



**Totalsynthesen von 5,6-Dihydrocineromycin B,
Radicinol und 3-*epi*-Radicinol sowie Synthesen der
vermeintlichen Strukturen von
3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol und Orevactaene**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

des Fachbereichs Chemie und Chemische Biologie

der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

Johannes Preindl

geboren am 21.05.1988

in Bruneck/Brunico

Mülheim an der Ruhr, 2016

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Name, Vorname
(Surname, first name)

Matrikel-Nr.
(Enrolment number)

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

Official notification:

Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.

The submission of a false affidavit is punishable.

Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.

I have taken note of the above official notification.

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Titel der Dissertation:
(Title of the thesis):

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.

The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.*

*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version.

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Die vorliegende Arbeit entstand unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner in der Zeit von Dezember 2012 bis März 2016 am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr. Teile dieser Arbeit wurden bisher in folgenden Beiträgen veröffentlicht:

- „Selective Formation of a Trisubstituted Alkene Motif by *trans*-Hydrostannation/Stille Coupling: Application to the Total Synthesis and Late-Stage Modification of 5,6-Dihydrocineromycin B“

Stephan M. Rummelt, Johannes Preindl, Heiko Sommer, Alois Fürstner *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6241–6245; Stephan M. Rummelt, Johannes Preindl, Heiko Sommer, Alois Fürstner *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6339–6343.

- „Gold- or Silver-Catalyzed Syntheses of Pyrones and Pyridine Derivatives: Mechanistic and Synthetic Aspects“

Johannes Preindl, Kévin Jouvin, Daniel Laurich, Günter Seidel, Alois Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, *22*, 237–247.

Die praktischen Arbeiten entstanden teilweise in Zusammenarbeit mit Stephan M. Rummelt und Heiko Sommer (Kapitel 2) sowie Saskia Schulthoff (Kapitel 3). Die beschriebenen Ergebnisse bilden eine vollständige Darstellung dieser gemeinsamen Arbeiten. Die von diesen Mitarbeitern alleinverantwortlich erzielten Ergebnisse wurden als solche an entsprechender Stelle gekennzeichnet.

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Alois Fürstner

2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Martin Hiersemann

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner für den Vertrauensvorschuss bei der Aufnahme in die Arbeitsgruppe, die fordernde Aufgabenstellung und das stetige Interesse bezüglich meiner Arbeit. Zudem möchte ich mich besonders für die zahlreichen unterstützenden Diskussionen und die mir gewährte große wissenschaftliche Freiheit bei der Durchführung dieser Doktorarbeit bedanken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann von der Technischen Universität Dortmund für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Für die hervorragende Zusammenarbeit während der Bearbeitung der Syntheseprojekte danke ich Saskia Schulthoff, Stephan M. Rummelt und Heiko Sommer.

Ferner möchte ich mich bei den technischen Mitarbeitern der Abteilung Fürstner, namentlich Saskia Schulthoff, Helga Krause, Karin Radkowski, Günter Seidel, Daniel Laurich, Sebastian Auris, Christian Wille und Roswitha Leichtweiß für das unermüdliche Engagement in allen Belangen des Laboralltages bedanken. Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen danke ich für die gewissenhafte Messung und Auswertung zahlreicher Proben. Insbesondere gilt mein Dank Julia Lingnau für die Aufnahme und Auswertung vieler komplexer NMR-Spektren, Alfred Deege und Sandra Kestermann für die Durchführung der chromatographischen Analysen und Trennungen, sowie Frau Blumenthal und Herrn Klein für die massenspektrometrischen Analysen. Herrn Dr. Jürgen Breidung danke ich für die durchgeführten DFT-Rechnungen sowie Frau Monika Lickfeld für die große Hilfe in allen organisatorischen Angelegenheiten.

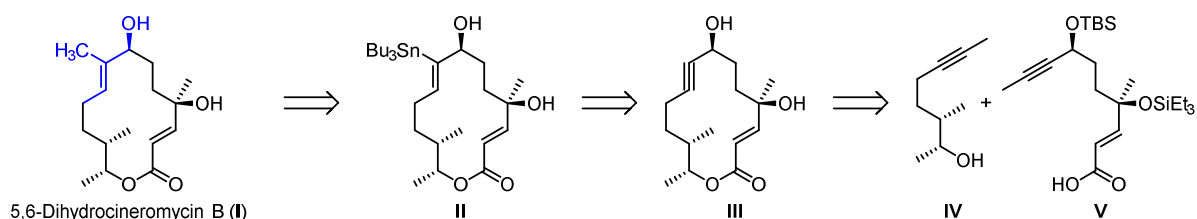
Ein weiterer Dank gilt Heiko Sommer, Sebastian Schaubach, Daniel Tindall, Stephan Rummelt und Saskia Schulthoff für das schnelle und gründliche Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen lieben ehemaligen und gegenwärtigen Kollegen aus der Arbeitsgruppe Fürstner, insbesondere die noch nicht genannten Michael Fuchs, Yonghoon Kwon, Marc-Andre Müller, Christophe Werlé sowie Felix Ungeheuer und allen Fußballern möchte ich für die gute Zusammenarbeit, die zahlreichen inspirierenden Diskussionen und den vielen Spaß im und außerhalb des Labors danken. Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und Gloria, für die vielfältige und herzliche Unterstützung während der Zeit meiner Promotion.

Überblick

Totalsynthese und „late-stage“ Modifizierung von (-)-5,6-Dihydrocineromycin B

(-)-Dihydrocineromycin B (**I**, Schema 1) ist ein 14-gliedriges antibiotisches Makrolacton aus einer Naturstofffamilie mit möglicherweise großem Potential zur Bekämpfung von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA). Der Mangel relevanter biologischer Daten für **I** und die ineffizienten bekannten Möglichkeiten zum Aufbau der in polyketidischen Naturstoffen häufig vorkommenden (*E*)-2-Methyl-2-but-2-en-1-ol Substruktur (blau) ermutigten uns eine neue Strategie zur Synthese dieses Naturstoffs zu entwickeln. Unser Ansatz kombinierte ringschließende Alkinmetathese mit einer regioselektiven Ru-katalysierten *trans*-Addition von Bu_3SnH an das so erhaltene Zykloalkin **III** und einer abschließenden Stille-Kupplung mit Iodmethan. Die vielseitigen Verwendungsmöglichkeiten des Alkenylstannans **II** erlaubten neben der Synthese des Naturstoffs auch die Herstellung zahlreicher Derivate.

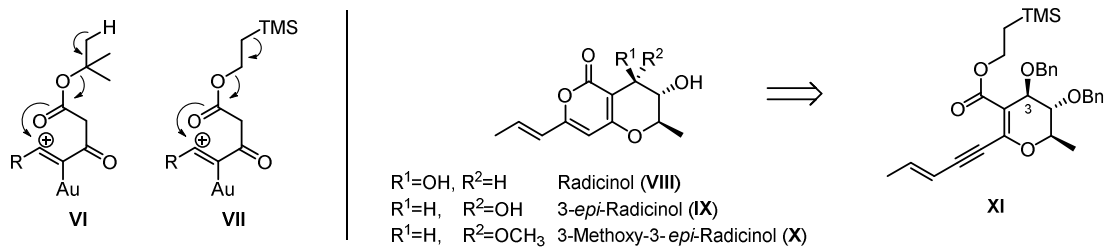


Schema 1. Retrosynthetische Analyse von 5,6-Dihydrocineromycin B (**I**).

Goldkatalysierte Synthese von 4-Oxo-2-Pyronen

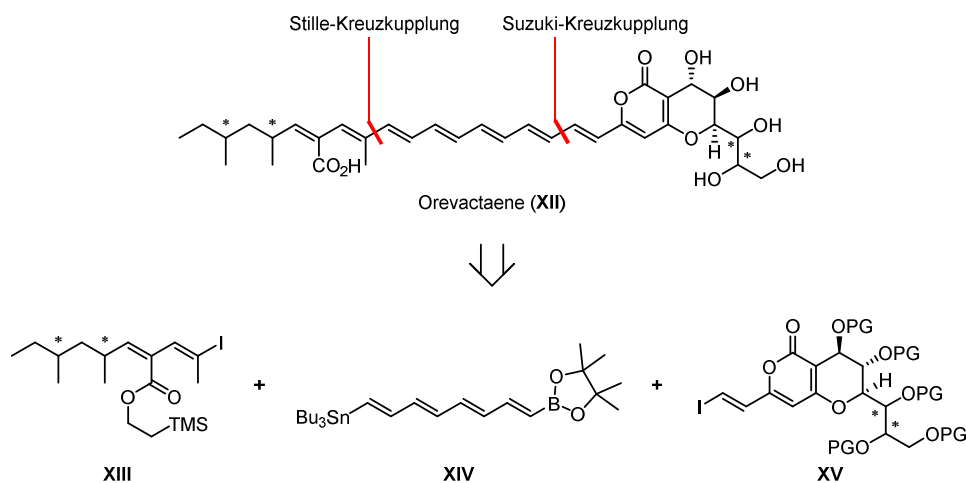
Die von Fürstner und Mitarbeitern zuvor entwickelte Au^{I} -katalysierte Pyronsynthese ermöglicht den einfachen Aufbau substituierter Pyrone unter bemerkenswert milden Bedingungen (Schema 2). Der Aufbau des benötigten *tert*-Butylesters (**VI**) stellte sich jedoch für sterisch anspruchsvolle Zyklisierungsvorläufer als problematisch heraus. Es war uns möglich zu zeigen, dass die analoge Zyklisierung durch die Verwendung von 2-TMS-Ethanolestern (**VII**) durchgeführt werden kann, welche sich einfacher darstellen lassen. Diese Modifikation der goldkatalysierten Pyronsynthese wurde in den ersten Totalsynthesen von Radicinol (**VIII**), 3-*epi*-Radicinol (**IX**) und vermeintlichem 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**X**) eindrucksvoll zur Schau gestellt. Mithilfe einer Säure-medierten $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution an C3 konnten die drei genannten Verbindungen aus der gemeinsamen Vorstufe **XI**

hergestellt werden. Bedauerlicherweise stimmen die gemessenen nicht mit den in der Literatur veröffentlichten Daten für **X** überein, was eine falsche Strukturaufklärung nahelegt.



Schema 2. Vergleich der benutzten Ester in der goldkatalysierten Pyronsynthese und retrosynthetische Analyse von Radicinol (**VIII**), 3-*epi*-Radicinol (**IX**) und 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**X**).

Darauffolgend wurde die Modifikation der goldkatalysierten Pyronsynthese als Schlüsselschritt in der Synthese des hochkomplexen Orevactaene (**XII**, Schema 3) angewandt. Das sensitive Heptaen und der hochoxidierte Bicyklus sowie die Nichtzuordnung der relativen Konfiguration von vier der sieben stereogenen Zentren in der Literatur machten die Synthese reizvoll. Dies erforderte die Entwicklung einer Strategie, die die individuelle Synthese jedes der 16 möglichen Diastereomere erlaubte. Daher wurde eine hochkonvergente Route mit zwei aufeinanderfolgenden sp^2 - sp^2 Kupplungsreaktionen zur Verknüpfung der Fragmente **XIII**, **XIV** und **XV** entworfen. Die Synthese zweier möglicher Diastereomere von Orevactaene (**XII**) konnte abgeschlossen werden. Allerdings zeigten die gemessenen analytischen Daten, dass die Struktur des Bicyklus von Orevactaene (**XII**) vom Isolationsteam grundlegend falsch zugeordnet wurde.

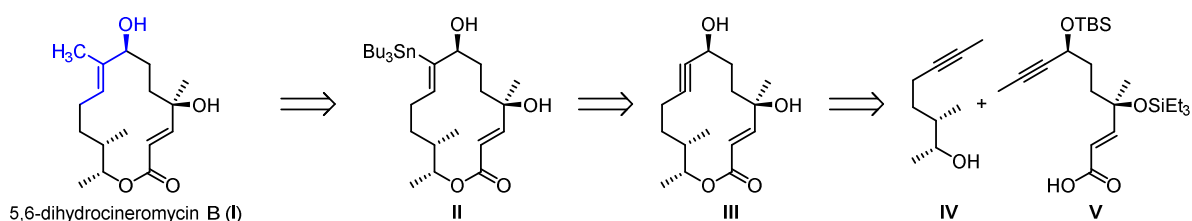


Schema 3. Retrosynthetische Analyse von Orevactaene (**XII**).

Abstract

Total Synthesis and Late Stage Modification of (–)-5,6-Dihydrocineromycin B

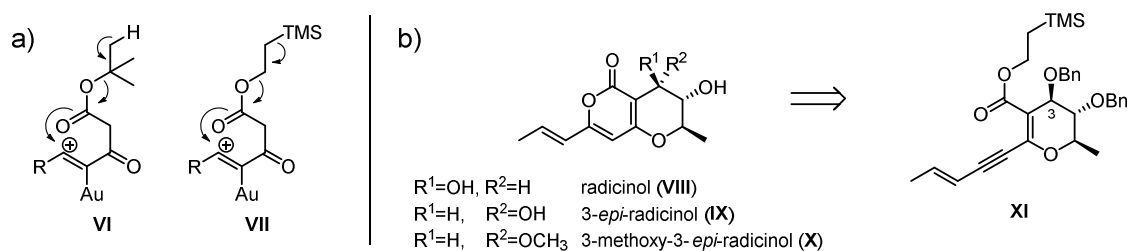
(–)-Dihydrocineromycin B (**I**, Scheme 1) is a 14-membered antibiotic macrolide, belonging to a family that exhibits potential for treatment against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The lack of relevant biological data for **I** in particular and of efficient methods for the formation of the naturally abundant (*E*)-2-methyl-2-but-2-en-1-ol motif (blue) encouraged us to develop a new synthetic strategy. Our approach combined ring-closing alkyne metathesis to furnish cycloalkyne **III**, followed by a regioselective Ru-catalyzed *trans*-hydrostannation and the concluding Stille-coupling with methyl iodide. The versatility of vinyl-tributyltin intermediate **II** was demonstrated by late stage diversification that allowed various analogues of the natural product to be prepared.



Scheme 1. Retrosynthetic analysis of 5,6-dihydrocineromycin B (**I**).

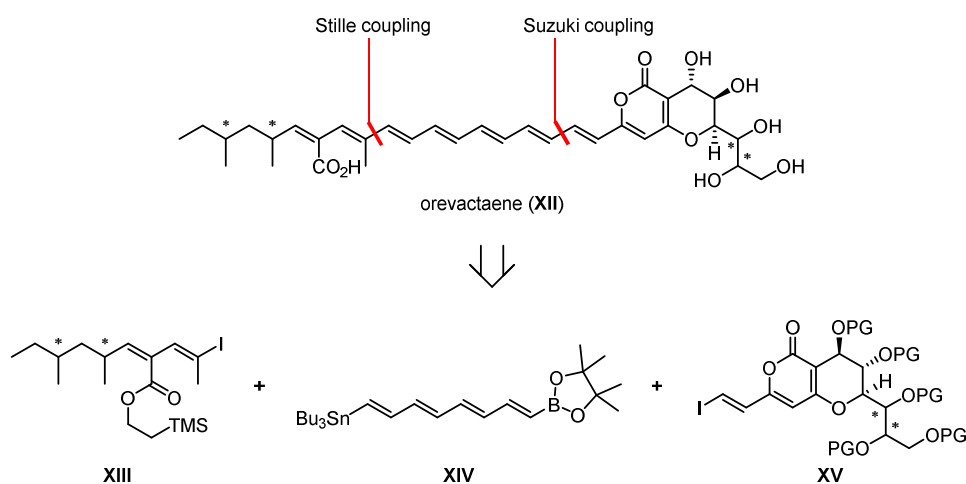
Gold-Catalyzed 4-Oxo-2-Pyrone Synthesis

Fürstner and coworkers previously developed a Au^I-catalyzed cyclization which enabled facile synthesis of substituted pyrones under remarkably mild reaction conditions (Scheme 2). However, the preparation of sterically demanding cyclization precursors containing bulky *tert*-butyl ester (**VI**) was found to be challenging. We established that the analogous cyclization can be effected with the corresponding 2-TMS-ethanol-ester (**VII**) which is more readily prepared. This modification of the gold-catalyzed pyrone synthesis was applied to the first total syntheses of radicicol (**VIII**), 3-*epi*-radicicol (**IX**), and putative 3-methoxy-3-*epi*-radicicol (**X**). Through acid-promoted S_N2 reactions at C3 position of common intermediate **XI**, the three targets could be synthesized in a divergent fashion. Unfortunately, the analytical data of **X** did not match those reported in the isolation studies, which suggests structural misassignment in the original report.



Scheme 2. a) Comparison of the used esters in the gold-catalyzed pyrone cyclization; b) Retrosynthetic analysis of radicinol (**VIII**), 3-*epi*-radicinol (**IX**) and 3-methoxy-3-*epi*-radicinol (**X**).

Subsequently the gold-catalyzed pyrone synthesis was applied as a key step to prepare a highly complex natural product, Orevactaene (**XII**, Scheme 3). The sensitive heptaene and the highly oxidized bicyclic structure in the natural product renders its synthesis challenging. Furthermore, the lack of configurational assignment of four stereogenic centers in the literature called for a strategy that could allow the formation of all sixteen possible diastereoisomers. Therefore, by employing the highly convergent strategy, involving two late-stage sp^2 – sp^2 cross-coupling reactions between fragments **XIII**, **XIV**, and **XV**, two stereoisomers of Orevactaene (**XII**) were synthesized. However, their analytical data did not support the proposed structure of **XII**, but rather indicate that the bicyclic structure was fundamentally misassigned by the isolation team.



Scheme 3. Retrosynthetic analysis of orevactaene (**XII**).

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Totalsynthese von (–)-5,6-Dihydrocineromycin B	7
2.1.	Isolation, Struktur und Biologische Aktivität	7
2.2.	Bekannte synthetische Arbeiten	9
2.2.1.	Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B durch Tietze und Mitarbeiter ^[43]	9
2.2.2.	Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B durch Zhai und Mitarbeiter ^[49]	10
2.2.3.	Formale Synthese von 5,6-Dihydrocineromycin B durch Rao und Mitarbeiter ^[52]	11
2.3.	Aufgabenstellung	12
2.4.	Retrosynthese	13
2.5.	Synthese des Säurebausteins 62 ^[32]	14
2.6.	Synthese des Alkoholbausteins 61	15
2.7.	Fertigstellung der Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B ^[32-33]	16
2.8.	Synthese nicht-natürlicher Analoga von 5,6-Dihydrocineromycin B	18
2.9.	Biologische Tests ^[80]	19
3.	Goldkatalysierte Synthese von 4-Oxo-2-pyronen	21
3.1.	Einleitung	21
3.2.	Bekannte Methoden zu Darstellung von 2-Pyronen	22
3.2.1.	Klassische Methoden zur Synthese von 2-Pyronen	22
3.2.2.	Übergangsmetallkatalysierte Methoden zur Synthese von 2-Pyronen	22
3.3.	Gruppeninterne Arbeiten zur Pyronsynthese	25
3.3.1.	Synthese eines Modellsubstrats für ein zylophanisches Pyron aus <i>Phacelocarpus labillardieri</i> ^[93]	25
3.3.2.	Entwicklung einer neuen Methode zur Synthese von 2- und 4-Pyronen	25
3.3.3.	Totalsynthese von Neurymenolide A ^[95]	27
3.3.4.	Totalsynthese eines bromierten, marinen 4-Pyrons ^[100]	28
3.4.	Weitere Anwendungen der vorgestellten Pyronsynthese	29
3.4.1.	Totalsynthese von Violapyrone C ^[102]	29

3.4.2.	Totalsynthese von Waliupemycin G ^[103]	30
3.5.	Aufgabenstellung	30
3.6.	Weiterentwicklung der Au ^I -katalysierten Pyronsynthese	31
3.7.	Totalsynthese von Radicinol, 3- <i>epi</i> -Radicinol und der vermeintlichen Struktur von 3-Methoxy-3- <i>epi</i> -Radicinol	32
3.7.1.	Isolation, Struktur, Biosynthese und biologische Aktivität.....	32
3.7.2.	Bekannte synthetische Arbeiten.....	35
3.7.3.	Retrosynthese.....	36
3.7.4.	Synthese des Zyklisierungsvorläufers 191 aus Phenylthio-β-D-glukopyranosid.....	38
3.7.5.	Synthese des Zyklisierungsvorgängers <i>ent</i> - 191 aus 3,4-Di- <i>O</i> -acetyl-L-rhamnal.....	39
3.7.6.	Abschluss der Synthese von Radicinol, 3- <i>epi</i> -Radicinol und der vermeintlichen Struktur von 3-Methoxy-3- <i>epi</i> -Radicinol	40
3.8.	Synthese der vermeintlichen Struktur von Orevactaene	47
3.8.1.	Isolation, Struktur, Biosynthese und biologische Aktivität.....	47
3.8.2.	Bekannte synthetische Arbeiten.....	51
3.8.3.	Retrosynthese.....	57
3.8.4.	Modellstudien zur Synthese des Pyronbausteins.....	63
3.8.5.	Synthese des Pyronbausteins 341	66
3.8.6.	Synthese des <i>bis</i> -funktionalisierten Tetraenbausteins 287	69
3.8.7.	Modellstudie zur Synthese der Alkenyliodidbausteine	70
3.8.8.	Synthese der Alkenyliodidbausteine 356	71
3.8.9.	Fertigstellung der Modellverbindung 359	73
3.8.10.	Fertigstellung der Synthese der vermeintlichen Struktur von Orevactaene.....	73
3.8.11.	Synthese der Modellverbindung 371	75
3.8.12.	Diskussion der ermittelten NMR-Daten	76
4.	Zusammenfassung	90
4.1.	Totalsynthese von (-)-5,6-Dihydrocineromycin B	90
4.2.	Goldkatalysierte Synthese von 4-Oxo-2-pyronen.....	93
5.	Experimentalteil.....	100

5.1.	Allgemeine Hinweise	100
5.1.1.	Arbeitstechniken.....	100
5.1.2.	Reagenzien und Lösungsmittel.....	100
5.1.3.	Chromatographie.....	101
5.1.4.	Analytische Messmethoden	101
5.1.5.	Nach Literaturvorschriften hergestellte Verbindungen	103
5.2.	(-)-5,6-Dihydrocinermycin B.....	104
5.3.	Erweiterung der Pyronzyklisierung.....	107
5.4.	Synthese von Radicinol. 3- <i>epi</i> -Radicinol und der vermeintlichen Struktur von 3-Methoxy-3- <i>epi</i> -Radicinol	112
5.4.1.	Synthese der (+)-Radicinole.....	112
5.4.2.	Formale Synthese der (-)-Radicinole.....	122
5.5.	Synthese der vermeintlichen Struktur von Orevactaene	126
5.5.1.	Modellstudien zur Synthese des Pyronbausteins.....	126
5.5.2.	Modellstudien zur Synthese des Alkenyliodidbausteins	140
5.5.3.	Synthese des Pyronbausteins	143
5.5.4.	Synthese des <i>bis</i> -funktionalisierten Tetraenbausteins.....	153
5.5.5.	Synthese des Alkenyliodidbausteins.....	156
5.5.6.	Abschluss der Synthese der Modellverbindungen	171
5.5.7.	Abschluss der Synthese der vermeintlichen Struktur von Orevactaene	174
6.	Anhang.....	178
6.1.	Abkürzungsverzeichnis	178
6.2.	NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen.....	181
7.	Literaturverzeichnis und Kommentare.....	203

1. Einleitung

Die Naturstoffsynthese ist ein zentraler Bestandteil der organischen Chemie. Das Forschungsfeld entstand durch Friedrich Wöhlers revolutionäre Arbeiten zur Synthese von Oxalsäure^[1] und Harnstoff.^[2] Auch wenn diese neuen Erkenntnisse nicht unmittelbar das damals vorherrschende Konzept des Vitalismus beseitigten, realisierten die Menschen, dass ihre Fähigkeiten weiter reichten als natürlich vorkommende Substanzen zu isolieren und zu charakterisieren.^[3] Relativ schnell entwickelten damalige Forscher neue Theorien und es folgten die ersten Synthesen von Essigsäure,^[4] Glukose,^[5] Campher,^[6] Tropinon,^[7] Hämin^[8] und Chinin.^[9] Während anfänglich Naturstoffsynthese primär der Strukturaufklärung diente, verschoben Fortschritte in chromatographischen und spektroskopischen Techniken den Fokus alsbald in Richtung der chemischen Biologie, selbst wenn durch Totalsynthesen ermittelte strukturelle Fehlzuordnungen auch heute noch an der Tagesordnung stehen.^[10] Naturstoffe sind häufig Sekundärmetabolite und ihre Struktur kann als optimiertes Ergebnis eines evolutionären Prozesses angesehen werden. Dadurch besitzen sie nicht selten bemerkenswerte biologische Aktivität und eignen sich optimal als Leitstrukturen für die medizinische und agrochemische Forschung.^[11] Besonders wenn Naturstoffe in nicht hinlänglich ausreichenden Mengen durch Isolation aus der Natur zugänglich gemacht werden können, ist es möglich, durch eine geschickte Totalsynthese genug Substanz zur weiteren gezielten Forschung bereitzustellen.^[12]

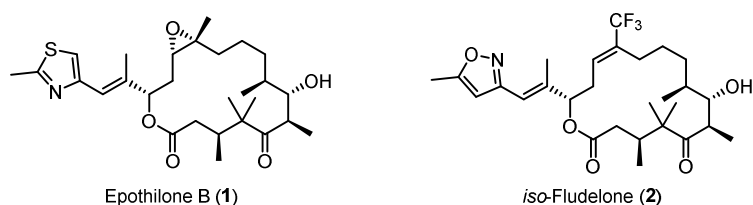


Abbildung 1.1. Strukturen von Epothilone B (1) und iso-Fludelone (2).

Wenngleich Sekundärmetabolite oft beeindruckend selektive Interaktionen mit dem natürlichen Bindungspartner zeigen, bedeutet das nicht notgedrungenerweise, dass ihre Struktur optimal für den Einsatz in den von Menschen gewünschten Bereichen ist. Kleine Modifikationen der Molekülstruktur bewirken jedoch oft immense Verbesserungen der gesuchten biologischen Eigenschaften einer Verbindung.^[13] Gleichzeitig sind die Mittel zur Derivatisierung isolierter Naturstoffe im Vergleich zu denen zur Herstellung verschiedener Derivate eines Naturstoffs im Zuge einer Totalsynthese relativ begrenzt. Ein Beispiel dieses Konzepts der divergierenden Totalsynthese (DTS)^[14] ist die Verbesserung des biologischen Profils von iso-Fludelone (2, Abbildung 1.1) im Vergleich zu Epothilone B (1). Während 1 *in vitro* zytotoxische Aktivität durch die Stabilisierung der Microtubuli-Polymerisation

aufweist, dominiert *in vivo* die toxische Wirkung gegenüber Mäusen selbst bei subtherapeutischen Dosen. Durch DTS war die Synthese von **2** möglich, das diese toxische Wirkung nicht zeigt und sich gegenwärtig in klinischen Studien befindet.^[15]

Die rasante Entwicklung der Totalsynthese von ihren Anfängen bis heute geht allerdings Hand in Hand mit den enormen Fortschritten, die in der Entwicklung neuer organisch-chemischer Methodik erzielt wurden. Aktuelle Fortschritte mit größerem Einfluss sind homogene Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen. Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen^[16] sowie die Olefinmetathese^[17] wurden rasch zu Standardwerkzeugen der organischen Synthese. Speziell die ringschließende Olefinmetathese (RCM) erleichtert die Synthese makrozyklischer Naturstoffe und ergänzt klassische Methoden wie Makrolactonisierung, Makrolactamisierung und intramolekulare Aldolreaktionen um makrozyklische Ringe zu schließen. Trotz der erzielten Fortschritte ist die erhaltene Doppelbindungsgeometrie, vor allem bei ringschließenden Olefinmetathesen, weiter stark abhängig von der synthetisierten Ringgröße.^[18] In den letzten Jahren wurde das große Potential der ringschließenden Alkinmetathese (RCAM) erkannt, bei der durch weitergehende Transformation der Produkte selektiv sowohl *Z*- und *E*-konfigurierte Olefine dargestellt werden können, als auch die Funktionalisierung des erhaltenen Zyκλοalkins abseits der Reduktion möglich ist. Die stetige, systematische Weiterentwicklung der Katalysatorsysteme für die Alkinmetathese (Abbildung 1.2) führte zu zahlreichen Anwendungen in der Naturstoffsynthese.^[19]

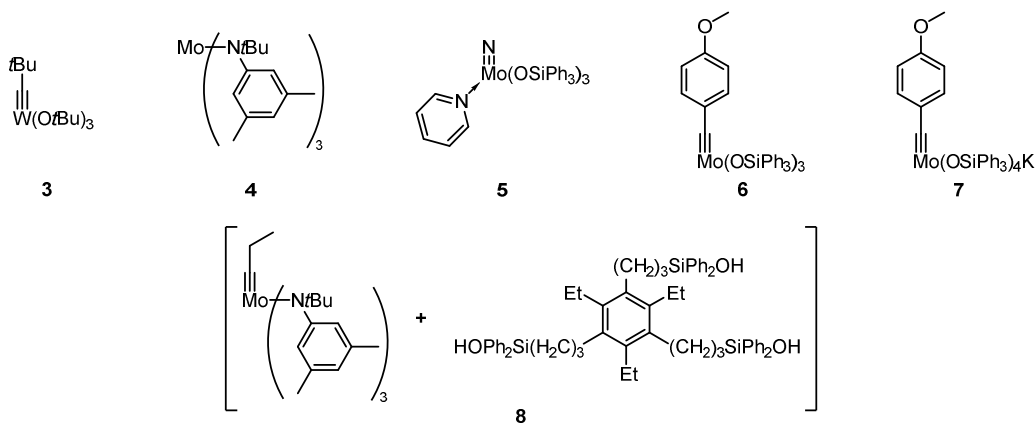
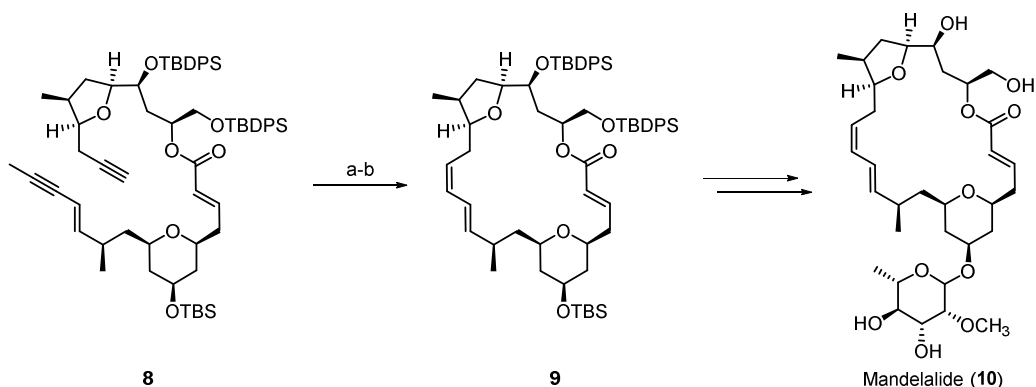


Abbildung 1.2. Auswahl aktueller Alkinmetathesekatalysatoren.

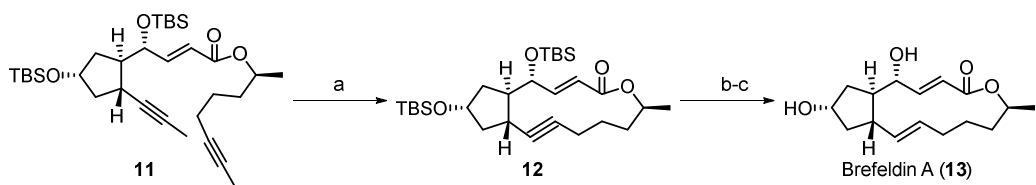
Insbesondere die Entwicklung der neuesten Katalysatorgenerationen **6**, **7** und **8** erhöhte die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen nochmals wesentlich durch flexibel angeordnete Silanolatliganden, welche die Lewis-Acidität des Metallzentrums regulieren.^[20] Die kürzlich erfolgte Darstellung von Mandelalide (**11**, Schema 1.1) stellt ein Beispiel für den Einsatz einer Alkinmetathese mit anschließender *syn*-selektiver Semihydrierung der Dreifachbindung in der Naturstoffsynthese dar.^[21]



a) **6** (10 mol%), MS 4Å, MS 5Å, PhCH₃, 74%; b) Zn, (Cu/Ag), THF/CH₃OH, H₂O, 91%.

Scheme 1.1. Einsatz der RCAM mit anschließender *syn*-Hydrierung bei der Totalsynthese von Mandelalide (**10**).

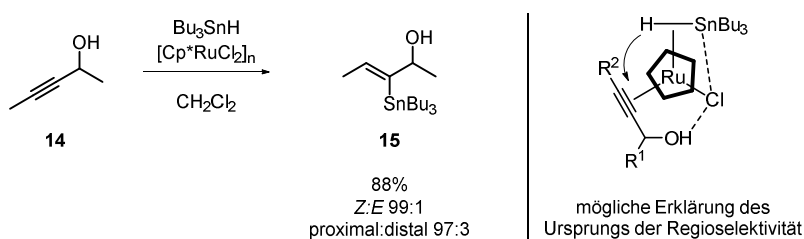
Ein Beispiel für die Transformation des hergestellten Zykloalkins in ein *E*-Olefin bietet die Totalsynthese von Brefeldin A (**13**, Schema 1.2).^[22]



a) **6** (5 mol%), PhCH₃, MS 5Å, 67%; b) H₂ (30 atm), [(Cp**Ru*(CH₃CN)₃)PF₆] (5 mol%), CH₂Cl₂, 56%; c) aq. HCl, THF, 94%.

Scheme 1.2. Einsatz der RCAM mit anschließender *trans*-Hydrierung bei der Totalsynthese von Brefeldin A (**13**).

Die hierbei eingesetzte Methode zur *trans*-Hydrierung des Alkins^[23] wurde basierend auf dem Katalysator einer *trans*-Hydrosilylierung^[24] interner Alkine entwickelt. In darauffolgenden Arbeiten konnte der Anwendungsbereich dieser unkonventionellen *trans*-Addition auf weitere Halbmetall- und Metallhydride wie Borane^[25] und Stannane^[26] ausgeweitet werden. Insbesondere im Fall der Stannane (Schema 1.3) wurden bemerkenswerte Ergebnisse beobachtet, da es in diesem Fall zur regioselektiven Positionierung des Zinn-Restes kommt, sofern sich in unmittelbarer Umgebung des Alkins eine protische Funktionalität befindet. Der Zinn-Rest wird dabei mit hoher Selektivität auf die proximale Position des Alkins relativ zur protischen Gruppe übertragen.



Scheme 1.3. *Trans*-Hydrostannierung und mögliche Erklärung der Regioselektivität.

Die Vorstellung, dass die Quelle dieser Selektivität in der Präorganisation beider Reagenzien am Katalysator durch elektronische Wechselwirkungen des Zinns und einer Wasserstoffbrückenbindung des Alkohols mit dem Chlorid-Liganden liegt, konnte durch die Kristallstrukturen der Komplexe **16** und **17** untermauert werden (Abbildung 1.3).^[26b]

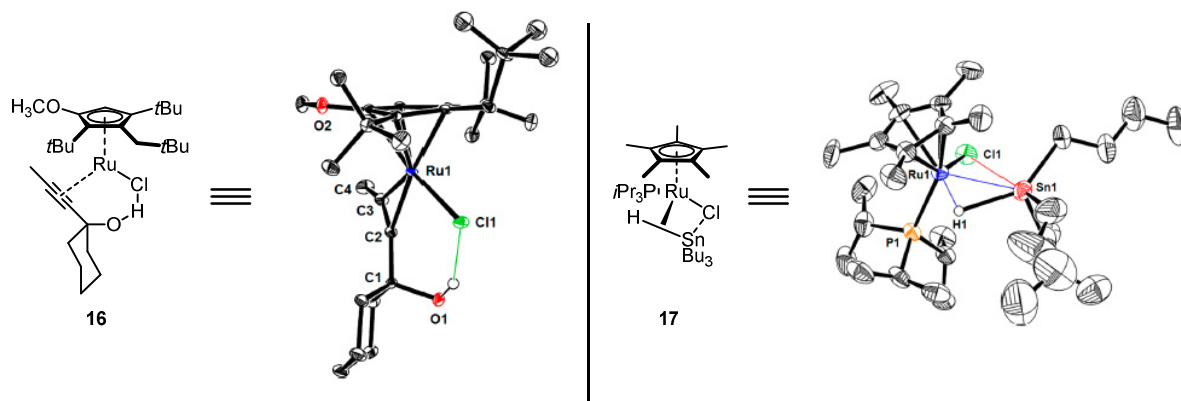
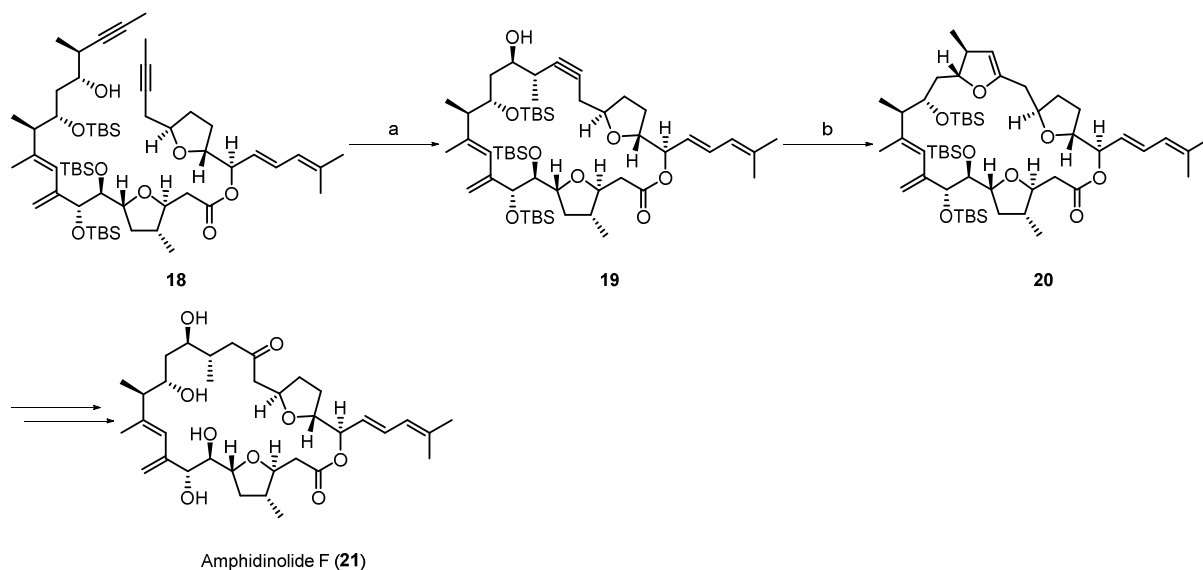


Abbildung 1.3. Molekülstrukturen der Komplexe **16** und **17**.^[27]

Aus dem Komplex **16** wird die Wasserstoffbrückenbindung des propargylischen Alkohols mit dem Chlorid-Liganden ersichtlich (2.339 Å), wohingegen Komplex **17** die Orientierung der Zinnhydridspezies durch die Ausbildung elektronischer Wechselwirkungen mit dem Chlorid-Liganden zeigt (Abstand Sn-Cl: 3.202 Å). Die erstmalige Anwendung dieser Reaktion in einer Totalsynthese, mit anschließender Stille-Kupplung, würde den selektiven Aufbau eines ansonsten schwer zugänglichen dreifach-substituierten Doppelbindungsmusters erlauben.

Eine andere Möglichkeit zur Funktionalisierung von Zykoalkinen ist der Einsatz von π -Säuren. Als π -Säuren werden alle Metallkomplexe bezeichnet, die mit Kohlenstoff-Kohlenstoff Mehrfachbindungen interagieren und diesen dabei Elektronendichte entziehen. Das führt dazu, dass der Kohlenstoff-Kohlenstoff Mehrfachbindung eine partiell positive Ladung induziert wird. Der Grund hierfür ist, dass das koordinierende Olefin/Alkin mehr π -Elektronendichte an das Metall abgibt als es durch π -Rückbindung von diesem erhält. Damit der Ligand durch ein Nukleophil attackiert (Outersphere-Mechanismus) und dieser Effekt produktiv genutzt werden kann, muss es zur Desymmetrisierung der η^2 -Koordination kommen, wodurch die produktive Orbitalüberlappung des angreifenden Nukleophils mit dem verzerrten π -System erlaubt wird. Für den Einsatz einer π -Säure als Katalysator, ist es unabdingbar, dass die geformte Metall-Ligand Bindung kinetisch labil genug ist, um durch ein Elektrophil gespalten werden zu können. Als besonders effektive π -Säuren zur katalytischen Anwendung haben sich Au^{I} - und Pt^{II} -Komplexe hervorgetan.^[28] Ein Beispiel für den Einsatz eines Pt^{II} -Komplexes zur Funktionalisierung eines durch Alkinmetathese hergestellten Zykoalkins ist die Totalsynthese von Amphidinolide F (**21**, Schema 1.4). Die katalytische Erzeugung von dem durch

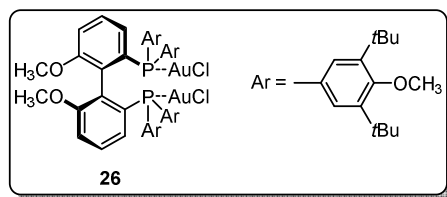
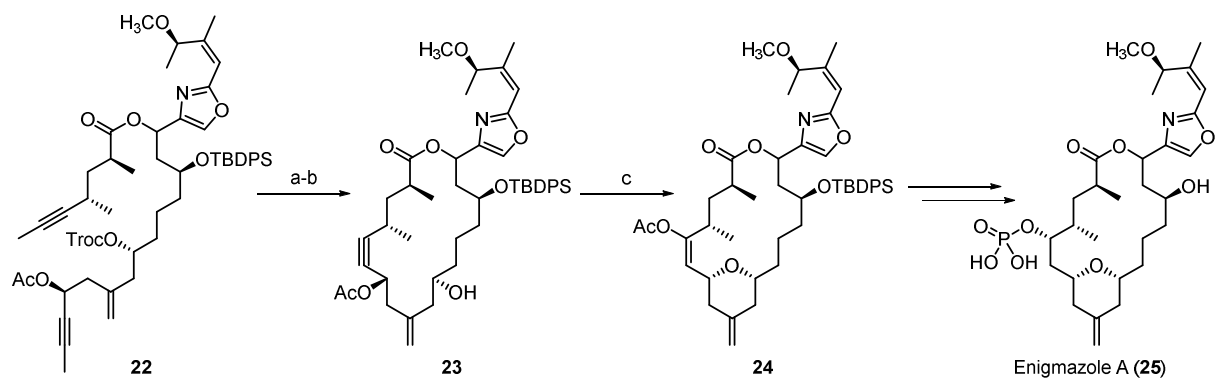
Zeise erstmals erzeugten Ethenkomplex von Platindichlorid^[29] ermöglichte den Aufbau der Dihydrofuranstruktur **20** ausgehend vom Zykloalkin **19**, welche anschließend zu Amphidinolide F (**21**) umgewandelt werden konnte.^[30]



a) **6** (20 mol%), PhCH₃, 70%; b) $[(C_2H_4)PtCl_2]_2$ (0.2 mol%), Et₂O, 97%.

Schema 1.4. Totalsynthese von Amphidinolide F (**21**).

Ein Exempel für die weitere Funktionalisierung eines Zykloalkins mittels Goldkatalyse ist die Totalsynthese von Enigmazole A (**25**, Schema 1.5).^[31] Das Diin **22** konnte durch Alkinmetathese in das Zykloalkin **23** überführt werden. Im nächsten Schritt wurde dieses in einer goldkatalysierten Kaskadenreaktion in das Alkenylacetat **24** überführt. Dabei kommt es im ersten Schritt zu einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung des Propargylacetats, wodurch sich ein Allen bildet, das wiederum in einer goldkatalysierten Reaktion mit dem transannularen Alkohol einen sechsgliedrigen Tetrahydropyranring abschnürt. Dieses Intermediat **24** konnte dann erfolgreich in Enigmazole A (**25**) überführt werden.^[20c]



a) **7** (31 mol%), MS 4Å, MS 5Å, PhCH₃, 79%; b) Zn, AcOH, 93%; c) **26** (17 mol%), AgSbF₆, CH₂Cl₂, 91%.

Schema 1.5. Totalsynthese von Enigmazole A (**25**).

2. Totalsynthese von (-)-5,6-Dihydrocineromycin B

Bemerkung: Dieses Projekt wurde in enger Zusammenarbeit mit Stephan M. Rummelt und Heiko Sommer geplant, ausgearbeitet und durchgeführt. Ihre Beiträge werden zur vollständigen Darstellung des Projekts in diese Arbeit aufgenommen und sind durch die Referenzen [32] und [33] gekennzeichnet.

2.1. Isolation, Struktur und Biologische Aktivität

5,6-Dihydrocineromycin B (**26**, Abbildung 2.1) ist ein Mitglied der Cineromycin-Naturstofffamilie und wurde 1999 mit verwandten makrozyklischen Verbindungen aus dem Pilzstamm *Streptomyces Sp.* Gö 40/10 isoliert.^[34] Die mit **26** gemeinsam isolierten makrozyklischen Polyketide waren die bereits bekannten Verbindungen Cineromycin B (**28**)^[35] und 2,3-Dihydrocineromycin B (**30**)^[36] sowie die damals noch unbekanntes Substanzen 2,3,8,9-Tetrahydrocineromycin B (**32**)^[34] und die O7- α -glucosylierten Verbindungen **27**, **28**, **29** und **30**, welche sich als relativ instabil erwiesen. Bereits 1996 wurden mit Dehydrocineromycin B (**35**) und Oxycineromycin (**36**) zwei Mitglieder derselben Naturstofffamilie aus *Streptomyces griseoviridis* (FH-S 1832)^[36] isoliert. Der am längsten bekannte Vertreter der Klasse ist jedoch Albocyclin (**34**, auch als Ingramycin bekannt).^[37]

Als Stammverbindung dieser Klasse von Makrolactonen kann Cineromycin B (**28**) bezeichnet werden, wovon ausgehend durch Methylierung oder Glukosylierung an O7, Oxidation an C7 oder C15 bzw. Reduktion der einzelnen Olefine die verschiedenen Naturstoffe formal erhalten werden.^[37h]

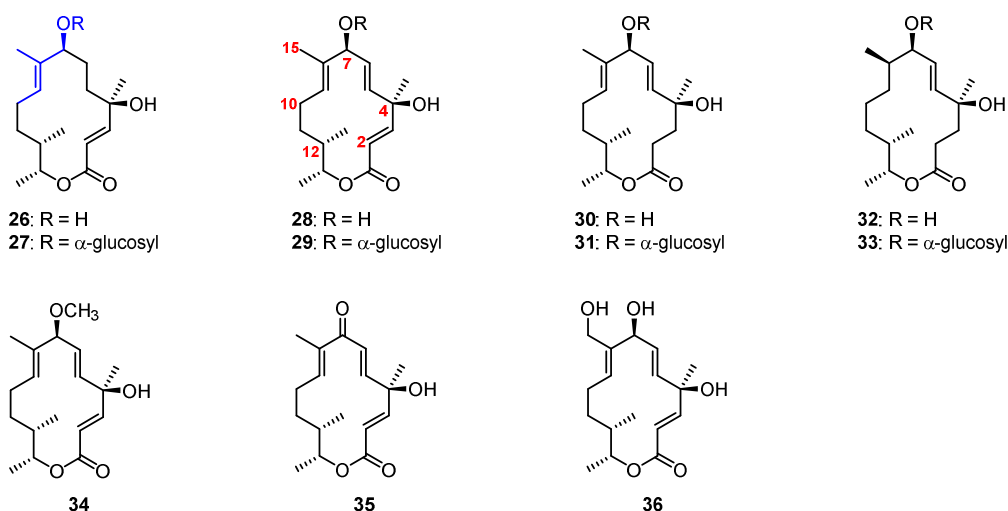


Abbildung 2.1. Mitglieder der Cineromycin-Naturstofffamilie.

Die Struktur von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) konnte sowohl durch Vergleich der erhaltenen Daten mit denen semisynthetischer Verbindungen, als auch durch unabhängige spektroskopische Analyse ermittelt werden.^[38] Die spezifische Rotation wurde allerdings lediglich von einer Mischung aus **26** und **30** bestimmt.^[34] Dies erschwerte die Aufklärung der Absolutkonformation; es wurde jedoch angenommen, dass sie mit der von Albocyclin (**34**) übereinstimmt, die zweifelsfrei über eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt wurde.^[39]

5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) ist ein vierzehngliedriger Makrozyklus, der vier stereogene Zentren besitzt. Außer dem Makrozyklus weist das Molekül ein α,β -ungesättigtes disubstituiertes Olefin zwischen C2 und C3 und eine trisubstituierte Doppelbindung zwischen C8 und C9 auf. Letztere befindet sich allylisch zum sekundären Alkohol C7 und bildet ein *E*-konfiguriertes 2-Methyl-but-2-en-1-ol Substrukturelement (Abbildung 2.1, blau), das in zahllosen weiteren polyketidischen Naturstoffen zu finden ist.^[40]

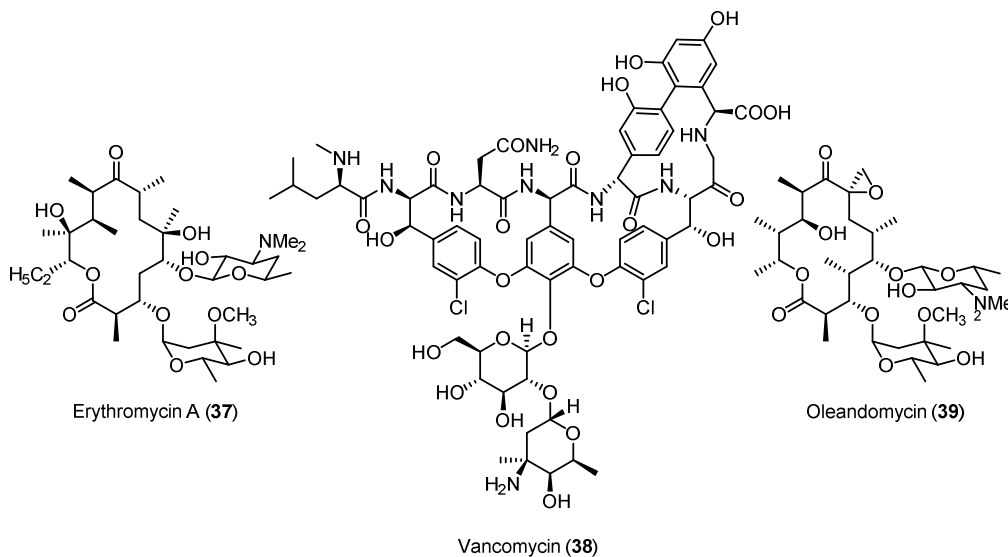


Abbildung 2.2. Ausgewählte Antibiotika.

Trotz der strukturellen Verwandtschaft der Verbindungen der Cineromycin Familie zu bekannten Antibiotika wie Erythromycin A (**37**, Abbildung 2.2) oder Oleandomycin (**39**) konnte bei der biologischen Evaluation im Rahmen der Isolation keine signifikante antibakterielle Aktivität für 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) festgestellt werden.^[34] Albocyclin (**34**) wurde unterdessen als aktives Antibiotikum, wirksam gegen *Staphylococci*^[37b] und als Inhibitor der Nicotinat-Biosynthese in *Bacillus subtilis*^[41] klassifiziert, auch wenn letztere Ergebnisse schwer reproduzierbar scheinen.^[37a, 42] In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2013 wurde gezeigt, dass Albocyclin (**34**) ein Wachstumshemmer für Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) mit einer Aktivität ähnlich der von Vancomycin (**38**) ist. Andere gram-positive sowie gram-negative Bakterien waren von der Wirkung nicht betroffen.^[42] Gegenwärtig sind keine Inhibitoren für MRSA bekannt, die aus einem 14-gliedrigen

Makrozyklus bestehen. Daher wird Albocyclin (**34**) als mögliche neue Leitstruktur für die selektive Inhibition des Zellwachstums von *Staphylococcus aureus* angesehen, die zu neuen Therapeutika gegen MRSA führen soll.

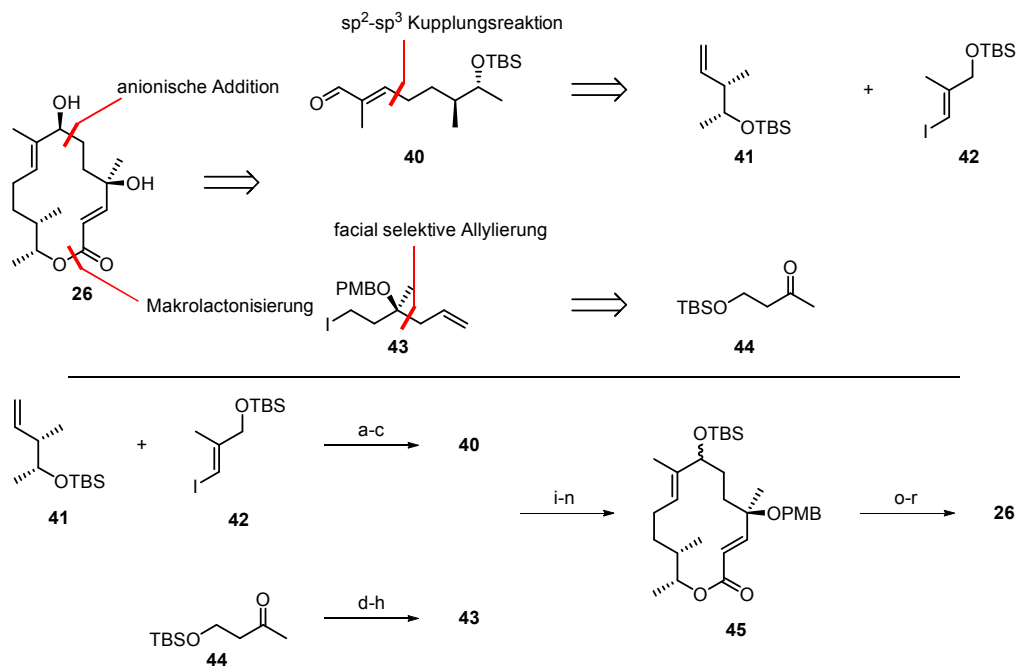
2.2. Bekannte synthetische Arbeiten

Durch seine faszinierend fordernde Struktur konnte 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) die Aufmerksamkeit vieler synthetisch-organischer Chemiker auf sich ziehen. Zu Beginn des präsentierten Projekts waren zwei Totalsynthesen sowie eine formale Synthese bekannt, die im Folgenden detailliert diskutiert werden.

2.2.1. Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B durch Tietze und Mitarbeiter^[43]

Der retrosynthetische Plan von Tietze *et al.* beinhaltet die Schließung des Makrozyklus über eine Makrolactonisierung (Schema 2.1). Der Schnitt zwischen C6 und C7 führt zu Aldehyd **40** und Alkyljodid **43**, die durch nukleophile Addition miteinander kombiniert werden sollten.

Aldehyd **40** war aus dem literaturbekannten Homoallylalkohol **41**^[44] und dem ebenfalls bekannten Alkenyljodid **42**^[45] durch Hydroborierung des terminalen Olefins von **41** und anschließender palladiumkatalysierter sp^2 - sp^3 Kupplungsreaktion zugänglich. Alkyljodid **42** wurde ausgehend von Keton **44** über eine fazial-selektive Allylierung^[46] synthetisiert. Nach Umwandlung des primären silylierten Alkohols zum primären Alkyljodid **43**, konnten durch den darauf folgenden Iod-Lithium Austausch und Addition der so erhaltenen Alkylolithiumspezies an Aldehyd **40** beide Fragmente kombiniert werden. Selektive Hydroborierung des terminalen Olefins, Oxidation des erhaltenen primären Alkohols zur Carbonsäure, Makrolactonisierung und Saegusa-Ito Oxidation^[47] ergaben das 14-gliedrige Makrolacton **45** als 1:1 Mischung an Diastereomeren. Durch Spaltung des Silylethers, Oxidation des sekundären Alkohols zum Keton und anschließender Reduktion mit BINAL-H^[48] wurde nach oxidativer Spaltung des PMB-Ethers die Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) abgeschlossen. Die gezeigte Synthese stellt die erste Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin (**26**) dar, weist jedoch Probleme beim stereoselektiven Aufbau des Allylalkohols C7 auf, die final durch den Gebrauch eines chiralen Reduktionsmittels gelöst werden mussten.



a) **41**, 9-BBN, THF dann **42**, DMF, H₂O, K₃PO₄, [PdCl₂(dppf)] (5 mol%), 85%; b) HF(aq)/Py, 89%; c) MnO₂, CH₂Cl₂, 96%;
 d) 1. **44**, allyl-TMS, TMS-ether von *N*-trifluoroacetamidonorpseudoephedrin, TfOH, CH₂Cl₂; 2. HF(aq), CH₃CN; 73%,
 dr > 99:1. e) Li, NH₃/THF, 90%; f) TBSCl, DMAP, ImH, DMF, 99%; g) 1. PMB(O)NHCCl₃, TfOH, Et₂O; 2. TBAF, THF, 66%;
 h) I₂, ImH, PPh₃, CH₂Cl₂, 90%; i) **43**, sBuLi, Et₂O dann **40**, 68%; j) TBSCl, ImH, DMAP, DMF, 90%; k) 9-BBN, THF dann H₂O₂,
 NaOH, 78%; l) 1. IBX, THF/DMF; 2. NaClO₂, NaH₂PO₄, *t*BuOH, 2-Methyl-2-buten, H₂O; 3. HF(aq)/py, EtCN, 67%;
 m) 2,4,6-Trichlorobenzoylchloride, *i*Pr₂EtNH, THF, dann PhCH₃, DMAP, 86%; n) LiHMDS, TMSCl, THF dann CH₃CN, MS 3A,
 Pd(OAc)₂, 97%; o) HF/Py, 73%; p) IBX, THF, DMF, 90%; q) (S)-BINAL-H, 72%. r) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O, 51%.

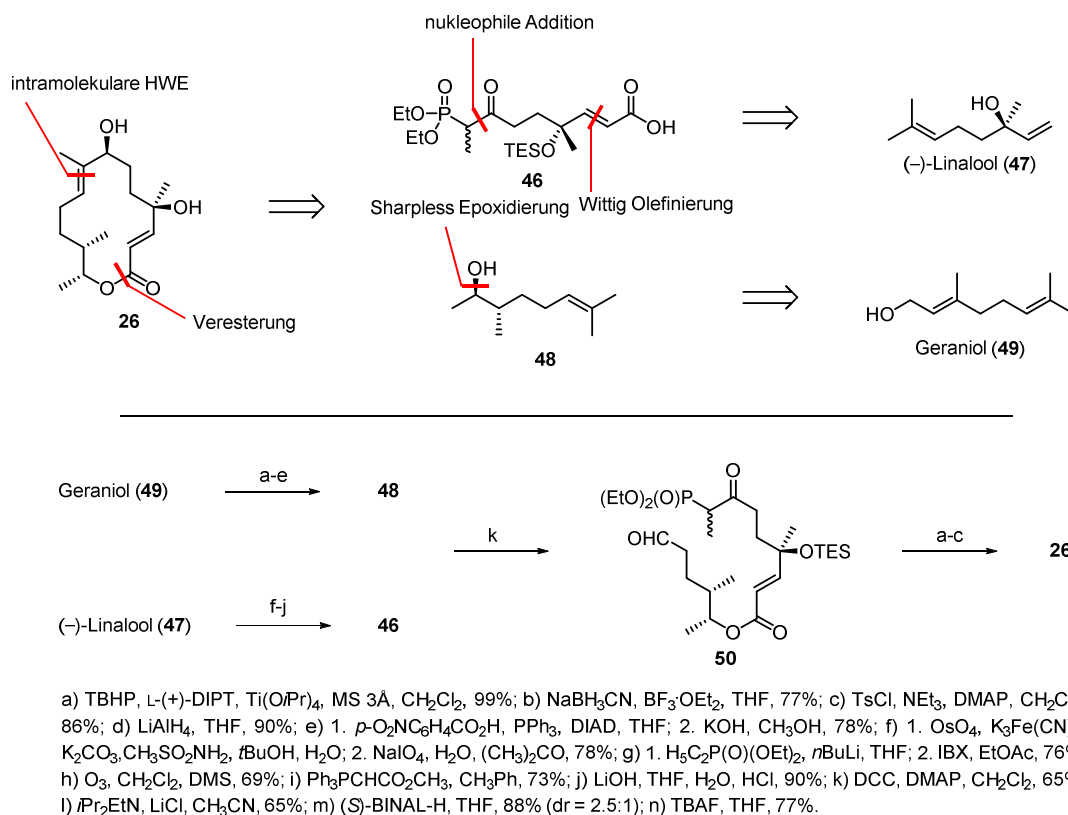
Schema 2.1. Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) durch Tietze *et al.*

2.2.2. Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B durch Zhai und Mitarbeiter^[49]

Den Schlüsselschritt der Synthese der Gruppe um Prof. Zhai (Schema 2.2) sollte eine intramolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung zum Aufbau des Makrozyklus darstellen. Die retrosynthetische Spaltung des Esters ergab die Carbonsäure **46**, die aus (–)-Linalool (**47**) synthetisiert werden sollte und den Alkohol **48**, der aus Geraniol (**49**) aufgebaut werden kann.

