-Pyridin-Komplex (70% w/w, 0.54 mL) wurde in Pyridin/THF (1:3.7, 10.2 mL) gelöst] zugegeben. Es wurde für 30 min bei dieser Temperatur und für 4 h bei RT gerührt, bevor CH_2Cl_2 zugegeben wurde. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung sowie dreimal mit einer wässrigen CuSO_4 -Lösung (1 M) gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:4) gereinigt und das Aldol **90** als Gemisch zweier Diastereomere als weißer Feststoff (30 mg, 57%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (br s, 1H, 1 *dia.*), 8.17 (br s, 1H, 1 *dia.*), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 1 *dia.*), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 1 *dia.*), 7.60-7.53 (m, 2H, 2 *dia.*), 7.48-7.41 (m, 4H, 2 *dia.*), 5.81-5.64 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.54-5.46 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.49-5.42 (m, 1H, 1 *dia.*), 5.37 (dd, *J* = 15.9, 7.3 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.18-5.12 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.18-5.12 (m, 1H, 1 *dia.*), 4.97 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.11-4.01 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.79 (dd, *J* = 9.3, 0.9 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.66 (dd, *J* = 9.4, 3.6 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.46-3.34 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.32 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.31 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.29-3.23 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.16 (br s, 1H, 1 *dia.*), 3.11 (br s, 1H, 1 *dia.*), 2.93 (dd, *J* = 17.2, 3.9 Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.87 (dd, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.82-2.67 (m, 6H, 2 *dia.*), 2.67-2.55 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.55-2.39 (m, 6H, 2 *dia.*), 2.38-2.23 (m, 6H, 2 *dia.*), 2.22-2.11 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.10-1.99 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.90 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.79 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.63-1.51 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.42-1.33 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 2 *dia.*), 0.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.92 ppm (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 1 *dia.*); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 212.1, 211.9, 172.5, 172.5, 172.4, 172.4, 169.3, 168.7, 166.2, 165.6, 136.7, 136.4, 134.8, 134.5, 133.3, 133.2, 131.7, 130.3, 130.1, 129.8, 129.7, 128.8, 128.6, 128.5, 126.8 (2C), 83.1, 82.4, 80.6, 80.0, 71.7, 71.4, 71.4, 69.7, 65.1 (2C), 56.7, 56.5, 47.5, 47.2, 46.7, 46.7, 41.2, 41.1, 40.9, 38.6, 38.5, 38.4, 37.7, 37.5, 37.4, 37.3, 37.3, 33.5, 27.3, 27.2, 26.5 (2C), 15.8, 15.5, 14.0, 13.7, 11.3, 11.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3469, 2968, 2930, 2875, 1697, 1450, 1374, 1314, 1260, 1190, 1150, 1106, 1069, 1025, 980, 932, 752, 712 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₃₄H₄₅NO₁₀Na [*M*+Na⁺]: 650.2936; gefunden: 650.2936.

Enon **91**:

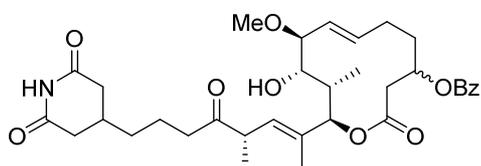


Imidazol (53 mg, 780 μmol) und Polymer-gebundenes PPh₃ (3 mmol/g, 53 mg, 160 μmol) wurden zu einer Lösung des Aldols **90** (33 mg, 52 μmol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) gegeben. Bei 0 °C wurde Iod (46 mg, 180 μmol) zugegeben, die Reaktionsmischung für 1.5 h bei RT gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde mit wässrigem pH 7 Phosphatpuffer gewaschen, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an

Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 2:1 → 1:4) gereinigt und das Enon **91** als Gemisch zweier Diastereomere als weißer Feststoff (19 mg, 60%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.08-7.97 (m, 6H, 2 *dia.*), 7.60-7.53 (m, 2H, 2 *dia.*), 7.48-7.41 (m, 4H, 2 *dia.*), 6.79-6.68 (m, 2H, 2 *dia.*), 6.31 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 6.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.81-5.67 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.55-5.46 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.50-5.43 (m, 1H, 1 *dia.*), 5.38 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.18 (d, J = 9.7 Hz, 2H, 2 *dia.*), 5.15 (d, J = 3.3 Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.81 (dd, J = 9.3, 1.1 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.67 (dd, J = 9.4, 3.6 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.58-3.47 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.33 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.31 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.31-3.22 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.92 (dd, J = 17.2, 3.9 Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.87 (dd, J = 13.0, 2.7 Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.75-2.64 (m, 6H, 2 *dia.*), 2.54 (dd, J = 13.3, 10.7 Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.49-2.38 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.38-2.22 (m, 12H, 2 *dia.*), 2.21-2.12 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.10-1.96 (m, 5H, 2 *dia.*), 1.93 (d, J = 1.0 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.82 (d, J = 1.0 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 2 *dia.*), 0.90 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.83 ppm (d, J = 7.1 Hz, 3H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 199.8, 199.6, 171.7 (2C), 171.7 (2C), 169.3, 169.2, 165.6 (2C), 141.6, 141.3, 136.7, 136.5, 134.3, 133.9, 133.3, 133.2, 131.4, 131.1, 130.4 (2C), 129.8, 129.7, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 127.5 (2C), 83.2, 82.6, 80.3 (2C), 71.7 (2C), 71.4 (2C), 56.7, 56.5, 44.9 (2C), 44.8, 44.8, 37.7 (2C), 37.6 (2C), 37.5 (2C), 37.3 (2C), 30.5 (2C), 29.8, 29.8, 26.6, 22.7, 15.8 (2C), 13.9 (2C), 11.3 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3493, 3226, 2968, 2926, 2875, 1695, 1627, 1450, 1374, 1315, 1268, 1191, 1150, 1107, 1069, 1043, 1025, 979, 931, 804, 712 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{NO}_9\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 632.2830; gefunden: 632.2829.

Keton **93**:



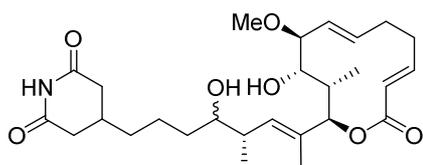
Eine Lösung des Kupferkomplexes **92**^[83] (1.0 M, 1.8 mL, 1.8 mmol) in Toluol wurde zum Enon **91** (11 mg, 18 μmol) gegeben, die Reaktionsmischung im Argonstrom eingengt bis sich ein Niederschlag bildete

und für 14 h bei RT gerührt. Es wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:1 → 1:2) gereinigt und das Keton **93** als Gemisch zweier Diastereomere als weißer Feststoff (6.5 mg, 59%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.06-8.00 (m, 4H, 2 *dia.*) 7.85 (br s, 1H, 1 *dia.*), 7.81 (br s, 1H, 1 *dia.*), 7.60-7.59 (m, 2H, 2 *dia.*) 7.48-7.42 (m, 4H, 2 *dia.*), 5.79-5.69 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.54-5.48

(m, 2H, 2 *dia.*), 5.47 (dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.38 (dd, $J = 16.0, 7.3$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.18 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H, 2 *dia.*), 5.14 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.98 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.66 (dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.46-3.36 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.33 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.31 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.33-3.34 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.06 (br s, 1H, 1 *dia.*), 2.96 (br s, 1H, 1 *dia.*), 2.92 (dd, $J = 17.3, 4.0$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.87 (dd, $J = 13.3, 3.0$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.74-2.66 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.68 (dd, $J = 16.8, 4.2$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.63-2.57 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.61-2.43 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.47-2.31 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.33-2.20 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.18-2.09 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.16-2.00 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.15-1.93 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.61-1.54 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.38-1.32 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.91 ppm (d, $J = 7.2$ Hz, 6H, 2 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.7, 210.7, 172.2$ (2C), 172.2 (2C), 169.3, 168.7, 166.2, 165.6, 136.6, 134.4, 134.1, 133.7, 133.3, 133.2, 131.8, 130.4, 130.2, 129.8, 129.7, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 127.7, 83.2, 82.5, 80.8, 80.2, 71.6, 71.4 (2C), 69.7, 56.7, 56.5, 46.2 (2C), 41.0, 40.1, 38.4, 37.9, 37.9, 37.9, 37.9 (2C), 37.7, 37.6, 34.3 (2C), 30.5 (2C), 30.4, 30.3, 27.3, 26.6, 20.4 (2C), 16.1, 15.9, 13.9, 13.5, 11.3, 11.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3522, 3230, 2931, 1704, 1601, 1450, 1372, 1314, 1270, 1191, 1150, 1108, 1069, 1044, 1026, 982, 932, 851, 804, 713$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{NO}_9\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 634.2987; gefunden: 634.2988.

Alkohol 97:

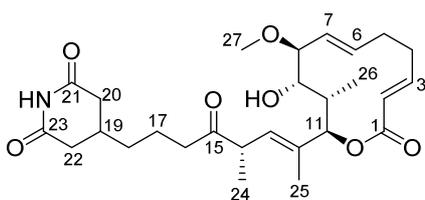


Zu einer Lösung des Ketons **93** (8.0 mg, 13 μmol) in THF (0.5 mL) wurde bei 0 °C NaBH_4 (2.5 mg, 65 μmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine zweite Portion

NaBH_4 (2.5 mg, 65 μmol) zugegeben und die Mischung für weitere 2 h bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung sowie CH_2Cl_2 zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand in THF (0.6 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde DBU (30 μL , 0.2 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 4:1 \rightarrow 1:3) gereinigt und der Alkohol **97** als Gemisch zweier Diastereomere als weißer Feststoff (4.7 mg, 73% über 2 Stufen) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (br s, 2H, 2 *dia.*), 6.69 (dt, J = 16.1, 8.1 Hz, 2H, 2 *dia.*), 5.72 (d, J = 16.1 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.66-5.58 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.15-5.09 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.11-5.03 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.47-3.43 (m, 3H, 2 *dia.*), 3.32 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.29 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.22-3.19 (m, 3H, 2 *dia.*), 3.12 (s, 1H, 1 *dia.*), 2.99 (s, 1H, 1 *dia.*), 2.79-2.68 (m, 5H, 2 *dia.*), 2.72 (dd, J = 16.7, 3.8 Hz, 2H, 2 *dia.*), 2.67-2.60 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.48-2.40 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.46-2.39 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.31-2.18 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.20-2.12 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.18-2.10 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.97 (dtd, J = 11.9, 11.9, 4.6 Hz, 2H, 2 *dia.*), 1.87-1.80 (m, 1H, 1 *dia.*), 1.86 (s, 6H, 2 *dia.*), 1.65-1.52 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.47-1.34 (m, 6H, 2 *dia.*), 1.34-1.21 (m, 2H, 2 *dia.*), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.94 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.91 ppm (d, J = 7.4 Hz, 3H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.3 (2C), 172.3 (2C), 168.3, 168.1, 151.0, 150.9, 133.7, 133.6, 130.8, 130.3, 130.1, 129.6, 129.5, 129.4, 125.2, 125.1, 82.6, 82.2, 81.6, 81.3, 76.1, 75.9, 74.3, 74.1, 57.2 (2C), 39.2, 38.5, 38.3, 38.1, 38.0 (2C), 38.0 (2C), 35.2, 34.9, 33.8, 33.1, 33.1, 32.5, 30.6, 30.3, 30.0, 30.0, 23.2, 22.8, 16.8, 16.7, 13.9, 13.7, 10.8, 10.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3458, 3221, 2930, 2857, 1695, 1645, 1438, 1378, 1325, 1249, 1188, 1146, 1102, 1034, 995, 974, 922, 874, 849, 831, 749, 721, 695, 665 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 514.2775; gefunden: 514.2781.

Isomigrastatin (13):



Dess-Martin-Periodinan^[73] (10 mg, 24 μmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **97** (4.0 mg, 8.1 μmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde anschließend tropfenweise EtOH zugegeben, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:1 \rightarrow 1:2) gereinigt.

Isomigrastatin (**13**) wurde als weißer Feststoff (2.5 mg, 64%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +182^\circ$ ($c = 0.21$, CHCl_3), [Lit:^[44] $[\alpha]_D^{20} = +178^\circ$ ($c = 0.18$, CDCl_3)]; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3500, 3223, 2961, 2929, 1698, 1443, 1405, 1359, 1325, 1259, 1187, 1147, 1100, 1034, 995, 974, 941, 922, 872, 800, 734, 694, 675 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 512.2619; gefunden: 512.2622.

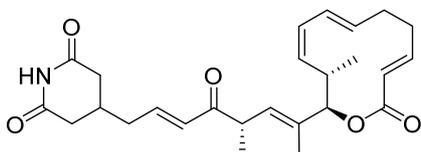
Tabelle 7.1: Vergleich der ^1H NMR und ^{13}C NMR Daten von synthetischem und dem in der Literatur beschriebenen^[44] Isomigrastatin (**13**).

Position	synthetisches 13 ^1H NMR ^a	13 (Literatur) ^1H NMR ^b	synthetisches 13 ^{13}C NMR ^c	13 (Literatur) ^{13}C NMR ^d
1	--	--	167.8 (s)	167.8 (s)
2	5.68 (d, 16.0)	5.68 (d, 16.0)	125.1 (d)	125.2 (d)
3	6.65 (ddd, 16.0, 9.0, 7.1)	6.65 (ddd, 16.0, 9.1, 7.2)	150.8 (d)	150.8 (d)
4a	2.45 (dddd, 11.6, 7.6, 3.9, 3.9)	2.46 (m) ^e	30.2 (t)	30.3 (t)
4b	2.14 (m) ^e	2.15 (m) ^e		
5a	2.62 (m) ^e	2.62 (m) ^e	32.9 (t)	32.9 (t)
5b	1.95 (qd, 12.2, 4.5)	1.96 (qd, 12.0, 4.7)		
6	5.59 (ddd, 15.8, 11.0, 4.7)	5.60 (ddd, 15.7, 10.9, 4.7)	129.2 (d)	129.3 (d)
7	5.09 (dd, 15.8, 3.7)	5.10 (dd, 15.7, 3.9)	130.4 (d)	130.5 (d)
8	3.45 (m) ^e	3.46 (m) ^e	81.7 (d)	81.8 (d)
9	3.74 (d, 9.2)	3.74 (d, 9.2)	73.3 (d)	73.4 (d)
10	1.85 (m) ^e	1.86 (m) ^e	38.2 (d)	38.3 (d)
11	5.19 (m) ^e	5.20 (m) ^e	82.3 (d)	82.4 (d)
12	--	--	134.2 (s)	134.3 (s)
13	5.19 (m) ^e	5.20 (m) ^e	128.1 (d)	128.2 (d)
14	3.45 (m) ^e	3.46 (m) ^e	46.1 (d)	46.2 (d)
15	--	--	210.9 (s)	211.0 (s)
16a	2.62 (m) ^e	2.62 (m) ^e	40.1 (t)	40.2 (t)
16b	2.38 (dt, 17.9, 6.9)	2.39 (dt, 17.9, 6.9)		
17	1.59 (m) ^e	1.59 (m) ^e	20.4 (t)	20.5 (t)
18	1.36 (m) ^e	1.36 (m) ^e	34.3 (t)	34.4 (t)
19	2.14 (m) ^e	2.15 (m) ^e	30.3 (d)	30.4 (d)
20a	2.70 (dd, 17.3, 4.1)	2.70 (dd, 17.0, 4.0)	37.9 (t)	37.9 (t)
20b	2.24 (ddd, 17.3, 10.6, 2.9)	-- ^f (dd, 17.0, 10.8)		
21	--	--	172.2 (s)	172.2 (s)
22a	2.70 (dd, 17.3, 4.1)	2.70 (dd, 17.3, 4.1)	37.9 (t)	38.0 (t)
22b	2.24 (ddd, 17.3, 10.6, 2.9)	-- ^f (dd, 17.0, 10.8)		
23	--	--	172.2 (s)	172.2 (s)
24	1.13 (d, 6.8)	1.14 (d, 6.7)	15.9 (q)	15.9 (q)
25	1.90 (d, 1.1)	1.91 (d, 1.2)	13.5 (q)	13.4 (q)
26	0.84 (d, 7.1)	0.84 (d, 7.2)	10.7 (q)	10.7 (q)
27	3.33 (s)	3.33 (s)	57.3 (q)	57.3 (q)
OH	2.84 (br s)	2.84 (br s)	--	--
NH	7.74 (br s)	7.71 (br s)	--	--

^a δ_{H} (in ppm); gemessen in CDCl_3 bei 600 MHz; in Klammern: Multiplizität und Kopplungskonstante in Hz; ^b δ_{H} (in ppm); gemessen in CDCl_3 bei 500 MHz; in Klammern: Multiplizität und Kopplungskonstante in Hz; ^c δ_{C} (in ppm);

gemessen in CDCl₃ bei 150 MHz; in Klammern: Multiplizität; ^d δ_C (in ppm); gemessen in CDCl₃ bei 125 MHz; ^e Lage des Signalschwerpunkts; ^f die chemische Verschiebung war nicht angegeben.

Enon 98:

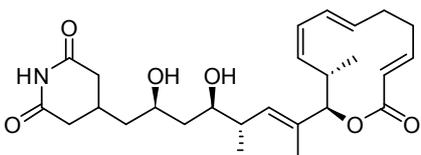


Eine Lösung von MsCl (0.2 M, 63 μL, 13 μmol) in CH₂Cl₂ sowie NEt₃ (8 μL, 60 μmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Aldols **12** (5.0 mg, 11 μmol) in CH₂Cl₂ (0.2 mL) gegeben

und die Reaktionsmischung für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurden ein wässriger pH 7 Phosphatpuffer sowie CH₂Cl₂ zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:1 → 1:3) gereinigt und das Enon **98** als weißer Feststoff (3.5 mg, 72%) erhalten.

[α]_D²⁰ = +41.5° (c = 0.35, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (s, 1H), 6.78 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 6.47 (ddd, J = 16.0, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.0, 15.5 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.41 (ddd, J = 15.5, 9.2, 6.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.71 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 5H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.77 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 ppm (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 199.3, 171.3, 171.2, 166.7, 146.8, 141.9, 134.6, 133.6, 131.5, 130.8, 129.4, 129.3, 128.3, 128.1, 82.7, 45.1, 37.5, 37.5, 37.4, 36.0, 32.4, 31.3, 29.8, 17.5, 16.3, 15.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3241, 2962, 2931, 1694, 1626, 1451, 1374, 1259, 1189, 1144, 1087, 988, 915, 798, 727 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z: ber. für C₂₆H₃₃NO₅Na [M+Na]⁺: 462.2251; gefunden: 462.2254.

Syn-Diol 99:



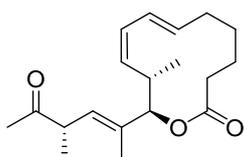
Catecholboran (26 μL, 240 μmol) wurde bei -78 °C zu einer Lösung des Aldols **12** (11 mg, 24 μmol) in THF (0.8 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei -5 °C gerührt,

bevor ein wässriger pH 7 Phosphatpuffer sowie CH₂Cl₂ zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet.

Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:1 → 0:1) gereinigt und das *syn*-Diol **99** als weißer Feststoff (6.4 mg, 58%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -1.9^\circ$ ($c = 0.31$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ (s, 1H), 6.45 (ddd, $J = 16.1, 10.2, 5.1$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.7, 15.6$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.40 (ddd, $J = 15.6, 9.0, 6.2$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 17.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 17.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 3H), 2.32 (dd, $J = 17.1, 10.1$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 17.1, 10.3$ Hz, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.47 (ddd, $J = 14.3, 10.7, 9.7$ Hz, 1H), 1.37 (ddd, $J = 13.8, 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.3, 172.3, 166.8, 146.8, 134.6, 133.6, 131.8, 131.4, 129.4, 128.4, 128.1, 82.9, 69.3, 69.1, 42.4, 40.7, 39.8, 38.7, 37.3, 35.7, 32.4, 31.3, 27.0, 17.8, 16.6, 15.5$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3268, 2970, 1720, 1693, 1454, 1365, 1261, 1178, 1151, 1068, 1035, 962, 926, 847, 770, 724$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 482.2513; gefunden: 482.2514.

Keton **101**:

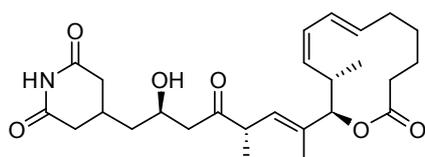


Dess-Martin-Periodinan (61 mg, 140 μmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **47**^[21] (36 mg, 0.120 μmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Das Keton **101** wurde als gelblicher Feststoff (32 mg, 89%) erhalten.

Smp.: 75-76 °C; $[\alpha]_D^{20} = +113^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.18$ -6.05 (m, 2H), 5.69 (dt, $J = 15.2, 5.3$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.98 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.36-3.29 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.7, 172.6, 133.8, 131.2, 130.5, 130.0, 129.5, 126.1, 82.1, 46.5, 33.4, 32.8, 29.9, 27.6, 23.5, 22.6, 17.2, 15.8, 14.3$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2970, 2932, 2878, 1726, 1706, 1451, 1417, 1375, 1353, 1334, 1254, 1196, 1158, 1142, 1074, 1053,$

1002, 967, 909, 967, 881, 831, 795, 760 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 304 (4), 165 (12), 164 (100), 149 (7), 136 (19), 135 (18), 123 (7), 121 (22), 120 (61), 108 (5), 107 (22), 120 (61), 108 (5), 107 (22), 105 (10), 95 (9), 94 (23), 93 (18), 92 (5), 91 (13), 82 (5), 81 (14), 80 (7), 79 (31), 77 (11), 69 (6), 68 (27), 67 (15), 55 (12), 53 (7), 43 (28), 41 (19), 29 (6); HRMS (EI): m/z : ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ [M^+]: 304.2038; gefunden: 304.2040.

Aldol 100:



TMSCl (58 μL , 450 μmol) und NEt_3 (63 μL , 450 μmol) wurden bei -78°C zu einer Lösung des Ketons **101** (14 mg, 45 μmol) in THF (1.6 mL) gegeben. Dann wurde eine Lösung

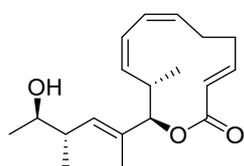
von LiHMDS (1 M, 90 μL , 90 μmol) in THF zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei -78°C gerührt, bevor ein wässriger pH 7 Phosphatpuffer und CH_2Cl_2 zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der als Rückstand erhaltene Silyl-Enoether wurde in Propionitril (0.8 mL) gelöst. Es wurden 4 Å Molekularsieb (150 mg, Pulver) sowie der Aldehyd **49** (7.0 mg, 45 μmol) zugegeben und die Mischung auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von **50** [Herstellung: Eine Lösung von PhBCl_2 (0.006 mL, 0.045 mmol) und *N*-Tosyl-D-tryptophan (16 mg, 45 μmol) in CH_2Cl_2 (0.4 mL) wurde für 1 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt]^[60] in Propionitril (0.3 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 35 h bei -78°C gerührt. Dann wurden eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung sowie CH_2Cl_2 zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in THF (8 mL) gelöst und bei 0°C wurde eine gepufferte HF-Pyridin-Lösung (0.85 mL) [Herstellung: HF-Pyridin-Komplex (70% w/w, 0.59 mL) wurde in Pyridin/THF (1:3.7, 10.0 mL) gelöst] zugegeben. Es wurde für 2 h bei dieser Temperatur und für 30 min bei RT gerührt, bevor CH_2Cl_2 zugegeben wurde. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung sowie dreimal mit einer wässrigen CuSO_4 -Lösung (1 M) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Hexan/Ethylacetat 1:4) gereinigt und das Aldol **100** als weißer Feststoff (6.3 mg, 31%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +73^\circ$ ($c = 0.21$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.81$ (s, 1H), 6.11-6.02 (m, 2H), 5.66 (dt, $J = 15.2, 5.3$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.13 (br s, 1H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.45 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 5H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.52-1.40 (m, 3H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 212.3, 173.0, 172.0, 171.8, 134.8, 131.7, 130.5, 130.5, 128.9, 126.3, 82.1, 64.6, 47.3, 46.5, 40.6, 38.4, 37.0, 33.6, 33.0, 30.2, 27.0, 23.9, 22.8, 17.6, 16.0, 14.9$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3451, 3223, 2927, 1698, 1454, 1375, 1258, 1200, 1145, 1074, 1013, 994, 970, 872, 829, 789$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 165 (13), 164 (100), 149 (7), 146 (5), 136 (22), 135 (17), 121 (19), 120 (49), 107 (19), 105 (9), 96 (8), 95 (6), 94 (19), 93 (16), 91 (11), 82 (5), 81 (14), 80 (6), 79 (26), 77 (7), 69 (7), 68 (20), 67 (13), 55 (14), 53 (5), 43 (12), 41 (19), 29 (5); HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 482.2513; gefunden: 482.2511.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[34]

Dien 104:

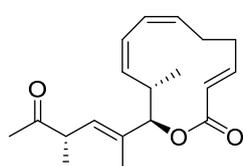


BnMe_2SiH (0.35 mL, 2.23 mmol) wurde zu einer Lösung des Platinkomplexes **54**^[63] (15 mg, 22 μmol) in THF (1.5 mL) gegeben und diese für 3 h auf 60 °C erhitzt, bevor eine Lösung des Cycloalkins **68** (240 mg, 0.45 mmol) in THF (2.0 mL) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 14 h bei dieser Temperatur gerührt, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 \rightarrow 20:1) gereinigt. Das erhaltene Alkenylsilan wurde in THF (0.5 mL) gelöst und bei 0 °C eine Lösung von TBAF (1 M, 1.78 mL, 1.78 mmol) in THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 6:1 \rightarrow 3:1) gereinigt. Das Dien **104** wurde zusammen mit einer geringen Menge des (*Z,E*)-Diens **69** als Verunreinigung als farbloses Öl (111 mg, 82%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ ($c = 0.82$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.86$ (ddd, $J = 15.7, 12.2, 3.5$ Hz, 1H), 6.16 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.10 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.42-5.29 (m, 4H), 3.60 (qd, $J = 6.3, 6.2$ Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.60-2.26 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.25-2.21

(m, 1H), 2.10 (qd, $J = 12.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.61 (br s, 1H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6, 151.6, 134.0, 132.7, 132.3, 131.2, 127.8, 126.9, 123.9, 82.6, 71.7, 40.4, 37.0, 32.6, 26.8, 20.4, 16.8, 16.7, 15.5$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3466, 2967, 2928, 2872, 1708, 1451, 1376, 1319, 1247, 1199, 1154, 1081, 997, 919, 851, 829, 731$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 162 (30), 133 (10), 95 (8), 94 (100), 93 (6), 91 (5), 79 (51), 77 (6), 68 (13), 41 (5); HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 327.1931; gefunden: 327.1929.

Keton 295:

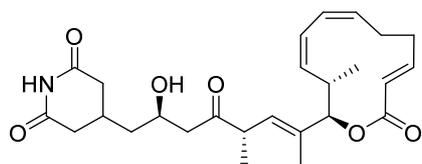


Dess-Martin-Periodinan^[73] (75 mg, 180 μmol) wurde bei 0°C zu einer Lösung des Alkohols **104** (30 mg, 100 μmol) in CH_2Cl_2 (3.5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel

wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Das Keton **295** wurde zusammen mit einer geringen Menge des (*Z,E*)-Isomers **48** als Verunreinigung als farbloses Öl (23 mg, 77%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +143^\circ$ ($c = 0.89, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.86$ (ddd, $J = 15.6, 12.1, 3.5$ Hz, 1H), 6.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.41-5.29 (m, 4H), 3.44 (dq, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.88 (dq, $J = 12.2, 6.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.44 (qd, $J = 12.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.8, 165.9, 151.5, 133.2, 133.1, 130.9, 129.1, 127.3, 126.6, 123.3, 81.6, 46.6, 36.9, 32.1, 27.6, 26.3, 16.2, 15.9, 15.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2968, 2930, 1707, 1452, 1353, 1318, 1245, 1181, 1150, 999, 828, 731$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 162 (33), 133 (11), 95 (8), 94 (100), 93 (5), 79 (52), 77 (6), 68 (12), 43 (7); HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 325.1774; gefunden: 325.1775.

Aldol 103:



TMSCl (88 μL , 0.7 mmol) und NEt_3 (96 μL , 0.7 mmol) wurden bei -78°C zu einer Lösung des Ketons **295** (21 mg, 69 μmol) in THF (2.0 mL) gegeben. Dann wurde eine Lösung

von LiHMDS (1 M, 140 μL , 0.14 mmol) in THF zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h

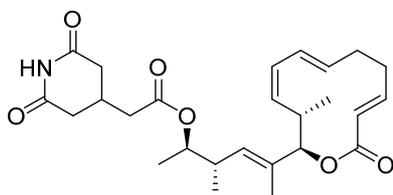
bei -78 °C gerührt, bevor ein wässriger pH 7 Phosphatpuffer und CH₂Cl₂ zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der als Rückstand erhaltene Silyl-Enolether wurde in Propionitril (1.4 mL) gelöst. Es wurden 4 Å Molekularsieb (200 mg, Pulver) und der Aldehyd **49** (11 mg, 69 µmol) zugegeben und die Mischung auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von **50** [Herstellung: Eine Lösung von PhBCl₂ (13 µL, 80 µmol) und *N*-Tosyl-D-tryptophan (30 mg, 80 µmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) wurde für 1 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt]^[60] in Propionitril (0.6 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 h bei -78 °C gerührt. Dann wurden eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung sowie CH₂Cl₂ zugegeben und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in THF (10 mL) gelöst und bei 0 °C wurde eine gepufferte HF-Pyridin-Lösung (1.3 mL) [Herstellung: HF-Pyridin-Komplex (70% w/w, 0.27 mL) wurde in Pyridin/THF (1:3.7, 5.0 mL) gelöst] zugegeben. Es wurde für 2 h bei dieser Temperatur und für 30 min bei RT gerührt, bevor CH₂Cl₂ zugegeben wurde. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung sowie dreimal mit einer wässrigen CuSO₄-Lösung (1 M) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Hexan/Ethylacetat 1:4) gereinigt und das Aldol **103** zusammen mit einer geringen Menge des (*Z,E*)-Isomers **12** als Verunreinigung als weißer Feststoff (22 mg, 69%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.97$ (s, 1H), 6.84 (ddd, $J = 15.6$, 12.2, 3.5 Hz, 1H), 6.14-6.09 (m, 2H), 5.53 (dd, $J = 15.6$, 1.2 Hz, 1H), 5.37-5.30 (m, 4H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.42 (dq, $J = 9.7$, 6.8 Hz, 1H), 3.25 (br s, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.28 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.09 (qd, $J = 12.4$, 3.9 Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.58 (ddd, $J = 14.1$, 10.6, 4.9 Hz, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 212.4$, 172.1, 172.0, 166.3, 152.1, 134.3, 133.4, 131.5, 128.6, 127.7, 127.3, 123.7, 81.7, 65.0, 47.4, 46.8, 40.9, 38.6, 37.3, 37.2, 32.6, 27.3, 26.8, 16.8, 16.3, 15.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3250$, 2962, 2932, 2874, 1697, 1453, 1374, 1249, 1149,

1065, 1034, 999, 917, 851, 829, 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{NNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 480.2357; gefunden: 480.2354.

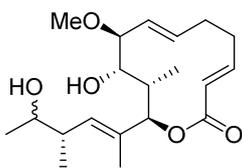
Ester 105:



Die Säure **73** (11 mg, 64 μmol), DMAP (7.9 mg, 64 μmol) und EDCI·HCl (12 mg, 64 μmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **69** (15 mg, 49 μmol) in THF (0.5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 2.5 h bei RT gerührt. Dann

wurde eine weitere Portion der Säure **73** (5.0 mg, 30 μmol), DMAP (3.7 mg, 30 μmol) und EDCI·HCl (5.8 mg, 30 μmol) zugegeben und die Lösung für weitere 3 h bei RT gerührt, bevor ein wässriger pH 7 Phosphatpuffer sowie CH_2Cl_2 zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 6:1 \rightarrow 2:1) gereinigt und der Ester **105** als weißer Feststoff (8.6 mg, 38%, 55% brsm) erhalten.

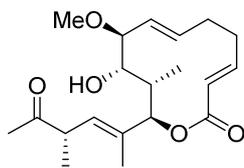
$[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$ ($c = 1.0$, THF); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.89$ (s, 1H), 6.47 (ddd, $J = 16.0, 10.4, 5.4$ Hz, 1H), 6.04 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 15.6, 10.7$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.41 (ddd, $J = 15.5, 9.1, 6.2$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.09 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 17.3, 4.2$ Hz, 2H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 4H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.7, 170.7, 169.8, 166.4, 146.2, 134.1, 131.6, 131.4, 131.3, 128.7, 127.9, 127.5, 82.8, 74.3, 38.6, 36.9, 36.9, 36.5, 35.3, 31.9, 30.9, 26.8, 17.1, 17.0, 15.8, 14.3$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3224, 2964, 2932, 2875, 1699, 1642, 1452, 1377, 1327, 1289, 1259, 1189, 1142, 1087, 1067, 998, 957, 912, 848, 828, 795, 766, 728$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z : ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 480.2357; gefunden: 480.2362.

Enoat 296:

Zu einer Lösung des Ketons **84** (25 mg, 53 μmol) in THF (1.0 mL) wurde bei 0 °C NaBH_4 (10 mg, 270 μmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung sowie CH_2Cl_2 zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 2:1) gereinigt. Der Alkohol wurde als Gemisch von Diastereomeren als weißer Feststoff (19 mg, 76%) erhalten.

Ein Teil des so erhaltenen Alkohols (7.0 mg, 15 μmol) wurde in THF (0.5 mL) gelöst und bei -78 °C DBU (11 μL , 74 μmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt, dann wurde eine weitere Portion DBU (11 μL , 74 μmol) zugegeben und das Gemisch für 1 h bei -40 °C gerührt. Anschließend wurde nochmals DBU (22 μL , 150 μmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 14 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt und das Enoat **296** als Gemisch zweier Diastereomere als weißer Feststoff (5.2 mg, quant.) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.68 (ddd, J = 16.2, 8.6, 7.7 Hz, 1H, 1 *dia.*), 6.67 (ddd, J = 16.2, 8.6, 7.7 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.72 (d, J = 15.9 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.71 (d, J = 15.9 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.62 (dddd, J = 15.6, 11.0, 4.6, 1.1 Hz, 2H, 2 *dia.*), 5.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.24 (d, J = 3.8 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.18-5.06 (m, 4H, 2 *dia.*), 3.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.73-3.64 (m, 1H, 1 *dia.*), 3.48-3.42 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.42-3.33 (m, 1H, 1 *dia.*), 3.30 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.29 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.21 (br s, 2H, 2 *dia.*), 3.06 (br s, 1H, 1 *dia.*), 2.98 (br s, 1H, 1 *dia.*), 2.83-2.72 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.67-2.58 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.49-2.36 (m, 3H, 2 *dia.*), 2.24-2.13 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.03-1.91 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.89-1.80 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.87 (s, 6H, 2 *dia.*), 1.20 (dd, J = 6.1, 0.7 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.94 ppm (d, J = 7.1 Hz, 3H, 1 *dia.*).

Keton 111:

Dess-Martin-Periodinan^[73] (16.5 mg, 0.04 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **296** (4.5 mg, 13 μmol) in CH₂Cl₂ (0.4 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei RT gerührt. Es wurde tropfenweise EtOH zugegeben, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt

und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 4:1) gereinigt. Das Keton **111** wurde als weißer Feststoff (3.2 mg, 71%) erhalten. Als Nebenprodukt wurde das Diketon **112** als weißer Feststoff (1.2 mg, 26%) erhalten.

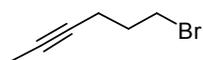
$[\alpha]_D^{20} = +236^\circ$ ($c = 0.32$, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.64$ (ddd, $J = 16.0, 9.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.59 (dddd, $J = 15.6, 10.9, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.10 (ddd, $J = 15.6, 4.0, 0.9$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.83 (br s, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 ppm (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 209.9, 167.8, 150.6, 134.3, 130.4, 129.2, 128.0, 125.1, 82.3, 81.7, 73.3, 57.2, 46.8, 38.3, 32.8, 30.2, 28.3, 15.8., 13.4, 10.6$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3537, 2980, 2935, 1722, 1704, 1642, 1438, 1324, 1310, 1249, 1181, 1141, 1104, 1093, 1054, 1039, 992, 971, 918, 868, 828, 733$ cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z : ber. für C₂₀H₃₀O₅Na [$M+Na^+$]: 373.1985; gefunden: 373.1987.

Analytische und spektroskopische Daten für das Diketon **112**:

$[\alpha]_D^{20} = +208^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.64$ (ddd, $J = 15.7, 11.5, 3.6$ Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.58 (dddd, $J = 15.4, 10.5, 5.0, 0.6$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 15.6, 7.7$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.76 (ddd, $J = 14.8, 7.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.15 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 209.9, 208.4, 165.4, 152.9, 135.3, 133.8, 127.8, 126.1, 121.7, 90.7, 78.6, 77.4, 57.3, 47.5, 46.7, 31.7, 28.5, 28.3, 16.4, 14.1$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2974, 2932, 1714, 1452, 1354, 1240, 1162, 1076, 1005, 973, 907, 801$ cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z : ber. für C₂₀H₂₈O₅Na [$M+Na^+$]: 371.1829; gefunden: 371.1832.

7.3 Die Totalsynthese von Dehydrocurvularin

Bromid 140:

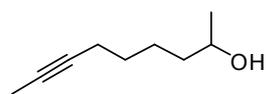


CBr_4 (10.7 g, 32.4 mmol) und PPh_3 (8.50 g, 32.4 mmol) wurden bei 0 °C in mehreren Portionen zu einer Lösung von Hex-4-in-1-ol^[272] (**145**) (2.12 g, 21.6 mmol) in CH_2Cl_2 (65 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt und für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und durch Zugabe von Pentan ein gelblicher Feststoff ausgefällt. Dieser wurde abfiltriert und mit Pentan/ Et_2O (1:1) gewaschen. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/ Et_2O 1:0 → 20:1) gereinigt. Das Bromid **140** wurde als farbloses Öl (2.44 g, 70%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.31 (tq, J = 6.6 Hz, 2.4 Hz, 2H), 1.99 (qi, J = 6.6 Hz, 2H), 1.77 ppm (t, J = 2.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 77.2, 76.8, 32.8, 31.9, 17.6, 3.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2919, 2845, 1432, 1272, 1247, 960, 854 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 162 (9), 160 (10), 82 (7), 81 (100), 80 (6), 79 (40), 77 (15), 65 (9), 54 (27), 53 (67), 52 (9), 51 (18), 50 (10), 41 (28), 39 (21), 27 (33); HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_6\text{H}_9\text{Br}$: 159.9888 [M^+]; gefunden: 159.9888.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[163]

Alkohol 141:

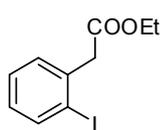


Magnesiumspäne (470 mg, 19.3 mmol) wurden über Nacht mit einem Iodkristall aktiviert und in THF (3.5 mL) suspendiert. Eine Lösung des Bromids **140** (1.90 g, 11.8 mmol) in THF (7.5 mL) wurde langsam zugetropft und dabei vorsichtig bis auf 55 °C erwärmt. Die Mischung wurde nach vollständiger Zugabe 2 h unter Rückfluss erhitzt, die überstehende Lösung in einen Schlenkkolben transferiert, mit THF (35 mL) verdünnt und auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde zunächst eine Lösung von Li_2CuCl_4 in THF (0.1 M, 11 mL, 1.1 mmol) sowie anschließend, innerhalb von 30 min, eine Lösung von (\pm)-Propylenoxid (0.75 mL, 10.7 mmol) in THF (10 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde auf -30 °C erwärmt und für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben und die Mischung mit H_2O und MTBE verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Pha-

sen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1 \rightarrow 10:1) gereinigt. Der Alkohol **141** wurde als farbloses Öl (843 mg, 56%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.84-3.75 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.77 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.53-1.36 (m, 6H), 1.18 ppm (d, J = 6.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 79.2, 75.7, 68.2, 39.0, 29.1, 25.1, 23.6, 18.8, 3.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3348, 2965, 2933, 2860, 1455, 1373, 1332, 1127, 1090, 1033, 930, 840 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 107 (62), 93 (45), 91 (16), 84 (34), 83 (17), 82 (17), 81 (40), 79 (55), 77 (16), 68 (33), 67 (73), 66 (64), 55 (52), 54 (19), 53 (35), 45 (100), 43 (51), 41 (52), 39 (31), 27 (26); HRMS (CI): m/z ber. für $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$: 141.1279 [$M+\text{H}^+$]; gefunden: 141.1278.

Ester **144**:^[164]

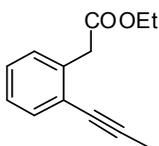


Konzentrierte H_2SO_4 (1.25 mL) wurde zu einer Lösung von 2-Iodphenyllessigsäure (**143**) (4.18 g, 16.0 mmol) in EtOH (12.5 mL) gegeben und die Lösung für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in H_2O (30 mL) gegeben und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O sowie einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 \rightarrow 30:1) gereinigt. Der Ester **144** wurde als farbloses Öl (4.40 g, 95%) erhalten.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H_2O sowie einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 \rightarrow 30:1) gereinigt. Der Ester **144** wurde als farbloses Öl (4.40 g, 95%) erhalten.

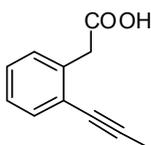
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.96 (ddd, J = 7.9, 6.6, 2.4 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.28 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 170.6, 139.6, 130.7, 129.0, 128.5 (2C), 101.2, 61.2, 46.4, 14.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2988, 1726, 1469, 1411, 1366, 1338, 1214, 1171, 1161, 1113, 1029, 1012, 926, 760, 734 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 290 (12), 217 (89), 164 (8), 163 (74), 136 (9), 135 (100), 107 (11), 91 (12), 90 (58), 89 (32), 79 (5), 64 (6), 63 (13), 39 (6), 29 (28); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{INa}$: 312.9696 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 312.9697.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[164]

Alkin 146:

Eine Lösung von 1-Propinylmagnesiumbromid in THF (0.5 M, 55.2 mL, 27.6 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von ZnBr₂ (6.22 g, 27.6 mmol) in THF (400 mL) getropft. Die erhaltene Suspension wurde für 15 min gerührt und anschließend das Iodid **144** (4.00 g, 13.8 mmol) sowie Pd(PPh₃)₄ (400 mg, 0.35 mmol) zugegeben. Nach 1.5 h wurden Eiswasser und MTBE zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 → 30:1) gereinigt. Das Alkin **146** wurde als farbloses Öl (2.73 g, 98%) erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.31 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 3H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.18 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.5, 136.3, 132.1, 129.7, 127.8, 127.1, 124.4, 90.5, 78.0, 60.9, 40.2, 14.4, 4.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2981, 2918, 1732, 1487, 1367, 1334, 1244, 1206, 1154, 1096, 1029, 755 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 203 (6), 202 (43), 146 (8), 130 (15), 129 (100), 128 (56), 127 (22), 115 (6), 102 (6), 77 (7), 64 (5), 63 (5), 51 (6), 29 (12); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₃H₁₄O₂Na: 225.0886 [*M*+Na⁺]; gefunden: 225.0884.

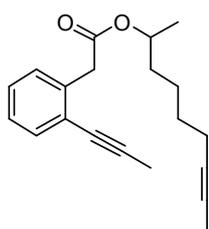
Säure 142:

Eine Lösung von LiOH (890 mg, 37.2 mmol) in H₂O (10 mL) wurde zu einer Lösung des Esters **146** (2.73 g, 13.5 mmol) in THF (25 mL) gegeben und das Gemisch unter Rückfluss erhitzt. Nach 2.5 h wurde die Reaktionsmischung unter reduziertem Druck eingeeengt, der Rückstand in H₂O (100 mL) aufgenommen und mit Et₂O (2 x 80 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde tropfenweise mit konzentrierter Salzsäure versetzt bis sich ein weißer Niederschlag bildete, welcher durch Zugabe von Et₂O wieder aufgelöst wurde. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Säure **142** wurde als gelblicher Feststoff (2.33 g, 99%) erhalten.

Smp.: 94-95 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (br s, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.07 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.8, 135.4, 132.8, 129.9, 127.9, 127.4, 124.5, 91.1, 77.6, 39.8, 4.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2916, 2642, 1693, 1488, 1401, 1335, 1229, 1191, 928, 921, 841, 758, 670 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 175 (9), 174 (74), 146 (11),

145 (7), 132 (12), 131 (8), 130 (12), 129 (100), 128 (91), 127 (37), 126 (5), 117 (5), 116 (5), 115 (30), 103 (5), 102 (9), 91 (6), 77 (13), 75 (5), 63 (11), 51 (14), 50 (5), 39 (7); HRMS (EI): m/z ber. für $C_{11}H_{10}O_2$: 174.0681 [M^+]; gefunden: 174.0683.

Diin **139**:

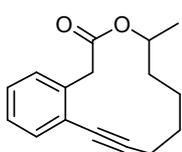


Eine Lösung der Säure **142** (106 mg, 0.61 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL), DMAP (30 mg, 240 μ mol) und EDCI·HCl (117 mg, 0.61 mmol) wurden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **141** (66 mg, 470 μ mol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C sowie für 3.5 h bei RT gerührt, anschließend in eine gesättigte wässrige NaCl-Lösung

gegeben und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 \rightarrow 30:1) gereinigt. Das Diin **139** wurde als farbloses Öl (139 mg, quant.) erhalten.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.43-7.37 (m, 1H), 7.28-7.15 (m, 3H), 5.00-4.83 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.76 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.51-1.30 (m, 5H) 1.21 ppm (d, J = 6.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.1, 136.5, 132.1, 129.7, 127.8, 127.0, 124.4, 90.4, 79.1, 78.0, 75.7, 71.4, 40.5, 35.5, 28.9, 24.7, 20.0, 18.7, 4.6, 3.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2975, 2918, 2860, 1729, 1487, 1448, 1330, 1246, 1206, 1163, 1129, 1091, 755 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 253 (15), 135 (13), 213 (10), 195 (10), 174 (10), 146 (12), 130 (17), 129 (100), 128 (69), 127 (27), 115 (10), 95 (12), 81 (93), 79 (17), 77 (16), 69 (24), 67 (34), 55 (66), 53 (34), 51 (11), 43 (35), 42 (10), 41 (65), 39 (17), 29 (17), 27 (17); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{20}H_{24}O_2Na$: 319.1669 [$M+Na^+$]; gefunden: 319.1665.

Cycloalkin **135**:

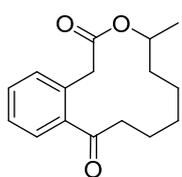


5 Å Molekularsieb (600 mg, Pulver) wurde zu einer Lösung des Diins **139** (40 mg, 0.14 mmol) in Toluol (40 mL) gegeben und diese Suspension auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde der Katalysator **6**^[19] (7 mg, 7 μ mol) zugegeben

und die Lösung für 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat unter reduzier-

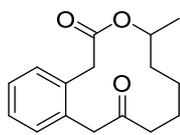
tem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1) gereinigt und das Cycloalkin **135** als farbloses Öl (30 mg, 92%) erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.42-7.36 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 5.31-5.17 (m, 1H), 3.96 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.51-2.30 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 5H), 1.25 ppm (t, J = 6.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.5, 137.2, 131.9, 130.6, 127.9, 127.3, 124.3, 96.5, 79.4, 70.0, 41.4, 34.3, 26.8, 23.0, 20.9, 29.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2974, 1932, 2868, 1731, 1485, 1452, 1357, 1331, 1204, 1159, 1128, 1077, 1019, 948, 754, 696 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 243 (13), 242 (71), 184 (10), 183 (12), 173 (10), 169 (38), 155 (28), 154 (13), 153 (10), 145 (10), 144 (11), 142 (28), 141 (75), 130 (18), 129 (77), 128 (100), 127 (28), 116 (11), 115 (41), 102 (15), 91 (14), 77 (12), 41 (21); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$: 265.1199 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 265.1197.

Keton **147a**:



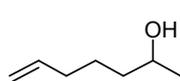
H_2O (4 μL , 200 μmol) und $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ (3.5 mg, 7.0 μmol) wurden zu einer Lösung des Cycloalkins **135** (17 mg, 68 μmol) in MeCN (0.3 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei RT gerührt, dann H_2O zugegeben und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 \rightarrow 15:1) gereinigt. Das Keton **147a** wurde als farbloses Öl (10.8 mg, 61%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.66 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 5.01-4.88 (m, 1H), 4.23 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.10 (ddd, J = 14.4, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 14.4, 8.1, 4.2 Hz, 1H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.48-1.23 (m, 5H), 1.09 ppm (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 205.9, 170.6, 138.4, 134.4, 132.8, 131.5, 128.5, 127.3, 72.2, 40.8, 40.4, 31.6, 26.3, 23.2, 22.4, 19.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2867, 1720, 1679, 1446, 1228, 1182, 1160, 1126, 1086, 1030, 985, 948, 755 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 260 (36), 201 (11), 178 (13), 173 (21), 163 (51), 160 (22), 145 (21), 135 (100), 132 (26), 119 (38), 118 (11), 91 (21), 90 (24), 89 (16), 55 (23), 42 (10), 41 (17); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 283.1305 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 283.1308.

Keton 147b:

H₂O (6 μ L, 300 μ mol) und Zeise-Salz (2 mg, 5 μ mol) wurden zu einer Lösung des Cycloalkins **135** (12 mg, 50 μ mol) in THF (0.2 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 d im geschlossenen Gefäß auf 65 °C erhitzt, dann durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und das Keton **147b** als gelblicher Feststoff (6.7 mg, 52%) erhalten.

Smp.: 83-86 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.19 (m, 4H), 4.95-4.85 (m, 1H), 3.82 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.68-1.49 (m, 4H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.15 ppm (d, J = 6.3 Hz, 3H); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2946, 2871, 1712, 1451, 1345, 1318, 1307, 1235, 1204, 1185, 1156, 1144, 1132, 1090, 1069, 962, 746 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 361 (7), 260 (39), 149 (8), 133 (11), 132 (95), 129 (23), 121 (8), 111 (27), 105 (20), 104 (100), 103 (17), 93 (5), 91 (5), 83 (26), 78 (13), 77 (11), 69 (7), 68 (5), 55 (41), 43 (8), 41 (17), 39 (5), 29 (5); HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₆H₂₀O₃Na: 283.1305 [$M+Na^+$]; gefunden: 283.1305.

Alkohol 152:^[173]

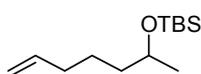
Magnesiumspäne (1.11 g, 45.6 mmol) wurden zunächst über Nacht mit einem Iodkristall aktiviert und in THF (12 mL) suspendiert. Eine Lösung von 4-Brom-1-buten **149** (5.00 g, 37.0 mmol) in THF (22 mL) wurde langsam zugetropft und dabei vorsichtig bis auf 55 °C erwärmt. Die Mischung wurde nach vollständiger Zugabe für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die überstehende Lösung wurde nach Abkühlen in einen Tropftrichter überführt und bei -78 °C zu einer Lösung von (\pm)-Propylenoxid (2.0 mL, 29 mmol) und CuCN (260 mg, 2.90 mmol) in THF (50 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht langsam auf RT erwärmt und anschließend eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Der Alkohol **152** wurde als farbloses Öl (2.82 g, 87%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.80 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.00 (dq, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 4.94 (ddt, J = 10.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 3.79 (tq, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.54-

1.37 (m, 4H), 1.18 ppm (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.8, 114.7, 68.1, 38.9, 33.8, 25.2, 23.6$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3335, 2968, 2931, 2861, 1459, 1440, 1416, 1373, 1120, 995, 908$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 96 (6), 81 (43), 71 (24), 70 (5), 67 (12), 58 (7), 57 (9), 55 (30), 54 (61), 53 (5), 45 (100), 43 (24), 42 (20), 41 (22), 39 (18), 29 (10), 27 (11); HRMS (CI): m/z ber. für $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}$: 115.1123 [$M+\text{H}^+$]; gefunden: 115.1122.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[280]

TBS-Ether **153**:^[174]

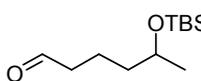


TBSCl (5.4 g, 36 mmol) und Imidazol (2.0 g, 30 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **152** (2.7 g, 24 mmol) in DMF (20 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt, dann wurde bei 0 °C H_2O zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan) gereinigt und der TBS-Ether **153** als farbloses Öl (5.04 g, 92%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.81$ (ddt, $J = 17.5, 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.00 (dq, $J = 17.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.94 (ddt, $J = 10.3, 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 3.78 (tq, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.54-1.25 (m, 4H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 ppm (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.2, 114.4, 68.6, 39.3, 33.9, 26.1, 25.2, 24.0, 18.3, -4.2, -4.5$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2956, 2929, 2858, 1472, 1426, 1373, 1361, 1253, 1132, 1058, 1005, 909, 833, 806, 772$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 171 (23), 159 (5), 115 (6), 76 (6), 75 (100), 73 (14); HRMS (CI): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{OSi}$: 229.1988 [$M+\text{H}^+$]; gefunden: 229.1986.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[281]

Aldehyd **150**:^[175]



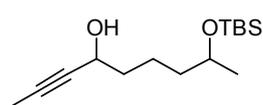
Ozon wurde bei -78 °C durch eine Lösung des Alkens **153** (5.04 g, 22.0 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) geleitet bis sich diese blau verfärbte. Anschließend wurde Argon durchgeleitet bis sich die Lösung wieder entfärbte. Nach Zugabe von PPh_3 (7.5 g, 29 mmol) wurde die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur und für 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand

mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 → 30:1) gereinigt. Der Aldehyd **150** wurde als farbloses Öl (4.60 g, 91%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.76 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.80 (tq, J = 6.1, 6.0 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 1.78-1.57 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 202.7, 68.3, 44.0, 39.1, 26.0, 23.8, 18.5, 18.2, -4.2, -4.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2929, 2857, 1727, 1472, 1462, 1374, 1253, 1139, 1044, 1005, 832, 772 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 174 (15), 173 (100), 159 (16), 155 (19), 145 (12), 132 (6), 131 (58), 81 (15), 75 (97), 73 (27).

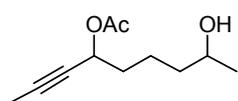
Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[282]

Alkohol **151**:



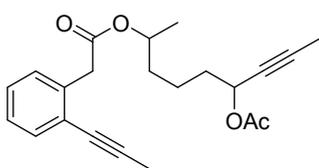
Eine Lösung von 1-Propinylmagnesiumbromid (0.5 M, 6.4 mL, 3.2 mmol) in THF wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Aldehyds **150** (572 mg, 2.49 mmol) in THF (3.5 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 60 h bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 → 10:1) gereinigt und der Alkohol **151** als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (549 mg, 82%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.37-4.28 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.84-3.74 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.83 (d, J = 1.8 Hz, 6H, 2 *dia.*), 1.73-1.61 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.57-1.35 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.12 (d, J = 6.1 Hz, 6H, 2 *dia.*), 0.89 (s, 18H, 2 *dia.*), 0.05 (s, 6H, 2 *dia.*), 0.05 ppm (s, 6H, 2 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 80.6 (2C), 80.6 (2C), 68.6 (2C), 63.0, 62.9, 39.4, 39.4, 38.4, 38.3, 26.0 (2C), 23.9 (2C), 21.6, 21.5, 18.3, 3.6 (2C), -4.2 (2C), -4.6 (2C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3358, 2954, 2928, 2857, 1462, 1374, 1253, 1133, 1096, 1044, 1004, 833, 772 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 159 (34), 129 (11), 121 (81), 119 (18), 105 (24), 101 (13), 93 (88), 91 (14), 79 (100), 77 (17), 75 (95), 73 (44), 69 (10), 57 (16), 55 (20), 43 (22), 41 (19), 29 (20); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$: 293.1907 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 293.1907.

Alkohol 154:

Ac₂O (58 μ L, 0.6 mmol), DMAP (3.7 mg, 30 μ mol) und NEt₃ (130 μ L, 0.93 mmol) wurden zu einer Lösung des Alkohols **151** (85 mg, 310 μ mol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) gegeben und diese bei RT gerührt. Nach 2 h wurden eine weitere Portion Ac₂O (29 μ L, 310 μ mol) sowie DMAP (1.9 mg, 15 μ mol) zugegeben, die Reaktionsmischung für 1 h gerührt und dann H₂O zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in THF (1.0 mL) gelöst und eine Lösung von TBAF (1.0 M, 0.62 mL, 0.62 mmol) in THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt, bevor eine weitere Portion TBAF zugegeben (1.0 M, 0.62 mL, 0.62 mmol) und für weitere 23 h bei RT gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 6:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Der Alkohol **154** wurde als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (51 mg, 83% über 2 Stufen) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.29 (tq, J = 6.4, 2.2 Hz, 2H, 2 *dia.*), 3.77 (tq, J = 6.0, 5.9 Hz, 2H, 2 *dia.*), 2.04 (s, 6H, 2 *dia.*), 1.81 (d, J = 2.2 Hz, 6H, 2 *dia.*), 1.75-1.66 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.56-1.37 (m, 8H, 2 *dia.*), 1.16 ppm (d, J = 6.4 Hz, 6H, 2 *dia.*); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.2 (2C), 81.9 (2C), 76.8 (2C), 67.9 (2C), 64.5 (2C), 38.7 (2C), 35.1 (2C), 23.6 (2C), 21.4, 21.4, 21.2 (2C), 3.7 (2C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3405, 2961, 2924, 2866, 1736, 1371, 1232, 1018, 950 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 138 (10), 123 (12), 109 (12), 105 (15), 95 (16), 84 (19), 82 (10), 81 (10), 79 (22), 77 (10), 69 (18), 67 (11), 66 (33), 45 (18), 43 (100), 41 (11), 39 (11); HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₁H₁₈O₃Na: 221.1148 [M +Na⁺]; gefunden: 221.1146.

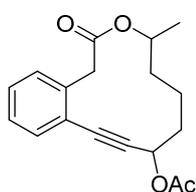
Diin 148:

Die Säure **142** (53 mg, 300 μ mol), DMAP (15 mg, 120 μ mol) und EDCI·HCl (58 mg, 300 μ mol) wurden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **154** (46 mg, 230 μ mol) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C und für 3.5 h bei RT gerührt, anschließend in eine gesättigte wässrige NaCl-Lösung gegeben und mit CH₂Cl₂ verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1)

gereinigt. Das Diin **148** wurde als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (79 mg, 96%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2 *dia.*), 7.25-7.15 (m, 6H, 2 *dia.*), 5.31-5.25 (m, 2H, 2 *dia.*), 4.93 (tq, J = 6.5, 6.3 Hz, 2H, 2 *dia.*), 3.77 (s, 4H, 2 *dia.*), 2.07 (s, 6H, 2 *dia.*), 2.06 (s, 6H, 2 *dia.*), 1.83 (d, J = 2.0 Hz, 6H, 2 *dia.*), 1.74-1.65 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.63-1.55 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.55-1.35 (m, 6H, 2 *dia.*), 1.21 ppm (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.1 (2C), 170.2 (2C), 136.4 (2C), 132.2 (2C), 129.7 (2C), 127.8 (2C), 127.0 (2C), 124.4 (2C), 90.4 (2C), 82.0 (2C), 78.1 (2C), 76.8 (2C), 71.2 (2C), 64.4 (2C), 40.5 (2C), 35.5, 35.4, 34.9 (2C), 21.2 (2C), 21.0 (2C), 20.0, 20.0, 4.5 (2C), 3.7 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2920, 1732, 1448, 1370, 1229, 1163, 1132, 1018, 950, 756 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 312 (29), 257 (13), 239 (15), 174 (18), 156 (20), 130 (14), 129 (90), 128 (60), 127 (21), 121 (10), 105 (13), 93 (22), 79 (24), 77 (15), 55 (18), 43 (100), 41 (12); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$: 377.1723 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 377.1724.

Cycloalkin **155**:



Der Katalysator **4**^[176] (69 mg, 110 μmol) sowie entgastes CH_2Cl_2 (0.35 mL, 5.50 mmol) wurden zu einer Lösung des Diins **148** (78 mg, 220 μmol) in entgastem Toluol (20 mL) gegeben und diese für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand

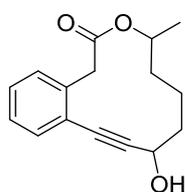
wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 15:1) gereinigt und das Cycloalkin **155** als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (56 mg, 85%) erhalten.

Das Diastereomerenverhältnis wurde im ^1H -NMR-Spektrum als dr = 50:50 bestimmt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.50-7.47 (m, 1H, 1 *dia.*), 7.46-7.42 (m, 1H, 1 *dia.*), 7.34-7.17 (m, 6H, 2 *dia.*), 5.59 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.55 (dd, J = 3.7, 9.5 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.31-5.17 (m, 2H, 2 *dia.*), 4.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.92 (d, J = 16.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.53 (d, J = 16.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.10 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.09 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.08-1.47 (m, 12H, 2 *dia.*), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H, 1 *dia.*), 1.26 ppm (d, J = 6.3 Hz, 1H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.4, 171.2, 170.1, 170.0, 137.9, 137.1, 133.2, 132.3, 130.8 (2C), 129.4, 128.9, 127.4, 127.4, 122.7, 122.6, 92.4, 92.2, 83.8, 83.2, 70.2, 69.9, 65.2, 64.8, 41.2, 41.1, 34.3, 34.1, 33.5, 33.1, 21.2 (2C), 20.8, 20.8, 19.6, 19.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2933,

1732, 1453, 1371, 1227, 1207, 1163, 1131, 1087, 1018, 966, 756, 730 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 300 (27), 258 (36), 257 (19), 240 (19), 212 (22), 202 (52), 199 (23), 197 (24), 186 (19), 185 (19), 184 (19), 167 (20), 165 (16), 161 (17), 160 (21), 158 (26), 157 (24), 156 (18), 153 (20), 152 (16), 145 (24), 14 (20), 143 (24), 141 (27), 139 (15), 129 (29), 128 (34), 127 (15), 116 (22), 115 (90), 111 (17), 91 (11), 89 (12), 83 (25), 43 (100), 41 (15); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 323.1254 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 323.1254.

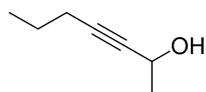
Alkohol 136:



K_2CO_3 (69 mg, 500 μmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Acetats **155** (50 mg, 170 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei dieser Temperatur gerührt und dann eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 4:1) gereinigt und der Alkohol **136** als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (37 mg, 87%) erhalten.

Das Diastereomerenverhältnis wurde im ^1H -NMR-Spektrum als $dr = 50:50$ bestimmt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47\text{-}7.41$ (m, 2H, 2 *dia.*), 7.21-7.15 (m, 6H, 2 *dia.*), 5.27-5.13 (m, 2H, 2 *dia.*), 4.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.52 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.97 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.89 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.50 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.49 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.16 (br s, 1H, 1 *dia.*), 2.09 (br s, 1H, 1 *dia.*), 1.99-1.42 (m, 12H, 2 *dia.*), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.25 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.5$, 171.3, 137.7, 136.9, 132.8, 132.2, 130.8 (2C), 129.1, 128.8, 127.0 (2C), 123.0, 122.9, 96.1, 95.7, 83.1, 82.7, 70.4, 69.5, 63.6, 63.4, 41.2, 41.2, 36.1, 36.0, 34.5, 34.2, 20.8, 20.7, 19.6, 19.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3445$, 2931, 1729, 1487, 1453, 1360, 1333, 1207, 1162, 1130, 1084, 1036, 981, 755, 729, 696 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 258 (23), 215 (14), 200 (19), 199 (25), 189 (12), 171 (26), 167 (12), 161 (17), 160 (17), 158 (13), 145 (14), 144 (29), 143 (28), 141 (18), 128 (14), 116 (36), 15 (100), 89 (11), 43 (13), 41 (17), 39 (12), 29 (22); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$: 281.1148 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 281.1147.

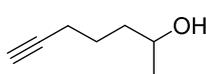
Alkinol 160:^[182]

Eine Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 28 mL, 44 mmol) in THF wurde bei -78 °C zu einer Lösung von 1-Pentin (**159**) (4.4 mL, 44 mmol) in THF (40 mL) getropft

und diese für 75 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde Acetaldehyd (2.5 mL, 44 mmol) zugegeben, die Reaktionsmischung für 2 h bei RT gerührt und dann eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 → 10:1) gereinigt und das Alkinol **160** als gelbliches Öl (3.60 g, 73%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.51 (qt, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 1H), 2.17 (td, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 2H), 1.83 (br s, 1H), 1.51 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.97 ppm (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 84.7, 82.6, 58.7, 24.9, 22.2, 20.8, 13.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3326, 2964, 2933, 2873, 1457, 1369, 1329, 1277, 1154, 1074, 1034, 987, 895, 876 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 98 (5), 97 (97), 84 (12), 79 (11), 77 (12), 70 (5), 69 (37), 67 (25), 58 (8), 55 (34), 53 (14), 51 (5), 45 (13), 43 (100), 41 (60), 39 (25), 29 (17), 27 (14); HRMS (CI): *m/z* ber. für C₇H₁₃O: 113.0966 [*M*+H⁺]; gefunden: 113.0965.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[184]

Alkohol 161:^[184]

1,3-Diaminopropan (17.5 mL) wurde bei 0 °C zu KH (2.86 g, 71.3 mmol) gegeben und das Gemisch bei dieser Temperatur für 2 h gerührt. Das Alkinol

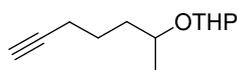
160 (2.0 g, 18 mmol) wurde bei 0 °C zu der entstandenen Suspension getropft, diese für 1.5 h bei RT gerührt und dann bei 0 °C H₂O sowie eine wässrige HCl-Lösung (2 N) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer wässrigen HCl-Lösung (2 N) sowie H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 6:1) gereinigt und der Alkohol **161** als gelbes Öl (985 mg, 49%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.84 (qt, *J* = 6.1, 6.0 Hz, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.73-1.52 (m, 4H), 1.21 ppm (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 84.5, 68.8, 67.8, 38.3, 24.8, 23.8, 18.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3297, 2967, 2930, 1456, 1433, 1374, 1327, 1128, 1085, 1005, 977, 944, 862 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 97 (10), 79 (21), 71 (15), 69 (14), 68 (11), 67 (31), 55 (13), 53 (11), 45 (100), 43 (25), 41 (24), 40 (18), 39 (14), 29 (6), 27 (10); HRMS (CI): m/z ber. für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}$: 113.0966 [M^+]; gefunden: 113.0966.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[283]

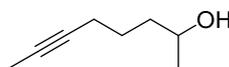
THP-Ether **162**:^[184]



DHP (0.9 mL, 9.5 mmol) und PPTS (101 mg, 402 μmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **161** (886 mg, 7.90 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 7 h bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige Na_2CO_3 -Lösung zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1) gereinigt und der THP-Ether **162** als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (1.42 g, 92%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.69 (t, J = 3.9 Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.63 (t, J = 2.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.96-3.83 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.83-3.78 (m, 1H, 1 *dia.*), 3.78-3.70 (m, 1H, 1 *dia.*), 3.53-3.44 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.25-2.17 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H, 1 *dia.*), 1.94 (t, J = 2.6 Hz, 1H, 1 *dia.*), 1.89-1.77 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.75-1.65 (m, 3H, 2 *dia.*), 1.65-1.46 (m, 15H, 2 *dia.*), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.12 ppm (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 98.9, 85.8, 84.7, 84.5, 73.7, 70.6, 68.5, 68.4, 63.0, 62.7, 36.6, 35.7, 31.3, 31.3, 25.7, 25.7, 25.0, 24.6, 21.7, 20.2, 19.9, 19.3, 18.7, 18.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3304, 2940, 1154, 1441, 1373, 1338, 1199, 1132, 1115, 1076, 1021, 1002, 869, 812 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 129 (9), 101 (19), 97 (9), 95 (24), 86 (6), 85 (100), 79 (8), 67 (25), 57 (8), 56 (18), 55(19), 53 (5), 43 (10), 41 (20), 39 (9), 29 (12), 27 (8); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$: 219.1355 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 219.1354.

Alkohol *rac*-**158**:



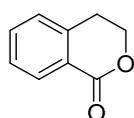
Eine Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 4.7 mL, 7.6 mmol) in THF wurde bei -78 °C zu einer Lösung des THP-Ethers **162** (1.41 g, 7.18 mmol) in THF (12 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min bei dieser Temperatur gerührt und dann auf 0 °C erwärmt. Anschließend wurde MeI (0.5 mL, 7.9 mmol) zugegeben und die Lösung

über Nacht auf RT erwärmt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (5.0 mL) gelöst, *p*-TsOH·H₂O (409 mg, 2.15 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 4 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 → 10:1) gereinigt. Der Alkohol *rac*-**158** (715 mg, 79% über 2 Stufen, 88% brsm) wurde als gelbliches Öl erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.86-3.78 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 2H) 1.77 (t, J = 2.7 Hz, 3H), 1.64-1.46 (m, 4H), 1.35 (br s, 1H), 1.20 ppm (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 79.1, 75.9, 67.9, 38.6, 25.4, 23.7, 18.8, 3.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3357, 2964, 2920, 2862, 1455, 1435, 1373, 1332, 1127, 1084, 1044, 990, 944, 862 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 111 (30), 109 (5), 108 (5), 107 (5), 97 (5), 94 (9), 93 (99), 91 (17), 84 (91), 83 (10), 81 (14), 79 (24), 77 (22), 71 (45), 69 (5), 68 (21), 67 (66), 66 (100), 65 (17), 58 (6), 57 (11), 55 (33), 54 (44), 53 (29), 52 (8), 51 (11), 50 (5), 45 (83), 43 (50), 42 (5), 41 (35), 40 (8), 39 (33), 29 (14), 27 (30); HRMS (CI): m/z ber. für $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$ [$M+\text{H}^+$]: 127.1123; gefunden: 127.1122.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[284]

1-Isochromanon (**168**):^[186]



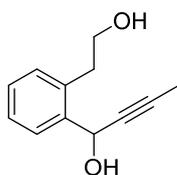
KI (1.25 g, 7.53 mmol) und eine Lösung von TBHP (5.5 M, 20.3 mL, 112 mmol) in Decan wurden zu einer Lösung von Isochroman (**165**) (5.0 g, 37 mmol) in MeCN/H₂O (20:1, 105 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei RT gerührt und dann eine gesättigte wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben bis keine Peroxide mehr nachweisbar waren. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 4:1) gereinigt und 1-Isochromanon (**168**) als braunes Öl (4.91 g, 89%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.06 ppm (t, J = 6.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 165.2, 139.7, 133.8, 130.6, 127.8, 127.3, 125.5, 67.4, 28.0 ppm;

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1715, 1606, 1458, 1392, 1291, 1240, 1118, 1089, 1027, 949, 743, 693 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 148 (64), 119 (12), 118 (100), 91 (15), 90 (65), 89 (21), 63 (11); HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$: 148.0524 [M^+]; gefunden: 148.0523.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[285]

Diol 166:

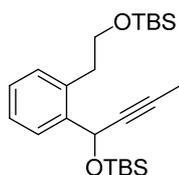


Eine Lösung von DIBAL (1.0 M, 2.33 mL, 2.33 mmol) in CH_2Cl_2 wurde bei $-85\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von 1-Isochromanon (**168**) (300 mg, 2.02 mmol) in CH_2Cl_2 (6.0 mL) getropft. Die Lösung wurde für 45 min gerührt, wobei die Temperatur nicht über $-80\text{ }^\circ\text{C}$ steigen durfte. Anschließend wurde Ethylacetat (5.0 mL) zu-

getropft und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Es wurde eine gesättigte wässrige NaK-Tartrat-Lösung zugegeben und die Mischung für 1 h kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

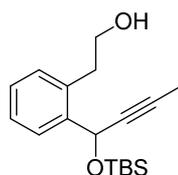
Der Rückstand wurde in THF (6.0 mL) gelöst und eine Lösung von 1-Propinylmagnesiumbromid (0.5 M, 9.3 mL, 4.6 mmol) in THF bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2.5 h bei RT gerührt und dann eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt und das Diol **166** als farbloses Öl (354 mg, 92% über 2 Stufen) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 3H), 5.63 (q, J = 2.2 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J = 10.8, 5.3, 4.9 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J = 10.2, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 1.91 ppm (d, J = 2.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 139.9, 137.2, 130.5, 128.9, 128.0, 127.0, 83.4, 79.2, 63.9, 62.6, 35.1, 3.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3307, 2918, 2880, 1450, 1331, 1134, 1040, 987, 751 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 172 (32), 171 (28), 161 (17), 159 (29), 158 (12), 157 (70), 145 (57), 144 (43), 143 (26), 142 (45), 141 (100), 139 (10), 132 (11), 131 (42), 130 (17), 129 (94), 128 (73), 127 (24), 119 (11), 117 (10), 116 (26), 115 (68), 105 (12), 103 (14), 91 (43), 89 (11), 77 (17), 67 (17), 65 (12), 51 (11), 43 (10), 39 (24), 31 (20); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$: 213.0886 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 213.0885.

TBS-Ether 297:

TBSCl (1.90 g, 12.6 mmol) und Imidazol (1.19 g, 17.5 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Diols **166** (834 mg, 4.38 mmol) in DMF (12 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 4 d bei RT gerührt, dann wurde bei 0 °C H₂O zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1) gereinigt und der TBS-Ether **297** als farbloses Öl (1.73 g, 4.13 mmol) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62-7.57 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 5.61 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 9.8, 7.5 Hz, 1H), 3.82 (dt, *J* = 9.8, 7.5 Hz, 1H), 2.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.01 ppm (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.9, 135.7, 130.5, 127.5, 126.6 (2C), 81.8, 80.6, 64.2, 62.9, 35.9, 26.1, 26.0, 18.5 (2C), 3.9, -4.3, -4.7, -5.2 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2929, 2857, 1472, 1462, 1251, 1091, 1059, 833, 773, 748 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 362 (16), 361 (48), 257 (11), 247 (21), 230 (11), 229 (53), 156 (14), 155 (97), 148 (14), 147 (89), 141 (15), 115 (13), 97 (15), 75 (47), 73 (100); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₄H₄₂O₂Si₂Na: 441.2616 [*M*+Na⁺]; gefunden: 441.2610.

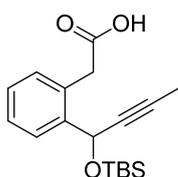
Alkohol 298:

Camphersulfonsäure (216 mg, 0.93 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des TBS-Ethers **297** (1.95 g, 4.66 mmol) in MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, 90 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 40 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde eine gesättigte wässrige Na₂CO₃-Lösung zugegeben, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1 → 10:1) gereinigt und der Alkohol **298** als gelbliches Öl (970 mg, 68%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54-7.50 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 5.58 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.15 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.05 (dt, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.75 (br s, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.12 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.9, 135.9, 130.3, 128.0, 127.3, 126.8, 82.2, 80.5, 63.7, 63.6, 35.4, 26.0, 18.5, 3.8, -4.3, -4.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3346, 2954, 2929, 2884, 2856, 1472, 1250, 1135, 1041, 1004, 834,

775, 748 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 247 (38), 229 (20), 214 (15), 208 (11), 207 (63), 180 (16), 179 (100), 155 (66), 141 (24), 133 (13), 129 (14), 128 (14), 115 (19), 105 (12), 75 (43); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiNa}$: 327.1751 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 327.1749.