Sharpless-Epoxidierung^[50] von Geraniol (**49**), gefolgt von reduktiver Epoxidöffnung^[51] und reduktiver Entfernung des primären Alkohols, sowie Mitsunobu-Inversion des sekundären Alkohols ergaben das Alkoholfragment **48**. Die Schlüsselschritte für die Synthese der Carbonsäure **46** waren eine Malaprade-Reaktion ausgehend von (–)-Linalool (**47**), gefolgt von der Addition eines α -deprotonierten Phosphonats an den gebildeten Aldehyd. Ozonolyse des terminalen Olefins und Wittig-Olefinierung ergaben nach Verseifung des Esters die Carbonsäure **46**. Beide Bausteine wurden verestert und der Makrozyklus durch HWE-Olefinierung geschlossen. An dieser Stelle offenbarte die Strategie dieselben Probleme, die auch in der Synthese von Tietze *et al.* beobachtet wurden. Da durch eine Luche-Reduktion des Ketons ausschließlich das unerwünschte Diastereomer erhalten

wurde, griffen die Autoren ebenfalls auf den Einsatz von (*S*)-BINAL-H (dr=2.5:1) zurück, um die Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) abzuschließen.



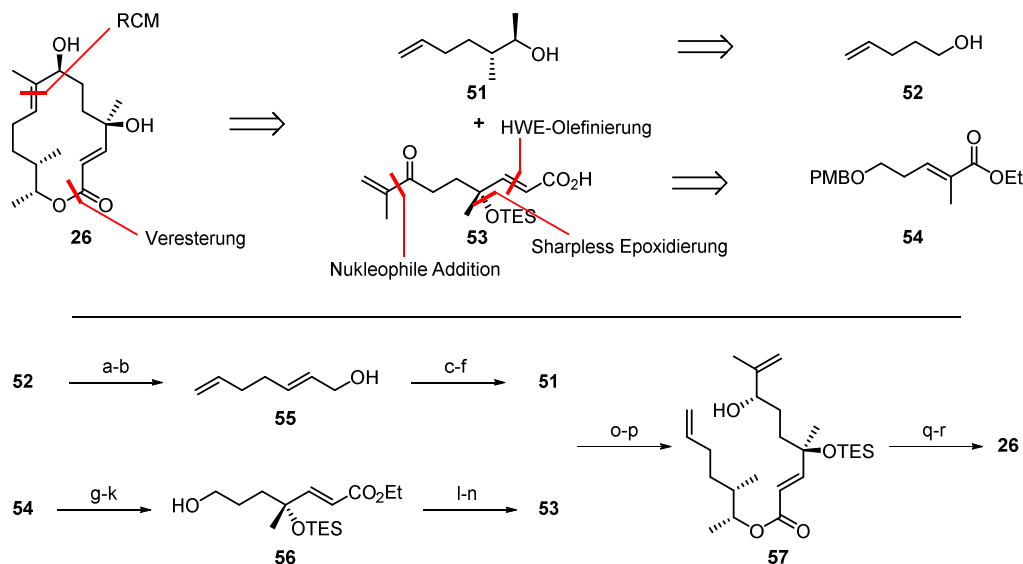
Schema 2.2. Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) durch Zhai und Mitarbeiter.

2.2.3. Formale Synthese von 5,6-Dihydrocineromycin B durch Rao und Mitarbeiter^[52]

Der retrosynthetische Schlüsselschnitt zur formalen Synthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) nach Rao und Mitarbeitern war eine ringschließende Alkenmetathese (Schema 2.3). Die formale Spaltung des Esters ergab zwei Bausteine, von denen der Alkohol **51** aus *bis*-Homoallylalkohol **52** aufgebaut werden konnte. Das Allylketon des Bausteins **53** sollte durch eine nukleophile Addition von Isopropenylmagnesiumbromid an den Aldehyd, der tertiäre Alkohol durch eine Sharpless-Epoxidierung und der α,β -ungesättigte Ester über eine Wittig-Olefinierung aufgebaut werden. Dies führt zum literaturbekannten Ester **54**^[53] als Startpunkt für die Synthese des Säurebausteins **53**.

In der Vorwärtssynthese wurde der zweifach ungesättigte Alkohol **55** durch Oxidation, Wittig-Olefinierung und Reduktion des Esters aus *bis*-Homoallylalkohol **52** synthetisiert. Durch eine anschließende Sharpless-Epoxidierung, selektive Epoxidöffnung mit Me₃Al und reduktive Entfernung des primären Alkohols ließ sich der sekundäre Alkohol **51** in guter optischer Reinheit herstellen. Die Synthese des Säurebausteins **53** begann mit der Reduktion des Esters **54** zum Allylalkohol und wurde

durch anschließende Sharpless-Epoxidierung, reduktive Epoxidöffnung und eine Wittig-Olefinierung des oxidierten primären Alkohols fortgesetzt. Nach oxidativer Spaltung des PMB-Ethers wurde der Alkohol **56** erhalten. Oxidation des Alkohols zum Aldehyd, Addition von Isopropenylmagnesiumbromid, sowie Reoxidation des Allylalkohols und Verseifung des Esters schlossen die Synthese des Säurefragments **53** ab. Beide erhaltenen Bausteine wurden durch eine Veresterung verknüpft, der eine CBS-Reduktion des Allylketons folgte, die **57** mit ausgezeichneter Diastereoselektivität ergab. Der Makrozyklus konnte durch RCM geschlossen werden, was die formale Synthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) abschloss. Die Probleme der Totalsynthesen der Gruppen Tietze und Zhai beim Aufbau des Stereozentrums C7 wurden durch die CBS-Reduktion am offenkettigen System elegant umgangen, allerdings muss die RCM wegen der hohen Katalysatorbelastung (25 mol%) und der geringen isolierten Ausbeute (40%) als ineffizient bezeichnet werden.



a) 1. Swern Oxidation; 2. $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , 90%; b) DIBAL-H 97%; c) (-)-DIPT, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, TBHP, CH_2Cl_2 , 75% (95% ee); d) $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$, CH_3Ph , 86%; e) TsCl , Bu_2SnO , Et_3N , CH_2Cl_2 , 90%; f) LiAlH_4 , THF, 85%; g) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , 95%; h) (+)-DIPT, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, TBHP, CH_2Cl_2 , 95% (98% ee); LiAlH_4 , THF, 92%; i) 1. IBX, DMSO, THF; 2. $(\text{EtO})_2\text{PCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $n\text{BuLi}$, THF, 90%; j) TESCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; 94%; k) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O , 90%; l) 1. DMP, CH_2Cl_2 ; 2. Isopropenyl-MgBr, THF; 70% m) DMP, CH_2Cl_2 , 97%; n) CH_3SnOH , DCE, 98%; o) PhH, 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, Et_3N , DMAP, 97%; p) BH_3 DMS, (*R*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin, 90% (98% de); q) Grubbs II Kat. (25 mol%), CH_2Cl_2 , 40%; r) TBAF, THF, 77%.

Schema 2.3. Formalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) durch Rao und Mitarbeiter.^[54]

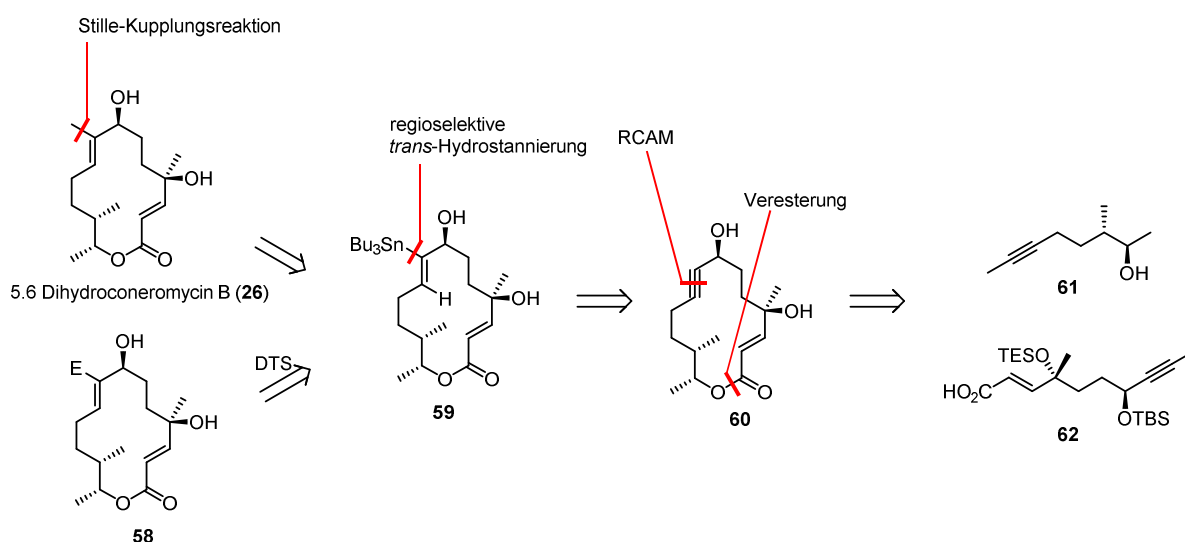
2.3. Aufgabenstellung

Die kürzlich gefundenen Erkenntnisse zur biologischen Aktivität von Albocyclin (**34**) legen nahe, dass das biologische Profil der Cineromycin-Naturstofffamilie neu überprüft werden muss. Da sowohl in

Albocyclin (**34**) als auch Cineromycin B (**28**) die doppelt allylische Umgebung um C7-OR als relativ instabil angesehen werden kann, sollte 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) synthetisiert werden. Ziel des Projektes war die Entwicklung eines neuartigen Zugangs zu **26**, der die Selektivitätsprobleme der bisherigen Studien beim Aufbau der *E*-konfigurierten 2-Methyl-but-2-en-1-ol Substruktur löst und es erlaubt, größere Mengen der Verbindung herzustellen. Darüber hinaus sollte es möglich sein, in einer späten Phase der Synthese mittels DTS^[14] verschiedene nicht-natürliche Analoga herzustellen, die auf ihre biologische Aktivität hin untersucht werden sollten.

2.4. Retrosynthese

Die Basis der retrosynthetischen Überlegungen war die Anwendung einer ringschließenden Alkinmetathese zum Aufbau des Makrozyklus. Diese Methode hat sich bei einer Reihe komplexer Naturstoffe als verlässlich erwiesen und bietet, wie oben erläutert, eine Reihe von Vorteilen gegenüber seinem bekannteren Pendant, der ringschließenden Alkenmetathese. Im vorliegenden Fall war der retrosynthetische Schnitt an der Bindung C8-C9 vorgesehen (Schema 2.4). Auf die RCAM sollte eine rutheniumkatalysierte, regioselektive *trans*-Hydrostannierung des gebildeten Alkins **60** und eine Stille-Kupplungsreaktion^[55] folgen, um die *E*-konfigurierte 2-Methyl-but-2-en-1-ol Substruktur aufzubauen. Die dabei intermediär gebildete Alkenyl-Zinn Spezies bietet gleichzeitig die Möglichkeit der weiteren Funktionalisierung abseits der Methylierung.



Schema 2.4. Retrosynthetische Analyse von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**).

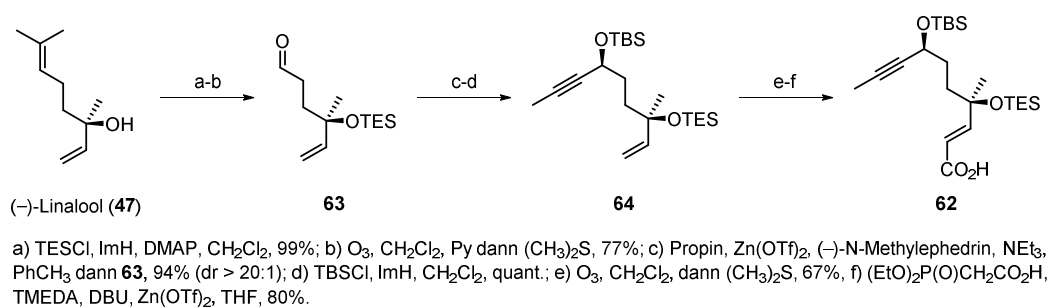
Die retrosynthetische Spaltung des Esters ergab letztlich die beiden chiralen Bausteine **61** und **62**. Die vorgestellte Strategie ist als genereller Ansatz zum Aufbau des in polyketidischen Naturstoffen häufig

zu findenden *E*-konfigurierten 2-Methyl-but-2-en-1-ol Substrukturelements gedacht, da die direkte Olefinmetathese zur Synthese dreifach substituierter Doppelbindungen in vielen Fällen problematisch bezüglich der Ausbeute und/oder der erhaltenen Olefingeometrie ist.^[56]

2.5. Synthese des Säurebausteins **62**^[32]

Bemerkung: Alle Experimente dieses Kapitels wurden von Stephan M. Rummelt durchgeführt.

Zum Aufbau des Stereozentrums C7 in diesem Baustein sollte eine asymmetrische Alkinylierung des Aldehyds **63** dienen. Darum konnte auf (–)-Linalool (**47**) als Startmaterial zurückgegriffen werden. Auf die Silylierung^[49] des sekundären Alkohols (Schema 2.5) folgte eine selektive Ozonolyse des elektronenreicheren Olefins, die nach Aufarbeitung mit Dimethylsulfid Aldehyd **63** ergab.^[57] Die geplante Alkinylierung dieses Aldehyds mit Propin wurde nach einem Protokoll der Carreira-Gruppe^[58] durchgeführt und ergab nach Installation der Schutzgruppe am Alkohol das Alkin **64** mit hoher Diastereomerenreinheit. Auch wenn der Einsatz von Propin in dieser Reaktion nicht sehr gebräuchlich ist,^[59] konnte die Addition im Multigrammaßstab durchgeführt und **64** mit hoher Ausbeute isoliert werden. Durch selektive Ozonolyse des primären Olefins in Gegenwart des Alkins, gefolgt von einer Zink induzierten HWE-Olefinierung des gebildeten Aldehyds, konnte die α,β -ungesättigte Carbonsäure **62** direkt mit hoher *E*-Selektivität erhalten werden.^[60] Zusammenfassend konnte der Säurebaustein **62** in sechs linearen Stufen synthetisiert werden, wobei es möglich war, alle Reaktionen im Grammaßstab durchzuführen und 3.3 g des finalen Produkts zu synthetisieren.



Schema 2.5. Synthese des Säurebausteins **62**.

2.6. Synthese des Alkoholbausteins 61

Das interne Alkin des Alkoholbausteins **61** (Schema 2.6) sollte mittels der kürzlich entwickelten alkylierenden Eliminierung^[61] aufgebaut werden. Dazu wurde Lacton **67** als Ausgangsmaterial benötigt, das am schnellsten aus (+)-Citronellen (**65**) zugänglich ist. Selektive Ozonolyse des höher substituierten Olefins,^[62] gefolgt von einer Lindgren/Pinnick-Oxidation mit Wasserstoffperoxid als Scavenger^[63] lieferte die Carbonsäure **66**. Hingegen führte die direkte oxidative Aufarbeitung der Ozonolysereaktion nicht zur Bildung der gewünschten Carbonsäure sondern zur Zersetzung des Intermediats. Die folgende Iod-Lactonisierung der Säure **66** in Acetonitril musste optimiert werden, da die Stereoselektivität der bekannten Literaturbeispiele nicht reproduziert werden konnte (Tabelle 2.1).^[64, 62] Bei einer Reaktionstemperatur von $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde bevorzugt das kinetische kontrollierte *syn*-substituierte Reaktionsprodukt erhalten. Um das gewünschte thermodynamisch kontrollierte *anti*-substituierte Lacton zugänglich zu machen, wurde die Reaktionstemperatur angehoben. Die besten Ergebnisse wurden bei Raumtemperatur erzielt. Bei $+40\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte das Verhältnis des gewünschten zum ungewünschten Produkt noch gesteigert werden, allerdings war die erzielte Gesamtausbeute niedrig.

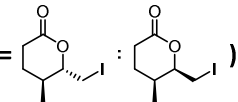
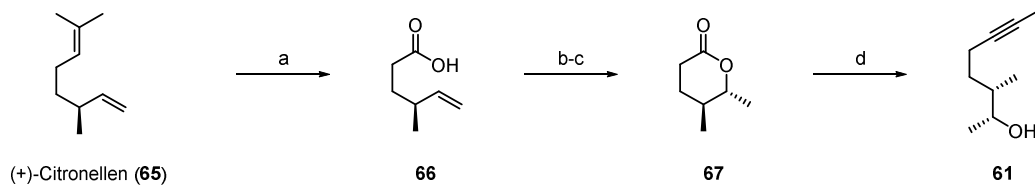
Reaktionsbedingungen	Ausbeute: (dr = )
$\text{CH}_3\text{CN}, -40^{\circ}\text{C}$	89% (dr = 13 : 87)
$\text{CH}_3\text{CN}, 0^{\circ}\text{C}$	64% (dr = 44 : 56)
$\text{CH}_3\text{CN}, \text{Raumtemperatur}$	80% (dr = 91 : 9)
$\text{CH}_3\text{CN}, +40^{\circ}\text{C}$	36% (dr = 94 : 6)

Tabelle 2.1. Optimierung der Iod-Lactonisierung.

Radikale Dehalogenierung^[62] lieferte schließlich Lacton **67** mit guter Ausbeute. Dichlorolefinierung des Lactons,^[65] und Behandlung des Dichlorolefins mit Methyllithium in Anwesenheit einer katalytischen Menge $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ bewirkte die reduktive Alkylierung mit direkter Bildung des methylverkappten Alkins **61**.^[61] Resümierend konnte das Alkoholfragment **61** in sechs linearen Stufen aus (+)-Citronellen (**65**) zugänglich gemacht werden. Alle Reaktionen wurden im Grammaßstab durchgeführt und 1.1 g des finalen Produkts hergestellt.



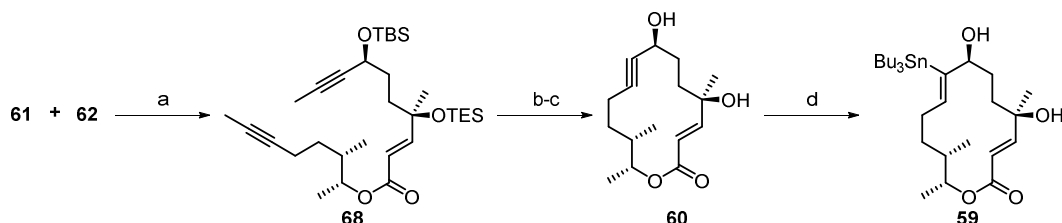
a) 1. O₃, CH₂Cl₂ dann (CH₃)₂S; 2. NaO₂Cl, H₂O₂, NaH₂PO₄, *t*BuOH/H₂O (2:1), 80%; b) I₂, CH₃CN, 73%; c) Bu₃SnH, PhH, 88%; d) 1. CCl₄, PPh₃, THF; 2. CH₃Li, [Cu(acac)₂] (10 mol%), Et₂O, 74%.

Schema 2.6. Synthese des Alkoholbausteins **61**.

2.7. Fertigstellung der Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B^[32-33]

Bemerkung: Alle Experimente dieses Kapitels wurden von Stephan M. Rummelt oder Heiko Sommer durchgeführt.

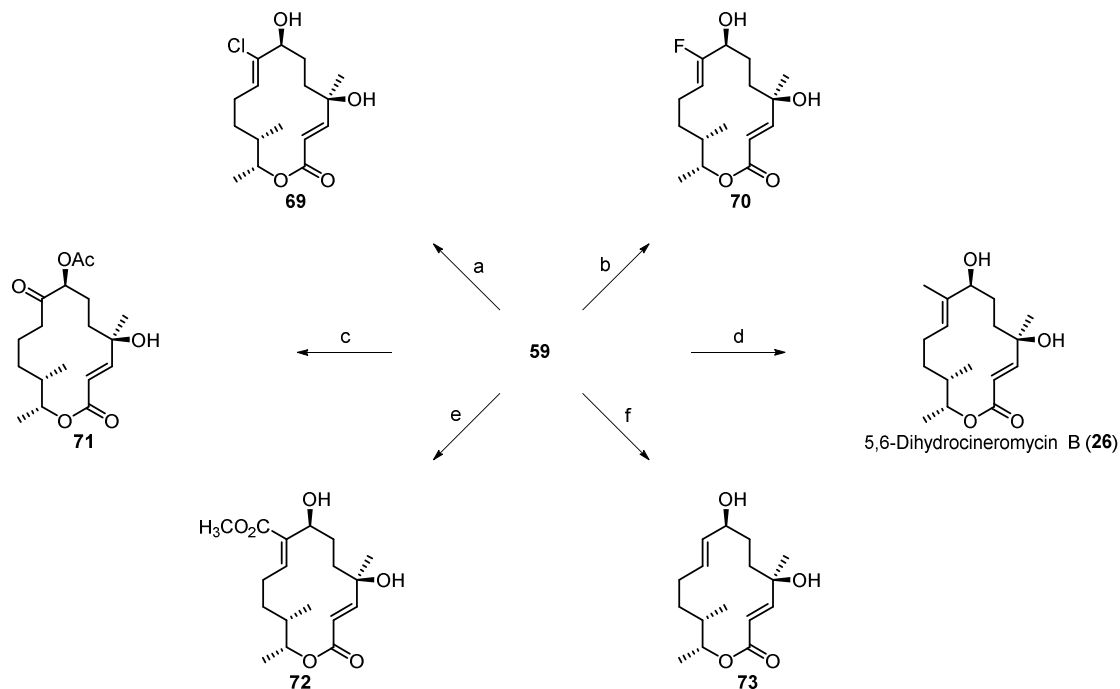
Der Säurebaustein **62** (beschrieben in Kapitel 2.5) und das Alkoholfragment **61** (beschrieben in Kapitel 2.6) konnten durch Veresterung miteinander verknüpft werden und lieferten Diin **68** (Schema 2.7). Die ringschließende Alkinmetathese war mit dem *at*-Komplex **7** (10 mol%) erfolgreich, während der üblicherweise aktivere neutrale Katalysator **6** das Substrat zersetzte.^[20] Die Reaktion lief bei Raumtemperatur ab und ermöglichte die Bildung des Makrozyklus mit ausgezeichneter Ausbeute. Dies ist durchaus bemerkenswert, wenn man die Probleme der ringschließenden Alkenmetathese an derselben Stelle betrachtet (Kapitel 2.2.3). Nach Abspaltung der Silylschutzgruppen mit HF/Pyridin wurde Diol **60** gebildet.^[33] Dieses konnte durch Behandlung mit Bu₃SnH in Anwesenheit von katalytischen Mengen [Cp**RuCl*]_n^[66] (5 mol%) in das Alkenylstannan **59** überführt werden. Die Reaktion verlief mit ausgezeichneter Regioselektivität und ausschließlich als *trans*-Addition ab ($\alpha/\beta > 20:1$, *E/Z* > 20:1). Beachtlich ist, dass das transannulare Olefin, das mit dem Alkin um die Koordination zum Ruthenium-Katalysator konkurriert, die Reaktion nicht beeinträchtigt.^[32]



a) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 84%; b) **7** (10 mol%), MS 5Å, PhCH₃, 92%; c) HF/Py, THF, py, 84%; d) Bu₃SnH, [Cp**RuCl*]_n (5 mol%), CH₂Cl₂, 83%.

Schema 2.7. Synthese von Alkenylstannan **59**.

Die Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) sollte mittels Stille-Kupplungsreaktion mit Methyljodid vervollständigt werden. Überraschenderweise konnten für diese Transformation nur wenige Beispiele in der Literatur gefunden werden,^[67] während Stille-Kupplungsreaktionen mit höheren Alkylsubstituenten größere Popularität genießen.^[68] Tatsächlich werden hauptsächlich indirekte Lösungen für dieses Problem verwendet. Beispielsweise kann das Alkenylstannan in das Alkenyliodid überführt und anschließend durch Behandlung mit Dimethylcuprat^[69] oder Kupplung mit einem anderen geeigneten Methylidonor^[70] in das dreifach substituierte Olefin überführt werden. Alternativ besteht die Möglichkeit das Alkenylstannan zu reaktiveren Organolithium- oder Organokupfer-Reagenzien zu transmetallieren, die mit Methyljodid abgefangen werden können.^[71] Im gegenwärtigen Fall ist dies jedoch aufgrund der wahrscheinlichen Unverträglichkeit mit dem α,β -ungesättigten Ester nicht möglich. Erfreulicherweise konnte ein früher in der Gruppe Fürstner entwickeltes Stille-Migata Protokoll^[72] für die Reaktion adaptiert werden. Durch schnelle Zugabe von CuTC^[73] und Methyljodid zu einer Lösung aus Alkenylstannan **59**, [Pd(PPh₃)₄] und [Ph₂PO₂][NBu₄]^[74] in DMF war es möglich 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) mit hoher Ausbeute zu synthetisieren.^[32] Sowohl die Zugabereihenfolge als auch die Stöchiometrie der Reagenzien war wichtig um vollen Umsatz zu erhalten und gleichzeitig konkurrierende Protodestannierung zu vermeiden. Die ermittelten NMR-Daten stimmen gut mit denen der Literatur überein (Tabelle 2.2).



a) CuCl₂, THF, 77%; b) AgOP(O)Ph₂, F-TEDA-PF₆, (CH₃)₂CO; 84%; c) Cu(OAc)₂, NEt₃, DMSO, 81%; d) [Pd(PPh₃)₄] (5 mol%), [Ph₂PO₂][NBu₄], CuTC, CH₃I, DMF, 92%; e) Pd(OAc)₂, (5 mol%), Ph₃As, BQ, CO (1 atm), CH₃OH, 69%; f) CuTC, [Ph₂PO₂][NBu₄], DMF, 78%.

Schema 2.8. Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) und Synthese nicht-natürlicher Analoga.

Die präsentierte Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) ist kürzer als die in der Literatur bekannten Wege;^[43, 49, 52] dabei konnten 286 mg des Naturstoffs synthetisiert werden. Gleichzeitig repräsentiert die Sequenz die erste Anwendung der dirigierten *trans*-Hydrostannierung in der Naturstoffsynthese. Durch die Kombination der beeindruckend milden und gegenüber funktionellen Gruppen toleranten Methoden Alkinmetathese, *trans*-Hydrostannierung und einer Stille-Kupplungsreaktion mit Methyljodid war es möglich, die Probleme der bisherigen Synthesen beim Aufbau der *E*-konfigurierten 2-Methyl-but-2-en-1-ol Einheit zu lösen.

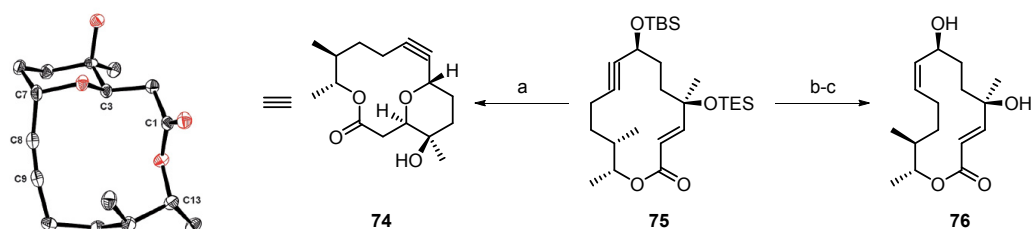
2.8. Synthese nicht-natürlicher Analoga von 5,6-Dihydrocineromycin B

Bemerkung: Die in diesem Kapitel präsentierten Experimente wurden teilweise von Stephan M. Rummelt und Heiko Sommer durchgeführt.

Wie in Kapitel 2.3 beschrieben, sollten verschiedene nicht-natürliche Analoga von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) synthetisiert werden. Durch Behandlung des Alkenylstannans **59** mit CuTC und $[\text{Ph}_2\text{PO}_2][\text{NBu}_4]$ in DMF und anschließender wässriger Aufarbeitung konnte das des-Methyl Derivat **73** hergestellt werden (Schema 2.8).^[32] Klassische Methoden benötigen für diese Transformation üblicherweise starke Brønstedt-Säuren oder harte Nukleophile und sind daher limitiert in ihrer Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen.^[75] Die Synthese des Alkenylchlorids **69** aus dem Alkenylstannan **59** war durch die stöchiometrische Zugabe von Kupferchlorid möglich.^[76] Durch eine oxidative Palladium-katalysierte Carbonylierung in Methanol konnte der Ester **72** synthetisiert werden.^[33, 77] Die Anwendung eines Silber-medierten Sn→F Austauschs mit F-TEDA-PF₆ lieferte das Alkenylfluorid **70**, während die Oxidation des Alkenylstannans mit Kupferacetat zum α -Acetoxy-Keton **71** führte.^[33]

Zur Bildung eines unerwarteten Produkts kam es bei der versuchten Spaltung der Silylether des Zykoalkins **75** (Schema 2.9) mit TBAF. Eine oxa-Michael Addition von O7 an das α,β -ungesättigte Lacton bildete diastereoselektiv den 12-gliedrigen Makrozyklus **74**, dessen Struktur mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden konnte.^[33] Interessanterweise kommt dieses Strukturmotiv in der Aspergillide Naturstofffamilie vor; die Gruppe um Prof. Shishido benutzte eine ähnliche transannulare oxa-Michael Addition um die Totalsynthese von Aspergillide A und B abzuschließen.^[78] Durch Desilylierung des Zykoalkins **75** und anschließende Lindlar-Hydrierung konnte das (*Z*)-des-Methyl Derivat **76** hergestellt werden.^[33] In Summe konnten durch Derivatisierung des Zykoalkins **75** oder Alkenylstannans **59** acht nicht-natürliche Analoga (**60**, **69**, **70**, **71**, **72**, **73**, **74** und **76**) von 5,6-

Dihydrocineromycin B (**26**) hergestellt werden, von denen keines durch direkte Derivatisierung des Naturstoffs zugänglich wäre.

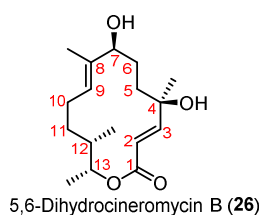


a) TBAF, THF, 97%; b) HF/Py, THF, Py, 84%; c) H₂, Pd/BaSO₄, THF, Py, 74%.

Schema 2.9. Unerwartete oxa-Michael Addition und Synthese von **76**.^[79]

2.9. Biologische Tests^[80]

Die Durchführung biologischer Tests mit 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) und den hergestellten Analoga (außer **70**, **71** und **72**) mit einer Reihe von zehn verschiedenen Bakterien (einschließlich *Staphylococcus aureus*) und einem Pilzstamm zeigte keine relevante Aktivität. Die festgestellte minimale Hemmkonzentration (MIC) des Naturstoffs **26** gegen *Staphylococcus aureus* (Newman) ist 16 µg/mL. Die MIC Werte der hergestellten Analoga liegen sowohl gegen *Staphylococcus aureus* (Newman) als auch bei allen anderen getesteten Bakterien- und Pilzstämmen durchgehend über 64 µg/mL. Die erhaltenen Daten legen nahe, dass die sensitive doppelt allylische Umgebung von C7-OR in Albocyclin (**34**) für dessen starke biologische Aktivität unabdingbar ist. Alternativ müssen Zweifel an der außergewöhnlichen antibiotischen Aktivität^[42] von Albocyclin (**34**) angemeldet werden. Um zusätzliche Informationen über die Eignung dieser 14-gliedrigen Makrozyklen als Leitstruktur für die Bekämpfung von MRSA zu gewinnen, ist jedoch die Synthese weiterer Analoga vonnöten.



Position	¹ H-NMR (Isolation) [ppm] ^[34]	¹ H-NMR (Literatur) [ppm] ^[49]	¹ H-NMR (ermittelt) [ppm]
2	5.98 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H)	5.95 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H)	5.95 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H)
3	6.82 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H)	6.84 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H)	6.84 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H)
5	1.95 (m, 2H)	1.75-1.89 (m, 1H) 1.61 – 1.57 (m, 1H)	1.76 – 1.89 (m, 1H) 1.55 – 1.63 (m, 1H)
6	1.57 (m, 1H) 1.81 (m, 1H)	1.67 – 1-73 (m, 2H)	1.67 – 1-73 (m, 2H)
7	3.97 (dd, <i>J</i> = 15.5, 1.5 Hz, 1H)	3.98 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H)	3.98 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H)
9	5.49 (m, 1H)	5.51 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.7 Hz, 1H)	5.50 (ddd, <i>J</i> = 10.4, 3.7, 1.7 Hz, 1H)
10	2.09 (m, 1H) 1.80 (m, 1H)	2.02 – 2.16 (m, 1H) 1.75 – 1.89 (m, 1H)	2.11 (ddt, <i>J</i> = 15.0, 10.0, 5.0 Hz, 1H) 1.67 – 1-73 (m, 2H)
11	1.25-1.30 (m, 2H)	1.37-1.45 (m, 1H) 1.25-1.32 (m, 1H)	1.38 – 1.47 (m, 1H) 1.25 – 1.34 (m, 1H)
12	1.39 (m, 1H)	1.75 – 1.89 (m, 1H)	1.76 – 1.89 (m, 1H)
13	4.55 (m, 1H)	4.51 – 4.60 (m, 1H)	4.56 (dq, <i>J</i> = 10.1, 6.2 Hz, 1H)
4-CH ₃	1.34 (s, 3H)	1.35 (s, 3H)	1.35 (s, 3H)
8-CH ₃	1.51 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 3H)	1.54 (s, 3H)	1.53 (t, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H)
12-CH ₃	0.92 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	0.94 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)	0.94 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)
13-CH ₃	1.30 (m, 3H)	1.30 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)	1.29 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)
	¹³ C-NMR (Isolation) [ppm] ^[34]	¹³ C-NMR (Literatur) [ppm] ^[49]	¹³ C-NMR (ermittelt) [ppm]
1	166.1	166.1	166.1
2	118.9	118.9	119.1
3	153.8	153.8	153.8
4	73.1	73.1	73.4
5	39.0	39.0	39.3
6	29.7	29.3	29.5
7	79.6	79.6	79.9
8	135.2	135.2	135.3
9	128.8	128.8	129.2
10	23.8	23.8	24.0
11	33.2	33.2	33.4
12	38.1	38.1	38.3
13	75.5	75.5	75.7
4-CH ₃	28.2	28.2	28.5
8-CH ₃	11.1	11.1	11.2
12-CH ₃	17.2	17.2	17.4
13-CH ₃	19.0	19.0	19.2

Tabelle 2.2. Vergleich der ermittelten NMR-Daten von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) mit den Literaturdaten.^[81]

3. Goldkatalysierte Synthese von 4-Oxo-2-pyronen

3.1. Einleitung

4-Oxo-2-pyrone sind weit verbreitete Strukturelemente in Naturstoffen mit vielfältiger biologischer Aktivität (Abbildung 3.1).

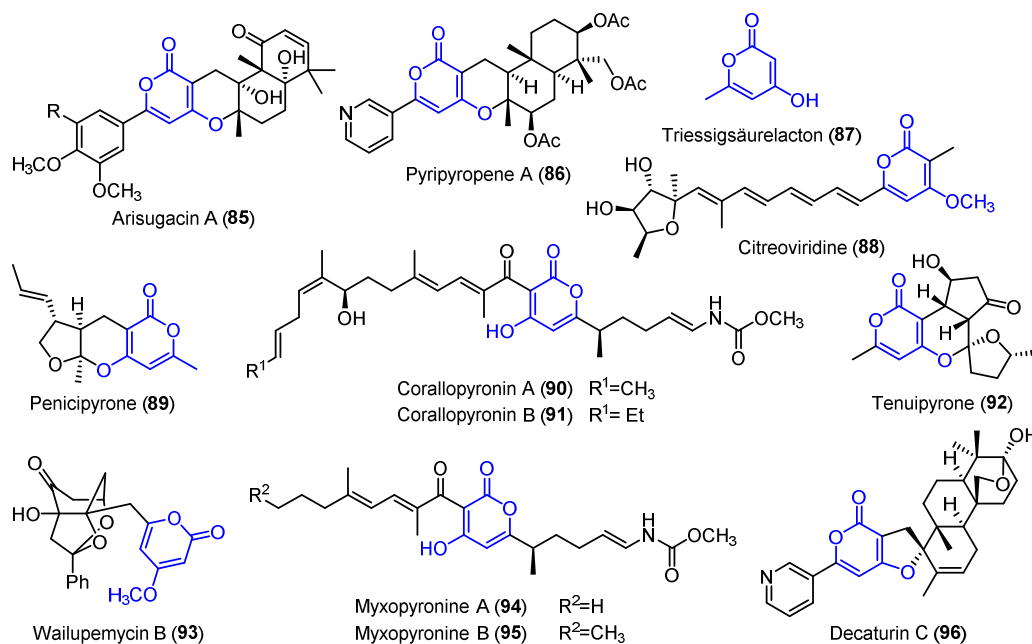
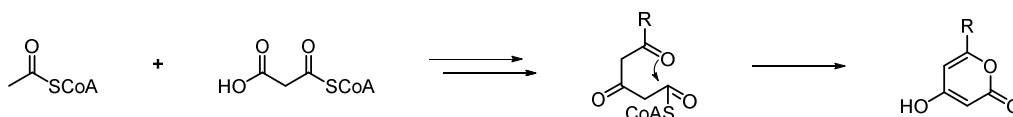


Abbildung 3.1. Ausgewählte Naturstoffe mit 4-Oxo-2-pyrone-Substruktur.

Biosynthetisch werden sie durch Kondensation von Acetyl- und Malonyl-CoA-Einheiten und anschließende Zyklisierung von 3,5-Diketothioestern aufgebaut (Schema 3.1).^[82] Dementsprechend überraschend ist es, dass in den meisten Naturstoffsynthesen zum Einbau des Pyrons auf Triessigsäurelacton **87** oder seine Derivate zurückgegriffen wird.^[83] Als Alternativen konnten sich nur wenige Methoden zum Aufbau von 4-Oxo-2-pyronen bewähren. Die gebräuchlichste davon ist die biomimetische Zyklisierung von 1,3,5-Tricarboxylverbindungen, welche allerdings aufgrund der verwendeten Reaktionsbedingungen keine große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen besitzt. Alternative Zugänge sind daher wünschenswert, um neue retrosynthetische Überlegungen möglich zu machen.

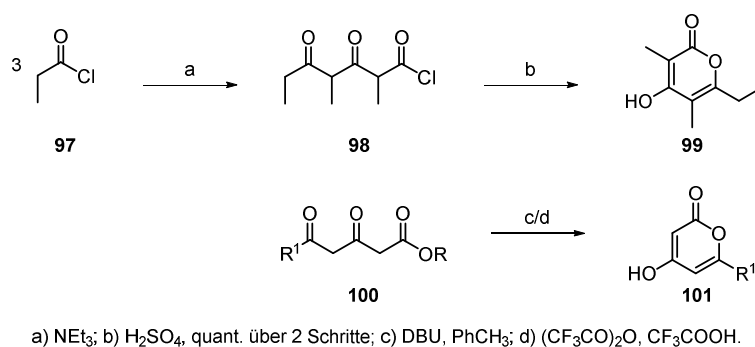


Schema 3.1. Biosynthese von 4-Hydroxy-2-pyronen.

3.2. Bekannte Methoden zu Darstellung von 2-Pyronen

3.2.1. Klassische Methoden zur Synthese von 2-Pyronen

Frühe Methoden zum Aufbau von Pyronen beruhen auf sehr harten Reaktionsbedingungen.^[84] Der erste Zugang zu diesem Strukturelement basierte auf der Kondensation von Säurechloriden, wodurch eine 1,3,5-Tricarbonylverbindung **98** aufgebaut werden konnte, welche mit Schwefelsäure zum Pyron zyklisiert wurde (Schema 3.2).^[84a] Später konnte gezeigt werden, dass die Zyklisierung dieser Tricarbonylverbindungen auch unter milderen basischen^[85] oder sauren^[86] Bedingungen möglich ist.

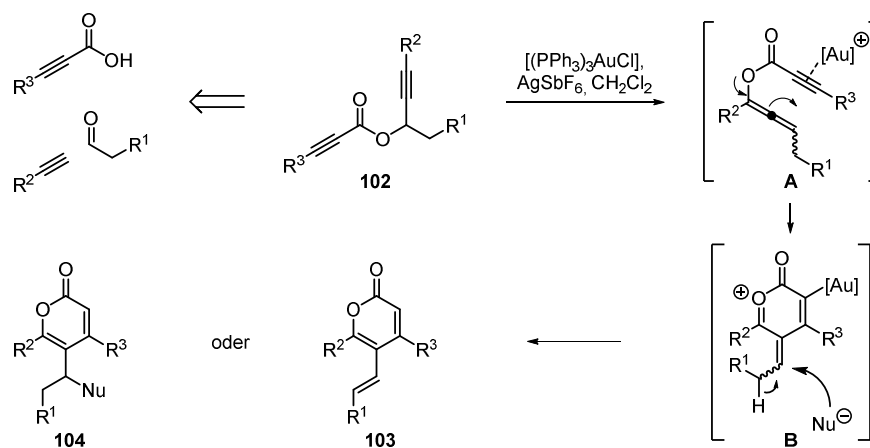


Schema 3.2. Frühe Strategie zur Pyronsynthese.

3.2.2. Übergangsmetallkatalysierte Methoden zur Synthese von 2-Pyronen

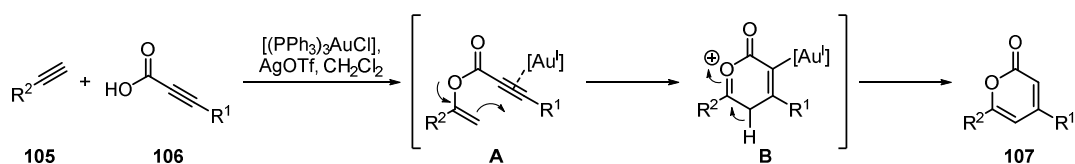
Durch den Einsatz übergangsmetallkatalysierter Methoden ist die Synthese von Pyronen unter milden Bedingungen machbar.

Eine Möglichkeit ist die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Propargylpropiolaten **102** (Schema 3.3), welche ein Allenpropiolat **A** erzeugt, das in einer 6-*endo*-dig Zyklisierung mit dem durch einen Goldkatalysator aktivierten Alkin ein Oxoniumion **B** ergibt. Dieses Intermediat kann sowohl durch Deprotonierung, als auch durch den Angriff verschiedener Nucleophile abgefangen werden, wodurch sich als mögliche Produkte Alkenyl-2-pyrone des Typs **103** oder 2-Pyrone **104** ergeben.^[87]



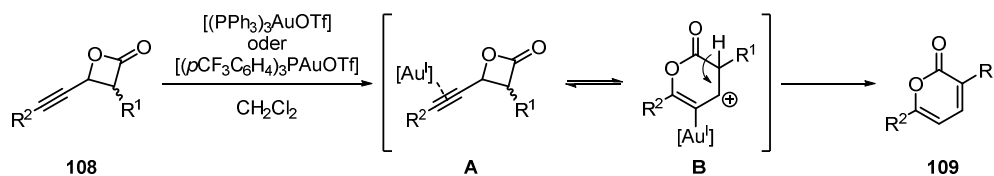
Schema 3.3. Synthese von 2-Pyronen aus Allenylpropiolaten.

Ähnlich verläuft eine goldkatalysierte Kaskadenreaktion (Schema 3.4), bei der im ersten Schritt ein Alkenylpropiolat **A** erzeugt wird, welches anschließend in einer 6-*endo-dig* Zyklisierung mit dem aktivierten Alkin zu einem Oxoniumion **B** reagiert. Nach Deprotonierung und Protodeaurierung kann ein 2-Pyron des Typs **107** erhalten werden.^[88]



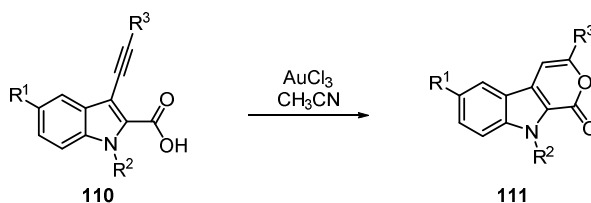
Schema 3.4. Synthese von 2-Pyronen aus Alkenylpropiolaten.

2-Pyrone können auch aus β -Alkynylpropiolactonen **108** (Schema 3.5) aufgebaut werden. Koordination des Goldkatalysators induziert eine Zyklusisomerisierung und es bildet sich ein kationisches Intermediat **B**, welches nach Deprotonierung und Protodeaurierung 2-Pyrone des Typs **109** ergibt.^[89]



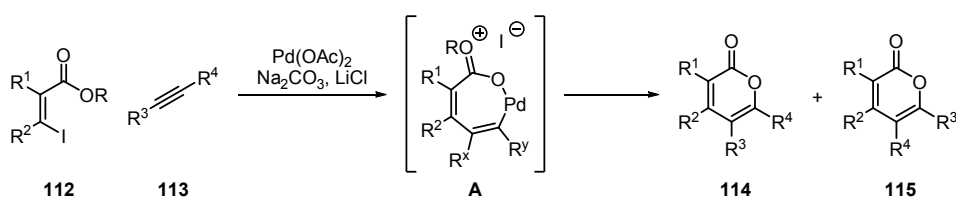
Schema 3.5. Synthese von 2-Pyronen aus β -Alkynylpropiolactonen.

Indol-annelierte 2-Pyrone **111** (Schema 3.6) können durch intramolekulare Au^{III}-katalysierte Zyklisierung von Carbonsäuren mit Alkinen synthetisiert werden.^[90]



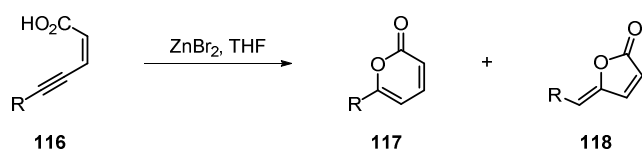
Schema 3.6. Synthese Indol-annelierter 2-Pyrone.

Eine Alternative zur Herstellung von 2-Pyronen ist die palladiumkatalysierte Annelierung von internen Alkinen **113** (Schema 3.7) an β -Iodpropenoate **112**.^[91] Nach dem vorgeschlagenen Mechanismus kommt es nach oxidativer Addition des Palladiums an das Alkenyliodid und Insertion des Alkins zur Bildung eines 7-gliedrigen Intermediats **A**, das durch reduktive Eliminierung das 2-Pyron bildet. Probleme wurden bei der Regioselektivität der Annelierung interner Alkine beobachtet.



Schema 3.7. Synthese von 2-Pyronen durch palladiumkatalysierte Annelierung von internen Alkinen.

Einen weiteren möglichen Zugang zu 2-Pyronen liefert die ZnBr₂-katalysierte Zyklusomerisierung von (*Z*)-2-En-4-in-säurederivativen **116** (Schema 3.8). In Abhängigkeit vom Substituenten R werden als Reaktionsprodukte allerdings häufig Mischungen aus 2-Pyron **117** und Furanon **118** erhalten.^[92]

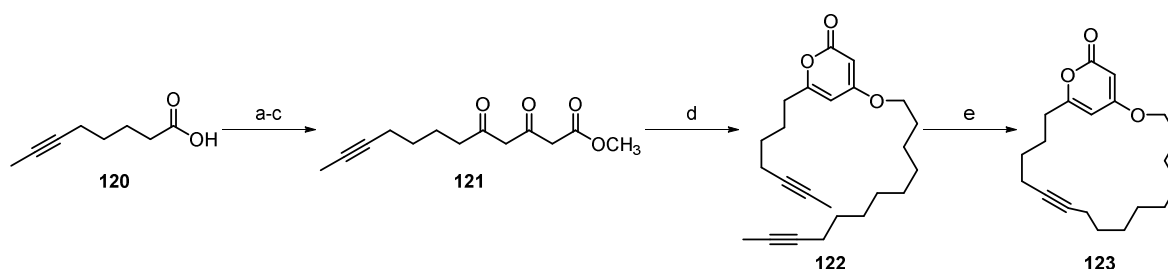
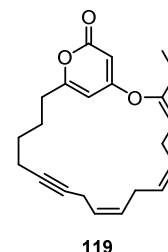


Schema 3.8. ZnBr₂-katalysierte Synthese von 2-Pyronen.

3.3. Gruppeninterne Arbeiten zur Pyronsynthese

3.3.1. Synthese eines Modellsubstrats für ein zyklisches Pyron aus *Phacelocarpus labillardieri*^[93]

Mit dieser Studie sollte gezeigt werden, dass die *meta*-Zyklophanstruktur von **119** mittels Alkinmetathese aufgebaut werden kann. Methylierung der Carbonsäure **120** (Schema 3.9), gefolgt von einer Claisen-Kondensation mit doppelt deprotoniertem *tert*-Butylacetoacetat und Umwandlung des *tert*-Butylesters in den Methylester ergab die Tricarbonylverbindung **121**. Diese wurde unter basischen Bedingungen in das 4-Hydroxy-2-pyron überführt und die 4-Hydroxygruppe anschließend alkyliert, wodurch Diin **122** aufgebaut werden konnte. Ringschließende Alkinmetathese mit Schrock's Wolframalkylid **2** ermöglichte die Synthese des Zykoalkins **123**. Da die Alkylierung der 4-Hydroxy Gruppe des Pyrons in Gegenwart des sensitiven 1,4-Dienmotivs nicht möglich war, konnte der Naturstoff nicht fertiggestellt werden.^[94]



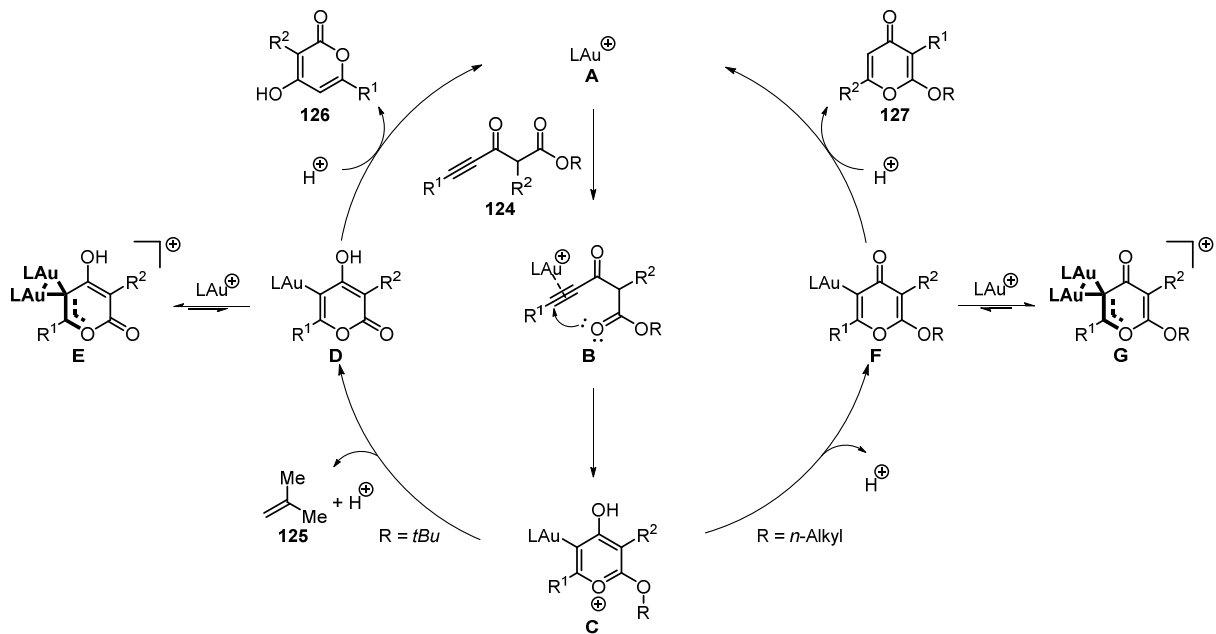
a) TMSCHN₂, Pentan, CH₃OH, 85%; b) *tert*-Butylacetoacetat, LDA, TMEDA, THF, dann *n*BuLi, 58%; c) 1. CF₃CO₂H, CH₂Cl₂; 2. TMSCHN₂, CH₃OH, 71%; d) 1. DBU, PhCH₃; 2. 12-Brom-2-dodecin, CH₃CN, 53%; e) **2** (16 mol%), PhCH₃, 84%.

Schema 3.9. Synthese eines Modellsubstrats für ein zyklisches Pyron aus *Phacelocarpus labillardieri*.

3.3.2. Entwicklung einer neuen Methode zur Synthese von 2- und 4-Pyronen

Durch die in Kapitel 3.2 vorgestellten Methoden lassen sich die in Naturstoffen häufig vorkommenden 4-Oxo-2-pyrone nur schwer herstellen. Wird ausgehend von der Biosynthese ein Carbonyl formal durch ein Alkin ersetzt, welches als Carbonyl-äquivalent angesehen werden kann, ergibt dies eine Struktur des Typs **124**. Diese bildet mit einem Goldkomplex **A** ein Intermediat **B**, in dem das Alkin intramolekular mit dem Carbonyl-Sauerstoff des terminalen Esters in einer 6-*endo-dig*-Zyklisierung reagiert, wodurch es zur Entstehung eines Zwischenprodukts **C** kommt (Schema 3.10). Die Fragmentierung des *tert*-Butylsubstituenten generiert Isobuten **125** sowie die Spezies **D**, die durch Protodeaurierung das Produkt **126** bildet und den Katalysator **A** regeneriert. Gleichzeitig

konnte gezeigt werden, dass bei Substitution des *tert*-Butylesters durch einen *n*-Alkylester dieser nicht fragmentiert, wodurch sich ausgehend von **C** ein Intermediat **F** bildet. Durch Protodeaurierung kommt es zur Bildung der verwandten 4-Pyrone **127** und zur Regeneration des Katalysators. Die besten Ergebnisse wurden mit den von Buchwald entwickelten (Dialkyl)biarylphosphin-Liganden erhalten, wenn der Goldkomplex mit AgNTf_2 ionisiert wurde. Durch ein Kontrollexperiment konnte gezeigt werden, dass AgNTf_2 selbst nur geringe katalytische Aktivität besitzt.^[95]



Scheme 3.10. Plausibler Mechanismus für die Gold-katalysierte Bildung von 4-Hydroxy-2-Pyronen und 4-Pyronen.

Interessanterweise besitzt das Lösungsmittel starken Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Wurde Essigsäure als Lösungsmittel oder Co-Solvenz verwendet, konnte binnen Minuten vollständiger Umsatz beobachtet und die Katalysatorbeladung bis auf 1 mol% reduziert werden.

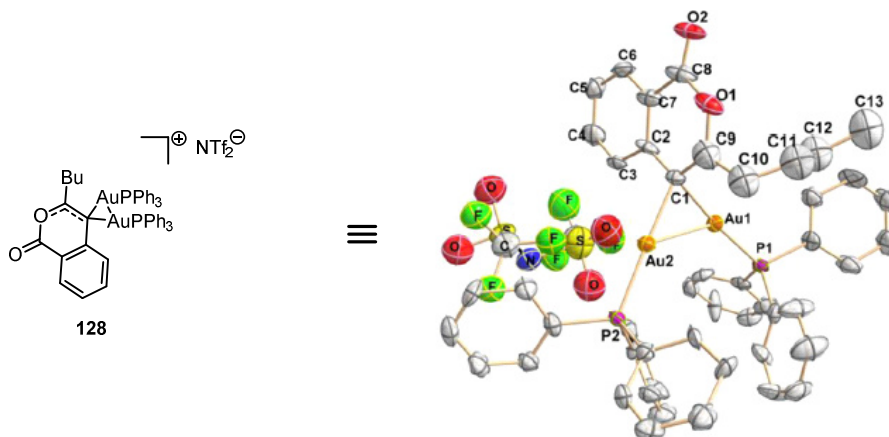
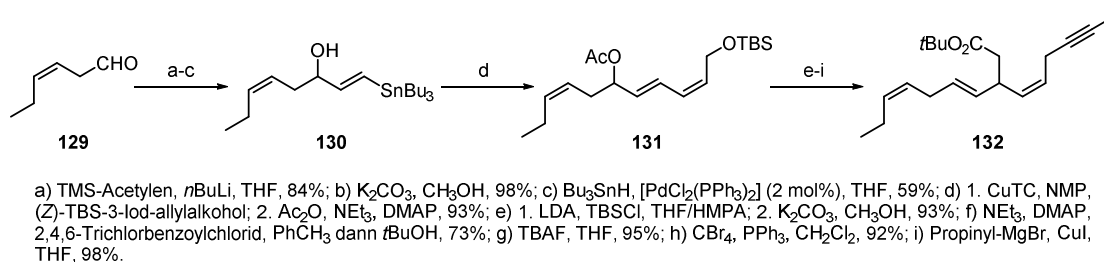


Abbildung 3.2. Molekülstruktur des Komplexes **128**.^[96]

Durch ein Kontrollexperiment ohne Goldkomplex wurde ausgeschlossen, dass die Reaktionsbeschleunigung aufgrund von Brønsted-Säurekatalyse auftritt. Erklärbar wird der Effekt dadurch, dass β -oxigenierte Alkenyl-Goldkomplexe dazu neigen, schnell mit einem weiteren Äquivalent der freien Goldverbindung zu reagieren und überraschend stabile *gem*-diaurierte Spezies vom Typ **E** und **G** zu bilden, welche nicht mehr am katalytischen Zyklus teilnehmen.^[97] Ein Beispiel für eine dieser Verbindungen ist der mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisierte *gem*-diaurierte Komplex **128** (Abbildung 3.2).^[98] Es wird angenommen, dass der Zusatz von Essigsäure die Protodeaurierung beschleunigt und die Bildung dieser Spezies minimiert.

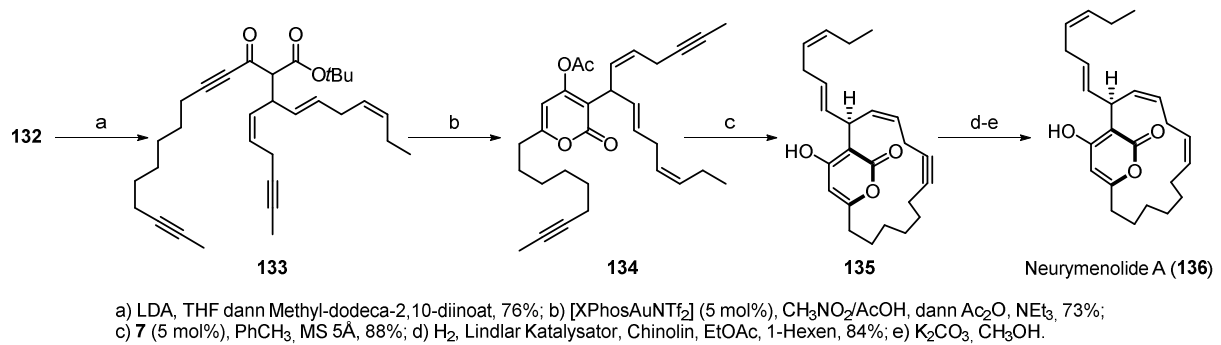
3.3.3. Totalsynthese von Neurymenolide A^[95]

Das erste Beispiel für die Anwendung der oben beschriebenen Methode zum Aufbau von 2-Pyronen war die Totalsynthese von Neurymenolide A (**136**, Schema 3.12). Aldehyd **129** (Schema 3.11) konnte mit deprotoniertem Trimethylsilylacetylen zum Propargylalkohol umgesetzt werden. Nach Desilylierung des Alkins und palladiumkatalysierter Hydrostannierung wurde das Alkenylstannan **130** erhalten. Kupfermedierte Stille-Kupplung^[73] und Acetylierung des Alkohols ergaben das Allylacetat **131**, welches das Startmaterial für eine Ireland-Claisen-Umlagerung^[99] darstellte. Die entstandene Carbonsäure wurde zum *tert*-Butylester verestert und der primäre TBS-geschützte Alkohol zum Allylbromid umgesetzt, welches kupferkatalysiert mit Propinylmagnesiumbromid zum Alkin **132** umgewandelt werden konnte.



Schema 3.11. Synthese von **132**.

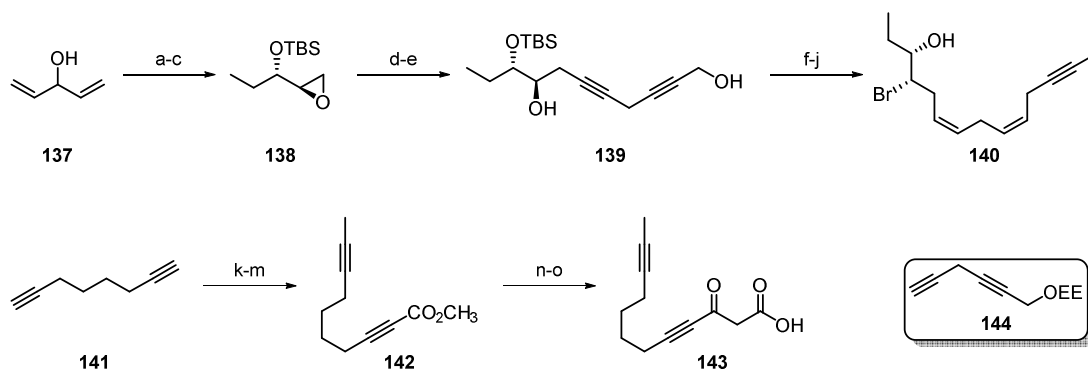
Mittels einer Claisen-Kondensation konnte der Zyklisierungsvorläufer **133** (Schema 3.12) synthetisiert werden, welcher zum 2-Pyron **134** umgewandelt wurde. Die ringschließende Alkinmetathese war mit dem *at*-Komplex **7** erfolgreich. Das Zyκλοalkin konnte anschließend durch eine Lindlar-Reduktion zum Olefin reduziert werden. Durch Verseifung des Acetats konnte die Synthese des äußerst instabilen Neurymenolide A (**136**) erfolgreich abgeschlossen werden.



Schema 3.12. Totalsynthese von Neuremenolide A (**136**).

3.3.4. Totalsynthese eines bromierten, marinen 4-Pyrone^[100]

Das erste Beispiel für die Anwendung der entwickelten Methode zum Aufbau eines 4-Pyrone war die Synthese des marinen, bromierten Naturstoffs **147** (Schema 3.14). Dazu wurde *bis*-Allylalkohol **137** (Schema 3.13) mittels einer Sharpless-Epoxidierung^[101] desymmetrisiert. Silylierung des Alkohols und Reduktion der Doppelbindung ergab Epoxid **138**. Durch die Epoxidöffnung mit dem deprotonierten Diin **144** wurde nach Abspaltung der Schutzgruppe das Diol **139** erhalten. Beide Alkine konnten zu *Z*-Olefinen hydriert, der terminale Alkohol in das Bromid überführt, und dieses kupferkatalysiert mit Propinylmagnesiumbromid gekuppelt werden. Durch eine Appel-Reaktion war es möglich, den sekundären Alkohol in das Alkylbromid zu überführen. Spaltung des Silylethers vollendete die Synthese des Alkoholfragments **140**.



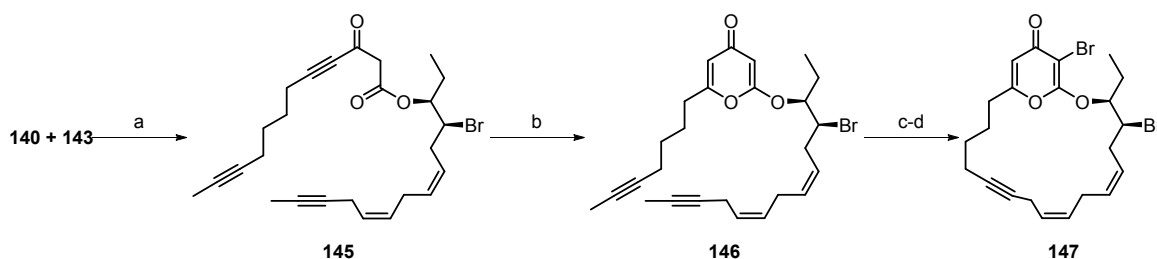
a) Ti(O*i*Pr)₄ (10 mol%), (+)-Diisopropyltartrat, Cumolhydroperoxid, CH₂Cl₂, MS 4Å, 82%; b) TBSCl, ImH, DMF, 90%; c) H₂, Pd/C, EtOAc, 95%; d) 1. **144**, *n*BuLi, THF; 2. BF₃·OEt₂ dann **138**, 72%; e) PPTS, CH₃OH, 98%; f) H₂, P₂-Ni, EtOH, 79%; g) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 91%; h) Propinyl-MgBr, CuI, THF, 81%; i) CBr₄, PPh₃, PhCH₃, 60%; j) HF/Py, THF, 83%; k) LiHMDS, THF dann TMSCl, 52%; l) *n*BuLi, THF, dann CH₃I, 91%; m) CH₃Li, THF dann ClCO₂CH₃, 86%; n) *t*BuOAc, LDA dann **142**, 87%; o) TFA, CH₂Cl₂, 99%.

Schema 3.13. Synthese des Alkoholbausteins **140** und des Säurebausteins **143**.

Das Säurefragment **143** wurde ausgehend von Diin **141** synthetisiert. Durch *mono*-Silylierung, Methylverkappung des zweiten Alkine und Si→Li Austausch sowie anschließender Aufarbeitung mit Chlorameisensäuremethylester konnte Ester **142** aufgebaut werden. Dieser wurde in einer Claisen-

Kondensation mit *tert*-Butylacetat und nachfolgender saurer Spaltung des Esters in die Säure **143** überführt.

Durch Veresterung des Alkoholbausteins **140** mit dem Säurefragment **143** (Schema 3.14) unter Steglich-Bedingungen konnte der Vorläufer für die goldkatalysierte intramolekulare 6-*endo-dig* Zyklisierung hergestellt werden. Der katalytische Einsatz von [SPhosAuNTf₂] war der Schlüssel zur Generierung des gewünschten 4-Pyrone **146**. Der Makrozyklus wurde anschließend mithilfe des neutralen Katalysators **6** geschlossen und die Totalsynthese durch Bromierung des Pyrone vervollständigt.



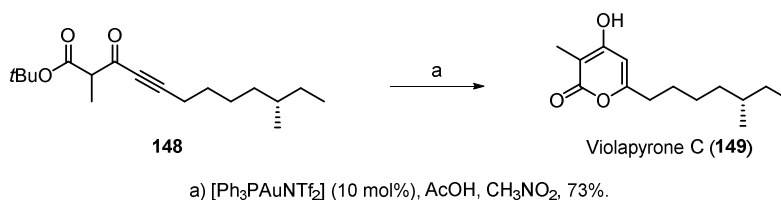
a) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 70%; b) [SPhosAuNTf₂] (3 mol%), CH₃CN/AcOH, 97%; c) **6** (5 mol%), MS 5Å, PhCH₃, 82%; d) NBS, THF, 40%.

Schema 3.14. Totalsynthese des unbenannten bromierten 4-Pyrone **147**.

3.4. Weitere Anwendungen der vorgestellten Pyrone synthese

3.4.1. Totalsynthese von Violapyrone C^[102]

In einer Totalsynthese zur Bestimmung der Absolutkonfiguration von Violapyrone C (**149**, Schema 3.15) konnte das disubstituierte 4-Hydroxy-2-pyrone motif mittels Gold(I)-katalysierter 6-*endo-dig*-Zyklisierung des *tert*-Butylesters aufgebaut werden.

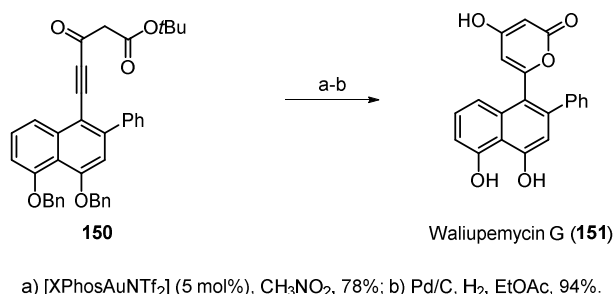


a) [Ph₃PAuNTf₂] (10 mol%), AcOH, CH₃NO₂, 73%.

Schema 3.15. Totalsynthese von Violapyrone C (**149**).

3.4.2. Totalsynthese von Waliupemycin G^[103]

Mithilfe des katalytischen Einsatzes von [XPhosAuNTf₂] konnte der β -Ketoester **150** (Schema 3.16) zum 4-Hydroxy-2-pyron umgewandelt werden. Spaltung der Benzylether schloss die erste Totalsynthese des marinen Naturstoffs Waliupemycin G (**151**) ab.



Schema 3.16. Totalsynthese von Waliupemycin G (**151**).

3.5. Aufgabenstellung

Wie oben beschrieben ist für die goldkatalysierte 6-*endo*-dig Zyklisierung zu Synthese von 4-Pyronen die Fragmentierung des *tert*-Butylester zu Isobuten unabdingbar. Unter gewissen Voraussetzungen ist es allerdings möglich, dass der β -Keto-*tert*-Butylester nicht mittels einer Claisen-Kondensation ausgehend von *tert*-Butylacetat und einem Propargylester aufgebaut werden kann, sondern die *tert*-Butylgruppe durch Veresterung der freien Carbonsäure eingeführt werden soll. Aufgrund der großen sterischen Hinderung und der geringen Nukleophilie von *tert*-Butanol gestaltet sich dies jedoch, besonders bei sterisch anspruchsvollen Carbonsäuren, oft schwierig. Daher sollte eine Alternative zum *tert*-Butylester für den Aufbau von 4-Oxo-2-pyronen etabliert und in den Totalsynthesen von Radicinol (**152**), 3-*epi*-Radicinol (**153**) und 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**) erprobt werden (Abbildung 3.3).

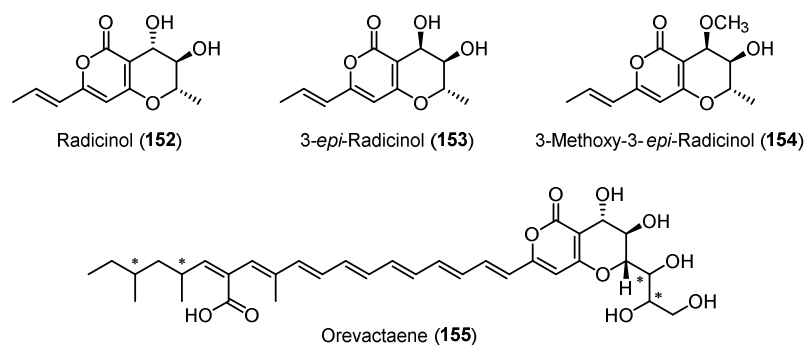
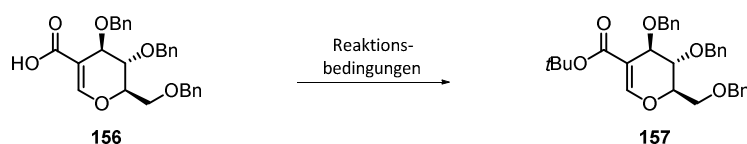


Abbildung 3.3. Zielstrukturen für die Anwendung der Au^I-katalysierten Pyronsynthese.

Diese drei Naturstoffe eignen sich aufgrund ihrer Struktur als optimale Modellverbindungen für die Synthese des komplexeren Orevactaene (**155**). Durch die geschickte Verwendung der Pyronsynthese sollte die erste Totalsynthese von Orevactaene (**155**) gelingen und dabei die Absolutkonfiguration dieses komplexen Naturstoffs ermittelt werden.

3.6. Weiterentwicklung der Au^I-katalysierten Pyronsynthese

Die Bildung des *tert*-Butylesters **157** aus der Carbonsäure **156** (Tabelle 3.1) stellte ein Problem dar. Sowohl bei dem Versuch der Veresterung über das intermediäre Säurechlorid, als auch unter Steglich-Bedingungen konnten nur Zersetzungsprodukte beobachtet werden. Bei Aktivierung des Esters als gemischtes Anhydrid war die Nucleophilie von *tert*-Butanol nicht ausreichend, um dieses anzugreifen.



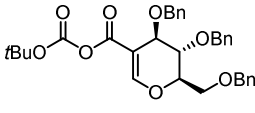
Reaktionsbedingungen	Ergebnis
(COCl) ₂ , DMF, CH ₂ Cl ₂ dann <i>t</i> BuOH	Zersetzung
<i>t</i> BuOH, DCC, DMAP, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂	Zersetzung
<i>t</i> BuOH, Boc ₂ O, NEt ₃ , THF	 158 32%

Tabelle 3.1. Versuche der Veresterung mit *tert*-Butanol.

In diesem Kontext wurde nach alternativen Substituenten gesucht, welche durch eine ähnliche Fragmentierung die Synthese von 2-Pyronen zulassen. Aufmerksamkeit erregte der β -kationenstabilisierende Effekt, den Silylgruppen auf Alkylsubstituenten ausüben. Begründet wird dieser durch die stärkere Hyperkonjugation des Molekülorbitals der Kohlenstoff-Silizium-Bindung und dem unbesetzten p-Orbital eines benachbarten Carbokations. Carbeniumion **A** ist dadurch gegenüber Carbeniumion **B** um 38 kcal/mol stabilisiert (Abbildung 3.4).^[104]

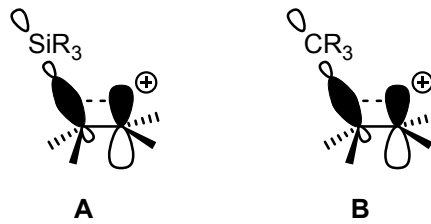
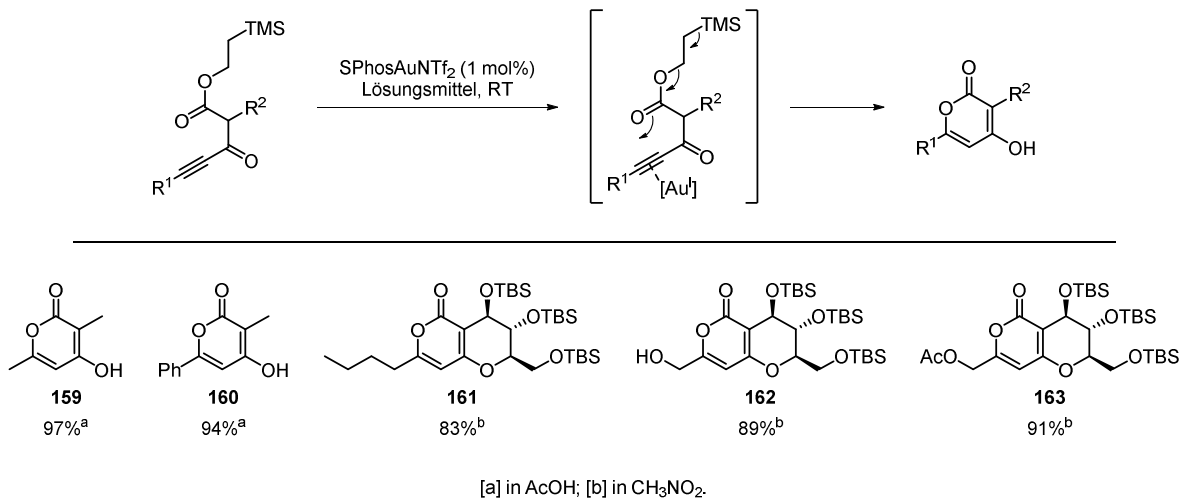


Abbildung 3.4. β -Kationenstabilisierender Effekt von Silizium.

Diese Eigenschaft führt dazu, dass Trimethylsilylethyl-3-oxo-alkinoate in ähnlicher Weise wie *tert*-Butylester fragmentieren und somit einen alternativen Zugang zu 4-Hydroxy-2-pyronen eröffnen (Schema 3.17). Als Modellverbindungen konnten die Pyrone **159** und **160** in hervorragenden Ausbeuten isoliert werden. Wegen der säuresensitiven Schutzgruppen wurde die Zyklisierung der an Glukose annelierten Pyrone **161**, **162** und **163** in Nitromethan anstelle von Essigsäure als Lösungsmittel durchgeführt. Es war dabei keinerlei Einschränkung der Reaktivität zu beobachten.



Schema 3.17. 4-Oxo-2-pyrone aus Trimethylsilylethyl-3-oxoalkinoaten.

3.7. Totalsynthese von Radicinol, 3-*epi*-Radicinol und der vermeintlichen Struktur von 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol

3.7.1. Isolation, Struktur, Biosynthese und biologische Aktivität

Radicinol (**152**, Abbildung 3.5)^[105] konnte 1977 aus dem Filtrat eines Malz-Dextrose-Mediums, in dem 6 Tage der Pilzstamms *Cochliobolus lunata* IFO 6288 kultiviert wurde, isoliert werden. Im Jahr 1999 wurden der Naturstofffamilie weitere Mitglieder hinzugefügt. 3-*epi*-Radicinol (**153**), 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**) sowie 9,10-Epoxy-3-methoxy-3-*epi*-Radicinol (**164**) wurden aus dem Filtrat des

Malzextrakts isoliert, in dem der Fungus *Alternaria chrysanthemi* (Deuteromycetes) 100 Tage kultiviert wurde.^[106] Schon im Jahr 1997 wurden 4-*epi*-Radicinol (**165**) und 9,10-Epoxy-4-*epi*-Radicinol im Nährmedium des Fungus *Bipolaris coicis* (Nishikado) gefunden.^[107] 9,10-Dihydro-4-*epi*-Radicinol (**166**) konnte 2010 aus dem Pilz *Xylomyces chlamydosporus* H58-1 isoliert werden.^[108] Weitere Mitglieder der Naturstofffamilie sind Deoxyradicin (**168**),^[109] Radicin (**169**),^[110] 4-*epi*-Radicin (**170**),^[107] *epi*-Deoxyradicinol (**171**),^[111] Deoxyradicinol (**172**),^[112] Radianthin (**173**)^[112] und Bisradicin (**174**)^[113]. Dieses wurde allerdings nur gebildet, wenn einer Kultur von *Alternaria chrysanthemi* Linalool, Geraniol, Benzaldehyd oder Acetophenon zugesetzt wurden.

Gemeinsam ist dieser Naturstofffamilie ein substituiertes 2-Pyron mit einem annelierten Dihydropyran oder Furan. Diese sind an C3 oder C4 unterschiedlich oxidiert. Eine weitere Gemeinsamkeit ist der (*E*)-Propenylsubstituent an C9, welcher im Falle von **167** reduziert wurde. Während der Oxidationszustand und die Stereochemie an C3 und C4 variieren, ist C5 stets (*S*)-konfiguriert.

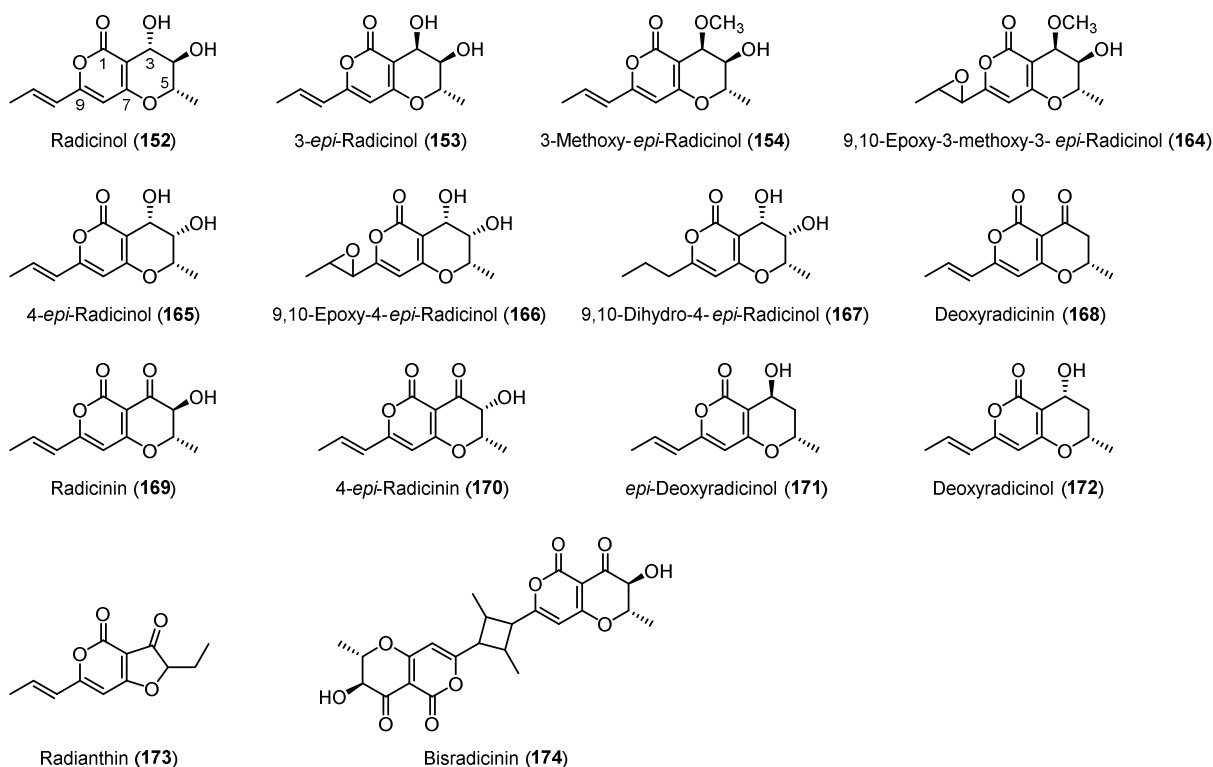


Abbildung 3.5. Radicinol-Naturstofffamilie.

Die Strukturaufklärung des ersten isolierten Vertreters dieser Naturstoffklasse, Radicin (**169**), bereitete einige Probleme. Ursprünglich wurde der hochsubstituierte Aromat **175** (Abbildung 3.6) als Struktur vorgeschlagen.^[110] Durch Experimente zum chemischen Abbau und Derivatisierung des Naturstoffs sowie massen- und infrarotspektroskopischen Untersuchungen war jedoch schnell klar, dass kein Benzolring im Molekül enthalten sein kann. Infolgedessen wurde das zyklische Acetal **176**

als Struktur für Radicinin postuliert.^[114] Nachdem 1954 Stemphyllone aus dem Karottenschädling *Stemphylium radicinum* isoliert wurde^[115] und dieses idente chemische und physikalische Eigenschaften wie Radicinin zeigte, konnte durch erste NMR-Experimente 4-Pyron **177** als neuer Strukturvorschlag vorgebracht werden.^[116] Etwa zur selben Zeit wurde auch 2-Pyron **178** als Struktur vorgeschlagen.^[117] Schließlich konnte durch Kombination aller vorher gewonnenen Erkenntnisse **169** (Abbildung 3.5) als korrekte Struktur für Radicinin ausgemacht werden.^[118] Die Absolutkonformation wurde 1977 durch CD-Spektroskopie ermittelt.^[105]

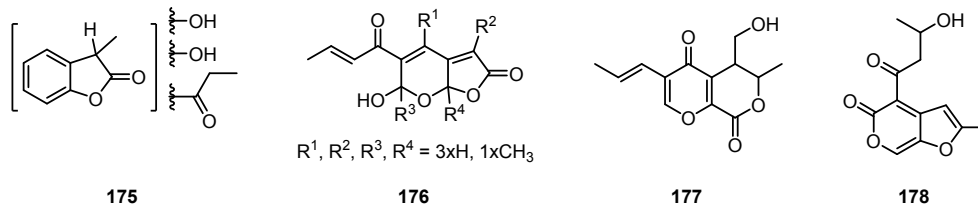
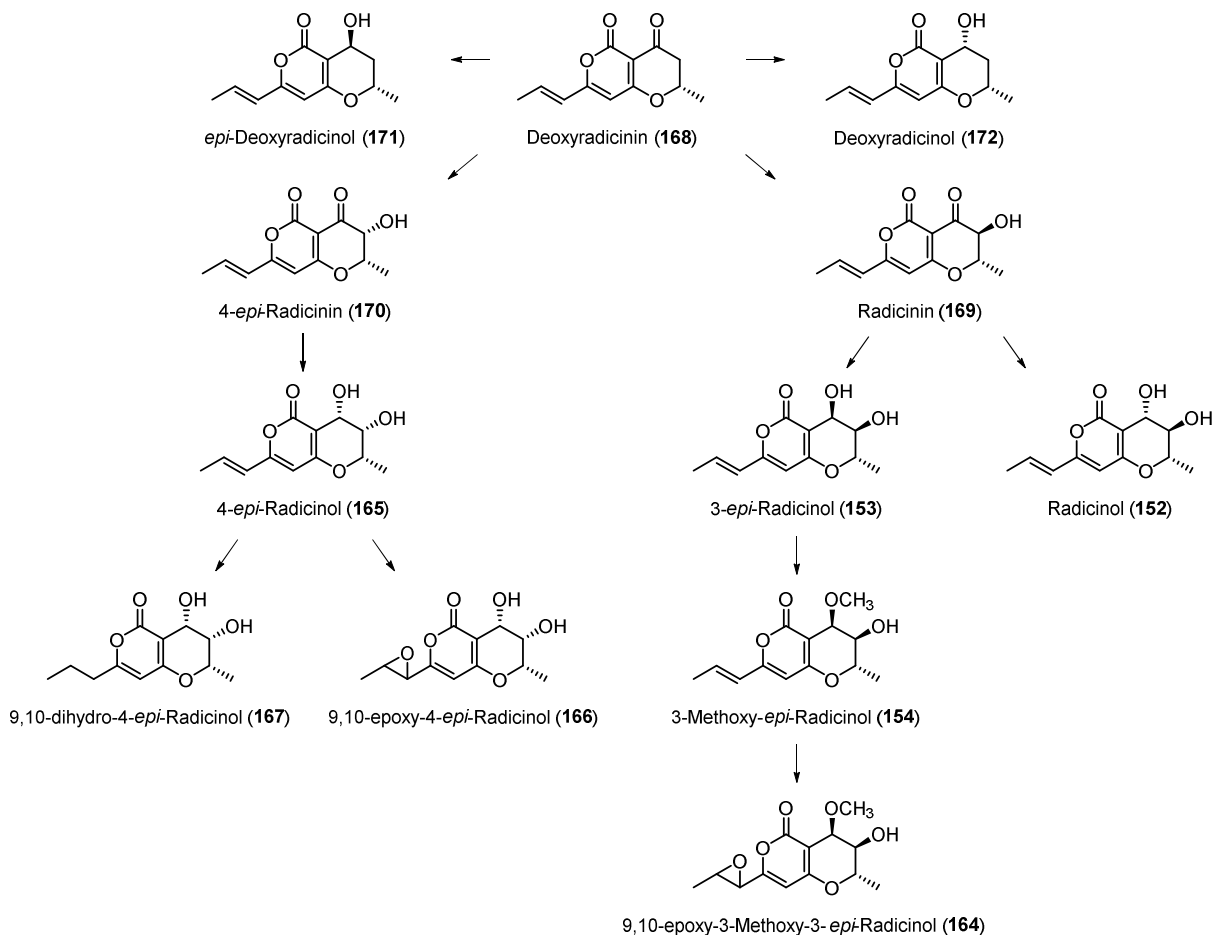


Abbildung 3.6. Ursprüngliche Strukturvorschläge für Radicinin.

Biosynthetisch kann Deoxyradicinin (**168**) als Stammverbindung der Naturstoffklasse gesehen werden (Schema 3.18), welches durch eine ungewöhnliche Kondensation zweier Polyketidfragmente aufgebaut wird.^[119a-d, 111, 119e] Ausgehend davon kann durch Reduktion an C3 die Bildung beider epimerer Deoxyradicinole (**171** und **172**) postuliert werden. Oxidation an C4 würde die beiden Radicinine **169** und **170** ergeben. Durch anschließende Reduktion des Carbonyls C3 könnten die drei bekannten Radicinole entstehen (**152**, **153** und **165**). Weitere Funktionalisierung des Olefins C10-C11 ergäbe **166** und **167**, Methylierung des Alkohols C3-OH die Verbindung **154**, sowie Methylierung des Alkohols und Epoxidierung des Olefins den Naturstoff **164**.

Alle Verbindungen dieser Klasse stammen aus phytopatogenen Pilzstämmen und besitzen selbst phytotoxische Wirkung. *Alternaria helianthi*, in dessen Kultivationsmedium beispielsweise Radicinin (**169**), Deoxyradicinin (**168**) und Radianthin (**173**) gefunden wurden, ist einer der weitverbreitetsten Schädlinge für die Sonnenblumengattung *Helianthus annuus* L.^[112] Die Gewinnung weiterer Informationen über die von den Pathogenen produzierten Sekundärmetabolite ist wünschenswert.

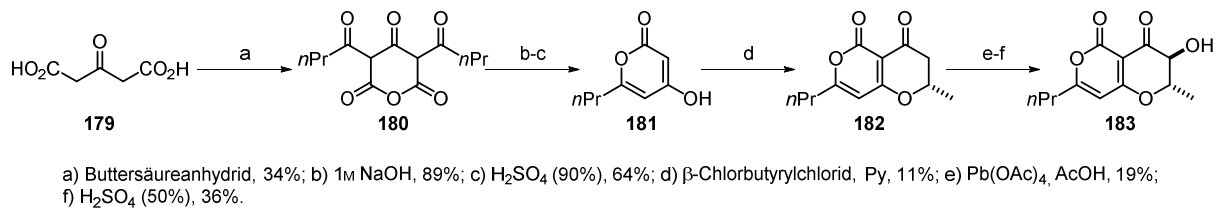


Schema 3.18. Vorgeschlagene Biosynthese.

3.7.2. Bekannte synthetische Arbeiten

3.7.2.1. Synthese von Dihydroradicinin^[120]

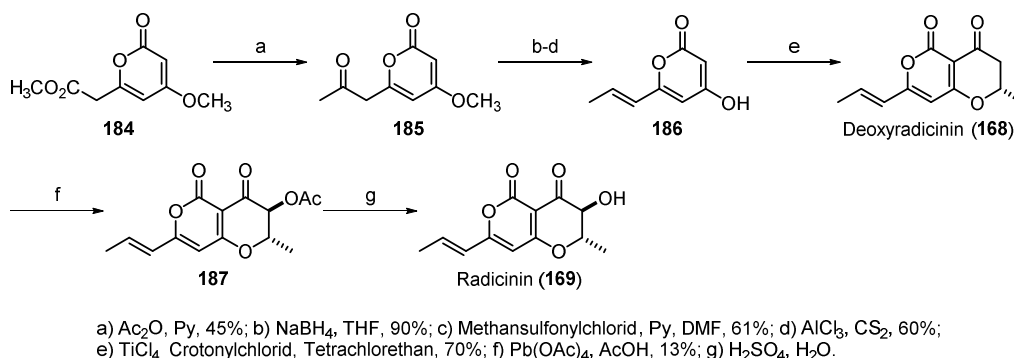
Durch die Kondensation von Acetondicarbonsäure **179** und Buttersäureanhydrid konnte **180** hergestellt werden.^[121] In kochender wässriger Base wurde dieses in das Pyron überführt und unter sauren Bedingungen, nach Abspaltung von Buttersäure, wurde Verbindung **181** erhalten. Nachdem das Pyron **181** durch eine Aldolreaktion in den Bizyklus **182** umgewandelt wurde, konnte mittels $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ die α -Position des Keton oxidiert und das Acetat anschließend unter sauren Bedingungen gespalten werden. Dadurch wurde die Synthese von nicht-natürlichem *rac*-9,10-Dihydroradicinol **183** fertiggestellt.



Schema 3.19. Synthese von Dihydradicinin (**183**).

3.7.2.2. Formale Synthese von Radicinin^[122, 120b]

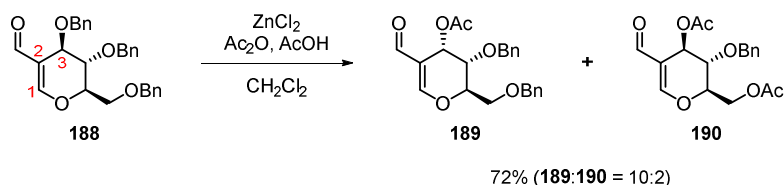
Ausgehend von Ester **184** wurde durch α-Deprotonierung, Angriff an Acetanhydrid und Decarboxylierung das Keton **185** hergestellt.^[123] Reduktion zum Alkohol, Eliminierung desselben und Demethylierung des Pyrons ergaben das 4-Hydroxy-2-pyron **186**. Durch eine TiCl₄-vermittelte Aldolreaktion mit Crotonsäurechlorid und einer anschließenden oxa-Michael-Reaktion wurde *rac*-Deoxyradicinin (**168**) gebildet. Oxidation des unter sauren Bedingungen gebildeten Enoltautomers mit Pb(OAc)₄ führte zu **187**, das nach einer Literaturvorschrift in *rac*-Radicinin (**169**) überführt werden konnte.^[114]



Schema 3.20. Synthese von Radicinin (**169**).

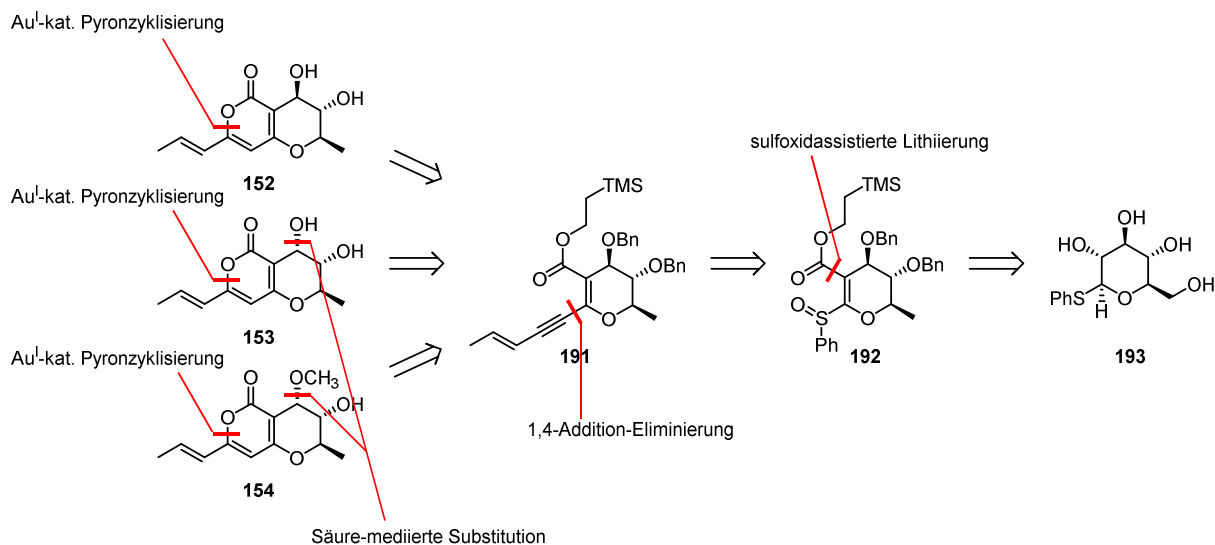
3.7.3. Retrosynthese

Durch eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2009 erschien es möglich, Radicinol (**152**), 3-*epi*-Radicinol (**153**) und 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**) aus einer gemeinsamen Vorstufe zu synthetisieren. Die Autoren berichteten über eine unter sauren Bedingungen ablaufende Substitution an C3 von 2-C-Formylglycalen wie Verbindung **188** (Schema 3.21).^[124] Durch das ähnliche Oxidationsmuster der Radicinole wurde analoge Reaktivität an C3 erwartet.



Schema 3.21. Substitution an 2-C-Formylglycalen.

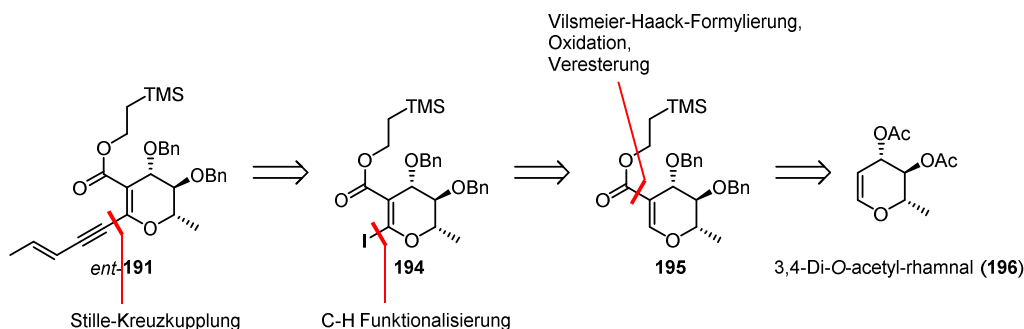
Als Schlüsselschritt sollte in der Synthese die oben beschriebene Modifikation der goldkatalysierten Pyronsynthese angewendet werden. Dies führte retrosynthetisch zum substituierten Glycal **191** (Schema 3.22) als Ausgangsmaterial für die Pyronzyklisierung. Der acetylenische Substituent sollte mittels vinyloger Addition an den α,β -ungesättigten Ester eingeführt werden und die Doppelbindung anschließend durch die Eliminierung eines Sulfoxids wieder aufgebaut werden. Dies ergab die Verbindung **192**, in dem der Ester durch eine sulfoxidassistierte α -Lithiierung der Doppelbindung und anschließende Aufarbeitung des Intermediats mit TeocCl aufgebaut werden sollte. Als optimale Ausgangsverbindung für diese Sequenz wurde D-Phenylthioglukopyranosid (**193**) ermittelt. Dies erlaubt die Synthese der nicht-natürlichen *ent*-Radicinole.



Schema 3.22. Retrosynthetische Analyse von Radicinol (**152**), 3-*epi*-Radicinol (**153**) und 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**).

Die natürlichen Enantiomere der Naturstoffe wären mithilfe dieser Strategie aus der enantiomeren L-Glukose sowie wahrscheinlich aus der natürlich vorkommenden L-Rhamnose zugänglich. Um einen weiteren Vorteil der entwickelten Modifikation der goldkatalysierten Pyronsynthese, die einfachere Veresterung von 2-TMS-ethanol im Vergleich mit *tert*-Butanol aufzuzeigen wurde dazu allerdings eine alternative Route entwickelt. Der acetylenische Substituent des Glycals **191** sollte dazu durch eine Stille-Kreuzkupplung eingeführt werden (Schema 3.23). Durch Deprotonierung und anschließender Reaktion des Intermediats mit Iod sollte das dazu benötigte Alkenyliodid aufgebaut

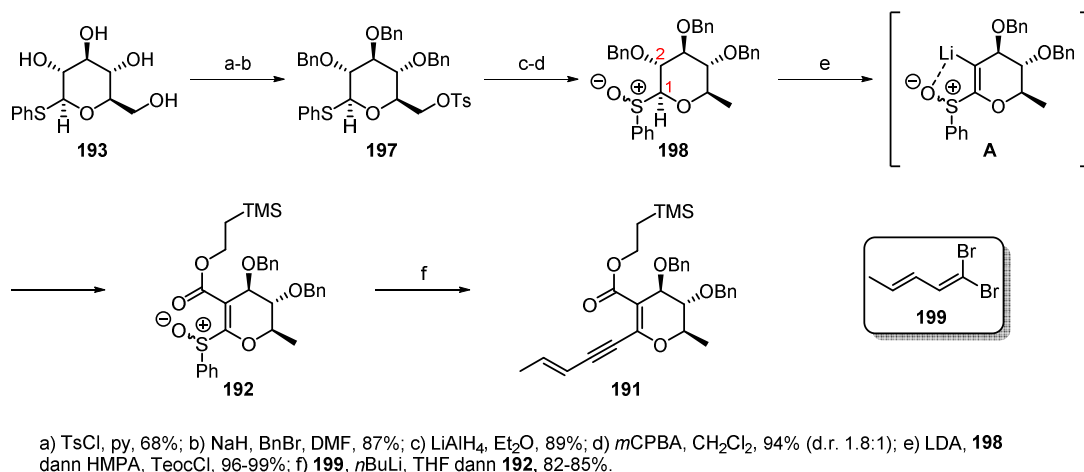
werden. Eine Vilsmeier-Haack-Formylierung mit anschließender Oxidation und Veresterung sollte den Ester liefern. Dies führte zu geschütztem L-Rhamnal (**196**) als Startmaterial.



Schema 3.23. Alternative Retrosynthese des Zyklisierungsvorläufers **191**.

3.7.4. Synthese des Zyklisierungsvorläufers **191** aus Phenylthio- β -D-glukopyranosid

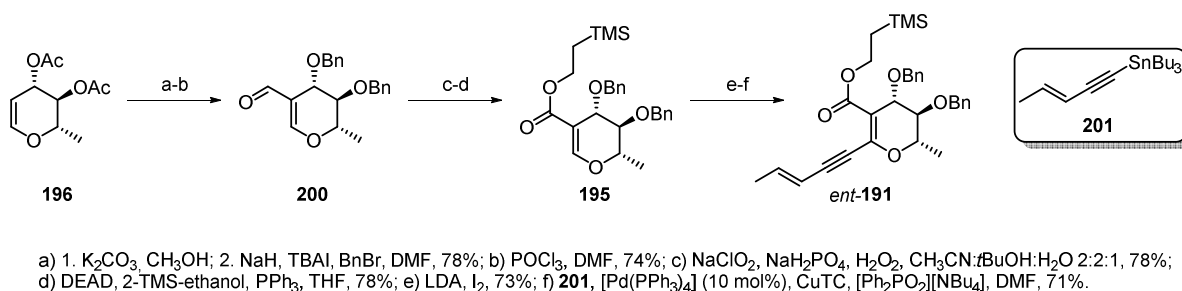
Im ersten Schritt konnten der primäre Alkohol in **193** selektiv tosyliert^[125] und anschließend die sekundären Alkohole als Benzylether geschützt werden. Das erhaltene Tosylat **197** konnte durch Lithiumaluminiumhydrid reaktiv entfernt^[126] und das Thioglykosid mit *m*CPBA zum Sulfoxid **198** oxidiert werden. Durch Deprotonierung mit LDA an C1 kam es zur Eliminierung von BnOLi. Mit einem zweiten Äquivalent LDA konnte – sulfoxidassistent – an C2 deprotoniert werden, wodurch sich eine intermediäre Spezies **A** bildete.^[127] Diese wurde mit Trimethylsilylethylchloroformiat zur Reaktion gebracht und der resultierende Ester **192** in ausgezeichneter Ausbeute isoliert. Um den für die ursprüngliche Variante der goldkatalysierten Pyronzyklisierung benötigten *tert*-Butylester über diese Route aufzubauen wäre in diesem Schritt der Einsatz von Chlorameisensäure-*tert*-butylester notwendig. Aufgrund der geringen Stabilität dieser Verbindung ist dies allerdings nicht möglich. Dadurch eröffnet die entwickelte Modifikation der goldkatalysierten Pyronsynthese eine alternative Möglichkeit zum Aufbau der dazu benötigten Substrate. Durch Fritsch-Buttenberg-Wiechell-Umlagerung ließ sich aus dem Dibromolefin **199** *in situ* das lithiierte Alkin herstellen, welches sich in Anlehnung an eine literaturbekannte Transformation^[128] vinylog an den α,β -ungesättigten Ester addieren ließ. Die direkt darauffolgende Eliminierung des Sulfoxids bildete den Zyklisierungsvorläufer **191**.



Schema 3.24. Synthese des Zyklisierungsvorgängers **191** ausgehend von Phenylthio-β-D-Glukopyranosid (**193**).

3.7.5. Synthese des Zyklisierungsvorgängers *ent*-191 aus 3,4-Di-O-acetyl-L-rhamnal

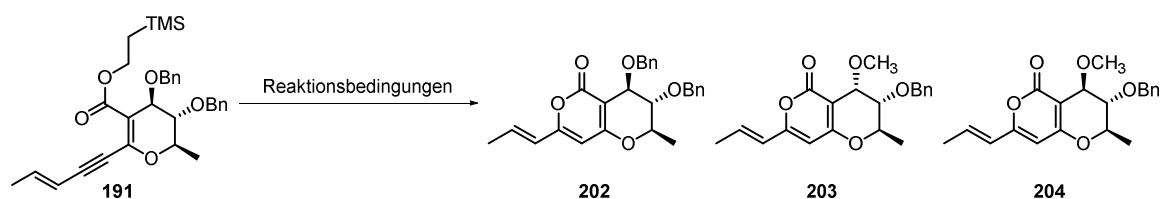
Diacetyl-rhamnal (**196**) wurde durch Verseifung und anschließende Etherbildung in Dibenzylrhamnal überführt, aus welchem mittels Vilsmeier-Haack-Formylierung 2-Formylrhamnal **200** zugänglich war (Schema 3.25). Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure und anschließende Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen ergab die Verbindung **195**. Im Vergleich zur Esterbildung mit *tert*-Butanol (Tabelle 3.1) stellte die Synthese des 2-Trimethylsilylethylesters keine Probleme dar. Durch Deprotonierung an C1 mit LDA und anschließender Reaktion des gebildeten Anions mit Iod war die Darstellung des Alkenyliodids möglich, das durch Stille-Kupplung^[72] mit dem Alkynylstannan **201**^[129] in den Zyklisierungsvorläufer *ent*-**191** überführt werden konnte.



Schema 3.25. Synthese des Zyklisierungsvorläufers *ent*-**191** ausgehend von Diacetyl-L-rhamnal (**196**).

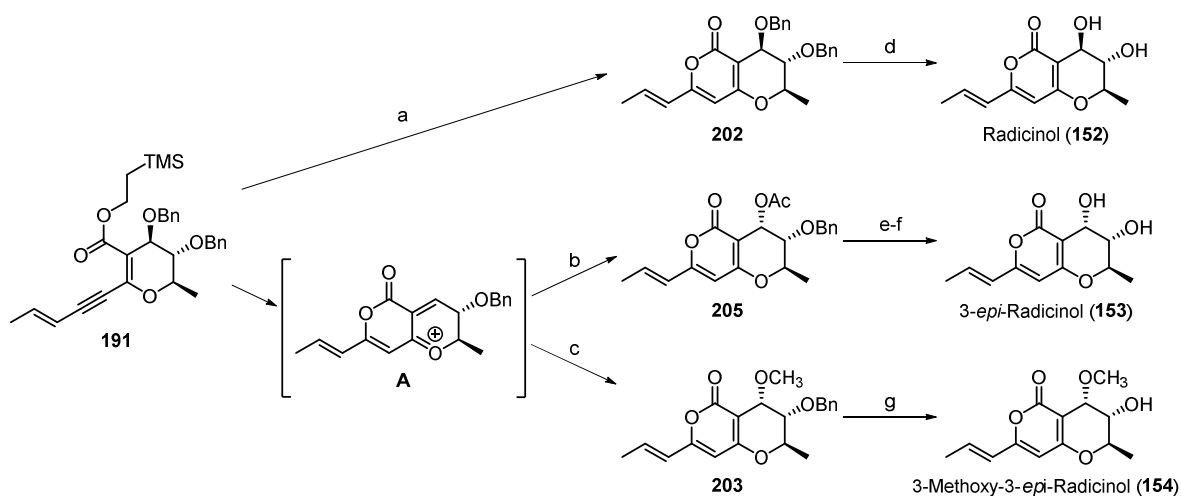
3.7.6. Abschluss der Synthese von Radicinol, 3-*epi*-Radicinol und der vermeintlichen Struktur von 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol

Unter neutralen Bedingungen konnte der Zyklisierungsvorläufer **191** (Schema 3.26) mit katalytischen Mengen [SPhosAuNTf₂] zu Dibenzylradicinol **202** umgesetzt werden. Spaltung der Benzylether mit Bortrichlorid führte zu Radicinol (**152**). Wurde anstelle von Nitromethan Essigsäure als Lösungsmittel verwendet, kam es zur Substitution von C3-OBn durch Essigsäure unter Bildung des Bizyklus **205** mit einer Diastereomerenreinheit von 78%. Als Intermediat wurde hierzu die sich unter sauren Bedingungen bildende Spezies **A** postuliert. Verseifung des Acetats und Spaltung des Benzylethers ergab 3-*epi*-Radicinol (**153**). Verwendung von Methanol als Lösungsmittel führte nicht unmittelbar zur Substitution an C3 (Tabelle 3.2). Auch Beigabe von Essigsäure oder ZnCl₂ lieferte nur Verbindung **202**. Erst die Zugabe von Salzsäure ermöglichte die Bildung von **203** (dr = 2.8:1), welches durch Debenzylierung zu 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**) umgewandelt werden konnte.



Reaktionsbedingungen	Ausbeute
[SPhosAuNTf ₂], CH ₃ OH	89% (202)
[SPhosAuNTf ₂], CH ₃ OH, AcOH	82% (202)
[SPhosAuNTf ₂], CH ₃ OH, ZnCl ₂	84% (202)
[SPhosAuNTf ₂], CH ₃ OH dann Lösungsmittel verdampfen dann CH ₂ Cl ₂ , NaOCH ₃	Zersetzung
[SPhosAuNTf ₂], CH ₃ OH, HCl	91% (203:204 = 67:24)

Tabelle 3.2. Optimierungstabelle der Substitution an C3 mit Methanol.

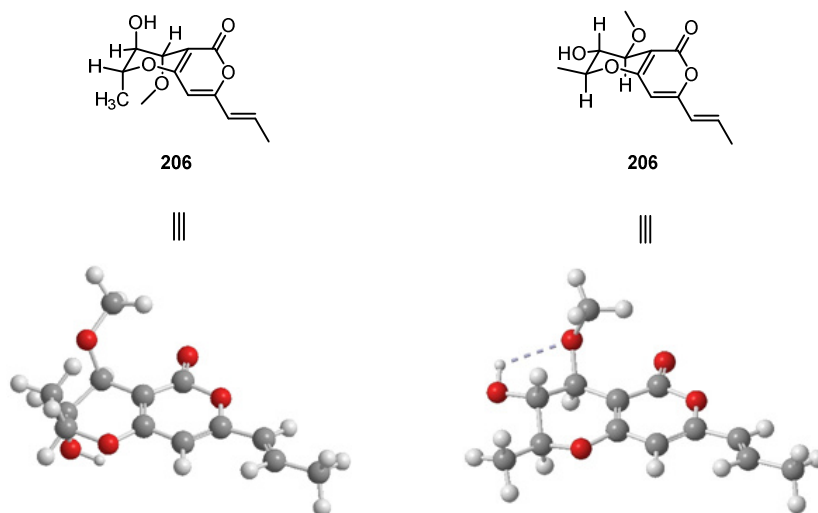


a) [SPhosAuNTf₂] (1 mol%), CH₃NO₂, 94%; b) [SPhosAuNTf₂] (1 mol%), AcOH, 82% (d.r. 8.2:1); c) [SPhosAuNTf₂] (1 mol%), CH₃OH, HCl, 91% (d.r. 2.8:1); d) BCl₃, CH₂Cl₂, 88%; e) K₂CO₃, H₂O, CH₃OH, 90%; f) BCl₃, CH₂Cl₂, 90%; g) BCl₃, CH₂Cl₂, 72%

Schema 3.26. Fertigstellung der Synthese von Radicinol (**152**), 3-*epi*-Radicinol (**153**) und 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**).

Während die erhaltenen NMR-Daten im Fall von Radicinol (**152**, Tabelle 3.4) und 3-*epi*-Radicinol (**153**, Tabelle 3.5) gut mit denen der Literatur übereinstimmen, ist dies im Fall von 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**, Tabelle 3.6) nicht der Fall. Im ¹H-NMR-Spektrum weicht die Methylgruppe C12 um 0.1 ppm vom Signal der natürlichen Verbindung ab. Im ¹³C-NMR-Spektrum sind die Abweichungen gravierender. So sind die beobachteten Differenzen für die Methylgruppe C13 (3.9 ppm), CH-5 (3.6 ppm) und CH-4 (2.5 ppm) besonders groß. Die Vermutung, dass die Stereochemie an C3 falsch aufgeklärt wurde, bestätigte sich nicht, da die ermittelten Daten für 3-Methoxy-Radicinol (**206**, Tabelle 3.7) sich ebenfalls drastisch von denen des isolierten und als 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**) bezeichneten Naturstoffs unterscheiden. Im Protonenspektrum weichen sowohl die beobachteten Verschiebungen als auch die Kopplungskonstanten deutlich von denen des Naturstoffs ab. Im Kohlenstoffspektrum ist die Abweichung der Methylgruppe C13 besonders groß (2.9 ppm). Durch NOE-Experimente sowie DFT-Rechnungen (Tabelle 3.3)^[130] konnte gezeigt werden, dass in 3-Methoxy-Radicinol (**206**) die *all-axial* substituierte Konformation des Pyranrings vorliegt. Dies erklärt auch die kleinen Kopplungskonstanten im ¹H-NMR Spektrum für die Verbindung.

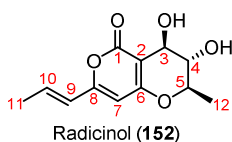
Durch diese Ergebnisse muss darauf geschlossen werden, dass die Struktur von natürlichen 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**) falsch aufgeklärt wurde.



Rechenverfahren	Errechnete Energieminima	
B3LYP-D3/6-31G(d,p)	2.6 kcal/mol	4.9 kcal/mol
B3LYP-D3/cc-pVTZ	1.7 kcal/mol	4.0 kcal/mol

Tabelle 3.3. DFT-Energieminimierung beider möglichen Konformere von 3-Methoxy-Radicinol (**206**).^[133]

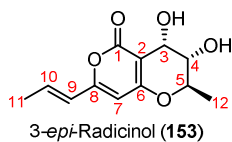
Zusammenfassend wurde eine Sequenz für die Synthese des nicht-natürlichen *ent*-Radicinol (**152**, 8 lineare Stufen), *ent*-3-*epi*-Radicinol (**153**, 9 lineare Stufen) und der vermeintlichen Struktur von *ent*-3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**, 8 lineare Stufen) entwickelt. Zudem konnte eine alternative Route zur formalen Synthese der natürlichen Enantiomere dieser Naturstoffe erarbeitet werden. Die Vorteile der neuentwickelten Modifikation der Pyronzyklisierung, welche erfolgreich eingesetzt wurde, zeigten sich dabei in den erweiterten Möglichkeiten der Synthese der dafür benötigten Substrate. In der Route zum Aufbau der nicht-natürlichen, enantiomeren Radicinole konnte der Ester mittels nukleophiler Addition an TeocCl hergestellt werden. Der ursprünglich verwendete *tert*-Butylester müsste in derselben Sequenz mittels nukleophiler Addition an BocCl synthetisiert werden, was durch die geringe Stabilität von BocCl nicht möglich ist. Gleichzeitig konnte in der Sequenz zur Synthese der natürlichen Radicinole der Vorteil von 2-TMS-ethanol gegenüber *tert*-Butanol bei der Veresterung sterisch anspruchsvoller Carbonsäuren aufgezeigt werden (vergleiche Kapitel 3.6).



Position	¹ H-NMR Literatur [CDCl ₃ , ppm] ^[132]	¹ H-NMR ermittelt [CDCl ₃ , ppm]
3	4.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H)	4.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H)
4	3.65 (ddbr, <i>J</i> = 7.5, 6.3 Hz, 1H)	3.66 (dd, <i>J</i> = 9.5, 7.7 Hz, 1H)
5	4.11 (dqbr, <i>J</i> = 7.5, 6.3 Hz, 1H)	4.11 (dq, <i>J</i> = 9.1, 6.5 Hz, 1H)
7	5.76 (s, 1H)	5.76 (s, 1H)
9	5.95 (dq, <i>J</i> = 15.5, 1.6 Hz, 1H)	5.96 (dq, <i>J</i> = 15.6, 1.6 Hz, 1H)
10	6.70 (dq, <i>J</i> = 15.5, 7 Hz, 1H)	6.71 (dq, <i>J</i> = 15.3, 7.0 Hz, 1H)
11	1.91 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.5 Hz, 3H)	1.90 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 3H)
12	1.52 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)	1.51 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)
3-OH		4.59 (bs, 1H)
4-OH		3.01 (bs, 1H)

Position	¹³ C-NMR Literatur [CDCl ₃ , ppm] ^[132]	¹³ C-NMR ermittelt [CDCl ₃ , ppm]
1	164.9	165.1
2	100.2	100.4
3	68.3	68.5
4	72.7	73.1
5	76.3	76.3
6	158.7	158.9
7	98.7	98.9
8	163.0	164.2
9	122.4	122.6
10	135.6	135.8
11	18.3	18.6
12	17.0	17.2

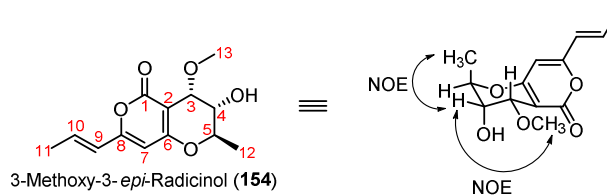
Tabelle 3.4. Vergleich der ermittelten NMR-Daten von Radicinol (**152**) mit den Literaturdaten.



Position	¹ H-NMR Literatur [CDCl ₃ , ppm] ^[133]	¹ H-NMR ermittelt [CDCl ₃ , ppm]
3	4.76 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H)	4.76 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H)
4	3.63 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.3 Hz, 1H)	3.67 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.3 Hz, 1H)
5	4.27 (dq, <i>J</i> = 8.5, 6.7 Hz, 1H)	4.28 (dq, <i>J</i> = 8.1, 6.6 Hz, 1H)
7	5.76 (s, 1H)	5.76 (s, 1H)
9	5.96 (dq, <i>J</i> = 15.3, 1.8 Hz, 1H)	5.96 (dq, <i>J</i> = 15.4, 1.4 Hz, 1H)
10	6.71 (dq, <i>J</i> = 15.3, 6.7 Hz, 1H)	6.71 (dq, <i>J</i> = 15.3, 7.0 Hz, 1H)
11	1.90 (dd, <i>J</i> = 6.7, 1.8 Hz, 3H)	1.90 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.5 Hz, 3H)
12	1.46 (s, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)	1.45 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
3-OH	3.87 (bs, 1H)	3.76 (bs, 1H)
4-OH	3.02 (bs, 1H)	2.98 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H)

Position	¹³ C-NMR Literatur [CDCl ₃ , ppm] ^[133]	¹³ C-NMR ermittelt [CDCl ₃ , ppm]
1	164.2	164.6
2	99.3	100.0
3	60.6	60.9
4	69.0	69.3
5	73.7	74.0
6	165.3	165.6
7	98.7	99.1
8	158.7	159.1
9	122.5	122.7
10	135.5	135.8
11	18.0	18.6
12	16.7	17.0

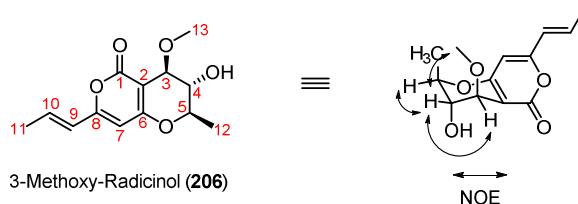
Tabelle 3.5. Vergleich der ermittelten NMR-Daten von 3-*epi*-Radicinol (**153**) mit den Literaturdaten.



Position	¹ H-NMR Literatur [CDCl ₃ , ppm] ^[106]	¹ H-NMR ermittelt [CDCl ₃ , ppm]
3	4.33 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H)	4.40 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H)
4	3.40 (dt, <i>J</i> = 8.2, 3.8 Hz, 1H)	3.44 (dd, <i>J</i> = 10.4, 3.5 Hz, 1H)
5	4.12 (dq, <i>J</i> = 8.2, 6.9 Hz, 1H)	4.14 (dq, <i>J</i> = 10.4, 6.4 Hz, 1H)
7	5.68 (s, 1H)	5.71 (s, 1H)
9	5.90 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H)	5.95 (dq, <i>J</i> = 15.4, 1.6 Hz, 1H)
10	6.68 (dq, <i>J</i> = 13.9, 7.5 Hz, 1H)	6.73 (dq, <i>J</i> = 15.4, 7.0 Hz, 1H)
11	1.86 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)	1.90 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 3H)
12	1.38 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)	1.48 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)
13	3.65 (s, 3H)	3.61 (s, 3H)
4-OH	2.50 (bs, 1H)	2.64 (bs, 1H)

Position	¹³ C-NMR Literatur [CDCl ₃ , ppm] ^[106]	¹³ C-NMR ermittelt [CDCl ₃ , ppm]
1	165.4	166.6
2	99.1	98.5
3	68.0	69.7
4	72.5	70.0
5	76.8	73.2
6	n. a.	164.3
7	100.4	98.8
8	158.9	159.3
9	122.7	122.8
10	135.7	135.8
11	18.4	18.6
12	17.1	17.7
13	55.2	59.1

Tabelle 3.6. Vergleich der ermittelten NMR-Daten von 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**) mit den Literaturdaten.



Position	¹ H-NMR Literatur [CDCl ₃ , ppm] ^[106]	¹ H-NMR ermittelt [CDCl ₃ , ppm]
3	4.33 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H)	4.21 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.5 Hz, 1H)
4	3.40 (dt, <i>J</i> = 8.2, 3.8 Hz, 1H)	4.03 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H)
5	4.12 (dq, <i>J</i> = 8.2, 6.9 Hz, 1H)	4.50 (qdd, <i>J</i> = 7.0, 3.1, 1.7 Hz, 1H)
7	5.68 (s, 1H)	5.72 (s, 1H)
9	5.90 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H)	5.94 (dq, <i>J</i> = 15.4, 1.6 Hz, 1H)
10	6.68 (dq, <i>J</i> = 13.9, 7.5 Hz, 1H)	6.70 (dq, <i>J</i> = 15.4, 7.0 Hz, 1H)
11	1.86 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)	1.89 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 3H)
12	1.38 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)	1.45 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
13	3.65 (s, 3H)	3.56 (s, 3H)
4-OH	2.50 (bs, 1H)	2.29 (bs, 1H)

Position	¹³ C-NMR Literatur [CDCl ₃ , ppm] ^[106]	¹³ C-NMR ermittelt [CDCl ₃ , ppm]
1	165.4	164.7
2	99.1	97.6
3	68.0	73.0
4	72.5	68.5
5	76.8	77.4
6	n. a.	164.1
7	100.4	99.2
8	158.9	158.9
9	122.7	122.8
10	135.7	135.5
11	18.4	18.6
12	17.1	16.7
13	55.2	58.3

Tabelle 3.7. Vergleich der ermittelten NMR-Daten von 3-Methoxy-Radicinol (**206**) mit den Literaturdaten von 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**).

3.8. Synthese der vermeintlichen Struktur von Orevactaene

3.8.1. Isolation, Struktur, Biosynthese und biologische Aktivität

Orevactaene^[134] (**155**, Abbildung 3.7) wurde 1997 aus dem Fungus *Epicoccum nigrum* WC47880 isoliert. Dazu wurden die Methanolextrakte der festen Fermentationskultur zwischen *n*-Butanol und Wasser partitioniert. Der Rückstand der *n*-Butanol Phase konnte durch Ionenaustauschchromatographie gereinigt werden. Interessanterweise wurde festgestellt, dass sich das Produkt in Wasser/Methanol Mischungen gleichmäßig verteilt. Durch Ansäuern der wässrigen Phase (pH 3) konnte es jedoch mit Ethylacetat extrahiert werden.