Säure 164:

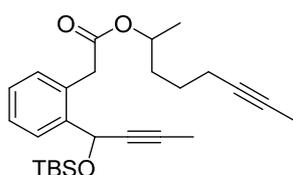


Dess-Martin-Periodinan^[73] (895 mg, 2.11 mmol) wurde zu einer Lösung des Alkohols **298** (535 mg, 1.76 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der als Rückstand erhaltene Aldehyd wurde in $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ (1:1, 12 mL) gelöst und NaH_2PO_4 (317 mg, 2.64 mmol), 2-Methyl-2-buten (0.56 mL, 5.28 mmol) sowie NaClO_2 (191 mg, 2.11 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei RT gerührt und dann eine wässrige HCl-Lösung (2 N) sowie eine gesättigte wässrige NaCl-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 4:1) gereinigt und die Säure **164** als gelbliches Öl (485 mg, 82% über 2 Stufen) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.27 (br s, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 5.50 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 175.6, 140.3, 131.7, 131.6, 128.4, 127.8, 127.5, 83.1, 79.3, 65.2, 38.4, 26.0, 18.5, 3.8, -4.5, -4.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2929, 2856, 1707, 1471, 1409, 1250, 1135, 1056, 1039, 835, 775, 745 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 261 (40), 244 (20), 243 (100), 221 (16), 169 (11), 142 (10), 141 (41), 115 (13), 75 (58), 73 (13), 43 (15); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{SiNa}$: 341.1543 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 341.1543.

Diin 157:

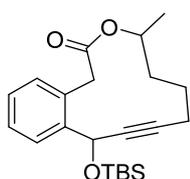


Eine Lösung der Säure **164** (458 mg, 1.44 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL), DMAP (69 mg, 570 μmol) und $\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$ (276 mg, 1.44 mmol) wurde nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols *rac*-**158** (150 mg, 1.19 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C und für 1 h bei RT gerührt, anschließend wurde eine weitere Portion DMAP (69 mg, 570 μmol) zugegeben. Nach 1 h wurden eine gesättigte wässrige NaCl-Lösung und

CH₂Cl₂ zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1) gereinigt. Das Diin **157** wurde als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (490 mg, 97%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.55 (m, 2H, 2 *dia.*), 7.29-7.20 (m, 6H, 2 *dia.*), 5.63-5.58 (m, 2H, 2 *dia.*), 4.98-4.87 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.89 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H, 2 *dia.*), 3.78 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.77 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.14-2.06 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.82 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H, 2 *dia.*), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 6H, 2 *dia.*), 1.69-1.57 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.52-1.37 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.91 (s, 18H, 2 *dia.*), 0.14 (s, 3H, 1 *dia.*), 0.10 (s, 3H, 1 *dia.*), 0.10 ppm (s, 3H, 1 *dia.*); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (2C), 140.8 (2C), 131.7 (2C), 130.8 (2C), 127.8 (2C), 127.4 (2C), 126.6 (2C), 82.2 (2C), 79.7 (2C), 78.8 (2C), 76.0 (2C), 71.2, 71.2, 63.4 (2C), 38.3 (2C), 35.2 (2C), 26.0 (2C), 25.0 (2C), 20.1 (2C), 18.7 (2C), 18.4 (2C), 3.9 (2C), 3.6 (2C), -4.4 (2C), -4.8 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1954, 2929, 2857, 1730, 1462, 1250, 1164, 1132, 1057, 1041, 835, 776 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 262 (14), 261 (64), 244 (20), 243 (100), 221 (15), 201 (10), 169 (10), 141 (32), 109 (28), 75 (25), 73 (16), 67 (14), 43 (17); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₂₆H₃₈O₃SiNa [*M*+Na⁺]: 449.2482; gefunden: 449.2485.

Cycloalkin **167**:



5 Å Molekularsieb (280 mg, Pulver) wurde zu einer Lösung des Diins **157** (25 mg, 58 μmol) in Toluol (6 mL) gegeben und diese Suspension auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde der Katalysator **8**^[18] (12 mg, 12 μmol) zugegeben und die Mischung für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1) gereinigt und das Cycloalkin **167** als Gemisch zweier Diastereomere als gelbliches Öl (24 mg, quant.) erhalten.

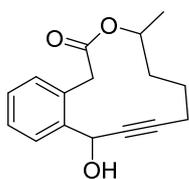
Das Diastereomerenverhältnis wurde im ¹H-NMR-Spektrum als *dr* = 52:48 bestimmt.

Das Diastereomerenverhältnis wurde im ¹H-NMR-Spektrum als *dr* = 52:48 bestimmt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52-7.45 (m, 1H, 1 *dia.*), 7.31-7.25 (m, 5H, 2 *dia.*), 7.23-7.18 (m, 2H, 2 *dia.*), 5.54 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.67 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.10-5.00 (m, 2H, 2 *dia.*), 4.41 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.90 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.65 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H,

1 *dia.*), 3.50 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.34-2.25 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.22-2.16 (m, 2H, 1 *dia.*), 2.15-2.06 (m, 1H, 1 *dia.*), 1.89-1.76 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.75-1.65 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.65-1.48 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.93 (s, 9H, 1 *dia.*), 0.89 (s, 9H, 1 *dia.*), 0.17 (s, 6H, 2 *dia.*), 0.10 (s, 3H, 1 *dia.*), 0.02 ppm (s, 3H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.4, 171.7, 140.2$ (2C), 133.2 (2C), 133.0, 132.2, 128.0 (2C), 127.8, 127.5, 127.3, 127.2, 86.8 (2C), 80.9, 80.7, 71.4, 71.0, 66.0 (2C), 38.4, 38.4, 34.5, 34.1, 26.0, 25.9 (2C), 25.5, 22.6, 22.1, 20.1, 19.9, 19.9, 19.6, -4.4, -4.5, -4.8, -4.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2951, 2930, 2857, 1728, 1359, 1325, 1250, 1158, 1133, 1058, 1036, 834, 776, 730$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 316 (25), 315 (84), 297 (18), 259 (13), 223 (14), 222 (17), 221 (100), 201 (11), 195 (34), 171 (11), 167 (12), 165 (10), 153 (11), 147 (11), 141 (23), 139 (10), 129 (10), 128 (12), 119 (16), 115 (30), 109 (10), 81 (10), 75 (95), 73 (34), 55 (10); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 395.2013; gefunden: 395.2012.

Alkohol 137:



Eine Lösung von TBAF (1.0 M, 0.12 mL, 0.12 mmol) in THF wurde bei 0 °C zu einer Lösung des TBS-Ethers **167** (21 mg, 56 μmol) in THF (0.35 mL) gegeben. Es wurde für 30 min bei dieser Temperatur gerührt, anschließend die Reaktionsmischung durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit MTBE gewaschen

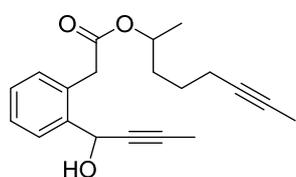
und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 6:1) gereinigt und der Alkohol **137** als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (13 mg, 90%) erhalten.

Das Diastereomerenverhältnis wurde im ^1H -NMR-Spektrum als $dr = 52:48$ bestimmt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.47$ -7.42 (m, 1H, 1 *dia.*), 7.37-7.20 (m, 7H, 2 *dia.*), 5.47 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H, 2 *dia.*), 5.13-5.04 (m, 2H, 2 *dia.*), 4.45 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.95 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.77 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.55 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.43-2.33 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.32-2.26 (m, 2H, 1 *dia.*), 2.21-2.12 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.00-1.93 (m, 1H, 1 *dia.*), 1.92-1.83 (m, 1H, 1 *dia.*), 1.83-1.71 (m, 2H, 2 *dia.*), 1.71-1.55 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.22 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.9, 172.2, 139.1, 138.7, 133.6, 133.2, 132.7, 131.6, 128.9, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 127.63, 89.2, 88.7, 80.7, 79.9, 72.1, 71.1, 65.8, 64.1, 40.1, 38.7, 33.8$ (2C), 22.8, 21.8, 20.0, 19.9, 19.6, 19.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3472, 2935, 1713, 1452, 1429, 1327, 1215, 1196, 1215, 1196, 1160, 1058, 1047, 1003, 948, 910, 727$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 215 (25), 213 (22), 212 (42), 202 (50),

199 (74), 197 (50), 186 (20), 185 (24), 184 (26), 183 (31), 176 (26), 171 (34), 169 (32), 167 (20), 165 (20), 160 (65), 158 (48), 157 (100), 156 (23), 155 (24), 153 (25), 152 (20), 145 (28), 143 (24), 142 (33), 141 (93), 139 (25), 135 (24), 132 (25), 131 (36), 130 (34), 129 (79), 128 (90), 127 (37), 119 (34), 116 (22), 115 (85), 91 (64), 89 (22), 81 (20), 77 (31), 65 (28), 55 (44), 51 (20), 43 (37), 41 (40), 39 (42), 29 (32), 27 (28); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{16}H_{18}O_3Na$ [$M+Na^+$]: 281.1148; gefunden: 281.1147.

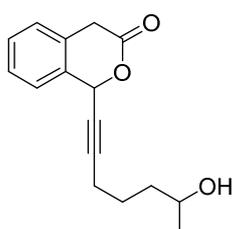
Alkohol 169:



Eine Lösung von TBAF (1 M, 94 μ L, 94 μ mol) in THF wurde bei 0 °C zu einer Lösung des TBS-Ethers **157** in THF (0.3 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 min bei dieser Temperatur gerührt, dann durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit MTBE gespült und das

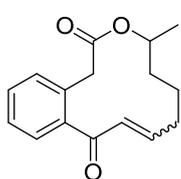
Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt und der Alkohol **169** als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (11 mg, 73%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.73-7.69 (m, 2H, 2 *dia.*), 7.36-7.20 (m, 6H, 2 *dia.*), 5.62 (dq, J = 5.1, 2.4 Hz, 2H, 2 *dia.*), 4.97-4.87 (m, 2H, 2 *dia.*), 3.96 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.95 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.78 (d, J = 15.4 Hz, 2H, 2 *dia.*), 3.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.14-2.07 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.91 (d, J = 1.0 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H, 1 *dia.*), 1.77 (t, J = 2.5 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.77 (t, J = 2.5 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.70-1.59 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.51-1.37 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.21 ppm (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.3 (2C), 140.0 (2C), 131.3 (2C), 131.2 (2C), 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.0 (2C), 83.3 (2C), 78.9, 78.8, 78.7 (2C), 76.1, 76.1, 72.0 (2C), 63.2, 63.2, 38.9, 38.9, 35.1 (2C), 24.9, 24.9, 20.0 (2C), 18.7 (2C), 3.9 (2C), 3.6 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3452, 2920, 1725, 1453, 1327, 1253, 1223, 1164, 1129, 1082, 990, 756, 742 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 204 (10), 203 (27), 189 (13), 187 (25), 186 (24), 185 (100), 159 (55), 158 (68), 157 (45), 145 (24), 142 (24), 141 (52), 130 (13), 129 (35), 128 (19), 126 (13), 116 (10), 115 (35), 109 (20), 91 (30), 81 (17), 77 (10), 67 (37), 65 (11), 55 (27), 53 (21), 43 (48), 41 (30), 39 (18), 29 (10), 27 (15); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{20}H_{24}O_3Na$ [$M+Na^+$]: 335.1618; gefunden: 335.1617.

Lacton 170:

5 Å Molekularsieb (170 mg, Pulver) wurde zu einer Lösung des Diins **169** (9.5 mg, 30 μmol) in Toluol (15 mL) gegeben und diese Suspension auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurde der Katalysator **8**^[18] (9 mg, 9 μmol) zugegeben und die Mischung für 6 h bei 80 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 6:1 \rightarrow 2:1) gereinigt und das Lacton **170** als Gemisch zweier Diastereomere als gelbes Öl (2.5 mg, 32%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.45-7.41 (m, 2H, 2 *dia.*), 7.40-7.32 (m, 4H, 2 *dia.*), 7.25-7.20 (m, 2H, 2 *dia.*), 6.03 (t, J = 2.1 Hz, 2H, 2 *dia.*), 3.92 (d, J = 18.2 Hz, 2H, 2 *dia.*), 3.82 (sext, J = 6.1 Hz, 2H, 2 *dia.*), 3.70 (d, J = 18.2 Hz, 2H, 2 *dia.*), 2.32 (td, J = 7.0, 2.1 Hz, 4H, 2 *dia.*), 1.75-1.47 (m, 8H, 2 *dia.*), 1.20 ppm (d, J = 6.2 Hz, 6H, 2 *dia.*); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 281.1148; gefunden: 281.1146.

Enon 138:

Das Enon **138** wurde sowohl mittels einer Meyer-Schuster-Umlagerung aus dem Acetat **155** (*Methode A*) oder dem Alkohol **136** (*Methode B*) als auch mittels einer Redox-Isomerisierung aus dem Alkohol **137** (*Methode C*) dargestellt.

Methode A: AgSbF_6 (2.4 mg, 7.0 μmol) und H_2O (130 μL) wurden zu einer Lösung von IPrAuCl (4.4 mg, 7.0 μmol) in THF (0.7 mL) gegeben. Anschließend wurde eine Lösung des propargylischen Acetats **155** (40 mg, 130 μmol) in THF (0.7 mL) zugegeben und die Mischung für 14 h bei 65 °C im geschlossenen Gefäß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit MTBE gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 15:1) gereinigt und das Enon **138** als *E/Z*-Isomerengemisch als gelbes Öl (27 mg, 79%) erhalten.

Das *E/Z*-Isomerenverhältnis wurde im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als dr = 65:35 bestimmt.

Methode B: MoO₂(acac)₂ (0.7 mg, 2.1 μmol), AuClPPH₃ (1.0 mg, 2.0 μmol) und AgOTf (0.5 mg, 2.0 mmol) wurden nacheinander zu einer Lösung des Alkohols **136** (11 mg, 43 μmol) in Toluol (0.2 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 40 min bei RT gerührt, dann mit CH₂Cl₂ verdünnt und eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 → 15:1) gereinigt und der Alkohol **138** als *E/Z*-Isomerengemisch als farbloses Öl (9.1 mg, 83%) erhalten.

Das *E/Z*-Isomerenverhältnis wurde im ¹H-NMR-Spektrum als *dr* = 55:45 bestimmt.

Methode C: AgOTf (7.5 mg, 29 μmol) wurde zu einer Lösung des Ruthenium-Katalysators **129** (25 mg, 29 μmol) in THF (0.2 mL) gegeben und diese für 15 min bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wurde filtriert und das Filtrat zu einer Lösung des Alkohols **137** (7.5 mg, 29 μmol) in THF (0.2 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt, dann durch ein Florisil-Polster filtriert, dieses mit MTBE gespült und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 → 15:1) gereinigt und das (*E*)-Enon **138** als einziges Diastereomer als farbloses Öl (4.5 mg, 60%) erhalten.

Zu analytischen Zwecken wurden die Isomere säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 20:1) getrennt.

Diastereomer (*E*)-**138**:

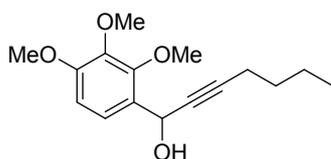
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 5.00-4.94 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.18 ppm (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 199.9, 170.8, 157.0, 140.3, 132.4, 131.0, 130.6, 129.8, 127.4, 127.0, 72.9, 39.7, 34.7, 34.3, 24.3, 20.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2936, 1718, 1645, 1442, 1274, 1253, 1128, 1082, 1033, 1011, 977, 950, 867, 826, 782 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 259 (18), 258 (89), 230 (75), 215 (24), 202 (21), 186 (44), 171 (76), 160 (37), 158 (76), 157 (80), 145 (100), 144 (36), 143 (30), 135 (36), 132 (77), 131 (43), 130 (28), 129 (95), 128 (94), 127 (36), 119 (28), 118 (65), 115 (77),

99 (37), 91 (67), 90 (67), 89 (56), 81 (21), 77 (25), 63 (21), 55 (30), 41 (28), 39 (28); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{16}H_{18}O_3Na$: 281.1148 [$M+Na^+$]; gefunden: 281.1143.

Diastereomer (Z)-138:

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.47 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 7.7, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.41 (dt, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 12.0, 8.8, 7.7 Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.05 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.12 ppm (d, J = 6.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.2, 170.1, 145.9, 141.0, 131.9, 131.6, 131.5, 130.8, 128.8, 127.1, 73.9, 39.4, 30.6, 28.4, 24.9, 19.7 ppm; MS (EI): m/z (%): 258 (72), 230 (47), 215 (42), 199 (19), 186 (15), 174 (19), 171 (35), 163 (17), 160 (20), 158 (32), 157 (56), 145 (60), 144 (24), 135 (39), 132 (28), 131 (32), 130 (17), 129 (44), 128 (46), 127 (24), 119 (17), 118 (20), 115 (37), 99 (100), 91 (29), 90 (32), 89 (29), 81 (37), 77 (17), 55 (24), 54 (22), 43 (25), 41 (25), 39 (19); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{16}H_{18}O_3Na$: 281.1148 [$M+Na^+$]; gefunden: 281.1146.

Alkinol 172:



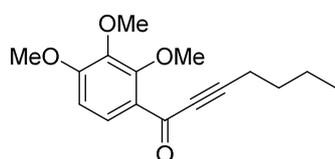
Eine Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 7.0 mL, 11 mmol) in THF wurde bei 0 °C zu einer Lösung von 1-Hexin (1.18 mL, 10.2 mmol) in Et₂O (50 mL) getropft. Dann wurde 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd (2.0 g, 10 mmol) portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung

für 2 h bei RT gerührt. Es wurde eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 6:1) gereinigt. Das Alkinol **172** wurde als farbloses Öl (2.39 g, 84%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.55 (dt, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.26 (td, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 0.90 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.1, 151.6, 142.3, 127.8, 122.3, 107.2, 86.9, 80.2, 61.5, 61.4, 60.9, 56.2, 30.8, 22.1, 18.7, 13.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3461, 2934, 1600, 1493, 1464, 1417, 1278, 1256, 1091, 1009, 794, 690 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 279 (18), 278 (100), 263 (20), 261 (18), 247 (35),

235 (16), 205 (11), 195 (14), 169 (57), 109 (10); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{16}H_{22}O_4Na$ [$M+Na^+$]: 301.1410; gefunden: 301.1412.

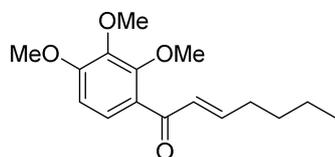
Inon **299**:



MnO_2 (627 mg, 7.21 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Alkinols **172** (200 mg, 0.72 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) gegeben und diese für 2.5 h bei dieser Temperatur sowie für 14 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Celite-Polster filtriert, dieses mit MTBE gespült und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1 → 10:1) gereinigt und das Inon **299** als farbloses Öl (193 mg, 97%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 0.95 ppm (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.9, 158.3, 155.1, 142.7, 128.2, 125.3, 106.9, 94.8, 81.8, 61.8, 61.1, 56.3, 30.1, 22.2, 19.1, 13.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2936, 2210, 1639, 1621, 1583, 1461, 1408, 1283, 1263, 1210, 1093, 1032, 1011, 817, 796, 731 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 277 (18), 276 (100), 260 (13), 259 (73), 247 (11), 234 (27), 233 (28), 219 (35), 207 (68), 205 (17), 203 (11), 195 (14), 191 (16), 189 (11), 181 (59), 179 (11), 175 (15), 161 (12), 152 (10), 151 (13), 147 (10), 137 (10), 109 (11), 91 (10), 79 (12), 77 (16), 53 (12), 43 (12), 41 (18); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{16}H_{20}O_4Na$ [$M+Na^+$]: 299.1254; gefunden: 299.1257.

Enon **174**:



Das Enon **174** wurde sowohl mittels einer Redox-Isomerisierung aus dem Alkinol **172** (*Methode A*) als auch mittels einer Cr(II)-Reduktion aus dem Inon **299** (*Methode B*) dargestellt.

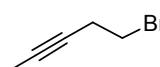
Methode A: $In(OTf)_3$ (10 mg, 18 μ mol) wurde zu einer Lösung des Katalysators **171** (13 mg, 18 μ mol) in THF (0.5 mL) gegeben und diese für 10 min bei RT gerührt. Dann wurden H_2O (0.2 mL) und eine Lösung des Alkinols **172** (25 mg, 90 μ mol) in THF (0.5 mL) zugegeben und die Lösung für 4 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Florisil-Polster filtriert und dieses mit MTBE gespült. Das Filtrat wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromato-

graphie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 → 15:1) gereinigt und das Enon **174** als gelbliches Öl (13 mg, 54%) erhalten.

Methode B: CrCl₂ (104 mg, 0.85 mmol) wurde zu einer Lösung des Inons **299** (23 mg, 83 μmol) in einem entgasten Gemisch aus THF und H₂O (1:1, 2.5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 3.5 h wurde eine zweite Portion CrCl₂ (104 mg, 0.85 mmol) zugegeben und die Mischung für weitere 15 h gerührt, bevor H₂O und MTBE zugegeben wurden. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1) gereinigt und das Enon **174** als farbloses Öl (14 mg, 62%, 71% brsm) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (dt, *J* = 15.4, 6.8 Hz, 1H), 6.76 (dt, *J* = 15.4, 1.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.27 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H), 0.92 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 191.6, 156.7, 153.5, 148.6, 142.2, 130.2, 126.9, 125.5, 107.2, 62.0, 61.1, 56.1, 32.3, 30.4, 22.3, 13.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2933, 1660, 1614, 1587, 1492, 1460, 1408, 1282, 1252, 1207, 1095, 1008, 982, 799, 696 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 279 (13), 278 (77), 261 (24), 222 (14), 221 (100), 207 (12), 196 (10), 195 (85), 181 (52), 152 (13), 151 (12), 55 (22), 41 (11); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₆H₂₂O₄Na [*M*+Na⁺]: 301.1410; gefunden: 301.1413.

Bromid **179**:

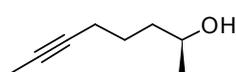
 CBr₄ (27.0 g, 81.5 mmol) und PPh₃ (21.4 g, 81.5 mmol) wurden in mehreren Portionen bei 0 °C zu einer Lösung von Pent-3-in-1-ol (4.57 g, 54.3 mmol) in CH₂Cl₂ (160 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt und für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter reduziertem Druck entfernt, durch Zugabe von Pentan ein weißer Niederschlag ausgefällt und das Lösungsmittel wieder verdampft. Der Rückstand wurde in Pentan/Et₂O (10:1) aufgeschlämmt und filtriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Pentan/Et₂O 1:0 → 20:1) gereinigt. Das Bromid **179** wurde als farbloses Öl (7.10 g, 89%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.69 (tq, *J* = 7.4, 2.5 Hz, 2H), 1.79 ppm (t, *J* = 2.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 78.0, 76.2, 30.4, 23.4, 3.6 ppm; IR (Film):

$\tilde{\nu}$ = 2968, 2920, 2854, 1436, 1334, 1271, 1212 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 148 (26), 146 (26), 68 (5), 67 (100), 66 (17), 65 (20), 63 (7), 53 (19), 51 (10), 50 (6), 41 (61), 39 (41), 38 (6), 27 (15); HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_5\text{H}_7\text{Br}$ [M^+]: 145.9731; gefunden: 145.9730.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[163]

Alkohol 158:



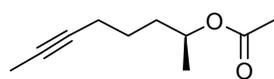
Eine Lösung des Bromids **179** (1.0 g, 6.8 mmol) in THF (4.0 mL) wurde bei 0 °C zu einer Suspension von aktiviertem Magnesium^[197] (230 mg, 9.5 mmol) in THF (6.0 mL) getropft und für 20 min bei RT gerührt. Anschließend wurden bei -78 °C CuCN (61 mg, 0.7 mmol) und (*S*)-Propylenoxid (0.24 mL, 3.40 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben wurde. Es wurde mit MTBE und Wasser verdünnt, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1 → 10:1) gereinigt. Der Alkohol **158** wurde als farbloses Öl (450 mg, 97%) erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = +10.4^\circ \quad (c = 1.2, \text{CHCl}_3).$$

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase als $ee \geq 99\%$ bestimmt (Chromatographiesäule BGB-174/BGB-1701 mit Cyclodextrin-Phase, 100 °C isotherm).

Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung *rac*-**158** (siehe S. 147) überein.

Acetat 181:

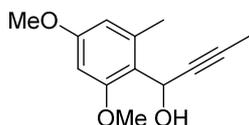


Ac_2O (0.78 mL, 8.24 mmol), DMAP (101 mg, 0.82 mmol) und NEt_3 (1.71 mL, 12.4 mmol) wurden zu einer Lösung des Alkohols **158** (520 mg, 4.12 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1.5 h bei RT gerührt, bevor H_2O und MTBE zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie

an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 → 50:1) gereinigt. Das Acetat **181** wurde als farbloses Öl (679 mg, 98%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +1.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.90$ (tq, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.21 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9, 78.8, 76.0, 70.7, 35.2, 25.1, 21.5, 20.1, 18.7, 3.6$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2978, 2940, 2921, 2866, 1733, 1436, 1371, 1238, 1132, 1083, 1043, 1017, 953$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 126 (22), 111 (15), 108 (14), 94 (5), 93 (77), 91 (11), 87 (5), 84 (7), 79 (15), 77 (9), 71 (8), 67 (9), 66 (67), 55 (19), 53 (9), 43 (100), 41 (9), 39 (6), 27 (7); HRMS (CI): m/z ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$ [$M+\text{H}^+$]: 169.1229; gefunden: 169.1227.

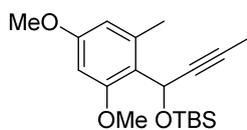
Alkohol **183**:



Eine Lösung von 1-Propinylmagnesiumbromid (0.5 M, 5.50 mL, 2.75 mmol) in THF wurde bei 0 °C zu einer Lösung von 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzaldehyd (**182**) in THF (4.0 mL) getropft und diese für 17 h bei

RT gerührt. Es wurden eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung sowie MTBE zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 6:1) gereinigt. Der Alkohol **183** wurde als farbloses Öl (459 mg, 95%) erhalten.

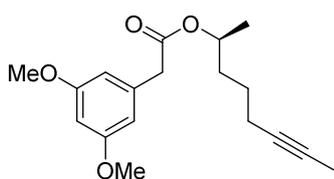
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.37$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.66 (dq, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.83 ppm (d, $J = 2.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.9, 158.6, 137.5, 121.0, 107.8, 97.4, 80.1, 79.8, 59.3, 56.0, 55.4, 20.1, 3.9$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3535, 3496, 2947, 2916, 2840, 1603, 1586, 1492, 1457, 1417, 1315, 1216, 1200, 1147, 1122, 1086, 1057, 1009, 993, 823, 811$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 220 (65), 206 (13), 205 (100), 204 (10), 203 (42), 191 (11), 190 (19), 189 (63), 188 (15), 187 (16), 179 (14), 177 (17), 176 (10), 173 (11), 165 (12), 162 (10), 161 (11), 160 (11), 159 (11), 153 (16), 152 (68), 145 (12), 123 (10), 115 (18), 91 (14), 77 (12), 39 (16); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 243.0992; gefunden: 243.0991.

TBS-Ether 184:

TBSCl (461 mg, 3.06 mmol) und Imidazol (174 mg, 2.55 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **183** (450 mg, 2.04 mmol) in DMF (1.7 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt,

bevor bei 0 °C H₂O zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 → 50:1) gereinigt und der TBS-Ether **184** als farbloses Öl (463 mg, 68%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.05 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.6, 156.7, 141.1, 121.8, 108.5, 95.8, 80.6, 79.5, 57.0, 55.9, 55.3, 26.0, 20.4, 18.3, 4.0, -4.8, -4.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2929, 2856, 1603, 1593, 1463, 1316, 1307, 1249, 1201, 1148, 1130, 1093, 1034, 1004, 860, 832, 772 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 278 (14), 277 (64), 204 (14), 203 (100), 73 (6); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₉H₃₀O₃SiNa [*M*+Na⁺]: 357.1856; gefunden: 357.1855.

Ester 187:

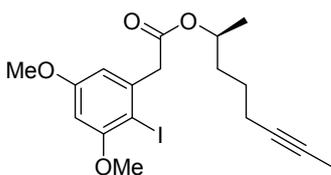
Eine Lösung von 3,5-Dimethoxyessigsäure (**186**) (161 mg, 0.82 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL), DMAP (40 mg, 320 μmol) und EDCl·HCl (158 mg, 0.82 mmol) wurden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **158** (80 mg, 630 μmol) in CH₂Cl₂ (5 mL)

gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C und für 4.5 h bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NaCl-Lösung sowie CH₂Cl₂ zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1) gereinigt. Der Ester **187** wurde als farbloses Öl (167 mg, 87%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.93 (sext, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.10 (tq, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 1.77 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.22 ppm (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.1, 160.9, 136.5, 107.3, 99.3, 79.7, 76.0, 71.3, 55.4, 42.1, 35.2, 25.0, 20.1, 18.7,

3.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2933, 1660, 1614, 1587, 1492, 1460, 1408, 1282, 1252, 1207, 1095, 1008, 982, 799 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 304 (30), 219 (16), 197 (20), 196 (100), 152 (17), 151 (49), 67 (14), 55 (11), 43 (10), 41 (10); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 327.1567; gefunden: 327.1569.

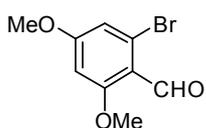
Iodid 188:



NIS (80 mg, 360 μmol) und p -TsOH \cdot H₂O (3.4 mg, 18 μmol) wurden zu einer Lösung des Esters **187** (108 mg, 0.36 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 h bei RT und für 5 h bei 40 °C gerührt, bevor H₂O und CH₂Cl₂ zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt und das Iodid **188** als farbloses Öl (117 mg, 77%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -0.1^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.98 (sext, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.12 (tq, $J = 7.2$, 2.4 Hz, 2H), 1.78 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.25 ppm (d, $J = 6.1$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 161.0, 159.2, 140.0, 107.8, 97.8, 82.6, 78.8, 76.0, 71.5, 56.6, 55.6, 47.2, 35.1, 25.0, 20.1, 18.7, 3.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2938, 2840, 1727, 1578, 1452, 1434, 1418, 135, 1312, 1281, 1257, 1203, 1160, 1129, 1080, 1066, 1011, 830 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 431 (18), 430 (91), 322 (24), 278 (12), 277 (65), 196 (24), 195 (100), 151 (20), 150 (12), 135 (22), 109 (76), 107 (12), 91 (14), 81 (18), 77 (12), 67 (47), 55 (23), 53 (12), 43 (16), 41 (15); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{INa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 453.0533; gefunden: 453.0535.

Aldehyd 191:^[203]



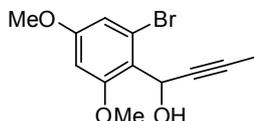
POCl₃ (2.6 mL, 28 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von 3,5-Dimethoxybrombenzol (**189**) (2.0 g, 9.2 mmol) in DMF (4.5 mL) getropft und die Lösung für 5 h auf 90 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend in Eiswasser gegeben und solange KOH zugegeben, bis die Lösung basisch wurde. Es wurde für weitere 2 h bei RT gerührt, dann mit H₂O verdünnt und die wässrige Phase mit

MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:0 \rightarrow 2:1) gereinigt. Der Aldehyd **191** wurde als weißer Feststoff (2.05 g, 91%) erhalten.

Smp.: 87-88 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.30 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 189.3, 164.6, 163.8, 127.6, 117.1, 111.7, 98.4, 56.3, 56.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2938, 2871, 2832, 2785, 1680, 1586, 1556, 1449, 1412, 1303, 1282, 1227, 1202, 1133, 1049, 1024, 931, 857, 822, 778 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 246 (86), 245 (88), 244 (87), 243 (81), 20 (16), 229 (70), 228 (42), 227 (62), 226 (27), 215 (26), 213 (22), 202 (23), 200 (40), 198 (24), 186 (20), 184 (19), 149 (18), 148 (100), 122 (16), 108 (16), 106 (17), 105 (19), 79 (19), 77 (19), 69 (21), 63 (50), 62 (40), 51 (27), 50 (24); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{BrNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 266.9627; gefunden: 266.9627.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[203]

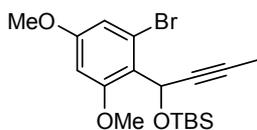
Alkohol **192**:



Eine Lösung von 1-Propinylmagnesiumbromid (0.5 M, 6.2 mL, 3.1 mmol) in THF wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Aldehyds **191** (600 mg, 2.45 mmol) in THF (4.5 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde über

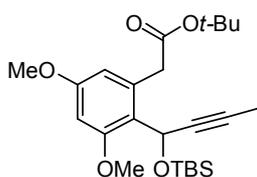
Nacht bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 16:1) gereinigt und der Alkohol **192** als farbloses Öl (649 mg, 93%) erhalten.

Smp.: 91-92 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.81 (dq, J = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.82 ppm (d, J = 2.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.3, 159.1, 123.1, 122.3, 109.7, 99.7, 80.7, 79.1, 62.9, 56.3, 55.8, 4.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3529, 3090, 2972, 2943, 2839, 1595, 1566, 1482, 1465, 1451, 1433, 1409, 1302, 1209, 1177, 1143, 1125, 1029, 1005, 947, 832, 811, 795, 721 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 286 (8), 284 (8), 271 (13), 169 (17), 255 (6), 253 (7), 218 (7), 206 (13), 205 (100), 190 (14), 162 (11), 161 (7), 147 (7), 67 (7), 63 (5), 39 (7); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{BrNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 306.9940; gefunden: 306.9938.

TBS-Ether 190:

Imidazol (402 mg, 5.90 mmol) und TBSCl (1.07 g, 7.10 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **192** (1.35 g, 4.73 mmol) in DMF (4.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 4 h bei RT gerührt, bevor H₂O und MTBE zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 → 20:1) gereinigt und der TBS-Ether **190** als farbloses Öl (1.92 g, 98%) erhalten.

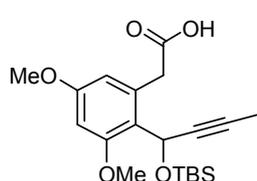
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.08 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.02 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.1, 158.9, 124.2, 122.8, 110.4, 98.9, 79.8, 79.5, 56.2, 56.2, 55.7, 26.0, 18.4, 4.1, -4.5, -4.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2929, 2855, 1598, 1567, 1460, 1434, 1410, 1300, 1286, 1249, 1214, 1199, 1155, 1126, 1060, 1035, 1004, 938, 831, 812, 773 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 344 (16), 343 (80), 342 (16), 341 (77), 270 (13), 269 (98), 268 (13), 267 (100), 217 (4), 215 (5), 188 (7), 173 (8), 145 (5), 115 (7), 102 (5), 97 (9), 75 (11), 73 (15), 53 (7), 41 (5); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₈H₂₇O₃BrSiNa [*M*+Na⁺]: 421.0805; gefunden: 421.0805.

tert-Butylester 193:

Eine Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 0.21 mL, 0.34 mmol) in THF wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Dicyclohexylamin (68 μL, 340 μmol) in Toluol (0.2 mL) getropft und diese für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde *tert*-Butylacetat (42 μL, 310 μmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 15 min bei RT gerührt, bevor Pd(*dba*)₂ (3.6 mg, 6.3 μmol), eine Lösung des Bromids **190** (25 mg, 63 μmol) in Toluol (0.6 mL) sowie eine Lösung von P(*t*-Bu)₃ (1.0 M, 13 μL, 13 μmol) in Toluol zugegeben wurden. Es wurde für 1 h auf 80 °C erhitzt, bevor eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung sowie H₂O und CH₂Cl₂ zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 → 20:1) gereinigt und der Ester **193** als gelbes Öl (20 mg, 73%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.79 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.05 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.1, 159.2, 156.0, 136.8, 121.8, 107.0, 96.5, 80.0, 79.9, 79.8, 56.1, 55.4, 54.8, 38.7, 27.8, 25.5, 17.8, 3.5, -5.4, -5.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2930, 2856, 1729, 1604, 1462, 1366, 1303, 1250, 1203, 1144, 1081, 1030, 834, 774 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 377 (29), 361 (11), 322 (23), 321 (100), 304 (11), 303 (46), 248 (11), 247 (70), 229 (15), 201 (12), 75 (15), 73 (18), 57 (21); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 457.2381; gefunden: 457.2385.

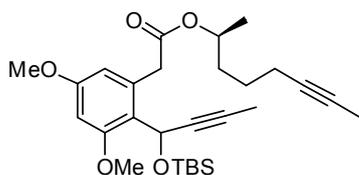
Säure 194:



2,6-Lutidin (0.32 mL, 2.76 mmol) und TMSOTf (0.33 mL, 1.84 mmol) wurden zu einer Lösung des *tert*-Butylesters **193** (20 mg, 46 μmol) in THF (1.0 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden H_2O und CH_2Cl_2 zugegeben, die wässrige Phase

mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 \rightarrow 20:1) gereinigt. Die Säure **194** wurde als gelbes Öl (12 mg, 68%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.78 (br s, 1H), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.25 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.19 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.4, 160.7, 157.0, 136.0, 120.8, 107.7, 98.1, 82.4, 79.6, 57.6, 55.9, 55.6, 40.6, 26.0, 18.7, 3.8, -4.8, -5.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2929, 2856, 1709, 1604, 1462, 1426, 1304, 1250, 1204, 1148, 1129, 1083, 1031, 1003, 833, 775 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 322 (22), 321 (100), 305 (6), 304 (17), 303 (75), 288 (11), 281 (12), 262 (5), 261 (7), 253 (6), 248 (12), 247 (69), 230 (5), 229 (23), 203 (8), 202 (18), 201 (21), 188 (10), 187 (7); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SiNa}$ [$M+\text{Na}^+$]: 401.1755; gefunden: 401.1757.

Diin 177:

Das Diin **177** wurde sowohl mittels einer Veresterung aus der Säure **194** (*Methode A*) als auch mittels einer Enolat-Kreuzkupplung aus dem Bromid **190** (*Methode B*) dargestellt.

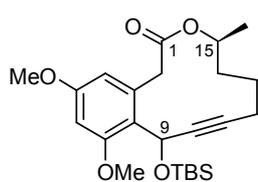
Methode A: DMAP (15 mg, 120 μmol), EDCI-HCl (50 mg, 260 μmol) und der Alkohol **158** (45 mg, 360 μmol) wurden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung der Säure **194** (88 mg, 230 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 0 °C und für 14 h bei RT gerührt, bevor H_2O und CH_2Cl_2 zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 \rightarrow 20:1) gereinigt. Das Diin **177** wurde als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (75 mg, 67%) erhalten.