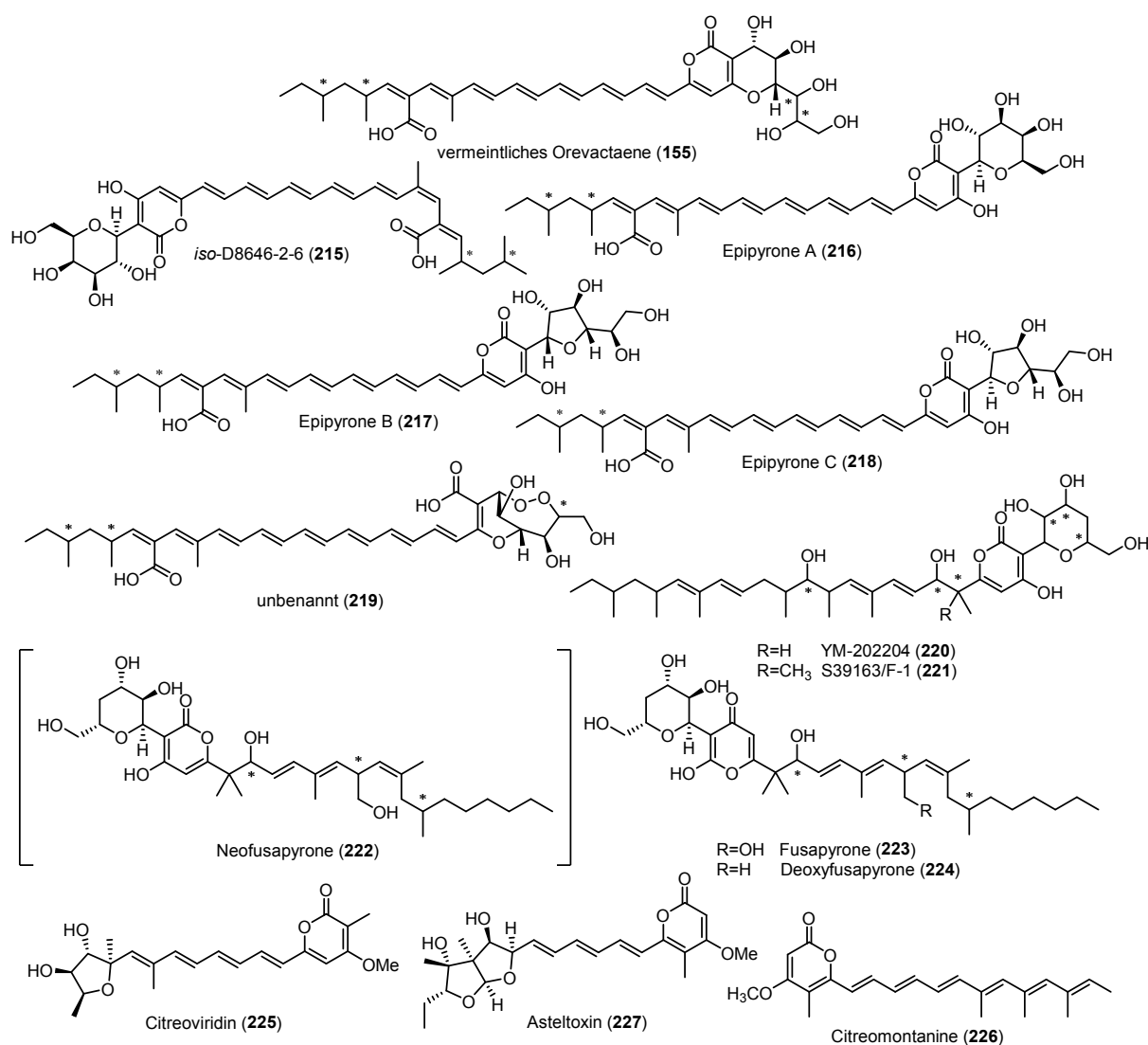


Abbildung 3.7. Vermeintliches Orevactaene (**155**) und verwandte Naturstoffe.

Weitere Reinigung durch Mitteldruckflüssigchromatographie (MPLC) ergab den Naturstoff als ein orangefarbenes Pulver. Durch hochauflösende Massenspektrometrie konnte auf die Molekülformel

$C_{34}H_{44}O_{10}$ geschlossen werden, was auf einen Unättigungsgrad von 13 hinwies. Die maximale UV-Adsorption bei 432 nm legte die Anwesenheit eines hochkonjugierten Polyens nahe. Das IR-Adsorptionsspektrum zeigte charakteristische Banden für Hydroxylgruppen (3415 cm^{-1}), konjugierte Carbonylgruppen ($1635\text{-}1648\text{ cm}^{-1}$) und Ester/Lactone (1138 cm^{-1}). Durch NMR-Spektroskopie konnte schließlich auf die gezeigte Struktur geschlossen werden. Vier Methylgruppen, darunter eine primäre, zwei sekundäre und eine, an einem sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff hängende, tertiäre Methylgruppe wurden identifiziert. Außerdem konnten zwei aliphatisch substituierte CH_2 -Gruppen, eine Hydroxyl-substituierte CH_2 -Gruppe, zwei alkylsubstituierte CH-Gruppen, fünf Hydroxyl-substituierte aliphatische CH Gruppen, 13 olefinische CH-Gruppen, zwei olefinische quarternäre Kohlenstoffatome, zwei quarternäre Enol-Kohlenstoffe, zwei nicht-Keton Carbonyle und 2 Carbonyle identifiziert werden.

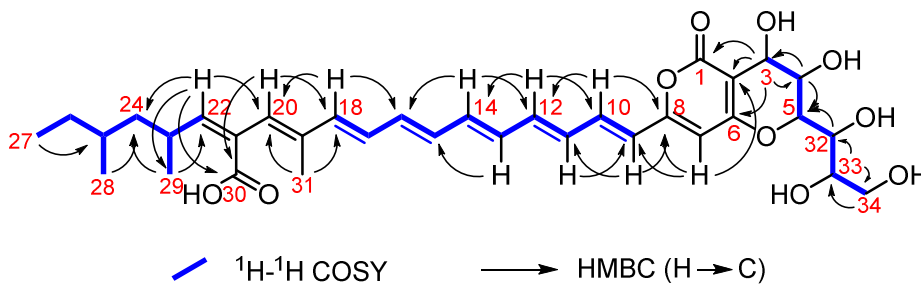


Abbildung 3.8. In NMR-Spektren beobachtete Konnektivitäten von Orevactaene (**155**).

Ein breites Singulet im 1H -NMR-Spektrum bei 8.00 ppm wies auf eine Carbonsäure hin. COSY-NMR Spektroskopie ermöglichte es, drei partielle Struktur motive zu verknüpfen (Abbildung 3.8, als dicke blaue Bindungen dargestellt). Durch die Korrelation von H22 zu C24/C29/C20/C30 im HMBC-Spektrum konnte ermittelt werden, dass das Alkylfragment mit C21 (C30 CO_2H) und weiter mit C20 verknüpft ist. HMBC-Korrelationen des Protons H20 zu C18/C30 und von H31 zu C20/C18 zeigten die Verknüpfung von C19 mit C18 und damit dem Polyenfragment. Da alle messbaren olefinischen Kopplungskonstanten größer 10 Hz waren, wurde eine all *trans* (*E*) Konfiguration angenommen. Die HMBC-Korrelationen von H9 zu C8 und von H7 zu C9/C8/C2 zeigten, dass C9 mit der Enol-Doppelbindung $C8=C7$ verknüpft ist und diese mit dem zweiten enolischen Olefin $C6=C2$. Die HMBC-Korrelation H3 vs C1/C2/C6 legte die Verknüpfung von C2 mit C3 und die Verknüpfung von C2 mit C1 nahe. C1 wurde im ^{13}C -Spektrum als Carbonyl identifiziert, wodurch die Verknüpfung C1-O8 und damit die Präsenz eines 4-Oxo-pyrans nahelag. Die letzte nötige Verknüpfung wurde zwischen C5 und O6 gebildet. Der entscheidende Hinweis darauf wurde durch Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) des quasi Molekülions ($M-H^+$, m/z 611) gewonnen (Abbildung 3.9). Die großen 2J - 1H - 1H Kopplungskonstanten (9.3-9.5 Hz) der Protonen H3, H4 und H5 weisen auf einen all-*trans* substituierten Pyranring mit den Protonen in jeweils axialer Position hin. Die Stereochemie an C32,

C33, C23 und C25 konnte nicht aufgeklärt werden. Dies bedeutet, dass das natürlich vorkommende Orevactaene eines von 16 möglichen Diastereoisomeren ist.^[135]

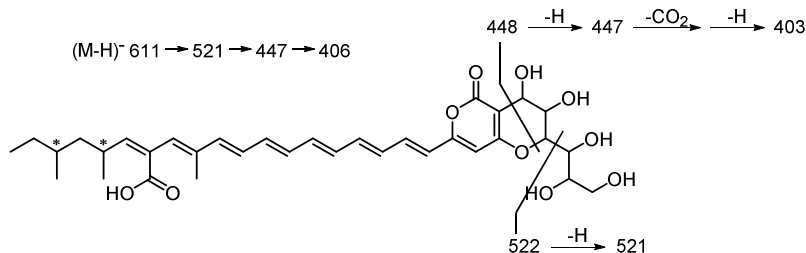
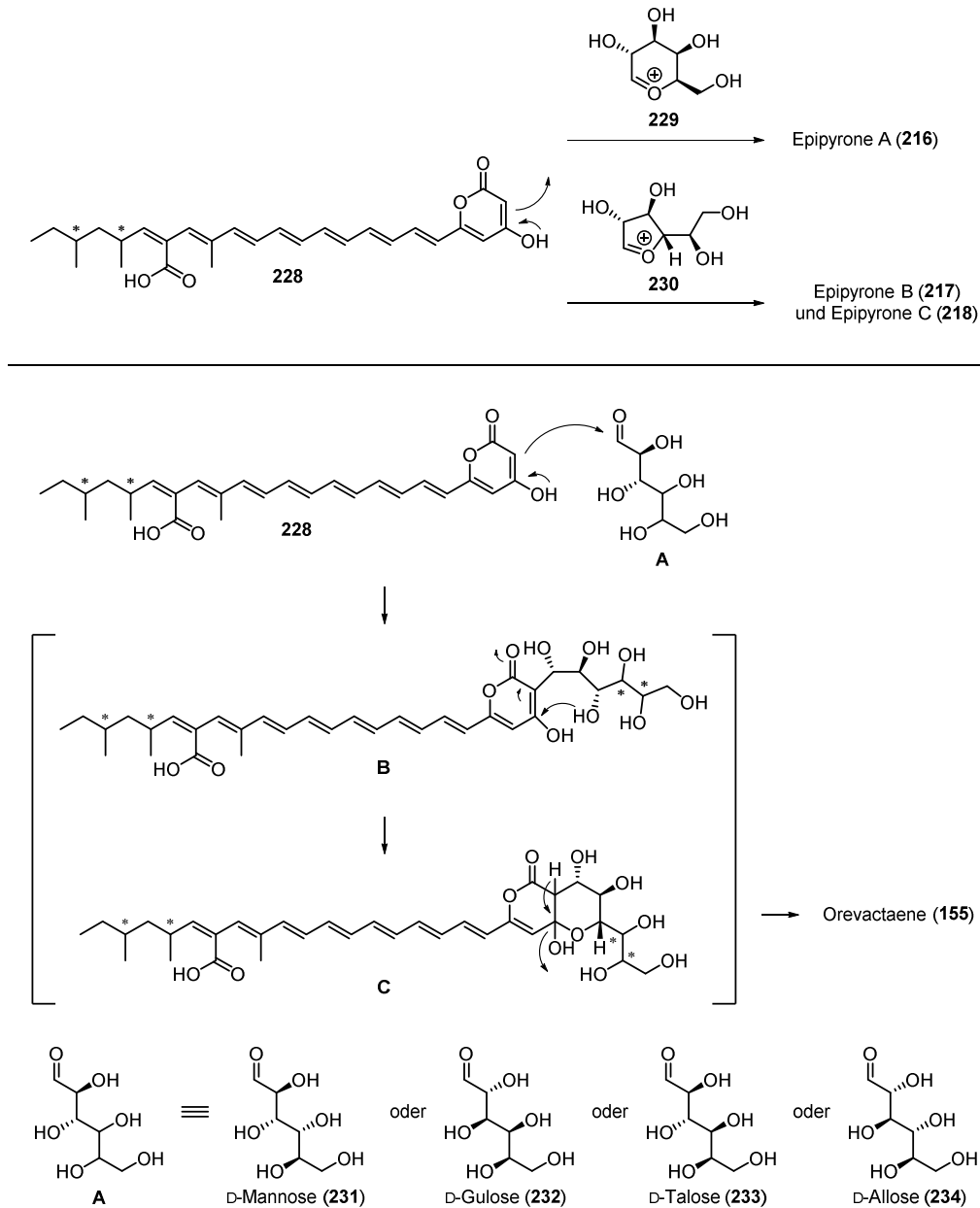


Abbildung 3.9. MS/MS Ionenfragmente von M-H⁻ und ihre Substrukturen.

Zur Naturstofffamilie von Orevactaene (**155**) gehören die ebenfalls aus *Epicoccum nigrum* isolierten Epipyronone A (**216**, auch bekannt unter dem Kürzel D8646-2-6),^[136] *iso*-D8646-2-6 (**215**),^[137] Epipyronone B (**217**)^[138], Epipyronone C (**218**)^[138] und die unbenannte Verbindung **219**^[139]. Alle vier Verbindungen besitzen eine hochkonjugierte Seitenkette mit ähnlichem Substitutionsmuster. Während Orevactaene (**155**), Epipyronone A (**216**) und *iso*-D8646-2-6 (**215**) eine 4-Oxo-2-pyrone Substruktur enthalten, scheint der Pyronring bei **219** nicht geschlossen zu sein. Die Unterschiede zwischen den drei Epipyrononen sind beim C-Glycosid der Galaktose zu erkennen. Während Epipyronone A (**216**) einen β-Galaktopyranose Substituenten besitzt, ist dieser bei Epipyronone B (**217**) durch einen α-Galaktofuranose und bei Epipyronone C (**218**) durch einen β-Galaktofuranose Substituenten ersetzt. Ebenfalls als Teil der Naturstofffamilie betrachtet werden müssen YM-202204 (**220**)^[140] und S39163/F1 (**221**)^[140] sowie Fusapyronone (**223**),^[141] Deoxyfusapyronone (**224**)^[141] und Neofusapyronone (**222**).^[142] Fusapyronone (**223**) und Deoxyfusapyronone (**224**) wurden ursprünglich für 2-Pyrone gehalten; eine neuere Veröffentlichung klassifiziert diese allerdings als 4-Pyrone.^[142] Das Pyron ist hierbei mit 4-Deoxy-α-D-xylose substituiert. Weitere Unterschiede zu Orevactaene (**155**) und den Epipyrononen (**216**, **217** und **218**) finden sich in der Seitenkette, wo Olefine reduziert und weitere Substituenten eingefügt sind. Ähnliche Naturstoffe mit einem 4-Oxo-2-pyrone und einer Polyen Seitenkette sind Citreoviridine (**225**)^[143], Asteltoxin (**227**)^[144] und Citreomontanine (**226**)^[145].

Biosynthetisch sind Orevactaene (**155**) und Epipyronone A (**216**) vermutlich eng verwandt (Schema 3.27). Die Bildung von Epipyronone A (**216**) könnte über den nukleophilen Angriff des Enols **228** an das Oxoniumion der Galaktopyranose **229** ablaufen. Epipyronone B (**217**) sowie Epipyronone C (**218**) würde dementsprechend über denselben Angriff an das Oxoniumion der Galaktofuranose **230** gebildet. Analog dazu kann man sich die Biosynthese von Orevactaene (**155**) vorstellen. Eine Aldolkondensation mit einer Aldohehexose **A** liefert Intermediat **B**, das sich zu Hemiketal **C** umwandelt. Eliminierung von Wasser bildet schließlich Orevactaene (**155**). Ähnliche Strukturen wie **228** sind in der Literatur durchaus bekannt.^[146] Da die Stereochemie am Pyranring aufgrund der großen

Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$ eindeutig erscheint, wären Mannose (**231**), Gulose (**232**), Talose (**233**) oder Allose (**234**) als annelierte Aldohexosen am Pyron möglich.



Schema 3.27. Mögliche Biosynthese von Epipyron A (**216**), Epipyron B (**217**), Epipyron C (**218**) und Orevactaene (**155**).

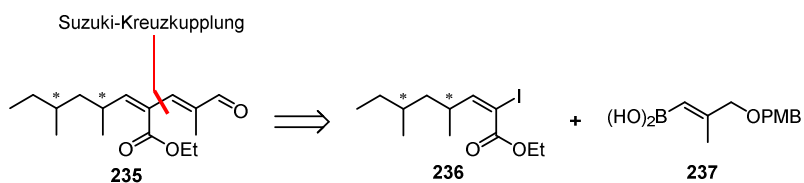
Orevactaene (**155**) besitzt inhibierende Wirkung für die Rev/RRE Bindung (IC_{50} : $3.6 \mu\text{M}$).^[135] Rev ist ein Transaktivator Protein für die virale Genexpression des Humanen-Immundefizienz-Virus Typ I (HIV-I).^[147] Rev wird in den Zellkernen der Wirtszellen exprimiert und agiert durch die Erkennung und spezifische Bindung von viralen mRNA Sequenzen. Diese werden als Rev response elements (RRE) bezeichnet. Die Interaktion von Rev und RRE reguliert die Akkumulation von viraler mRNA im Zytoplasma der Wirtszelle.^[148] Ohne diese mRNA können Strukturproteine des Virus nicht

akkumulieren und der Virus sich deshalb nicht reproduzieren.^[149] Orevactaene (**155**) zeigt nur moderate Zytotoxizität gegenüber der Maustumorzelllinie M109^[150] (IC_{50} : 82 μ M)^[135].

3.8.2. Bekannte synthetische Arbeiten

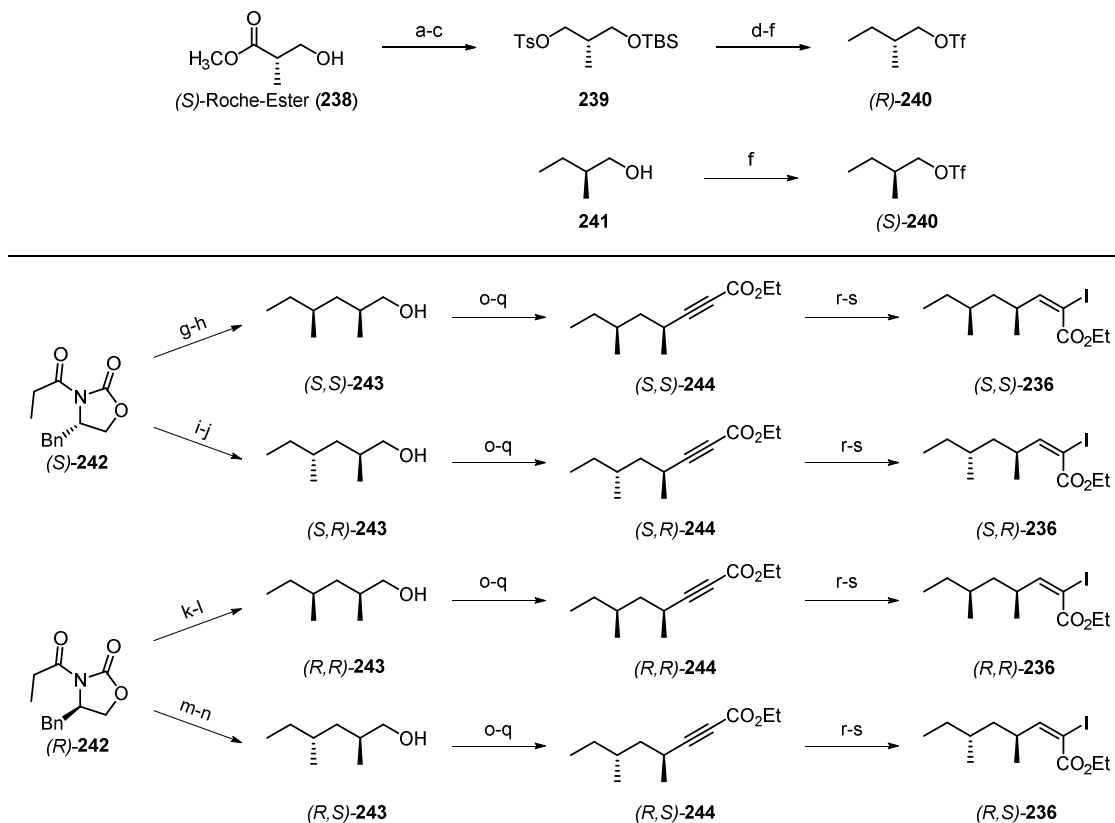
3.8.2.1. Synthese des C18-C31 Fragments durch Organ *et al.*^[151]

Da die Stereochemie an C23 und C25 bei der Isolation von Orevactaene (**155**) nicht aufgeklärt werden konnte, fokussiert sich diese Arbeit auf den Aufbau der möglichen Stereoisomere dieses Fragments und den Aufbau der trisubstituierten Olefine. Dazu sollten das Alkenyliodid **236** und die Alkenylborsäure **237** mittels Suzuki-Kupplung miteinander verknüpft werden (Schema 3.28).



Schema 3.28. Retrosynthetische Analyse.

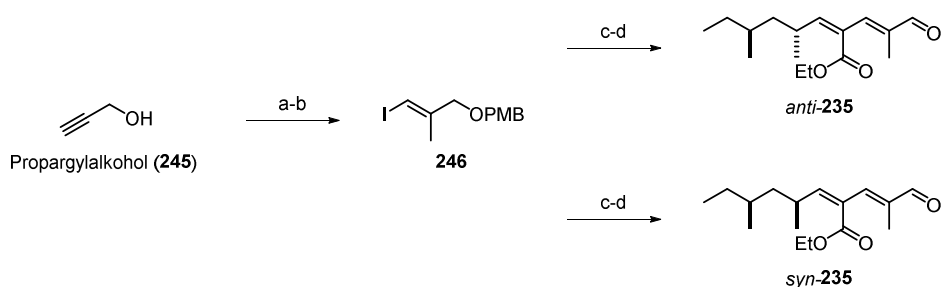
Um alle möglichen Stereoisomere von Ester **235** synthetisieren zu können, sollte dieser mithilfe des Evans-Auxiliars aufgebaut werden. Die dazu benötigten enantiomeren Triflate (*R*)-**240** und (*S*)-**240** (Schema 3.29) konnten aus kommerziellen Startmaterialien synthetisiert werden. (*S*)-Roche Ester wurde silyliert, reduziert und tosyliert, wodurch **239** erhalten wurde. Nukleophile Substitution des Tosylats mit Lithiumdimethylcuprat, anschließende Spaltung des Silylethers und Triflierung des freien Alkohols ergaben Triflat (*R*)-**240**. Dessen Enantiomer (*S*)-**240** konnte aus dem kommerziell erhältlichen Alkohols **241** dargestellt werden. Durch Alkylierung der Verbindungen (*S*)-**242** und (*R*)-**242** mit jeweils einem dieser Triflate und anschließender reduktiver Abspaltung des Auxiliars konnten beide *syn*- sowie beide *anti*-Enantiomere des Alkohols **243** selektiv hergestellt werden. Oxidation der Alkohole zu den Aldehyden mit anschließender Corey-Fuchs Reaktion, die mit Chlorameisensäureethylester aufgearbeitet wurde, ergaben die Ester **244**. Durch palladiumkatalysierte Hydrostannierung des Alkins und anschließenden Zinn \rightarrow Iod Austausch konnten die Alkenyliodide **236** fertiggestellt werden.



Scheme 3.29. Synthese der Alkenyliodide *syn*-236 und *anti*-236.

Das Alkenyliodid **246** (Schema 3.30) wurde aus Propargylalkohol **245** durch Bildung des PMB-Ethers und anschließende Addition von (Tributylstannyl)butylcuprat an das Alkin gebildet, wobei das intermediär entstehende Alkenylcuprat mit Methyljodid abgefangen wurde, um das trisubstituierte Olefin aufzubauen. Aus dem Alkenylstannan konnte *in situ* mit Iod das Alkenyliodid **246** hergestellt werden, welches wiederum durch Lithium/Iod Austausch aktiviert und zur Boronsäure umgewandelt wurde, die *in situ* mit den Alkenyliodiden **236** in einer palladiumkatalysierten Suzuki-Kreuzkupplung verknüpft werden konnte. Spaltung des PMB-Ethers führte direkt zu den Aldehyden **235**. Diese zusätzliche Transmetallierung wurde deshalb notwendig, da sich das aus den Estern **244** intermediär gebildete Alkenylstannan unreaktiv gegenüber jeglichen Versuchen der direkten Stille-Kreuzkupplung mit dem Alkenyliodid **246** zeigte.

Durch Vergleich der gemessenen ¹³C-NMR Verschiebungen der Aldehyde *syn*-235 und *anti*-235 sowie der PMB-geschützten Alkohole *syn*-247 und *anti*-247 mit Daten ähnlicher Systeme aus der Literatur (**248**, **249**)^[152] (**250**, **251**, **252**)^[153] und denen von Orevactaene (**155**) wurde auf die relative Konfiguration der beiden Methylgruppen an C23 und C25 in Orevactaene (**155**) geschlossen (Tabelle 3.8).



a) NaH, PMBCl, NaI THF, 85%; b) 1. CuCN, *n*BuLi, *n*Bu₃SnH, THF; 2. HMPA, CH₃I; 3. I₂, THF, 92%; c) 1. *n*BuLi, THF; 2. (*i*PrO)₃B; c) NaOH, H₂O; 3. [Pd(PPh₃)₄], *syn*-**236** oder *anti*-**236**, THF, 77% *syn*, 73% *anti*; d) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O, 88% *syn*, 89% *anti*.

Schema 3.30. Fertigstellung der Aldehyde *syn*-**236** und *anti*-**236**

Betrachtet wurden dabei die Verschiebungen der Kohlenstoffe C26, C28 und C29, da diese die signifikantesten Differenzen zeigen.^[154, 152] Dabei wurde beobachtet, dass die generellen Unterschiede zwischen Orevactaene (**155**) und den *syn*-Verbindungen kleiner als die des Naturstoffs und der *anti*-Verbindungen sind. Daraus wurde geschlossen, dass in Orevactaene (**155**) die beiden Methylgruppen wahrscheinlich *syn* zueinander stehen.

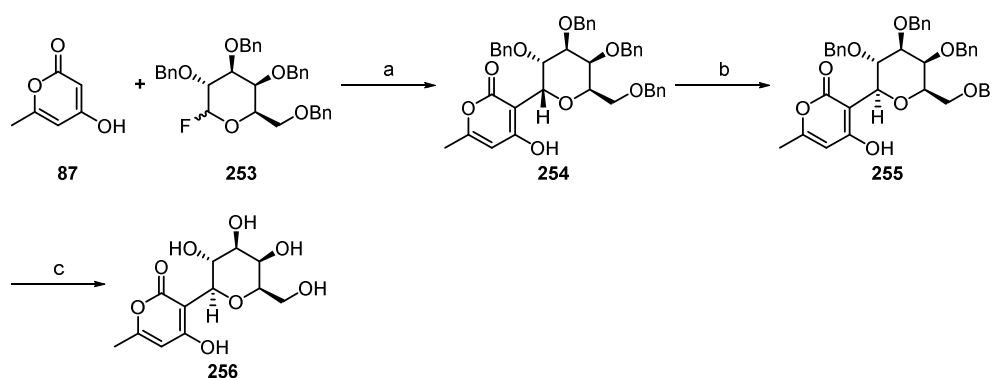
δC [ppm]	Structure	δC [ppm]
	<p>Orevactaene (155)</p>	δC [ppm] C26 29.7 C28 18.9 C29 21.4
C26 29.2 C28 19.4 C29 20.2	<p><i>anti</i>-235</p>	δC [ppm] C26 30.0 C28 18.9 C29 21.0
C26 29.2 C28 19.4 C29 20.5	<p><i>anti</i>-247</p>	δC [ppm] C26 30.1 C28 19.0 C29 21.4
C26 29.5 C28 19.5 C29 20.8	<p><i>anti</i>-248</p>	δC [ppm] C26 30.4 C28 19.1 C29 21.6
C26 29.5 C28 19.4 C29 20.5	<p><i>anti</i>-249</p>	δC [ppm] C26 30.3 C28 19.0 C29 21.3
C26 28.9 C28 19.5 C29 20.6	<p>250</p>	δC [ppm] C26 30.4 C28 19.2 C29 21.4
C26 28.9 C28 19.5 C29 20.7	<p>252</p>	

Tabelle 3.8. Vergleich der durch Organ *et al.* synthetisierten Verbindungen mit literaturbekannten Verbindungen zur Aufklärung der relativen Stereochemie der beiden Methylgruppen C28 und 29.^[155]

Die vorgestellte Sequenz zeigt eine Möglichkeit das C18-C31 Fragment von Orevactaene (**155**) aufzubauen. Durch Vergleich der NMR-Daten der synthetisierten Verbindungen mit denen ähnlicher Strukturen aus der Literatur konnten Indizien für die wahrscheinliche stereochemische Relation der beiden Methylgruppen C28 und C29 erhalten werden.

3.8.2.2. Synthetische Studien zur Synthese von Epipyronen A durch Kobayashi und Mitarbeiter^[156]

Diese Arbeit fokussiert sich auf die Synthese der dem Orevactaene (**155**) verwandten Struktur Epipyronen A (**216**). Das C-Glykosid **256** (Schema 3.31) konnte aus Triessigsäurelacton **87** und Galaktosylfluorid **253**^[157] durch Behandlung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in moderaten Ausbeuten hergestellt werden. Dabei wurde hauptsächlich das α -Anomer **254** gebildet, das jedoch unter basischen Bedingungen in das β -Anomer **255** überführbar war. Spaltung der Benzylether ergab die Verbindung **256**, dessen NMR-Spektren gut mit dem relevanten Bereich von Epipyronen A (**216**) übereinstimmen.

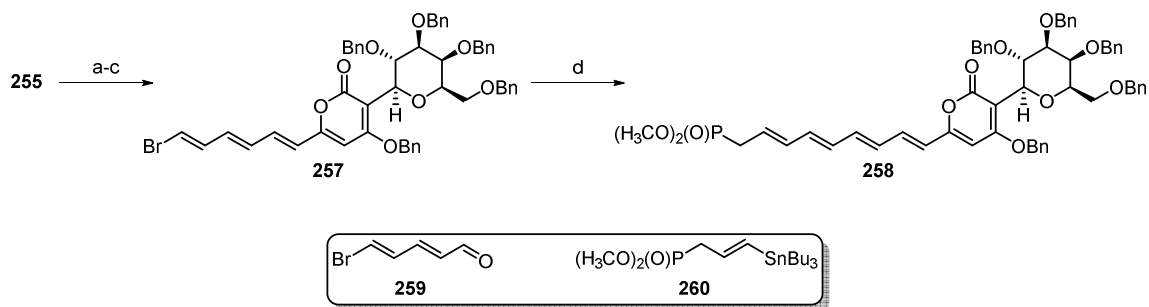


a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MS 4Å, CH_2Cl_2 , 56% (α -Anomer), 5% (β -Anomer); b) DBU, THF, quant.; c) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , THF, 65%.

Schema 3.31. Synthese von C-Galaktosid **256**.

In einem Versuch die Synthese von Epipyronen A (**216**) zu vervollständigen, wurde die 4-Hydroxylgruppe benzyliert (Schema 3.32). Anschließend konnte die Methylgruppe des Pyrons deprotoniert und an Aldehyd **259**^[158] addiert werden. Der entstehende sekundäre Alkohol wurde acetyliert und unter basischen Bedingungen eliminiert, wodurch Trien **257** erhalten wurde. Mittels einer Stille-Kreuzkupplung des Alkenylstannans **260**^[159] und des Alkylbromids **257** konnte Tetraen **258** synthetisiert werden. Über die weitere Umsetzung dieses Intermediats zu Epipyronen A (**216**) wurde nicht berichtet.

An diesem Punkt muss angemerkt werden, dass die verwendeten Benzylschutzgruppen nach Aufbau aller Doppelbindungen wahrscheinlich nicht abgespalten werden könnten.

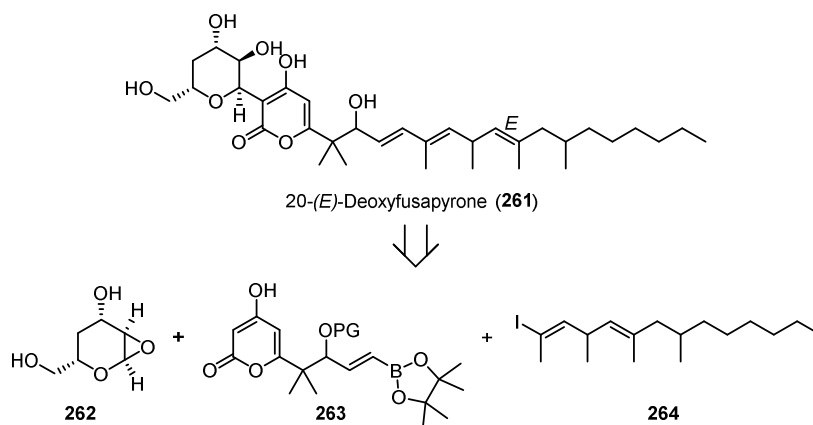


a) BnOH, PPh₃, DIAD, THF; 86% b) LiHMDS, **259**, Sn(OTf)₃, THF, 85%; c) Ac₂O, Py, CH₂Cl₂ dann DBU, CH₂Cl₂, 78%; d) **260**, Pd₂(dba)₃, AsPh₃, DMF, 63%.

Schema 3.32. Synthese des möglichen Epipyron A Vorläufers **258**.

3.8.2.3. Synthetische Studien zur Synthese von 20-(*E*)-Deoxyfusapyrone durch Organ und Mitarbeiter^[160]

In dieser Arbeit sollte das zur selben Naturstofffamilie wie Orevactaene (**155**) gehörende, nicht-natürliche 20-(*E*)-Deoxyfusapyrone (**261**, Schema 3.33) synthetisiert werden. Zum Zeitpunkt der Publikation der Arbeit war noch nicht bekannt, dass es sich bei Deoxyfusapyrone (**224**) um ein 4-Pyron anstelle eines 2-Pyrone handelt. Die retrosynthetische Analyse führte zu 3 Bausteinen.



Schema 3.33. Retrosynthese von 20-(*E*)-Deoxyfusapyrone (**261**).

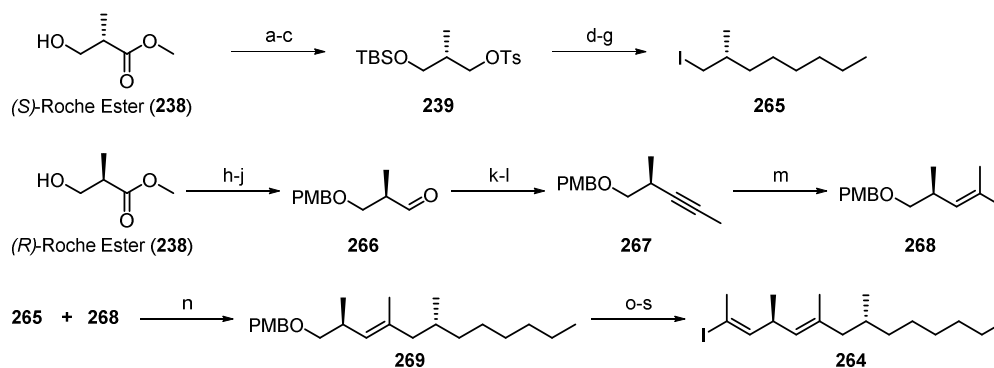
Der 4-Deoxy- α -D-xylose Substituent sollte über einen nukleophilen Angriff des Bausteins **263** an das 1,2-Glykalepoxid **262** eingeführt werden, während die verschiedenen Stereoisomere des Alkenyliodidbausteins **264** mittels einer Suzuki-Kreuzkupplung mit dem Fragment **263** verknüpft werden sollten.

Das Alkenyliodid **264** wurde ausgehend von Roche Ester (*S*)-**238** synthetisiert. Silylierung der Hydroxylgruppe, Reduktion des Esters und Tosylierung des so hergestellten Alkohols ergab das

Fragment **239**. Nach nukleophiler Substitution des Tosylats mit Dipentylcuprat konnte der Silylether in mehreren Stufen zum Alkyljodid **265** umgewandelt werden.

Roche Ester (*R*)-**238** wurde nach der Bildung des PMB-Ethers zum Aldehyd **266** transformiert. Durch eine Corey-Fuchs Reaktion konnte das interne Alkin **267** hergestellt werden, das mit dem Schwartz Reagenz hydrozirkoniert wurde. Aufarbeitung der reaktiven Organozirkonium-Spezies mit Iod ergab Alkenyljodid **268**.

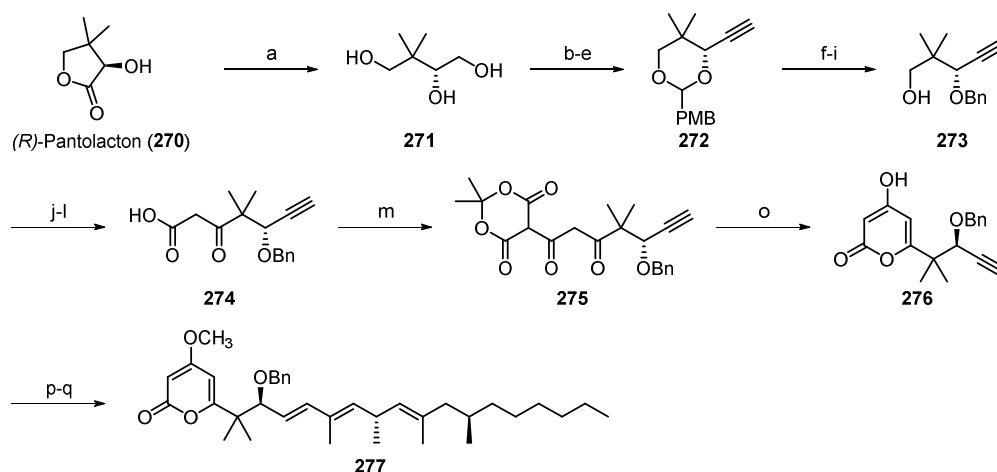
Nach Iod-Lithium Austausch am Alkyljodid **265** und Transmetallierung der Alkylolithium-Spezies mit Zinkchlorid konnte dieses Intermediat in einer Negishi-Kreuzkupplung mit Alkenyljodid **268** verknüpft werden, wodurch der PMB-Ether **269** erhalten wurde. Durch Oxidative Abspaltung der PMB-Gruppe, anschließender Oxidation und Corey-Fuchs-Reaktion wurde **269** in das methylverkappte Alkin überführt. Hydrozirkonierung des Alkins mit Schwartz Reagenz und Aufarbeitung der Reaktion mit Iod ergaben den Alkenyljodidbaustein **264**.



a) TBSCl, ImH, DMF, 86%; b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, 79%; c) TsCl, Py; d) *n*-C₅H₉MgBr, Li₂CuCl₄, THF, 90% (über 2 Stufen); e) TBAF, THF, 92%; f) TsCl, Py, 80%; g) NaI, (CH₃)₂CO, 97%; h) PMBOC(NH)CCl₃, PPTS, CH₂Cl₂, 96%; i) LiAlH₄, Et₂O, 99%; j) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂; k) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂; l) *n*BuLi, THF dann CH₃I, 75% (über 3 Stufen); m) Schwartz Reagenz, THF dann I₂, 63%; n) 1. **265**, *t*BuLi, Et₂O; 2. ZnCl₂; 3. **268**, [Pd(PPh₃)₄] (5 mol%), THF, 66%; o) DDQ, CH₂Cl₂, 90%; p) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, 98%; q) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂; r) *n*BuLi, THF dann CH₃I, 99% (über 2 Stufen); s) Schwartz Reagenz, THF dann I₂, 81%.

Schema 3.34. Synthese von Alkenyljodid **264**.

Der Pyronbaustein **276** konnte ausgehend von (*R*)-Pantolacton (**270**) synthetisiert werden (Schema 3.35). Durch Reduktion des Esters wurde das Triol **271** hergestellt. Selektive Acetalbildung mit der 1,3-Dioleinheit, Swern-Oxidation des verbleibenden Alkohols und Corey-Fuchs Reaktion ergaben das Alkin **272**. Dieses konnte durch einige Schutzgruppentransformationen in den Alkohol **273** überführt werden. Die direkte reduktive Überführung des Acetals in den sekundären PMB-geschützten Alkohol gelang nur mit schlechter Selektivität (primärer Alkohol:sekundärer Alkohol 1.2:1). Oxidation des Alkohols **273**, Aldolreaktion, Reoxidation des sekundären Alkohols und Spaltung des *tert*-Butylesters unter sauren Bedingungen ergab die Säure **274**.



a) LiAlH_4 , THF, 99%; b) $\text{PMBCH}(\text{OCH}_3)_2$, CSA, CH_2Cl_2 , 80%; c) DMSO, $(\text{COCl})_2$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 96%; d) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , 96%; e) $n\text{BuLi}$, THF, quant.; f) AcOH (80%), 87%; g) TBSCl, NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , 81%; h) NaH, BnBr, THF, quant.; i) TBAF, THF, 91%; j) DMSO, $(\text{COCl})_2$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 92%; k) LDA, $t\text{BuOAc}$, THF, 98%; l) PCC, NaOAc, CH_2Cl_2 , 60%; m) TFA, CH_2Cl_2 , 76%; n) Meldrumsäure, NEt_3 , DMAP, DCC, CH_2Cl_2 , 86%; o) PhCH_3 , 95%; p) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, Na_2CO_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 83%; q) 1. Dicyclohexylboran, DME; 2. TMAO; 3. Pinakol; 4. **264**, aq. KOH, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, THF, 57%.

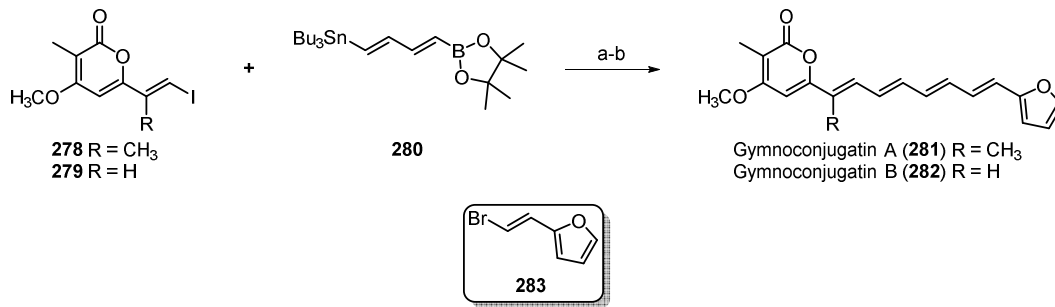
Schema 3.35. Synthese von 20-(Z)-Deoxyfusapyrone Aglycon **277**.

Durch eine Claisen-Kondensation mit Meldrumsäure konnte die Verbindung **275** hergestellt werden, die thermisch in das Pyron **276** überführt wurde. Nach Methylierung der 4-Hydroxylgruppe konnte das Alkin hydroboriert werden. Das Boran wurde zum Boronat oxidiert und mit dem Alkenyliodidbaustein **264** in einer Suzuki-Kreuzkupplung gekuppelt. Über die Verknüpfung der Verbindung **277** mit dem Zuckersubstituenten wurde nicht berichtet.

Die Strategie zeigt eine Möglichkeit der Synthese von 20-(E)-Deoxyfusapyrone (**261**), wobei es theoretisch möglich ist, alle Diastereomere der Verbindung durch die Wahl der Startmaterialien zu synthetisieren.

3.8.3. Retrosynthese

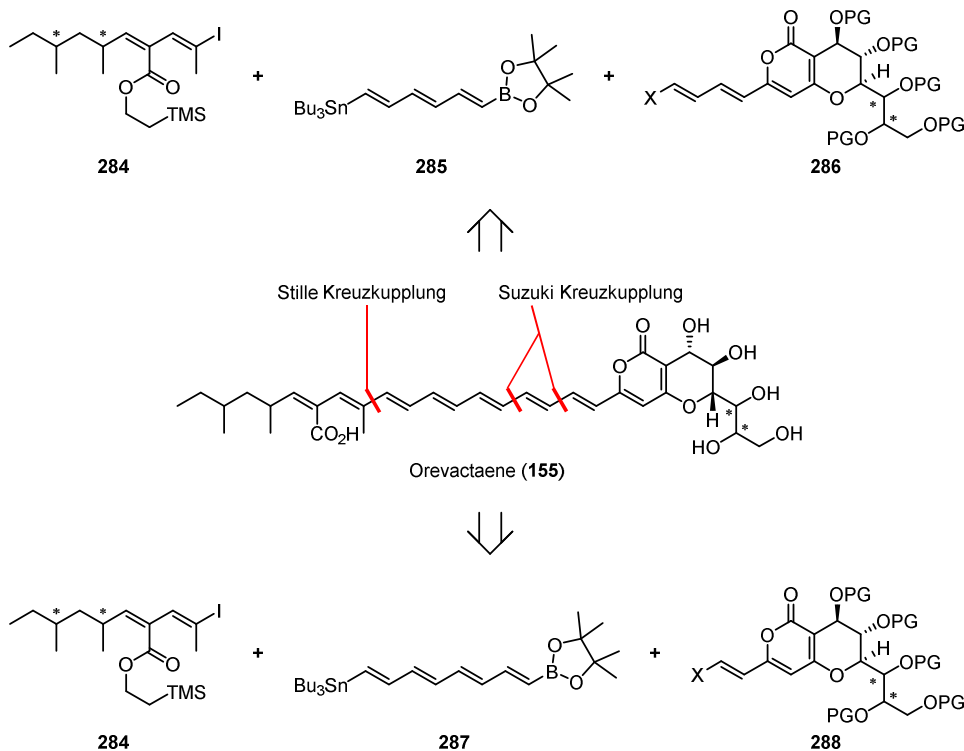
Die retrosynthetischen Überlegungen für die Synthese von Orevactaene (**155**) wurden von der Synthese von Glyconjugatin A (**281**) und B (**282**, Schema 3.36)^[161] beeinflusst. In dieser Arbeit wurde das Tetraen durch eine Stille-Kreuzkupplung des *bis*-funktionalisierten Diens **280** und Alkenyliodid **278** oder **279** und einer darauffolgenden Suzuki-Kupplung des gebildeten Triens mit Alkenylbromid **283** synthetisiert.^[162]



a) [Pd₂dba₃], Ph₃As, NMP, 88% (R=H), 65% (R=CH₃); b) **283**, [Pd(OAc)₂], PPh₃, aq. Na₂CO₃, 77% (R=CH₃), 77% (R=H).

Schema 3.36. Totalsynthese von Gymnoconjugatin A (**281**) und B (**282**).

Orevactaene (**155**) sollte durch eine ähnliche Strategie durch zwei aufeinanderfolgende Kreuzkupplungsreaktionen aufgebaut werden. Für diese Sequenz sollten zwei Alternativen offen gehalten werden. Die erste Möglichkeit bestand in der Verknüpfung von Alkenylhalogenid **284** mit dem *bis*-funktionalisierten Trien **285** und dem Dien **286** (Schema 3.37). Die zweite Route wäre die Kreuzkupplungssequenz von Alkenylhalogenid **284** mit dem Tetraenbaustein **287** und dem Pyronbaustein **288**.

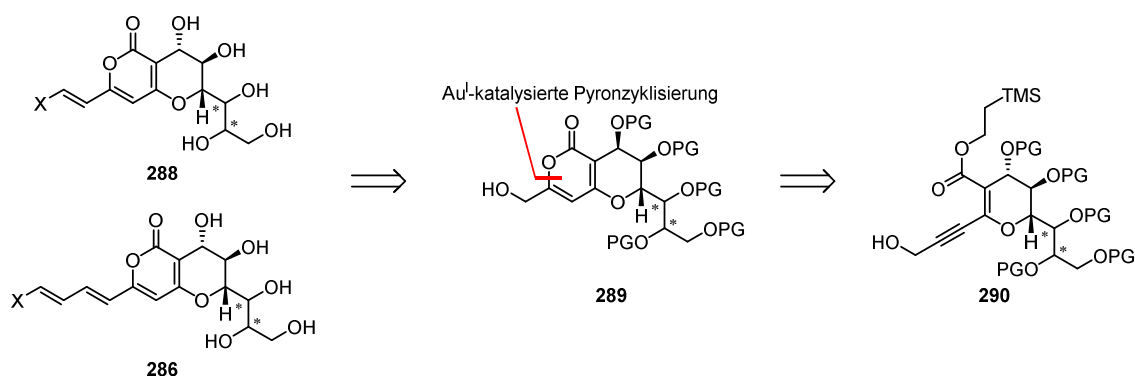


Schema 3.37. Retrosynthese von Orevactaene (**155**).

Die retrosynthetischen Überlegungen zu den drei Bausteinen werden im Folgenden diskutiert. Beachtet werden muss dabei, dass alle möglichen Diastereomere des Bausteins **286/288**, sowie die vier möglichen Stereoisomere des Bausteins **284** darstellbar sein müssen, um am Ende das natürlich vorkommende Orevactaene (**155**) synthetisieren zu können.

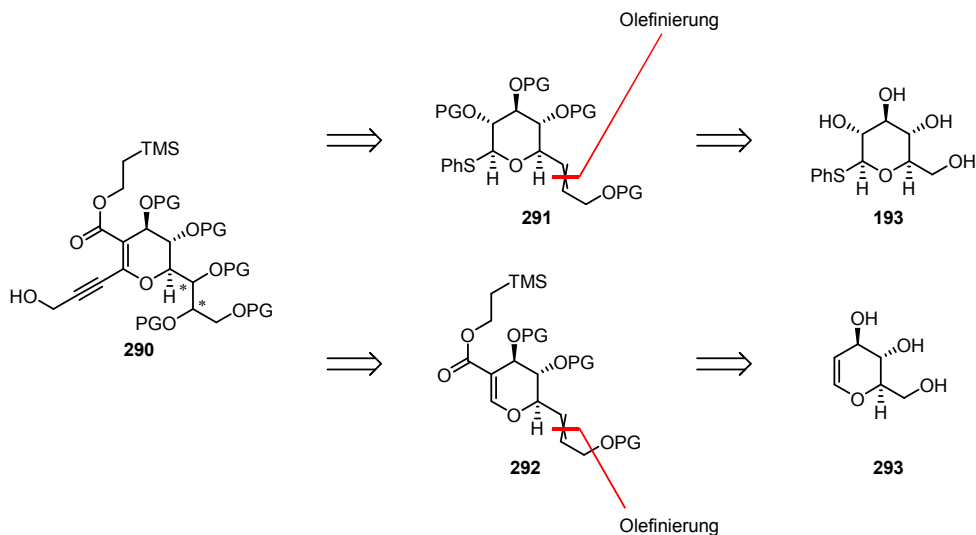
3.8.3.1. Retrosynthese des Pyronbausteins

Die Alkenylhalogenide **286** und **288** (Schema 3.38) sollten aus dem primären Alkohol **289** synthetisiert werden. Das Pyron sollte über die vorgestellte Au^I-katalysierte 6-*endo*-dig Zyklisierung aufgebaut werden, wozu man ein Intermediat **290** benötigt. Durch die bereits ausgearbeiteten Möglichkeiten der Synthese eines ähnlichen Pyronzyklisierungsvorläufers für die Synthese der Radicinole (Kapitel 3.7) ergaben sich mehrere Optionen zu dessen Aufbau.



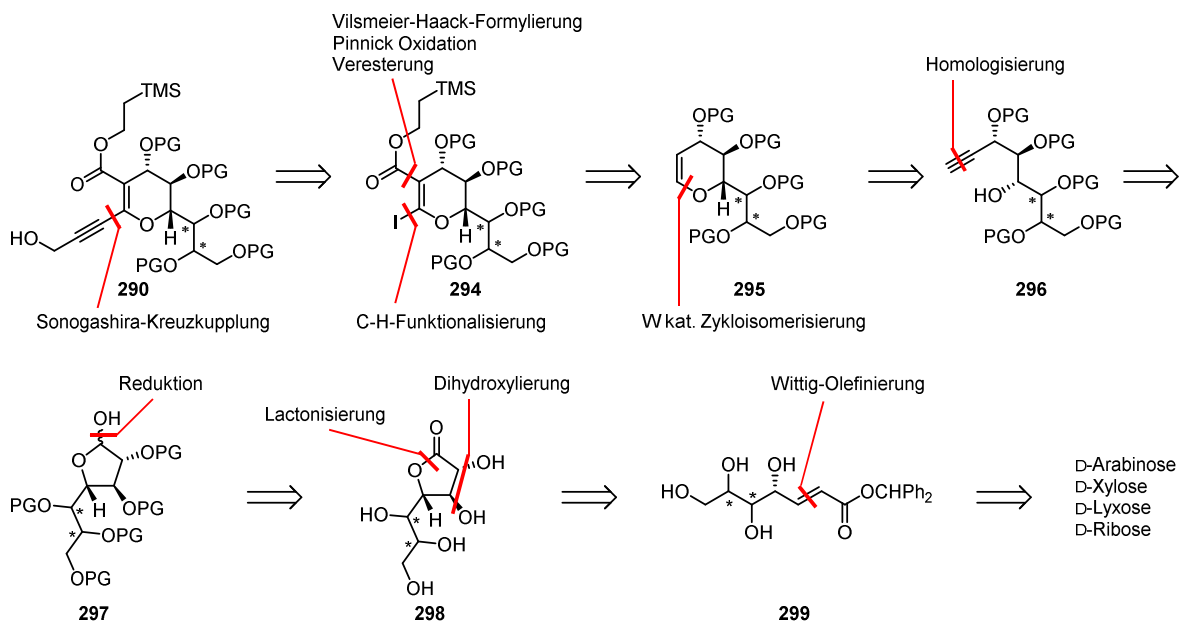
Schema 3.38. Retrosynthese des Pyronbausteins **286/288**.

Eine Überlegung zur selektiven Synthese der unbekanntenen Stereozentren des Bausteins war die asymmetrische Dihydroxylierung eines Olefins (Schema 3.39). Durch die Kontrolle der Olefingeometrie mit anschließender, diastereoselektiver Dihydroxylierung könnten im Prinzip alle gewünschten Diastereomere hergestellt werden. Der Zyklisierungsvorläufer **290** könnte somit analog zu den Synthesen der Radicinole auf die Verbindungen **291** oder **292** zurückgeführt werden. Thioglycosid **291** könnte durch eine Abfolge von Schutzgruppenoperationen, gefolgt von der Oxidation des primären Alkohols und Olefinierung des Aldehyds aus Phenyl-thio- β -D-glucopyranosid **193** hergestellt werden. Ester **292** könnte durch Vilsmeier-Haack-Formylierung, Oxidation des Aldehyds und Veresterung der Carbonsäure aufgebaut werden. Die Verlängerung der Kette an C6 könnte analog zum Thioglycosid erfolgen. Probleme bei dieser Strategie könnte die Stereoselektivität der geplanten Dihydroxylierung bereiten. Dabei müsste in je einem Fall des *E*- oder *Z*-Olefins die von Kishi und Mitarbeitern gefundene intrinsische Selektivität der Dihydroxylierung von allylischen Alkoholen übersteuert werden.^[163] Auch würde es schwer fallen, die jeweilige Stereochemie durch rein spektroskopische Techniken zu beweisen.



Schema 3.39. Mögliche Retrosynthese des Pyronzyklisierungsvorläufers **290**.

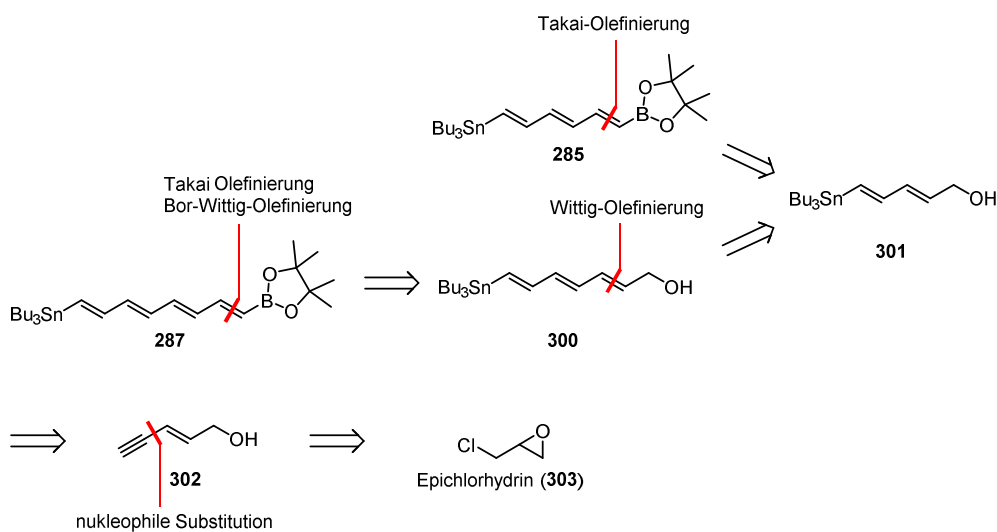
Daher wurden alternative retrosynthetische Überlegungen angestellt, wobei die unbekanntenen Stereozentren des Bausteins durch die Wahl des Startmaterials der Sequenz definiert werden sollten. Der Propargylrest des Zyklisierungsvorläufers **290** sollte mittels einer Sonogashira-Kupplung eingefügt werden (Schema 3.40). Der Ester **294** sollte durch eine Vilsmeier-Haack-Formylierungs/Oxidations/Veresterungs-Sequenz aufgebaut werden und das Alkenyliodid über C-H-Funktionalisierung eingebaut werden. Das dazu benötigte Glykal **295** würde über eine wolframkatalysierte Zyklusomerisierung dargestellt. Dies führt zu Alkin **296**, das durch eine Homologisierung des Lactols **297** hergestellt werden sollte, die gleichzeitig den Alkohol, der für die Zyklusomerisierung benötigt wird, freisetzt. Dieses Lactol **297** würde durch Reduktion aus dem geschützten γ -Lacton **298** hergestellt werden. Das aus der Literatur bekannte Lacton **298** kann durch Dihydroxylierung und anschließende selektive Lactonisierung aus dem Olefin **299** synthetisiert werden, das wiederum über eine Wittig-Olefinierung aus den vier verschiedenen D-Aldopentosen Arabinose, Xylose, Lyxose oder Ribose herstellbar ist.^[164] Durch die Dihydroxylierung soll die Stereochemie der Alkohole C3-OH und C4-OH in Orevactaene (**155**) aufgebaut werden. Da sich das gewünschte stereochemische Ergebnis der Dihydroxylierung für keines der zu synthetisierenden Diastereomere ändert und in jedem Fall mit der intrinsischen Selektivität der Substrate übereinstimmt, erschien dieser Ansatz zur Synthese des Fragments vielversprechender.



Schema 3.40. Retrosynthese des Zyklisierungsvorläufers **290**.

3.8.3.2. Retrosynthese der *bis*-funktionalisierten Polyenbausteine **285** und **287**.

Das Alkenylpinakolboronat **287** (Schema 3.41) sollte über eine Olefinierung des Aldehyds aufgebaut werden, der durch Oxidation aus dem bekannten Alkohol **300** synthetisiert werden sollte.^[165] Dieser kann durch eine Wittig-Olefinierung und einer darauffolgenden Reduktion aus dem Alkohol **301** hergestellt werden. Aus diesem kann auch das bekannte *bis*-funktionalisierte Trien **285** über eine Takai Olefinierung aufgebaut werden.^[162b]

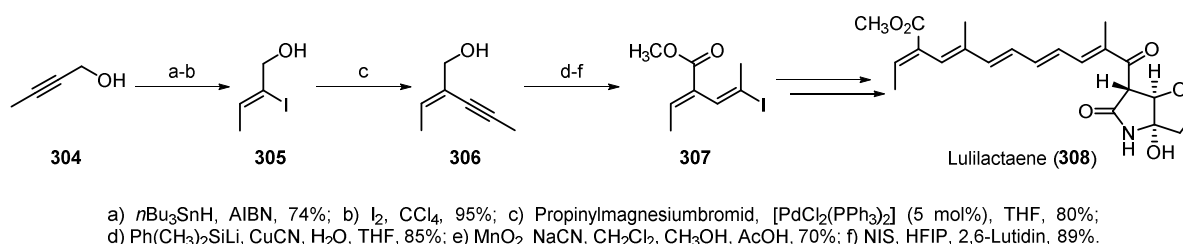


Schema 3.41. Retrosynthese der *bis*-funktionalisierten Polyenbausteine **285** und **287**.

Das Alkenylstannan **301** kann durch Stannylcuprierung des Alkyls **302** dargestellt werden, und dieses wird durch nukleophile Substitution gefolgt von der Öffnung des Epoxids aus Epichlorhydrin **303** gewonnen.^[166]

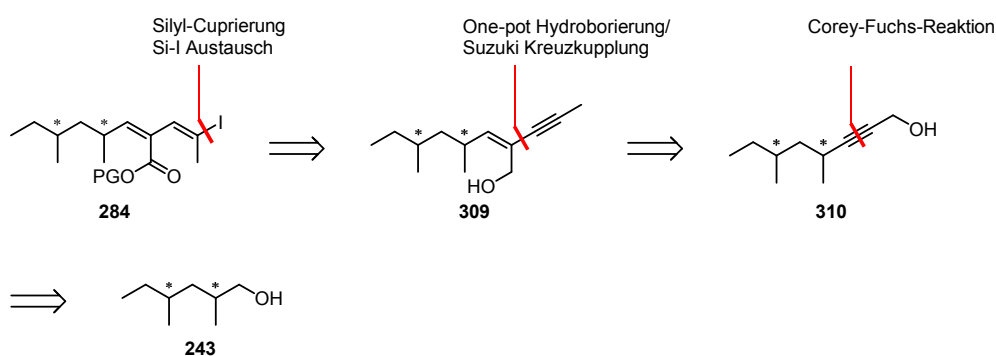
3.8.3.3. Retrosynthese des Alkenyliodidbausteins **284**

Die Retrosynthese des Bausteins **284** wurde von der Totalsynthese von Lulilactaene (**308**, Schema 3.42) inspiriert. Dabei war ein ähnliches Dien **307** ausgehend von Alkohol **304** synthetisiert worden. Nach radikalischer Hydrostannierung des Alkohols konnte durch einen Zinn→Iod Austausch Alkenyliodid **305** hergestellt werden. Dieses wurde durch eine Kumada Kreuzkupplung mit Propinylmagnesiumbromid zu Enin **306** umgewandelt. Corey-Ganem Oxidation des primären Alkohols gefolgt von Silyl-Cuprierung des Alkyls und Silicium→Iod Austausch ergaben das Alkenyliodid **307**, einen der Bausteine für die Totalsynthese von Lulilactaene (**308**).^[162a]



Schema 3.42. Totalsynthese von Lulilactaene (**308**).

Die Alkenyliodide **284** (Schema 3.43) sollten analog durch Silyl-Cuprierung der Alkine **309** gefolgt vom Austausch des Alkenylsilans mit Iod hergestellt werden. Um das gewünschte *Z,E* Dienmotiv aufbauen zu können, sollten die Enine **309** durch eine regioselektive Hydroborierung-/Suzuki-Kreuzkupplungs-Sequenz^[33] aus den Propargylalkoholen **310** synthetisiert werden. Diese würden durch eine Corey-Fuchs-Reaktion, bei der das primär gebildete lithiierte Alkin mit Formaldehyd zur Reaktion gebracht wird, aus den Aldehyden aufgebaut, die aus den stereoisomeren Alkoholen **243** zugänglich sind.

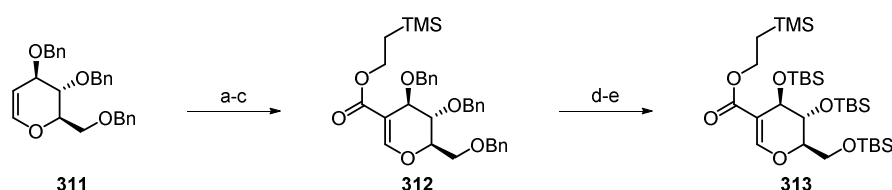


Schema 3.43. Retrosynthese des Bausteins **284**.

Durch die selektive Synthese der Alkohole **243** sollten alle Stereoisomere des Bausteins **284** hergestellt werden.

3.8.4. Modellstudien zur Synthese des Pyronbausteins

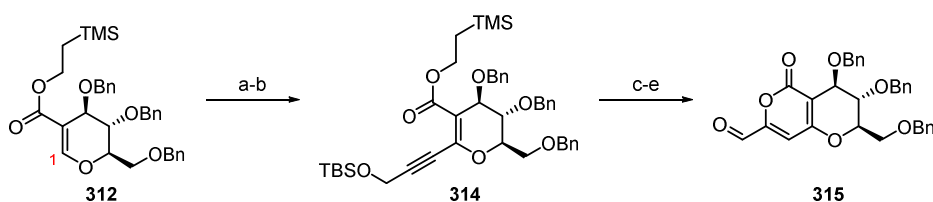
Die Möglichkeiten zur Synthese des Dien-Pyronbausteins **286** oder des Pyronbausteins **288** sollten zunächst durch die Synthese eines Modellsubstrats getestet und optimiert werden. Ausgehend von Tri-*O*-benzyl-D-glukal **311** (Schema 3.44) konnte durch Vilsmeier-Haack-Formylierung,^[167] Oxidation und Veresterung die Verbindung **312** hergestellt werden. Die Benzylether wurden reaktiv gespalten und die freien Alkohole silyliert. Dadurch konnte **313** synthetisiert werden. Dieser Schutzgruppentausch war notwendig, da unter den Vilsmeier-Haack-Formylierungsbedingungen nur begrenzt alternative Schutzgruppen eingesetzt werden konnten. Beim Einsatz von TBS-, Boc- oder Cbz-geschütztem Glukal wurde bei der Formylierung kein Umsatz beobachtet. MOM-geschütztes Glukal zersetzte sich unter den Formylierungsbedingungen.



a) POCl_3 , DMF, 76%; b) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , H_2O_2 , CH_3CN , $t\text{BuOH}$, H_2O , 79%; c) 2-(Trimethylsilyl)-ethanol, PPh_3 , DEAD, THF, 77%; d) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, CH_3OH ; e) TBSOTf, Py, CH_2Cl_2 , 88% (über 2 Stufen).

Schema 3.44. Synthese von Ester **313**.

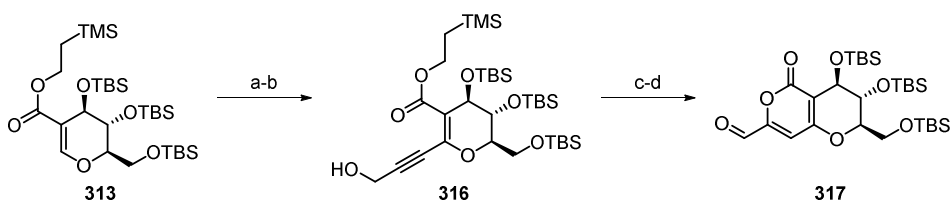
Benzylether **312** (Schema 3.45) wurde durch Deprotonierung an C1 und Aufarbeitung des Intermediats mit Iod zum Alkenyliodid umgesetzt, das anschließend mit *O*-TBS-geschütztem Propargylalkohol in einer Sonogashira Kreuzkupplung zum Zyklisierungsvorläufer **314** umgewandelt wurde. Der Einsatz von $[\text{SPhosAuNTf}_2]$ ermöglichte die Darstellung des Pyrons, wonach der Silylether gespalten und der Alkohol zum Aldehyd **315** oxidiert wurde.



a) LDA, I_2 , THF, 79%; b) *O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-propargylalkohol, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (10 mol%), CuI (20 mol%), NEt_3 , 88%; c) $[\text{SPhosAuNTf}_2]$ (1 mol%), CH_3NO_2 , 81%; d) TBAF, THF, 97%; e) DMP, CH_2Cl_2 , 98%.

Schema 3.45. Synthese von Aldehyd **315**.

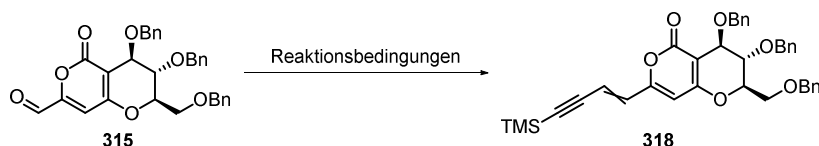
Analog dazu konnte Aldehyd **317** (Schema 3.46) ausgehend von der silylierten Verbindung **313** hergestellt werden. Dabei konnte die Route dahingehend optimiert werden, dass anstelle von *O*-TBS-Propargylalkohol, direkt Propargylalkohol in der Sonogashira-Kreuzkupplung eingesetzt wurde, wodurch der Desilylierungsschritt entfällt.



a) LDA, I₂, THF, 92%; b) Propargylalkohol, [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (10 mol%), CuI (20 mol%), NEt₃, 87%; c) [SPhosAuNTf₂] (1 mol%), CH₃NO₂, 89%; d) DMP, CH₂Cl₂, 87%.

Schema 3.46. Synthese von Aldehyd **317**.

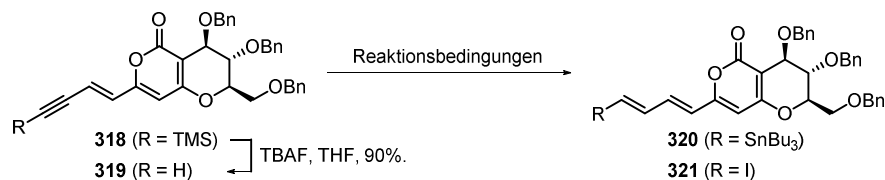
Aldehyd **315** konnte in einer Wittig-Reaktion mit moderaten Ausbeuten zu Enin **318** umgewandelt werden (Tabelle 3.9). Bei einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde hauptsächlich (*Z*)-Enin **318** gebildet. Anheben der Reaktionstemperatur verbesserte das *E:Z* Verhältnis, die isolierte Ausbeute blieb jedoch niedrig. Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung ergab mehr des gewünschten *E*-Enins **318**, jedoch sank die Gesamtausbeute auf 13%.



Reaktionsbedingungen	Ausbeute
	42% (<i>E:Z</i> = 28:72)
	50% (<i>E:Z</i> = 50:50)
	13% (<i>E:Z</i> = 66:33)

Tabelle 3.9. Synthese von Enin **318**.

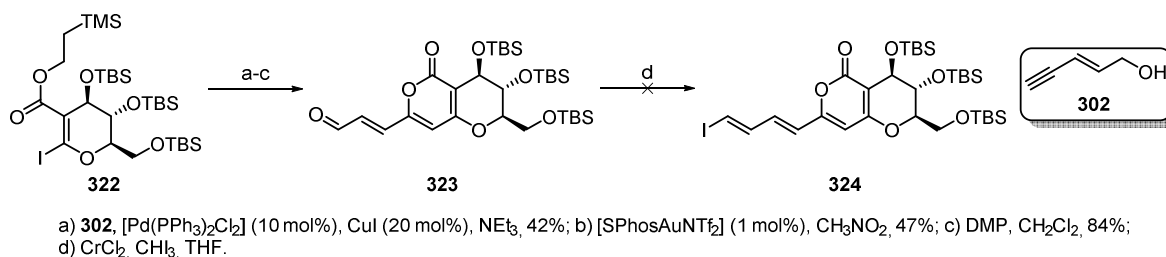
Desilylierung des Alkins *E*-**318** (Tabelle 3.10) konnte durch den Einsatz von TBAF erreicht werden, allerdings war die weitere Funktionalisierung des Alkins nicht möglich. Stannocuprierung zersetzte das Substrat jedoch ebenso wie der Versuch einer Hydrozirkonierung.



Reaktionsbedingungen	Ausbeute
CuCN, <i>n</i> BuLi, Bu ₃ SnH, THF	Zersetzung
Schwartz Reagenz, THF dann I ₂	Zersetzung

Tabelle 3.10. Versuchte Funktionalisierung von *E*-XXX.

Aus Alkenyliodid **322** konnte durch eine Kreuzkupplung mit Alkin **302**, darauffolgender Pyronzyklisierung und Oxidation des Alkohols der Aldehyd **323** hergestellt werden (Schema 3.47). Takai-Olefinierung führte allerdings nicht zur Bildung des gewünschten Alkenyliodids **324** sondern zur Zersetzung des Substrats.



Schema 3.47. Versuchte Synthese von **324**.

Julia-Kocienski-Olefinierung des Aldehyds **317** führte lediglich zur Zersetzung des Substrats. Hingegen konnte Alkenyliodid **326** durch Takai-Olefinierung aus dem Aldehyd **317** hergestellt werden. Als Nebenprodukt wurde dabei das Alken **327** erhalten. Da es nicht möglich war, den Dienpyronbaustein vom Typ **324** herzustellen, entfiel die Möglichkeit Orevactaene (**155**) mit dem *bis*-funktionalisierten Trien **285** zu synthetisieren.

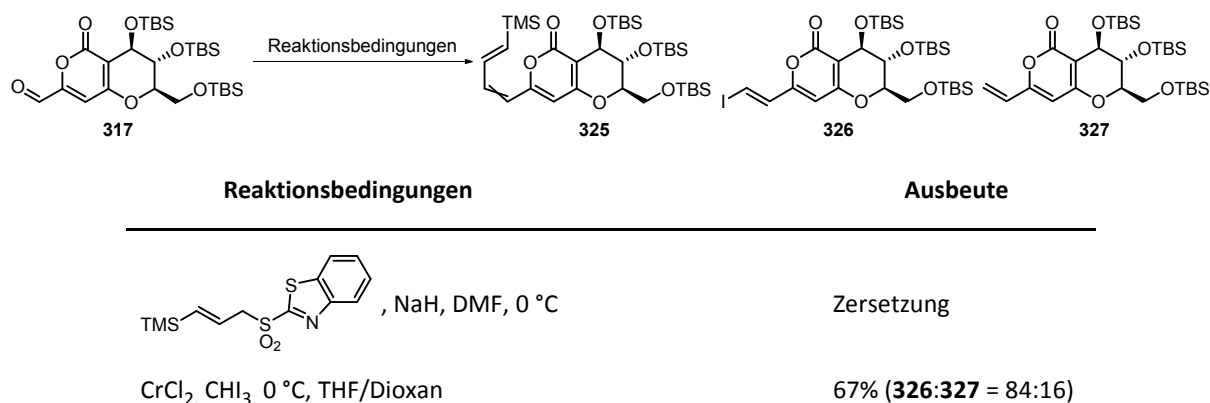
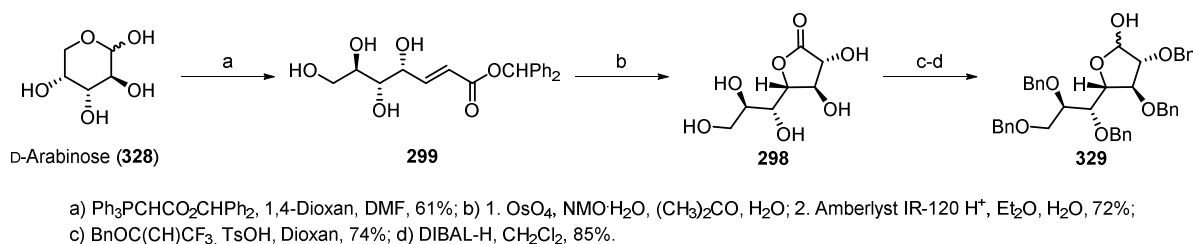


Tabelle 3.11. Synthese von Alkenyliodid **326**.

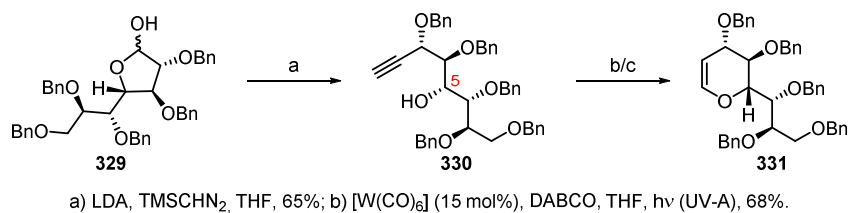
3.8.5. Synthese des Pyronbausteins 341

Durch die in Kapitel 3.8.1 vorgeschlagene Biosynthese von Orevactaene (**155**) sind die an das Pyron annelierten Zucker auf Mannose, Talose, Gulose und Allose beschränkt. Durch die geringe Bioverfügbarkeit der letzten drei Zucker, schien der Einbau von Mannose im Naturstoff am wahrscheinlichsten. Um den mit D-Mannose annelierten Pyronbaustein zu synthetisieren, wurde D-Arabinose **328** als Startmaterial für die Sequenz benutzt. Eine Wittig-Olefinierung ergab den α,β -ungesättigten Ester **299** ausschließlich als *E*-Stereoisomer (Schema 3.48).^[164] Dabei wird der sterisch anspruchsvolle Diphenylmethylester verwendet um eine als Folgereaktion der Olefinierung ablaufende oxa-Michael Addition zu unterdrücken.^[168] Durch Dihydroxylierung der Doppelbindung, gefolgt von Lactonisierung unter sauren Bedingungen konnte selektiv das γ -Lacton **298** hergestellt werden.^[164] Um eine Epimerisierung des Stereozentrums alpha zum Lacton zu vermeiden, wurden die Alkohole unter sauren Bedingungen mithilfe von Benzyltrichloracetimidat geschützt. Die Reduktion des Lactons zum Lactol **329** konnte durch den Einsatz von DIBAL-H erreicht werden.



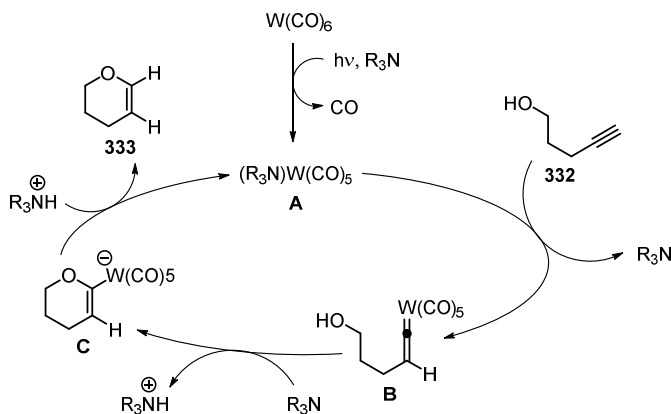
Schema 3.48. Synthese des Lactols **329**.

Unter Bestmann-Ohira Bedingungen konnte kein Umsatz von Lactol **329** zum Alkin **330** beobachtet werden (Schema 3.49). Durch eine Colvin-Umlagerung^[169] war dessen Synthese jedoch möglich. Dabei kommt es nach der Addition von deprotoniertem TMS-Diazomethan an den Aldehyd zu einer Brook-Umlagerung und anschließender Eliminierung von TMSOLi . Nach der Freisetzung von Stickstoff kann sich das gebildete Carben in einer Fritsch-Buttenberg-Wiechell Umlagerung^[170] zum Alkin **330** umsetzen. Durch die Homologisierung des Lactols **329** wurde der Alkohol an C5 freigesetzt, der für die folgende Zyklusomerisierung benötigt wird. Diese Art der *endo*-Zyklusomerisierung kann mit Ruthenium-,^[171] Rhodium-,^[172] Wolfram-^[173] oder Molybdän-Katalysatoren^[173b, 173c] durchgeführt werden. Auch eine Eisen-medierte Zyklisierung von 4-Alkinolen ist bekannt.^[174] Dabei haben sich unter den katalytischen Varianten Molybdänkatalysatoren für die Synthese von 5-gliedrigen Ringen und Wolframkatalysatoren für die Synthese von 6- und 7-gliedrigen Ringen bewährt.



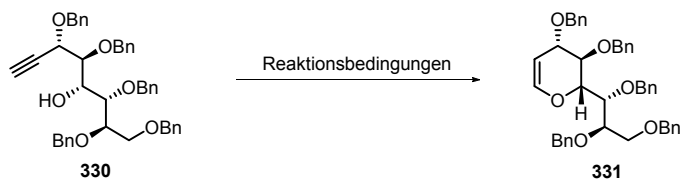
Schema 3.49. Synthese von Glykol **331**.

Mechanistisch läuft die wolframkatalysierte Zyklusomerisierung über die photolytische Abspaltung eines Carbonylliganden von Wolframhexacarbonyl, wodurch der aktive Katalysator **A** erzeugt wird (Schema 3.50). Dieser bildet mit dem Substrat **332** einen Alkenylidenkomplex **B** der vom Alkohol nukleophil attackiert wird und dadurch das Intermediat **C** formt. Protodemetallierung setzt das Produkt **333** frei und regeneriert die katalytisch aktive Spezies **A**.^[173b] Ähnliche Mechanismen wurden auch für die Ruthenium- und Rhodium-katalysierten Reaktionen vorgeschlagen.



Schema 3.50. Vorgeschlagener Mechanismus der W-katalysierten Zyklusomerisierung.

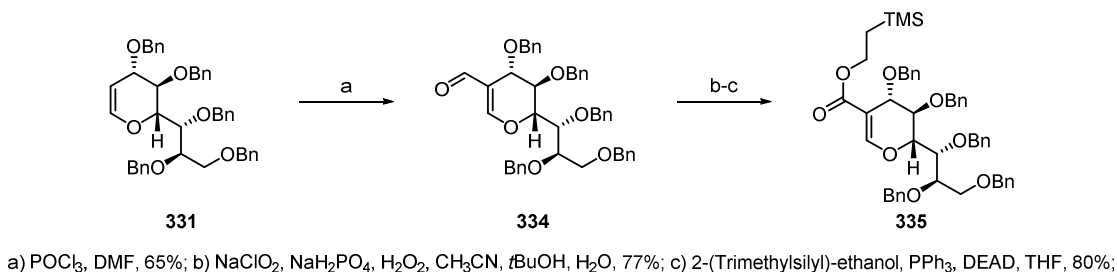
Die Zyklusomerisierung der Verbindung **330** (Schema 3.49) erfolgte sowohl unter Rhodium- als auch Wolframkatalyse mit guten Ausbeuten. Aufgrund der besseren Skalierbarkeit der Reaktion wurde diese bei größeren Ansätzen jedoch mit Wolframhexacarbonyl als Katalysator durchgeführt (Tabelle 3.12).



Reaktionsbedingungen	Ausbeute
330 (0.1 mmol), [(PPh ₃) ₃ RhCl], DMF, 85 °C	76%
330 (0.4 mmol), [(PPh ₃) ₃ RhCl], DMF, 85 °C	45%
330 (0.9 mmol), [(PPh ₃) ₃ RhCl], DMF, 85 °C	23%
330 (0.8 mmol), [W(CO) ₆], DABCO, THF, 60 °C	68%

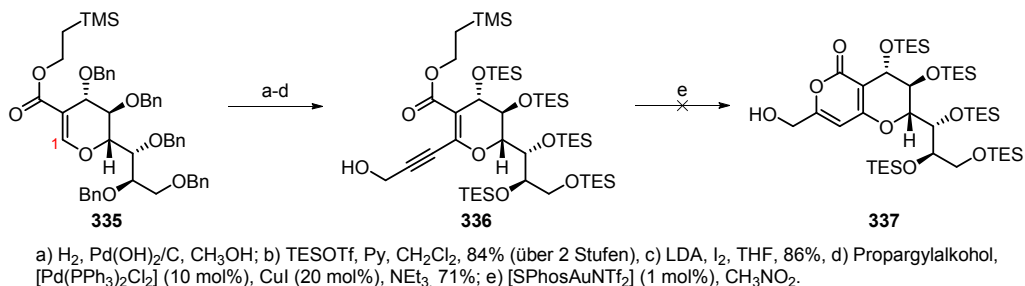
Tabelle 3.12. Synthese von Glykol **331**.

Ausgehend von Glykal **331** konnte die Sequenz analog zu der des Modellsubstrats (Kapitel 3.8.4) fertiggestellt werden. Mittels Vilsmeier-Haack-Formylierung wurde der Aldehyd **334** hergestellt. Pinnick-Oxidation gefolgt von einer Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen ergab den Ester **335** (Schema 3.51).



Schema 3.51. Synthese von Ester **335**.

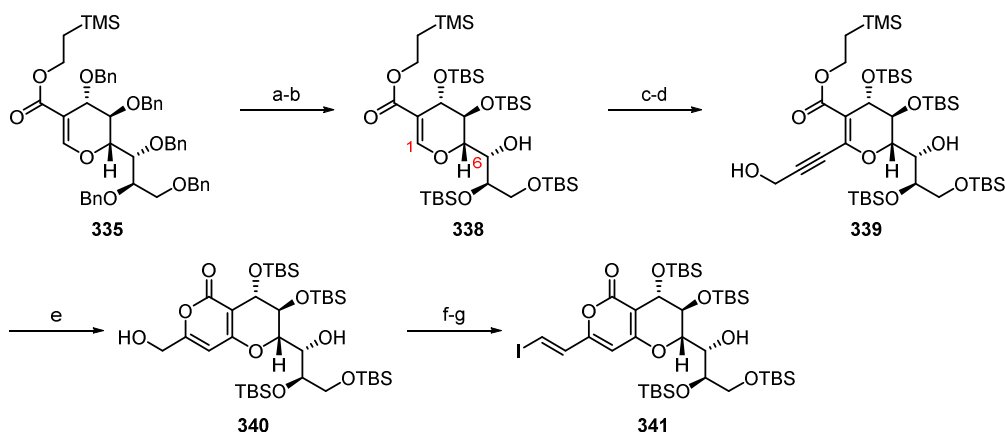
Die Benzylether wurden reaktiv gespalten und die freien Alkohole mit Triethylsilylgruppen geschützt (Schema 3.52). Die reaktive Position C1 wurde iodiert und das Alkenyliodid anschließend mit Propargylalkohol mittels einer Sonogashira-Kreuzkupplung verknüpft, was den Zyklisierungsvorläufer **336** ergab. Allerdings konnte das gewünschte Pyron **337** nicht durch die Gold(I)-katalysierte 6-*endo*-dig Reaktion hergestellt werden. Grund hierfür ist wahrscheinlich die geringe Stabilität der Triethylsilylether.



Schema 3.52. Versuch der Synthese von **337**.

Alternativ dazu wurden nach reduktiver Spaltung der Benzylether die freien Alkohole mit *tert*-Butyldimethylsilylgruppen versehen (Schema 3.53). Dabei blieb die Hydroxylgruppe C6-OH, vermutlich aufgrund der großen sterischen Hinderung, ungeschützt. Iodierung an C1, gefolgt von der Sonogashira-Kreuzkupplung mit Propargylalkohol ergab den Zyklisierungsvorläufer **339**. Das Pyron **340** bildete sich bei katalytischem Einsatz von $[\text{SPhosAuNTf}_2]$ in ausgezeichneter Ausbeute. Der primäre Alkohol wurde zum Aldehyd oxidiert und dieser mittels einer Takai-Olefinierung zu Alkenyliodid **341** umgewandelt.

Durch diese Sequenz konnte die Synthese des Pyronbausteins **341** in 17 linearen Stufen ausgehend von D-Arabinose abgeschlossen werden.

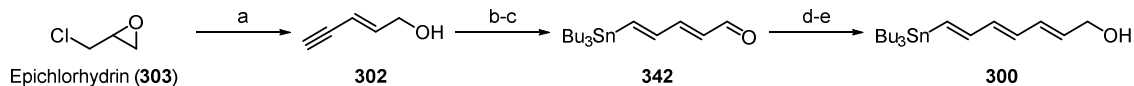


a) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, H_2 , CH_3OH ; b) TBSOTf, Py, CH_2Cl_2 , 95%; c) LDA, I_2 , THF, 71%; d) Propargylalkohol, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (10 mol%), CuI (20 mol%), NEt_3 , 85%; e) $[\text{SPhosAuNTf}_2]$ (1 mol%), CH_3NO_2 , 82%; f) DMP, CH_2Cl_2 , 90%; g) CH_3I , CrCl_2 , THF, 57%.

Schema 3.53. Fertigstellung des Pyronbausteins **341**.

3.8.6. Synthese des bis-funktionalisierten Tetraenbausteins **287**

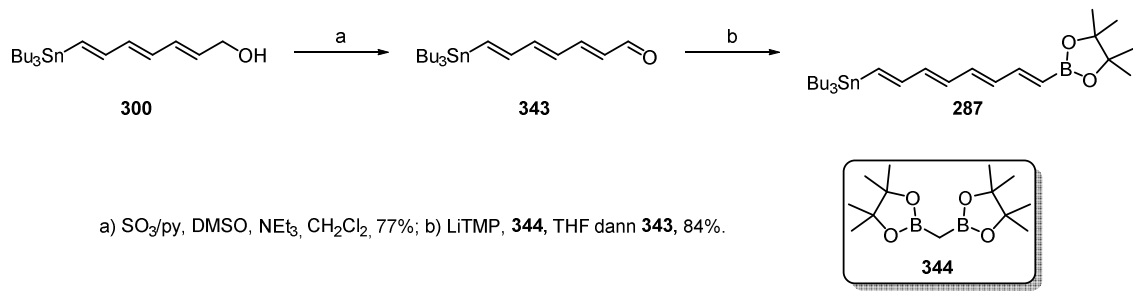
Nukleophile Substitution des Alkylchlorids von Epichlorhydrin (**303**, Schema 3.54) mit deprotoniertem Acetylen, gefolgt von Deprotonierung der propargylichen Position und Öffnung des Epoxids ergab das Enin **302**.^[166] Durch Stannocuprierung des Alkins **302** und Parikh-Doering-Oxidation des Alkohols wurde der Aldehyd **342** synthetisiert.^[162b]



a) NH_3 , Na, Acetylen, 49%; b) $n\text{BuLi}$, CuCN , $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, THF, 95%; c) SO_2/py , DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 67%; d) $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , 92%; e) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , 87%.

Schema 3.54. Synthese des Alkohols **300**.

Mittels einer *E*-selektiven Wittig Olefinierung konnte die ungesättigte Kette verlängert und durch anschließende Reduktion des Esters der Alkohol **300** gewonnen werden.^[165] Dieser wurde mittels Parikh-Doering-Oxidation zum Aldehyd **343** oxidiert (Schema 3.55), der zum Tetraen **287** umgewandelt werden konnte. Dazu wurde eine Bor-Wittig Reaktion benutzt. Diese von Matteson und Mitarbeitern entwickelte Reaktion^[175] konnte von Morken und Mitarbeitern auf bis-Pinakolborolmethan **344** erweitert werden.^[176] Deprotonierung von **344**, nukleophile Addition in den Aldehyd **343** und Eliminierung von Pinakolborat ergab das Tetraen **287** ausschließlich als *E*-Stereoisomer. Eine alternative Takai-Olefinierung^[177] von Aldehyd **343** resultierte in der Zersetzung des Substrats.

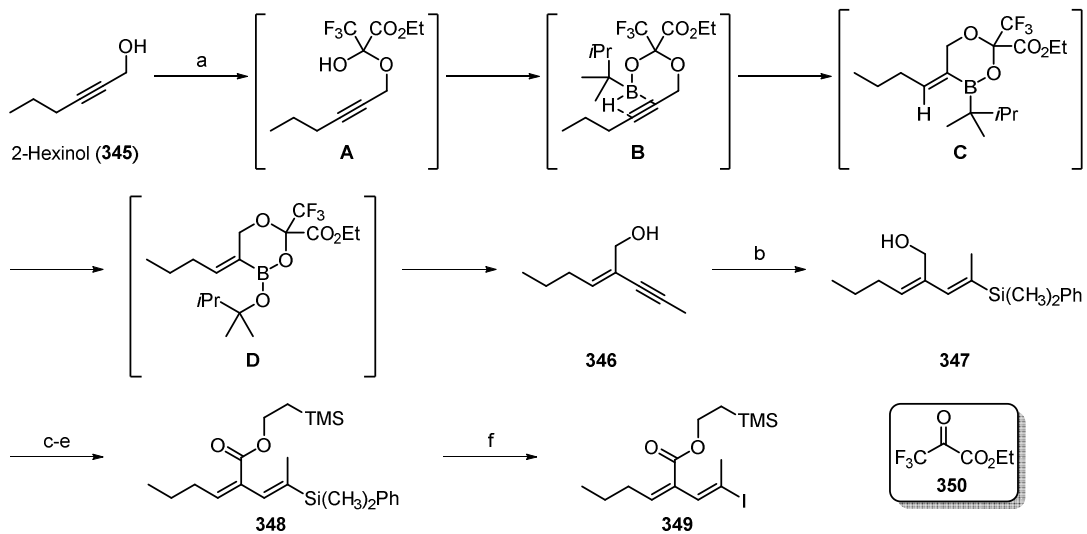


Schema 3.55. Fertigstellung des *bis*-funktionalisierten Tetraenbausteins **287**.

Der *bis*-funktionalisierte Tetraenbaustein **287** konnte auf diese Weise über 7 Stufen ausgehend von Epichlorhydrin (**303**) hergestellt werden, wobei alle Olefine mit großer *E*-Selektivität aufgebaut wurden.

3.8.7. Modellstudie zur Synthese der Alkenyliodidbausteine

Um das *Z,E*-Olefinmotiv des Alkenyliodidbausteins **349** herzustellen, konnte eine Methode zur regioselektiven Hydroborierung von Propargylalkoholen benutzt werden.^[33] Dabei bildet in einem ersten Schritt Ethyltrifluorpyruvat **350** (Schema 3.56) ein stabiles Hemiacetal **A** mit dem Alkohol **345**.^[178] Nach Zugabe von Thexylboran formt sich Intermediat **B**, worauf es zur regioselektiven Hydroborierung des Alkins unter Bildung des Intermediats **C** kommt. Mit Trimethylamin-*N*-oxid wird das Borinat **C** zum Boronat **D** oxidiert, das mit Iodpropin in einer Suzuki-Kreuzkupplung verknüpft werden kann, wodurch sich Enin **346** bildet.



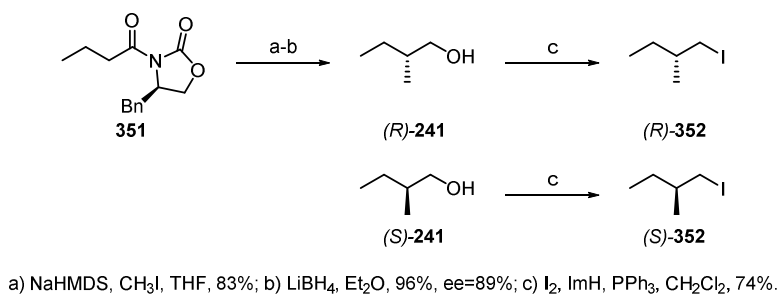
Schema 3.56. Synthese von Alkenyliodid **349**.

Durch Silylcuprierung von Alkin **346** konnte das Alkenylsilan **347** hergestellt werden. Alkohol **347** wurde zur Carbonsäure oxidiert, die anschließend mit 2-(Trimethylsilyl)-ethanol zum Ester **348** umgewandelt wurde. Der Silicium→Iod Austausch mithilfe von NIS in Hexafluorisopropanol schloss die Synthese von Alkenyliodid **349** ab.

3.8.8. Synthese der Alkenyliodidbausteine 356

Bemerkung: Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse wurden in Zusammenarbeit mit Saskia Schulthoff erarbeitet.

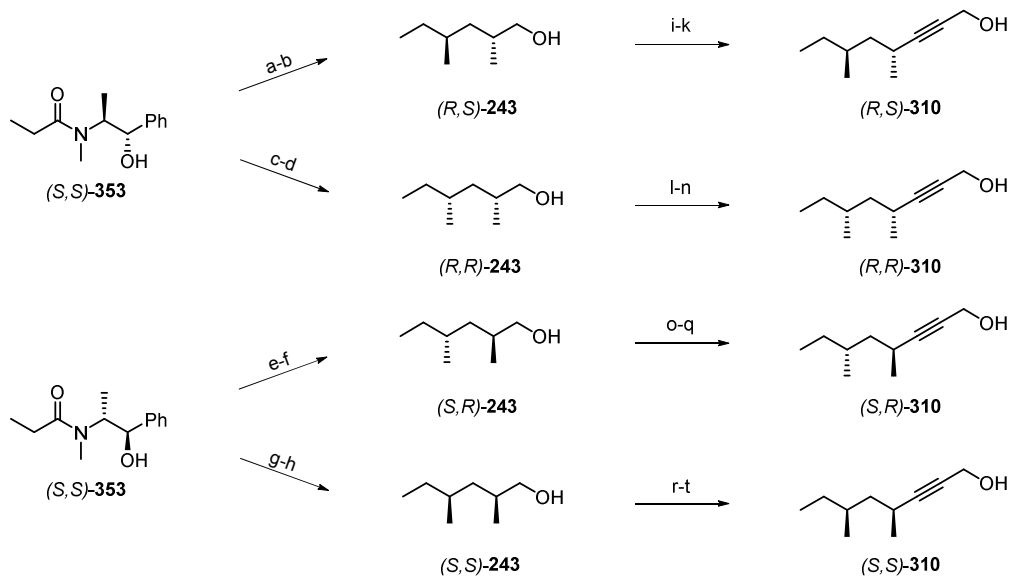
Zur Synthese der Alkenyliodidbausteine **352** konnte ausgehend von Oxazolidinon **351** das Alkyliodid (*R*)-**352** hergestellt werden (Schema 3.57).^[179] Evans-Alkylierung mit Methyljodid und anschließende reduktive Abspaltung des Auxiliars ergab den Alkohol (*R*)-**241** mit einer Enantiomerenreinheit von 89%.



Schema 3.57. Synthese der Alkyliodide **352**.

Durch eine Appel-Reaktion konnte dieser in das Alkyliodid (*R*)-**352** umgewandelt werden. Das enantiomere Alkyliodid (*S*)-**352** wurde ausgehend vom kommerziell erhältlichen Alkohol (*S*)-**241** synthetisiert.^[102]

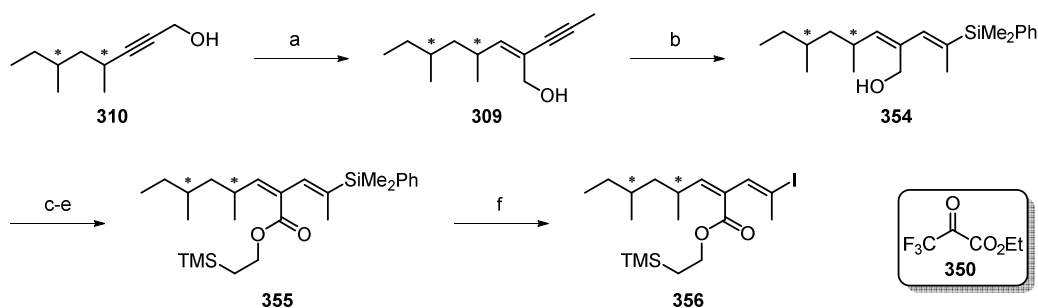
Durch Alkylierung der Verbindung (*S,S*)-**353**^[180] mit Alkyliodid (*S*)-**352** und anschließender Reduktion des Amids wurde der Alkohol (*R,S*)-**243** hergestellt (Schema 3.58). Analog dazu konnte bei Verwendung von Alkyliodid (*R*)-**352** nach reduktiver Abspaltung des Auxiliars der Alkohol (*R,R*)-**243** synthetisiert werden. Die enantiomeren Alkohole (*S,R*)-**243** und (*S,S*)-**243** wurden über denselben Syntheseweg aus dem Amid (*R,R*)-**353**^[181] hergestellt. Die Alkohole **243** konnten durch eine Swern-Oxidation zu den Aldehyden oxidiert und anschließend mittels einer Corey-Fuchs Reaktion, bei der das sich bildende lithiierte Alkin mit Paraformaldehyd zur Reaktion gebracht wurde, in die Propargylalkohole **310** umgewandelt werden.



a) *n*BuLi, *i*Pr₂NH, LiCl, (S)-**352**, THF, 74%; b) *n*BuLi, *i*Pr₂NH, BH₃NH₃, THF, 99%; c) *n*BuLi, *i*Pr₂NH, LiCl, (R)-**352**, THF, 77%; d) *n*BuLi, *i*Pr₂NH, BH₃NH₃, THF, 85%; e) *n*BuLi, *i*Pr₂NH, LiCl, (S)-**352**, THF, 75%; f) *n*BuLi, *i*Pr₂NH, BH₃NH₃, THF, 97%; g) *n*BuLi, *i*Pr₂NH, LiCl, (S)-**352**, THF, 79%; h) *n*BuLi, *i*Pr₂NH, BH₃NH₃, THF, 75%; i) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂; j) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂; k) *n*BuLi, THF, (CH₂O)_{*n*}, 54% (über 3 Stufen); l) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂; m) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂; n) *n*BuLi, THF, (CH₂O)_{*n*}, 47% (über 3 Stufen); o) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂; p) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂; q) *n*BuLi, THF, (CH₂O)_{*n*}, 51% (über 3 Stufen); r) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂; s) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂; t) *n*BuLi, THF, (CH₂O)_{*n*}, 51% (über 3 Stufen).

Schema 3.58. Synthese der Propargylalkohole **310**.

Die Propargylalkohole *syn*-**310** und *anti*-**310** konnten durch die in Kapitel 3.8.7 beschriebene Transformation in die Enine vom Typ **309** überführt werden. Alternativ können ähnliche Verbindungen zu Enin **309** nur über mehrere Stufen aus Propargylestern synthetisiert werden, wodurch die erzielten moderaten Ausbeuten in besserem Licht erscheinen (siehe Kapitel 3.8.2.1). Nach Silylcuprierung der Enine **309** wurden die Alkenylsilane **354** in hervorragenden Ausbeuten isoliert. Die Alkohole wurden zu den Carbonsäuren oxidiert und unter Mitsunobu-Bedingungen mit 2-(Trimethylsilyl)-ethanol verestert. Durch Silizium/Iod-Austausch konnte die Synthese aller stereoisomeren Alkenyliodidbausteine **356** fertiggestellt werden.

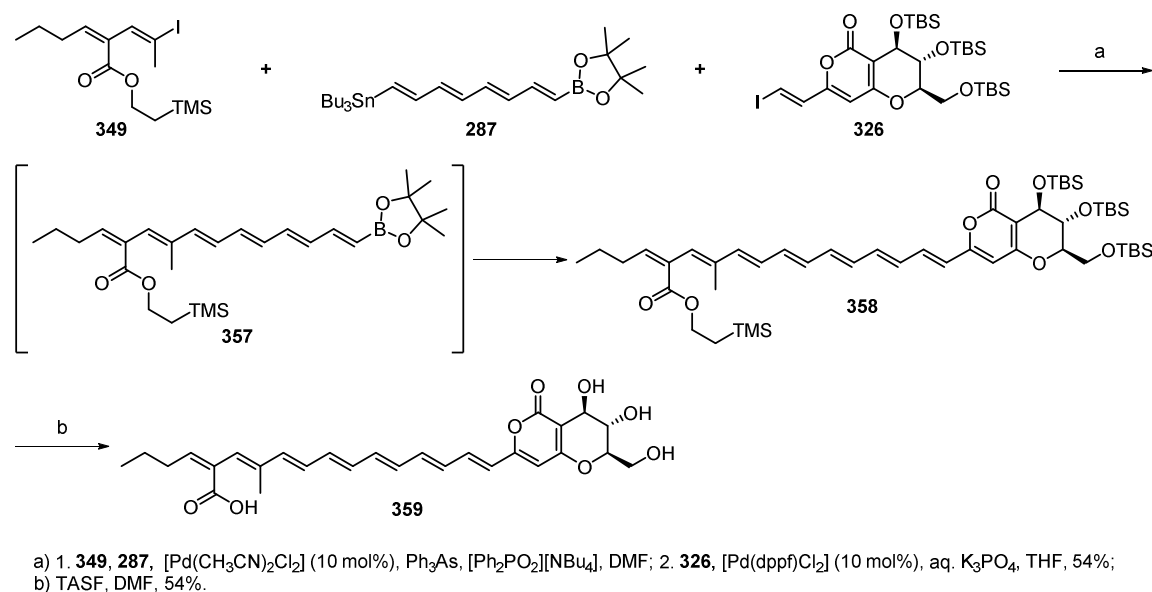


a) 1. **350**, THF; 2. Thexylboran; 3. TMAO; 4. Iodpropin, [Pd(dppf)Cl₂] (10 mol%), aq. KOH, 57% *syn*, 53% *anti*; b) CuCN, Ph(CH₃)₂SiLi, H₂O, THF, 88% *syn*, 90% *anti*; c) DMP, CH₂Cl₂, 92% *syn*, 98% *anti*; d) NaClO₂, NaH₂PO₄, H₂O₂, *t*BuOH, H₂O; e) DEAD, PPh₃, 2-(Trimethylsilyl)-ethanol, 62% *syn*, 52% *anti*; f) NIS, 2,6-Lutidin, HFIP, 89% *syn*, 89% *anti*.

Schema 3.59. Synthese der Alkenyliodidbausteine **356**.

3.8.9. Fertigstellung der Modellverbindung 359

Durch Stille Kupplung von Alkenyliodid **349** und dem Alkenylstannan **287** konnte das Alkenylboronat **357** hergestellt werden (Schema 3.60). Die Isolation dieses Intermediats scheiterte allerdings wahrscheinlich aufgrund von dessen geringer Stabilität. Sukzessive Zugabe von wässriger Base und des Pyronbausteins **326** nach erfolgreicher Stille-Kreuzkupplung führte hingegen direkt zur Bildung des gewünschten Heptaens **358** in guter Ausbeute. Die Silylether und der 2-(Trimethylsilyl)-ethanol-Ester konnten mithilfe von TASF gespalten werden, wodurch die Synthese der Modellverbindung **359** abgeschlossen wurde.



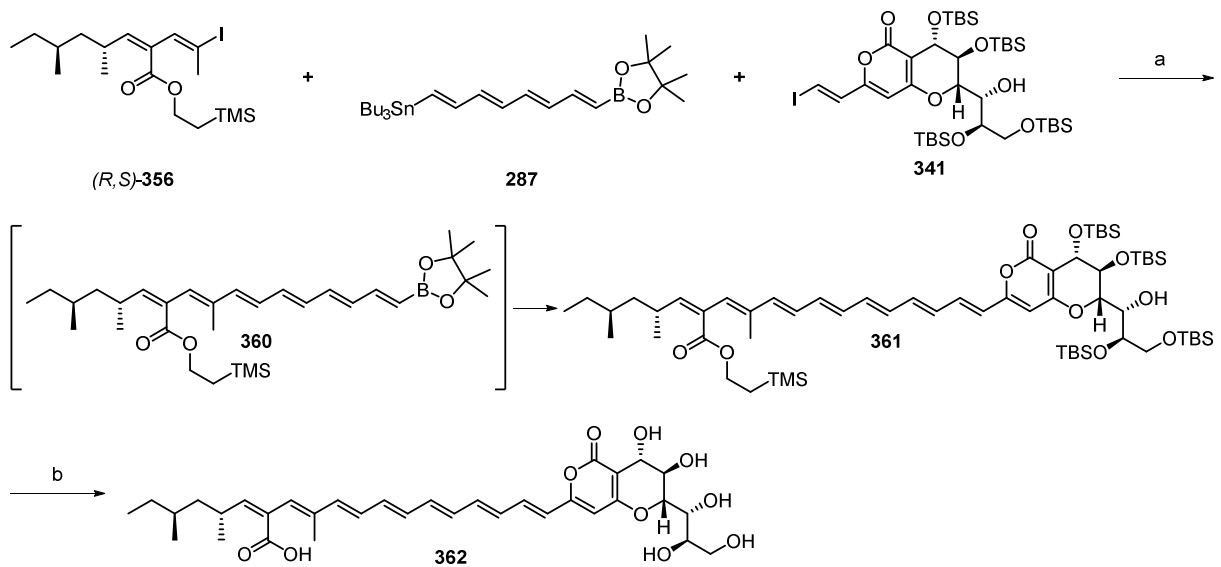
Schema 3.60. Fertigstellung der Synthese der Modellverbindung **359**.

Die Modellverbindung **359** konnte somit ausgehend von Tri-*O*-benzyl-D-glukal (**311**) in 12 linearen Stufen hergestellt werden. Dabei wurde die vorgestellte Modifikation der Pyronzyklisierung, eine dirigierte, regioselektive *one-pot* Hydroborierungs-Suzuki-Kreuzkupplung zur Darstellung des Alkenyliodidfragments **349** und eine *one-pot* Stille-/Suzuki-Kreuzkupplungssequenz angewandt um die 3 Bausteine zu verknüpfen.

3.8.10. Fertigstellung der Synthese der vermeintlichen Struktur von Orevactaene.

Das Alkenyliodid (*R,S*)-**356** wurde in einer Stille-Kreuzkupplungsreaktion mit dem Tetraenbaustein **287** verknüpft (Schema 3.61). Wie im Fall der Modellverbindung konnte das Intermediat **360** nicht isoliert und charakterisiert werden. Direkte Zugabe von wässrigem Kaliumphosphat, [Pd(dppf)Cl₂] und des Pyronbausteins **341** führte allerdings zur Bildung der gewünschten Verbindung **361**. Durch

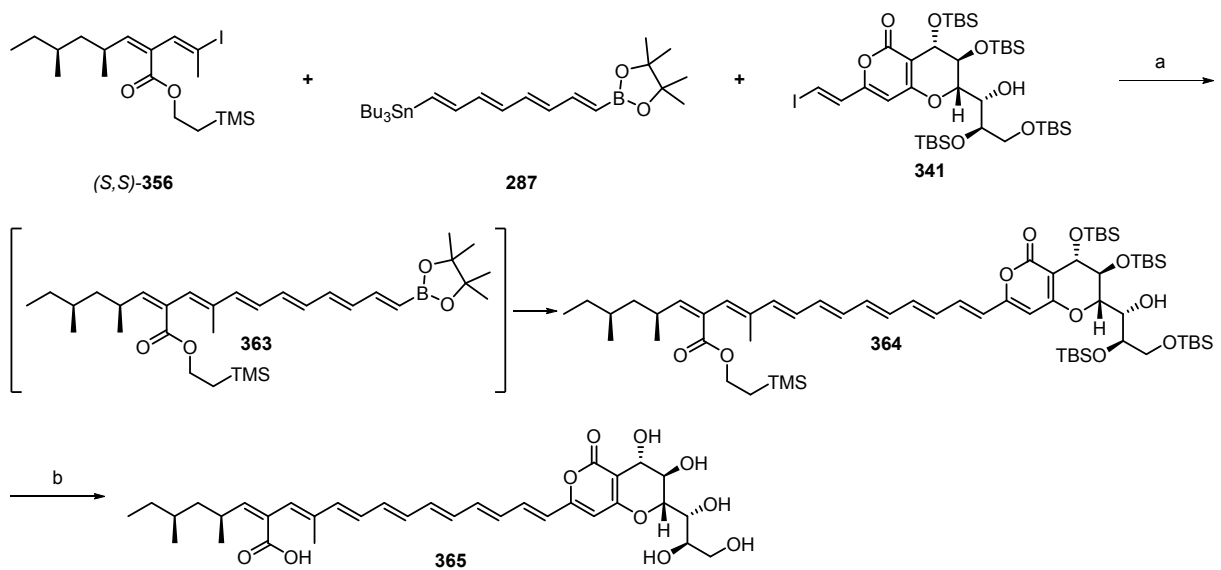
Spaltung der Silylether mit TASF in Dimethylformamid konnte die Synthese des Polyens **362** vervollständigt werden.



a) 1. **(R,S)-356**, **287**, $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ (10 mol%), Ph_3As , $[\text{Ph}_2\text{PO}_2][\text{NBu}_4]$, DMF; 2. **341**, $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ (10 mol%), aq. K_3PO_4 , THF, 55%;
 b) TASF, DMF, 63%.

Schema 3.61. Fertigstellung eines *anti*-Seitenkettendiastereomers der vermeintlichen Struktur von Orevactaene (**155**).

Analog dazu wurde durch die Stille-/Suzuki-Kreuzkupplungssequenz des Alkenyliodidbausteins (*S,S*)-**356**, *bis*-funktionalisiertem Tetraen **287** und dem Pyronbaustein **341** das geschützte Orevactaeneisomer **364** hergestellt. Abspaltung der Silylether beendete die Synthese des *syn*-Seitenkettendiastereomers **365** von Orevactaene.



a) 1. **(S,S)-356**, **287**, $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ (10 mol%), Ph_3As , $[\text{Ph}_2\text{PO}_2][\text{NBu}_4]$, DMF; 2. **341**, $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ (10 mol%), aq. K_3PO_4 , THF;
 b) TASF, DMF, 20% (über 2 Stufen).

Schema 3.62. Fertigstellung eines *syn*-Seitenkettendiastereomers der vermeintlichen Struktur von Orevactaene (**155**).

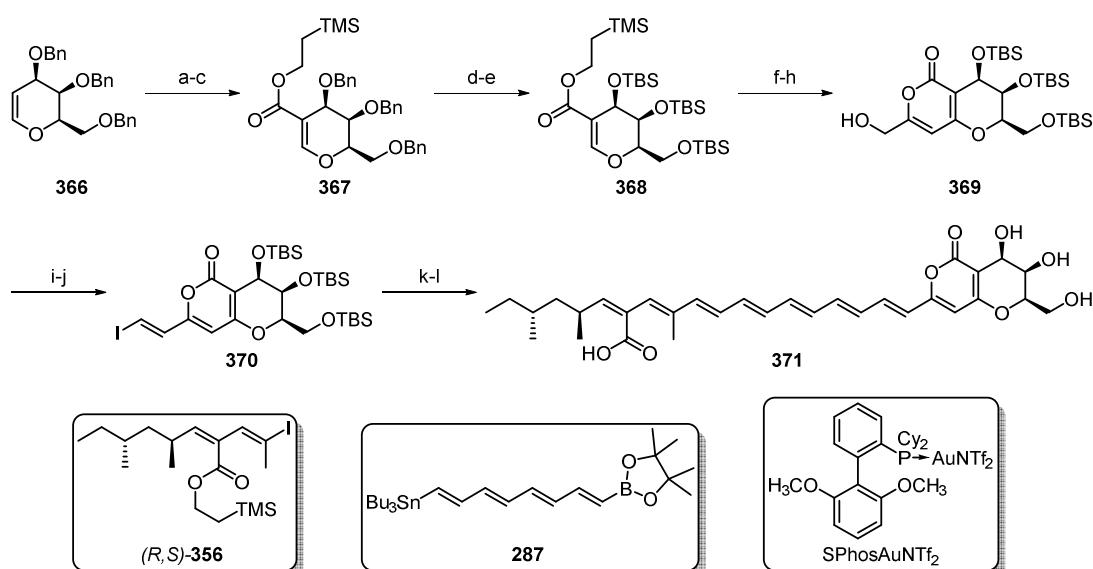
Zwei der möglichen sechzehn Diastereomere von Orevactaene konnten auf diese Weise ausgehend von D-Arabinose (**328**) in 19 linearen Stufen synthetisiert werden. Als Schlüsselschritte wurden dabei die wolframkatalysierte Zyklusomerisierung zum Aufbau des Glykals **331**, die beschriebene Modifikation der Pyronzyklisierung und eine one-pot Stille-/Suzuki-Kreuzkupplungssequenz zur Verknüpfung von **287**, **341** und **356** implementiert. Das Design der Route erlaubt theoretisch die Synthese aller möglichen Diastereomere von Orevactaene (**155**).

Die erhaltenen $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ Daten für die synthetisierten Verbindungen sind allerdings deutlich unterschiedlich von denen des isolierten Naturstoffs. Darauf wird in Kapitel 3.8.12 näher eingegangen.

3.8.11. Synthese der Modellverbindung **371**

Bemerkung: Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse wurden in Zusammenarbeit mit Saskia Schulthoff erarbeitet.

Ausgehend von D-Galaktal (**366**, Schema 3.63) wurde über Vilsmeier-Haack-Formylierung, Pinnick-Oxidation und Mitsunobu-Veresterung der Ester **367** aufgebaut. Die Benzylether wurden reaktiv gespalten und die freien Alkohole mit TBSOTf silyliert.



a) POCl_3 , DMF, 65%; b) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , H_2O_2 , CH_3CN , $t\text{BuOH}$, H_2O , 80%; c) 2-(Trimethylsilyl)-ethanol, PPh_3 , DEAD, THF, 78%; d) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, CH_3OH ; e) TBSOTf, Py, CH_2Cl_2 , 33% (über 2 Stufen); f) LDA, I_2 , THF, 88%; g) Propargylalkohol, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (10 mol%), CuI (20 mol%), NEt_3 , 75%; h) $[\text{SPhosAuNTf}_2]$ (1 mol%), CH_3NO_2 , 89%; i) DMP, CH_2Cl_2 , 99%; j) CrCl_2 , CH_3 , THF, Dioxan, 55%; k) 1. (R,S)-**356**, **287**, $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ (10 mol%), $[\text{Ph}_2\text{PO}_2][\text{NBu}_4]$, AsPh_3 , DMF; 2. **370**, $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ (10 mol%), aq. K_3PO_4 , THF, 56% l) TASF, DMF, 50%.

Schema 3.63. Synthese der Modellverbindung **371**.

Der Ester **368** konnte an der reaktivsten Position iodiert und das Alkenyliodid in einer Sonogashira-Kreuzkupplung mit Propargylalkohol verknüpft werden. Durch die Verwendung katalytischer Mengen von [SPhosAuNTf₂] wurde das Pyron **369** aufgebaut. Der primäre Alkohol wurde zum Aldehyd oxidiert und dieser mittels einer Takai-Olefinierung in den Pyronbaustein **370** umgewandelt. Stille-Kreuzkupplung von Alkenyliodid **356** und Alkenylstannan **287** und anschließende Suzuki-Kreuzkupplung mit dem Pyronbaustein **370** ergaben die geschützte Modellverbindung. Die Schutzgruppen wurden mit TASF abgespalten, womit die Synthese der für Vergleichszwecke gewünschten Modellverbindung **371** fertiggestellt wurde.

3.8.12. Diskussion der ermittelten NMR-Daten

Die gemessenen Protonen- und Kohlenstoffspektren der beiden synthetisierten Orevactaene-Diastereomere **362** und **365**, zeigen vor allem im Bereich des an das Pyron annelierten Zuckers deutliche Abweichungen (siehe Tabelle 3.15, Tabelle 3.16, Tabelle 3.17 und Tabelle 3.18) zu natürlichem Orevactaene (**155**). Im Protonenspektrum sind sowohl die Verschiebungen als auch die gemessenen Kopplungskonstanten für CH-3, CH-4, CH-5, CH-32, CH-33 und CH-34 stark verschieden von denen des Naturstoffs. Während die Kopplungskonstanten der Protonen CH-3, CH-4 und CH-5 im Naturstoff etwa 9 Hz sind, wurden bei den synthetischen Verbindungen nur Kopplungen von lediglich 3-4 Hz gemessen. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Stereochemie am Pyranring nicht richtig aufgebaut wurde und somit die Protonen keine *all-trans/all-axial*-Konfiguration einnehmen können. In den ¹³C-NMR Spektren sind die Abweichungen für die Kohlenstoffe C3 (12.0 ppm) und C33 (9.2 ppm) am größten. Abseits des Zuckersubstituenten (C3 – C5, C32 – C34) stimmen sowohl in den ¹H- als auch in den ¹³C-NMR-Spektren die gemessenen Verschiebungen und Kopplungskonstanten sehr gut mit denen von natürlichem Orevactaene (**155**) überein.

Die Konnektivität der synthetisierten Verbindungen **362** und **365** konnte mittels ¹H-¹H-COSY- und ¹³C-¹H-HMQC NMR-Spektroskopie eindeutig aufgeklärt werden (Abbildung 3.10). Die Verknüpfung nahezu der gesamten Seitenkette konnte durch ¹H-¹H-COSY Korrelationen gezeigt werden. Nur im Bereich CH-15 – CH-18 sind die Signalüberlappungen im Protonenspektrum zu groß, als dass die Korrelationen im COSY-Spektrum eindeutig zugeordnet werden können. Allerdings wurde die gewünschte Konnektivität dieses Abschnitts über die C-H Korrelationen im HMQC-Spektrum nachgewiesen. Im COSY-Spektrum konnte außerdem die Konnektivität des Zuckers bestätigt werden. Ein wichtiger Hinweis für die Präsenz des Pyranrings war die beobachtete C6→H5 HMQC-Korrelation (rot).

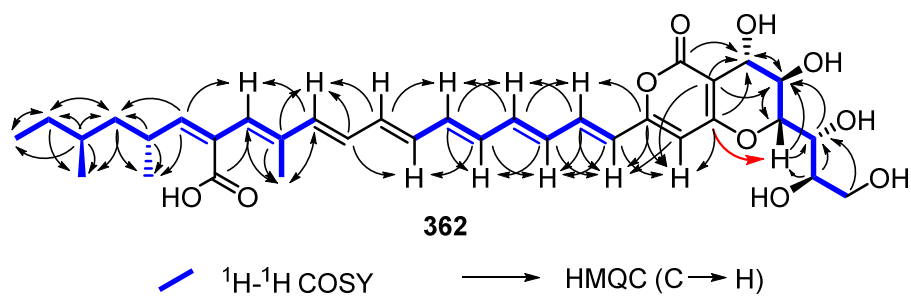


Abbildung 3.10. COSY- und HMQC-Korrelationen von synthetischem Orevactaene **362**.

Die Stereochemie am Pyranring wurde durch ROESY-NMR-Spektroskopie aufgeklärt (Abbildung 3.11). Die beobachteten NOE's in **362** zwischen C3-OH und CH-32 sowie CH-4 und CH-32 belegen, dass das gewünschte *all-trans* Substitutionsmuster am Pyranring synthetisiert wurde. Dabei nehmen die Substituenten allerdings nicht die erwartete *all-äquatoriale* Konformation ein, sondern das Molekül liegt in der *all-axial* Konformation vor. Dies erklärt auch die im ^1H -NMR Spektrum beobachteten kleinen Kopplungskonstanten von 3-4 Hz der Ringprotonen.

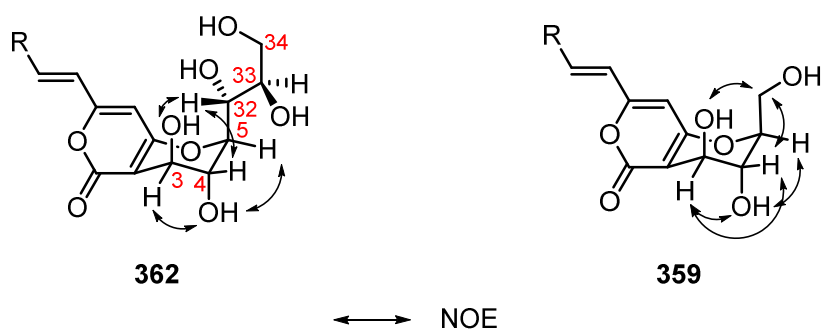
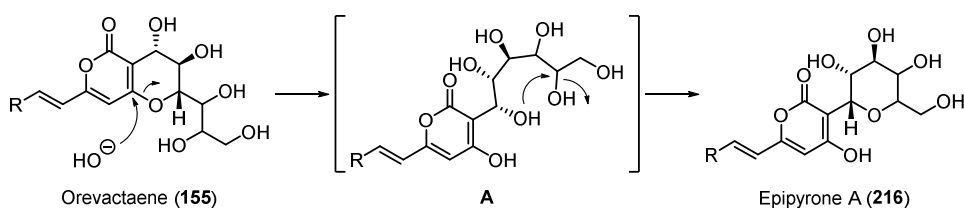


Abbildung 3.11. NOE-Korrelationen in ROESY-Spektren.