Methode B: Eine Lösung von $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}^{[205]}$ (1.0 M, 2.8 mL, 2.8 mmol) in THF wurde zu einer Lösung des Acetats **181** (316 mg, 1.88 mmol) in THF (6.0 mL) getropft und die Reaktionsmischung für 20 min bei RT gerührt. Anschließend wurden $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22 mg, 95 μmol), SPhos (78 mg, 190 μmol) und eine Lösung des Bromids **190** (760 mg, 1.90 mmol) in THF (5.0 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h auf 50 °C erhitzt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 \rightarrow 20:1) gereinigt und das Diin **177** als Gemisch zweier Diastereomere als farbloses Öl (566 mg, 62%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +3.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.42$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 6.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 6.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, 2 *dia.*), 6.09 (q, $J = 2.2$ Hz, 2H, 2 *dia.*), 4.99-4.89 (m, 2H, 2 *dia.*), 4.18 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.17 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.07 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.06 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.77 (s, 6H, 2 *dia.*), 3.76 (s, 6H, 2 *dia.*), 2.15-2.07 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.75 (t, $J = 2.5$ Hz, 6H, 2 *dia.*), 1.72-1.58 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.58-1.41 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H, 2 *dia.*), 0.85 (s, 18H, 2 *dia.*), 0.07 (s, 6H, 2 *dia.*), -0.06 ppm (s, 6H, 2 *dia.*); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz,

CDCl₃): δ = 171.9, 171.9, 159.8 (2C), 156.5 (2C), 136.8, 136.8, 122.4 (2C), 107.6, 107.6, 97.2 (2C), 80.5, 80.4, 78.9 (2C), 75.9 (2C), 70.8, 70.8, 56.6, 55.9 (2C), 55.3, 38.4, 38.3, 35.4, 35.3, 26.0 (2C), 25.1 (2C), 20.1 (2C), 18.8 (2C), 18.3 (2C), 4.0 (2C), 3.6 (2C), -4.9 (2C), -4.9 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2856, 1728, 1604, 1462, 1427, 1360, 1302, 1250, 1203, 1166, 1148, 1129, 1080, 1030, 1003, 858, 834, 775 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 486 (1), 431 (5), 430 (16), 429 (51), 361 (12), 323 (7), 322 (24), 321 (100), 307 (4), 305 (9), 304 (15), 303 (64), 281 (10), 277 (14), 262 (6), 261 (10), 253 (6), 248 (7), 247 (40), 246 (6), 245 (7), 229 (19), 203 (6), 202 (7), 201 (14), 188 (7), 187 (10), 159 (11), 144 (6), 128 (6), 116 (5), 115 (7), 109 (19), 81 (11), 75 (22), 73 (18), 67 (25), 66 (6), 57 (14), 55 (15), 53 (10), 43 (13), 41 (17), 29 (7); HRMS (ESI): m/z ber. Für: C₂₈H₄₂O₅SiNa [$M+Na^+$]: 509.2694; gefunden: 509.2699.

Cycloalkin **195**:



Der Katalysator **4**^[176] (100 mg, 0.16 mmol) und entgastes CH₂Cl₂ (0.51 mL, 7.95 mmol) wurden zu einer Lösung des Diins **177** (155 mg, 0.32 mmol) in entgastem Toluol (35 mL) gegeben und das Gemisch für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-

Polster filtriert, dieses mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 → 15:1) gereinigt und das Cycloalkin **195** als Gemisch zweier Diastereomere als weißer Feststoff (109 mg, 79%) erhalten.

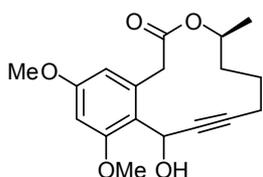
Zu analytischen Zwecken wurden die beiden Diastereomere säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 50:1) getrennt.

(9*S*,15*S*)-**195**: $[\alpha]_D^{20} = -53.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.11-6.09 (m, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.86 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.09 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.1, 159.7, 156.5, 137.4, 122.7, 108.2, 96.9, 85.2, 81.8, 71.5, 56.5, 55.8, 55.4, 39.6, 34.9, 25.9, 23.9, 20.4, 20.2, 18.3, -4.8, -5.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2932, 2856, 1717, 1604, 1462, 1426, 1360, 1322, 1250, 1204, 1147, 1131, 1083, 1057, 1027, 1003, 856, 834, 775 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 377 (7), 376 (27), 375 (100), 358 (7), 357 (26), 302 (9), 301 (41), 283 (15), 282 (5), 281 (27), 259 (8), 257 (6), 255 (13), 253 (6), 243 (5), 242 (5), 231

(19), 205 (5), 204 (5), 201 (6), 191 (5), 179 (5), 175 (5), 109 (5), 105 (9), 75 (17), 73 (16); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{24}H_{36}O_5SiNa$ [$M+Na^+$]: 455.2224; gefunden: 455.2224.

(9*R*,15*S*)-**195**: Smp.: 148-151 °C; $[\alpha]_D^{20} = -46.5^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.45$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.10 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 3H), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), -0.05 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.7$, 159.8, 156.6, 136.6, 121.9, 109.8, 97.5, 86.2, 81.6, 70.9, 56.4, 55.8, 55.4, 38.5, 34.0, 26.0, 21.9, 20.2, 19.4, 18.3, -4.8, -4.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2950$, 2932, 2856, 1726, 1606, 1460, 1427, 1356, 1304, 1275, 1247, 1202, 1185, 1168, 1147, 1129, 1083, 1064, 1043, 1020, 1002, 942, 857, 836, 773 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 377 (8), 376 (27), 375 (100), 357 (16), 302 (16), 301 (73), 283 (14), 281 (18), 259 (15), 257 (6), 255 (11), 253 (5), 243 (6), 241 (5), 232 (5), 231 (32), 217 (6), 207 (5), 205 (5), 204 (5), 201 (7), 179 (5), 175 (5), 115 (5), 109 (5), 105 (6), 75 (17), 73 (18), 69 (6), 57 (5), 55 (6), 41 (7); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{24}H_{36}O_5SiNa$ [$M+Na^+$]: 455.2224; gefunden: 455.2220.

Alkinol **178**:

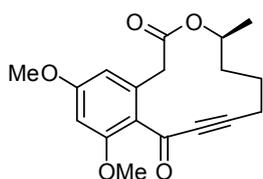


H_2O (31 μL , 1.7 mmol) und TASF (235 mg, 0.85 mmol) wurden zu einer Lösung des TBS-Ethers **195** (74 mg, 170 μmol) in DMF (2.5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 2.5 h gerührt. Dann wurden ein wässriger pH 7 Phosphatpuffer sowie Ethylacetat zugegeben, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 4:1) gereinigt und der Alkohol **178** als Gemisch zweier Diastereomere als weißer Schaum (52 mg, 97%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$ ($c = 0.8$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.43$ (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, 2 *dia.*), 6.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 6.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 6.20-6.14 (m, 1H, 1 *dia.*), 5.94 (dt, $J = 8.2$, 2.0 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.14-5.04 (m, 2H, 2 *dia.*), 4.58 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.12 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.85 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.84 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.81 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.79 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.79 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.45 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.46-2.36 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.35-2.29 (m, 2H, 1 *dia.*), 2.11-2.07 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.07-2.00

(m, 1H, 1 *dia.*), 1.98-1.88 (m, 1H, 1 *dia.*), 1.88-1.77 (m, 1H, 1 *dia.*), 1.77-1.70 (m, 1H, 1 *dia.*), 1.70-1.56 (m, 4H, 2 *dia.*), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.24 ppm (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7, 172.3, 160.3, 160.1, 158.8, 157.6, 136.3, 134.8, 120.9, 120.2, 110.0, 109.1, 98.1, 97.9, 88.3, 88.0, 82.1, 80.5, 72.6, 71.1, 57.1, 56.5, 56.2, 55.9, 55.5, 55.4, 42.0, 39.2, 33.6, 33.4, 23.6, 21.7, 20.1, 20.0, 19.3, 19.3$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3479, 2935, 2839, 1714, 1603, 1454, 1426, 1306, 1202, 1144, 1082, 1052, 980, 949, 833, 729$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 319 (10), 318 (49), 303 (21), 302 (20), 301 (100), 300 (24), 275 (51), 273 (32), 272 (16), 271 (10), 259 (40), 257 (25), 247 (20), 243 (21), 241 (26), 233 (38), 231 (54), 229 (32), 220 (21), 219 (21), 218 (37), 217 (97), 207 (38), 205 (63), 204 (33), 203 (30), 202 (30), 201 (51), 196 (21), 191 (58), 189 (38), 187 (25), 179 (38), 178 (25), 175 (36), 165 (22), 161 (22), 152 (28), 151 (32), 128 (30), 121 (20), 115 (49), 91 (26), 77 (34), 55 (35), 43 (38), 41 (32), 39 (20), 29 (22); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 341.1359; gefunden: 341.1359.

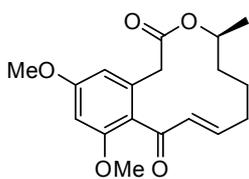
Inon 197: MnO_2 (316 mg, 3.64 mmol) wurde über einen Zeitraum von 2 h in mehreren Portio-



nen zu einer Lösung des Alkohols **178** (58 mg, 180 μmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 30 min bei RT gerührt, dann durch ein Celite-Polster filtriert und dieses mit MTBE gespült. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der

Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 6:1 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Inon **197** wurde als gelblicher Feststoff (44 mg 77%) erhalten.

Smp.: 119-122 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -116^{\circ}$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.42$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J = 17.5, 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 17.5, 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.25 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.9, 171.2, 162.2, 159.1, 135.0, 122.7, 108.6, 98.4, 98.0, 83.5, 71.7, 56.2, 55.6, 40.0, 33.9, 21.6, 20.5, 19.5$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2978, 2923, 2847, 2219, 2185, 1723, 1636, 1600, 1455, 1442, 1422, 1365, 1319, 1250, 1213, 1199, 1159, 1142, 1086, 1066, 1044, 981, 961, 902, 883, 858, 847, 816, 785, 743, 716$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 317 (20), 316 (100), 300 (12), 299 (63), 245 (11), 244 (10), 230 (10), 229 (12), 215 (14), 189 (10), 178 (16), 128 (13), 115 (26), 91 (10), 77 (14); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 339.1203; gefunden: 339.1202.

Enon 196:

Das Enon **196** wurde mittels einer Cr(II)-Reduktion aus dem Inon **197** (*Methode A*), mittels einer Redox-Isomerisierung aus dem Alkinol **178** (*Methode B*) oder mittels einer *trans*-selektiven Hydrierung mit anschließender MnO₂-Oxidation aus dem Alkinol **178** (*Methode C*) dargestellt.

Methode A: CrCl₂ (57 mg, 460 μmol) wurde zu einer Lösung des Inons **197** (21 mg, 66 μmol) in einem entgasten Gemisch aus THF und H₂O (1:1, 1.5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 3.5 h wurde eine zweite Portion CrCl₂ (25 mg, 200 μmol) zugegeben und die Mischung für 1 h bei RT gerührt, bevor H₂O und MTBE zugegeben wurden. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 6:1) gereinigt und das Enon **196** als weißer Schaum (15 mg, 71%) zusammen mit einer geringen Menge des (*Z*)-Isomers (*Z*)-**196** (1.4 mg, 7%) erhalten.

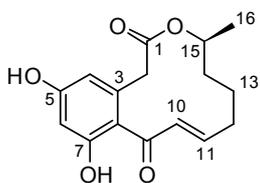
Methode B: In(OTf)₃ (2.2 mg, 3.9 μmol) wurde zu einer Lösung des Katalysators **129** (2.8 mg, 3.9 μmol) in THF (0.1 mL) gegeben und die Lösung für 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurden H₂O (45 μL) sowie eine Lösung des Alkinols **178** (6.2 mg, 19 μmol) in THF (0.15 mL) zugegeben und die Mischung für 1 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Florisil-Polster filtriert, dieses mit MTBE gespült und das Filtrat über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 4:1) gereinigt und das Enon **196** als gelbliches Öl (1.8 mg, 29%) erhalten.

Methode C: Eine Lösung des Katalysators **176** (3.5 mg, 11 μmol) und AgOTf (2.8 mg, 11 μmol) in entgastem CH₂Cl₂ (0.6 mL) wurde für 5 min bei RT gerührt und anschließend in einen Autoklaven überführt. Die Lösung wurde bei RT für 15 min unter einer Wasserstoffatmosphäre (10 bar) gerührt, bevor eine Lösung des Alkinols **178** (29 mg, 91 μmol) in entgastem CH₂Cl₂ (0.4 mL) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT unter einer Wasserstoffatmosphäre (10 bar) gerührt, dann durch ein Celite-Polster filtriert und dieses mit MTBE gespült. Das Filtrat wurde eingeeengt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (1.5 mL) gelöst und MnO₂ (184 mg, 2.12 mmol) über einen Zeitraum von 2 h in mehreren Portionen zugegeben. Die Re-

aktionsmischung wurde für weitere 30 min bei RT gerührt, dann durch ein Celite-Polster filtriert und dieses mit MTBE gespült. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 4:1) gereinigt. Das Enon **196** wurde als weißer Schaum (15 mg, 52%) zusammen mit dem Keton **199** (6.5 mg, 22%) erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -58.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.50\text{-}6.39$ (m, 1H), 6.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H) 4.95-4.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.54-1.39 (m, 2H), 1.16 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.6, 170.7, 161.1, 157.4, 156.6, 133.4, 133.0, 122.7, 106.7, 98.1, 73.1, 56.0, 55.6, 39.7, 34.4, 34.2, 24.6, 20.5$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2937, 2841, 1722, 1650, 1602, 1582, 1455, 1422, 1310, 1271, 1200, 1156, 1080, 1053, 1039, 974, 949, 913, 833, 728$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 319 (20), 318 (100), 301 (17), 275 (19), 259 (5), 248 (5), 246 (8), 231 (9), 223 (16), 218 (9), 217 (15), 206 (5), 205 (26), 204 (15), 195 (16), 192 (6), 191 (8), 189 (8), 179 (5), 178 (26), 177 (6), 176 (8), 175 (6), 161 (7), 135 (5), 115 (5), 77 (5), 55 (8), 41 (7); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 341.1359; gefunden 341.1362.

Analytische und spektroskopische Daten für das makrozyklische Keton **199**:

$[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 328 K): $\delta = 6.44$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.98 (dq, $J = 9.4, 6.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.91-3.47 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.04-2.78 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 4H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.16 ppm (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 328 K): $\delta = 207.3, 171.0, 161.5, 158.8, 135.0, 124.6, 109.0, 98.0, 73.1, 55.9, 55.6, 43.7, 39.1, 32.8, 27.4, 24.3, 22.9, 20.4$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2937, 2866, 1723, 1677, 1600, 1579, 1456, 1421, 1312, 1261, 1200, 1151, 1080, 1031, 952, 833, 731$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 321 (7); 320 (33), 318 (5), 233 (5), 224 (12), 223 (100), 222 (24), 205 (8), 196 (13), 195 (33), 194 (5), 179 (13), 178 (49), 177 (5), 149 (6), 135 (10), 91 (5), 77 (7), 55 (10), 43 (6), 41 (11), 29 (6); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$ [$M+\text{Na}^+$]: 343.1516; gefunden 343.1517.

$\alpha\beta$ -(-)-Dehydrocurvularin (14**):**

Aluminiumpulver (61 mg, 2.3 mmol) und Iod (381 mg, 1.50 mmol) wurden in Toluol (1.0 mL) für 20 min auf 90 °C erhitzt. Die Mischung wurde rasch abgekühlt und bei 0 °C zusammen mit TBAI (5.5 mg, 15 μ mol) zu einer Lösung des Dimethylethers **196** (24 mg, 75 μ mol) in Toluol (1.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 min bei 0 °C gerührt, bevor eine gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung, Ethylacetat sowie eine gesättigte wässrige NaK-Tartrat-Lösung zugegeben wurden. Die Mischung wurde für 10 min kräftig gerührt, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 4:1 → 2:1) gereinigt. Dehydrocurvularin (**14**) wurde in Form gelblicher Platten (13 mg, 60%) erhalten.

Smp.: 211-213 °C (das Material verfärbte sich bei 160-165 °C dunkelbraun) [Lit.:^[116] 218-220 °C]; $[\alpha]_D^{20} = -65.5^\circ$ ($c = 0.9$, EtOH) [Lit.:^[116] -64.1° ($c = 0.9$, EtOH)]; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3348, 2979, 2927, 1699, 1621, 1579, 1441, 1367, 1332, 1306, 1233, 1199, 1174, 159, 1139, 1120, 1069, 1048, 1027, 1011, 984, 837, 780, 682 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 291 (18), 290 (100), 218 (12), 205 (10), 203 (54), 192 (10), 190 (20), 189 (11), 177 (27), 176 (17), 175 (23), 167 (20), 166 (14), 164 (16), 163 (15), 161 (15), 150 (26), 147 (13), 121 (10), 115 (10), 81 (18), 77 (10), 69 (23), 67 (11), 65 (11), 55 (19), 53 (11), 43 (10), 41 (17), 39 (15); HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₆H₁₈O₅Na [$M+\text{Na}^+$]: 313.1046; gefunden: 313.1044.

Tabelle 7.2: Vergleich der ¹H NMR und ¹³C NMR Daten des synthetischen und natürlichen^[117] Dehydrocurvularin (**14**).

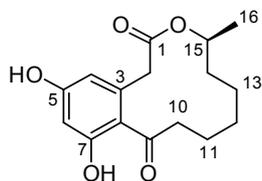
Position	synthetisches 14 ¹ H NMR ^a	natürliches 14 ¹ H NMR ^b	synthetisches 14 ¹³ C NMR ^c	natürliches 14 ¹³ C NMR ^d
1	--	--	171.8 (s)	172.3 (s)
2a	4.10 (d, 17.8)	4.08 (d, 17.7)	43.7 (t)	44.1 (t)
2b	3.63 (d, 17.8)	3.62 (d, 17.7)		
3	--	--	139.5 (s)	139.9 (s)
4	6.31 (d, 2.4)	6.35 (s)	113.7 (d)	114.2 (d)
5	--	--	163.0 (s)	163.6 (s)
6	6.37 (d, 2.4)	6.35 (s)	102.8 (d)	103.4 (d)
7	--	--	166.0 (s)	166.4 (s)

8	--	--	115.5 (s)	116.0 (s)
9	--	--	197.2 (s)	197.7 (s)
10	6.80 (dt, 15.4, 1.4)	6.77 (m) ^e	132.5 (d)	133.0 (d)
11	6.59 (ddd, 15.4, 9.1, 4.5)	6.60 (m) ^e	149.6 (d)	150.0 (d)
12a	2.44 (m) ^e	2.42 (m) ^e	33.1 (t)	33.6 (t)
12b	2.36 (m) ^e	2.35 (m) ^e		
13a	2.00 (m) ^e	1.86 (m) ^e	24.9 (t)	25.7 (t)
13b	1.65 (m) ^e	1.65 (m) ^e		
14a	1.86 (m) ^e	1.86 (m) ^e	34.6 (t)	35.2 (t)
14b	1.65 (m) ^e	1.62 (m) ^e		
15	4.73 (m) ^e	4.74 (m) ^e	72.8 (d)	73.3 (d)
16	1.19 (d, 6.4)	1.19 (d, 6.4)	20.2 (q)	22.0 (q)
5-OH	9.27 (s)	9.70	--	--
7-OH	12.41 (s)	10.20	--	--

^a δ_H (in ppm); gemessen in Aceton-d₆ bei 600 MHz; in Klammern: Multiplizität und Kopplungskonstante in Hz;

^b δ_H (in ppm); gemessen in Aceton-d₆ bei 500 MHz; in Klammern: Multiplizität und Kopplungskonstante in Hz; ^c δ_C (in ppm); gemessen in Aceton-d₆ bei 150 MHz; in Klammern: Multiplizität; ^d δ_C (in ppm); gemessen in Aceton-d₆ bei 125 MHz; in Klammern: Multiplizität; ^e Lage des Signalschwerpunkts

(-)-Curvularin (116):



Aluminiumpulver (25 mg, 0.9 mmol) und Iod (159 mg, 0.63 mmol) wurden in Toluol (0.5 mL) für 15 min auf 90 °C erhitzt. Die Mischung wurde rasch abgekühlt und bei 0 °C zusammen mit TBAI (2.3 mg, 6.2 μ mol) zu einer Lösung des Dimethylethers **199** (10 mg, 31 μ mol) in

Toluol (0.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 min bei 0 °C gerührt, bevor eine gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung, Ethylacetat sowie eine gesättigte wässrige NaK-Tartrat-Lösung zugegeben wurden. Es wurde für 10 min kräftig gerührt, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1) gereinigt. Curvularin (**116**) wurde als weißer Feststoff (3.1 mg, 34%, 47% brsm) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ ($c = 0.14$, EtOH) [Lit.:^[128g] -31.2° ($c = 0.12$, EtOH)]; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3274, 2931, 1698, 1657, 1605, 1464, 1361, 1322, 1263, 1211, 1186, 1158, 1131, 1071, 1049, 1034, 1011, 988, 842$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 293 (10), 292 (45), 205 (24), 196 (12), 195 (100), 194 (29), 192 (10),

177 (22), 168 (24), 167 (97), 166 (61), 164 (13), 163 (10), 151 (36), 150 (65), 123 (10), 121 (16), 81 (10), 69 (31), 65 (12), 56 (14), 55 (36), 43 (13), 42 (15), 41 (34), 39 (16), 29 (17), 27 (10); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{16}H_{20}O_5Na$ [$M+Na^+$]: 315.1203; gefunden: 315.1202.

Tabelle 7.3: Vergleich der 1H NMR und ^{13}C NMR Daten des synthetischen und des in der Literatur beschriebenen^[128e] Curvularin (**116**).

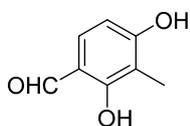
Position	synthetisches 116 1H NMR ^a	116 (Literatur) 1H NMR ^b	synthetisches 116 ^{13}C NMR ^c	116 (Literatur) ^{13}C NMR ^d
1	--	--	171.0 (s)	171.0
2a	3.78 (d, 15.7)	3.79 (d, 15.6)	39.6 (t)	39.6
2a	3.70 (d, 15.7)	3.71 (d, 15.7)		
3	--	--	121.3 (s)	121.3
4	6.34 (d, 2.3)	6.36 (d, 2.2)	112.2 (d)	112.2
5	--	--	160.1 (s)	160.1
6	6.38 (d, 2.3)	6.41 (d, 2.2)	102.5 (d)	102.4
7	--	--	158.2 (s)	158.2
8	--	--	136.9 (s)	136.9
9	--	--	206.7 (s)	206.7
10a	3.11 (ddd, 15.5, 8.6, 2.8)	3.12 (ddd, 15.5, 8.7, 2.9)	43.9 (t)	44.0
	2.76 (ddd, 15.5, 9.9, 2.9)	2.78 (ddd, 15.5, 9.8, 2.9)		
11a	1.75 (m) ^e	1.77 (m) ^e	23.4 (t)	23.4
11b	1.53 (m) ^e	1.55 (m) ^e		
12a	1.28 (m) ^e	1.26 (m) ^e	27.5 (t)	27.4
12b	1.43 (m) ^e	1.45 (m) ^e		
13a	1.28 (m) ^e	1.26 (m) ^e	24.5 (t)	24.5
13b	1.43 (m) ^e	1.45 (m) ^e		
14a	1.43 (m) ^e	1.45 (m) ^e	32.8 (t)	32.8
14b	1.60 (m) ^e	1.62 (m) ^e		
15	4.91 (dq, 9.5, 6.3, 3.1)	4.93 (m) ^e	72.5 (d)	72.6
16	1.11 (d, 6.3)	1.13 (d, 6.3)	20.6 (q)	20.5
5-OH	8.79 (br s)	8.82 (br s)	--	--
7-OH	9.12 (br s)	9.19 (br s)	--	--

^a δ_H (in ppm); gemessen in Aceton- d_6 bei 600 MHz; in Klammern: Multiplizität und Kopplungskonstante in Hz;

^b δ_H (in ppm); gemessen in Aceton- d_6 bei 500 MHz; in Klammern: Multiplizität und Kopplungskonstante in Hz; ^c δ_C (in ppm); gemessen in Aceton- d_6 bei 150 MHz; in Klammern: Multiplizität; ^d δ_C (in ppm); gemessen in Aceton- d_6 bei 125 MHz; ^e Lage des Signalschwerpunkts

7.4 Die Totalsynthese von Kendomycin

Aldehyd **236**:^[252]

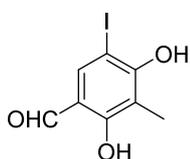


POCl_3 (2.43 mL, 26.2 mmol) wurde zu DMF (7.87 mL, 102 mmol) getropft, wobei die Reaktionstemperatur mit einem Wasserbad bei RT gehalten wurde. Es wurde für 10 min bei dieser Temperatur gerührt und die erhaltene

Lösung zu einer Lösung des Diols **216** (1.48 g, 11.9 mmol) in DMF (8.0 mL) gegeben, bevor für weitere 30 min bei RT gerührt wurde. Anschließend wurde bei 0 °C eine wässrige NaOH-Lösung (2 M, 200 mL) zugegeben und anschließend die Reaktionsmischung mit einer wässrigen HCl-Lösung (4 M) neutralisiert. Es wurde mit Ethylacetat verdünnt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 4:1) gereinigt. Der Aldehyd **236** wurde als weißer Feststoff (1.11 g, 61%) erhalten.

Smp.: 154-155 °C; ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4): δ = 9.94 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.87 (br s, 2H), 2.03 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Methanol- d_4): δ = 196.1, 164.9, 163.2, 134.2, 115.7, 112.1, 108.9, 7.2 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3281, 1618, 1492, 1435, 1379, 1304, 1247, 1218, 1082, 790 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 152 (72), 151 (100), 123 (6), 106 (6), 105 (3), 95 (10), 78 (4), 77 (9), 76 (2), 69 (2), 68 (29), 67 (11), 66 (3), 65 (5), 63 (2), 62 (2), 55 (6), 53 (4), 52 (2), 51 (6), 50 (2), 41 (3), 39 (2); HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$: 125.0473 [M^+]; gefunden: 125.0472.

Iodid **237**:

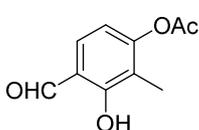


Der Aldehyd **236** (200 mg, 1.31 mmol) und konzentrierte H_2SO_4 (25 μL) wurden zu einer Suspension von NIS (324 mg, 1.44 mmol) in AcOH (2.5 mL) gegeben und das Gemisch für 1.5 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C zu einer 15 %igen wässrigen NaOH-Lösung

gegeben und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 → 10:1) gereinigt und das Iodid **237** als weißer Feststoff (269 mg, 74%) erhalten.

Smp.: 139-140 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 11.47 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.68 (q, J = 0.4 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.21 ppm (d, J = 0.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 193.8, 162.3, 159.2, 140.5, 117.5, 112.8, 74.7, 8.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3213, 1624, 1606, 1570, 1432, 1412, 1374, 1313, 1279, 1251, 1168, 1081, 1024, 876, 794, 747, 709 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 279 (9), 278 (100), 277 (57), 249 (3), 232 (3), 151 (4), 150 (4), 123 (3), 122 (3), 95 (3), 94 (3), 83 (4), 77 (3), 67 (4), 66 (4), 65 (5), 55 (5), 53 (4), 51 (4), 41 (3), 39 (7); HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_3$: 277.9440 [M^+]; gefunden: 277.9440.

Monoacetat **239**:



Acetylchlorid (0.36 mL, 5.90 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Diols **236** (200 mg, 1.31 mmol) in Pyridin (2.5 mL) gegeben und das Gemisch für 4 h bei RT gerührt. Es wurden eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung sowie H_2O und MTBE zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer wässrigen CuSO_4 -Lösung (1 M) und H_2O gewaschen sowie über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 \rightarrow 6:1) gereinigt und das Monoacetat **239** als weißer Feststoff (102 mg, 40%) zusammen mit dem Diacetat **238** als farbloses Öl (40 mg, 18%) erhalten.

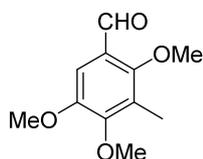
Smp.: 75-76 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 11.52 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.09 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 195.9, 168.4, 161.7, 155.7, 131.8, 119.6, 118.4, 114.2, 20.9, 8.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3132, 1653, 1618, 1569, 1490, 1392, 1382, 1296, 1208, 1161, 1075, 1008, 922, 881, 806, 713 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 194 (10), 154 (8), 150 (85), 151 (100), 123 (5), 95 (4), 77 (7), 67 (4), 43 (14); HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$: 194.0579 [M^+]; gefunden: 194.0577.

Analytische und spektroskopische Daten für das Diacetat **238**:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.05 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 188.3, 168.8, 168.2, 154.6, 151.0, 130.0, 126.2, 125.5, 120.4, 20.9, 20.6, 9.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1760, 1697, 1603, 1585, 1368, 1256, 1180, 1154, 1067, 1010, 899, 857, 822, 771 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 195 (3), 194 (32), 193 (2), 153 (9), 152 (100), 151 (58), 140 (4), 124 (2), 123 (4), 95 (3), 77 (4), 67 (3), 66 (2),

65 (2), 55 (2), 51 (2), 43 (26); HRMS (EI): m/z ber. für $C_{12}H_{12}O_5$: 236.0685 [M^+]; gefunden: 236.0682.

Aldehyd **241**.^[253]



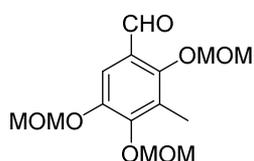
Der Aldehyd **240** (5.00 g, 25.5 mmol) wurde zu einer Lösung von NH_4Cl (75 mg, 1.5 mmol) und Triethylorthoformiat (12.7 mL, 76.5 mmol) in EtOH (10 mL) gegeben und diese für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurden NEt_3 (0.75 mL, 5.5 mmol) sowie H_2O zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen $NaHCO_3$ -Lösung, H_2O und einer gesättigten wässrigen $NaCl$ -Lösung gewaschen und danach über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt unter Rühren über Nacht im Hochvakuum (10^{-3} mbar) getrocknet.

Der Rückstand wurde in THF (60 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^\circ C$ eine Lösung von $n-BuLi$ (1.6 M, 19 mL, 30 mmol) in Hexan sowie TMEDA (4.5 mL, 30 mmol) zugegeben. Es wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt, dann eine Lösung von MeI (3.89 mL, 25.5 mmol) in THF (20 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 30 min bei $-78\text{ }^\circ C$ sowie für 1 h bei $0\text{ }^\circ C$ gerührt. Diese wurde anschließend in H_2O gegeben und mit Ethylacetat verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer wässrigen HCl -Lösung (2 M), H_2O sowie einer gesättigten wässrigen $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und der Aldehyd **241** als farbloses Öl (3.54 g, 66% über 2 Stufen) erhalten.

Smp.: $35\text{--}38\text{ }^\circ C$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.22 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 189.3, 157.6, 154.2, 149.9, 126.3, 124.7, 107.4, 63.8, 60.5, 56.0, 9.2 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2941, 2889, 2831, 1681, 1588, 1478, 1461, 1394, 1336, 1286, 1247, 1210, 1185, 1124, 1085, 984, 849, 761, 716 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 211 (12), 210 (100), 209 (8), 196 (5), 195 (44), 193 (12), 192 (8), 181 (6), 180 (6), 177 (9), 167 (14), 165 (6), 164 (29), 153 (6), 152 (17), 151 (5), 150 (7), 149 (8), 139 (13), 137 (5), 135 (5), 124 (11), 123 (7), 121 (5), 109 (8), 107 (8), 79 (6), 77 (8), 65 (7), 53 (10), 39 (6); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{11}H_{14}O_4Na$: 233.0784 [$M+Na^+$]; gefunden: 233.0781.

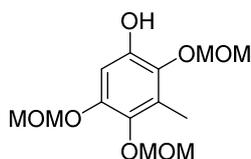
Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[286]

MOM-Ether **242**:



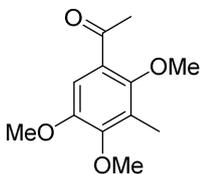
Eine Lösung von BBr_3 (1.0 M, 3.6 mL, 3.6 mmol) in CH_2Cl_2 wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Trimethylethers **241** (167 mg, 0.79 mmol) in CH_2Cl_2 (8.0 mL) gegeben und das Gemisch für 2.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde MeOH (10 mL) zugegeben und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat und H_2O aufgenommen und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung gewaschen und danach über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das erhaltene Triol in THF (5.0 mL) gelöst. Bei 0 °C wurde NaH (114 mg, 4.77 mmol) zugegeben, die Reaktionsmischung für 5 min bei RT gerührt und dann MOMCl (0.36 mL, 4.74 mmol) zugegeben. Es wurde für 1 h bei RT gerührt, bevor bei 0 °C tropfenweise H_2O zugegeben und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 4:1) gereinigt. Der MOM-Ether **242** wurde als gelbes Öl (66 mg, 28% über 2 Stufen) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.20 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.27 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 189.7, 155.0, 151.9, 146.9, 127.0, 125.8, 112.2, 101.1, 99.1, 95.4, 58.0, 57.7, 56.5, 10.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2936, 2903, 2830, 1680, 1589, 1477, 1433, 1383, 1327, 1279, 1151, 1122, 1043, 920, 868, 852 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 301 (2), 300 (10), 224 (4), 223 (3), 209 (3), 195 (2), 194 (4), 193 (8), 179 (7), 178 (21), 165 (3), 164 (13), 46 (2), 45 (100), 29 (3); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Na}$: 323.1101 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 323.1098.

Alkohol 243:

MCPBA (77% w/w, 94 mg, 0.4 mmol) und NaHCO_3 (64 mg, 0.8 mmol) wurden zu einer Lösung des Aldehyds **242** (63 mg, 0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (4.0 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in MeOH (2.5 mL) gelöst. Es wurde eine 5 %ige wässrige NaOH-Lösung zugegeben und die Reaktionsmischung für 1.5 h bei RT gerührt, bevor H_2O und CH_2Cl_2 zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, dann mit einer wässrigen HCl-Lösung (2 M) angesäuert und nochmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Der noch mit Resten des MCPBA verunreinigte Alkohol **243** wurde als gelbes Öl (57 mg, 74% als Anteil des Produktes **243** am erhaltenen Gemisch) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.23 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.20 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.2, 145.6, 139.1, 138.4, 125.9, 102.8, 100.1, 99.3, 95.5, 57.5, 57.3, 56.3, 10.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3352, 2942, 2828, 1485, 1438, 1232, 1212, 1150, 1045, 1026, 963, 942, 920, 831 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 289 (2), 288 (15), 243 (2), 213 (5), 212 (13), 195 (4), 182 (7), 181 (4), 180 (7), 168 (2), 167 (20), 123 (2), 83 (2), 69 (3), 46 (2), 45 (100); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Na}$: 311.1101 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 311.1100.

Keton 245:

Ethylenglycol (0.8 mL, 14 mmol) und *p*-TsOH \cdot H $_2$ O (91 mg, 0.5 mmol) wurden zu einer Lösung von 2',4',5'-Trimethoxyacetophenon (**244**) (500 mg, 2.38 mmol) in Toluol (30 mL) in einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Wasserabscheider gegeben und für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde eine zweite Portion Ethylenglycol (0.8 mL, 14 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 60 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde diese mit einer gesättigten wässrigen NaHCO_3 -Lösung, H_2O und einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt unter Rühren über Nacht am Hochvakuum (10^{-3} mbar) getrocknet, bevor es in THF (10 mL) gelöst und bei -78 °C eine Lösung von *n*-BuLi

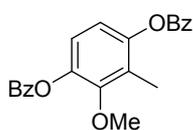
(1.6 M, 3.0 mL, 4.76 mmol) in Hexan sowie TMEDA (0.72 mL, 4.76 mmol) zugegeben wurden. Es wurde für 1 h bei dieser Temperatur gerührt, dann MeI (0.55 mL, 3.57 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sowie für 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurden eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung, H_2O und MTBE zugegeben, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1 \rightarrow 4:1) gereinigt und das methylierte Ketal zusammen mit einer nicht abtrennbaren Menge 1,3,4-Trimethoxybenzol als farbloses Öl (203 mg, 22% über 2 Stufen als Anteil des Produktes am erhaltenen Gemisch) erhalten.

Ein Teil dieser Mischung (168 mg, ca. 0.31 mmol als Anteil des Ketals am Gemisch) wurde in DMSO (2.5 mL) gelöst und LiCl (66 mg, 1.6 mmol) sowie H_2O (0.3 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ in einem geschlossenen Reaktionsgefäß erhitzt, bevor H_2O und MTBE zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ 2:1 \rightarrow 1:1, dann Hexan/Ethylacetat 6:1) gereinigt und das Keton **245** als gelbliches Öl (62 mg, 89%) erhalten.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.12 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.22 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 199.5, 153.4, 151.9, 149.3, 127.8, 126.3, 110.2, 62.2, 60.4, 56.1, 30.6, 9.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2941, 2833, 1669, 1587, 1480, 1401, 1357, 1332, 1276, 1207, 1163, 1083, 1001, 950, 863, 800 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 225 (8), 224 (63), 210 (12), 209 (100), 207 (11), 194 (7), 181 (10), 179 (5), 166 (10), 153 (6), 151 (5), 138 (5), 123 (5), 121 (5), 43 (13); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$: 247.0941 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 247.0943.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[287]

Dibenzoat **248**:

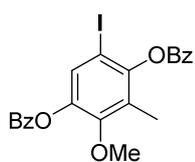


Benzoylchlorid (3.25 mL, 29.9 mmol) und NEt_3 (5.53 mL, 39.9 mmol) wurden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung von 2-Methoxy-3,6-dihydroxytoluol (**247**) (2.05 g, 13.3 mmol) in THF (50 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung sowie MTBE zugegeben wurden. Die

wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 6:1) gereinigt und das Dibenzoat **248** als gelblicher Feststoff (4.28 g, 89%) erhalten.