Der Vergleich der NMR-Daten des Modells substrats **359** mit denen des isolierten Naturstoffs zeigte ähnliche Abweichungen wie bei den synthetischen Verbindungen **362** und **365** (Tabelle 3.19 und Tabelle 3.20). Wiederum weichen im Protonenspektrum vor allem die Signale des Pyranrings besonders stark von denen des Naturstoffs ab. Auch die Kopplungskonstanten sind in diesem Fall klein (etwa 3 Hz). Ein ähnliches Bild ergibt sich im ^{13}C -NMR Spektrum. Die größten Abweichungen vom Naturstoff wurden für C1 (5.1 ppm), C3 (12.6 ppm), C5 (7.1 ppm) und C32 (8.9 ppm) beobachtet. Die ROESY-NMR Analyse des Modells substrats **359** zeigte ähnliche NOE's wie für die synthetischen Verbindungen **362** und **365** (Abbildung 3.11). Die beobachteten NOE's der Verbindung **359** von C3-OH zu C32-H und C4-H zu C32-H deuten wiederum auf die *all-axial* Konformation des Pyranrings hin. Dies erklärt auch hier die kleinen Kopplungskonstanten im Protonenspektrum, da somit alle Protonen die äquatorialen Positionen am Pyranring einnehmen.

Da im Falle von Epipyronen A (**216**), Epipyronen B (**217**) und Epipyronen C (**218**) Galaktose als Zuckersubstituent identifiziert werden konnte, schien es möglich, dass der verwandte Naturstoff Orevactaene (**155**) auch einen Galaktosesubstituenten trägt. Um dies zu überprüfen wurde die Modellverbindung **371** (Schema 3.63, Kapitel 3.8.11), ausgehend von Tri-*O*-benzyl-D-galaktal synthetisiert. Durch den Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ Daten mit denen des isolierten Naturstoffs (Tabelle 3.21) wird deutlich, dass auch hier die Verschiebung des Pyranringprotons CH-5 besonders stark (0.95 ppm) von der des isolierten Naturstoffs abweicht. Wieder sind die beobachteten Kopplungskonstanten für die Protonen CH-3, CH-4 und CH-5 deutlich kleiner als die des natürlichen Orevactaenes. Im $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum sind die beobachteten Differenzen der Signale für den Pyranring ebenfalls beachtlich (Tabelle 3.22). Diese sind für C3 (12.9 ppm), C4 (3.2 ppm) sowie C5 (4.8 ppm) jeweils um mehrere ppm zum Naturstoff verschoben. Daher erscheint die Theorie eines annelierten Galaktosesubstituenten wenig wahrscheinlich.

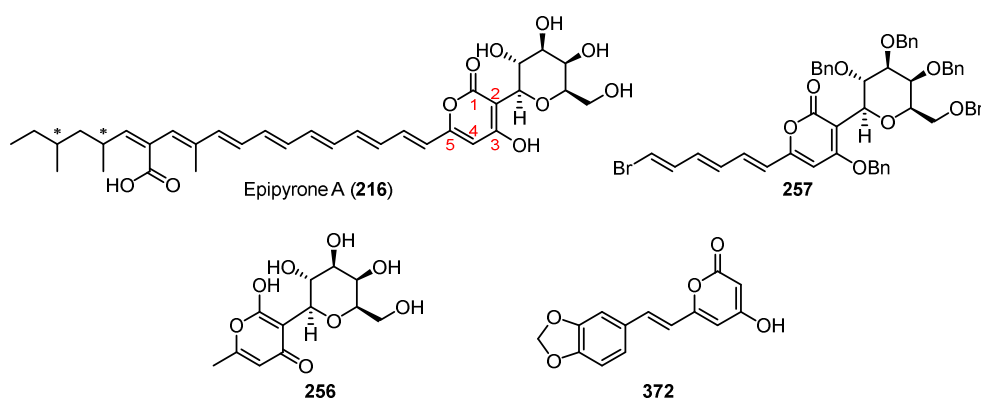
Aufgrund der großen beobachteten Differenzen der synthetisierten Verbindungen in den gemessenen $^1\text{H-}$ und $^{13}\text{C-}$ Spektren zum isolierten Naturstoff schien es nicht wahrscheinlich, dass durch Permutation der Stereozentren C32 und C33 eine derart große Verschiebung der Signale in den NMR-Spektren auftritt und eines der möglichen Diastereomere ident mit isolierten Verbindung wäre. Besonders auffällig waren die in den $^{13}\text{C-NMR}$ Spektren beobachteten großen Differenzen für C3 und C33. Daraus wurde geschlossen, dass die strukturellen Unterschiede von natürlichem und synthetischem Orevactaene an diesen Positionen besonders groß sein müssen. Ebenfalls nachdenklich stimmte der große Unterschied in der Verschiebung des Säureprotons C30. Dieses wurde im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des isolierten Naturstoffs bei 8.00 ppm beobachtet, konnte in den synthetischen Verbindungen jedoch durchwegs bei etwa 12.75 ppm beobachtet werden. Die geringe Tieffeldverschiebung des Säureprotons im Naturstoff deutet möglicherweise auf die Verwechslung mit einem phenolischem Proton hin, das in diesem Frequenzbereich erwartet werden würde.^[182] In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass bei der Charakterisierung des isolierten Naturstoffs keine HMBC-Korrelation von C6 zu CH5 beobachtet wurde und damit kein eindeutiger Beweis für den an das Pyron annelierten Pyranring erbracht wurde (Abbildung 3.8).^[135] Die Kombination aller dieser Hinweise legt nahe, dass Orevactaene (**155**) ident mit Epipyronen A (**216**) ist.



Schema 3.64. Überlegungen zur Strukturaufklärung von Orevactaene (**155**).

Die formale Spaltung der Bindung C6-O-C5 würde zur Bildung der phenolischen Hydroxylgruppe an C6 führen. Schließt man den Pyranring zwischen C3 und C33, welche – wie oben erwähnt – im ^{13}C -Spektrern die größten Abweichungen zum Naturstoff zeigen, führt dies zu Epipyronone A (**216**, Schema 3.64).

Der direkte Vergleich sowohl der analytischen Daten in der Literatur war nicht zielführend, da sowohl die NMR-Spektren als auch die Drehwerte beider Verbindungen in unterschiedlichen Lösungsmitteln gemessen wurden. Um die geäußerte Vermutung zu stützen, wurde die Modellverbindung **256** analog zur Literatur^[156a] (Kapitel 3.8.2.2) synthetisiert. Der Vergleich der NMR-Daten zeigt (Tabelle 3.23), dass sowohl die ^1H -NMR Signale des Zuckers dieser Modellverbindung als auch die ^{13}C -NMR Signale in deuteriertem Methanol als Lösungsmittel sehr gut mit denen von Epipyronone A (**216**) übereinstimmen. Werden die Spektren der Verbindung **256** in deuteriertem DMSO gemessen, so stimmen die Signalverschiebungen sowie Kopplungskonstanten hingegen sehr gut mit denen von Orevactaene (**155**) überein. Nur die Signale für das 4-Hydroxy-2-pyron weichen sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR Spektrum signifikant von denen des Naturstoffs ab. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass ohne die konjugierte Polyenseitenkette das hergestellte Pyron in der tautomeren 2-Hydroxy-4-pyronstruktur vorliegt. Indizien dazu liefern die Vergleiche der ^{13}C -NMR Spektren von Epipyronone A (**216**) mit der von der Gruppe um Kobayashi synthetisierten Verbindung **257**^[156b] oder geschütztem Hispidin (**372**). Sobald das Pyron eine konjugierte Seitenkette besitzt, weichen die Signalverschiebungen im ^{13}C -NMR Spektrum nur mehr wenig von natürlichem Epipyronone A (**216**) ab (Tabelle 3.13).

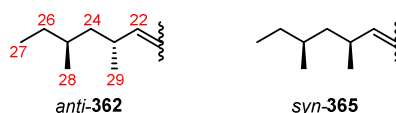


Position	Epipyronone A = Orevactaene ^[135] (^{13}C - NMR, [D6]-DMSO) [ppm]	256 (^{13}C -NMR, [D6]-DMSO) [ppm]	257 ^[156b] (^{13}C -NMR, [D6]-DMSO, Mischung von Rotameren) [ppm]	372 ^[95] (^{13}C -NMR, [D6]-DMSO) [ppm]
1	167.6	177.2	168.3, 167.8	170.1
2	101.4	95.4	98.2, 97.7	101.1
3	162.2	166.2	163.4, 160.6	162.9
4	101.6	107.2	103.2, 102.9	101.4
5	157.8	158.1	159.3, 158.5	159.4

Tabelle 3.13. Vergleich der ^{13}C -NMR Daten von Epipyronone A (**216**), **256**, **257** und **372**.

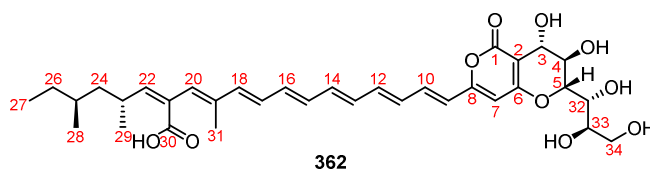
Durch Vergleichen der relevanten NMR-Daten von synthetischem und natürlichem Orevactaene (**155**) sollte es möglich sein, die relative Stereochemie der Stereozentren C23 und C25 zu ermitteln. Ähnliche Vergleiche wurden bereits von Organ und Mitarbeitern in ihren synthetischen Studien zur Synthese von Orevactaene (**155**) angestellt (Kapitel 3.8.2.1). Dabei wurde aufgrund der von ihnen ermittelten Daten eine 1,3-*syn*-Stereochemie für beide Methylgruppen im Naturstoff vorhergesagt.

Für diese Analyse wurden die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der synthetisierten Verbindungen **362** und **365** herangezogen, da in den ^1H -NMR Spektren keine nennenswerten Unterschiede festgestellt werden konnten. Im relevanten Bereich von C22 bis C29 zeigt sich, dass die Daten für *syn*-**365** größere Abweichungen zu natürlichem Orevactaene/Epipyronone A (**155/216**) aufweisen als die von *anti*-**362** (Tabelle 3.14). Die größten Abweichungen der *syn*-Verbindung **365** zum Naturstoff wurden für C25 (0.9 ppm), C26 (1.2 ppm), C28 (0.5 ppm) und C29 (0.8 ppm) festgestellt. Daraus kann geschlossen werden, dass die beiden Methylgruppen C28 und C29 in natürlichem Orevactaene/Epipyronone A (**155/216**) wahrscheinlich 1,3-*anti* zueinander stehen, was im Widerspruch zu den Ergebnissen von Organ *et al.* steht.^[151b] Der endgültige Beweis für die Stereochemie der beiden Methylgruppen kann jedoch nur durch die erfolgreiche Synthese der vier möglichen Stereoisomere von Epipyronone A (**216**) erbracht werden, da Einflüsse der veränderten Zuckergeometrie auf die Verschiebungen der betrachteten Signale nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden können.



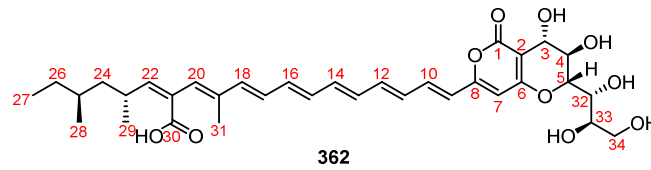
	Epipyronone A (216) = Orevactaene (155) (^{13}C -NMR, [D6]-DMSO) [ppm]	<i>anti</i> - 362 (^{13}C -NMR, [D6]- DMSO) [ppm]	<i>syn</i> - 365 (^{13}C -NMR, [D6]-DMSO) [ppm]
22	146.7	146.4	147.7
23	31.5	31.3	31.6
24	44.1	43.9	43.9
25	32.2	32.0	31.2
26	29.7	29.6	28.5
27	11.3	11.1	11.0
28	18.9	18.8	19.4
29	21.4	21.3	20.6

Tabelle 3.14. Vergleich der ^1H und ^{13}C -NMR Signale zur Aufklärung der relativen Stereochemie an C23 und C25 von Orevactaene/Epipyronone A (**155/216**).



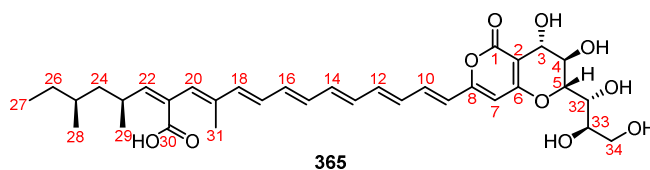
Position	¹ H-NMR Literatur [ppm, [D ₆]-DMSO] ^[135]	¹ H-NMR ermittelt [ppm, [D ₆]-DMSO]
3	4.25 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H)	4.33 (ddd, <i>J</i> = 5.2, 2.8, 1.2 Hz, 1H)
4	4.11 (dd, <i>J</i> = 9.5, 9.3 Hz, 1H)	3.84 (ddd, <i>J</i> = 4.2, 3.8, 3.5 Hz, 1H)
5	3.27 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H)	4.59 (dt, <i>J</i> = 3.5, 1.2 Hz, 1H)
7	6.18 (s, 1H)	6.21 (s, 1H)
9	6.30 d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H)	6.32 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H);
10	7.00 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.4 Hz, 1H)	7.04 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.3 Hz, 1H)
11	6.45 (dd, überlappend)	6.47 (m, 1H)
12	6.70 (dd, <i>J</i> = 14.8, 11.3 Hz, 1H)	6.73 (dd, <i>J</i> = 14.6, 11.3 Hz, 1H)
13	6.42 (dd, überlappend, 1H)	6.44 (m, 1H)
14	6.51 (dd, überlappend, 1H)	6.53 (dd, <i>J</i> = 14.4, 10.4 Hz, 1H)
15	6.41 (dd, überlappend, 1H)	6.45 (m, 1H)
16	6.47 (dd, überlappend, 1H)	6.49 (m, 1H)
17	6.40 (dd, überlappend, 1H)	6.42 (m, 1H)
18	6.40 (dd, überlappend, 1H)	6.43 (m, 1H)
20	6.11 (s, 1H)	6.13 (s, 1H)
22	5.56 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H)	5.58 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H)
23	2.90 (m, 1H)	2.92 (m, 1H)
24	1.24 (m, 1H)	1.31 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 9.8, 4.0 Hz, 1H)
	1.08 (m, 1H)	1.08 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 9.0, 4.6 Hz, 1H)
25	1.20 (m, 1H)	1.26 (m, 1H)
26	1.20 (m, 1H)	1.25 (m, 1H)
	1.10 (m, 1H)	1.11 (m, 1H)
27	0.80 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	0.82 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)
28	0.78 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)	0.80 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)
29	0.96 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	0.97 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
30 CO ₂ H	8.00 (bs, 1H)	12.75 (bs, 1H)
31	1.79 (s, 3H)	1.81 (s, 3H)
32	3.70 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.8 Hz, 1H)	3.63 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 4.1, 1.2 Hz, 1H)
33	3.37 (m, überlappend, 1H)	3.51 (dddd, <i>J</i> = 9.2, 6.0, 5.2, 3.0 Hz, 1H)
34	3.42 (m, 1H)	3.62 (m, 1H)
	3.39 (m, 1H)	3.40 (ddd, <i>J</i> = 11.2, 5.4, 5.2 Hz, 1H)
3-OH		6.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H)
4-OH		5.45 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H)
32-OH		5.13 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H)
33-OH		4.81 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H)
34-OH		4.37 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H)

Tabelle 3.15. Vergleich der ¹H-NMR Daten von natürlichem Orevactaene (155) und 362.



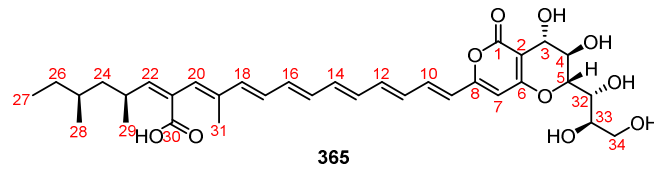
Position	$^{13}\text{C-NMR}$ Literatur [ppm, [D ₆]-DMSO] ^[135]	$^{13}\text{C-NMR}$ ermittelt [ppm, [D ₆]-DMSO]
1	167.6	162.3
2	101.4	99.8
3	74.5	62.5
4	67.9	68.9
5	75.3	78.4
6	162.2	165.0
7	101.6	100.9
8	157.8	157.6
9	122.5	122.1
10	134.7	134.8
11	131.8	131.4
12	138.7	138.7
13	129.0	132.6
14	136.4	136.3
15	133.1	132.9
16	135.5	135.5
17	132.8	128.8
18	139.1	139.0
19	134.7	134.5
20	130.6	130.5
21	131.4	131.3
22	146.7	146.4
23	31.5	31.3
24	44.1	43.9
25	32.2	32.0
26	29.7	29.6
27	11.3	11.1
28	18.9	18.8
29	21.4	21.3
30	169.6	169.5
31	13.3	13.2
32	69.1	70.6
33	79.3	70.1
34	60.9	63.2

Tabelle 3.16. Vergleich der $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von natürlichem Orevactaene (**155**) und **362**.



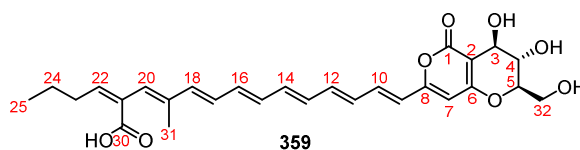
Position	¹ H-NMR Literatur [ppm, [D ₆]-DMSO] ^[135]	¹ H-NMR ermittelt [ppm, [D ₆]-DMSO]
3	4.25 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H)	4.32 (dd, <i>J</i> = 4.1, 4.1 Hz, 1H)
4	4.11 (dd, <i>J</i> = 9.5, 9.3 Hz, 1H)	3.84 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3.8 Hz, 1H)
5	3.27 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H)	4.58 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H)
7	6.18 (s, 1H)	6.21 (s, 1H)
9	6.30 d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H)	6.33 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H)
10	7.00 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.4 Hz, 1H)	7.04 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.4 Hz, 1H)
11	6.45 (dd, überlappend)	6.47 (m, 1H)
12	6.70 (dd, <i>J</i> = 14.8, 11.3 Hz, 1H)	6.73 (dd, <i>J</i> = 14.7, 11.4 Hz, 1H)
13	6.42 (dd, überlappend, 1H)	6.44 (m, 1H)
14	6.51 (dd, überlappend, 1H)	6.53 (dd, <i>J</i> = 14.6, 10.4 Hz, 1H)
15	6.41 (dd, überlappend, 1H)	6.45 (m, 1H)
16	6.47 (dd, überlappend, 1H)	6.49 (m, 1H)
17	6.40 (dd, überlappend, 1H)	6.42 (m, 1H)
18	6.40 (dd, überlappend, 1H)	6.43 (m, 1H)
20	6.11 (s, 1H)	6.12 (s, 1H)
22	5.56 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H)	5.55 (bs, 1H)
23	2.90 (m, 1H)	2.89 (m, 1H)
24	1.24 (m, 1H)	1.32 (m, 1H)
	1.08 (m, 1H)	1.08 (m, 1H)
25	1.20 (m, 1H)	1.32 (m, 1H)
26	1.20 (m, 1H)	1.23 (m, 1H)
	1.10 (m, 1H)	1.12 (m, 1H)
27	0.80 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	0.81 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
28	0.78 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)	0.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)
29	0.96 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	0.94 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)
30 CO₂H	8.00 (bs, 1H)	12.76 (bs, 1H)
31	1.79 (s, 3H)	1.81 (s, 3H)
32	3.70 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.8 Hz, 1H)	3.63 (dd, <i>J</i> = 8.9, 3.4 Hz, 1H)
33	3.37 (m, überlappend, 1H)	3.51 (m, 1H)
34	3.42 (m, 1H)	3.61 (m, 1H)
	3.39 (m, 1H)	3.40 (m, 1H)
3-OH		6.17 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H)
4-OH		5.45 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H)
32-OH		5.14 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H)
33-OH		4.82 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H)
34-OH		4.38 (m, 1H)

Tabelle 3.17. Vergleich der ¹H-NMR Daten von natürlichem Orevactaene (155) und 365.



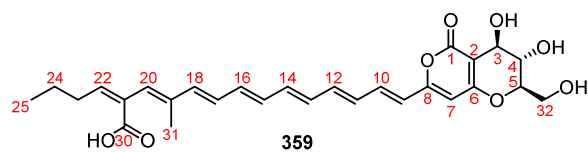
Position	¹³ C-NMR Literatur [ppm, [D ₆]-DMSO] ^[135]	¹³ C-NMR ermittelt [ppm, [D ₆]-DMSO]
1	167.6	162.3
2	101.4	99.8
3	74.5	62.5
4	67.9	68.9
5	75.3	78.4
6	162.2	165.0
7	101.6	100.9
8	157.8	157.7
9	122.5	122.1
10	134.7	134.8
11	131.8	131.3
12	138.7	138.7
13	129.0	132.4
14	136.4	136.4
15	133.1	n.b.
16	135.5	135.5
17	132.8	n.b.
18	139.1	n.b.
19	134.7	n.b.
20	130.6	n.b.
21	131.4	n.b.
22	146.7	147.7
23	31.5	31.6
24	44.1	43.9
25	32.2	31.2
26	29.7	28.5
27	11.3	11.0
28	18.9	19.4
29	21.4	20.6
30	169.6	n.b.
31	13.3	13.1
32	69.1	70.6
33	79.3	70.1
34	60.9	63.2

Tabelle 3.18. Vergleich der ¹³C-NMR-Daten von natürlichem Orevactaene (**155**) und **365**.



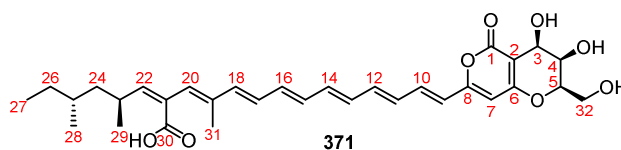
Position	¹ H-NMR Literatur [ppm, [D ₆]-DMSO] ^[135]	¹ H-NMR ermittelt [ppm, [D ₆]-DMSO]
3	4.25 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H)	4.23 (m, 1H)
4	4.11 (dd, <i>J</i> = 9.5, 9.3 Hz, 1H)	3.84 (q, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H)
5	3.27 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H)	4.45 – 4.25 (m, 1H)
7	6.18 (s, 1H)	6.21 (s, 1H)
9	6.30 d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H)	6.33 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H)
10	7.00 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.4 Hz, 1H)	7.04 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.4 Hz, 1H)
11	6.45 (dd, überlappend)	6.47 (m, 1H)
12	6.70 (dd, <i>J</i> = 14.8, 11.3 Hz, 1H)	6.72 (dd, <i>J</i> = 14.6, 11.2 Hz, 1H)
13	6.42 (dd, überlappend, 1H)	6.44 (m, 1H)
14	6.51 (dd, überlappend, 1H)	6.53 (m, 1H)
15	6.41 (dd, überlappend, 1H)	6.45 (m, 1H)
16	6.47 (dd, überlappend, 1H)	6.49 (m, 1H)
17	6.40 (dd, überlappend, 1H)	6.42 (m, 1H)
18	6.40 (dd, überlappend, 1H)	6.44 (m, 1H)
20	6.11 (s, 1H)	6.15 (s, 1H)
22	5.56 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H)	5.88 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)
23	2.90 (m, 1H)	2.30 (p, <i>J</i> = 7.5, 5.6 Hz, 2H)
24	1.24 (m, 1H)	1.42 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H)
25	1.08 (m, 1H)	
26	1.20 (m, 1H)	0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)
27	1.10 (m, 1H)	
28	0.80 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	
29	0.78 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)	
30	0.96 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	
30 CO ₂ H	8.00 (bs, 1H)	12.72 (s, 1H)
31	1.79 (s, 3H)	1.81 (s, 3H)
32	3.70 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.8 Hz, 1H)	3.71 (m, 1H)
		3.62 (m, 1H)
33	3.37 (m, überlappend, 1H)	
34	3.42 (m, 1H)	
	3.39 (m, 1H)	
3-OH		5.41 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H)
4-OH		5.32 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H)
32-OH		4.95 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H)

Tabelle 3.19. Vergleich der ¹H-NMR-Daten der Modellverbindung **359** und natürlichem Orevactaene (**155**).



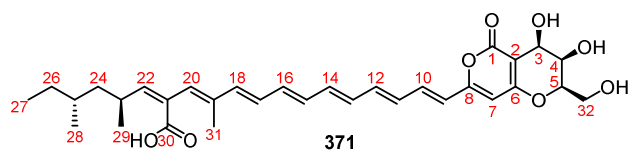
Position	¹³ C-NMR Literatur [ppm, [D ₆]-DMSO] ^[135]	¹³ C-NMR ermittelt [ppm, [D ₆]-DMSO]
1	167.6	162.5
2	101.4	100.2
3	74.5	61.9
4	67.9	67.0
5	75.3	82.4
6	162.2	163.2
7	101.6	101.0
8	157.8	157.6
9	122.5	122.1
10	134.7	134.62
11	131.8	131.4
12	138.7	138.6
13	129.0	132.6
14	136.4	136.3
15	133.1	132.9
16	135.5	135.4
17	132.8	128.8
18	139.1	138.9
19	134.7	134.56
20	130.6	130.4
21	131.4	132.5
22	146.7	140.7
23	31.5	31.2
24	44.1	22.0
25	32.2	13.7
26	29.7	
27	11.3	
28	18.9	
29	21.4	
30	169.6	169.3
31	13.3	13.2
32	69.1	60.2
33	79.3	
34	60.9	

Tabelle 3.20. Vergleich der ¹³C-NMR-Daten der Modellverbindung **359** und natürlichem Orevactaene (**155**).



Position	¹ H-NMR Literatur [ppm, [D ₆]-DMSO] ^[135]	¹ H-NMR ermittelt [ppm, [D ₆]-DMSO]
3	4.25 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H)	4.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H)
4	4.11 (dd, <i>J</i> = 9.5, 9.3 Hz, 1H)	3.93 (dd, <i>J</i> = 5.8, 3.0 Hz, 1H)
5	3.27 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H)	4.22 (dt, <i>J</i> = 6.9, 3.4 Hz, 1H)
7	6.18 (s, 1H)	6.20 (s, 1H)
9	6.30 d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H)	6.32 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H)
10	7.00 (dd, <i>J</i> = 15.2, 11.4 Hz, 1H)	7.04 (dd, <i>J</i> = 15.0, 11.4 Hz, 1H)
11	6.45 (dd, überlappend)	6.47 (m, 1H)
12	6.70 (dd, <i>J</i> = 14.8, 11.3 Hz, 1H)	6.73 (dd, <i>J</i> = 14.5, 11.4 Hz, 1H)
13	6.42 (dd, überlappend, 1H)	6.44 (m, 1H)
14	6.51 (dd, überlappend, 1H)	6.53 (dd, <i>J</i> = 14.4, 10.5 Hz, 1H),
15	6.41 (dd, überlappend, 1H)	6.45 (m, 1H)
16	6.47 (dd, überlappend, 1H)	6.49 (m, 1H)
17	6.40 (dd, überlappend, 1H)	6.42 (m, 1H)
18	6.40 (dd, überlappend, 1H)	6.43 (m, 1H)
20	6.11 (s, 1H)	6.13 (s, 1H)
22	5.56 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H)	5.63 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H)
23	2.90 (m, 1H)	2.88 (m, 1H)
24	1.24 (m, 1H)	1.32 (m, 1H)
	1.08 (m, 1H)	1.05 (m, 1H)
25	1.20 (m, 1H)	1.31 (m, 1H)
26	1.20 (m, 1H)	1.24 (m, 1H)
	1.10 (m, 1H)	1.12 (m, 1H)
27	0.80 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	0.81 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
28	0.78 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)	0.81 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
29	0.96 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	0.95 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
30 CO₂H	8.00 (bs, 1H)	12.76 (bs, 1H)
31	1.79 (s, 3H)	1.81 (s, 3H)
32	3.70 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.8 Hz, 1H)	3.72 (m, 2H)
33	3.37 (m, überlappend, 1H)	
34	3.42 (m, 1H)	
	3.39 (m, 1H)	
3-OH		4.50 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H)
4-OH		4.22 (dt, <i>J</i> = 6.9, 3.4 Hz, 1H)
32-OH		3.93 (dd, <i>J</i> = 5.8, 3.0 Hz, 1H)

Tabelle 3.21. Vergleich der ¹H-NMR-Daten der Modellverbindung **371** und natürlichem Orevactaene (**155**).

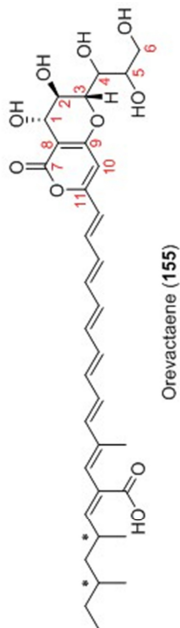
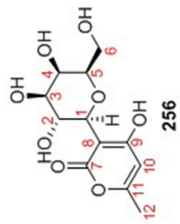
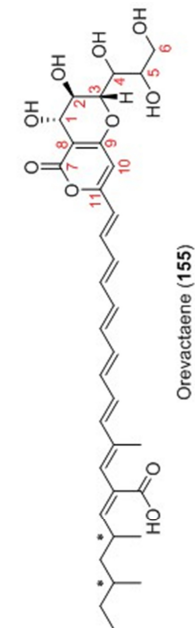


Position	$^{13}\text{C-NMR}$ Literatur [ppm, [D ₆]-DMSO] ^[135]	$^{13}\text{C-NMR}$ ermittelt [ppm, [D ₆]-DMSO]
1	167.6	164.2
2	101.4	100.7
3	74.5	61.6
4	67.9	64.7
5	75.3	80.1
6	162.2	162.1
7	101.6	101.0
8	157.8	157.7
9	122.5	122.0
10	134.7	134.6
11	131.8	131.3
12	138.7	138.7
13	129.0	128.8
14	136.4	136.4
15	133.1	132.6
16	135.5	135.5
17	132.8	132.9
18	139.1	139.0
19	134.7	134.8
20	130.6	130.4
21	131.4	130.8
22	146.7	146.7
23	31.5	31.6
24	44.1	43.8
25	32.2	31.3
26	29.7	28.5
27	11.3	11.0
28	18.9	19.4
29	21.4	20.6
30	169.6	169.4
31	13.3	13.2
32	69.1	59.2
33	79.3	
34	60.9	

Tabelle 3.22. Vergleich der $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten der Modellverbindung **371** und natürlichem Orevactaene (**155**).

	Epipyrrone A (¹ H, CD ₃ OD) ^[135]	256 Lit. (¹ H, CD ₃ OD) ^[154a]	256 (¹ H, CD ₃ OD)	256 (¹ H, d ⁶ -DMSO)	Orevactaene (¹ H, d ⁶ -DMSO) ^[133]
1	4.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H)	4.41 (d, J = 9.7 Hz, 1H)	4.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H)	4.24 (dd, J = 9.6, 1H)	4.25 (d, J = 9.5 Hz, 1H)
2	4.21 (dd, J = 9.5, 9.5 Hz, 1H)	4.43 (t, J = 9.7 Hz, 1H)	4.30 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 1H)	4.12 (dd, J = 9.4, 9.4 Hz, 1H)	4.11 (dd, J = 9.5, 9.3 Hz, 1H)
3	3.52 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H)	2.37 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H)	3.49 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H)	3.31 – 3.21 (m, 1H);	3.27 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H)
4	3.92 (d, 3.2 Hz, 1H)	3.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H)	3.88 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz, 1H)	3.70 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H)	3.70 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 1H)
5	3.61 (m, 1H)	3.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H)	3.61 – 3.56 (m, 1H)	3.33 – 3.21 (m, 1H)	3.37 (m, 1H)
6	3.72 (m, 2H)	3.62 – 3.57 (m, 2H)	3.75 – 3.66 (m, 2H)	3.54 – 3.37 (m, 2H)	3.39 (m, 1H), 3.42 (m, 1H)
10	6.07 (s, 1H)	5.61 (s, 1H)	5.85 (s, 1H)	5.49 (s, 1H)	6.18 (s, 1H)
12		1.99 (s, 3H)	2.15 (s, 3H)	1.96 (s, 3H)	
	Epipyrrone A (¹³ C, CD ₃ OD) ^[135]	256 Lit. (¹³ C, CD ₃ OD) ^[154a]	256 (¹³ C, CD ₃ OD)	256 (¹³ C, d ⁶ -DMSO)	Orevactaene (¹³ C, d ⁶ -DMSO) ^[133]
1	76.7	77.1	76.8	75.7	74.5
2	70.5	72.0	71.9	67.7	67.9
3	76.8	77.5	77.1	76.3	75.3
4	71.3	69.5	69.2	69.3	69.1
5	81.0	80.5	80.2	78.5	79.3
6	62.9	62.8	62.8	60.7	60.9
7	171.1	182.1	180.5	177.2	167.6
8	101.5	97.4	97.7	95.4	101.4
9	166.2	170.2	169.7	166.2	162.2
10	102.4	109.1	107.9	107.2	101.6
11	160.0	161.1	161.6	158.2	157.8
12		19.5	19.5	19.3	

Tabelle 3.23. Vergleich der ermittelten NMR-Daten der Modellverbindung **256** mit denen von Epipyrrone A (**216**) und Orevactaene (**155**).

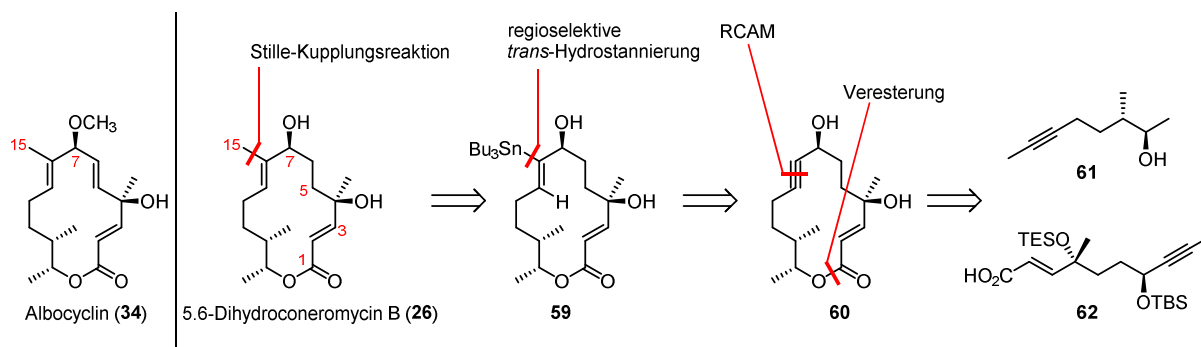


4. Zusammenfassung

4.1. Totalsynthese von (-)-5,6-Dihydrocineromycin B

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation konnte (-)-5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) erfolgreich synthetisiert werden. Der Naturstoff wurde 1999 von der Gruppe um Zeeck aus dem Pilzstamm *Streptomyces Sp.* Gö 40/10 isoliert.^[34] Ein verwandter Naturstoff ist Albocyclin (**34**),^[37] das sich von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) durch den methylierten Alkohol C7-OH sowie das zusätzliche Olefin C5=C6 unterscheidet. In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2013 wurde gezeigt, dass Albocyclin (**34**) mit ähnlicher Aktivität wie Vancomycin wachstumshemmend gegenüber Methicillin resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) wirkt.^[42] Dadurch ergibt sich eine mögliche neue Leitstruktur zur Forschung an Therapeutika gegen MRSA, da gegenwärtig keine 14-gliedrigen Makrozyklen als Inhibitoren bekannt sind. Die doppelt allylische Umgebung um C7-OR in Albocyclin (**34**) ist jedoch relativ instabil, was uns zur Synthese von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) motivierte. Das Ziel des Projekts war die Entwicklung eines skalierbaren Zugangs zum Naturstoff, der ebenfalls die Möglichkeit der Derivatisierung in einer späten Phase der Synthese bietet. Dadurch sollten verschiedene nicht-natürliche Analoga hergestellt werden, um sie gemeinsam mit dem Naturstoff auf ihre biologische Aktivität hin zu untersuchen.

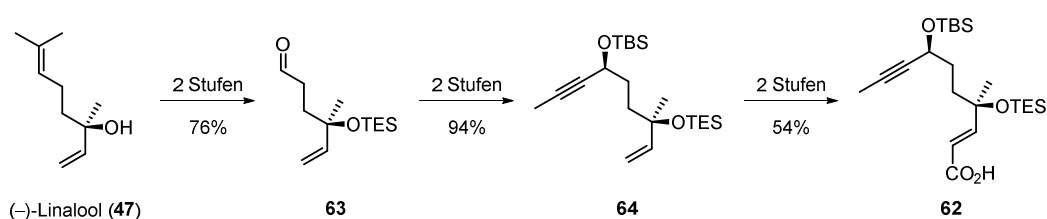
Der Makrozyklus sollte mittels ringschließender Alkinmetathese (RCAM)^[20] zwischen C8-C9 geschlossen werden (Schema 4.1). Um das trisubstituierte Olefin aufzubauen, sollte das entstehende Zykoalkin durch eine rutheniumkatalysierte, regioselektive *trans*-Hydrostannierung^[26] zum Alkenylstannan **59** und anschließend durch eine Stille-Kreuzkupplungsreaktion mit Iodmethan in den Naturstoff **26** überführt werden.



Schema 4.1. Retrosynthetische Analyse von 5,6-Dihydrocineromycin B (**26**).

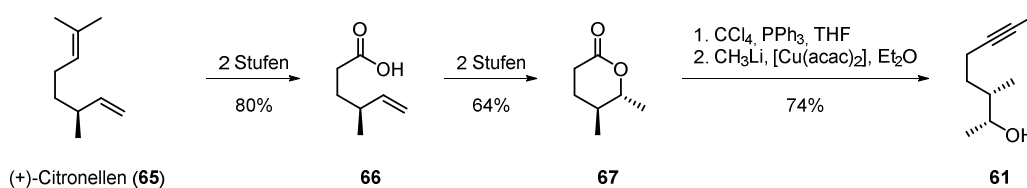
Das Alkenylstannan **59** sollte außerdem die Möglichkeit der weiteren Funktionalisierung abseits der Methylierung bieten. Die retrosynthetische Spaltung des Esters führt schließlich zu den beiden chiralen Bausteinen **61** und **62**.

Der benötigte Säurebaustein **62**^[32] (Schema 4.2) wurde ausgehend von (-)-Linalool (**47**) synthetisiert. Über zwei Stufen konnte dieses mithilfe einer Ozonolyse zum Aldehyd **63** umgewandelt werden.^[57] Dieser wurde mit Propin nach einem Protokoll der Carreira-Gruppe alkyliert,^[58] wodurch nach der Einführung einer Schutzgruppe das Intermediat **64** erhalten wurde. Das Olefin konnte durch eine Ozonolyse zum Aldehyd abgebaut und dieser anschließend mithilfe einer Zink-medierten HWE-Olefinierung zur α,β -ungesättigte Carbonsäure **62** verlängert werden.



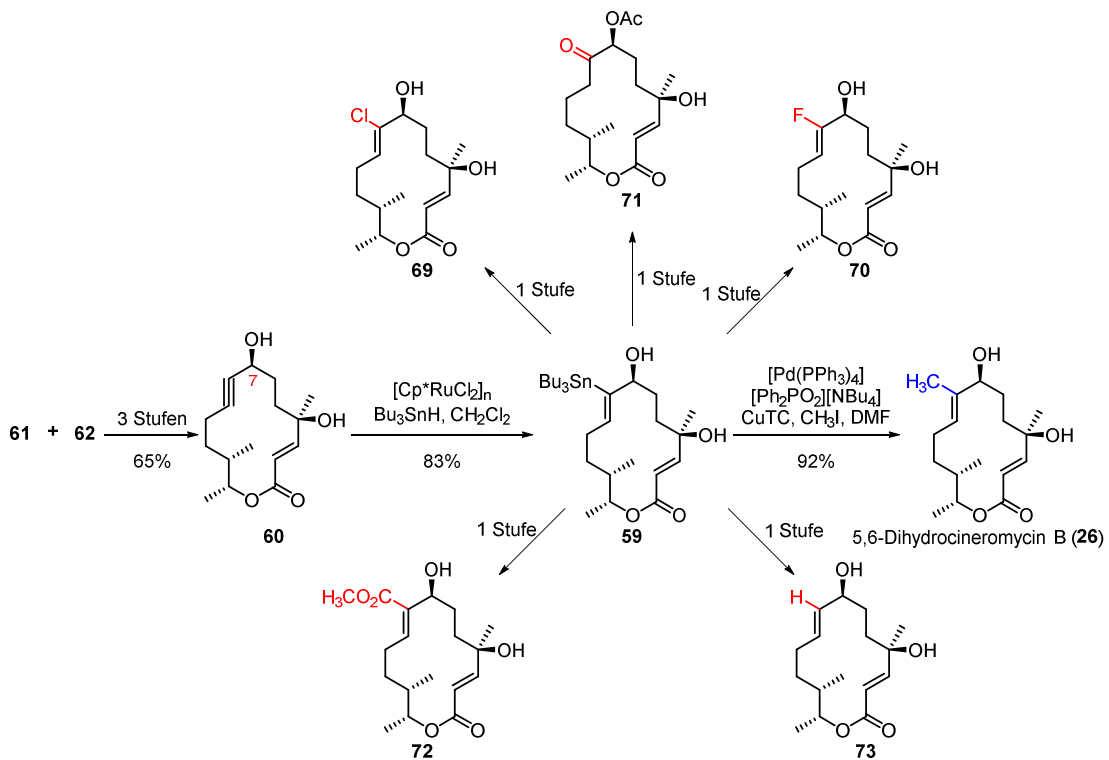
Schema 4.2. Synthese des Säurebausteins **62**.

Der Alkoholbaustein **61** (Schema 4.3) wurde ausgehend von (+)-Citronellen (**65**) hergestellt. Über zwei Stufen konnte die Carbonsäure **66** synthetisiert werden, welche durch Iod-Lactonisierung und anschließende radikalische Dehalogenierung in das δ -Lacton **67** umgewandelt wurde. Dichlorolefinierung und alkylierende Eliminierung lieferte das methylverkappte Alkin **61** in guter Ausbeute und vollendete die Synthese des Bausteins.^[61]



Schema 4.3. Synthese des Alkoholbausteins **61**.

Beide Bausteine wurden mittels Veresterung unter Steglich-Bedingungen miteinander verknüpft und der Makrozyklus durch RCAM^[20] mithilfe des π -Komplexes **7** als Katalysator geschlossen (Schema 4.4). Die durch die Hydroxylgruppe C7 dirigierte *trans*-Hydrostannierung des Alkins ergab das Alkenylstannan **59** als einziges Regio- und Stereoisomer. Dieses wurde durch eine Stille-Kreuzkupplungsreaktion mit Iodmethan in den Naturstoff **26** überführt.



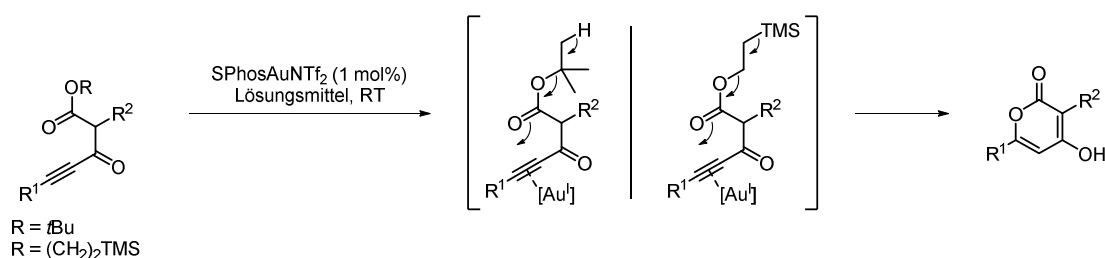
Schema 4.4. Fertigstellung der Synthese von (-)-5,6-Dihydrocineromycin B **26**.

Auch wenn die Synthese von Alkenylstannanen oft, aufgrund ihrer Toxizität, vermieden wird erwies sich die Darstellung der Verbindung **59** als Schlüssel zur Herstellung verschiedenster Derivate (rot).^[32-33] Allerdings zeigte keine dieser Verbindungen nennenswerte Aktivität in den durchgeführten biologischen Studien,^[80] was die Vermutung nahelegt, dass die doppelt allylische Umgebung von C7-OR in Albocyclin (**34**) unabdingbar für dessen biologische Aktivität ist.

(-)-5,6-Dihydrocineromycin B (**26**) wurde in 11 Stufen über die längste lineare Sequenz synthetisiert; insgesamt konnten 286 mg des Naturstoffs hergestellt werden. Dadurch ist diese Route kürzer als die in der Literatur bekannten Alternativen.^[43, 49, 52] Die katalytische Triade bestehend aus Alkinmetathese, *trans*-Hydrostannierung und einer Stille-Kreuzkupplungsreaktion mit Methyljodid stellt eine neue Möglichkeit zur Synthese der in polyketidischen Naturstoffen häufig vorkommenden *E*-konfigurierten 2-Methyl-but-2-en-1-ol Substruktur dar, die durch direkte Olefinmetathese oft nur schwer zugänglich ist.^[56]

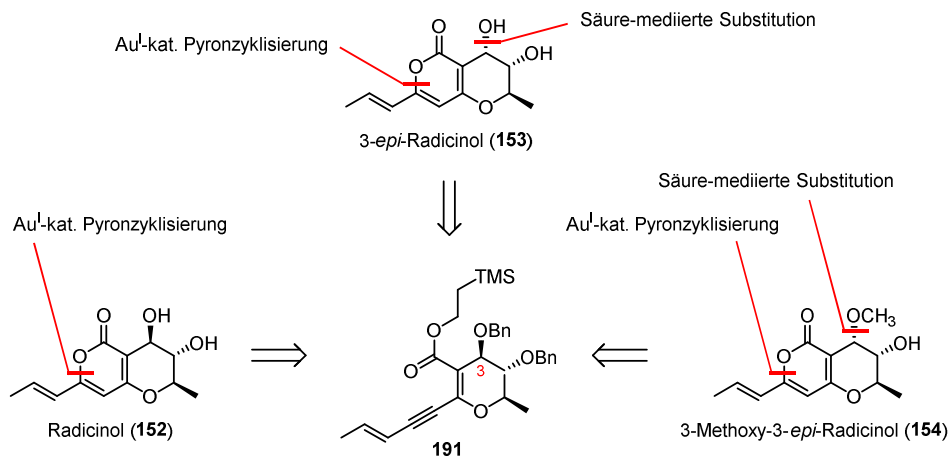
4.2. Goldkatalysierte Synthese von 4-Oxo-2-pyronen

Im zweiten Teil der Dissertation galt der Fokus der Synthese von 4-Oxo-2-pyronen. Als Grundlage dafür diente die in der Fürstner Gruppe entwickelte goldkatalysierte 6-*endo-dig* Zyklisierung eines *tert*-Butylesters mit einem Alkin.^[95, 100] Probleme bereitete die Anwendung der Methode in der Synthese annelierter 4-Oxo-2-pyrone wie beispielsweise in Radicinol (**152**) oder Orevactaene (**155**), da die Veresterung der freien Säure mit *tert*-Butanol unter Standardbedingungen nicht möglich war. Als praktikable Alternative konnte im Zug dieser Dissertation der Gebrauch von 2-(Trimethylsilyl)ethanol-Estern etabliert werden. Es wurde gezeigt, dass diese unter ähnlichen Bedingungen analog zu den *tert*-Butylestern reagieren (Schema 4.5). Die Modifikation der goldkatalysierten Pyronsynthese wurde neben einer Reihe von Modellverbindungen auch in den Totalsynthesen von Radicinol (**152**), 3-*epi*-Radicinol (**153**), der vermeintlichen Struktur von 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**) sowie der vermeintlichen Struktur von Orevactaene (**155**) angewandt.



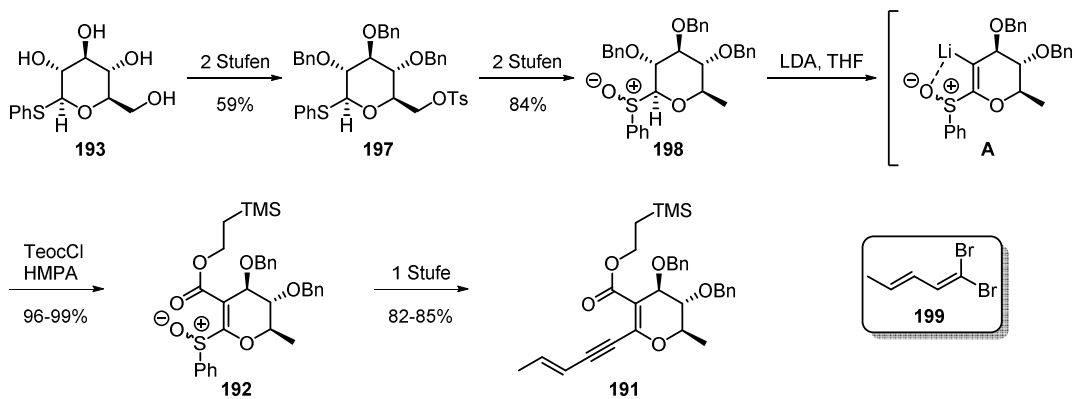
Schema 4.5. Vergleich der verwendeten Ester in der goldkatalysierten Synthese von Pyronen.

Radicinol (**152**)^[105], 3-*epi*-Radicinol (**153**)^[106] sowie 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**)^[106] wurden aus den phytopathogenen Pilzen *Alternaria chrysanthemi* sowie *Cochliobolus lunata* isoliert und besitzen selbst phytotoxische Wirkung. Die Gewinnung weiterer Informationen über die von den Pathogenen produzierten Sekundärmetabolite ist daher wünschenswert. Die drei Naturstoffe sollten aus der gemeinsamen Vorstufe **191** durch die modifizierte Au^I-katalysierte Pyronzyklisierung synthetisiert werden (Schema 4.6). Dies involvierte ebenfalls eine säuremedierte Substitutionsreaktion an C-3, welche möglich erschien, da analoge Reaktivität an Substraten mit ähnlichem Oxidationsmuster bereits beobachtet wurde.^[124]



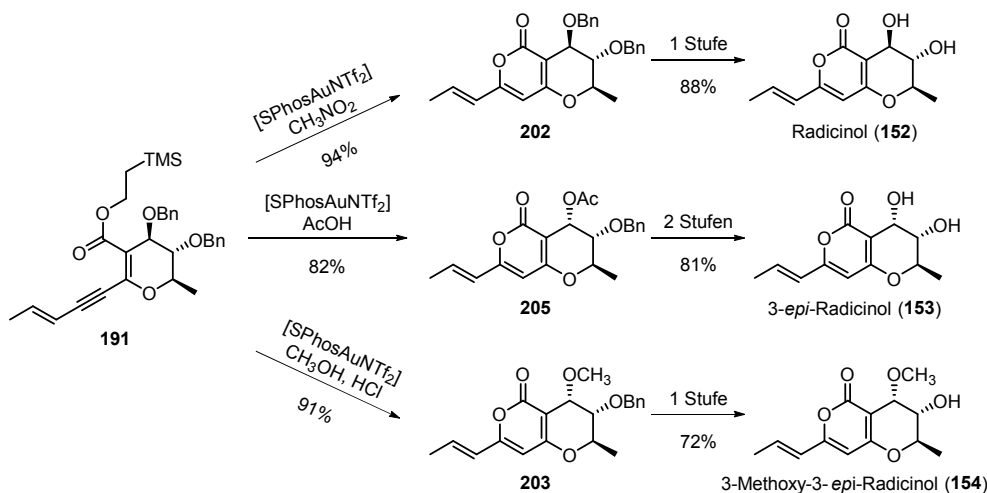
Schema 4.6. Retrosynthetische Analyse von Radicinol (**152**), 3-epi-Radicinol (**153**) und 3-Methoxy-3-epi-Radicinol (**154**).

Ausgehend von D-Phenylthioglukopyranosid **193** wurde zunächst das Sulfoxid **198** hergestellt (Schema 4.7). Deprotonierung der anomeren Position führte zur Eliminierung von BnOLi und mithilfe eines zweiten Äquivalents LDA zur Bildung der intermediären Spezies **A**. Diese konnte mit TeocCl zur Reaktion gebracht werden, wodurch sich der gewünschte Ester **192** herstellen ließ.^[127] Aus dem Dibromolefin **199** wurde durch Behandlung mit *n*BuLi das lithiierte Alkin erhalten, das bei tiefen Temperaturen ausschließlich vinylog an den α,β -ungesättigten Ester addierte. Die anschließende Eliminierung des Sulfoxids führte zum Zyklisierungsvorläufer **191**.



Schema 4.7. Synthese des Zyklisierungsvorgängers **191** ausgehend von Phenylthio- β -D-Glukopyranosid.

Unter neutralen Bedingungen wurde das Substrat **191** mithilfe von $[\text{SPhosAuNTf}_2]$ zu Dibenzylradicinol **202** umgesetzt (Schema 4.8). Die Abspaltung der Schutzgruppen beendete die Synthese von Radicinol (**152**) erfolgreich. Durch das Ersetzen von Nitromethan mit Essigsäure kam es zur Substitution an C3, was den Bizyklus **205** ergab. Nach Entfernung der Schutzgruppen konnte dadurch die Synthese von 3-epi-Radicinol (**153**) abgeschlossen werden. Bei Verwendung von Methanol als Lösungsmittel in Gegenwart von aq. HCl wurde **203** gebildet, das durch Spaltung des Benzylethers zu 3-Methoxy-3-epi-Radicinol (**154**) umgewandelt wurde.



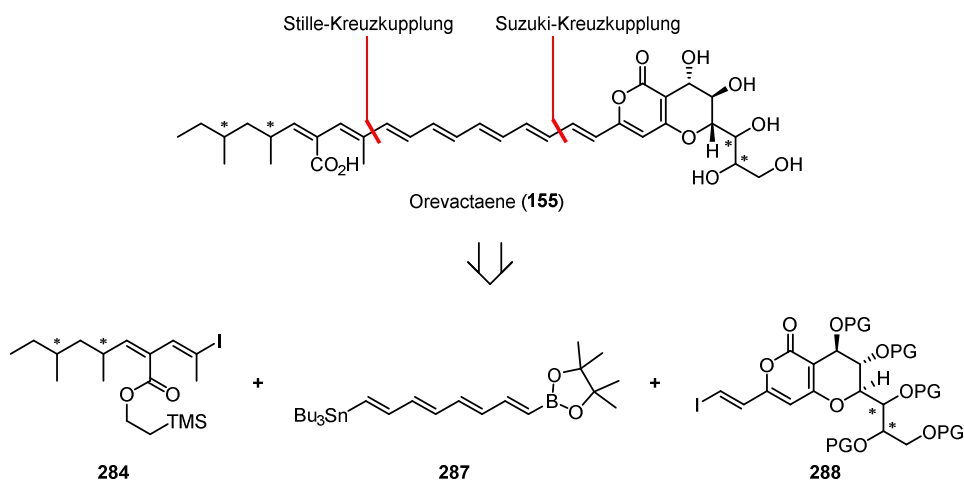
Schema 4.8. Fertigstellung der Synthese von Radicinol (**152**), 3-*epi*-Radicinol (**153**) und 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**).

Während die gemessenen analytischen Daten für synthetisches Radicinol (**152**) und 3-*epi*-Radicinol (**153**) gut mit denen der isolierten Naturstoffe übereinstimmen, wurden für den Fall von 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**) größere Abweichungen in den NMR-Spektren beobachtet. Daraus wurde geschlossen, dass die Struktur von natürlichem 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**) falsch zugeordnet worden ist.

Zusammenfassend konnten Radicinol (**152**, 8 lineare Schritte), 3-*epi*-Radicinol (**153**, 9 lineare Schritte) und die vermeintlichen Struktur von 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol (**154**, 8 lineare Schritte) aus einer gemeinsamen Vorstufe synthetisiert werden. Die Schlüsselschritte waren dabei, die Bildung des Esters **192** über eine Sulfoxid-assistierte Lithiierung sowie die goldkatalysierte Zyklisierung des Pyrons. Der erfolgreiche Abschluss dieser Synthesen motivierte uns mithilfe der neuentwickelten Modifikation der Pyronzyklisierung die erste Totalsynthese von Orevactaene (**155**) zu versuchen.

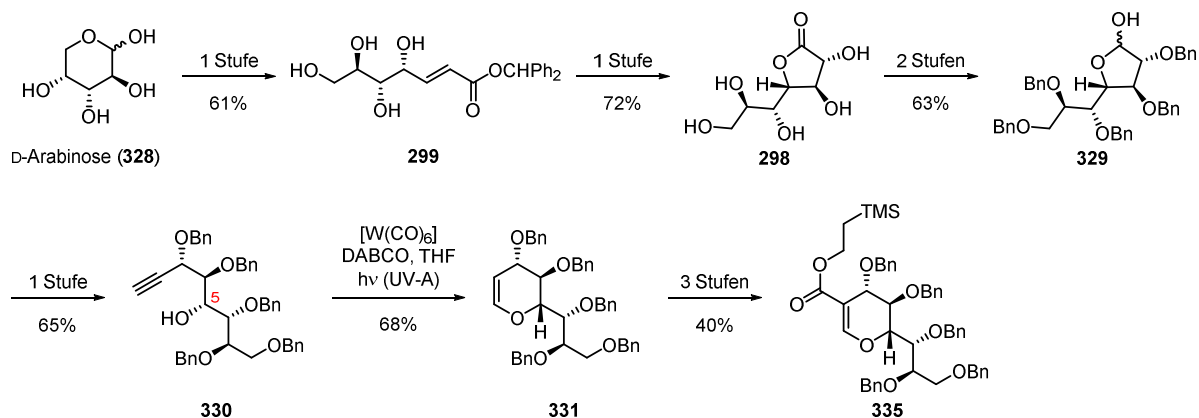
Orevactaene (**155**) wurde 1997 aus dem Pilz *Epicoccum nigrum* isoliert^[135] und besitzt inhibierende Wirkung auf die Reproduktion des Humanen-Immundefizienz-Virus Typ I (HIV-I).^[149, 147] Außerdem zeigt es moderate Zytotoxizität gegenüber der Maustumorzelllinie M109. Neben dem hochsensitiven Heptaen und dem komplexen Bicyklus erschweren die vier nichtdefinierten stereogenen Zentren die Synthese dieses komplexen Naturstoffs zusätzlich. Diese musste so geplant werden, dass prinzipiell jedes der 16 möglichen Diastereomere individuell aufbaubar ist.

Der Naturstoff wurde in drei Bausteine geteilt, die durch eine Stille-/Suzuki-Kreuzkupplungssequenz miteinander verknüpft werden sollten (Schema 4.9). Daraus ergaben sich der Pyronbaustein **288**, das *bis*-funktionalisierte Tetraen **287** und der Alkenyliodidbaustein **284**.



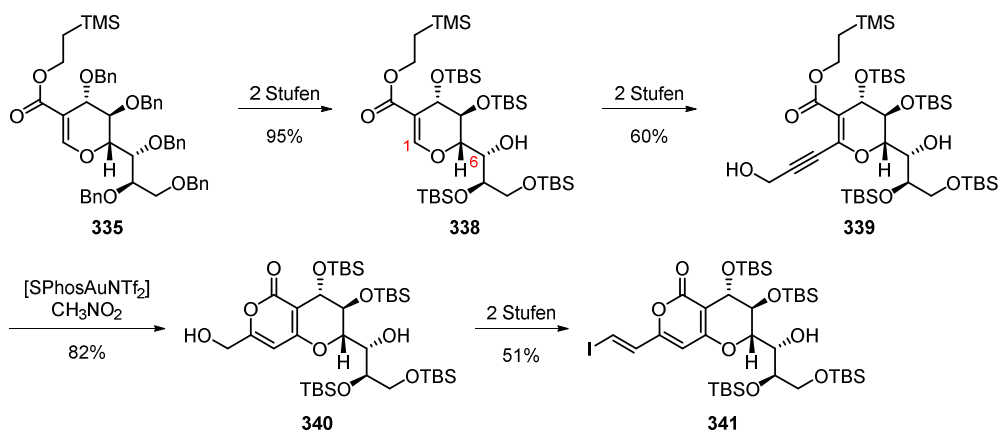
Schema 4.9. Retrosynthese von Orevactaene (**155**).

Ein Diastereomer des Pyronbausteins **288** wurde ausgehend von D-Arabinose synthetisiert (Schema 4.10). Über eine bekannte Sequenz aus Wittig-Olefinierung und anschließender diastereoselektiver Dihydroxylierung des gebildeten Olefins wurde das γ -Lacton **298** hergestellt.^[164] Die freien Alkohole konnten geschützt und das Lacton anschließend zum Lactol **329** reduziert werden. Dieses wurde durch eine Colvin-Umlagerung^[169] zum Alkin **330** umgewandelt. Durch diese Reaktion wurde auch der Alkohol an C5 freigesetzt, der im nächsten Schritt mit dem gebildeten Alkin in einer wolframkatalysierten Zyklisierung zum Glykal **331** reagierte. Daraus wurde durch Vilsmeier-Haack-Formylierung und anschließender Oxidation der Ester **335** gebildet.



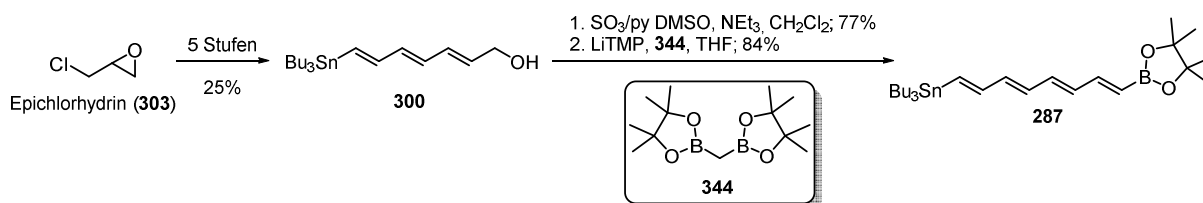
Schema 4.10. Synthese des Esters **335**.