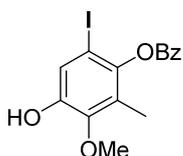
Smp.: 138-139 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.27-8.22 (m, 4H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.21 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.9, 164.9, 151.1, 147.9, 142.0, 133.9, 133.8, 130.4, 130.3, 129.4, 129.4, 128.8 (2C), 126.1, 120.9, 117.9, 61.2, 10.1 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1731, 1599, 1476, 1449, 1267, 1212, 1082, 1055, 1023, 1004, 975, 793, 706, 674 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 363 (4), 362 (18), 106 (7), 105 (100), 78 (1), 77 (21), 51 (3); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$: 385.1046 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 385.1045.

Iodid **249**:



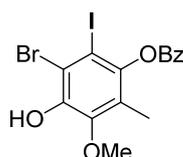
NIS (2.69 g, 11.9 mmol) und konzentrierte H_2SO_4 (0.2 mL) wurden zu einer Lösung des Dibenzoats **248** (2.88 g, 7.95 mmol) in AcOH (20 mL) gegeben und das Gemisch bei RT gerührt. Nach 1.5 h wurde eine zweite Portion NIS (2.69 g, 11.9 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für weitere 60 min gerührt, bevor eine 15 %ige wässrige NaOH-Lösung sowie MTBE zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 \rightarrow 6:1) gereinigt und das Iodid **249** als weißer Feststoff (3.64 g, 94%) erhalten.

Smp.: 153-155 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.31-8.27 (m, 2H), 8.25-8.20 (m, 2H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 2.22 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.6, 163.8, 151.4, 148.7, 142.5, 134.1, 134.0, 130.6, 130.4, 130.3, 129.0, 129.0, 128.9 (2C), 127.5, 83.7, 61.3, 11.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1732, 1600, 1470, 1540, 1256, 1219, 1192, 1175, 1083, 1056, 1024, 884, 796, 702, 684 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 489 (4), 488 (15), 362 (1), 361 (4), 106 (7), 105 (100), 78 (1), 77 (21), 51 (3); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{INa}$: 511.0013 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 511.0013.

Alkohol 250:

Eine Lösung von KOH (836 mg, 14.9 mmol) in MeOH (4.0 mL) wurde zu einer Suspension des Diesters **249** (3.64 g, 7.45 mmol) in MeOH (40 mL) gegeben und das Gemisch für 1 h bei RT gerührt. Dann wurde eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Reaktionsmischung tropfenweise mit konzentrierter HCl angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 6:1) gereinigt und der Alkohol **250** als gelblicher Feststoff (2.28 g, 80%) erhalten.

Smp.: 124-126 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29-8.25 (m, 2H), 7.67 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.18 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.3, 147.7, 146.2, 143.7, 134.0, 130.6, 129.2, 128.8, 125.6, 122.4, 84.8, 61.2, 22.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3380, 1729, 1584, 1470, 1450, 1425, 1238, 1190, 1165, 1089, 1054, 1024, 982, 838, 792, 752, 702, 684 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 385 (3), 384 (17), 179 (1), 257 (3), 197 (1), 152 (1), 137 (1), 124 (1), 106 (8), 105 (100), 81 (1), 78 (1), 77 (21), 76 (1), 67 (3), 53 (2), 51 (4), 50 (1); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₅H₁₃O₄INa: 406.9751 [*M*+Na⁺]; gefunden: 406.9750.

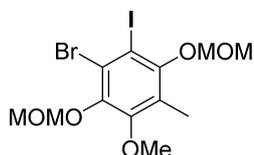
Bromid 251:

NBS (1.15 g, 6.47 mmol) wurde bei -10 °C zu einer Lösung des Alkohols **250** (2.26 g, 5.88 mmol) in MeCN (35 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden eine gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung sowie MTBE zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 6:1) gereinigt. Das Bromid **251** wurde als oranger Feststoff (1.33 g, 49%) erhalten.

Smp.: 142-145 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29-8.24 (m, 2H), 7.68 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.15 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.1, 146.4, 145.3, 144.6, 134.1, 130.7, 129.1, 128.9, 125.5, 114.7, 93.6, 61.2, 11.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3356, 1715, 1450, 1409, 1262, 1249, 1232, 1175, 1091, 1059, 1021, 1000, 908, 822, 710, 698, 685 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 465 (1), 464 (8), 463 (1), 462 (8), 337 (2), 335 (2),

213 (1), 179 (1), 106 (7), 105 (100), 83 (1), 79 (1), 78 (2), 77 (19), 67 (2), 51 (49); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{15}H_{12}O_4IBrNa$: 484.8856 [$M+Na^+$]; gefunden: 484.8855.

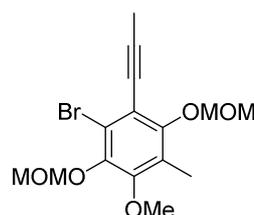
MOM-Ether **253**:



Eine Lösung von DIBAL (1.0 M, 8.24 mL, 8.24 mmol) in CH_2Cl_2 wurde bei $-78\text{ }^\circ C$ zu einer Lösung des Benzoats **251** (1.09 g, 2.35 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) getropft und die Lösung für 30 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor Ethylacetat (3.0 mL) tropfenweise zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und dann H_2O (1.13 mL) sowie eine 15 %ige wässrige NaOH-Lösung (0.33 mL) zugegeben. Die Mischung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das als Rückstand erhaltene Diol wurde in Aceton (25 mL) gelöst und DBU (1.23 mL, 8.24 mmol) sowie MOMCl (0.63 mL, 8.24 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei RT gerührt, bevor ein wässriger pH 7 Phosphatpuffer und MTBE zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 \rightarrow 20:1) gereinigt und der MOM-Ether **253** als oranges Öl (643 mg, 61%) erhalten.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.13 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.25 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.2, 153.0, 145.3, 127.0, 123.0, 100.3, 99.3, 95.7, 60.5, 58.4, 58.2, 11.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2935, 2827, 1447, 1421, 1370, 1206, 1155, 1091, 1062, 1021, 1000, 984, 922, 894 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 448 (7), 447 (1), 368 (1), 367 (9), 335 (1), 322 (2), 321 (3), 294 (1), 275 (1), 273 (1), 263 (1), 195 (5), 46 (2), 45 (100); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{12}H_{16}O_5IBrNa$: 468.9118 [$M+Na^+$]; gefunden: 468.9118.

Alkin **211**:

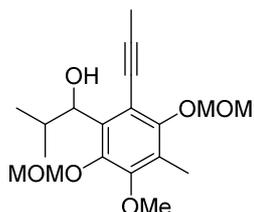


Eine Lösung von 1-Propinylmagnesiumbromid (0.5 M, 1.36 mL, 0.68 mmol) in THF wurde zu einer Lösung von $ZnBr_2$ (152 mg, 0.68 mmol) in THF (9.0 mL) gegeben und das Gemisch für 15 min bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wurde filtriert und die Hälfte des Filtrats zu einer Lösung des Iodids **253** (50 mg, 0.11 mmol) und $Pd(PPh_3)_4$ (26 mg, 22 μmol) in THF (1.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 60 min im geschlossenen Gefäß auf $75\text{ }^\circ C$ erhitzt.

Dann wurde die zweite Hälfte des Zink-Reagenzes sowie eine zweite Portion Pd(PPh₃)₄ (26 mg, 022 μmol) zugegeben und die Lösung für weitere 60 min bei 75 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit MTBE gespült und das Filtrat eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 → 20:1) gereinigt und das Alkin **211** als oranges Öl (33 mg, 82%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.14 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.9, 152.3, 144.7, 126.2, 118.8, 116.9, 99.7, 99.2, 94.4, 75.4, 60.7, 58.3, 57.8, 10.3, 4.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2937, 2829, 1456, 1423, 1405, 1377, 1344, 1156, 1062, 1020, 1002, 956, 923 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 360 (5), 358 (5), 285 (6), 283 (7), 249 (23), 219 (6), 189 (5), 175 (9), 91 (6), 45 (100); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₅H₁₉O₅BrNa: 381.0308 [*M*+Na⁺]; gefunden: 381.0306.

Alkohol 257:

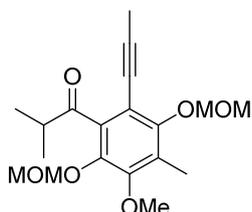


Eine Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 19 μL, 30 μmol) in Hexan wurde bei -78 °C zu einer Lösung des Bromids **221** (10 mg, 27 μmol) in THF (0.2 mL) gegeben und das Gemisch für 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung von Isopropylaldehyd (3.2 μL, 35 μmol) in THF (0.1 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung für 10 min bei -78 °C sowie für 5 min bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung sowie CH₂Cl₂ zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 6:1) gereinigt und der Alkohol **257** als farbloses Öl (9.1 mg, 96%) erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.14 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.10 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.72 ppm (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.6, 151.3, 145.2, 137.2, 125.4, 113.0, 99.9, 99.8, 94.7, 77.4, 74.7, 60.2, 58.0, 57.7, 34.8, 20.1, 19.6, 10.2, 4.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3538, 2958, 1457, 1420, 1391, 1337, 1267, 1208, 1157, 1062, 1028, 1008, 964, 924 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 352 (7), 309 (5), 290 (6), 275 (15), 260 (8), 259 (5), 249 (5), 246 (5), 245 (26), 243 (14), 233 (18), 230 (5), 219 (8), 218 (16), 217 (12), 215 (6), 213

(6), 205 (5), 204 (5), 203 (9), 189 (5), 175 (5), 91 (5), 45 (100), 43 (11); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{19}H_{28}O_6Na$: 375.1778 [$M+Na^+$]; gefunden: 375.1781.

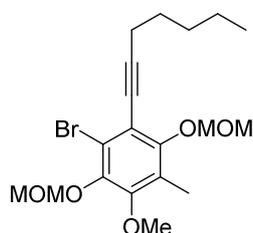
Keton 258:



Eine Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 20 μ L, 32 μ mol) in Hexan wurde bei -78°C zu einer Lösung des Bromids **221** (11 mg, 28 μ mol) in THF (0.2 mL) gegeben und das Gemisch für 5 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung von *N*-Methyl-*N*-methoxyisobuttersäureamid^[288] (5.0 mg, 38 μ mol) in THF (0.1 mL) zugegeben und für 10 min bei -78°C sowie für 15 min bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung und CH_2Cl_2 zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und der Alkohol **258** als farbloses Öl (3.8 mg, 37%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.14 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.13 (sept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.18 ppm (d, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 208.7, 154.2, 151.8, 142.1, 138.2, 127.5, 110.5, 99.9, 99.7, 93.6, 73.8, 60.6, 57.9, 57.8, 42.1, 17.9, 10.3, 4.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2968, 2934, 1703, 1457, 1389, 1340, 1272, 1210, 1158, 1062, 1010, 991, 959, 925 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 307 (9), 306 (13), 305 (67), 274 (9), 273 (19), 259 (9), 258 (7), 233 (5), 231 (5), 189 (6), 91 (5), 45 (100), 43 (12); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{19}H_{26}O_6Na$: 373.1622 [$M+Na^+$]; gefunden: 373.1619.

Alkin 259:

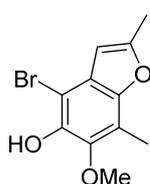


5 Å Molekularsieb (80 mg, Pulver) und 2-Octin (0.02 mL, 0.14 mmol) wurden zu einer Lösung des Alkins **221** (11 mg, 31 μ mol) in Toluol (2.7 mL) gegeben und diese Suspension für 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde der Katalysator **8**^[18] (2.8 mg, 2.7 μ mol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei RT gerührt, bevor sie auf 60°C erhitzt wurde. Nach 2 h wurde eine zweite Portion des Katalysators **8** (2.8 mg, 2.7 μ mol) sowie 2-Octin (0.02 mL, 0.14 mmol) zugegeben und für 16 h auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit MTBE gewaschen und das Filtrat unter reduziertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kie-

selgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 → 20:1) gereinigt und das Alkin **259** als gelbes Öl (6.6 mg, 54%, 91% brsm) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.16 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.48 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.64 (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.36 (tq, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 0.92 ppm (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (EI): m/z (%): 339 (8), 337 (7), 305 (5), 271 (14), 259 (5), 258 (5), 257 (5), 247 (6), 243 (10), 239 (6), 231 (7), 229 (8), 219 (9), 217 (5), 215 (6), 203 (7), 201 (8), 189 (5), 187 (5), 175 (6), 161 (5), 159 (5), 115 (6), 91 (6), 83 (6), 77 (5), 45 (100); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{BrNa}$: 437.0934 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 437.0938.

Benzofuran **260**:

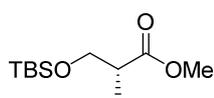


p -TsOH·H₂O (10 mg, 53 μmol) wurde zu einer Lösung des Alkins **221** (9.5 mg, 26 μmol) in MeOH (0.25 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h 15 min bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung sowie Ethylacetat zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die ver-

einigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde in Toluol (0.2 mL) gelöst, PtCl₂ (0.7 mg, 2.6 μmol) zugegeben und die Lösung für 1 h bei RT gerührt. Dann wurde eine zweite Portion PtCl₂ (0.7 mg, 2.6 μmol) zugegeben und die Mischung für 15 h auf 70 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit MTBE gewaschen und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 30:1 → 20:1) gereinigt und das Benzofuran **260** als weißer Feststoff (5.8 mg, 82%) erhalten.

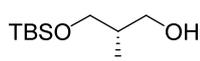
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.32 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.43 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.40 ppm (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.3, 147.3, 143.0, 142.9, 125.9, 113.9, 102.9, 95.2, 61.6, 14.3, 9.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3403, 2953, 2920, 1446, 1401, 1342, 1287, 1239, 1107, 1091, 1073, 1015, 989, 938, 898, 820, 788 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 273 (12), 272 (42), 271 (15), 270 (43), 258 (28), 257 (98), 256 (31), 255 (100), 176 (12), 175 (15), 148 (23), 147 (12), 120 (12), 119 (12), 92 (12), 91 (27), 83 (40), 77 (14), 65 (13), 63 (10), 43 (27); HRMS (neg. ESI): m/z ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Br}$: 268.9819 [$M-\text{H}^+$]; gefunden: 268.9820.

TBS-Ether 262:^[262]

Imidazol (2.0 g, 30 mmol) und TBSCl (4.5 g, 30 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung von (*R*)-Roche-Ester (**261**) (3.0 mL, 27 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 19 h bei RT gerührt und dann filtriert. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der TBS-Ether **262** ohne weitere Reinigung verwendet.

$[\alpha]_D^{20} = -17.4^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.77$ (dd, $J = 9.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 9.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.65 (tq, $J = 6.9, 6.7$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 175.6, 65.4, 51.6, 42.7, 25.9, 18.3, 13.6, -5.4 (2C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 2930, 2858, 1741, 1463, 1435, 1389, 1362, 1254, 1198, 1175, 1092, 834, 774$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 217 (3), 201 (8), 177 (4), 176 (12), 175 (91), 147 (5), 131 (2), 121 (2), 120 (4), 119 (43), 117 (2), 115 (3), 105 (4), 102 (3), 91 (5), 90 (9), 89 (100), 75 (16), 73 (12), 61 (3), 59 (15), 58 (3), 57 (3); HRMS (ESI): m/z ber. für C₁₁H₂₄O₃SiNa: 255.1387 [$M+Na^+$]; gefunden: 255.1384.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[289]

Alkohol 300:^[262]

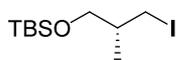
Eine Lösung von DIBAL (1.0 M, 59 mL, 59 mmol) in CH₂Cl₂ wurde bei -78 °C zu einer Lösung des Esters **262** (6.5 g, 28 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) getropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur sowie für 30 min bei 0 °C gerührt. Dann wurde Ethylacetat (20 mL) zugegeben und die Lösung mit CH₂Cl₂ und einer gesättigten wässrigen NaK-Tartrat-Lösung verdünnt. Es wurde für 14 h bei RT kräftig gerührt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1 → 10:1) gereinigt und der Alkohol **300** als farbloses Öl (4.53 g, 83% über 2 Stufen) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -13.3^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.74$ (dd, $J = 9.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 10.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 9.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.50 (br s, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.07 ppm (s, 6H); ¹³C NMR

(100 MHz, CDCl₃): 68.9, 68.5, 37.2, 26.0, 18.3, 13.2, -5.4, -5.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3363, 2955, 2929, 2857, 1472, 1252, 1087, 1043, 833, 773, 666 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 147 (13), 129 (3), 106 (2), 105 (31), 101 (2), 93 (2), 89 (3), 77 (4), 76 (7), 75 (100), 73 (11), 61 (2), 59 (4), 57 (2), 55 (7), 47 (3), 45 (4), 43 (2), 41 (2), 31 (2), 29 (2); HRMS (ESI): *m/z* ber. für C₁₀H₂₄O₂SiNa: 227.1438 [M+Na⁺]; gefunden: 227.1438.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[289]

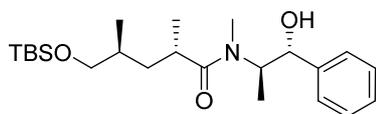
Iodid **263**.^[262]



PPh₃ (6.7 g, 23 mmol), Imidazol (1.6 g, 23 mmol) und Iod (5.9 g, 23 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **300** (4.3 g, 21 mmol) in Et₂O/MeCN (2:1, 150 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei RT gerührt. Durch die Zugabe von Pentan wurde ein weißer Feststoff ausgefällt, dieser abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan) gereinigt und das Iodid **263** als farbloses Öl (5.7 g, 86%) erhalten.

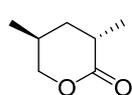
$[\alpha]_D^{20}$ = -11.9° (*c* = 1.07, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.53 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 10.0, 6.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.06 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 66.9, 37.6, 26.0, 18.4, 17.4, 13.9, -5.2 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2928, 2857, 1470, 1386, 1251, 1098, 1006, 833, 773, 667 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 259 (4), 258 (13), 257 (100), 227 (3), 216 (2), 215 (30), 187 (4), 186 (5), 185 (65), 181 (2), 171 (2), 131 (2), 130 (5), 129 (46), 115 (3), 107 (2), 101 (2), 99 (2), 89 (4), 88 (3), 85 (2), 76 (2), 75 (20), 73 (14), 61 (3), 59 (7), 58 (5), 57 (5), 55 (8), 47 (3), 45 (4), 43 (4), 41 (6), 39 (3), 29 (5), 27 (2); HRMS (CI): *m/z* ber. für C₁₀H₂₄OISi: 315.0641 [M+H⁺]; gefunden: 315.0642.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[290]

Amid 265:^[225]

Diisopropylamin (7.7 mL, 55 mmol) wurde zu einer Suspension von LiCl (7.05 g, 166 mmol) in THF (50 mL) gegeben und bei 0 °C eine Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 33 mL, 52 mmol, 4.1 Äq.) in Hexan zugetropft. Es wurde für 15 min bei dieser Temperatur gerührt, dann auf -78 °C gekühlt und eine Lösung des Amids **264**^[263] (6.2 g, 28 mmol) in THF (50 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei -78 °C, 15 min bei 0 °C und für 5 min bei RT gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C eine Lösung des Iodids **263** (4.02 g, 12.8 mmol) in THF (50 mL) zugetropft und die Mischung für 14 h bei RT gerührt. Dann wurden eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung sowie MTBE zugegeben, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 4:1 → 2:1) gereinigt. Das Amid **265** wurde als Gemisch zweier Rotamere als farbloses Öl (5.0 g, 96%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -57.8^\circ$ ($c = 1.94$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.39$ -7.21 (m, 10H, 2 rot.), 4.64-4.53 (m, 2H, 2 rot.), 4.53-4.36 (m, 1H, 1 rot.), 4.14-4.03 (m, 1H, 1 rot.), 3.49 (dd, $J = 9.6$, 5.1 Hz, 1H, 1 rot.), 3.43 (dd, $J = 9.6$, 6.3 Hz, 1H, 1 rot.), 3.38 (dd, $J = 9.7$, 5.4 Hz, 1H, 1 rot.), 3.30 (dd, $J = 9.7$, 6.0 Hz, 1H, 1 rot.), 2.98-2.88 (m, 1H, 1 rot.), 2.90 (s, 3H, 1 rot.), 2.85 (s, 3H, 1 rot.), 2.71 (sext, $J = 6.8$ Hz, 1H, 1 rot.), 2.41 (br s, 1H, 1 rot.), 1.88 (br s, 1H, 1 rot.), 1.71-1.61 (m, 1H, 1 rot.), 1.61-1.48 (m, 3H, 2 rot.), 1.44-1.34 (m, 2H, 1 rot.), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 1 rot.), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, 2 rot.), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 rot.), 0.94-0.86 (m, 21H, 2 rot.) 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 rot.), 0.05 (s, 3H, 1 rot.), 0.04 (s, 3H, 1 rot.), 0.02 (s, 3H, 1 rot.), 0.01 ppm (s, 3H, 1 rot.); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 179.4, 178.1, 142.7, 141.4, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 127.6 (2C), 127.0 (2C), 126.4 (2C), 76.6, 75.5, 68.4 (2C), 59.0, 58.1, 37.5, 37.0, 34.5 (2C), 33.7, 33.6, 33.4, 27.0, 26.0 (2C), 18.4 (2C), 17.9, 17.3, 17.1, 15.6, 14.5, 14.3, -5.3 ppm (4C); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3370$, 2955, 2929, 2856, 1618, 1462, 1407, 1250, 1085, 834, 773, 699, 666 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 351 (14), 350 (54), 301 (9), 300 (15), 245 (6), 244 (21), 243 (100), 216 (9), 185 (5), 148 (9), 128 (6), 115 (6), 83 (17), 75 (16), 73 (24), 59 (6), 58 (28), 55 (7), 41 (5); HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₃H₄₁NO₃SiNa: 430.2748 [$M+Na^+$]; gefunden: 430.2748.

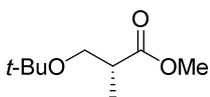
Lacton 266:

p-TsOH·H₂O (95 mg, 0.6 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Amids **265** (1.13 g, 2.77 mmol) in MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, 50 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung sowie Ethylacetat zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand in Toluol (5.0 mL) gelöst. Es wurde MeOSO₃H (0.27 mL, 4.16 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurden eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung und MTBE zugegeben, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand erneut in Toluol (5.0 mL) gelöst und eine zweite Portion MeOSO₃H (0.27 mL, 4.16 mmol) zugegeben sowie die Mischung für 3 h bei 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurden eine gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung und MTBE zugegeben, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 → 6:1) gereinigt. Das Lacton **266** wurde als farbloses Öl (237 mg, 67%) erhalten.

Das Diastereomerenverhältnis wurde im ¹H NMR-Spektrum sowie gaschromatographisch als *dr* = 5.3:1 bestimmt.

$[\alpha]_D^{20} = +74.3^\circ$ (*c* = 1.25, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.22 (dd, *J* = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 175.8, 73.3, 34.9, 32.4, 26.8, 17.1, 16.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2966, 2935, 2876, 1731, 1458, 1379, 1235, 1152, 1099, 1057, 1038, 728 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 128 (10), 98 (4), 87 (2), 85 (2), 70 (6), 69 (43), 67 (2), 57 (4), 56 (100), 55 (37), 54 (3), 53 (3), 43 (14), 42 (40), 41 (41), 39 (16), 29 (14), 28 (10), 27 (10); HRMS (EI): *m/z* ber. für C₇H₁₂O₂: 128.0837 [*M*⁺]; gefunden: 128.0838.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[264]

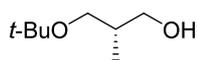
tert-Butylether 272:

Konzentrierte H_2SO_4 (1.0 mL, 4.2 mmol) wurde zu einer Lösung von (*R*)-Roche-Ester (**261**) (4.67 mL, 42.3 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) gegeben und für

4.5 h gasförmiges Isobuten durchgeleitet, bevor eine gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der *tert*-Butylether **272** (6.76 g, 92%) wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

$[\alpha]_D^{20} = -13.7^\circ$ ($c = 0.75$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.67$ (s, 3H), 3.55 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.15 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.9, 73.0, 64.0, 51.6, 40.9, 27.6, 14.2$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2975, 1739, 1458, 1435, 1363, 1194, 1174, 1083, 1059, 1022, 880$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 159 (13), 117 (40), 102 (5), 101 (100), 88 (36), 87 (14), 85 (18), 73 (15), 69 (13), 59 (62), 57 (89), 56 (11), 55 (7), 43 (8), 41 (34), 39 (9), 29 (5); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$: 197.1148 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 197.1149.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den für das Enantiomer *ent*-**272** publizierten Werten.^[291]

Alkohol 301:

Eine Lösung des Esters **272** (6.70 g, 38.4 mmol) in THF (100 mL) wurde bei -78°C innerhalb von 1.5 h zu einer Suspension von LiAlH_4 (2.92 g,

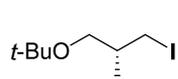
77.0 mmol) in THF (300 mL) getropft und das Gemisch für 1 h bei 0°C gerührt. Bei dieser Temperatur wurden H_2O (3.0 mL), eine 15%ige wässrige NaOH -Lösung (3.0 mL) und wiederum H_2O (9.0 mL) zugegeben. Es wurde für 1 h bei RT gerührt, dann MgSO_4 zugegeben und die Mischung filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 6:1) gereinigt und der Alkohol **301** als farbloses Öl (4.50 g, 80%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -18.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.62$ (ddd, $J = 10.7, 3.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 10.7, 8.1$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J = 8.6, 4.3, 1.1$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.07 (br s, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.83 ppm (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 73.4, 69.3, 68.2, 35.7, 27.5, 13.6$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3414, 2973, 2910, 2874, 1475, 1389, 1362, 1234, 1196, 1078, 1022, 1037, 991, 879$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 131 (19), 89 (23),

73 (9), 71 (6), 59 (98), 58 (8), 57 (100), 56 (38), 55 (25), 43 (15), 42 (10), 41 (35), 39 (11), 31 (9), 29 (13); HRMS (CI): m/z ber. für $C_8H_{19}O_2$: 147.1385 [$M+H^+$]; gefunden: 147.1386.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[292]

Iodid **268**:^[293]

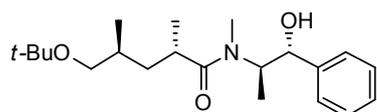


PPh_3 (26.5 g, 90.5 mmol), Imidazol (6.16 g, 90.5 mmol) und Iod (23.0 g, 90.5 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **301** (7.35 g, 50.2 mmol) in $Et_2O/MeCN$ (2:1, 360 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wurde anschließend filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand in Pentan und H_2O aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Pentan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Vakuumdestillation (78 °C, 5 mbar) gereinigt und das Iodid **268** als farbloses Öl (11.3 g, 88%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -15.5^\circ$ ($c = 1.2$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.35-3.27$ (m, 2H), 3.23 (dd, $J = 8.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 8.6, 7.9$ Hz, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.96 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 72.8, 65.6, 35.5, 27.8, 18.0, 15.2$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2971, 2931, 2899, 2869, 1474, 1390, 1362, 1249, 1234, 1196, 1082, 1022, 884$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 256 (4), 241 (17), 200 (2), 183 (23), 155 (2), 129 (3), 88 (2), 87 (42), 73 (2), 59 (14), 58 (5), 57 (100), 56 (10), 55 (35), 43 (3), 42 (2), 41 (20), 39 (6), 29 (6); HRMS (EI): m/z ber. für $C_8H_{17}OI$: 256.0324 [M^+]; gefunden: 256.0325.

Die analytischen und spektroskopischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.^[293]

Amid **273**:

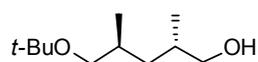


Diisopropylamin (10.6 mL, 75.5 mmol) wurde zu einer Suspension von LiCl (9.70 g, 228 mmol) in THF (70 mL) gegeben und bei 0 °C eine Lösung von n -BuLi (1.6 M, 45 mL, 71 mmol) in Hexan zugetropft. Die Mischung wurde für 15 min bei dieser Temperatur gerührt, dann auf -78 °C gekühlt und eine Lösung des Amids **264**^[263] (8.54 g, 38.6 mmol) in THF (70 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei -78 °C, 15 min bei 0 °C und für 5 min bei RT gerührt. An-

schließlich wurde bei 0 °C eine Lösung des Iodids **268** (4.63 g, 18.1 mmol) in THF (70 mL) zuge-
tropft und die Reaktionsmischung für 2 d bei RT gerührt. Dann wurden eine gesättigte wässri-
ge NH₄Cl-Lösung sowie MTBE zugegeben, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert und die
vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter re-
duziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel
(Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Das Amid **273** wurde als Gemisch zweier Rotamere als farb-
loses Öl (6.09 g, 96%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -70.2^\circ$ ($c = 1.24$, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆, 298 K): $\delta = 7.38$ -7.28 (m, 8H, 2 rot.), 7.27 (tt, $J = 7.1$, 1.6 Hz, 1H, 1 rot.), 7.22 (tt, $J = 6.9$, 1.9 Hz, 1H, 1 rot.), 5.46 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1 rot.), 5.31 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, 1 rot.), 4.77-4.66 (m, 1H, 1 rot.), 4.57 (dd, $J = 7.5$, 4.6 Hz, 1H, 1 rot.), 4.52 (dd, $J = 8.3$, 3.7 Hz, 1H, 1 rot.), 3.95 (qd, $J = 7.3$, 6.8 Hz, 1H, 1 rot.), 3.14 (dd, $J = 8.7$, 5.4 Hz, 1H, 1 rot.), 3.11 (dd, $J = 8.6$, 6.2 Hz, 1H, 1 rot.), 3.09 (dd, $J = 8.7$, 5.8 Hz, 1H, 1 rot.), 3.02 (dd, $J = 8.8$, 6.4 Hz, 1H, 1 rot.), 2.89-2.84 (m, 1H, 1 rot.), 2.87 (s, 3H, 1 rot.), 2.78-2.72 (m, 1H, 1 rot.), 2.75 (s, 3H, 1 rot.), 1.59-1.52 (m, 1H, 1 rot.), 1.50-1.43 (m, 1H, 1 rot.), 1.42-1.29 (m, 3H, 2 rot.), 1.27-1.22 (m, 1H, 1 rot.), 1.13 (s, 9H, 1 rot.), 1.09 (s, 9H, 1 rot.), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 rot.), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 rot.), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 1 rot.), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 rot.), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 rot.), 0.79 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 rot.); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆, 298 K): $\delta = 176.1$, 175.8, 143.6, 143.6, 128.1, 127.8, 127.3, 126.9, 126.9, 126.6, 73.8, 73.6, 71.7, 71.6, 66.6, 66.4, 57.0, 53.0, 37.9, 37.1, 32.8, 32.2, 31.5, 30.9, 29.8, 27.4, 27.3, 26.9, 17.7, 17.4, 17.4, 17.2, 15.5, 14.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3370$, 2971, 2932, 2872, 1616, 1453, 1361, 1197, 1078, 1051, 1022, 753, 700 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 274 (11), 242 (7), 216 (27), 148 (25), 147 (25), 146 (11), 130 (6), 129 (57), 128 (8), 118 (5), 117 (8), 115 (5), 114 (5), 111 (18), 105 (5), 91 (8), 83 (19), 69 (21), 59 (7), 58 (100), 57 (24), 56 (11), 55 (11), 43 (8), 42 (6), 41 (13); HRMS (ESI): m/z ber. für C₂₁H₃₅NO₃Na: 372.2509 [$M+Na^+$]; gefunden: 372.2509.

Alkohol 269:



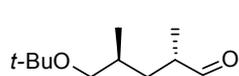
Eine Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 42 mL, 67 mmol) in Hexan wurde bei -78 °C zu einer Lösung von Diisopropylamin (10.2 mL, 72.2 mmol) in

THF (75 mL) getropft und die Mischung für 10 min bei dieser Temperatur sowie für 10 min bei 0 °C gerührt. Es wurde BH₃·NH₃ (90%, 2.75 g, 80.2 mmol) zugegeben und die Lösung für 1.5 h

bei RT gerührt. Bei 0 °C wurde anschließend eine Lösung des Amids **273** (6.02 g, 17.2 mmol) in THF (100 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung für 2.5 h bei RT gerührt. Es wurde eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. Der Alkohol **269** wurde als farbloses Öl (3.12 g, 96%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -30.5^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.45$ (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.88-1.67 (m, 3H), 1.37-1.24 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.88 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 72.8, 68.9, 68.0, 37.9, 33.3, 30.8, 27.7, 17.8, 16.7$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3370, 2972, 2924, 2873, 1461, 1390, 1361, 1234, 1197, 1082, 1038, 1022, 884$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 131 (9), 115 (12), 113 (12), 101 (5), 97 (25), 95 (6), 85 (5), 84 (9), 83 (10), 69 (13), 59 (18), 58 (11), 57 (100), 56 (21), 55 (38), 43 (12), 42 (6), 41 (21); HRMS (CI): m/z ber. für C₁₁H₂₅O₂: 189.1854 [$M+H^+$]; gefunden: 189.1856.

Aldehyd **270**:

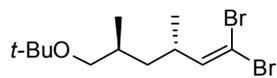


4 Å Molekularsieb (7.6 g, Perlen) wurde zu einer Lösung von NMO (2.89 g, 24.7 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) gegeben und die Suspension für 30 min bei RT gerührt, bevor auf 0 °C abgekühlt und TPAP (288 mg, 0.82 mmol) sowie eine Lösung des Alkohols **269** (3.10 g, 16.4 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) zugegeben wurden. Es wurde für 10 min bei 0 °C und für 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Celite-Polster filtriert, dieses mit CH₂Cl₂ gewaschen und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt und der Aldehyd **270** als gelbliches Öl (2.20 g, 72%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +2.1^\circ$ ($c = 0.68$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.63$ (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.52-2.39 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.50 (ddd, $J = 13.8, 8.3, 5.8$ Hz, 1H), 1.42 (ddd, $J = 13.8, 8.4, 5.5$ Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 205.6, 72.5, 67.2, 44.3, 34.6, 31.6, 27.6, 17.0, 13.5$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3972, 2933, 2875, 1725, 1708, 1460, 1392, 1362, 1234, 1197, 1080, 1021, 882$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 130 (10), 129 (14), 114 (12), 113 (21), 112 (5), 111 (5), 95 (16), 83 (7), 71 (12),

69 (5), 59 (12), 58 (28), 57 (100), 56 (9), 55 (15), 43 (26), 41 (19); HRMS (CI): m/z ber. für $C_{11}H_{23}O_2$: 187.1698 [$M+H^+$]; gefunden: 187.1699.

Dibromid **302**:

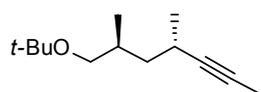


Zinkpulver (1.48 g, 22.6 mmol), CBr_4 (7.30 g, 22.0 mmol) und PPh_3 (5.93 g, 22.6 mmol) wurden in CH_2Cl_2 (70 mL) suspendiert und für 14 h

bei RT gerührt, bevor eine Lösung des Aldehyds **270** (2.10 g, 11.3 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 1.5 h bei RT gerührt, mit Hexan verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 → 30:1) gereinigt. Das Dibromid **302** wurde als farbloses Öl (2.63 g, 68%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +5.3^\circ$ ($c = 0.72$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.20$ (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 8.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.41 (ddd, $J = 13.6, 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.17 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 144.9, 87.1, 72.4, 66.8, 40.2, 36.2, 31.8, 27.7, 19.2, 17.7$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2971, 2929, 2872, 1455, 1391, 1361, 1197, 1081, 1064, 1021, 883, 871$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 215 (4), 213 (8), 211 (4), 133 (3), 131 (3), 125 (6), 108 (2), 107 (5), 71 (10), 59 (9), 58 (5), 57 (100), 55 (3), 53 (2), 43 (2), 41 (11), 39 (2), 29 (2), 28 (2); HRMS (CI): m/z ber. für $C_{12}H_{23}OBr_2$: 341.0116 [$M+H^+$]; gefunden: 341.0116.

Alkin **271**:

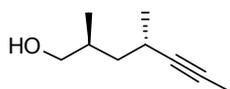


Eine Lösung von n -BuLi (1.6 M, 10.6 mL, 17.4 mmol) in Hexan wurde bei $-78^\circ C$ zu einer Lösung des Dibromids **302** (2.59 g, 7.57 mmol) in THF (25 mL) getropft und die Lösung für 1.5 h bei dieser Temperatur sowie

für 30 min bei RT gerührt. MeI (1.27 mL, 20.4 mmol) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung für 20 h bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung sowie MTBE zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 → 50:1) gereinigt und das Alkin **271** als farbloses Öl (1.47 g, 99%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +26.5^\circ$ ($c = 0.73$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.24$ (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.42 (ddd, $J = 13.4, 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.26 (ddd, $J = 13.2, 7.4, 7.5$ Hz, 1H), 1.16 (s, 9H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 84.5, 75.4, 72.4, 66.7, 41.7, 32.1, 27.7, 23.8, 21.6, 17.9, 3.7$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2971, 2920, 2872, 1455, 1390, 1361, 1234, 1197, 1079, 1059, 1017, 883, 874$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 140 (9), 125 (7), 123 (14), 109 (5), 107 (12), 98 (43), 95 (10), 93 (6), 91 (5), 83 (12), 82 (23), 81 (30), 79 (9), 71 (10), 69 (12), 67 (27), 65 (6), 59 (5), 58 (6), 57 (100), 55 (8), 43 (7), 41 (22), 39 (5); HRMS (CI): m/z ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}$: 197.1905 [$M+\text{H}^+$]; gefunden: 197.1904.

Alkohol 267:



Der Alkohol **267** wurde sowohl mittels einer Dichlorolefinierung aus dem Lacton **266** (*Methode A*) als auch mittels der Entschützung des *tert*-Butylethers **271** (*Methode B*) dargestellt.

Methode A:

PPh_3 (7.6 g, 29 mmol) wurde zu einer Lösung des Lactons **266** (925 mg, 7.23 mmol) in THF (140 mL) gegeben und diese unter Rückfluss erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb von 4.5 h eine Lösung von CCl_4 (17.2 mL, 181 mmol) in THF (18 mL) zugetropft. Nach 7 h wurde eine zweite Portion PPh_3 (5.7 g, 22 mmol) zugegeben und die Mischung für weitere 14 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde diese unter reduziertem Druck eingengt und durch Zugabe von Pentan ein weißer Niederschlag ausgefällt und abfiltriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 \rightarrow 50:1) gereinigt.

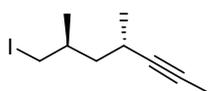
Das erhaltene Dichlorolefin wurde in THF (20 mL) gelöst und bei 0 °C eine Lösung von MeLi (1.6 M, 9.3 mL, 15 mmol) in THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei RT gerührt, bevor H_2O und MTBE zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 6:1) gereinigt und der Alkohol **267** als farbloses Öl (571 mg, 56%) erhalten.

Methode B:

TFA (5.2 mL, 67 mmol) wurde zu einer Lösung des *tert*-Butylethers **271** (1.32 g, 6.72 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 17 h bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige Na₂CO₃-Lösung vorsichtig zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde in MeOH/H₂O (2:1, 30 mL) gelöst, KOH (754 mg, 13.4 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung sowie MTBE zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 → 10:1) gereinigt. Der Alkohol **267** wurde als gelbliches Öl (825 mg, 88%) erhalten.

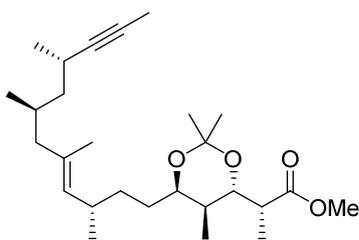
$[\alpha]_D^{20} = +21.7^\circ$ ($c = 0.9$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.56$ (dd, $J = 10.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.47 (br s, 1H), 1.42 (ddd, $J = 13.5, 6.1, 7.4$ Hz, 1H), 1.33 (ddd, $J = 13.5, 8.8, 6.3$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 84.1, 75.9, 67.7, 41.0, 33.7, 23.6, 21.7, 17.4, 3.6$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3324, 2965, 2919, 2873, 1453, 1375, 1335, 1042, 999, 978, 948$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 125 (9), 109 (6), 107 (17), 98 (20), 93 (7), 91 (17), 83 (24), 82 (92), 81 (8), 80 (12), 79 (26), 77 (12), 71 (7), 69 (22), 68 (8), 67 (100), 66 (6), 65 (20), 58 (6), 57 (8), 55 (27), 53 (17), 51 (5), 43 (24), 41 (57), 39 (26), 31 (14), 29 (10), 27 (9); HRMS (CI): m/z ber. für C₉H₁₇O: 141.1279 [$M+H^+$]; gefunden: 141.1278.

Iodid 213:

PPh₃ (1.73 g, 6.60 mmol), Imidazol (450 mg, 6.60 mmol) und Iod (1.68 g, 6.60 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols **267** (840 mg, 6.00 mmol) in Et₂O/MeCN (2:1, 60 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von Pentan wurde ein weißer Feststoff ausgefällt, die Mischung filtriert und das Filtrat unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan) gereinigt und das Iodid **213** als farbloses Öl (1.43 g, 95%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +51.4^\circ$ ($c = 1.23$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.30$ (dd, $J = 9.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 9.7, 5.3$ Hz, 1H), 2.49-2.32 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.33 (dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 ppm (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 83.0, 76.3, 43.8, 32.1, 23.6, 21.8, 21.5, 18.4, 3.6$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2963, 2919, 2871, 1454, 1376, 1316, 1226, 1194, 1155, 909, 796, 733$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 250 (6), 169 (5), 124 (10), 123 (61), 109 (8), 107 (16), 95 (25), 93 (12), 91 (13), 82 (12), 81 (100), 80 (6), 79 (32), 77 (10), 69 (10), 68 (8), 67 (86), 66 (7), 65 (25), 57 (13), 55 (20), 53 (12), 43 (8), 41 (36), 39 (12); HRMS (EI): m/z ber. für $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{I}$: 250.0218 [M^+]; gefunden: 250.0219.

Ester 274:

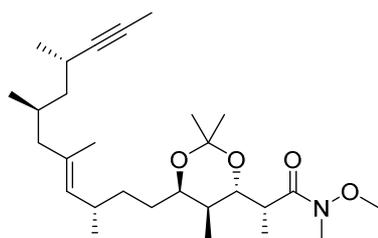


Eine Lösung von *t*-BuLi (1.7 M, 0.080 mL, 0.136 mmol) in Pentan wurde bei -78°C zu einer Lösung des Iodids **213** (20 mg, 80 μmol) in Et_2O (0.15 mL) getropft, die Lösung für 5 min bei dieser Temperatur gerührt und dann eine Lösung von *B*-MeO-9-BBN (1.0 M, 0.15 mL, 0.15 mmol) in Hexan sowie THF (0.15 mL) zugegeben. Es wurde für weitere 10 min bei -78°C und für 1 h bei RT gerührt, bevor eine wässrige Lösung von K_3PO_4 (3.0 M, 0.035 mL, 0.102 mmol) sowie $\text{PdCl}_2\text{dppf}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.8 mg, 3.4 μmol) und eine Lösung des Vinyljodids **212**^[237] (17 mg, 40 μmol) in DMF (0.3 mL) zugegeben wurden. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt und anschließend mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung versetzt, die wässrige Phase mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 \rightarrow 50:1) gereinigt und der Ester **274** als farbloses Öl (16.5 mg, quant.) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +0.9^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.98$ (dq, $J = 9.5, 1.3$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 3.79 (dt, $J = 9.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.50 (qd, $J = 7.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.13 (dd, $J = 13.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.77 (dq, $J = 7.6, 6.8, 4.7$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J = 13.0, 9.0$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89

(d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.82 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): $\delta = 174.2, 133.3, 132.8, 100.7, 84.2, 75.8, 75.7, 69.5, 51.2, 47.5, 45.3, 43.3, 37.3, 34.5, 32.8, 29.1, 29.1, 25.2, 24.2, 23.8, 21.9, 21.7, 20.2, 16.2, 12.3, 11.7, 3.4$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2952, 2920, 1740, 1455, 1379, 1225, 1196, 1167, 1020, 955, 877$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 434 (17), 376 (28), 289 (31), 249 (16), 248 (57), 233 (24), 219 (10), 206 (20), 205 (97), 191 (21), 189 (44), 183 (27), 177 (15), 175 (15), 165 (10), 164 (15), 163 (37), 161 (18), 159 (37), 150 (18), 149 (44), 147 (28), 135 (34), 134 (16), 133 (24), 129 (17), 128 (34), 127 (58), 126 (77), 125 (12), 124 (15), 123 (57), 122 (27), 121 (100), 120 (14), 119 (35), 113 (13), 107 (48), 105 (16), 97 (11), 95 (32), 93 (19), 83 (11), 69 (69), 59 (25), 55 (22), 43 (32); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Na}$: 457.3288 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 457.3291.

Amid 275:

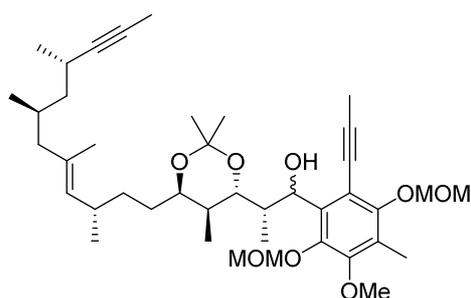


MeNHOMe·HCl (29 mg, 0.3 mmol) und eine Lösung von *i*-PrMgCl (2.0 M, 0.3 mL, 0.6 mmol) in THF wurden bei -25 °C zu einer Lösung des Esters **274** (65 mg, 150 μmol) in THF (0.8 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei dieser Temperatur und für 30 min bei RT gerührt, bevor eine gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und das Amid **275** als farbloses Öl (54 mg, 78%) erhalten.

Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und das Amid **275** als farbloses Öl (54 mg, 78%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -5.0^\circ$ ($c = 0.92, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.85$ (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.03 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.43-1.18 (m, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.79 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.8, 133.0, 132.5, 100.5, 84.4, 76.5, 75.4, 69.4, 61.5, 47.5, 45.0, 39.9, 39.8, 37.7, 34.0, 32.5, 28.8, 28.7, 25.5, 24.1, 23.8, 21.5, 21.4, 20.0, 16.2, 14.1, 12.3, 3.6$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2958, 2920, 1663, 1455, 1378, 1225, 1168, 1122, 1089, 1022, 1000, 877$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 405 (10), 347 (24), 212 (16), 191 (11), 189 (19),

188 (21), 163 (12), 161 (11), 159 (11), 158 (90), 157 (24), 151 (16), 150 (11), 149 (27), 147 (15), 137 (10), 135 (25), 133 (13), 126 (13), 123 (27), 122 (11), 121 (38), 119 (17), 117 (75), 109 (45), 108 (10), 107 (37), 97 (20), 96 (23), 95 (35), 93 (18), 83 (21), 82 (15), 81 (28), 79 (10), 69 (100), 67 (49), 62 (10), 61 (20), 59 (15), 57 (11), 55 (35), 43 (26), 41 (35); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{28}H_{49}NO_4Na$: 486.3554 [$M+Na^+$]; gefunden: 486.3560.

Alkohol 277:

Eine Lösung von DIBAL (1.0 M, 0.23 mL, 0.23 mmol) in THF wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung des Amids **275** (54 mg, 120 μmol) in THF (0.9 mL) getropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde anschließend eine gesättigte wässrige NaK-Tartrat-Lösung zugegeben und die erhaltene Mischung

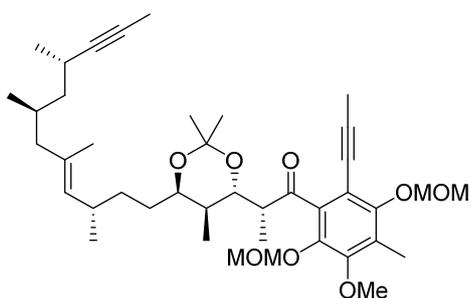
bei RT für 1 h kräftig gerührt, bevor mit MTBE verdünnt und die wässrige Phase mit MTBE extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 50:1 \rightarrow 30:1) gereinigt und der erhaltene Aldehyd **276** in THF (1.0 mL) gelöst.

In einem zweiten Reaktionsgefäß wurde eine Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 0.083 mL, 0.133 mmol) in Hexan bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung des Bromids **221** (55 mg, 150 μmol) in THF (0.8 mL) gegeben, die Lösung für 5 min bei dieser Temperatur gerührt und dann die Lösung des Aldehyds zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und für 5 min bei RT gerührt, bevor H_2O und MTBE zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1 \rightarrow 6:1) gereinigt und der Alkohol **277** als Gemisch zweier Diastereomere als gelbliches Öl (55 mg, 70% über 2 Stufen) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.14-5.07 (m, 6H, 2 *dia.*), 5.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H, 1 *dia.*), 5.05-5.00 (m, 3H, 2 *dia.*), 4.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.84 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.91 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.76-3.70 (m, 1H, 1 *dia.*), 3.74 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.72 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.67-3.62 (m, 1H, 1 *dia.*), 3.59 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.58 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.58 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.52 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.47 (d, J = 10.6 Hz, 2H, 2 *dia.*), 2.82 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.51-2.40 (m, 3H,

2 *dia.*), 2.38-2.26 (m, 3H, 2 *dia.*), 2.19 (s, 6H, 2 *dia.*), 2.07 (s, 6H, 2 *dia.*), 2.03 (dd, $J = 12.9$, 5.8 Hz, 2H, 2 *dia.*), 1.80-1.58 (m, 6H, 2 *dia.*), 1.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 4H, 2 *dia.*), 1.62 (dt, $J = 12.9$, 8.1 Hz, 2H, 2 *dia.*), 1.56 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.55 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.40 (s, 3H, 1 *dia.*), 1.37-1.20 (m, 12H, 2 *dia.*), 1.30 (s, 3H, 1 *dia.*), 1.23 (s, 3H, 1 *dia.*), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 1.02 (s, 3H, 1 *dia.*), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.63 ppm (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 1 *dia.*); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.9$ (2C), 151.4 (2C), 145.7 (2C), 136.6 (2C), 133.0, 132.9, 132.5 (2C), 125.8, 125.5, 113.9 (2C), 100.4, 100.2 (2C), 99.9, 99.8, 99.7, 94.3 (2C), 84.3 (2C), 75.4, 74.8 (2C), 74.1 (2C), 73.1 (2C), 69.8, 69.3 (2C), 60.2, 60.1, 58.0, 57.8, 57.7, 57.6, 47.4 (2C), 45.0 (2C), 41.8 (2C), 37.1, 36.5, 34.0, 33.9, 32.4, 32.3, 28.8, 28.6, 25.3, 25.3, 24.0 (2C), 23.7 (2C), 23.4 (2C), 21.5 (2C), 21.4, 21.4, 19.9 (2C), 16.1 (2C), 12.0, 11.7, 10.9, 10.3, 10.2 (2C), 4.8, 4.7, 3.6 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3504$, 2955, 2918, 1456, 1379, 1224, 1158, 1064, 1011, 971, 935 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 309 (35), 287 (11), 277 (32), 276 (100), 264 (18), 263 (22), 261 (24), 249 (15), 245 (14), 244 (20), 243 (12), 233 (33), 232 (14), 231 (10), 229 (15), 219 (10), 217 (12), 205 (11), 204 (21), 151 (10), 135 (11), 123 (13), 121 (15), 109 (22), 107 (15), 95 (14), 83 (10), 81 (10), 69 (22), 67 (15), 55 (10), 45 (52); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{Na}$: 707.4493 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 707.4494.

Keton 279:

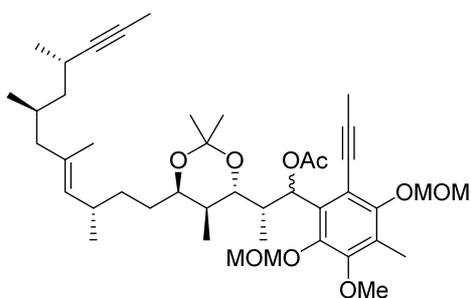


Dess-Martin-Periodinan^[73] (12.6 mg, 0.030 mmol) wurde zu einer Lösung des Alkohols **277** (13.5 mg, 0.020 mmol) in CH_2Cl_2 (0.7 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei RT gerührt, bevor das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wurde. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:0 \rightarrow 10:1) gereinigt und das Keton **279** als gelbliches Öl (13.2 mg, 97%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.14$ (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 7.7$, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (dt, $J = 7.7$, 2.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.46 (qd, $J = 7.2$, 2.2 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (dd, $J = 12.8$, 4.9 Hz, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H),

1.91-1.83 (m, 1H), 1.68 (dd, $J = 12.8, 8.8$ Hz, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.49-1.24 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 204.2, 155.3, 152.3, 142.8, 138.4, 133.4, 132.9, 127.8, 111.5, 100.8, 100.2, 99.8, 93.7, 84.3, 75.7, 75.0, 74.1, 69.6, 60.1, 57.7, 57.2, 50.3, 47.6, 45.4, 37.7, 34.6, 32.9, 29.3, 29.1, 25.4, 24.2, 23.9, 21.9, 21.8, 20.3, 16.3, 12.4, 10.5, 9.9, 4.3, 3.4$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2961, 2919, 1704, 1656, 1380, 1260, 1223, 1159, 1064, 1015, 964, 930, 800$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{Na}$: 705.4337 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 705.4340.

Acetat 278:



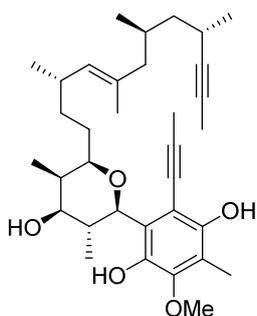
Ac_2O (3 μL , 30 μmol) und DMAP (0.3 mg, 2.5 μmol) wurden zu einer Lösung des Alkohols **277** (8.0 mg, 12 μmol) in Pyridin (0.2 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde eine zweite Portion Ac_2O (1 μL , 10 μmol) zugegeben, die Mischung für weitere 30 min gerührt und dann eine gesättigte

wässrige NH_4Cl -Lösung sowie MTBE zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 15:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und das Acetat **278** als Gemisch zweier Diastereomere als gelbliches Öl (4.7 mg, 55%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.37$ (d, $J = 9.9$ Hz, 2H, 2 *dia.*), 5.15-5.00 (m, 8H, 2 *dia.*), 4.87 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 4.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 3.77 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.75 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.72-3.59 (m, 4H, 2 *dia.*), 3.69 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.66 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.60 (s, 3H, 1 *dia.*), 3.59 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 1 *dia.*), 2.81-2.71 (m, 1H, 1 *dia.*), 2.50-2.39 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.39-2.25 (m, 2H, 2 *dia.*), 2.19 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.19 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.10 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.08 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.08-1.99 (m, 4H, 2 *dia.*), 2.02 (s, 3H, 1 *dia.*), 2.01 (s, 3H, 1 *dia.*), 1.83-1.58 (m, 6H, 2 *dia.*), 1.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H, 2 *dia.*), 1.58-1.51 (m, 6H, 2 *dia.*), 1.37-1.17 (m, 22H, 2 *dia.*), 1.11-1.03 (m, 9H, 2 *dia.*), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 1 *dia.*), 0.62 ppm (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 1 *dia.*); MS (EI): m/z (%): 289 (5), 287 (5), 277 (19), 276 (100), 271 (5), 261 (8), 257 (5), 245 (5), 244 (11), 243 (8), 231 (5), 229 (9), 204

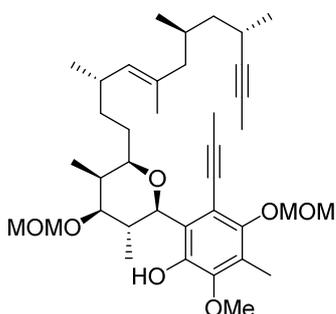
(10), 191 (6), 151 (11), 149 (6), 137 (5), 135 (8), 123 (12), 121 (10), 109 (18), 107 (10), 95 (9), 83 (8), 81 (7), 69 (14), 67 (8), 59 (6), 55 (6), 45 (20), 43 (8); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{43}H_{66}O_9Na$: 749.4599 [$M+Na^+$]; gefunden: 749.4598.

Tetrahydropyran **280**:



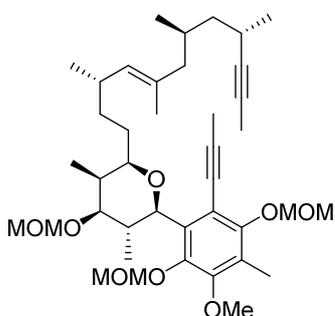
Eine wässrige HCl-Lösung (2 M, 0.3 mL) wurde zu einer Lösung des Alkohols **277** (36 mg, 53 μ mol) in MeOH (1.3 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 21 h bei RT gerührt. Es wurden H_2O und Ethylacetat zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 6:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Tetrahydropyran **280** wurde als gelblicher Feststoff (22 mg, 77%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +36.2^\circ$ ($c = 0.62$, $CHCl_3$); 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.77$ (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.63 (dd, $J = 13.1, 9.1$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (br s, 1H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.81 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 148.8, 148.0, 142.4, 133.0, 132.6, 123.2, 117.6, 104.1, 96.3, 84.3, 83.6, 80.7, 76.8, 75.4, 73.4, 60.5, 47.5, 44.9, 38.3, 37.2, 33.7, 32.4, 30.6, 28.7, 23.8, 21.5, 21.4, 20.1, 16.2, 13.5, 9.3, 5.9, 4.9, 3.6$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3493, 3350, 2953, 2919, 2869, 1450, 1377, 1301, 1239, 1143, 1089, 1072, 1040, 1012, 986, 918, 756$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 539 (17), 538 (45), 520 (5), 262 (5), 243 (7), 233 (19), 232 (100), 218 (5), 217 (27), 205 (13), 201 (6), 189 (5), 133 (5), 83 (5), 69 (6), 67 (7), 55 (5); HRMS (ESI): m/z ber. für $C_{34}H_{50}O_5Na$: 561.3550 [$M+Na^+$]; gefunden: 561.3554.

Di-MOM-Ether 281:

DIPEA (55 μL , 0.2 mmol) und MOMCl (18 μL , 0.2 mmol) wurden zu einer Lösung des Triols **280** (17.5 mg, 0.032 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung für 17 h bei RT gerührt, bevor H_2O und CH_2Cl_2 zugegeben wurden. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und der Di-MOM-Ether **281** als gelbes Öl (14.4 mg, 73%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.17 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 10.5, 4.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.78 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.81 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 150.5, 147.2, 145.8, 133.0, 132.6, 125.7, 124.9, 112.7, 99.8, 95.1, 93.4, 84.3, 83.6, 81.6, 80.6, 75.4, 75.1, 60.4, 57.7, 56.0, 47.5, 44.9, 35.8, 35.6, 33.7, 32.5, 30.8, 28.7, 23.7, 21.5, 21.3, 20.1, 16.1, 13.7, 1.2, 6.4, 4.8, 3.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3312, 2919, 1452, 1375, 1339, 1270, 1158, 1144, 1089, 1037, 919 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{Na}$: 649.4075 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 649.4080.

Tri-MOM-Ether 282:

DBU (4 μL , 30 μmol) und MOMCl (2 μL , 30 μmol) wurden zu einer Lösung des Di-MOM-Ethers **281** (3.3 mg, 5.3 μmol) in Aceton (0.2 mL) gegeben und die Lösung für 14 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, dieses mit MTBE gespült und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 20:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und der Tri-MOM-Ether **282** als Gemisch zweier Atropisomere (2.4 mg, 68%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H, 1 rot.), 5.15-5.09 (m, 4H, 2 rot.), 5.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 1 rot.), 4.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 1 rot.), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H, 1 rot.), 4.88-4.82 (m, 2H, 2 rot.), 4.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 1 rot.), 4.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 1 rot.), 4.66-4.59 (m, 4H, 2 rot.), 3.78 (s, 3H, 1 rot.), 3.75 (s, 3H, 1 rot.), 3.62 (s, 3H, 1 rot.), 3.61 (s, 6H, 2 rot.), 3.56 (s, 3H, 1 rot.), 3.47-3.38 (m, 4H, 2 rot.), 3.42 (s, 3H, 1 rot.), 3.41 (s, 3H, 1 rot.), 2.95-2.83 (m, 1H, 1 rot.), 2.64-2.52 (m, 1H, 1 rot.), 2.49-2.39 (m, 2H, 2 rot.), 2.38-2.25 (m, 2H, 2 rot.), 2.21 (d, J = 1.9 Hz, 6H, 2 rot.), 2.09 (s, 3H, 1 rot.), 2.07-1.98 (m, 4H, 2 rot.), 2.06 (s, 3H, 1 rot.), 1.80-1.69 (m, 2H, 2 rot.), 1.78 (d, J = 2.3 Hz, 6H, 2 rot.), 1.69-1.56 (m, 4H, 2 rot.), 1.55 (s, 3H, 1 rot.), 1.45-1.19 (m, 10H, 2 rot.), 1.19 (s, 3H, 1 rot.), 1.09 (d, J = 7.1 Hz, 6H, 2 rot.), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 1 rot.), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 1 rot.), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 2 rot.), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 1 rot.), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 1 rot.), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 1 rot.), 0.67 ppm (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1 rot.); MS (EI): m/z (%): 671 (15), 670 (32), 320 (24), 289 (13), 288 (11), 287 (27), 277 (11), 276 (27), 275 (100), 273 (13), 264 (15), 263 (14), 261 (12), 259 (14), 258 (11), 257 (20), 245 (22), 244 (21), 243 (48), 233 (13), 232 (12), 231 (13), 229 (20), 219 (14), 218 (15), 217 (11), 205 (16), 123 (11), 121 (20), 109 (17), 107 (15), 95 (18), 81 (12), 69 (23), 67 (17), 55 (13), 45 (96), 43 (10); HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{Na}$: 693.4337 [$M+\text{Na}^+$]; gefunden: 693.4330.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
AIBN	Azobisisobutyronitril
aq	wässrig
Äq.	Äquivalente
Ar	aromatischer Rest
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	Benzyl
br	breit
brsm	umsatzbereinigt
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
cat.	katalytisch
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
Cl	chemische Ionisation
COSY	correlation spectroscopy
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DBDMH	1,3-Dibrom-5,5-Dimethylhydantoin
DBTCE	1,2-Dibromtetrachlorethan
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid

DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
<i>dia.</i>	Diastereomer
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMB	3,4-Dimethoxybenzyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoßionisation
<i>ent</i>	enantiomer
<i>epi</i>	epimer
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
FBS	fetales Kälberserum
GC	Gaschromatographie
Gen.	Generation
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium-hexafluorophosphate
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol
HMBC	heteronuclear multiple quantum coherence
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
Hsp	Hitzeschockprotein

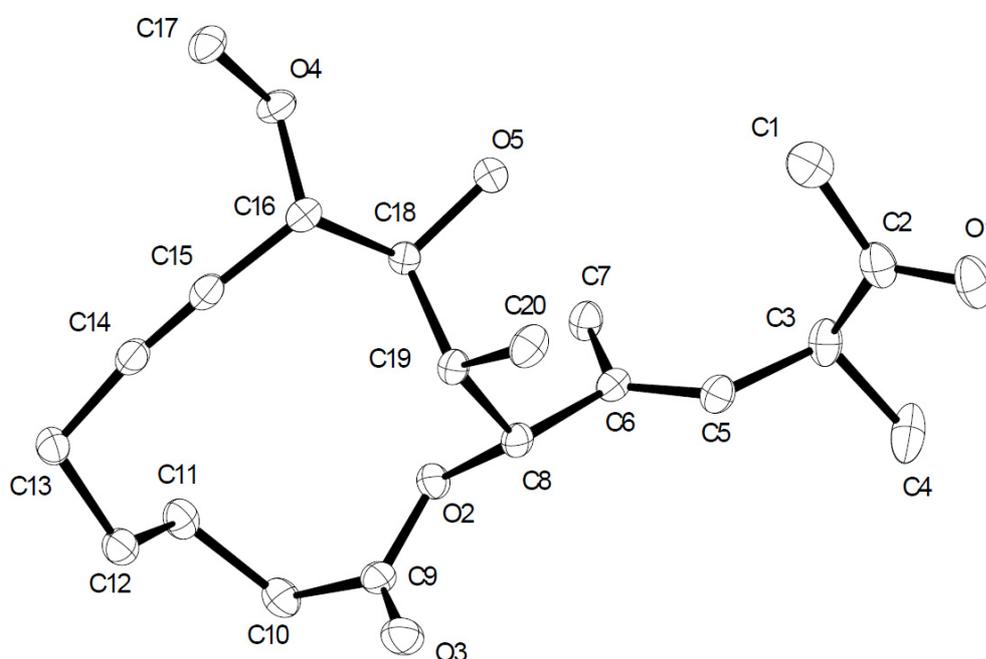
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
<i>i</i>	iso
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IMe	1,3-Dimethylimidazol-2-yliden
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden
IR	Infrarotspektroskopie
<i>it</i> Bu	1,3-Di(tertiärbutyl)imidazol-2-yliden
JohnPhos	2-(Di-tertiärbutylphosphino)biphenyl
Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
LD ₅₀	mittlere letale Dosis
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
m	Multipllett
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methylsulfonyl
MS	Massenspektrometrie
MS	Molekularsieb
MTBE	Methyltertiärbutylether
<i>n</i>	normal
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMI	1-Methylimidazol
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	kernmagnetische Resonanz
NOE	nuclear overhauser effect
<i>p</i>	para
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung

PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ph	Phenyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
q	Quartett
qi	Quintett
quant.	quantitativ
R	organischer Rest
<i>rac</i>	racemisch
RCAM	ringschließende Alkinmetathese
RCM	ringschließende Alkenmetathese
<i>rot.</i>	Rotamer
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sext	Sextett
<i>sp.</i>	Spezies
Smp.	Schmelzpunkt
S _N 1	nukleophile Substitution erster Ordnung
S _N 2	nukleophile Substitution zweiter Ordnung
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
SWH	scratch wound healing
<i>t</i>	teriär
t	Triplett
TASF	Tris-(dimethylamino)-sulfoniumdifluortrimethylsilikat
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBHP	Tertiärbutylhydroperoxid
TBS	Tertiärbutyldimethylsilyl
TEMPO	(2,2,6,6)-Tetramethylpiperidinyloxyl
TES	Triethylsilyl
<i>tert</i>	teriär
TFA	Trifluoressigsäure

Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydropyran
THP	Tetrahydropyran-2-yl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenediamin
TMP	2,2,6,6,-Tetramethylpiperidid
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

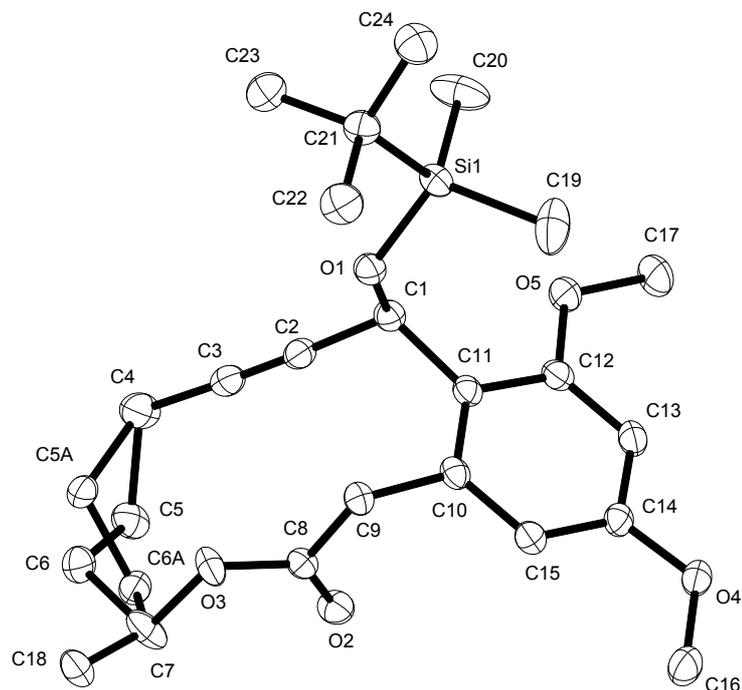
8.2 Kristallographische Daten

8.2.1 Kristallographische Daten des Cycloalkins 79^[57]



Identifikationscode	7200
Summenformel	C ₂₀ H ₃₀ O ₅
Farbe	farblos
Molare Masse	350.44 g · mol ⁻¹

Temperatur	100 K	
Kristallsystem	1.54178 Å	
Raumgruppe	orthorhombisch	
Gitterkonstanten	a = 7.7235(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 14.443(6) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 16.7847(7) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	1875.10(13) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.241 Mg · m ⁻³	
Absorptionskoeffizient	0.712 mm ⁻¹	
F(000)	760 e	
Kristallgröße	0.33 x 0.32 x 0.15 mm ³	
θ -Grenzen für Datensammlung	4.03 bis 67.05°	
Indexbereich	$-9 \leq h \leq 9, -17 \leq k \leq 17, -19 \leq l \leq 19$	
gemessene Reflexe	42749	
unabhängige Reflexe	3326 [$R_{\text{int}} = 0.0498$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	3243	
Vollständigkeit für $\theta = 67.05^\circ$	99.7%	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
max. und min. Transmission	0.91 und 0.76	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten / Restraints / Parameter	3326 / 0 / 232	
Goodness-of-fit on F^2	1.067	
endgültiger R Wert [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0256$ $wR^2 = 0.0635$	
R-Wert (alle Daten)	$R_1 = 0.0262$ $wR^2 = 0.0637$	
Absoluter Strukturparameter	-0.04(13)	
größte Differenz von Min. und Max.	0.109 und -0.147 e · Å ⁻³	

8.2.2 Kristallographische Daten des Cycloalkins (9*R*,15*S*)-195

Identifikationscode	7811	
Summenformel	C ₂₄ H ₃₆ O ₅ Si	
Farbe	farblos	
Molare Masse	432.62 g · mol ⁻¹	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , (no. 19)	
Gitterkonstanten	a = 7.8769(7) Å	α = 90°
	b = 10.6641(10) Å	β = 90°
	c = 28.818(3) Å	γ = 90°
Volumen	2420.8(4) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.187 Mg · m ⁻³	
Absorptionskoeffizient	1.102 mm ⁻¹	
F(000)	936 e	
Kristallgröße	0.403 x 0.161 x 0.119 mm ³	
θ-Grenzen für Datensammlung	3.07 bis 67.11°	

Indexbereich	$-7 \leq h \leq 8, -12 \leq k \leq 12, -34 \leq l \leq 34$
gemessene Reflexe	105639
unabhängige Reflexe	4259 [$R_{\text{int}} = 0.0418$]
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	4228
Vollständigkeit für $\theta = 67.11^\circ$	98.1%
Absorptionskorrektur	Gaussian
max. und min. Transmission	0.88 und 0.72
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / Restraints / Parameter	4259 / 0 / 297
Goodness-of-fit on F^2	1.047
endgültiger R Wert [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0240$ $wR^2 = 0.0644$
R-Wert (alle Daten)	$R_1 = 0.0242$ $wR^2 = 0.0645$
Absoluter Strukturparameter	0.015(18)
größte Differenz von Min. und Max.	0.195 und $-0.211 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$

8.3 NMR-Spektren der dargestellten Naturstoffe

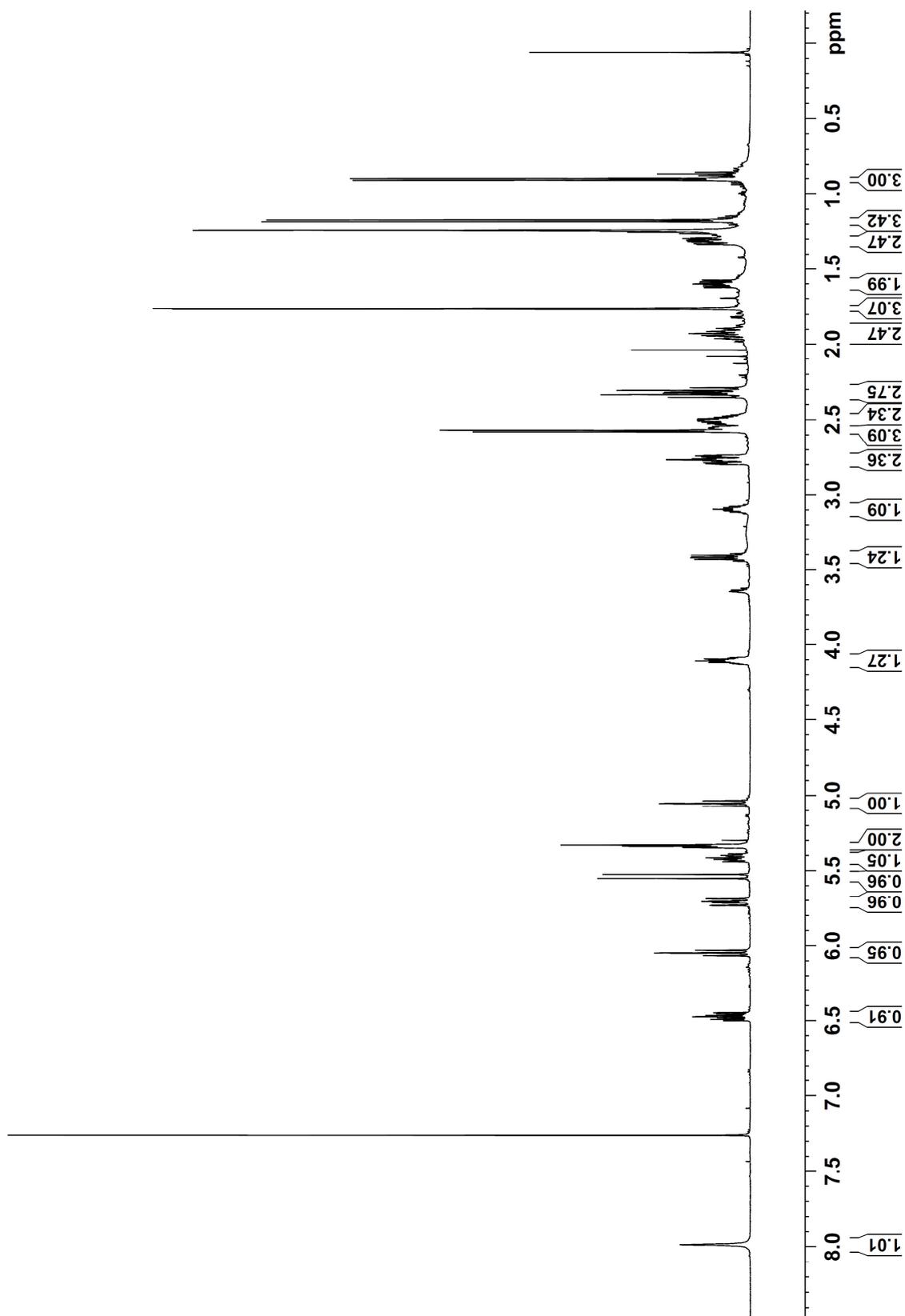


Abbildung 8.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Lactimidomycin (**12**) (600 MHz, CDCl_3).^[57]