Nachdem die Benzylether durch Silylether, ersetzt wurden konnte die reaktive Position C1 iodiert und das Alkenyliodid durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung in den Zyklisierungsvorläufer **339** überführt werden (Schema 4.11). Die neuentwickelte Modifikation der goldkatalysierten 6-*endo-dig* Zyklisierung ergab das Pyron **340** in hervorragender Ausbeute. Anschließend konnte der primäre Alkohol über zwei Stufen in das Alkenyliodid überführt werden, wodurch die Synthese des Pyronbausteins erfolgreich abschlossen wurde.



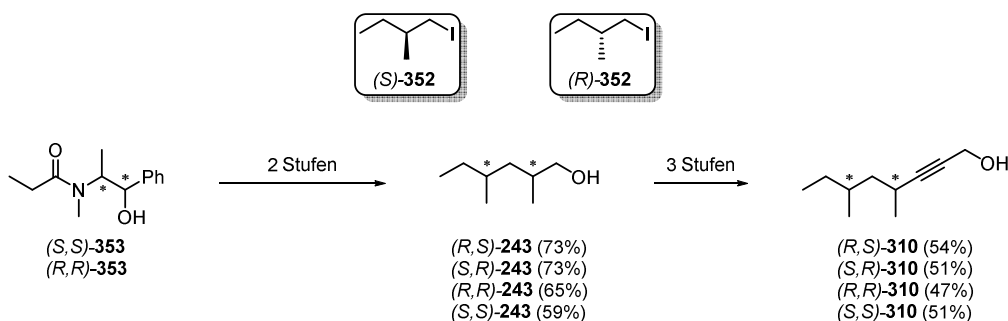
Schema 4.11. Abschluss der Synthese des Pyronbausteins **341**.

Der *bis*-funktionalisierte Tetraenbaustein **287** wurde ausgehend von Epichlorhydrin (**303**) synthetisiert (Schema 4.12). Über literaturbekannte fünf Stufen konnte zunächst der Alkohol **300** aufgebaut werden.^[165] Parikh-Doering-Oxidation ergab anschließend den Aldehyd, der durch eine Bor-Wittig-Reaktion mit *bis*-Pinakolborylmethan **344** zum gewünschten Tetraen **287** umgewandelt wurde.



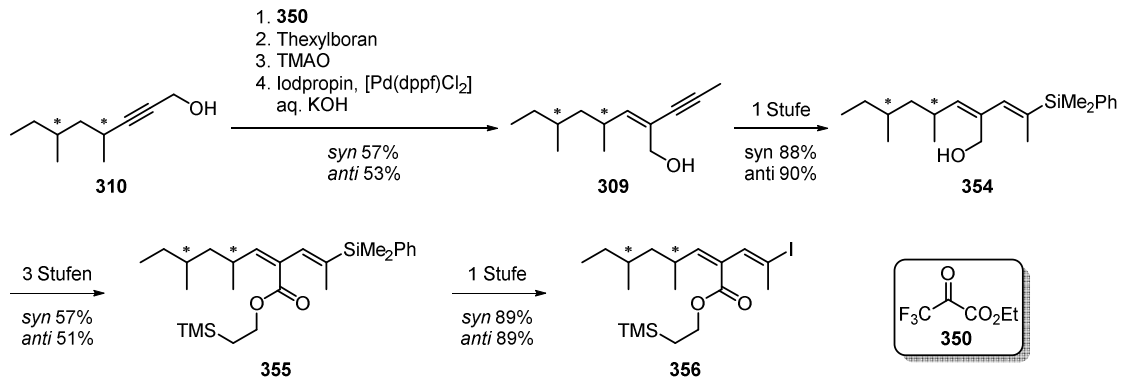
Schema 4.12. Synthese des *bis*-funktionalisierten Tetraenbausteins **287**.

Die vier stereoisomeren Alkenyliodidbausteine **356** wurden ausgehend von den Amidinen (*S,S*)-**353**^[180] sowie (*R,R*)-**353**^[181] synthetisiert (Schema 4.13). Durch Alkylierung mit den enantiomeren Alkyliodiden (*S*)-**352** und (*R*)-**352** und anschließender reduktiver Abspaltung des Auxiliars konnte jeder der vier stereoisomeren Alkohole **243** individuell synthetisiert werden. Oxidation der Alkohole zu den Aldehyden und anschließende Corey-Fuchs-Reaktion ergaben die jeweiligen Propargylalkohole **310**.



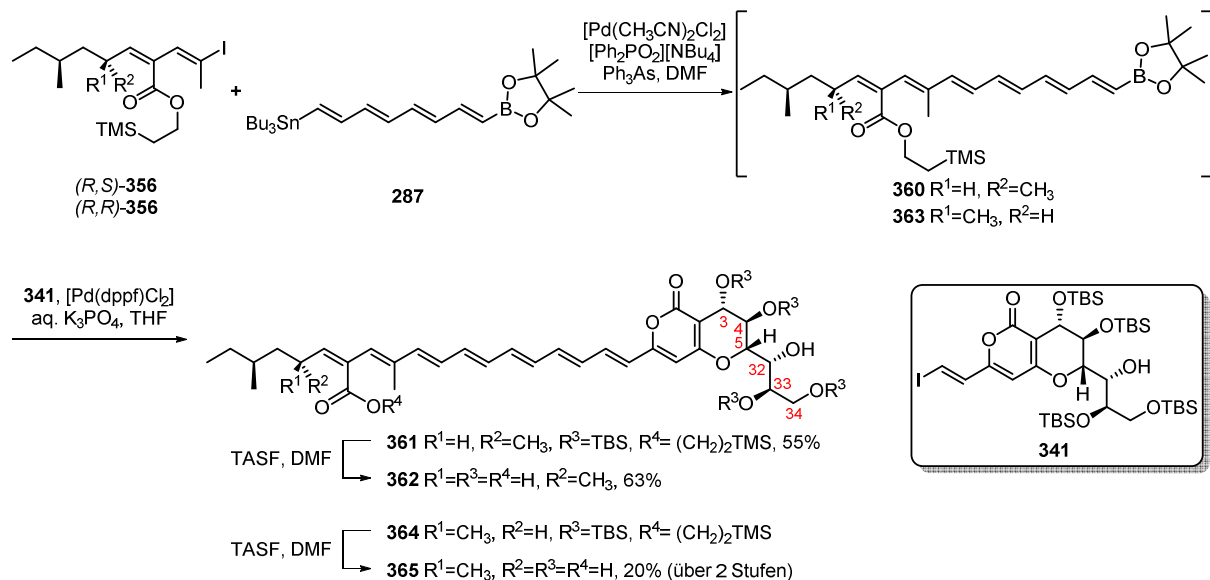
Schema 4.13. Synthese der vier stereoisomeren Propargylalkohole **310**.

Diese wurden in einer regioselektiven Hydroborierung/Suzuki-Kreuzkupplungssequenz^[33] zu den entsprechenden Eninen **309** umgewandelt (Schema 4.14). Silylcuprierung der Alkine ergab die Diene **354**, woraus durch Oxidation die Ester **355** und durch abschließenden Si→I Austausch selektiv alle stereoisomeren Alkenyliodide vom Typ **356** hergestellt werden konnten.



Schema 4.14. Abschluss der Synthese der Alkenyliodidfragmente **356**.

Die Alkenyliodidbausteine **356** sowie das *bis*-funktionalisierte Tetraen **287** wurden durch eine Stille-Kreuzkupplung miteinander verknüpft (Schema 4.15). Die dadurch entstehenden Hexaene **360** und **363** konnten direkt mithilfe einer Suzuki-Kreuzkupplung mit dem Pyronbaustein **341** vereint werden. Nach Abspaltung der Schutzgruppen wurde die Synthese zweier möglicher Stereoisomere von Orevactaene **155** erfolgreich abgeschlossen.



Schema 4.15. Abschluss der Synthese der vermeintlichen Struktur von Orevactaene (**155**).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten der synthetisierten Isomere von Orevactaene (**152**) zeigten für C3-C5 und C32-C34 große Unterschiede zur isolierten Verbindung. Durch die Synthese der

Modellverbindung **256**^[156a] (Abbildung 4.1) konnte nahegelegt werden, dass es sich bei Orevactaene (**155**) und Epipyronone A (**216**) sehr wahrscheinlich um idente Moleküle handelt.

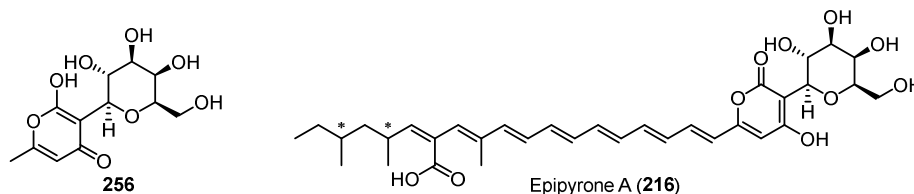


Abbildung 4.1. Modellverbindung **256** sowie Epipyronone A (**216**).

Die vermeintliche Struktur von Orevactaene (**155**) wurde über 19 lineare Stufen ausgehend von D-Arabinose synthetisiert. Die Schlüsselschritte hierbei waren die wolframkatalysierte Zykoisomerisierung zur Herstellung des Glykals **331**, die goldkatalysierte 6-*endo-dig* Pyronzyklisierung, die dirigierte Hydroborierung/Suzuki-Kreuzkopplungssequenz zur Herstellung des Enins **309** sowie die *one-pot* Stille-/Suzuki-Kreuzkopplungssequenz, um die drei Bausteine **287**, **341** und **356** zu verknüpfen.

Die vorliegende Dissertation widmete sich verschiedenen Möglichkeiten zur Funktionalisierung von Kohlenstoff-Kohlenstoff Dreifachbindungen an komplexen Verbindungen. Im ersten Teil konnte das durch ringschließende Alkinmetathese hergestellte Zykloalkin, durch die in der Naturstoffsynthese erstmalige Anwendung einer rutheniumkatalysierten *trans*-Hydrostannierung in ein (*Z*)-Alkenylstannan überführt werden. Dieses wurde anschließend dazu genutzt, die Totalsynthese von (–)-5,6-Dihydrocineromycin B abzuschließen, als auch verschiedene Derivate herzustellen. Der zweite Teil der Dissertation fokussierte sich auf die π -säurekatalysierte Synthese von 2-Pyronen aus 3-Oxo-5-alkinoatestern. Die bereits bekannte Methode konnte durch die Etablierung von 2-TMS-Ethanolestern verbessert werden. Die Vorteile zeigten sich darin, dass die Substrate einfacher und über mehrere verschiedene Wege aufgebaut werden konnten. In den Totalsynthesen von Radicinol, 3-*epi*-Radicinol sowie den Synthesen der vermeintlichen Strukturen von 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol und Orevactaene wurde dies auf eindrucksvolle Weise gezeigt.

5. Experimentalteil

5.1. Allgemeine Hinweise

5.1.1. Arbeitstechniken

Alle feuchtigkeits- und oxidationsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Gefäße lichtempfindlicher Substrate und Reaktionen wurden mit Aluminiumfolie umgewickelt.

5.1.2. Reagenzien und Lösungsmittel

Kommerziell erhältliche Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die folgenden Lösungsmittel und organischen Basen wurden nach Trocknung über dem angegebenen Reagenzien destilliert und unter Argon gelagert und gehandhabt: THF, Et₂O (Mg-Anthracen); CH₂Cl₂, TMP, *i*Pr₂NH, HMPA, DBU (CaH₂); Pentan, Hexan, Benzol, Toluol, 1,4-Dioxan (Na/K); DMF, DMSO, Pyridin, Acetonitril, Triethylamin wurden über Molekularsieb (4Å) getrocknet.

Zum Entgasen der Lösungsmittel wurden diese in einer geschlossenen Apparatur bis unterhalb des jeweiligen Schmelzpunktes abgekühlt, Hochvakuum angelegt und, getrennt vom Vakuum, auf Raumtemperatur erwärmt. Dieser Zyklus wurde insgesamt dreimal wiederholt.

Die Lösungsmittel für Extraktion, Umkristallisation und Säulenchromatographie wurden in technischer Qualität erworben und im Drucktechnikum des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung destilliert (Pentan, Hexan, EtOAc, *t*BuOMe, Et₂O). Kommerziell erhältliches CH₂Cl₂ (>99%) wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Molekularsieb wurde im Hochvakuum (1×10^{-3} mbar) für 24 Stunden getrocknet und unter Argonatmosphäre gelagert und gehandhabt.

Die gesättigten wässrigen Lösungen von NaCl, NH₄Cl, Na₂S₂O₃, NaHCO₃ und Na/K Tartrat wurden über Bodensatz gelagert.

5.1.3. Chromatographie

Zur Reaktionskontrolle sowie Analyse der gesammelten Fraktionen der Säulenchromatographie wurden Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel (40x80 mm, Polygram® SIL >G/UV₂₅₄ oder Polygram® ALOX N/UV₂₅₄) verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht (254 nm) sowie 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 unter Verwendung von Kieselgel der Firma Merck (Typ 9385, 230-400 mesh, 40 – 63 µm Korngröße) als stationäre Phase durchgeführt. Als mobile Phase dienten die jeweils angegebenen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische.

5.1.4. Analytische Messmethoden

5.1.4.1. NMR-Spektroskopie

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

NMR-Spektren wurden in den angegebenen Lösungsmitteln an den folgenden NMR-Geräten der Firma Bruker bei Raumtemperatur 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) und AV 600 (¹H: 600.2 MHz, ¹³C: 150.9 MHz). 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: CDCl₃ - δ_H = 7.26 ppm, δ_C = 77.16 ppm; CD₂Cl₂ - δ_H = 5.32 ppm, δ_C = 53.84 ppm; [D6]-DMSO - δ_H = 2.50 ppm, δ_C = 39.52 ppm; CD₃OD - δ_H = 3.31 ppm, δ_C = 49.00 ppm; d⁵-Pyridin - δ_H = 8.74, 7.58, 7.22 ppm, δ_C = 150.30, 135.91, 123.87 ppm. Die chemischen Verschiebungen in ¹H-NMR-Spektren wurden auf zwei Nachkommstellen, in ¹³C-NMR-Spektren auf eine Nachkommstelle gerundet. Die Kopplungskonstanten in ¹H-NMR-Spektren wurden auf eine Nachkommastelle gerundet. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: s - Singulett, d - Dublett, t - Triplett, q - Quartett, quint - Quintett, sext - Sextett, m - Multiplett. Besonders breite Signale wurden mit dem Zusatz b

gekennzeichnet. Für Multipletts wurde der gesamte Bereich und für alle anderen Signale der Signalschwerpunkt angegeben. Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden Protonen-Breitband-entkoppelt aufgenommen. Bei überlappenden Signalen in ^{13}C -NMR-Spektren wurde die Anzahl der Kohlenstoffatome in Klammern angegeben. Die Auswertung wurde durch 2D-NMR-spektroskopische Verfahren (COSY, NOESY, HSQC, HMBC, ROESY, HMQC) sowie DEPT-Spektren unterstützt. Die Zuweisung der Signale bezieht sich, wenn angegeben, auf die Nummerierung der entsprechenden Molekülabbildung, welche nicht zwingend der IUPAC-Empfehlung entspricht.

5.1.4.2. Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden mittels abgeschwächter Totalreflexion an einem „Alpha Platinum ATR“ Gerät der Firma Bruker bei Raumtemperatur gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

5.1.4.3. Massenspektrometrie

Die Messung und Auswertung der Massenspektren erfolgte durch die Serviceabteilung „Massenspektrometrie“ unter Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Schrader. Dazu wurden folgende Geräte verwendet: Finnigan MAT 8200 (EI), Finnigan MAT 8400 (EI), Thermo Scientific ISQ (CI) und Bruker ESQ (ESI). Die Aufnahme hochaufgelöster 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 Elementladung (m/z). Die Intensitäten sind relativ zum Basispeak in Prozent angegeben.

5.1.4.4. Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem „343 Plus“ Polarimeter der Firma Perkin Elmer oder einem „P8000-T“ Gerät der Firma A. Krüss Optronic bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie) in einer 10 cm Küvette gemessen. Sie sind als spezifische Drehwerte bei angegebener Konzentration (c in 10 mg/mL) und Temperatur (in $^{\circ}\text{C}$) im angegebenen Lösungsmittel dokumentiert.

5.1.4.5. Schmelzpunkte

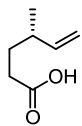
Schmelzpunkte wurden als Schmelzintervall angegeben. Die Messung erfolgte in einer offenen Kapillare mit einer Schmelzpunktapparatur der Firma Büchi (Typ B-540); die Schmelzpunkte sind korrigiert.

5.1.5. Nach Literaturvorschriften hergestellte Verbindungen

Folgende Verbindungen wurden nach Literaturvorschriften synthetisiert: TeocCl,^[183] (*E*)-1,1-dibromopenta-1,3-dien,^[129] SPhosAuNTf₂,^[184] [Ph₂PO₂][NBu₄],^[74] PhMe₂SiLi,^[185] Thexylboran,^[186] 1-Iodpropin,^[187] (*R*)-4-benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on,^[188] 3-(*E*)-penta-3-en-1in-1yl-tributylstannan **201**,^[129] *N*-((2*S*,3*S*)-3-hydroxy-4-phenylbutan-2-yl)-*N*-methylpropionamid,^[180] *N*-((2*R*,3*R*)-3-hydroxy-4-phenylbutan-2-yl)-*N*-methylpropionamid,^[181] Bromotriphenyl(3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl)-λ⁵-phosphan,^[189] Diethyl (3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl)phosphonat^[190] und (3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-((1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on **298**.^[164]

5.2. (-)-5,6-Dihydrocinermycin B

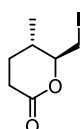
(S)-4-Methyl-5-en-carbonsäure (66). Eine Lösung von (S)-Citronellene **65** (14.62 g, 105.75 mmol) in



CH₂Cl₂ (600 mL) wurde bei -78 °C für 3.5 Stunden ozonolysiert. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wurde DMS (40 mL, 540.75 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und vorsichtig eingeeengt. Der Rückstand wurde in *t*BuOH:H₂O 2:1 (525 mL) aufgenommen, auf 0 °C abgekühlt und mit NaH₂PO₄ (38.0 g, 316.73 mmol), H₂O₂ (30% in H₂O, 62 mL, 546.82 mmol) sowie portionsweise NaClO₂ (57.4 g, 634.66 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 21 Stunden gerührt und anschließend dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden sechsmal mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit 2M wässriger HCl angesäuert und wiederum dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und vorsichtig eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:*t*BuOMe 2:1) gereinigt und **66** wurde als farbloses Öl isoliert (10.89 g, 85%).

$[\alpha]_D^{20}$: +10.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.23 (bs, 1H), 5.63 (ddd, *J* = 17.5, 7.5, 10 Hz, 1H), 4.99 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.16 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 179.0, 142.4, 113.0, 36.6, 31.0, 30.2, 19.3 ppm. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3079, 2962, 2929, 2871, 2672, 1715, 1455, 1416, 1376, 1276, 914 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 113 (12), 110 (38), 95 (10), 83 (28), 82 (43), 73 (13), 71 (16), 69 (75), 68 (35), 67 (56), 60 (27), 56 (16), 55 (100), 53 (20), 43 (11), 41 (49), 39 (28), 32 (11), 29 (13), 27 (12); HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₇H₁₁O₂⁻: 127.07649; gefunden: 127.07646.

(5S,6S)-6-(Iodomethyl)-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-on (SI-2). Iod (19.30 g, 76.05 mmol) wurde



bei Raumtemperatur zu einer Lösung der Carbonsäure **66** (3.25 g, 25.35 mmol) in CH₃CN (81 mL) gegeben. Die dunkelrote Lösung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit *t*BuOMe und gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:Et₂O 1:1) gereinigt und **anti-SI-2** (4.73 g, 73 %) sowie **syn-SI-2** (450 mg, 7%) wurden als diastereomerenreine weiße Feststoffe isoliert.

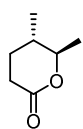
anti-SI-1

$[\alpha]_D^{20}$: -10.5 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.64$ (dt, $J = 9.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 11.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 11.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 18.1, 6.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 17.9, 6.8, 11.1$ Hz, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.5, 82.8, 33.6, 29.9, 27.2, 17.0, 9.0$ ppm; IR (film): $\tilde{\nu} = 2963, 2937, 2876, 1735, 1461, 1416, 1342, 1291, 1249, 1227, 1177, 1101, 1038, 1006$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 255 (12), 254 (100), 127 (77), 113 (54), 99 (75), 97 (11), 85 (30), 84 (23), 81 (13), 56 (53), 55 (48), 43 (39), 42 (19), 41 (28), 39 (13), 29 (16), 27 (12); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{IO}_2\text{Na}^+$: 276.96963; gefunden: 276.96960; Schmelzbereich: 70-72 °C.

syn-SI-1

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.52$ (ddd, $J = 8.8, 6.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 10.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 10.4, 8.6$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 2H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.6, 82.2, 28.3, 26.2, 26.0, 10.9, 2.5$ ppm.

(5S,6R)-5,6-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-on (67). $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (5.9 mL, 21.93 mmol) wurde bei



Raumtemperatur zu einer Lösung von **anti-SI-2** (3.70 g, 14.56 mmol) in trockenem Benzol (35 mL) gegeben. Anschließend wurde die Mischung 2 Stunden unter Rückfluss gekocht.

Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt war wurde sie mit gesättigter wässriger Kaliumfluoridlösung versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit $t\text{BuOMe}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan: Et_2O 4:1 zu 1:1) gereinigt und **67** als farbloses Öl isoliert (1.64 g, 88%).

$[\alpha]_D^{20}$: $+26.0$ ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.01$ (dq, $J = 9.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.58 (ddd, $J = 17.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 17.6, 7.4, 10.2$ Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.8, 82.5, 34.6, 29.7, 27.8, 20.0, 17.3$ ppm; IR (film): $\tilde{\nu} = 2977, 2937, 2880, 2251, 1726, 1461, 1338, 1351, 1225, 1094, 1045, 912, 727$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 84 (34), 69 (6), 57 (6), 56 (100), 55 (16), 43 (20), 42 (22), 41 (19); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}^+$: 151.07300; gefunden: 151.07295.

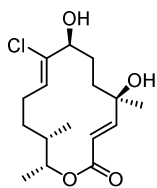
(2R,3S)-3-Methyloct-6-in-2-ol (61). CC(C)C#CCCC(O)C CCl_4 (47.8 mL, 495.13 mmol) wurde über 4 Stunden zu einer siedenden Lösung von **67** (1.40 g, 10.93 mmol) und PPh_3 (13.19 g, 50.28 mmol) in THF (219 mL) getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser versetzt. Das Gemisch wurde mit *t*BuOMe extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über MgSO_4 getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und die Lösung auf 10 mL konzentriert. Pentan wurde zugegeben, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und die Lösung wieder auf 10 mL eingengt. Dies wurde dreimal wiederholt. Anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan) gereinigt. Aus Stabilitätsgründen wurde das isolierte Produkt ohne Charakterisierung weiterverarbeitet.

CH_3Li (20.40 mL, 32.64 mmol, 1.6M in Et_2O) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Substrats (2.12 g, 10.89 mmol) und $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (285 mg, 1.09 mmol, 10 mol%) in Et_2O (76 mL) getropft. Die Reaktionslösung wurde 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan: Et_2O = 4:1 zu 1:1) gereinigt und **61** als farbloses Öl isoliert (1.13 g, 74%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -4.6 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.68 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.11 (m, 1H); 1.76 (t, J = 2.6 Hz, 3H); 1.65 (m, 2H); 1.43 (bs, 1H); 1.29 (m, 1H); 1.13 (t, J = 6.3 Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 79.21, 75.79, 71.60, 39.22, 31.93, 19.60, 16.61, 14.35, 3.60 ppm. IR (film): $\tilde{\nu}$ 3378, 2968, 2920, 2876, 2454, 1378, 1320, 1092, 1058, 1005, 922 cm^{-1} MS (70 eV) m/z (%): 125 (19), 107 (100), 98 (22), 93 (20), 91 (28), 85 (26), 83 (22), 81 (94), 80 (13), 79 (55), 77 (24); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}^+$: 140.12000; gefunden: 140.12012.

(3E,5R,8S,9Z,13S,14R)-9-Chloro-5,8-dihydroxy-5,13,14-trimethyloxacyclotetradeca-3,9-dien-2-on

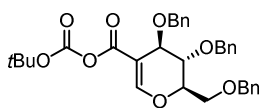
(69). Kupfer(II)chlorid (25 mg, 0.19 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **59** (42 mg, 0.07 mmol) in THF (0.35 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan: EtOAc 2:1) gereinigt und **69** wurde als farbloses Öl isoliert (18 mg, 77%).



$[\alpha]_D^{20}$: -24.3 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.76 (d, J = 15.7 Hz, 1H); 5.98 (d, J = 15.4 Hz, 1H); 5.84 (dd, J = 9.3, 4.0 Hz, 1H); 4.56 (dq, J = 10.1, 6.2 Hz, 1H); 4.15 – 4.08 (m, 1H); 2.39 – 2.28 (m, 1H); 2.05 – 1.87 (m, 4H); 1.82 – 1.69 (m, 3H); 1.59 – 1.49 (m, 2H); 1.48 – 1.40 (m, 1H); 1.36 (s, 3H); 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H); 0.95 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 165.9, 153.1, 135.0, 129.3, 119.7, 76.7, 75.5, 73.0, 38.5, 38.4, 32.2, 29.5, 28.7, 24.6, 19.2, 17.3 ppm; IR (film); $\tilde{\nu}$ = 3401, 2964, 2932, 2875, 1696, 1451, 1378, 1263, 1160, 1101, 1044 cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{ClNa}^+$ 339.13313; gefunden 339.13336.

5.3. Erweiterung der Pyronzyklisierung

(2R,3S,4R)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylic (tert-butyl carbonic) anhydrid (158). Boc_2O (31 mg, 0.14 mmol) wurde zu einer Lösung von **156** (54 mg,



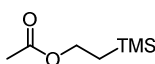
0.12 mmol) und *tert*-Butanol (0.12 mL, 1.26 mmol) in THF (1.2 mL) gegeben.

NEt_3 (0.02 mL, 0.14 mmol) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit wässriger

1M HCl versetzt und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch **158** erhalten wurde (21 mg, 32%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (s, 1H); 7.37 – 7.21 (m, 15H); 4.70 – 4.63 (m, 2H); 4.57 – 4.40 (m, 5H); 4.33 (t, J = 2.6 Hz, 1H); 3.83 (t, J = 2.3 Hz, 1H); 3.75 (dd, J = 10.6, 7.8 Hz, 1H); 3.62 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H); 1.55 (s, 9H); ppm. HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{Na}^+$: 583.2302; gefunden: 583.2301.

2-(Trimethylsilyl)ethyl acetate (SI-2).^[191] 2-(Trimethylsilyl)-ethanol (7.5 mL, 52.33 mmol) wurde bei

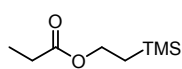


Raumtemperatur tropfenweise zu einer Lösung von $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (117 mg, 0.52 mmol) in Ac_2O (5.0 mL, 52.90 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden

bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden zweimal mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Abfiltrieren des Trocknungsmittels und Verdampfen des Lösungsmittels ergab **SI-2** als farbloses Öl (7.67 g, 91%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.20 – 4.10 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.04 (s, 9H) ppm;
 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 171.5, 62.8, 21.4, 17.4, –1.4 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 2254, 1730, 1251, 903 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}^+$: 183.08127; gefunden: 183.08118.

2-(Trimethylsilyl)ethyl propionat (SI-3). SI-3 wurde analog zu SI-2 hergestellt. Dabei wurden 2-(TMS)-

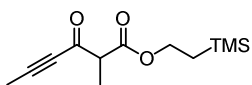


ethanol (5.6 mL, 39.07 mmol), $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (87 mg, 0.39 mmol) und Propionsäureanhydrid (5.0 mL, 39.07 mmol) verwendet. Isolierte Ausbeute: (5.32 g,

78%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.19 – 4.12 (m, 2H), 2.29 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.00 – 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 174.8, 62.6, 27.9, 17.4, 9.3, –1.4 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 2254, 1725, 1251, 1180, 903 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2\text{SiNa}^+$: 197.09690; gefunden: 197.09683.

2-(Trimethylsilyl)ethyl 2-Methyl-3-oxohex-4-inoat (SI-4). $n\text{BuLi}$ (1.6M in Hexan, 3.6 mL, 5.76 mmol)



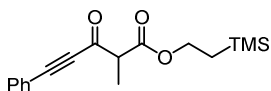
wurde bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1.0 mL, 7.14 mmol) in THF (11.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten bei 0 °C

gerührt, dann auf –78 °C gekühlt und tropfenweise mit SI-3 (1.00 g, 5.74 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei –78 °C gerührt, anschließend wurde Ethyl-2-butanoat (0.5 mL, 4.23 mmol) zugegeben und die Mischung für weitere 3 Stunden gerührt. Gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung wurde zugegeben, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit $t\text{BuOMe}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 20:1) gereinigt und SI-4 als farbloses Öl isoliert (942 mg, 91%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Mischung von Keto/Enol Tautomeren): δ = 12.18 (s, 0.8 H, Enol); 4.32 – 4.20 (m, 2H, Keton+Enol); 3.52 (q, J = 7.2 Hz, 0.2H, Keton), 2.08 (s, 2.4 H, Enol), 2.04 (s, 0.5 H, Keton), 1.87 (s, 2.4 H, Enol), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 0.5 H, Keton), 1.09 – 0.96 (m, 2H, Keton+Enol), 0.05 (s, 7H, Enol), 0.04 (s, 1.8H, Keton), ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , Mischung von Keto/Enol Tautomeren): δ = 183.3 (Keton), 173.5 (Enol), 170.0 (Keton), 152.3 (Enol), 103.3 (Enol), 95.9 (Enol), 92.9 (Keton), 78.9 (Keton), 74.3 (Enol), 64.0 (Keton), 63.3 (Enol), 55.0 (Keton), 17.41 (Enol), 17.35 (Keton), 13.1 (Enol), 13.0 (Keton), 4.7 (Enol), 4.4 (Keton), –1.36 (Enol), –1.41 (Keton) ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 2254, 1638, 1603,

1392, 1335, 1253, 1161, 1120, 903 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SiNa}^+$: 263.10742; gefunden: 263.10739.

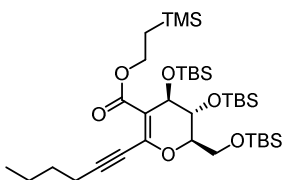
2-(Trimethylsilyl)ethyl 2-Methyl-3-oxo-5-phenylpent-4-ynoate (SI-5). SI-5 wurde analog zu SI-4



hergestellt. Dazu wurden SI-3 (500 mg, 2.87 mmol), Methylphenylpropiolat (0.32 mL, 2.17 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.5 mL, 3.57 mmol), $n\text{BuLi}$ (1.6M in Hexan, 1.8 mL, 2.88 mmol) und THF (5.8 mL) benutzt. Isolierte Ausbeute: 627 mg, 96%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Mischung von Keto/Enol Tautomeren): δ = 13.47 (s, 0.9H, Enol), 7.64 – 7.46 (m, 2H, Keton+Enol), 7.46 – 7.27 (m, 3H, Keton+Enol), 4.35 – 4.24 (m, 2H, Keton+Enol), 3.66 (q, J = 7.3 Hz, 0.1H, Keton), 2.00 (s, 2.7H, Enol), 1.50 (d, J = 7.3 Hz, 0.3H, Keton), 1.11 – 1.03 (m, 2H, Keton+Enol), 0.07 (s, 8H, Enol), 0.02 (s, 1H, Keton), ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , Enolform): δ = 173.3, 152.0, 132.1, 129.8, 128.6, 121.4, 104.5, 97.8, 83.1, 63.5, 17.5, 13.4, -1.3 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2215, 1738, 1638, 1605, 1591, 1390, 1336, 1278, 1190, 1060 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SiNa}^+$: 325.12301; gefunden: 325.12304.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3R,4R)-3,4-bis((tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-(hex-1-in-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (SI-6). CuI (5 mg, 0.03 mmol,



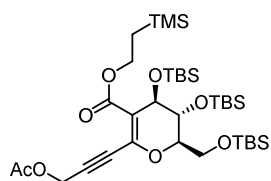
20 mol%) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg, 0.01 mmol, 10 mol%) wurden bei Raumtemperatur zu einer entgasten Lösung von **322** (100 mg, 0.13 mmol) in NEt_3 (2.5 mL, 17.94 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 5 Minuten gerührt, dann wurde 1-Hexin (0.1 mL, 0.87 mmol) zugegeben und die

Reaktionsmischung für 16 Stunden gerührt. Gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit $t\text{BuOMe}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 60:1) gereinigt und SI-6 als farbloses Öl isoliert (88 mg, 93%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +2.3 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.46 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.4, 7.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 2.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.10 – 1.00 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.09 – 0.06 (m, 12H), 0.06 – 0.03 (m, 12H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 167.3, 144.2, 109.9, 96.9, 82.5, 75.9, 67.7, 65.6, 62.4, 62.0, 30.3, 26.1, 25.9, 25.8, 22.3, 19.5, 18.5, 18.2, 17.7, 13.8, -1.4 , -4.46 , -4.53 , -4.6 , -

4.7, -5.0, -5.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2930, 2858, 1689, 1602, 1471, 1389, 1251, 1112, 1069 cm^{-1} ;
HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{72}\text{O}_6\text{Si}_4\text{Na}^+$: 735.42997; gefunden: 735.42982.

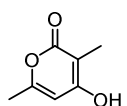
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3S,4R)-6-(3-acetoxyprop-1-in-1-yl)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (SI-7). SI-7 wurde analog zu SI-6 hergestellt. Dazu



wurden $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0.007 mmol), CuI (2.5 mg, 0.013 mmol), *O*-Propargylacetat (33 μL , 0.33 mmol), **322** (50 mg, 0.07 mmol) und NEt_3 (0.9 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 42 mg, 87%.

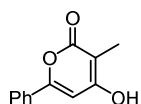
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +3.5 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.88 (s, 2H), 4.44 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.23 m, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.4, 7.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.09 – 1.01 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 – 0.07 (m, 6H), 0.07 – 0.05 (m, 6H), 0.04 (s, 9H), 0.03 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 170.3, 166.7, 143.0, 111.6, 88.3, 82.7, 81.3, 67.5, 65.3, 62.8, 61.8, 52.6, 26.1, 25.82, 25.76, 20.9, 18.5, 18.1, 17.4, -1.4, -4.5, -4.58, -4.62, -4.8, -5.1, -5.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2929, 2857, 1753, 1692, 1607, 1472, 1389, 1321, 1250, 1217, 1111, 1067 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{68}\text{O}_8\text{Si}_4\text{Na}^+$: 751.38857; gefunden: 751.38835.

3,6-Dimethyl-4-hydroxy-2-pyron (159). SPhosAuNTf_2 (4 mg, 0.005 mmol, 1 mol%) wurde zu einer Lösung von **SI-4** (120 mg, 0.5 mmol) in AcOH (2.5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der Rückstand mit Ether gewaschen, getrocknet und **159** als weißer Feststoff isoliert (68 mg, 97%).



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 5.99 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3OD): δ = 169.1, 167.9, 161.4, 101.5, 98.7, 19.5, 8.2 ppm; IR: $\tilde{\nu}$ = 2958, 2926, 2856, 2672, 1729, 1638, 1582, 1404, 1251, 1131 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{Na}^+$: 163.03661; gefunden: 163.03656.

3-Methyl-6-phenyl-4-hydroxy-2-pyrone (160). **160** wurde analog zu **159** hergestellt. Dazu wurde **SI-5**



(151 mg, 0.5 mmol), SPhosAuNTf₂ (4 mg, 0.005 mmol) und AcOH (2.5 mL) verwendet.

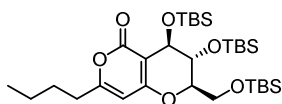
Isolierte Ausbeute: 95 mg, 94%.

¹H NMR (400 MHz, d⁵-py): δ = 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), ppm;

¹³C NMR (101 MHz, d⁵-py): δ = 166.0, 165.4, 157.6, 132.2, 130.5, 129.1, 125.6, 99.9, 98.7, 9.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2877, 2650, 2543, 1612, 1560, 1395, 1372, 1260, 1229, 1154 cm⁻¹; HRESI: m/z berechnet für C₁₂H₁₀O₃Na⁺: 225.05221; gefunden: 225.05224.

(2R,3R,4R)-7-Butyl-3,4-bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butylidimethylsilyl)oxy)methyl)-

3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (161). SPhosAuNTf₂ (1 mg, 0.001 mmol, 1 mol%) wurde



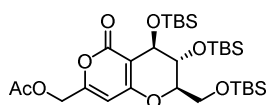
bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **SI-6** (70 mg, 0.1 mmol) in CH₃NO₂ (1.0 mL) gegeben und die Mischung 16 Stunden gerührt.

Gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung wurde beigefügt und die Mischung mit

*t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 2:1) gereinigt, wodurch **161** als farbloses Öl isoliert werden konnte (50 mg, 83%).

[α]_D²⁰: +34.1 (c=1, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.75 (s, 1H), 4.12-4.31(m, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 2.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.36 (hex, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.92(t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.5, 164.8, 163.4, 99.5, 98.6, 83.3, 68.4, 63.6, 62.5, 33.5, 28.7, 26.04, 25.94, 25.80, 22.2, 18.5, 18.2, 18.1, 13.9, -4.5, -4.6, -4.7, -4.9, -5.09, -5.13 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2929, 2857, 1721, 1652, 1588, 1433, 1523, 1105, 1071 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₁H₆₀O₆Si₃Na⁺: 635.35868; gefunden: 635.35900.

((2R,3R,4R)-3,4-Bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butylidimethylsilyl)oxy)methyl)-5-oxo-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-yl)methyl acetat (163). **163** wurde analog zu **161** hergestellt.



Dazu wurde SPhosAuNTf₂ (0.3 mg, 0.0003 mmol), **SI-7** (23 mg, 0.03 mmol) und CH₃NO₂ (0.3 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 18 mg, 91%.

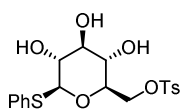
[α]_D²⁰: +38.8 (c=1, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.01 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.42 – 4.32 (m, 2H), 3.98 (dd, *J* = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H),

0.02 (s, 3H), ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.2, 163.5, 162.7, 157.9, 101.0, 100.4, 83.5, 68.2, 63.5, 62.3, 61.6, 26.0, 25.9, 25.8, 20.8, 18.5, 18.2, 18.1, -4.5, -4.7, -4.8, -4.9, -5.11, -5.14$ ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ 2953, 2923, 2857, 1754, 1727, 1662, 1591, 1431, 1252, 1219, 1071 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_8\text{Si}_3\text{Na}^+$: 651.31722; gefunden: 671.31753.

5.4. Synthese von Radicinol. 3-*epi*-Radicinol und der vermeintlichen Struktur von 3-Methoxy-3-*epi*-Radicinol

5.4.1. Synthese der (+)-Radicinole

6-(4-Methylbenzenesulfonate)-phenyl-1-thio- β -D-glucoopyranosid (SI-8). TsCl (10.50 g, 55.08 mmol)

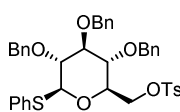


wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Phenyl- β -D-glucoopyranosid **193** (10.00 g, 57.06 mmol) in Pyridin (65 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 13 Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend konzentriert. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2

aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung und gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH 1:0 to 6:1) gereinigt, wodurch **SI-8** als weißer Feststoff isoliert werden konnte (10.66 g, 68%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -36.7 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 4.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.53 (bm, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (bm, 1H), 2.91 (bm, 1H), 2.65 (bm, 1H), 2.43 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.2, 133.1, 132.8, 131.4, 130.1, 129.2, 238.5, 128.2, 88.0, 77.5, 77.2, 71.7, 69.2, 21.8$ ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu} = 3392, 1480, 1440, 1360, 1190, 1175, 1095, 1042, 1020, 973, 903, 814, 724, 650$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}^+$: 449.0699; gefunden: 449.0699.

6-(4-Methylbenzenesulfonate)-2,3,4-tris-O-benzyl-phenyl-1-thio- β -D-glucoopyranosid (197). NaH



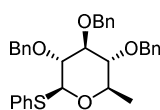
(1.90 g, 79.14 mmol) wurde bei 0 °C portionsweise zu einer Lösung von **SI-8** (8.27 g, 19.38 mmol) in DMF (100 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, dann wurde Benzylbromid (10 mL, 171.04 mmol)

zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde weitere 18 Stunden gerührt und die Mischung währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft,

der Rückstand in *t*BuOMe aufgenommen und mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt und **197** als farbloses Öl isoliert. (11.75 g, 87%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -0.1 (*c*=1, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.39–7.26 (m, 18H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 4.87 (t, *J* = 10.1 Hz, 2H), 4.81 (dd, *J* = 10.9, 2.5 Hz, 2H), 4.69 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.20 – 4.15 (m, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 145.0, 138.3, 138.0, 137.6, 133.2, 132.9, 132.4, 130.0, 129.1, 128.7, 128.64, 128.60, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.91, 127.86, 87.4, 86.6, 80.6, 76.9, 76.6, 76.0, 75.6, 75.3, 68.5, 21.8 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3030, 1598, 1585, 1454, 1363, 1190, 1177, 1093, 1067, 1028 cm⁻¹; **HRMS** (ESI): *m/z* berechnet für C₄₀H₄₀O₇S₂Na⁺: 719.21077; gefunden: 719.21077.

6-Deoxy-2,3,4-tris-*O*-benzyl-phenyl-1-thio-β-D-glucopyranosid (SI-9). LiAlH₄ (2.02 g, 53.16 mmol)

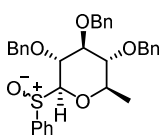


wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **197** (9.26 g, 13.29 mmol) in Et₂O (133 mL) gegeben und die Reaktionsmischung unter 2 Stunden bei Rückfluss gekocht.

Nachdem die Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurden EtOAc und Wasser zugegeben und das Gemisch mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **SI-9** als weißer Feststoff isoliert werden konnte (6.23 g, 89%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +10.8 (*c*=1, CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.41–7.26 (m, 18H), 4.94 – 4.82 (m, 4H), 4.74 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 1H), 3.23 (t, *J* = 9.34 Hz, 1H), 1.35(d, *J* = 6.1 Hz, 3H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.52, 138.16, 134.04, 131.98, 129.05, 128.62, 128.58, 128.37, 128.15, 128.03, 128.00, 127.88, 127.61, 87.62, 86.71, 83.44, 81.42, 75.98, 75.75, 75.62, 75.54, 18.32 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3030, 2900, 2867, 1584, 1497, 1454, 1360, 1130, 1089, 1069, 737, 697 cm⁻¹; **HRMS** (ESI): *m/z* berechnet für C₃₃H₃₄O₄SNa⁺: 549.20700; gefunden: 549.20700.

6-Deoxy-2,3,4-tris-O-benzyl-1-(phenylsulfinyl)- β -D-glucopyranosid (198). Eine Lösung von *m*CPBA



(1.25 g, 5.58 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) wurde tropfenweise über 30 Minuten bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von **SI-9** (2.10 g, 3.99 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) gegeben. Die resultierende Mischung wurde 12 Stunden bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann wurde gesättigte

wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch Hauptdiastereomer **198a** (730 mg, 1.35 mmol) und Nebendiastereomer **198b** (1.31 g, 2.41 mmol) als weiße Feststoffe isoliert werden konnten (94%, dr: 1.8:1).

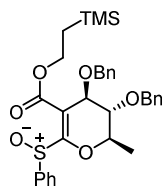
Hauptdiastereomer **198a**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +21.4 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.59 (m, 2H), 7.46-7.21 (m, 16H), 7.12 (m, 2H), 4.82 (m, 5H), 4.61 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 4.67 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.31(d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 140.2, 138.1, 137.8, 131.0, 128.8, 128.6, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 125.5, 95.3, 86.5, 83.0, 76.5, 76.2, 75.6, 75.4, 74.1, 17.9 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3030, 2872, 1497, 1454, 1360, 1131, 1086, 1046, 1029, 999, 735, 696 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SNa}^+$: 565.20192; gefunden: 565.20192.

Nebendiastereomer **198b**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -83.0 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.63 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.42 - 7.22 (m, 15H), 4.99 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 4.93 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 4.08 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 3.74 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.28 (t, J = 9.1 Hz, 1 H), 3.20 (m, 1H), 1.11(d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 139.8, 138.4, 137.9, 137.7, 131.1, 128.9, 128.7, 128.66, 128.61, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 125.4, 93.6, 86.5, 82.9, 77.2, 76.8, 76.0, 75.8, 75.5, 17.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3031, 2873, 1497, 1445, 1361, 1211, 1136, 1088, 1049, 745, 697 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SNa}^+$: 565.20192; gefunden: 565.20192.

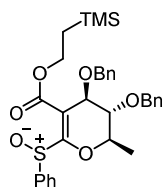
1,5-Anhydro-2,6-dideoxy-2-(2-TMS-ethoxycarbonyl)-3,4-bis-O-benzyl-1-C-(R-phenylsulfinyl)-D-arabino-hex-1-enitol 192a. *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 3.3 mL, 5.28 mmol) wurde bei 0 °C tropfenweise zu



einer Lösung von *i*Pr₂NH (890 μ L, 6.35 mmol) in THF (59 mL) gegeben und die resultierende Mischung 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf –78 °C gekühlt und eine Lösung von **198a** (570 mg, 1.05 mmol) in THF (117 mL) über 30 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei –78 °C gerührt. Anschließend wurden HMPA (183 μ L, 1.05 mmol) und TeocCl (573 μ L, 3.15 mmol) zugegeben und die Mischung für weitere 1.5 Stunden bei –78 °C gerührt bevor gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit *t*BuOMe extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und die Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 2:1) gereinigt, wodurch **192a** als farbloses Öl isoliert werden konnte (600 mg, 99%).

[α]_D²⁰: –265.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.26 (m, 9H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 4.61 – 4.47 (m, 4H), 4.45 (dd, *J* = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 4.36 – 4.21 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.14 – 0.96 (m, 5H), 0.06 (s, 9H) ppm, ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.9, 165.7, 143.4, 138.0, 137.5, 131.0, 129.0, 128.7, 128.6, 128.1, 128.05, 127.96, 127.9, 125.7, 106.8, 76.7, 75.0, 73.0, 72.5, 71.7, 63.8, 17.8, 14.9, –1.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2952, 1695, 1600, 1454, 1381, 1298, 1250, 1205, 1140, 1083, 1055 cm^{–1}; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₂H₃₈O₆SSiNa⁺: 601.20506; gefunden: 601.20506.

1,5-Anhydro-2,6-dideoxy-2-(2-TMS-ethoxycarbonyl)-3,4-bis-O-benzyl-1-C-(S-phenylsulfinyl)-D-arabino-hex-1-enitol 192b. **192b** wurde analog zu **192a** hergestellt. Dazu wurden **198b** (778 mg,

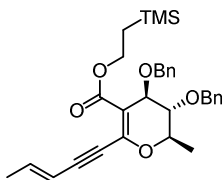


1.43 mmol), *i*Pr₂NH (1.21 mL, 8.63 mmol), *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 4.48 mL, 7.17 mmol), HMPA (0.25 mL, 1.44 mmol) und TeocCl (781 μ L, 4.30 mmol) verwendet. Isolierte Ausbeute: 796 mg, 96%.

[α]_D²⁰: +71.5 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (m, 2H), 7.40 (tt, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.36–7.26 (m, 10H), 7.03 (m, 2H), 4.83 (qt, *J* = 2.3, 1.9 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.58 (t, *J* = 2.3, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.00 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.1, 166.3, 144.4, 138.1, 137.6, 131.1, 129.1, 128.6, 128.5, 128.13, 128.08, 127.9, 127.3, 126.6, 104.7, 77.7, 74.9, 73.2, 71.3, 71.2, 63.4, 17.6, 16.1, –1.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3030, 2953, 1694,

1597, 1454, 1298, 1261, 1207, 1073, 1056, cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{SiNa}^+$: 601.20506; gefunden: 601.20506.

1,5-Anhydro-2,6-dideoxy-2-(2-TMS-ethoxycarbonyl)-3,4-bis-*O*-benzyl-1-*C*-((*E*)-pent-3-en-1-yn)-*D*-arabino-Hex-1-enitol **191.** Diese Reaktion wurde im Dunklen durchgeführt. *n*BuLi (1.6 M in Hexan,



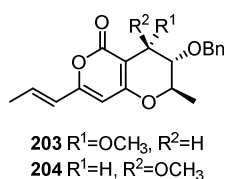
3.00 mL, 4.80 mmol) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von (*E*)-1,1-Dibrompenta-1,3-dien (537 mg, 2.38 mmol) in THF (3 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Nachdem die Mischung wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$

abgekühlt wurde, wurde eine Lösung von **192a** (275 mg, 0.48 mmol) in THF (3 mL) zugetropft und das Gemisch 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf $-55\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und bei dieser Temperatur für 18 Stunden gerührt. Gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung wurde zugegeben, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **191** als gelbes Öl isoliert werden konnte (203 mg, 82%).

Diese Vorschrift wurde auf **192b** angewandt. Dazu wurde *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 2.70 mL, 4.3 mmol), (*E*)-1,1-Dibrompenta-1,3-dien (486 mg, 2.15 mmol), **192b** (248 mg, 0.43 mmol) und THF (5.4 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 190 mg, 85%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -13.0 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 – 7.26 (m, 10H), 6.36 (dq, J = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 5.69 (dq, J = 15.7, 1.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.64 – 4.55 (m, 3H), 4.55 – 4.52 (m, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 3.59 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 – 0.99 (m, 2H), 0.04 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 166.9, 144.8, 143.5, 138.7, 137.9, 128.6, 128.4, 128.0, 127.9, 127.74, 127.70, 110.1, 109.8, 94.3, 82.3, 75.7, 74.8, 72.7, 72.2, 71.9, 62.7, 19.1, 17.7, 16.7, -1.4 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 2951, 2208, 1688, 1594, 1454, 1381, 1324, 1249, 1146, 1069 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{SiNa}^+$: 541.23107; gefunden: 541.23807.

(2R,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-4-methoxy-2-methyl-7-((E)-prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (203) und **(2R,3R,4R)-3-(Benzyloxy)-4-methoxy-2-methyl-7-((E)-prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (204)**. SPhosAuNTf₂ (1.6 mg, 0.002 mmol, 1 mol%) wurde



bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **191** (100 mg, 0.19 mmol) in CH₃OH (1.85 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden gerührt, bevor HCl (50 μL, 0.61 mmol, 37%) zugegeben und 18 Stunden weitergerührt wurde.

Anschließend wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch **203** (44 mg, 67%) und **204** (16 mg, 24%) als farblose Öle isoliert werden konnten.

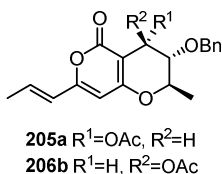
203

$[\alpha]_D^{20}$: +58.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.41 – 7.28 (m, 5H), 6.66 (dq, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 5.98 (dq, *J* = 15.4, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.29 (dq, *J* = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.34 (dd, *J* = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ = 166.2, 164.1, 159.4, 138.1, 135.5, 128.8, 128.3, 128.2, 123.2, 99.04, 98.99, 78.0, 72.1, 71.6, 67.3, 59.0, 18.6, 17.9 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2930, 1714, 1660, 1617, 1572, 1421, 1262, 1153, 1110, 1075 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₂₂O₅Na⁺: 365.13591; gefunden: 365.13594.

204

$[\alpha]_D^{20}$: -4.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.28 (m, 5H), 6.70 (dq, *J* = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 5.94 (dq, *J* = 15.3, 1.5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.73 – 4.57 (m, 3H), 4.31 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.89 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 164.32, 164.27, 158.7, 137.4, 135.1, 128.7, 128.2, 128.0, 122.9, 99.4, 97.7, 75.5, 73.8, 71.6, 69.8, 57.9, 18.6, 16.9 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3031, 2934, 1717, 1660, 1618, 1572, 1424, 1212, 1152, 1082, 1023 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₂₂O₅Na⁺: 365.13591; gefunden: 365.13594.

(2R,3R,4S)-3-(Benzyloxy)-2-methyl-5-oxo-7-((E)-prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-4-yl acetat (205a) und **(2R,3R,4R)-3-(Benzyloxy)-2-methyl-5-oxo-7-((E)-prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-4-yl acetat (205b)**. SPhosAuNTf₂ (1.4 mg, 0.002 mmol, 1 mol%)



wurde zu einer Lösung von **191** (80 mg, 0.15 mmol) in Eisessig (1.6 mL) gegeben und die resultierende Mischung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden

mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch **205a** (42 mg, 74%) und **206b** (5 mg, 9%) isoliert werden konnten.

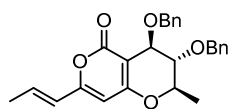
205a

[α]_D²⁰: (+138.1 c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.28 (m, 5H), 6.73 (dq, *J* = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.94 (dq, *J* = 15.4, 1.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.88 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.30 (dq, *J* = 10.4, 6.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.90 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 3H), .142 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.1, 166.9, 162.7, 159.7, 137.2, 136.2, 128.8, 128.6, 128.2, 122.8, 98.4, 96.8, 75.8, 72.19, 72.18, 59.9, 21.2, 18.6, 17.7 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3031, 2936, 1744, 1720, 1658, 1616, 1573, 1425, 1380, 1224, 1153, 1010 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₂₂O₆Na⁺: 393.13086; gefunden: 393.13086.

205b

[α]_D²⁰: -26.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.27 (m, 5H), 6.72 (dq, *J* = 15.3, 7.1 Hz, 1H), 5.96 (dq, *J* = 15.7, 1.6 Hz, 1H), 5.89 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.54 (qt, *J* = 2.3, 2.2 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 3H), .134 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 165.1, 162.9, 159.3, 137.5, 135.7, 128.6, 128.2, 128.1, 122.9, 99.1, 95.4, 75.6, 74.3, 71.9, 62.7, 21.1, 18.6, 16.7 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2936, 1715, 1660, 1618, 1575, 1427, 1372, 1226, 1153, 1090, 1023 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₂₂O₆Na⁺: 393.13086; gefunden: 393.13086.

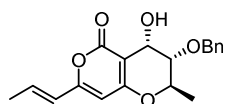
(2R,3R,4R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-methyl-7-((E)-prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-one (202).



SPhosAuNTf₂ (0.4 mg, 0.0004 mmol, 1 mol%) wurde zu einer Lösung von **191** (25 mg, 0.048 mmol) in Nitromethan (0.4 mL) gegeben und die das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch **205** als farbloses Öl isoliert werden konnte (19 mg, 94%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +13.7 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.27 (m, 9H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 6.71 (dq, J = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 5.95 (dq, J = 15.5, 1.5 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.87 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 3H), 4.46 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 164.4, 164.3, 158.7, 138.8, 137.6, 135.1, 128.7, 128.5, 128.13, 128.08, 127.9, 127.7, 123.0, 99.4, 98.1, 75.7, 75.1, 73.9, 71.7, 68.3, 18.6, 17.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3031, 2934, 1706, 1660, 1618, 1573, 1424, 1211, 1152, 1090, 1067, 1025 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₆H₂₆O₅Na⁺: 441.16750; gefunden: 441.16724.

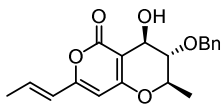
(2R,3S,4S)-3-(Benzyloxy)-4-hydroxy-2-methyl-7-((E)-prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (SI-10).



K₂CO₃ (109 mg, 0.79 mmol) wurde zu einer Lösung von **205a** (29 mg, 0.08 mmol) in Methanol:Wasser (1:1 0.9 mL) gegeben und die resultierende Mischung 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, Pentan:EtOAc 2:1), wodurch **SI-10** als farbloses Öl isoliert werden konnte (23 mg, 90%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +61.7 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.30 (m, 5H), 6.72 (dq, J = 15.1, 7.1 Hz, 1H), 5.94 (dq, J = 15.5, 1.5 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.40 (dq, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 9.8, 3.6 Hz, 1H), 2.74 (bs, 1H), 1.89 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.1, 164.1, 159.3, 137.1, 135.8, 128.8, 128.4, 128.3, 122.8, 99.8, 98.7, 76.8, 71.6, 71.4, 58.7, 18.6, 17.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3443, 2932, 1690, 1659, 1617, 1572, 1428, 1265, 1151, 1086, 1056 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₂₀O₅Na⁺: 351.12029; gefunden: 351.12029.

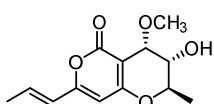
(2R,3S,4R)-3-(Benzyloxy)-4-hydroxy-2-methyl-7-((E)-prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (SI-11). SI-11 wurde analog zu SI-10 hergestellt. Dazu wurden **205b** (14 mg,



0.04 mmol), K_2CO_3 (26 mg, 0.19 mmol) und Methanol:Wasser 1:1 (0.6 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 12 mg, 97%.

$[\alpha]_D^{20}$: +12.6 (c=1, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.41 – 7.29 (m, 5H), 6.71 (dq, J = 15.0, 7.1 Hz, 1H), 5.96 (dq, J = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.18 (dq, J = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 4.18 – 4.03 (bs, 1H), 3.55 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.7, 164.3, 158.7, 138.0, 135.6, 128.6, 128.3, 128.0, 122.7, 101.2, 99.0, 78.8, 75.7, 73.9, 67.6, 18.6, 17.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3460, 2927, 1687, 1573, 1428, 1378, 1322, 1276, 1211, 1154, 1096, 1021 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{19}H_{20}O_5Na^+$: 351.12029; gefunden: 351.12029.

(+)-3-Methoxy-3-epi-Radicinol (154). BCl_3 (0.2 mL, 0.2 mmol, 1M in CH_2Cl_2) wurde bei $-78^\circ C$ zu einer

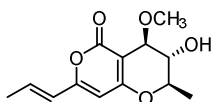


Lösung von **203** (22 mg, 0.06 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei $-78^\circ C$ gerührt, dann wurden Methanol und gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben, die Mischung auf

Raumtemperatur erwärmt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan:EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch **154** als farbloses Öl isoliert werden konnte (8 mg, 72%).

$[\alpha]_D^{20}$: +43.5 (c=0.5, $CHCl_3$), Lit.: $[\alpha]_D$: -65 (c=5.8, $CHCl_3$);^[106] 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.73 (dq, J = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 5.95 (dq, J = 15.4, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.14 (dq, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 2.64 (bs, 1H), 1.90 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm, ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.6, 164.3, 159.3, 135.8, 122.8, 98.8, 98.5, 73.2, 70.0, 69.7, 59.1, 18.6, 17.7 ppm, IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3428, 2926, 2855, 1709, 1572, 1426, 1366, 1261, 1203, 1082, 1063 cm^{-1} , HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{16}O_5Na^+$: 275.08892 gefunden: 275.08899.

(+)-3-Methoxy-Radicinol (206). **206** wurde analog zu **154** hergestellt. Dazu wurde **204** (15 mg, 0.04

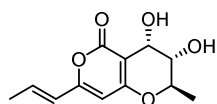


mmol), BCl_3 (0.14 mL, 0.14 mmol, 1M in CH_2Cl_2) und CH_2Cl_2 (0.4 mL) verwendet.

Isolierte Ausbeute: (7.6 mg, 69%).

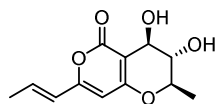
$[\alpha]_D^{20}$: +40.8 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.70 (dq, J = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 5.94 (dq, J = 15.4, 1.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.50 (qdd, J = 7.0, 3.1, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.29 (bs, 1H), 1.89 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ = 164.7, 164.1, 158.9, 135.5, 122.8, 99.2, 97.6, 77.4, 73.0, 68.5, 58.3, 18.6, 16.7 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3402, 2934, 1682, 1659, 1617, 1569, 1427, 1152, 1084, 1021 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}^+$: 275.08906, gefunden: 275.08899.

(+)-3-*epi*-Radicinol (153). BCl_3 (0.17 mL, 0.17 mmol, 1M in CH_2Cl_2) wurde bei -78°C zu einer Lösung von **SI-10** (17 mg, 0.05 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 Stunden bei -78°C gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan:EtOAc 1:1) gereinigt, wodurch 3-*epi*-Radicinol **153** als farbloses Öl isoliert werden konnte (11 mg, 91%).



$[\alpha]_D^{20}$: +13.0 ($c=1$, CHCl_3), Lit.: $[\alpha]_D^{25}$: -10.7 ($c=0.0014$, CHCl_3), $^{192}\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.71 (dq, J = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 5.96 (dq, J = 15.4, 1.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.76 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.28 (dq, J = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 3.76 (bs, 1H), 3.65 (dt, J = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H), ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 165.6, 164.6, 135.9, 122.7, 100.0, 99.1, 74.0, 69.3, 60.9, 18.6, 17.0 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3444, 2924, 2854, 1688, 1572, 1429, 1378, 1262, 1159, 1053 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}^+$: 261.07334, gefunden: 261.07334.

(+)-Radicinol (152). BCl_3 (0.18 mL, 0.18 mmol, 1M in CH_2Cl_2) wurde bei -78°C zu einer Lösung von **202** (25 mg, 0.06 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 3 Stunden bei -78°C gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan:EtOAc 1:1) gereinigt, wodurch Radicinol **152** als farbloses Öl isoliert werden konnte (14 mg, 88%).