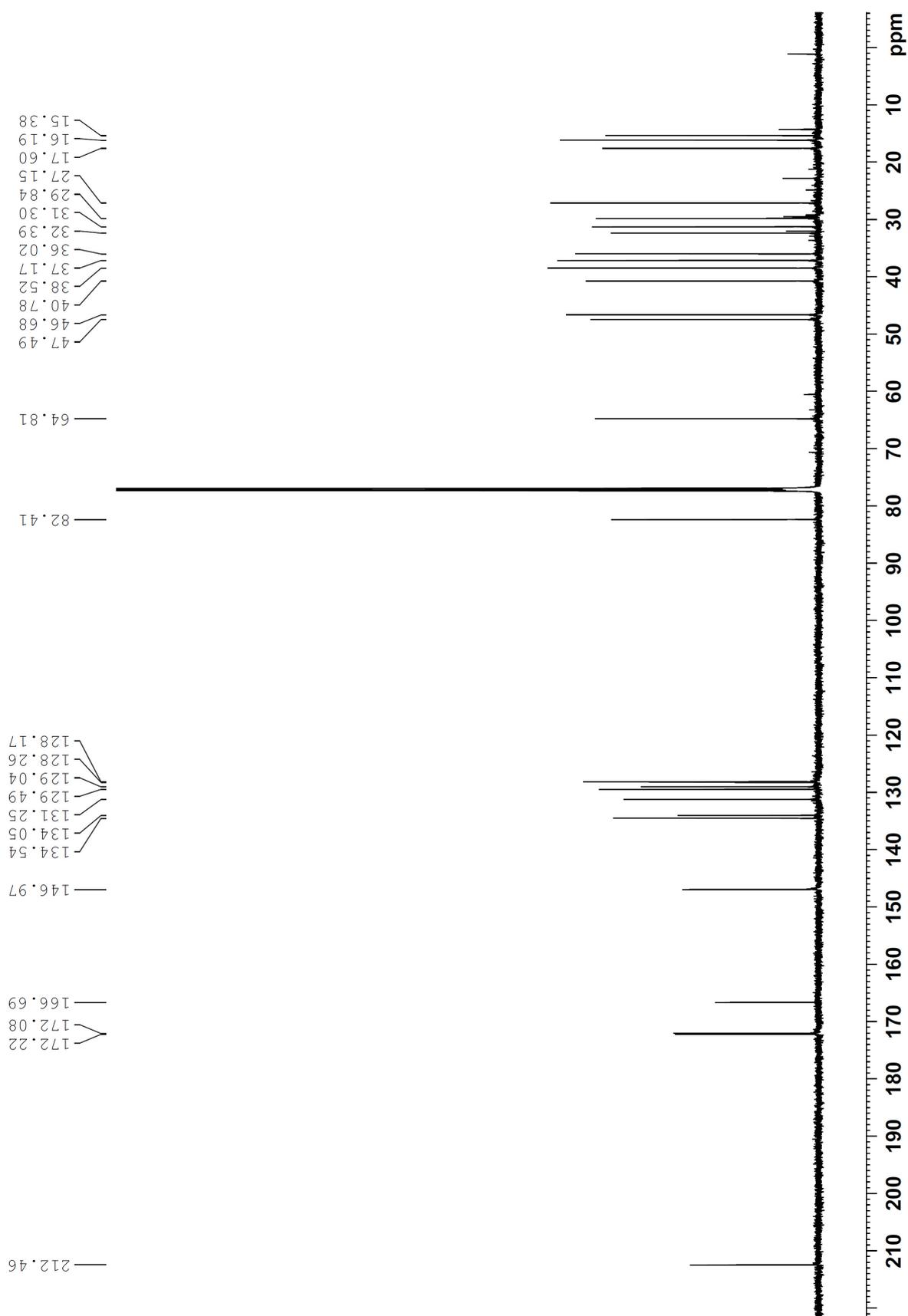


Abbildung 8.2: ^{13}C -NMR-Spektrum von Lactimidomycin (**12**) (150 MHz, CDCl_3).^[57]

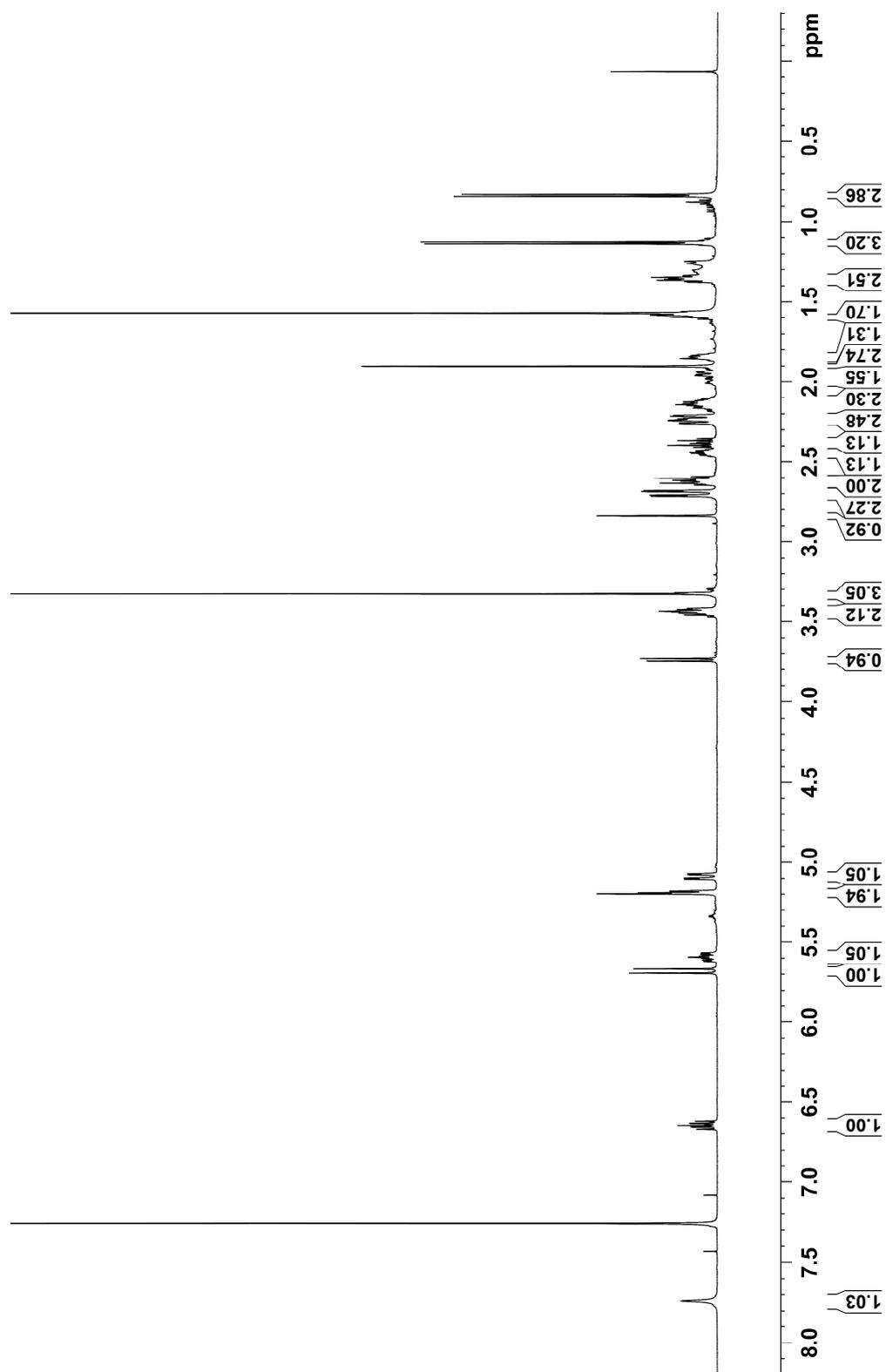


Abbildung 8.3: ^1H -NMR-Spektrum von Isomigrastatin (**13**) (600 MHz, CDCl_3).

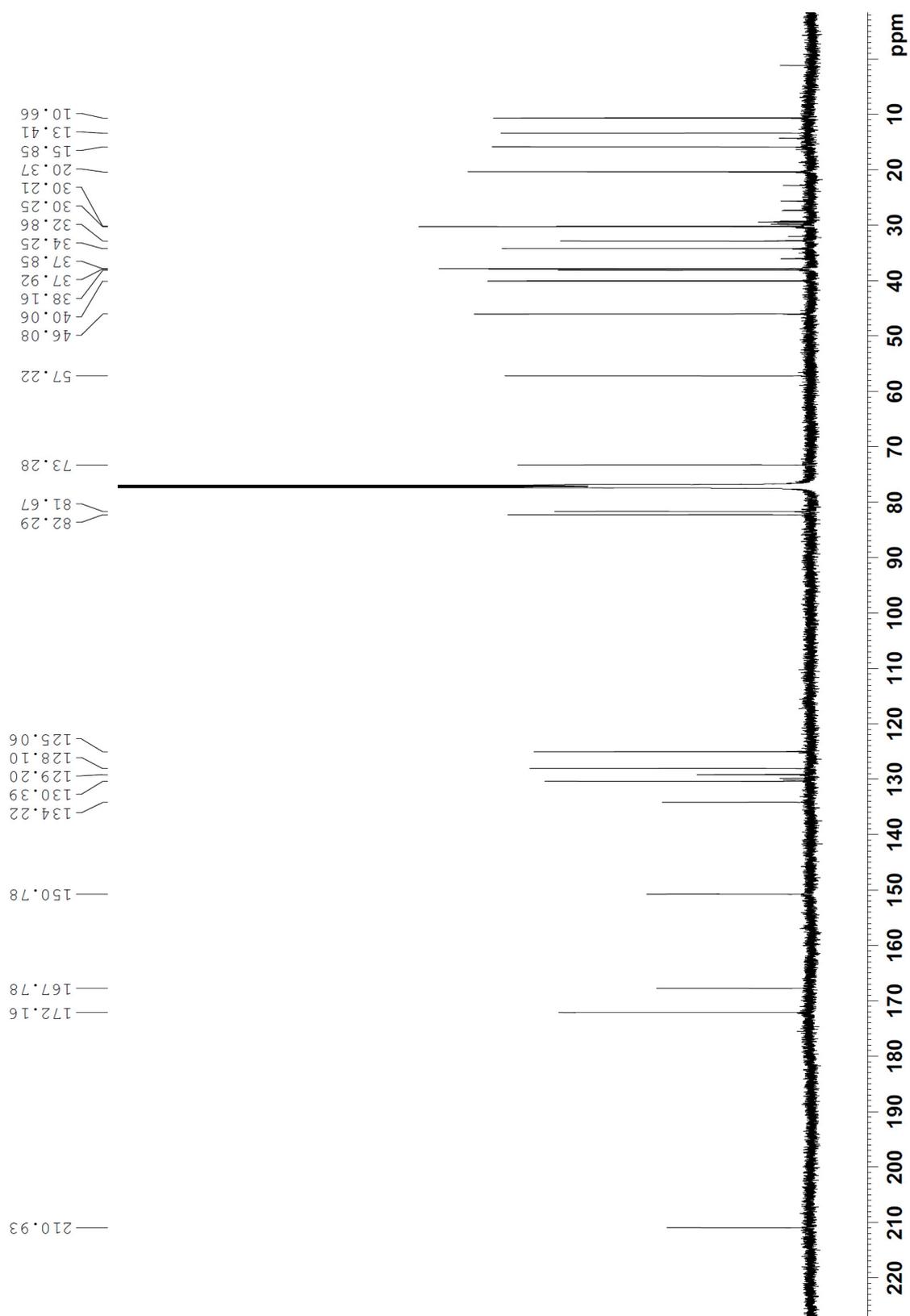


Abbildung 8.4: ^{13}C -NMR-Spektrum von Isomigrastatin (**13**) (150 MHz, CDCl_3).

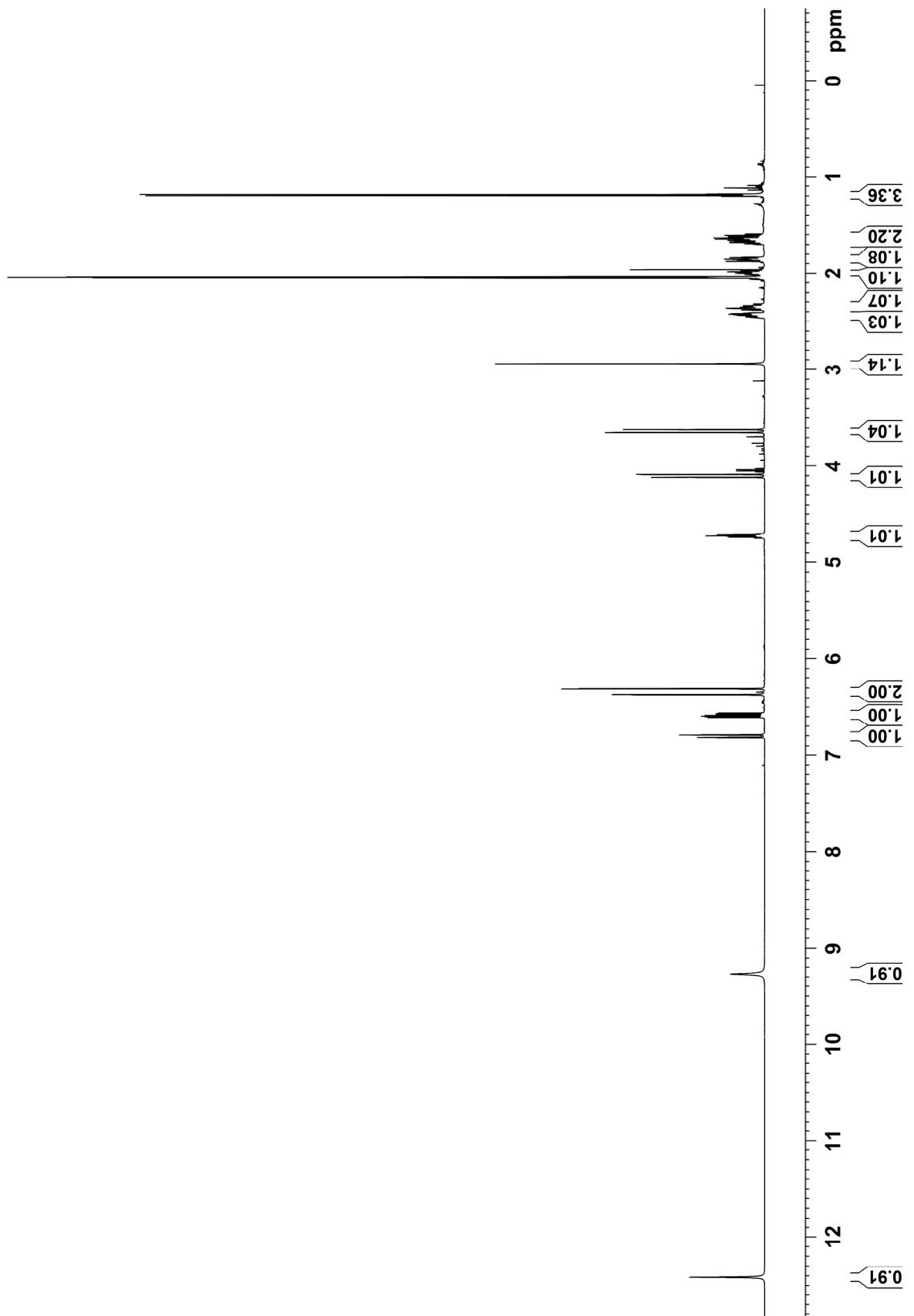


Abbildung 8.5: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Dehydrocurvularin (**14**) (600 MHz, Aceton-d_6).

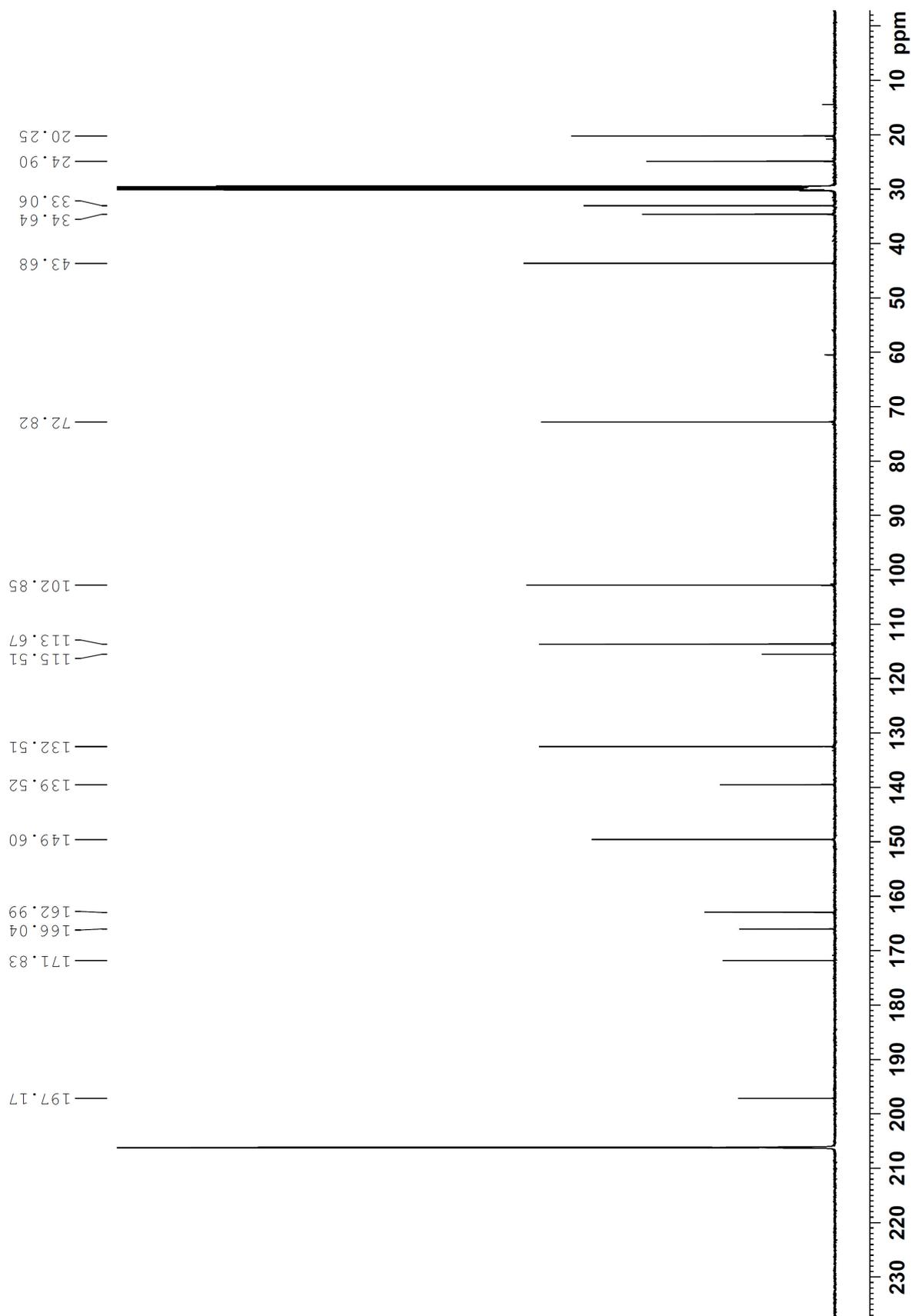


Abbildung 8.6: ^{13}C -NMR-Spektrum von Dehydrocurvularin (**14**) (150 MHz, Aceton-d_6).

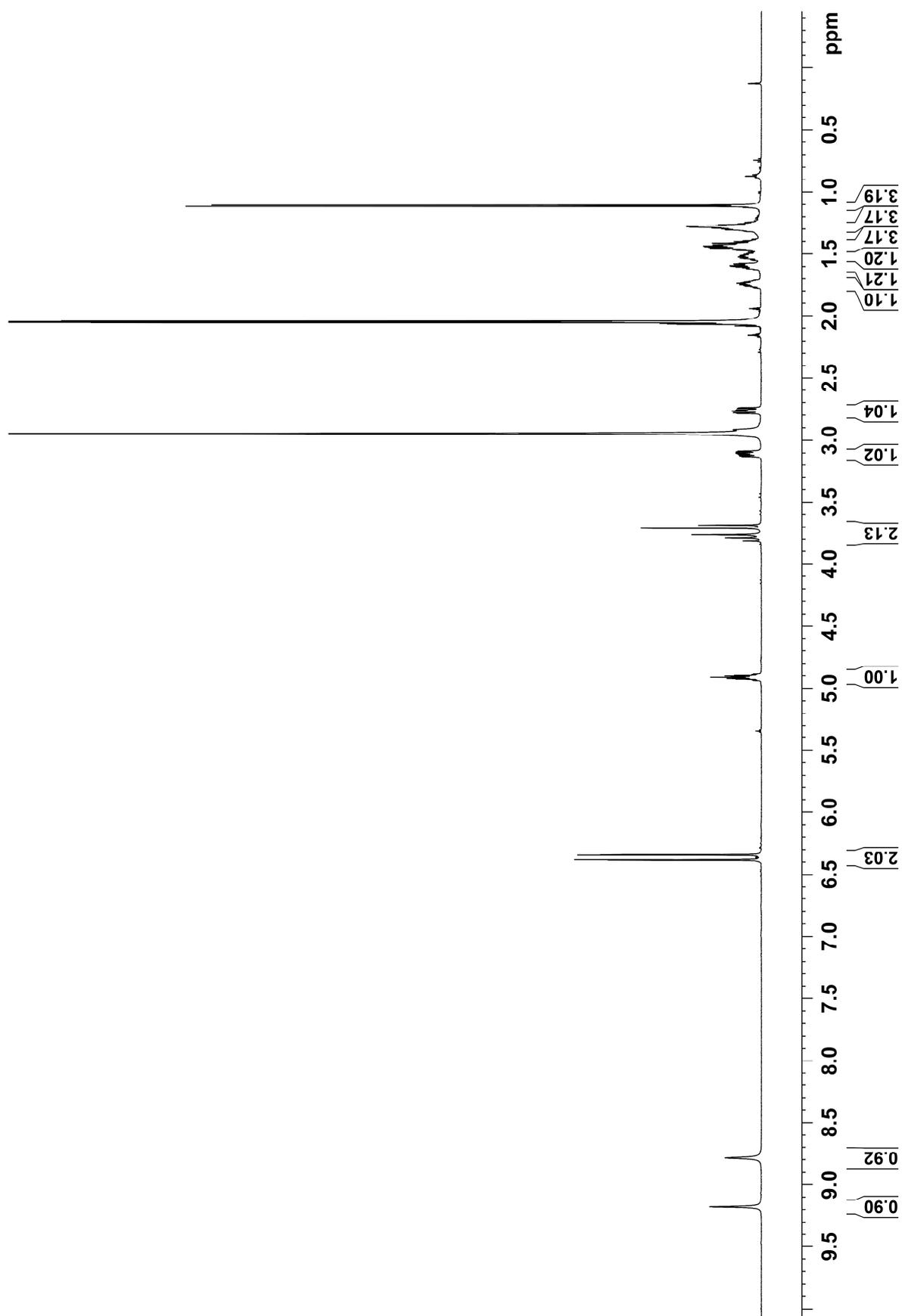


Abbildung 8.7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Curvularin (116) (600 MHz, Aceton-d_6).

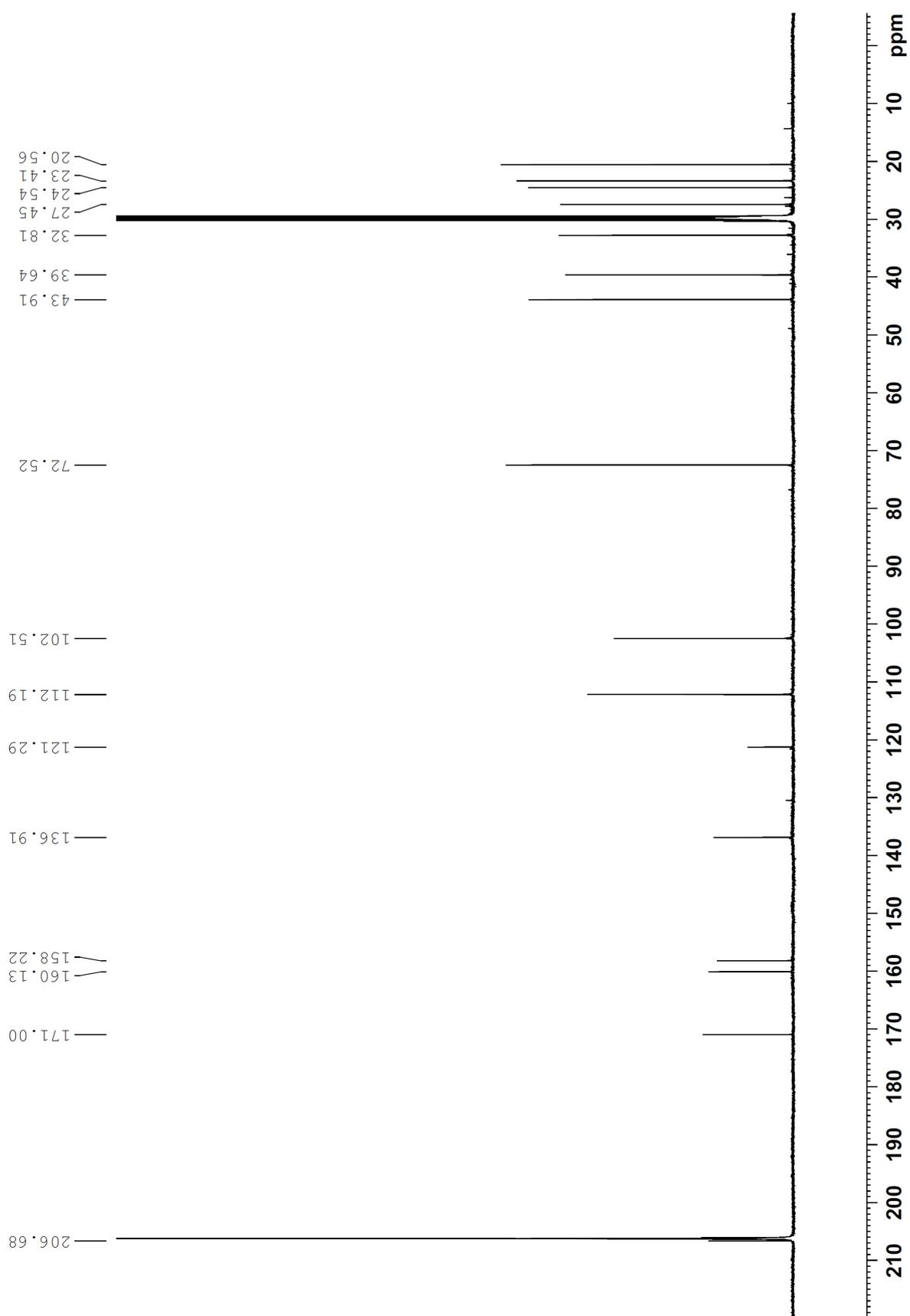


Abbildung 8.8: ^{13}C -NMR-Spektrum von Curvularin (**116**) (150 MHz, Aceton- d_6).

9 Literaturverzeichnis und Kommentare

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253-256.
- [2] (a) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules That Changed The World*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; (b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; (c) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 123-130; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 133-140.
- [3] Übersichtsartikel: (a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1036-1069; (b) M. E. Maier, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105-1124.
- [4] (a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**; (b) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1989**.
- [5] Aktuelle Übersichtsartikel: (a) G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012-3043; (b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.
- [6] Übersichtsartikel: (a) R. J. M. Goss, S. Shankar, A. A. Fayad, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 870-889; (b) P. Thiel, M. Kaiser, C. Ottmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2012-2018; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2052-2059; (c) J.-Y. Wach, K. Gademann, *Synlett* **2012**, 163-170; (d) A. Ganesan, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2004**, *15*, 584-590.
- [7] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162-3164.
- [8] (a) M. J. Towle, K. A. Salvato, J. Budrow, B. F. Wels, G. Kuznetsov, K. K. Aalfs, S. Welsh, W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, G. J. Habgood, L. A. Singer, L. V. Dipietro, Y. Wang, J. J. Chen, D. A. Quincy, A. Davis, K. Yoshimatsu, Y. Kishi, M. J. Yu, B. A. Littlefield, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1013-1021; (b) M. J. Yu, Y. Kishi, B. A. Littlefield in *Anticancer Agents from Natural Products* (Hrsg: G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, D. J. Newman), CRC Press, Boca Raton, **2005**, 241-265.
- [9] J. Cortes, J. O'Shaughnessy, D. Loesch, J. L. Blum, L. T. Vahdat, K. Petrakova, P. Chollet, A. Manikas, V. Diéras, T. Delozier, V. Vladimirov, F. Cardoso, H. Koh, P. Bougnoux, C. E. Dutcus, S. Seegobin, D. Mir, N. Meneses, J. Wanders, C. Twelves J. Cortes, *Lancet* **2011**, *377*, 914-923.

- [10] (a) R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329-8351; (b) R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6032-6056; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6168-6193; (c) A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9592-9628; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9786-9823; (d) A. Fürstner, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 329-345.
- [11] Für ein erstes Beispiel siehe: (a) A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aissa, D. De Souza, O. Müller, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 8103-8108; (b) A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aissa, D. De Souza, C. Nevado, T. Tuttle, W. Thiel, O. Müller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 135-149.
- [12] Aktuelle Übersichtsartikel: (a) A. Fürstner, *Science* **2013**, *341*, 1229713; (b) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2794-2819; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2860-2887; (c) A. Fürstner, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6505-6511; (d) P. W. Davies in *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts* (Hrsg: J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, 205-223; (e) A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320.
- [13] Übersichtsartikel: (a) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172; (c) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238; (d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564-4601; (e) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243-251.
- [14] Für repräsentative Beispiele siehe: (a) A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856-1871; (b) A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792-803; (c) J. S. Clark, F. Romiti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10072-10075; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10256-10259; (d) A. L. Mandel, V. Bellosta, D. P. Curran, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3282-3285.
- [15] (a) M. Yu, C. Wang, A. F. Kyle, P. Jakubec, D. J. Dixon, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *479*, 88-93; (b) C. Wang, M. Yu, A. F. Kyle, P. Jakubec, D. J. Dixon, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2726-2740; (c) C. Wang, F. Haeffner, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1939-1943; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1993-1997; (d) V. M. Marx, M. B. Herbert, B. K. Keitz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 94-97; (e) L. E. Rosebrugh, M. B. Herbert, V. M. Marx, B. K. Keitz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1276-1279.

- [16] Für repräsentative Beispiele siehe: (a) A. Fürstner, G. Seidel, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 75-78; (b) A. Fürstner, C. Mathes, K. Grela, *Chem. Commun.* **2001**, 1057-1059; (c) A. Fürstner, K. Radkowski, J. Grabowski, C. Wirtz, R. Mynott, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758-8762.
- [17] K. Lehr, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7695-7700.
- [18] J. Heppekausen, R. Stade, A. Kondoh, G. Seidel, R. Goddard, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10281-10299.
- [19] J. Heppekausen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045-11057.
- [20] Exemplarische Reaktionen propargylierter Alkohole: (a) A. J. Oelke, J. Sun, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2966-2969; (b) A. Cowell, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193-4198; (c) T. Wang, X.-L. Chen, L. Chen, Z.-P. Zhan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3324-3327; (d) A. Aponick, C.-Y. Li, J. Malinge, E. F. Marques, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4626-4627; (e) B. M. Trost, S. Oi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1230-1231; (f) M. R. Luzung, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15760-15761.
- [21] K. Micoine, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14064-14066.
- [22] M. B. Sporn, *Lancet* **1996**, *347*, 1377-1381.
- [23] E. C. Woodhouse, R. F. Chuaqui, L. A. Liotta, *Cancer* **1997**, *80*, 1529-1537.
- [24] (a) F. Entschladen, T. L. Drell, K. Lang, J. Joseph, K. S. Zänker, *Lancet Oncol.* **2004**, *5*, 254-258; (b) H. Yamaguchi, J. Wyckoff, J. Condeelis, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *17*, 559-564.
- [25] D. Vignjevic, G. Montagnac, *Sem. Cancer Biol.* **2008**, *18*, 12-22.
- [26] (a) K. Nakae, Y. Yoshimoto, T. Sawa, Y. Homma, M. Hamada, T. Takeuchi, M. Imoto, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1130-1136; (b) K. Nakae, Y. Yoshimoto, M. Ueda, T. Sawa, Y. Takahashi, H. Naganawa, T. Takeuchi, M. Imoto, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1228-1230; (c) H. Nakamura, Y. Takahashi, H. Naganawa, K. Nakae, M. Imoto, M. Shiro, K. Matsumura, H. Watanabe, T. Kitahara, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 442-444.
- [27] E. J. Woo, C. M. Starks, J. R. Carney, R. Arslanian, L. Cadapan, S. Zavala, P. Licari, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 141-146.
- [28] K. Sugawara, Y. Nishiyama, S. Toda, N. Komiyama, M. Hatori, T. Moriyama, Y. Sawada, H. Kamei, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1433-1441.

- [29] (a) J. Ju, S.-K. Lim, H. Jiang, J.-W. Seo, Y. Her, B. Shen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5865-5868; (b) J. Ju, S.-K. Lim, H. Jiang, B. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1622-1623.
- [30] Y. Takemoto, K. Nakae, M. Kawatani, Y. Takahashi, H. Naganawa, M. Imoto, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 1104-1107.
- [31] C. Gaul, J. T. Njardarson, D. Shan, D. C. Dorn, K.-D. Wu, W. P. Tong, X.-Y. Huang, M. A. S. Moore, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11326-11337.
- [32] (a) C. Gaul, J. T. Njardarson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6042-6043; (b) C. Gaul, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9039-9042.
- [33] (a) J. T. Njardarson, C. Gaul, D. Shan, X.-Y. Huang, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1038-1040; (b) D. Shan, L. Chen, J. T. Njardarson, C. Gaul, X. Ma, S. J. Danishefsky, X.-Y. Huang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 3772-3776; (c) T. Oskarsson, P. Nagorny, I. J. Krauss, L. Perez, M. Mandal, G. Yang, O. Ouerfelli, D. Xiao, M. A. S. Moore, J. Massague, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3224-3228; (d) L. C. Dias, F. G. Finelli, L. S. Conegero, R. Krogh, A. D. Andricopulo, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6748-6759; (e) N. Lecompte, J. T. Njardarson, P. Nagorny, G. Yang, R. Downey, O. Ouerfelli, M. A. S. Moore, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 15074-15078; (f) S. J. Danishefsky, J. Massague, M. V. Cortes, T. Oskarsson, M. Moore, N. Lamonte, O. Ouerfelli, G. Yang, WO 201213904 A2, **2012**; (g) G. Anquetin, G. Horgan, S. Rawe, D. Murray, A. Madden, P. MacMathuna, P. Doran, P. V. Murphy, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1953-1958; (h) P. Das, V. Saibaba, C. K. Kumar, V. Mahendar, *Synthesis* **2008**, 445-451.
- [34] J. Ju, S. R. Rajski, S.-K. Lim, J.-W. Seo, N. R. Peters, F. M. Hoffmann, B. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1370-1371.
- [35] J. Ju, S. R. Rajski, S.-K. Lim, J.-W. Seo, N. R. Peters, F. M. Hoffmann, B. Shen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5951-5954; (c) R. N. Santos, R. V. C. Guido, G. Oliva, L. C. Dias, A. D. Andricopulo, *Med. Chem.* **2011**, *7*, 155-164.
- [36] S. R. Rajski, B. Shen, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1951-1954.
- [37] (a) L. Chen, S. Yang, J. Jakoncic, J. J. Zhang, X.-Y. Huang, *Nature* **2010**, *464*, 1062-1066; (b) L. Chen, S. Yang, J. Jakoncic, J. J. Zhang, X.-Y. Huang, *Nature* **2011**, *476*, 240; (c) P. Nagorny, I. Krauss, J. T. Njardarson, L. Perez, C. Gaul, G. Yang, O. Ouerfelli, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3873-3875.

- [38] (a) T. Schneider-Poetsch, J. Ju, D. E. Eyler, Y. Dang, S. Bhat, W. C. Merrick, R. Green, B. Shen, J. O. Liu, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 209-217; (b) S. Lee, B. Liu, S. Lee, S.-X. Huang, B. Shen, S.-B. Qian, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, E2424-E2432; (c) S. Kurata, B. Shen, J. O. Liu, N. Takeuchi, A. Kaji, H. Kaji, *Nucl. Acid Res.* **2013**, *41*, 264-276.
- [39] (a) M. P. Mattson, K. Furukawa, *Apoptosis* **1997**, *2*, 257-264; (b) S. Klinge, F. Voigts-Hoffmann, M. Leibundgut, S. Arpagaus, N. Ban, *Science* **2011**, *334*, 941-948.
- [40] (a) J. Ju, J.-W. Seo, Y. Her, S.-K. Lim, B. Shen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5183-5186; (b) M. Ma, T. Kwong, S.-K. Lim, J. Ju, J. R. Lohman, B. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2489-2492.
- [41] (a) J. Ju, S.-K. Lim, H. Jiang, J.-W. Seo, B. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11930-11931; (b) X. Wu, D. Yang, X. Zhu, Z. Feng, Z. Lv, Y. Zhang, B. Shen, Z. Xu, *Biotechnol. Bioproc. Eng.* **2010**, *15*, 664-669; (c) D. Yang, X. Zhu, X. Wu, Z. Feng, L. Huang, B. Shen, Z. Xu, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *89*, 1709-1719.
- [42] (a) S. Reymond, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4800-4804; (b) S. Reymond, J. Cossy, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5918-5929; (c) N. R. Gade, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4225-4227.
- [43] (a) J. S. Yadav, P. N. Lakshmi, *Synlett* **2010**, 1033-1036; (b) L. C. Dias, G. C. Monteiro, G. W. Amarante, L. S. Conegero, F. G. Finelli, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 707-709; (c) Y. Zhou, P. V. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5262-5264.
- [44] I. J. Krauss, M. Mandal, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5576-5579; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5672-5675.
- [45] (a) G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57; (b) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.
- [46] (a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553; (b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092-2118.
- [47] J. A. Marshall, B. E. Blough, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2225-2234.
- [48] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- [49] Zwei Totalsynthesen von Lactimidomycin wurden im Anschluss an die hier beschriebenen Arbeiten berichtet: (a) B. J. Larsen, Z. Sun, P. Nagorny, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2998-3001; (b) T. Nagasawa, S. Kuwahara, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3002-3005.
- [50] D. Gallenkamp, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9232-9235.

- [51] (a) G. Frater, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269-1277; (b) D. Seebach, J. Aebi, D. Wasmuth, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 109-118.
- [52] (a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63; (b) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505; (c) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.
- [53] (a) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129; (b) D. A. Evans, J. Bartroli, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 807-810.
- [54] (a) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178; (b) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26-28.
- [55] D. Song, G. Blond, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6899-6904.
- [56] (a) B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922-7923; (b) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726-12727; (c) B. M. Trost, M. R. Machacek, Z. T. Ball, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1895-1898.
- [57] Diese Ergebnisse stammen zu wesentlichen Teilen von Dr. Kévin Micoine. Für weitere Details siehe: Dr. K. Micoine, PostDoc-Report, MPI für Kohlenforschung, Mülheim a. d. Ruhr, **2011**.
- [58] (a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011-1014; (b) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
- [59] Y. Egawa, M. Suzuki, T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 589-596.
- [60] (a) E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907-6910; (b) K. Ishihara, S. Kondo, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9125-9128.
- [61] (a) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564; (b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521-522.
- [62] (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; (b) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49.
- [63] (a) G. Berthon-Gelloz, J.-M. Schumers, G. De Bo, I. E. Marko, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4190-4197; (b) G. Berthon-Gelloz, J.-M. Schumers, F. Lucaccioni, B. Tinant, J. Wouters, I. E. Marko, *Organometallics* **2007**, *26*, 5731-5734.
- [64] M. Gatti, L. Vieille-Petit, X. Luan, R. Mariz, E. Drinkel, A. Linden, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9498-9499.
- [65] S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.

- [66] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858.
- [67] Diese Ergebnisse stammen zu wesentlichen Teilen von Dr. Josep Llaveria Cros. Für weitere Details siehe: Dr. J. Llaveria Cros, Forschungsbericht, MPI für Kohlenforschung, Mülheim a. d. Ruhr, **2010**.
- [68] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [69] J. R. Mohrig, D. G. Alberg, C. H. Cartwright, M. K. H. Pflum, J. S. Aldrich, J. K. Anderson, S. R. Anderson, R. L. Fimmen, A. K. Snover, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1641-1646.
- [70] (a) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660; (b) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
- [71] T. Fukuyama, S.-C. Lin, L. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050-7051.
- [72] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.
- [73] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [74] P. Dimopoulos, A. Athlan, S. Manaviazar, J. George, M. Walters, L. Lazarides, A. E. Aliev, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5369-5372.
- [75] C. E. Castro, R. D. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4358-4363.
- [76] E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106-8125.
- [77] Dr. X. Miao, PostDoc-Report, MPI für Kohlenforschung, Mülheim a. d. Ruhr, **2011**.
- [78] Für eine palladiumkatalysierte Protodeiodierung mit Bu_3SnH siehe: M. Taniguchi, Y. Takeyama, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2593-2595.
- [79] Übersichtsartikel: S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1-30; *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1-31.
- [80] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574-1585.
- [81] P. T. Lansbury, D. J. Mazur, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1632-1636.
- [82] G. Bartoli, M. C. Bellucci, M. Petrini, E. Marcantoni, L. Sambri, E. Torregiani, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1791-1793.
- [83] B. A. Baker, Z. V. Boskovic, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 289-292.
- [84] K.-M. Chen, G. E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155-158.

- [85] (a) S. E. Denmark, J. H.-C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3737-3744; Übersichtsartikel: (b) T. Hiyama, E. Shirakawa, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 61-85.
- [86] Diese Arbeiten wurden von My-Hanh Lam, Frank Loganzo und Andreas Maderna von der Firma Pfizer Inc. durchgeführt.
- [87] F. R. Miller, *Invasion Metastasis* **1983**, *3*, 234-242.
- [88] R. Cailleau, R. Young, M. Olive, W. J. Reeves, *J. Natl. Cancer Inst.* **1974**, *53*, 661-674.
- [89] M. Tanner, A. I. Kapanen, T. Junttila, O. Raheem, S. Grenman, J. Elo, K. Elenius, J. Isola, *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 1585-1592.
- [90] B. Drewinko, M. M. Romsdahl, L. Y. Yang, M. J. Ahearn, J. M. Trujillo, *Cancer Res.* **1976**, *36*, 467-475.
- [91] Übersichtsartikel: (a) N. Kramer, A. Walzl, C. Unger, M. Rosner, G. Krupitza, M. Hengstschläger, H. Dolznig, *Mutation Res.* **2013**, *752*, 10-24; (b) R. Riahi, Y. Yang, D. D. Zhang, P. K. Wong, *J. Lab. Automation* **2012**, *17*, 59-65.
- [92] J. F. Casella, M. D. Flanagan, S. Lin, *Nature* **1981**, *293*, 302-305.
- [93] G. Malich, B. Markovic, C. Winder, *Toxicology* **1997**, *124*, 179-192.
- [94] (a) A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes, *Cancer* **2009**, *115*, 5382-5393; (b) M. Fresno, A. Jimenez, D. Vazquez, *Eur. J. Biochem.* **1977**, *72*, 323-330.
- [95] F. Robert, M. Carrier, S. Rawe, S. Chen, S. Lowe, J. Pelletier, *PLoS ONE* **2009**, *4*, e5428.
- [96] O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4301-4305.
- [97] H. D. Munro, O. C. Musgrave, R. Templeton, *J. Chem. Soc.* **1967**, 947-948.
- [98] A. N. Starratt, G. A. White, *Phytochem.* **1968**, *7*, 1883-1884.
- [99] D. J. Robeson, G. A. Strobel, *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 139-141.
- [100] A. Kobayashi, T. Hino, S. Yata, T. J. Itoh, H. Sato, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 3119-3123.
- [101] S. Lai, Y. Shizuri, S. Yamamura, K. Kawa, Y. Terada, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2241-2244.
- [102] G. Assante, R. Locci, L. Camarda, L. Merlini, G. Nasini, *Phytochem.* **1977**, *16*, 243-247.
- [103] J. F. Grove, *J. Chem. Soc.* **1971**, 2261-2263.
- [104] S. Lai, Y. Shizuri, S. Yamamura, K. Kawai, Y. Terada, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2241-2244.
- [105] C. Bicalho, R. A. C. Goncalves, A. P. M. Zibordi, G. P. Manfio, A. J. Marsaioli, *Z. Naturforsch. Teil C* **2003**, *58*, 746-751.

- [106] Y.-T. Jeon, K.-H. Ryu, M.-K. Kang, S.-H. Park, H. Yun, P. QT, S.-U. Kim, *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **2010**, *53*, 39-42.
- [107] C. Murillo, F. J. Albertazzi, J. Carranza, H. T. Lumbsch, G. Tamayo, *Mycolog. Res.* **2009**, *113*, 405-416.
- [108] M. Gutierrez, C. Theoduloz, J. Rodriguez, M. Lolas, G. Schmeda-Hirschmann, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 7701-7708.
- [109] S. A. Neff, S. U. Lee, Y. Asami, J. S. Ahn, H. Oh, J. Baltrusaitis, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 464-472.
- [110] (a) K. Arai, B. J. Rawlings, Y. Yoshizawa, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3391-3399; (b) Y. Yoshizawa, Z. Li, P. B. Reese, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3212-3213; (c) Z. Li, F. M. Martin, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1531-1533; (d) Y. Liu, Z. Li, J. C. Vederas, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15937-15958.
- [111] (a) Y. Xu, P. Espinosa-Artiles, V. Schubert, Y.-M. Xu, W. Zhang, M. Lin, A. A. L. Gunatilaka, R. Süssmuth, I. Molnar, *Appl. Environ. Microbiol.* **2013**, *79*, 2038-2047; (b) Y. Xu, T. Zhou, Z. Zhou, S. Su, S. A. Roberts, W. R. Montfort, J. Zeng, M. Chen, W. Zhang, M. Lin, J. Zhan, I. Molnar, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 5398-5403.
- [112] S.-B. Hyeon, A. Ozaki, A. Suzuki, S. Tamura, *Agr. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 1663-1664.
- [113] M. Kusano, K. Nakagami, S. Fujioka, T. Kawano, A. Shimada, Y. Kimura, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *6*, 1413-1416.
- [114] S.-J. Jiang, S. Qiang, Y.-Z. Zhu, Y.-F. Dong, *Ann. Appl. Biol.* **2008**, *152*, 103-111.
- [115] (a) D. J. Robeson, G. A. Strobel, *Z. Naturforsch. Teil C* **1981**, *36*, 1081-1083, (b) D. J. Robeson, G. A. Strobel, *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 139-141.
- [116] M. Vurro, A. Evidente, A. Andolfi, M. C. Zonno, F. Giordano, A. Motta, *Plant Sci.* **1998**, *138*, 67-79.
- [117] L. W. Xie, Y. C. Ouyang, K. Zou, G. H. Wang, M. J. Chen, H. M. Sun, S. K. Dai, X. Li, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2009**, *159*, 284-293.
- [118] J. He, E. M. K. Wijeratne, B. P. Bashyal, J. Zhan, C. J. Seliga, M. X. Liu, E. E. Pierson, L. S. Pierson III, H. D. VanEtten, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1985-1991.
- [119] H. Greve, P. J. Schupp, E. Eguereva, S. Kehraus, G. Kelter, A. Maier, H.-H. Fiebig, G. M. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5085-5092.
- [120] A. H. Aly, A. Debbab, C. Clements, R. Edrada-Ebel, B. Orlikova, M. Diederich, V. Wray, W. Lin, P. Proksch, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 414-421.

- [121] (a) E. Pikarsky, R. M. Porat, I. Stein, R. Abramovitch, S. Amit, S. Kasem, E. Gutkovich-Pyest, S. Urieli-Shoval, E. Galun, Y. Ben-Neriah, *Nature* **2004**, *431*, 461-466; (b) M. Karin, Y. Cao, F. R. Greten, Z.-W. Li, *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 301-310.
- [122] L. Whitesell, S. L. Lindquist, *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 761-772.
- [123] S. Santagata, Y.-M. Xu, E. M. K. Wijeratne, R. Kontnik, C. Rooney, C. C. Perley, H. Kwon, J. Clardy, S. Kesari, L. Whitesell, S. Lindquist, A. A. L. Guntilaka, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 340-349.
- [124] T. Agatsuma, S. Akinaga, Y. Kanda, N. Matsushita, T. Ogawa, H. Onodera, S. Soga, WO2004024141 A1, **2004**.
- [125] K. Rudolph, A. Serwe, G. Erkel, *Cytokine* **2013**, *61*, 285-296.
- [126] (a) H. Ikushima, K. Miyazono, *Nat. Rev. Cancer* **2010**, *10*, 415-424; (b) M. O. Li, Y. Y. Wan, S. Sanjabi, A.-K. L. Robertson, R. A. Flavell, *Annu. Rev. Immunol.* **2006**, *24*, 99-149.
- [127] (a) J. Pinkas, B. A. Teicher, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *72*, 523-529; (b) S. H. Wrzesinski, Y. Y. Wan, R. A. Flavell, *Clin. Cancer Res.* **2007**, *13*, 5262-5270.
- [128] (a) H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3039-3044; (b) F. Bracher, B. Schulte, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 1979-1982; (c) F. Bracher, B. Schulte, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 65-68; (d) A. J. Birch, N. S. Mani, G. S. R. S. Rao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1423-1427; (e) D. K. Mohapatra, H. Rahaman, R. Pal, M. K. Gurjar, *Synlett* **2008**, 1801-1804; (f) S. Elzner, D. Schmidt, D. Schollmeyer, G. Erkel, T. Anke, H. Kleinert, U. Förstermann, H. Kunz, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 924-939; (g) P. M. Tadoss, S. V. Virgil, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1612-1614.
- [129] (a) J. S. Yadav, N. Thrimurtulu, K. U. Gayathri, B. V. S. Reddy, A. R. Prasad, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6617-6620; (b) J. S. Yadav, N. Thrimurtulu, K. U. Gayathri, B. V. S. Reddy, A. R. Prasad, *Synlett* **2009**, 290-292; (c) J. S. Yadav, A. Raju, K. Ravindar, B. V. S. Reddy, *Synthesis* **2010**, 797-802.
- [130] A. Fürstner, A.-S. Castanet, K. Radkowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521-1528.
- [131] (a) H. H. Wasserman, R. J. Gambale, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4849-4852; (b) H. H. Wasserman, R. J. Gamble, M. J. Pulwer, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4059-4067; (c) J. F. Bagli, H. Immer, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3115-3118; (d) P. M. Baker, B. W. Bycroft, J. C. Roberts, *J. Chem. Soc.* **1967**, 1913-1915; (e) T. Takahashi, H. Ikeda, J. Tsuji, *Tetrahedron*

- Let.* **1980**, *21*, 3885-3888; (f) R. A. Kasar, R. A. Khan, V. H. Deshpande, N. R. Ayyangar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1599-1600.
- [132] T. Miyagi, S. Kuwahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 1592-1594.
- [133] Übersichtsartikel: (a) E. B. Bauer, *Synthesis* **2012**, 1131-1151; (b) V. Cadierno, P. Crochet, S. E. Garcia-Garrido, J. Gimeno, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4015-4031; (c) V. Caderno, P. Crochet, J. Gimeno, *Synlett* **2008**, 1105-1124.
- [134] K. H. Meyer, K. Schuster, *Chem. Ber.* **1922**, *55*, 819-823.
- [135] Übersichtsartikel: (a) S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429-438; (b) D. A. Engel, G. B. Dudley, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4149-4158.
- [136] H. Rupe, E. Kambli, *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 672.
- [137] (a) M. Edens, D. Boerner, C. R. Chase, D. Nass, M. D. Schiavelli, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3403-3408; (b) J. Andres, R. Cardenas, E. Silla, O. Tapia, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 666-674; (c) O. Tapia, J. M. Lluch, R. Cardenas, J. Andres, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 829-835; (d) Z. Wang, Y. Chang, X. Gong, L. Dai, *Int. J. Quant. Chem.* **2012**, *112*, 647-652.
- [138] M. Stefanoni, M. Luparia, A. Porta, G. Zanoni, G. A. Vidari, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3940-3944.
- [139] (a) L. Zhang, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442-1443; (b) L. Ye, L. Zhang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3646-3649.
- [140] Laut der Datenbank SciFinder® erschienen 56% aller Artikel, welche die Meyer-Schuster-Umlagerung thematisierten, nach dem Jahr 2004.
- [141] (a) A. Antinolo, F. Carrillo-Hermosilla, V. Cadierno, J. García-Álvarez, A. Otero, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 123-128; (b) K. Narasaka, H. Kusama, Y. Hayashi, *Chem. Lett.* **1991**, 1413-1416; (c) P. Chabardes, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6253-6256; (d) C. Y. Lorber, J. A. Osborn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 853-856; (e) P. Chabardes, E. Kuntz, J. Varagnat, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1775-1783; (f) M. B. Ernan, I. S. Aul'chenko, L. A. Kheifits, V. G. Dulova, J. N. Novikov, M. E. Vol'pin, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2981-2984; (g) H. Pauling, D. A. Andrews, N. C. Hindley, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1233-1243; (h) H. Pauling, *Chimia*, **1973**, *7*, 383-386; (i) P. Chabardes, Y. Querou, FR 1554805, **1969**.
- [142] (a) D. A. Engel, G. B. Dudley, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4027-4029; (b) S. S. Lopez, D. A. Engel, G. B. Dudley, *Synlett* **2007**, 949-953; (c) R. S. Ramón, N. Marion, S. P. Nolan, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1767-1773; (d) S. I. Lee, J. Y. Baek, S. H. Sim, Y. K. Chung, *Synthesis* **2007**,

- 2107-2114; (e) A. Gómez-Suárez, Y. Oonishi, S. Meiries, S. P. Nolan, *Organometallics* **2013**, *32*, 1106-1111; (f) J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, C. Vicent, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 6533-6542.
- [143] (a) H. Imagawa, Y. Amai, H. Takano, H. Hamagaki, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 447-450; (b) M. Yu, G. Li, S. Wang, L. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 871-875; (c) Y. Sugawara, W. Yamada, S. Yoshida, T. Ikeno, T. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12902-12903; (d) M. N. Pennell, M. G. Unthank, P. Turner, T. D. Sheppard, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1479-1482; (e) D. Wang, Y. Zhang, A. Harris, L. N. S. Gautam, Y. Chen, X. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2584-2588; (f) M. N. Pennell, P. G. Turner, T. D. Sheppard, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4748-4758.
- [144] N. Marion, P. Carlqvist, R. Gealageas, P. de Frémont, F. Maseras, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6437-6451.
- [145] M. Egi, Y. Yamaguchi, N. Fujiwara, S. Akai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867-1870.
- [146] (a) A. Buzas, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614-12615; (b) G. Lemièrre, V. Gandon, K. Cariou, T. Fukuyama, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2207-2209.
- [147] (a) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804-16805; (b) H.-S. Yeom, S.-J. Yoon, S. Shin, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4817-4820; (c) S. Bhuvaneshwari, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 141-146; (d) L.-Z. Dai, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7011-7018; (e) B. S. L. Collins, M. G. Suero, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5799-5802; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5911-5914; (f) M. M. Hansmann, A. S. K. Hashmi, M. Lautens, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3226-3229; (g) E. Mattia, A. Porta, V. Merlini, G. Zanoni, G. Vidari, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11894-11898; (h) M. Wohland, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, 1523-1526.
- [148] (a) G. L. Olson, K. D. Morgan, G. Saucy, *Synthesis* **1976**, 25-26; (b) G. L. Olson, H.-C. Cheung, K. D. Morgan, R. Borer, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 567-585; (c) C. Mercier, P. Chabardes, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1509-1518; (d) C. Sun, X. Lin, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3159-3166; (e) S. Parés, R. Alibés, M. Figuerdo, J. Font, T. Parella, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1404-1417; (f) D. M. Hodgson, E. P. A. Talbot, B. P. Clark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5751-5753; (g) D. M. Hodgson, E. P. A. Talbot, B. P. Clark, *Synth. Comm.* **2012**, *48*, 6349-6350; (h) R. S. Ramón, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, A. Porta, A. D'Alfonso, G. Zanoni, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2010**, *29*, 3665-3668.

- [149] A. W. Nineham, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* **1949**, 118-121.
- [150] Für repräsentative Beispiele siehe: (a) J. P. Sonye, K. Koide, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6254-6257; (b) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, D. Misiti, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1457-1460; (c) A. Coelho, E. Sotelo, E. Ravina, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2477-2484; (d) A. Vaitiekunas, F. F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2737-2740.
- [151] (a) Y. Shvo, Y. Blum, D. Reshef, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *238*, C79-C81; (a) D. Ma, X. Lu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 890-891; (b) Y. Tsuji, Y. Yokoyama, K.-T. Huh, Y. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3456-3458; (c) D. Ma, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2109-2112; (d) X. Lu, J. Ji, C. Guo, W. Shen, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 259-266; (e) K. Tanaka, T. Shoji, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3561-3563; (f) K. Tanaka, T. Shoji, M. Hirano, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2687-2699; (g) Y. Miyake, S. Endo, Y. Nomaguchi, M. Yuki, Y. Nishibayashi, *Organometallics* **2008**, *27*, 4017-4020.
- [152] B. M. Trost, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9586-9587.
- [153] B. M. Trost, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11970-11978.
- [154] (a) B. M. Trost, A. C. Gutierrez, R. C. Livingston, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2539-2542; (b) B. M. Trost, A. Breder, B. Kai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1708-1711; (c) B. M. Trost, A. Breder, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 398-401; (d) B. M. Trost, N. Maulide, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16502-16503.
- [155] B. M. Trost, A. Breder, B. M. O'Keefe, M. Rao, A. W. Franz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4766-4769.
- [156] B. M. Trost, J. Rey, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5632-5635.
- [157] (a) A. Fürstner, M. Bindl, L. Jean, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9275-9278; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9435-9438; (b) M. Bindl, L. Jean, J. Herrmann, R. Müller, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12310-12319.
- [158] (a) M. Fouché, L. Rooney, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3060-3070; (b) V. V. Vintonyak, M. Calà, F. Lay, B. Kunze, F. Sasse, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3709-3720; (c) V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 655-658.
- [159] S. Groothuys, S. A. M. W. van den Broek, B. H. M. Kuijpers, M. Ijsselstijn, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Synlett* **2008**, 111-115.
- [160] J. Willwacher, N. Kausch-Busies, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12041-12046; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12207-12212.
- [161] R. R. Schrock, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 145-179.

- [162] Übersichtsartikel: C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 311-323.
- [163] J. Flahaut, P. Miginiac, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2275-2285.
- [164] D. Zhang, E. K. Yum, Z. Liu, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4963-4966.
- [165] (a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823; (b) A. O. King, E. Negishi, F. J. Villani, A. Silveira, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358-360; (c) E.-I. Negishi, X. Zeng, Z. Tan, M. Qian, Q. Hu, Z. Huang in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (2nd Ed.): 15. Palladium- or Nickel-Catalyzed Cross-Coupling with Organometals Containing Zinc, Aluminum, and Zirconium: The Negishi Coupling* (Hrsg: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 815-889; (d) E. Colacino, J. Martinez, F. Lamaty in *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules: 2. The Negishi Cross-Coupling in the Synthesis of Natural Products and Bioactive Molecules* (Hrsg.: J. Cossy, S. Arseniyadis), John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, **2012**, 34-75.
- [166] (a) J. C. Sheehan, P. A. Cruickshank, G. L. Boshart, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2525-2528; (b) N. Goyal, *Synlett* **2010**, 335-336.
- [167] P. W. Jennings, J. W. Hartman, W. C. Hiscox, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 317-322.
- [168] M. Nishizawa, T. Takemoto, I. Sasaki, M. Nakano, E. Ho, K. Namba, H. Yamamoto, H. Imagawa, *Synlett* **2009**, 1175-1179.
- [169] Übersichtsartikel: L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis*, **2007**, 1121-1150.
- [170] A. Corma, V. R. Ruiz, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1701-1710.
- [171] S. V. Ley, D. S. Brown, J. A. Clase, A. J. Fairbanks, I. C. Lennon, H. M. I. Osborn, E. S. E. Stokes (née Owen), D. J. Wadsworth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 2259-2276.
- [172] N. Menashe, Y. Shvo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7434-7439.
- [173] M. Yu, M. Alonso-Galicia, C.-W. Sun, R. J. Roman, N. Ono, H. Hirano, T. Ishimoto, Y. K. Reddy, K. R. Katipally, K. M. Reddy, V. R. Gopal, J. Yu, M. Takhi, J. R. Falck, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2803-2821.
- [174] J. Uenishi, M. Ohmi, A. Ueda, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1299-1303.
- [175] N. Kawai, J.-M. Lagrange, M. Ohmi, J. Uenishi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4531-4537.
- [176] a) A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453-9454; b) A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299-5317.
- [177] Die Spinsimulation wurde von Frau C. Wirtz mit der Anwendung „DAISY“ der Auswertesoftware „Topspin“ durchgeführt.

- [178] Vergleichbare Schwierigkeiten bezüglich der Doppelbindungsgeometrie im Fall mittlerer und großer Ringe sind auch bei der ringschließenden Alkenmetathese (RCM) bekannt. Siehe hierzu die Referenz [14].
- [179] (a) O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Naito, *Synthesis*, **1990**, 1123-1125; (b) B. M. Trost, N. Maulide, M. T. Rudd, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 420-421.
- [180] A. Porzellem, C. M. Williams, B. D. Schwartz, I. R. Gentle, *Synlett*, **2005**, 2923-2926.
- [181] J. E. Yeo, X. Yang, H. J. Kim, S. Koo, *Chem. Comm.* **2004**, 236-237.
- [182] E. W. Werner, T.-S. Mei, A. J. Burckle, M. S. Sigman, *Science* **2012**, *338*, 1455-1458.
- [183] C. A. Brown, A. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891-892.
- [184] S. Senda, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 795-798.
- [185] Eine zum sekundären Alkohol **152** analoge Synthese von *rac*-**158** war aufgrund der Wurtz-Kupplung des entsprechenden Bromids zunächst nicht möglich. Dieses Problem konnte erst während der Synthese des enantiomerenreinen **158** gelöst werden (siehe hierzu Kapitel 4.4.2). Für eine weitere Methode zur Synthese von **158** siehe Referenz [244].
- [186] R. A. Kumar, C. U. Maheswari, S. Ghantasala, C. Jyothi, K. R. Reddy, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 401-410.
- [187] *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. G. M. Wuts, T. W. Greene), 4. Aufl., John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, **2007**.
- [188] (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.
- [189] R. Stade, mündliche Mitteilung. Eine diesbezügliche systematische Untersuchung ist Gegenstand aktueller Forschung in der Arbeitsgruppe Fürstner.
- [190] G. A. Olah, R. D. Porter, C. L. Jeuell, A. M. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2044-2052.
- [191] Für repräsentative Beispiele siehe: (a) Y. Liu, S. Zhou, G. Li, B. Yan., S. Guo, Y. Zhou, H. Zhang, P. G. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 797-801; (b) D. Wilcke, T. Bach, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6498-6503; (c) S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3407-3410; (d) S. Vetter, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3219-3223.
- [192] Für einen ähnlichen Fall siehe: B. Sundararaju, M. Achard, B. Demerseman, L. Toupet, G. V. M. Sharma, C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2782-2785; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2842-2845.

- [193] A. B. Smith, P. A. Levenberg, J. Z. Suits, *Synthesis* **1986**, 184-189; Übersichtsartikel: (b) A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045.
- [194] Y. Xing, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1107-1110.
- [195] K. E. Schulte, K. P. Reiss, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 964-970.
- [196] (a) A. Yada, PostDoc-Report, MPI für Kohlenforschung, Mülheim a. d. Ruhr, **2011**. Für hiervon scheinbar abweichende Beobachtungen siehe: (b) W. F. J. Karstens, M. Stol, F. P. J. T. Rutjes, H. Kooijman, A. L. Spek, H. Hiemstra, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 244-258; (c) A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aissa, D. De Souza, C. Nevado, T. Tuttle, W. Thiel, O. Müller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 135-149.
- [197] E. Bartmann, B. Bogdanovic, N. Janke, S. Liao, K. Schlichte, B. Spliethoff, J. Treber, U. Westeppe, U. Wilczok, *Chem Ber.* **1990**, *123*, 1517-1528.
- [198] P. Fleming, D. F. O'Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1698-1701.
- [199] H. A. Staab, V. M. Schwendemann, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1258-1269.
- [200] V. P. Baillargeon, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 452-461.
- [201] (a) S. E. Denmark, S. B. D. Winter, X. Su, K.-T. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404-7405; (b) M. Kosugi, Y. Negishi, M. Kameyama, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3383-3384.
- [202] Übersichtsartikel: (a) C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676-707; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 686-718; (b) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 1082-1146; (c) D. C. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245.
- [203] (a) M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 403-411; (b) S. A. Snyder, T. C. Sherwood, A. G. Ross, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5146-5150; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5272-5276.
- [204] T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1545-1548.
- [205] S. Duez, S. Bernhardt, J. Heppekausen, F. F. Fleming, P. Knochel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1690-1693.
- [206] F. G. Bordwell, P. E. Sokol, J. D. Spainhour, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2881-2888.
- [207] (a) K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436-6437; (b) A. Fürstner, M. D. B. Fenster, B. Fasching, C. Godbout, K. Radkowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5510-5515; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5636-5641.

- [208] K. Radkowski, B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 355-360; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 373-378.
- [209] Die *trans*-selektive Hydrierung konnte auch auf den propargylischen TBS-Ether **195** angewandt werden. Allerdings führten im Falle des resultierenden allylischen TBS-Ethers alle Versuche der Entschützung zu dessen vollständiger Zersetzung. Unter Verwendung des Inons **197** konnte das gewünschte Enon **196** als Hydrierungsprodukt stets nur zusammen mit einem großen Anteil des überreduzierten Ketons **199** isoliert werden.
- [210] (a) M. V. Bhatt, J. R. Babu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3497-3501; (b) G. V. Reddy, R. S. C. Kumar, K. S. Babu, J. M. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4117-4120; (c) Q. Liang, Y. Sun, B. Yu, X. She, X. Pan, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9846-9849.
- [211] Y. Funahashi, N. Kawamura, T. Ishimaru, *JP 08231551 A*, **1996**.
- [212] Y. Funahashi, T. Ishimaru, N. Kawamura, *JP 08231552 A*, **1996**.
- [213] M. H. Su, M. I. Hosken, B. J. Hotovec, T. L. Johnston, *US 5728727 A*, **1998**.
- [214] H. B. Bode, A. Zeeck, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 323-328.
- [215] H. B. Bode, A. Zeeck, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 2665-2670.
- [216] S. C. Wenzel, H. B. Bode, I. Kochems, R. Müller, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2711-2721.
- [217] Y. A. Elnakady, M. Rohde, F. Sasse, C. Backes, A. Kellerm, H.-P. Lenhof, K. J. Weissman, R. Müller, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1261-1272.
- [218] R. Müller, H. B. Bode, S. C. Wenzel, Y. A. Elnakady, *WO 2008125989 A2*, **2008**.
- [219] C. O. Janssen, S. Lim, E. P. Lo, K. F. Wan, V. C. Yu, M. A. Lee, S. B. Ng, M. J. Everett, A. D. Buss, D. P. Lane, R. S. Boyce, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5771-5773.
- [220] K. F. Wan, S. Wang, C. J. Brown, V. C. Yu, M. Entzeroth, D. P. Lane, M. A. Lee, *Cell Cycle* **2009**, *8*, 2943-3952.
- [221] H. J. Martin, T. Magauer, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5614-5626; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5746-5758.
- [222] M. Shan, L. Wang, Q. Zhang, G. A. O'Doherty, *Chemtracts - Org. Chem.* **2009**, *22*, 1-17.
- [223] Y. Yuan, H. Men, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14720-14721.
- [224] A. B. Smith, E. F. Mesaros, E. A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5292-5299.
- [225] J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3813-3816.
- [226] T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6032-6036; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6148-6152.

- [227] T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 507-519.
- [228] K. Tanaka, M. Watanabe, K. Ishibashi, H. Matsuyama, Y. Saikawa, M. Nakata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1700-1703.
- [229] (a) K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *Chem. Commun.* **2006**, 2388-2390; (b) K. B. Bahnck, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13177-13181.
- [230] (a) H. J. Martin, M. Drescher, H. Kähling, S. Schneider, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3186-3188; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3287-3289; (b) M. M. B. Marques, S. P. Pichlmair, H. J. Martin, J. Mulzer, *Synthesis* **2002**, 2766-2770; (c) S. Pichlmair, M. M. B. Marques, M. P. Green, H. J. Martin, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4657-4659; (d) M. P. Green, S. Pichlmair, M. M. B. Marques, H. J. Martin, O. Diwald, T. Berger, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3131-3134; (e) J. Mulzer, S. Pichlmair, M. P. Green, M. M. B. Marques, H. J. Martin, *Proc. Natl. Amer. Sci. USA* **2004**, *101*, 11980-11985; (f) T. Sengoku, H. Arimoto, D. Uemura, *Chem. Commun.* **2004**, 1220-1221; (g) T. Sengoku, D. Uemura, H. Arimoto, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 726-727; (h) J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1529-1532; (i) J. D. White, H. Smith, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 235-238; (j) D. R. Williams, K. Shamim, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4161-4164.
- [231] A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024-15025.
- [232] A. Fürstner, E. K. Heilmann, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4760-4763; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4844-4847.
- [233] (a) J. C. Anderson, C. B. Reese, *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 217; (b) P. Magnus, C. Lescop, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7193-7196; (c) M. A. Miranda, F. Galindo in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Vol. 1 & 2 (2nd Ed.): 42. Photo-Fries Reaction and Related Processes* (Hrsg: F. Lenzi, W. Horspool), CRC Press, Boca Raton, **2003**, 1-11.
- [234] (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440; (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867; (c) N. Miyaura, T. Yano, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2865-2868.
- [235] Aktuelle Übersichtsartikel: (a) G. Seidel, A. Fürstner, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2055-2070; (b) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854-6869; (c) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 664-674; (d) G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9404-9425.

- [236] Der Aufbau der dreifach substituierten Doppelbindung mittels einer Suzuki-Kupplung hat sich auch in den vorangegangenen Totalsynthesen von Kendomycin (**15**) als erfolgreiche Strategie herausgestellt. Siehe hierzu die Referenzen [223], [228] und [229b].
- [237] Diese Ergebnisse stammen zu wesentlichen Teilen von Frau Dipl.-Chem. Laura Hoffmeister. Für weitere Details siehe: L. Hoffmeister, geplante Dissertation, Technische Universität Dortmund, voraussichtlich **2014**.
- [238] Aus früheren Synthesen war bekannt, dass die oxidative Spaltung des Methylethers in Position 2 unter Bildung eines *ortho*-Chinons möglich ist. Siehe hierzu die Referenzen [223-227].
- [239] J. M. Robinson, T. Sakai, K. Okano, T. Kitawaki, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11039-11041.
- [240] R. A. Raphael, P. Ravenscroft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 1823-1828.
- [241] (a) A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625-3633; (b) A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 858-864; aktueller Übersichtsartikel: (c) M. Uyanik, K. Ishihara, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 513-520.
- [242] A. Taugerbeck, A. Goetz, A. Hahn, DE 102011103182 A1, **2011**.
- [243] C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451-5455; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5531-5535.
- [244] K. Lehr, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11373-11377; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11575-11579.
- [245] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901-16910.
- [246] Für eine alternative Darstellung des Aldehyds **228** in sechs Stufen ausgehend von (+)-Citronellen siehe: (a) A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358-5360; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5516-5518; (b) A. Fürstner, D. De Souza, L. Turet, M. D. B. Fenster, L. Parra-Rapado, C. Wirtz, R. Mynott, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 115-134.
- [247] (a) D. A. Evans, M. DiMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2476-2478; (b) D. A. Evans, J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novack, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866-868.
- [248] J. M. C. Golec, S. D. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8159-8162.
- [249] I. Fleming, T. W. Newton, F. Roessler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 2527-2532.

- [250] (a) A. Bernet, K. Seifert, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 784-796; (b) A. Kirste, B. Elsler, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3571-3576; (c) M. Hanbali, M. Vela-Ruiz, D. Bagnard, B. Luu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2637-2640; (d) C. Paizs, U. Bartlewski-Hof, J. Retey, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2805-2811; (e) G. Appendino, A. Ech-Chahad, A. Minassi, L. De Petrocellis, V. Di Marzo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 97-99.
- [251] A. Vilsmeier, A. Haack, *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 119-122.
- [252] R. R. Sauers, S. N. Husain, A. P. Piechowski, G. R. Bird, *Dyes and Pigments* **1987**, *8*, 35-53.
- [253] J. F. Gonzales, E. de la Cuesta, C. Avendano, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1589-1597.
- [254] (a) D. L. An, Z. Zhang, A. Orita, H. Mineyama, J. Otera, *Synlett* **2007**, 1909-1912; (b) B. Sahu, R. Muruganatham, I. N. N. Namboothiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2477-2489.
- [255] S. Takaoka, K. Nakade, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6919-6923.
- [256] B. Abarca, R. Ballesteros, G. Jones, F. Mojarrad, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3543-3546.
- [257] A. Alam, Y. Takaguchi, S. Tsuboi, *J. Fac. Environ. Sci. and Tech., Okayama Univ.* **2005**, *10*, 105-109.
- [258] A. Fürstner, J. W. J. Kennedy, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398-7410.
- [259] K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107-108.
- [260] (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; Übersichtsartikel: (b) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- [261] Bei der Verwendung von Acetat- an Stelle von Benzoat-Schutzgruppen waren die Ausbeuten zwar grundsätzlich besser, allerdings kam es im Verlauf der Synthese des Fragments **211** bei der Bromierung zu deren oxidativen Spaltung.
- [262] M. Scheck, H. Waldmann, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 571-576.
- [263] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- [264] Für eine alternative Darstellung des Lactons **266** in sechs Stufen und einem Diastereomerenverhältnis von $dr = 7:1$ siehe: T. Novak, Z. Tan, B. Liang, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2838-2839.
- [265] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
- [266] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.

- [267] M. Bindl, R. Stade, E. K. Heilmann, A. Picot, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9468-9470.
- [268] Für ein weiteres Beispiel siehe Referenz [160].
- [269] K. Micoine, P. Persich, J. Llaveria, M.-H. Lam, A. Maderna, F. Loganzo, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7370-7383.
- [270] P. Persich, J. Llaveria, R. Lhermet, T. de Haro, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13047-13058.
- [271] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [272] M. F. Semmelhack, J. J. Bozell, L. Keller, T. Sato, E. J. Spiess, W. Wulff, A. Zask, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5803-5812.
- [273] P. de Fremont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411-2418.
- [274] K. Mori, H. Watanabe, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 299-303.
- [275] M. A. Sutter, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 939-949.
- [276] K. A. Scheidt, T. D. Bannister, A. Tasaka, M. D. Wendt, B. M. Savall, G. J. Fegley, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6981-6990.
- [277] X.-Y. Ji, Z.-J. Zhong, S.-T. Xue, S. Meng, W.-Y. He, R.-M. Gao, Y.-H. Li, Z.-R. Li, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1436-1441.
- [278] Der Drehwert war stark von der Reinheit und Konzentration der verwendeten Probe abhängig. Während der ursprünglich ermittelte Wert $[\alpha]_D^{20} = +6.9^\circ$ ($c = 0.45$, DMSO) betrug, wurde nach einer Reinigung des Produktes mittels HPLC ein mit der Literatur (vgl. Referenz [28]) übereinstimmender Wert von $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ ($c = 0.45$, DMSO) gemessen.
- [279] Fischer Scientific, UK Ref. S/5042/15; min. 14% Chlor.
- [280] H. Takahata, Y. Yotsui, T. Momose, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13505-13516.
- [281] S.-Y. Seo, J.-K. Jung, S.-M. Paek, Y.-S. Lee, S.-H. Kim, Y.-G. Suh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6527-6530.
- [282] C. Lüthy, P. Konstantin, K. G. Untch, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6211-6217.
- [283] C. Le Drian, A. E. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5473-5483.
- [284] W. F. Bailey, M. W. Carson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9960-9967.
- [285] H. Böhme, P. N. Sutoyo, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1643-1655.
- [286] R. T. Borchardt, J. R. Reid, D. R. Thakker, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 1201-1209.

- [287] M. E. Botha, R. G. F. Giles, C. M. Moorhoff, L. M. Engelhardt, A. H. White, A. Jardine, S. C. Yorke, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 89-95.
- [288] W. J. Kerr, A. J. Morrison, M. Pazicky, T. Weber, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2250-2253.
- [289] K. Mori, K. Koseki, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6013-6020.
- [290] P. Kraft, W. Tochtermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1161-1164.
- [291] M. Sunagawa, Y. Nozaki, A. Sasaki, H. Matsumura, *EP 229384 A2*, **1987**.
- [292] N. Cohen, W. F. Eichel, R. J. Lopresti, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3505-3511.
- [293] C. Spino, M. Allan, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 177-184.