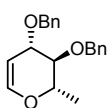


Alternativ wurde Radicinol (**152**) analog zu 3-*epi*-Radicinol (**153**) hergestellt. Dazu wurde **SI-11** (12 mg, 0.03 mmol), BCl₃ (0.1 mL, 0.1 mmol, 1M in CH₂Cl₂) und CH₂Cl₂ (0.3 mL) benutzt. Isolierte Ausbeute: 6 mg, 91%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +46.9 (c=1, CHCl₃), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$: -92 (c=0.48, CHCl₃).^[105] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.71 (dq, *J* = 15.3, 7.0 Hz, 1H), 5.96 (dq, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.11 (dq, *J* = 9.1, 6.5 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.5, 7.7 Hz, 1H), 3.01 (bs, 1H), 1.90 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.1, 164.2, 158.9, 135.8, 122.6, 100.4, 98.9, 76.3, 73.1, 68.5, 18.6, 17.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3410, 2953, 2924, 2854, 1683, 1617, 1570, 1428, 1378, 1277, 1157, 1055, 1019 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₁₄O₅Na⁺: 261.07334, gefunden: 261.07334.

5.4.2. Formale Synthese der (-)-Radicinole

(2S,3S,4S)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran (SI-12).^[193] K₂CO₃ (136 mg, 0.98 mmol)



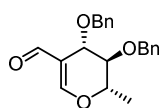
wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 3,4-Di-*O*-acetyl-L-rhamninal **196** (5.25 g, 24.51 mmol) in Methanol (120 mL) gegeben, die Reaktionsmischung für 12 Stunden gerührt und das Lösungsmittel anschließend verdampft.

Der Rückstand wurde in DMF (87 mL) gelöst und TBAI (905 mg, 2.45 mmol) gefolgt von NaH (1.65 g, 68.76 mmol) portionsweise bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, dann wurde Benzylbromid (8.2 mL, 68.94 mmol) zugetropft und 12 Stunden weitergerührt, während sich die Mischung auf Raumtemperatur erwärmte. Gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **SI-12** als farbloses Öl isoliert werden konnte (5.92 g, 78%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +42.2 (c=1, CHCl₃, Lit.: +37.2 c=0.25, CHCl₃);^[193] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.27 (m, 10H), 6.37 (dd, *J* = 6.2, 1.2 Hz, 1H), 4.95 – 4.83 (m, 2H), 4.71 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.22 (ddd, *J* = 6.6, 2.3, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (dq, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.3, Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 143.9, 137.5, 137.3, 127.6, 127.1, 126.92, 126.89, 126.8, 99.2, 78.6, 75.5, 73.2, 73.1, 69.7, 16.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3064,

3030, 2871, 1646, 1497, 1453, 1237, 1113, 1056, 1028 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}^+$: 333.14599, gefunden: 333.14611.

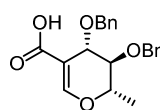
(2S,3S,4S)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carbaldehyd (200).^[194] POCl_3



(25.5 mL, 273.57 mmol) wurde bei 0 °C über 60 Minuten zu einer Lösung von **SI-12** (5.92 g, 19.07 mmol) in DMF (40 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch **200** als farbloses Öl isoliert werden konnte (4.77 g, 74%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +75.5 ($c=1$, CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.41 (s, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 10H), 4.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 2H), 4.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 2H), 3.34 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 190.8, 164.7, 138.5, 137.5, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 117.5, 77.0, 74.7, 72.7, 71.7, 66.1, 17.0 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3030, 2871, 1671, 1621, 1454, 1387, 1284, 1199, 1071 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}^+$: 361.14100, gefunden: 361.14103.

(2S,3S,4S)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carbonsäure (SI-13). NaClO_2

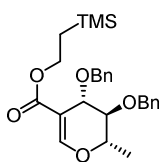


(543 mg, 6.01 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von **200** (339 mg, 1.00 mmol), NaH_2PO_4 (361 mg, 3.00 mmol) und H_2O_2 (0.50 mL, 5.14 mmol, 35% in Wasser) in $\text{CH}_3\text{CN}:\text{tBuOH}:\text{H}_2\text{O}$ (2:2:1, 5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 5:1 zu 2:1) gereinigt, wodurch **SI-13** als farbloses Öl isoliert werden konnte (277 mg, 78%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +52.3 ($c=1$, CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (s, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 10H), 4.68 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.58 – 4.45 (m, 3H), 4.41 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H), ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 173.5, 157.6, 138.6, 137.6, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 104.3, 77.9, 74.7, 72.5, 71.6, 68.5, 16.7 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3030,

2871, 2653, 2560, 1670, 1625, 1453, 1436, 1296, 1199, 1089, 1072 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}^+$: 377.13609, gefunden: 377.13594.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2S,3S,4S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (195). DEAD (0.42 mL, 2.31 mmol) wurde bei 0 °C über 60 Minuten zu einer Lösung von **SI-13**

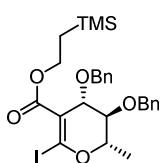


(270 mg, 0.76 mmol), 2-(TMS)-ethanol (0.30 mL, 2.09 mmol) und PPh_3 (720 mg, 2.75 mmol) in THF (3.8 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **195** als farbloses Öl isoliert werden konnte (270 mg, 78%).

Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **195** als farbloses Öl isoliert werden konnte (270 mg, 78%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +53.0 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 10 H), 4.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.51 (qt, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 3.59 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.06 – 0.98 (m, 2H), 0.05 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 167.8, 155.2, 138.7, 137.7, 128.6, 128.5, 128.04, 127.99, 127.8, 127.7, 105.3, 74.9, 74.4, 72.6, 71.6, 68.9, 62.4, 17.6, 16.6, -1.3 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3031, 2952, 2896, 1701, 1633, 1454, 1290, 1250, 1198, 1072 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SiNa}^+$: 477.20722, gefunden: 477.20677.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2S,3S,4S)-3,4-bis(benzyloxy)-6-iodo-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylate (SI-14). *n*BuLi (1.6M in Hexan, 1.20 mL, 1.92 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von



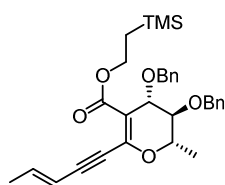
*i*Pr₂NH (0.35 mL, 2.50 mmol) in THF (4.40 mL) getropft und die Reaktionsmischung 15 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor sie auf -78 °C abgekühlt wurde. Eine Lösung von **195** (270 mg, 0.59 mmol) in THF (4.40 mL) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung für 1.5 Stunden bei -78 °C weitergerührt. Anschließend wurde

eine Lösung von Iod (755 mg, 2.98 mmol) in THF (4.40 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels

Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **SI-14** als gelbes Öl isoliert werden konnte (252 mg, 73%).

$[\alpha]_D^{20}$: +12.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.19 (m, 10H), 4.66 – 4.59 (m, 2H), 4.59 – 4.46 (m, 4H), 4.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 – 0.97 (m, 2H), 0.03 (s, 9H), ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.4, 138.2, 137.6, 128.7, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 119.9, 111.9, 79.2, 75.7, 73.0, 72.5, 72.1, 63.3, 17.6, 16.6, -1.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2952, 2896, 1712, 1581, 1454, 1297, 1249, 1184, 1139, 1065 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₆H₃₃O₅Na⁺: 603.10361, gefunden: 603.10342.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2S,3S,4S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-methyl-6-((E)-pent-3-en-1-yn-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (191). Diese Reaktion wurde im Dunklen durchgeführt. Pd(PPh₃)₄



(36 mg, 0.03 mmol) gefolgt von CuTC (95 mg, 0.50 mmol) wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **SI-14** (180 mg, 0.31 mmol), (*E*)-tributyl(pent-3-en-1-yn-1-yl)stannane **201** (165 mg, 0.47 mmol) und [Ph₂PO₂][NBu₄] (314 mg, 0.68 mmol) in DMF (3.1 mL) gegeben und die

Reaktionsmischung 15 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Mischung durch Celite[®] filtriert, das Filtrat mit Wasser vermischt und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **191** als gelbes Öl isoliert werden konnte (114 mg, 71%).

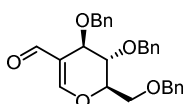
Die gemessenen spektroskopischen Daten sind mit denen von (–)-**191** ident.

$[\alpha]_D^{20}$: +18.2 (c=1, CHCl₃).

5.5. Synthese der vermeintlichen Struktur von Orevactaene

5.5.1. Modellstudien zur Synthese des Pyronbausteins

(2*R*,3*S*,4*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-carbaldehyd (SI-15).

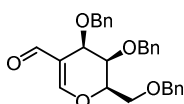


15).^[167] POCl₃ (2.45 mL, 26.16 mmol) wurde bei 0 °C über 1 Stunde zu einer Lösung von Tri-*O*-benzyl-*D*-glukal **311** (1.00 g, 2.4 mmol) in DMF (4 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur

erwärmt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung zugegeben und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch **SI-15** als farbloses Öl isoliert werden konnte (807 mg, 76%).

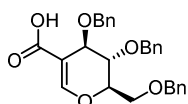
[α]_D²⁰: +2.1 (c=1, CHCl₃), Lit.: [α]_D²⁵: +6.8, c=0.34, CHCl₃);^[167] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.41 (s, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 15H), 4.77 – 4.71 (m, 1H), 4.71 – 4.44 (m, 7H), 4.42 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 10.9, 7.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, 10.7, 4.7 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 190.5, 164.4, 138.3, 137.8, 137.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.93, 127.87, 127.8, 117.9, 79.5, 73.5, 72.6, 71.8, 71.5, 68.5, 65.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3031, 2866, 1673, 1626, 1454, 1294, 1199, 1089, 1072 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₈H₂₈O₅Na⁺: 467.18289; gefunden: 467.18306.

(2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-carbaldehyd (SI-16).



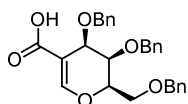
SI-16 wurde analog zu **SI-15** hergestellt. Dazu wurden Tri-*O*-benzyl-*D*-galaktal **366** (7.42 g, 17.81 mmol), POCl₃ (18.10 mL, 194.18 mmol) und DMF (30 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 5.12 g, 65%.

[α]_D²⁰: -6.1 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.37 (s, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 15H), 7.27 (s, 1H), 4.79 – 4.77 (m, 2H), 4.75 – 4.69 (m, 2H), 4.64 (dd, *J* = 3.5, 1.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 5.3, 3.6 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 189.5, 164.5, 138.8, 137.9, 137.4, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 119.2, 78.8, 73.7, 73.5, 73.1, 71.5, 68.5, 64.7 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3030, 2866, 1672, 1618, 1496, 1454, 1269, 1198, 1091, 1060, 1027 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₈H₂₈O₅Na⁺: 467.18289; gefunden: 467.18351.

(2R,3S,4R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carbonsäure (SI-17).

NaH₂PO₄ (5.60 g, 46.68 mmol) und H₂O₂ (7.5 mL, 77.17 mmol, 35% in H₂O) wurden bei 0 °C zu einer Lösung von **SI-15** (6.45 g, 15.49 mmol) in CH₃CN:tBuOH:H₂O (2:2:1, 70 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 Minuten gerührt und anschließend mit NaClO₂ (8.4 g, 92.88 mmol) versetzt, für 16 Stunden weitergerührt und die Reaktionsmischung dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Wasser zugefügt und das Gemisch mit tBuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt und **SI-17** als farbloses Öl isoliert (5.60 g, 79%).

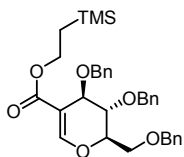
$[\alpha]_D^{20}$: -4.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (s, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 15H), 4.72 – 4.63 (m, 2H), 4.59 – 4.49 (m, 4H), 4.44 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.9, 157.6, 138.3, 137.8, 137.5, 128.7, 128.6, 128.5, 128.15, 128.11, 127.91, 127.88, 127.85, 127.1, 104.7, 77.5, 73.5, 72.4, 71.6, 71.4, 68.4, 67.8 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3030, 2863, 1647, 1453, 1362, 1238, 1097, 1069, 1047, 1027 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₈H₂₈O₆Na⁺: 483.17781; gefunden: 483.17805.

(2R,3R,4R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carbonsäure (SI-18).

SI-18 wurde analog zu **SI-17** hergestellt. Dazu wurden **SI-16** (5.11 g, 11.50 mmol), H₂O₂ (5.6 mL, 57.48 mmol, 35% in H₂O), NaH₂PO₄ (4.14 g, 34.49 mmol), NaClO₂ (7.80 g, 68.97 mmol) und CH₃CN:tBuOH:H₂O 2:2:1 (55 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 4.22 g, 80%.

$[\alpha]_D^{20}$: -27.7 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (s, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 15H), 4.83 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.69 – 4.63 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 3.5, 1.3 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.00 – 3.98 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 5.4, 3.6 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃): δ = 172.5, 157.6, 138.9, 138.1, 137.6, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 127.8, 127.7, 127.5, 106.2, 77.3, 74.2, 73.9, 73.6, 71.8, 68.4, 67.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3030, 2866, 1674, 1619, 1496, 1453, 1433, 1369, 1305, 1190, 1075, 1027 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₈H₂₈O₆Na⁺: 483.17781; gefunden: 483.17772.

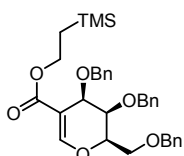
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3S,4R)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (312).



DEAD (6.70 mL, 36.77 mmol) wurde bei 0 °C über 60 Minuten zu einer Lösung von **SI-17** (5.60 g, 12.15 mmol), 2-(TMS)-ethanol (4.5 mL, 31.39 mmol) und PPh₃ (11.50 g, 43.84 mmol) in THF (60 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung wurde zugegeben und die Lösung mit tBuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt und **312** als farbloses Öl isoliert (5.25 g, 77%).

[α]_D²⁰: -15.8 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (s, 1H), 7.39 – 7.20 (m, 15H), 4.65 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.64 – 4.59 (m, 1H), 4.58 – 4.47 (m, 4H), 4.43 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 3.80 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 1.06 – 0.98 (m, 2H), 0.06 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.5, 155.3, 138.4, 137.9, 137.6, 128.7, 128.6, 128.5, 128.12, 128.10, 127.92, 127.86, 127.8, 105.7, 77.1, 73.5, 72.5, 71.61, 71.56, 68.4, 68.1, 62.5, 17.6, -1.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ 3031, 2952, 2897, 1701, 1633, 1454, 1293, 1275, 1250, 1195, 1071, 1028 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₃H₄₀O₆SiNa⁺: 583.24864; gefunden: 583.24854.

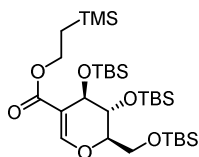
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3R,4R)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (367).



367 wurde analog zu **312** hergestellt. Dazu wurden **SI-18** (4.22 g, 9.16 mmol), DEAD (5.01 mL, 27.49 mmol), 2-(TMS)-ethanol (3.4 mL, 23.64 mmol), PPh₃ (8.65 g, 32.99 mmol) und THF (46 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 4.00 g, 7.14 mmol, 78%.

[α]_D²⁰: -39.3 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (s, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 15H), 4.83 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.67 – 4.55 (m, 4H), 4.48 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 2H), 4.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.00 – 3.97 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 5.5, 3.5 Hz, 1H), 1.09 – 0.96 (m, 2H), 0.07 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃): δ = 167.0, 155.2, 139.2, 138.3, 137.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.7, 127.4, 107.3, 76.9, 74.2, 74.2, 73.5, 71.7, 68.4, 67.7, 62.6, 17.6, -1.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3030, 2952, 1699, 1626, 1496, 1454, 1369, 1304, 1277, 1249, 1064, 1028 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₃H₄₀O₆SiNa⁺: 583.24864; gefunden: 583.24927.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3R,4R)-3,4-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (313).

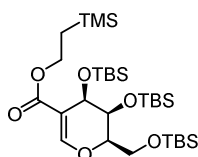


Pd(OH)₂/C (375 mg, 10% w/w) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **312** (3.75 g, 6.69 mmol) in CH₃OH (66 mL) gegeben. Die Lösung wurde mit H₂ gespült und 15 Stunden unter H₂-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel verdampft.

TBSOTf (6.20 mL, 26.99 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Rohprodukts und Pyridin (6.50 mL, 80.36 mmol) in CH₂Cl₂ (16.5 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt, dann wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 60:1) gereinigt und **313** als farbloses Öl isoliert (3.72 g, 88%).

[α]_D²⁰: +4.3 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (s, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 3H), 4.20 – 4.08 (m, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 1.07 – 0.97 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (s, 18H), 0.15 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 12H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.7, 154.4, 106.7, 82.3, 68.3, 63.8, 62.3, 62.1, 26.1, 25.84, 25.78, 18.5, 18.13, 18.10, 17.5, -1.3, -4.6, -4.67 (2 C), -4.71, -5.05, -5.14 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2930, 2896, 2858, 1706, 1635, 1472, 1252, 1197, 1076 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₀H₆₄O₆Si₄Na⁺: 655.36722; gefunden: 655.36777.

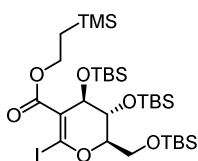
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3S,4R)-3,4-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (368).



368 wurde analog zu **313** hergestellt. Dazu wurden **367** (3.07 g, 5.48 mmol), Pd(OH)₂/C (307 mg, 10%w/w), Methanol (55 mL), TBSOTf (5.03 mL, 21.92 mmol), Pyridin (5.32 mL, 65.76 mmol) und CH₂Cl₂ (14 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 1.15 g, 33%.

[α]_D²⁰: +35.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (s, 1H), 4.49 (dd, *J* = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 1.04 – 0.97 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.17 – 0.12 (m, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 – 0.03 (m, 15H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.0, 154.5, 109.0, 81.5, 69.4, 63.8, 62.4, 61.9, 26.2, 26.14, 26.07, 18.6, 18.5 (2C), 17.5, -1.3, -4.3, -4.7, -4.8, -4.94, -4.96, -5.1 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2929, 2857, 1703, 1628, 1472, 1389, 1361, 1307, 1274, 1064 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₀H₆₄O₆Si₄Na⁺: 655.36722; gefunden: 655.36741.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3R,4R)-3,4-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (322).

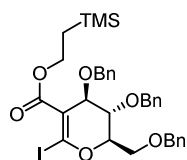


2.56 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von *i*Pr₂NH (0.50 mL, 3.57 mmol) in THF (5.70 mL) getropft und die Reaktionsmischung anschließend 15 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor sie auf –78 °C abgekühlt wurde. Eine Lösung von **313** (540 mg, 0.85 mmol) in THF (5.70 mL) wurde zur Reaktionsmischung getropft und diese

anschließend 1.5 Stunden bei –78 °C gerührt. Eine Lösung von Iod (1.08 g, 4.26 mmol) in THF (5.70 mL) wurde zugetropft und das Gemisch 30 Minuten bei –78 °C weitergerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 20:1) gereinigt und **322** als gelbes Öl isoliert (598 mg, 92%).

[α]_D²⁰: +4.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.45 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 1.06 (dd, *J* = 9.6, 8.1 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 9H), 0.06 – 0.02 (m, 15H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.7, 119.6, 112.7, 87.1, 67.9, 66.5, 63.0, 61.7, 26.1, 25.78, 25.76, 18.5, 18.10, 18.07, 17.6, -1.4, -4.4, -4.5, -4.6, -4.8, -5.0, -5.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2929, 2894, 2857, 1698, 1584, 1471, 1521, 1113, 1064 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₀H₆₃O₆Si₄INa⁺: 781.26387; gefunden: 781.26417.

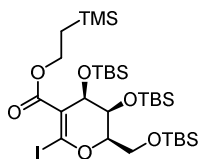
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3S,4R)-3,4-bis(benzyloxy)-2-(((benzyloxy)methyl)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (SI-19).



Hexan, 5.00 mL, 8.00 mmol), *i*Pr₂NH (1.50 mL, 10.70 mmol), **312** (1.50 g, 2.68 mmol), Iod (3.40 g, 13.40 mmol) und THF (40 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 1.45 g, 79%.

[α]_D²⁰: –1.6 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.24 (m, 13H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 4.64 – 4.44 (m, 8H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.7, 6.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.06 – 0.99 (m, 2H), 0.05 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.1, 138.0, 137.9, 137.5, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.92, 127.87, 127.8, 120.1, 111.9, 81.5, 73.5, 72.4, 71.8 (2 C), 71.5, 67.7, 63.3, 17.6, -1.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3031, 2952, 1712, 1582, 1496, 1454, 1296, 1251, 1182, 1068 cm⁻¹; HRESI: *m/z* berechnet für C₃₃H₃₉O₆SiINa⁺: 709.14529; gefunden: 709.14525.

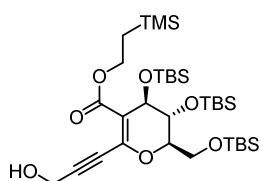
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3S,4R)-3,4-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (SI-20).



analog zu **322** hergestellt. Dazu wurden *n*BuLi (1.6M in Hexan, 2.2 mL, 3.55 mmol), *i*Pr₂NH (0.70 mL, 4.97 mmol), Iod (1.50 g, 5.92 mmol) und THF (23 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 791 mg, 88%.

$[\alpha]_D^{20}$: +19.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.59 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 2H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 4.04 (dd, *J* = 5.7, 3.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 12.6, 1.1 Hz, 1H), 1.13 – 1.02 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.18 – 0.12 (m, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 – 0.03 (m, 15H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.0, 115.0, 114.8, 85.9, 68.8, 66.2, 63.4, 61.4, 26.2, 26.1, 25.9, 18.6, 18.5, 18.4, 17.4, -1.4, -4.2, -4.4, -4.8, -4.9, -5.2, -5.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2929, 2887, 2857, 1699, 1575, 1472, 1309, 1251, 1061 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₀H₆₃O₆Si₄Na⁺: 781.26387; gefunden: 781.26326.

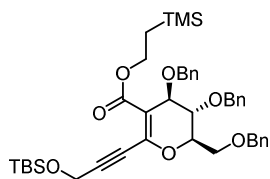
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3R,4R)-3,4-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (316).



(13 mg, 0.02 mmol) und CuI (7 mg, 0.04 mmol) wurden bei Raumtemperatur zu einer entgasten Lösung von **322** (147 mg, 0.19 mmol) in NEt₃ (1.3 mL) gegeben. Die Mischung wurde 5 Minuten gerührt, dann wurde Propargylalkohol (36 μL, 0.62 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden gerührt. Gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexane:EtOAc 10:1) gereinigt und **316** als farbloses Öl isoliert (116 mg, 87%).

$[\alpha]_D^{20}$: +6.9 (c=1, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.50 – 4.45 (m, 2H), 4.45 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.95 (dd, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.2, 7.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 1H), 2.26 (bs, 1H), 1.04 (dd, *J* = 9.5, 7.9 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.06 (s, 6H), 0.04 (s, 12H), ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.9, 143.6, 111.1, 93.1, 82.6, 80.6, 67.5, 65.3, 62.8, 61.8, 51.6, 26.1, 25.81, 25.75, 18.5, 18.1, 17.5, 1.2, -1.4, -4.4, -4.58, -4.63, -4.8, -5.1, -5.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3429, 2953, 2930, 2896, 2857, 1692, 1601, 1472, 1389, 1251, 1220, 1070 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₃H₆₆O₇Si₄Na⁺: 709.37782; gefunden: 709.37779.

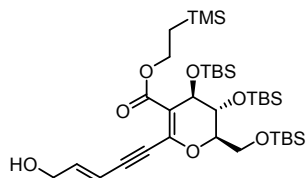
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3S,4R)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-6-(3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (314). **314** wurde analog zu



316 hergestellt. Dazu wurden Pd(PPh₃)₂Cl₂ (105 mg, 0.15 mmol), CuI (57 mg, 0.30 mmol), *tert.*-Butyldimethyl-(2-propinyloxy)-silan (1.52 mL, 7.50 mmol), **SI-19** (1.03 g, 1.50 mmol) und NEt₃ (20 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 958 mg, 88%.

[α]_D²⁰: -13.7 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.23 (m, 13H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 4.63 – 4.54 (m, 4H), 4.54 – 4.46 (m, 5H), 4.43 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 1.08 – 0.98 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.13 (s, 6H), 0.04 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.9, 145.7, 139.6, 139.4, 139.0, 130.0, 129.9, 129.8, 129.42, 129.38, 129.3, 129.2, 111.5, 95.9, 80.3, 78.6, 74.8, 74.0, 73.0, 72.7, 72.2, 69.3, 64.3, 53.6, 27.3, 19.8, 18.9, 0.0, -3.7 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2929, 2857, 1716, 1691, 1605, 1454, 1323, 1251, 1088, 1070 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₄₂H₅₆O₇Si₂Na⁺: 751.34568; found: 751.34566.

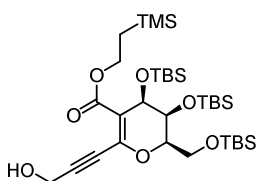
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3R,4R)-3,4-bis((tert)-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert)-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-((E)-5-hydroxypent-3-en-1-in-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (SI-21). **SI-21** wurde analog zu **316** hergestellt. Dazu wurde **322** (300 mg, 0.40 mmol), **302**



(162 mg, 1.98 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (28 mg, 0.04 mmol), CuI (15 mg, 0.08 mmol) und NEt₃ (2.7 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 118 mg, 42%.

Das Produkt wurde aufgrund der geringen Stabilität nicht charakterisiert sondern sofort weiterverarbeitet.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3S,4R)-3,4-bis((tert)-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert)-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (SI-22). **SI-22** wurde



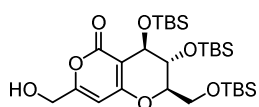
analog zu **316** hergestellt. Dabei wurden **SI-20** (780 mg, 1.03 mmol), CuI (39 mg, 0.21 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (72 mg, 0.10 mmol), Propargylalkohol (0.20 mL, 3.39 mmol) und NEt₃ (7 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 530 mg, 75%.

[α]_D²⁰: +19.4 (c=0.53, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.62 (dd, *J* = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.36 – 4.24 (m, 2H), 4.13 (dt, *J* = 6.3, 10.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 12.4, 8.7 Hz, 1H), 3.99 (dd,

$J = 5.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 12.4, 0.8$ Hz, 1H), 1.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.11 – 0.99 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.063 (s, 3H), 0.055 (s, 3H), 0.05 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.2, 143.4, 113.0, 93.6, 82.0, 80.3, 68.9, 65.0, 63.1, 61.7, 51.6, 26.2$ (6 CH_3), 26.0, 18.6, 18.53, 18.47, 17.4, -1.4, -4.3, -4.4, -4.8, -4.9, -5.17, -5.21 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu} = 3465, 2953, 2929, 2895, 2857, 1677, 1597, 1472, 1388, 1344, 1285, 1250, 1218, 1177, 1077, 1043$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{66}\text{O}_7\text{Si}_4\text{Na}^+$: 709.37779; gefunden: 709.37757.

(2R,3R,4R)-3,4-Bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butylidimethylsilyl)oxy)methyl)-7-

(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (162). SPhosAuNTf₂ (2 mg,

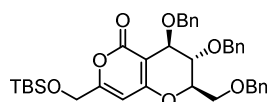


0.002 mmol, 1 mol%) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **316** (131 mg, 0.19 mmol) in CH_3NO_2 (1.3 mL) gegeben und die Mischung für 16 Stunden gerührt. Gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung wurde zugefügt und

die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 2:1) gereinigt, wodurch **162** als farbloses Öl isoliert werden konnte (100 mg, 89%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +41.1 ($c=1$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.11$ (s, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 4H), 4.00 – 3.97 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.13 (bs, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.3, 163.5, 163.2, 99.5, 99.2, 83.5, 68.1, 63.4, 62.4, 61.1, 26.0, 25.8, 25.7, 18.4, 18.2, 18.0, -4.6, -4.7, -4.8, -5.0, -5.1, -5.2$ ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu} = 3413, 2953, 2926, 2857, 1724, 1697, 1587, 1472, 1432, 1254, 1077$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Si}_3\text{Na}^+$: 609.30704; gefunden: 609.30696.

(2R,3S,4R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-7-(((tert-butylidimethylsilyl)oxy)methyl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (SI-23). SI-23 wurde analog zu **162** hergestellt. Dazu wurden

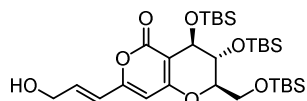


SPhosAuNTf₂ (12 mg, 0.014 mmol, 1 mol%), **314** (958 mg, 1.31 mmol) und Eisessig (13.1 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 672 mg, 81%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +25.7 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ – 7.19 (m, 15H), 6.16 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 4H), 4.44 – 4.40 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.9, 4.8$ Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.9, 164.6, 164.3, 138.3, 137.7, 137.3, 128.7,$

128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 98.1, 97.6, 78.3, 73.5, 72.9, 71.6, 71.4, 68.7, 67.3, 61.3, 25.9, 18.4, -5.4 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3031, 2953, 2929, 2857, 1720, 1658, 1589, 1454, 1431, 1255, 1202, 1116, 1090, 1071 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{SiNa}^+$: 651.27485; gefunden: 651.27454.

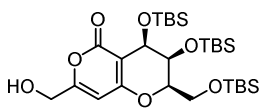
(2R,3R,4R)-3,4-Bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-7-((E)-3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (SI-24). **SI-24** wurde analog zu



162 hergestellt. Dazu wurden **SI-21** (118 mg, 0.17 mmol), SPhosAuNTf₂ (1.5 mg, 0.002 mmol) und CH_3NO_2 (1.5 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 48 mg, 47%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +36.8 ($c=1$, CHCl_3); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.76 (dt, J = 15.6, 4.2 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 15.4, 1.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.45 – 4.31 (m, 4H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 2.30 (bs, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 164.0, 163.3, 137.1, 120.5, 101.0, 100.1, 83.4, 68.2, 63.5, 62.5, 62.3, 26.0, 25.9, 25.8, 18.5, 18.2, 18.1, -4.6, -4.7, -4.8, -5.0, -5.1, -5.2 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3435, 2954, 2930, 2857, 1722, 1691, 1574, 1428, 1254, 1076 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{Si}_3\text{Na}^+$: 612.33338; gefunden: 612.33346.

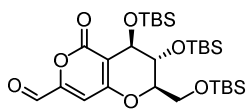
(2R,3S,4R)-3,4-Bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-7-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-one (369). **369** wurde analog zu **162**



hergestellt. Dazu wurden SPhosAuNTf₂ (4 mg, 0.04 mmol, **SI-22** (260 mg, 0.38 mmol) und CH_3NO_2 (2.6 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 198 mg, 89%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +77.1 ($c=0.78$, CHCl_3). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.09 (s, 1H), 4.60 (dd, J = 3.2, 1.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 6.7, 0.7 Hz, 2H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.144 (s, 3H), 0.136 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 163.6, 163.4, 101.3, 99.1, 82.4, 69.1, 63.3, 62.2, 61.3, 26.1 (9 CH_3), 18.54, 18.52, 18.48, -4.3, -4.8 (4 CH_3), -4.9, -5.0, -5.1 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3413, 2929, 2857, 1719, 1654, 1580, 1471, 1423, 1361, 1286, 1252, 1178, 109, 1048, 1022, 1005 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{O}_7\text{Si}_3\text{Na}^+$: 609.30696; gefunden: 609.30658.

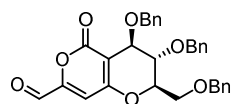
(2R,3R,4R)-3,4-Bis((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-2-(((tert-butyl)dimethylsilyloxy)methyl)-5-oxo-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-carbaldehyd (317).



DMP (564 mg, 1.33 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **162** (600 mg, 1.02 mmol) in CH₂Cl₂ (5.1 mL) gegeben und die Mischung 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige Na₂S₂O₃ zugegeben und die Mischung mit tBuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **317** als farbloses Öl isoliert werden konnte (507 mg, 87%).

$[\alpha]_D^{20}$: +68.5 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.52 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 4.40 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.9, 4.3 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 183.5, 161.8, 161.3, 153.4, 108.7, 106.6, 84.0, 67.9, 63.5, 62.2, 26.0, 25.8, 25.7, 18.5, 18.2, 18.0, -4.6, -4.7, -4.8, -4.9, -5.09, -5.12 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2929, 2857, 1734, 1714, 1642, 1584, 1432, 1254, 1081 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₈H₅₃O₇Si₃Na⁺: 607.29131; gefunden: 607.29207.

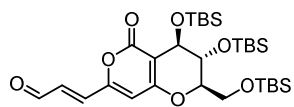
(2R,3S,4R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-5-oxo-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-carbaldehyde (315).



SI-26 (370 mg, 0.72 mmol) und CH₂Cl₂ (7.2 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 361 mg, 98%.

$[\alpha]_D^{20}$: +23.3 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.52 (s, 1H); 7.38 – 7.20 (m, 15H); 6.72 (s, 1H); 4.82 – 4.76 (m, 2H); 4.67 (d, J = 11.4 Hz, 1H); 4.56 – 4.43 (m, 5H); 3.89 (t, J = 2.3 Hz, 1H); 3.79 (dd, J = 10.9, 7.8 Hz, 1H); 3.66 (dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 183.2, 162.1, 162.0, 153.5, 137.8, 137.5, 136.9, 128.7, 128.61, 128.57, 128.3, 128.2, 128.10, 128.06, 128.0, 127.9, 108.7, 105.3, 78.7, 73.52, 73.49, 71.8, 71.2, 68.2, 67.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3088, 3063, 3031, 2867, 1708, 1643, 1583, 1433, 1367, 1210, 1088, 1070 cm⁻¹. HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₁H₂₈O₇Na⁺: 535.17272; gefunden: 535.17297.

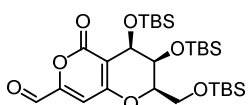
(E)-3-((2R,3R,4R)-3,4-Bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-oxo-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-yl)acrylaldehyd (323). 323 wurde analog zu 317



hergestellt. Dazu wurden **SI-24** (24 mg, 0.04 mmol), DMP (25 mg, 0.06 mmol) und CH₂Cl₂ (0.4 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 20 mg, 84%.

$[\alpha]_D^{20}$: +46.4 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.72 (dd, *J* = 6.3, 1.0 Hz, 1H); 7.00 – 6.84 (m, 2H); 6.24 (s, 1H); 4.46 – 4.35 (m, 2H); 4.03 – 3.93 (m, 2H); 3.81 (dd, *J* = 11.9, 4.3 Hz, 1H); 0.89 (s, 9H); 0.86 (s, 9H); 0.82 (s, 9H); 0.21 (s, 3H); 0.17 (s, 3H); 0.10 (s, 3H); 0.08 (s, 3H); 0.04 (s, 3H); 0.03 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 192.3, 162.4, 161.8, 154.9, 140.2, 132.2, 107.5, 103.7, 83.8, 68.1, 63.5, 62.3, 26.0, 25.9, 25.7, 18.5, 18.2, 18.1, -4.6, -4.7, -4.8, -4.9, -5.08, -5.11 ppm. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2929, 2858, 1719, 1676, 1602, 1430, 1251, 1119, 1078 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₀H₅₄O₇Si₃Na⁺: 610.31773; gefunden: 610.31756.

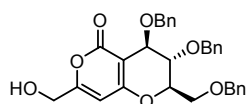
(2R,3S,4R)-3,4-Bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-oxo-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-carbaldehyd (SI-25). SI-25 wurde analog zu 317 hergestellt.



Dazu wurden **369** (158 mg, 0.27 mmol), DMP (148 mg, 0.35 mmol) und CH₂Cl₂ (1.35 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 156 mg, 99%.

$[\alpha]_D^{20}$: +171.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.50 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.62 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 1H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (m, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 183.1, 161.6, 161.0, 153.7, 108.6, 107.8, 82.8, 68.8, 63.3, 61.9, 26.04 (6 CH₃), 26.03, 18.48, 18.47, 18.43, -4.3, -4.8, -4.89, -4.93, -5.0, -5.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2930, 2886, 2857, 1731, 1641, 1578, 1425, 1254, 1095 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₈H₅₃O₇Si₃Na⁺: 607.30937; gefunden: 607.30917.

(2R,3S,4R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-7-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-one (SI-26). TBAF (1.50 mL, 1.50 mmol, 1M in THF) wurde bei 0 °C zu einer



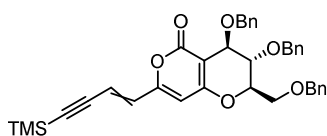
Lösung von **SI-23** (472 mg, 0.75 mmol) in THF (6.4 mL) getropft und die Reaktionsmischung anschließend 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Dann wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Mischung mit CH₂Cl₂

extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das

Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 1:1) gereinigt, wodurch **SI-26** als farbloses Öl isoliert werden konnte (374 mg, 97%).

$[\alpha]_D^{20}$: +28.8 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 – 7.21 (m, 15H), 6.14 (s, 1H), 4.79 – 4.70 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.53 – 4.46 (m, 3H), 4.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.39 – 4.31 (m, 2H), 3.88 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.0, 7.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 2.78 – 2.55 (bs, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 164.4, 164.3, 163.8, 138.2, 137.6, 137.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.97, 127.95, 127.9, 99.0, 98.2, 78.3, 73.5, 73.0, 71.7, 71.3, 68.6, 67.3, 61.1 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3411, 3030, 2923, 2866, 1696, 1584, 1432, 1202, 1087, 1070 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₁H₃₀O₇Na⁺: 537.18837; gefunden: 537.18889.

(2*R*,3*S*,4*R*)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-7-((*E*)-4-(trimethylsilyl)but-1-en-3-yn-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-5-on (318). *n*BuLi (1.6M in Hexan, 1.20 mL, 1.92 mmol) wurde bei



Raumtemperatur zu einer Lösung von Triphenyl[3-(trimethylsilyl)-2-propyn-1-yl]-phosphonium bromid (905 mg, 2.00 mmol) in THF (8.25 mL) getropft und die Reaktionsmischung anschließend 1 Stunde

bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde eine Lösung von **315** (330 mg, 0.64 mmol) in THF (8.25 mL) zugegeben und das Gemisch für 15 Minuten weiter gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch es möglich war, *E*-**318** (105 mg, 27%) und *Z*-**318** (96 mg, 25%) als farblose Öle zu isolieren.

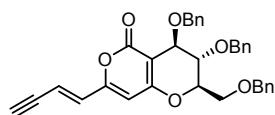
(E)-**318**

$[\alpha]_D^{20}$: +35.2 (c=1, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.20 (m, 15H), 6.52 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.74 – 4.68 (m, 1H), 4.63 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.53 – 4.41 (m, 4H), 3.86 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 0.22 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.6, 163.5, 157.1, 138.2, 137.7, 137.2, 131.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 115.7, 103.5, 102.8, 102.4, 100.0, 78.4, 73.5, 73.0, 71.7, 71.4, 68.6, 67.3, -0.1 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3030, 2958, 2867, 1719, 1640, 1572, 1425, 1335, 1250, 1073 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₇H₃₈O₆SiNa⁺: 629.23299; gefunden: 629.23372.

(Z)-318

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -40.2 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37 - 7.21$ (m, 15H), 7.08 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.81 – 4.71 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 2H), 4.53 – 4.41 (m, 3H), 3.90 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.9, 7.8$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 10.7, 4.9$ Hz, 1H), 0.26 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.83, 163.80, 157.3, 138.3, 137.8, 137.3, 130.4, 128.7, 128.54, 128.47, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 114.2, 109.7, 102.5, 101.7, 100.0, 78.3, 73.4, 73.0, 71.7, 71.5, 68.7, 67.3, -0.3$ ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu} = 3031, 2957, 2921, 1715, 1635, 1569, 1429, 1251, 1197, 1089, 1071, 1029$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{SiNa}^+$: 629.23299; gefunden: 629.23372.

(2R,3S,4R)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-7-((E)-but-1-en-3-yn-1-yl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (319). TBAF (0.33 mL, 0.33 mmol, 1M in THF) wurde bei 0 °C zu einer

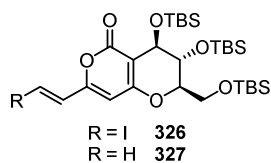


Lösung von (*E*)-**318** (100 mg, 0.17 mmol) in THF (2.00 mL) gegeben und die Reaktionsmischung 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben und mit *t*BuOMe extrahiert.

Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt und **319** als farbloses Öl isoliert (79 mg, 90%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+70.4$ ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38 - 7.20$ (m, 15H), 6.55 – 6.44 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.74 – 4.70 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.53 – 4.40 (m, 4H), 3.86 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.6, 8.1$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.5, 163.4, 156.7, 138.2, 137.7, 137.2, 132.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.98, 127.96, 127.91, 127.88, 114.7, 102.7, 100.2, 84.8, 81.5, 78.4, 73.5, 73.0, 71.7, 71.4, 68.5, 67.3$ ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu} = 3278, 3062, 3030, 2866, 1714, 1641, 1572, 1454, 1424, 1334, 1208, 1152, 1087, 1070$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}^+$: 557.19346; gefunden: 557.19377.

(2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-7-((*E*)-2-iodovinyl)-3,4-dihydro-2*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-5-on (326) und (2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-7-vinyl-3,4-dihydro-2*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-5-on (327). Eine Lösung von **317** (540 mg, 0.92 mmol) und CH₃I (727 mg,



1.85 mmol) in 1,4-Dioxan (8.7 mL) wurde bei 0 °C zu einer Suspension von CrCl₂·1.7 THF (1.36 g, 5.54 mmol) in THF (8.7 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe

extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 100:1) gereinigt, wodurch **326** (365 mg, 56%) und **327** (58 mg, 11%) als gelbe Feststoffe isoliert werden konnten.

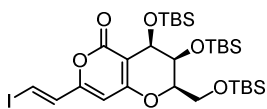
326

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +53.1 (*c*=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.1, 162.7, 136.0, 101.3, 101.1, 87.2, 83.6, 68.2, 63.5, 62.4, 26.0, 25.9, 25.7, 18.5, 18.2, 18.1, -4.6, -4.7, -4.8, -4.9, -5.08, -5.13 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2929, 2857, 1726, 1642, 1579, 1471, 1422, 1255, 1077 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₉H₅₃O₆Si₃Na⁺: 731.20869; gefunden: 731.20902.

327

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +32.2 (*c*=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm, ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.1, 162.4, 130.6, 103.3, 101.5, 84.9, 83.5, 68.2, 63.5, 62.4, 26.0, 25.9, 25.8, 18.5, 18.2, 18.1, -4.5, -4.6, -4.8, -4.96, -5.02, -5.1 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2929, 2857, 1722, 1639, 1579, 1423, 1255, 1076 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₉H₅₄O₆Si₃Na⁺: 582.32282, gefunden: 582.32315.

(2R,3S,4R)-3,4-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-7-((*E*)-2-iodovinyl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-*b*]pyran-5-on (370). **370** wurde analog zu **326** hergestellt.

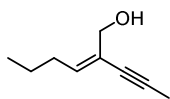


Dazu wurden **SI-25** (156 mg, 0.27 mmol), CrCl₂ (197 mg, 1.60 mmol), CHI₃ (210 mg, 0.53 mmol) 1,4-Dioxan (2.5 mL) und THF (2.5 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 105 mg, 55%.

[α]_D²⁰: +41.6 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.59 (dd, J = 3.1, 1.1 Hz, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.031 (s, 3H), 0.025 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 163.0, 162.4, 157.3, 135.8, 102.6, 101.2, 87.9, 82.4, 69.0, 63.3, 62.1, 26.11 (6 CH₃), 26.10, 18.6, 18.52, 18.48, -4.3, -4.8 (2 CH₃), -4.9, -5.0, -5.1 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2929, 2857, 1723, 1639, 1573, 1471, 1412, 1361, 1285, 1254, 1094, 1050 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₉H₅₃O₆Si₃INa⁺: 731.20869; gefunden: 731.20915.

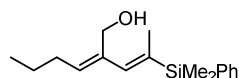
5.5.2. Modellstudien zur Synthese des Alkenyliodidbausteins

(Z)-2-(Prop-1-in-1-yl)hex-2-en-1-ol (346). Ethyl-3,3,3-trifluoropyruvat (0.70 mL, 5.28 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 2-Hexinol **345** (0.50 mL, 4.55 mmol) in THF (5 mL) getropft, die entstehende Lösung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Thexylboran (5.80 mL, 5.22 mmol, 0.9M in THF) wurde zugetropft, die Reaktionsmischung für 5 Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und 10 Minuten gerührt. TMAO (531 mg, 4.78 mmol) wurde zugefügt und die Lösung 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Eine entgaste Lösung von KOH (11.40 mL, 34.20 mmol, 3M in H₂O) wurde zugetropft, die Reaktionsmischung für 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 1-Iod-1-propin (3.78 g, 22.75 mmol) und Pd(dppf)Cl₂ (371 mg, 0.46 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1.5 Stunden auf 70 °C erwärmt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt und **346** als gelbes Öl isoliert (420 mg, 67%).



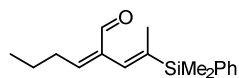
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.71 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.40 (hex, J = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 138.5, 123.2, 85.3, 79.2, 60.3, 30.2, 22.6, 13.9, 4.4 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3380, 2959, 2931, 2918, 2872, 1461, 1378, 1336, 1033, 998 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ONa}^+$: 161.09376, gefunden: 161.09368.

(Z)-2-((E)-2-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)hex-2-en-1-ol (347). PhMe_2SiLi (45 mL, 45 mmol, 1M in THF) wurde bei -50°C zu einer Suspension von CuCN (1.65 g, 18.42 mmol) in THF (15 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde auf -10°C erwärmt und 45 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf -50°C abgekühlt, Wasser (0.95 mL, 52.73 mmol) wurde zugegeben und die Mischung wiederum auf -10°C erwärmt und für 45 Minuten gerührt. Nachdem die Reaktionslösung wieder auf -50°C abgekühlt war, wurde eine Lösung von **346** (1.07 g, 7.74 mmol) in THF (15 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung auf -10°C erwärmt und für 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und die Mischung mit $t\text{BuOMe}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 20:1 to 10:1) gereinigt, wodurch **347** als farbloses Öl isoliert werden konnte (1.76 g, 83%).



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 5.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.18 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.44 (hex, J = 7.3 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.38 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 139.4, 138.4, 137.9, 136.4, 134.2, 134.1, 129.0, 127.9, 60.7, 30.1, 23.1, 16.8, 14.0, -3.3 ppm. **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3355, 2957, 2872, 1591, 1427, 1377, 1247, 1110, 998, 949 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{OSiNa}^+$: 297.16429, gefunden: 297.16451.

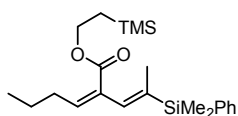
(Z)-2-((E)-2-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)hex-2-enal (SI-27). DMP (636 mg, 1.5 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **347** (275 mg, 1.00 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 Stunden gerührt, dann wurde gesättigte wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und die Mischung mit $t\text{BuOMe}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das



Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 20:1) gereinigt, wodurch **SI-27** als farbloses Öl isoliert werden konnte (226 mg, 83%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.13 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 3H), 6.54 (dt, *J* = 4.2, 1.0 Hz, 1H), 6.48 – 6.44 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.40 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 191.0, 151.7, 140.4, 138.0, 137.1, 134.2, 133.6, 129.1, 127.9, 29.2, 23.0, 17.1, 13.9, -3.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2959, 2872, 1744, 1678, 1603, 1427, 1373, 1248, 1192, 1111 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₂₄OSiNa⁺: 272.15937, gefunden: 272.15964.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (Z)-2-((E)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)hex-2-enoat (348).



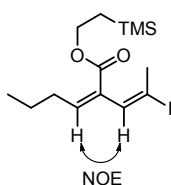
NaH₂PO₄ (745 mg, 6.21 mmol) und H₂O₂ (1.10 mL, 11.32 mmol, 35% in H₂O) wurden bei 0 °C zu einer Lösung von **SI-27** (561 mg, 2.06 mmol) in *t*BuOH:H₂O 1:1 (6.50 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten gerührt,

dann wurde NaClO₂ (895 mg, 9.90 mmol) zugegeben und das Gemisch für 18 Stunden gerührt, während es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Mischung mit Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

DEAD (1.14 mL, 6.26 mmol) wurde bei 0 °C über 30 Minuten zu einer Lösung des Rohprodukts, PPh₃ (1.95 g, 7.43 mmol) und 2-TMS-ethanol (0.81 mL, 5.65 mmol) in THF (10.30 mL) getropft und die Lösung 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 100:1) gereinigt, wodurch **348** als farbloses Öl isoliert werden konnte (514 mg, 64%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 6.35 (dd, *J* = 1.5, 1.0 Hz, 1H), 5.88 (td, *J* = 3.8, 0.8 Hz, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 2.38 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.37 (s, 6H), 0.05 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.7, 143.2, 138.2, 137.6, 136.3, 134.2, 131.3, 129.1, 127.9, 62.9, 31.6, 22.7, 17.4, 16.4, 14.1, -1.4, -3.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2899, 1456, 1428, 1380, 1328, 1249, 1211, 1157, 1111 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₃₆O₂Si₂Na⁺: 411.21468, gefunden: 411.21461.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (Z)-2-((E)-2-iodoprop-1-en-1-yl)hex-2-enoat (349). NIS (165 mg, 0.73 mmol)

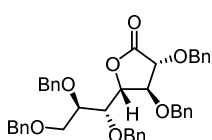


wurde bei 0 °C zu einer Lösung von **348** (190 mg, 0.49 mmol) und 2,6-Lutidin (86 µL, 0.74 mmol) in Hexafluorisopropanol (1.50 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Minuten bei 0 °C gerührt, anschließend mit gesättigter wässriger Na₂S₂O₃-Lösung versetzt und die Mischung mit tBuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 100:1) gereinigt, wodurch **349** als farbloses Öl isoliert werden konnte (156 mg, 84%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.85 – 6.78 (m, 1H), 5.94 (td, *J* = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.05 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 166.6, 146.1, 138.4, 130.0, 89.3, 63.1, 31.6, 29.1, 22.5, 17.4, 14.0, -1.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 1714, 1631, 1456, 1428, 1379, 1248, 1218, 1157, 1069 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₄H₂₅O₂SiNa⁺: 403.05626, gefunden: 403.05608.

5.5.3. Synthese des Pyronbausteins

2,3,5,6,7 Penta-O-benzyl-D-glycero-D-galakto-heptono-1,4-lacton (SI-28). TfOH (1.70 mL,

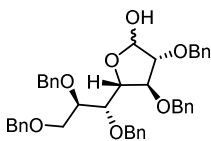


19.2 mmol) wurde zu einer Suspension von **298** (20.0 g, 96.1 mmol) und Benzyltrichloracetimidat (194.1 g, 768.6 mmol) in 1,4-Dioxan (890 mL) getropft und die Mischung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung zugegeben und die Mischung mit tBuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mit wässriger NaOH (144 mL, 1M in H₂O) für 30 Minuten gekocht, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit wässriger HCl angesäuert, bevor mit tBuOMe extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 20:1 to 5:1) gereinigt, wodurch **SI-28** als gelbes Öl isoliert werden konnte (46.9 g, 74%).

[α]_D²⁰: -19.3 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.24 (m, 21H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 7.16 -7.13 (m, 2H), 5.06 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.60 –

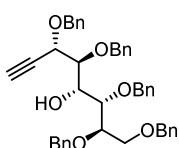
4.45 (m, 6H), 4.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 2H), 3.63 (dd, $J = 10.7, 3.2$ Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.8, 138.1, 138.0, 137.6, 137.1, 137.0, 128.7, 128.6, 128.53, 128.48, 128.3, 128.2, 128.1, 127.93, 127.87, 79.8, 78.9, 78.0, 77.5, 75.0, 74.2, 73.5, 72.5, 72.4, 72.2, 67.7$ ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu} = 3063, 3030, 2867, 1787, 1655, 1603, 1586, 1496, 1454, 1209, 1095, 1028$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}^+$: 681.28225; gefunden: 681.28228.

2,3,5,6,7 Penta-O-benzyl-D-glycero-D-galakto-heptofuranose (329). DIBAL-H (27.6 mL, 27.6 mmol, 1M in CH_2Cl_2) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von **SI-28** (14.0 g, 21.25 mmol) in CH_2Cl_2 (210 mL) getropft. Die Reaktionslösung wurde eine Stunde bei -78 °C gerührt und anschließend über 2 Stunden auf -45 °C erwärmt. Anschließend wurden Methanol und gesättigte wässrige Na/K-Tartrat-Lösung zugegeben, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt und **329** als gelbes Öl isoliert (11.94 g, 85%).



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -5.0 ($c=1, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39 - 7.14$ (m, 25H), 5.40 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.5 H), 5.29 (dd, $J = 11.6, 4.3$ Hz, 0.5H), 4.72 – 4.25 (m, 11 H), 4.10 – 3.93 (m, 3H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 2.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 0.5 H), 2.62 (bs, 0.5 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 139.2, 139.1, 139.0, 138.9, 138.8, 138.4$ (2 C), 138.2, 138.1, 137.5, 129.2, 128.91, 128.85, 128.73, 128.66, 128.64, 128.56, 128.47, 128.41, 128.36, 128.31, 128.26, 128.21, 128.17, 128.14, 128.01, 127.98, 127.88, 127.85, 101.2, 96.5, 88.5, 85.4, 83.4, 82.5, 82.3, 81.6, 79.5, 79.3, 78.8, 77.98, 77.95, 75.2, 74.7, 73.7, 73.6, 72.8, 72.7, 72.4, 72.19, 72.15, 72.0, 70.0, 68.9 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu} = 3426, 3062, 3029, 2867, 1495, 1495, 1453, 1208, 1091, 1028$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Na}^+$: 683.29758; gefunden: 683.29792.

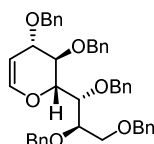
1-Deoxy-3,4,6,7,8-penta-O-benzyl-D-glycero-D-galakto-oct-1-initol (330). *n*BuLi (1.6M in Hexan, 30.0 mL, 48.0 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von *i*Pr₂NH (8.8 mL, 62.8 mmol) in THF (44 mL) getropft, die entstehende Lösung 15 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. (Diazomethyl)trimethylsilan (15.3 mL, 30.6 mmol, 2M in Hexan) wurde zugetropft und die Reaktionslösung 1 Stunde bei -78 °C gerührt. Dann wurde eine Lösung von **329** (6.0 g, 9.1 mmol) in THF (44 mL) zugetropft und die



Reaktionslösung für 18 Stunden gerührt und währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **330** als gelbes Öl isoliert werden konnte (3.9 g, 65%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +1.5 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.14 (m, 25H), 4.90 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 5H), 4.41 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 138.43 (2 C), 138.37, 138.2, 137.7, 128.5, 128.42, 128.38, 128.36, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.70, 127.65, 81.4, 80.8, 79.3, 76.3, 76.0, 73.8, 73.5, 73.1, 72.8, 71.3, 69.87, 67.84, 68.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3500, 3287, 3087, 3062, 3030, 1496, 1453, 1208, 1088, 1068, 1027 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₄₃H₄₄O₆Na⁺: 679.30262; gefunden: 679.30301.

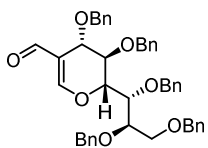
(2R,3R,4S)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((1R,2R)-1,2,3-tris(benzyloxy)propyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (331).



W(CO)₆ (42 mg, 0.12 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer entgasten Lösung von **330** (500 mg, 0.76 mmol) und DABCO (durch Sublimation getrocknet) in THF (4 mL) gegeben und die entstehende Mischung 4 Stunden mit UV-A Lampen bestrahlt, sodass die Reaktionslösung zum Sieden gebracht wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **331** als gelbes Öl isoliert werden konnte (342 mg, 68%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -13.4 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.17 (m, 25H), 6.37 (dd, *J* = 6.1, 1.3 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.61 – 4.49 (m, 7H), 4.39 (dt, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 4.00 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.7, 2.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.6, 4.3 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 145.3, 138.8, 138.6, 138.5, 138.4, 138.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.90, 127.88, 127.7, 127.5, 127.4, 99.9, 78.2, 77.3, 76.6, 75.5, 74.5, 74.0, 73.4, 72.7 (2 C), 70.3, 69.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3029, 2963, 1648, 1496, 1553, 1361, 1330, 1208, 1090, 1027 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₄₃H₄₄O₆Na⁺: 679.30260; gefunden: 679.30301.

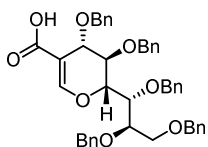
(2R,3R,4S)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((1R,2R)-1,2,3-tris(benzyloxy)propyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carbaldehyd (334).



POCl₃ (4.00 mL, 42.91 mmol) wurde bei 0 °C über 1.5 Stunden zu einer Lösung von **331** (1.40 g, 2.13 mmol) in DMF (4.5 mL) getropft. Die Reaktionslösung wurde 24 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung zugegeben und die Mischung mit tBuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch **334** als gelbes Öl isoliert werden konnte (950 mg, 65%).

$[\alpha]_D^{20}$: -24.7 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.33 (s, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 20H), 7.17 (s, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 5H), 4.79 – 4.72 (m, 2H), 4.70 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 2.9, 1.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 5H), 3.97 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 190.6, 165.0, 138.6, 138.5, 138.1, 137.9, 137.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.02, 127.96, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 118.1, 80.4, 78.4, 76.5, 75.2, 73.7, 73.2, 71.9, 71.8, 71.5, 68.8, 67.0 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ 3063, 3030, 2866, 1672, 1624, 1454, 1206, 1090, 1072, 1028 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z berechnet für C₄₄H₄₄O₇Na⁺: 707.29789; gefunden: 707.29792.

(2R,3R,4S)-3,4-Bis(benzyloxy)-2-((1R,2R)-1,2,3-tris(benzyloxy)propyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carbonsäure (SI-29).

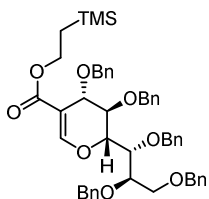


NaH₂PO₄ (631 mg, 5.26 mmol) und H₂O₂ (0.9 mL, 9.26 mmol, 35% in H₂O) wurden bei 0 °C zu einer Lösung von **334** (900 mg, 1.31 mmol) in tBuOH:CH₃CN:H₂O (2:2:1, 6.75 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten gerührt, bevor NaClO₂ (1.22 g, 10.79 mmol, 80%) zugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde für weitere 16 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und die Mischung mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 3:1) gereinigt, wodurch **SI-29** als farbloses Öl isoliert werden konnte (710 mg, 77%).

$[\alpha]_D^{20}$: -15.8 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (s, 1H), 7.40 – 7.01 (m, 25H), 4.80 – 4.66 (m, 3H), 4.66 – 4.56 (m, 2H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 4.39 – 4.14 (m, 6H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.63 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.0, 158.1, 138.8, 138.7, 138.2, 138.1, 137.9, 128.64, 128.56, 128.55, 128.51, 128.48, 128.4, 128.3, 128.2, 128.12, 128.11,

128.0, 127.94, 127.85, 127.7, 127.4, 127.3, 105.0, 79.0, 78.6, 76.7, 75.5, 73.7, 72.9, 71.9, 71.8, 71.3, 69.1 (2 C) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3030, 2970, 1676, 1625, 1454, 1287, 1197, 1090, 1072, 1028 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{Na}^+$: 723.29304; gefunden: 723.29284.

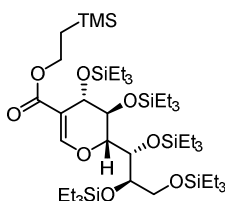
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3R,4S)-3,4-bis(benzyloxy)-2-((1R,2R)-1,2,3-tris(benzyloxy)propyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (335). DEAD (0.55 mL, 3.02 mmol) wurde bei 0 °C über eine Stunde



zu einer Lösung von **SI-29** (700 mg, 1.00 mmol), 2-TMS-ethanol (0.43 mL, 3.00 mmol) und PPh_3 (945 mg, 3.60 mmol) in THF (5.00 mL) getropft. Die entstehende Mischung wurde 16 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben und die Mischung mit $t\text{BuOMe}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 20:1 to 10:1) gereinigt, wodurch **335** als farbloses Öl isoliert werden konnte (639 mg, 80%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -2.1 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.61 (s, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 21H), 7.20 – 7.10 (m, 4H), 4.79 – 4.59 (m, 5H), 4.53 – 4.44 (m, 2H), 4.41 – 4.37 (m, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 7H), 3.97 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.86 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 1.10 – 1.01 (m, 2H), 0.09 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 167.6, 155.7, 138.9, 138.7, 138.3, 138.1, 138.0, 128.6, 128.53, 128.47, 128.4, 128.31, 128.25, 128.10, 128.06, 127.93, 127.89, 127.8, 127.66, 127.57, 127.4, 127.2, 106.2, 78.6, 76.8, 75.5, 73.7, 73.0, 72.1, 71.7, 71.3, 69.5, 69.1, 62.4 (2 C), 17.6, -1.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3030, 2951, 1700, 1631, 1496, 1454, 1280, 1250, 1196, 1071 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{O}_8\text{SiNa}^+$: 823.36437; gefunden: 823.36369.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3S,4S)-2-((5S,6R)-3,3,9,9-tetraethyl-6-((triethylsilyl)oxy)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-5-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (SI-30). $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$

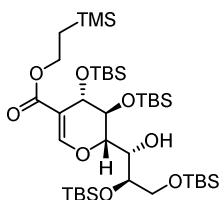


(10 mg, 20% w/w) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **335** (100 mg, 0.12 mmol) in CH_3OH (0.6 mL) gegeben. Die Suspension wurde mit Wasserstoff gespült und anschließend 5 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Dann wurde die Mischung über Celite® filtriert und das Lösungsmittel anschließend verdampft.

Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (0.3 mL) aufgenommen, auf 0°C gekühlt und Pyridin (0.3 mL, 3.71 mmol) gefolgt von Et_3SiOTf (0.4 mL, 1.77 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde Wasser zugegeben und mit *t*BuOME extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 1:0 to 60:1) gereinigt, wodurch **SI-30** als farbloses Öl isoliert werden konnte (97 mg, 84%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -10.4 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (s, 1H), 4.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 3H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 7.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 10.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.1, 7.7$ Hz, 1H), 1.00 – 0.88 (m, 47H), 0.70 – 0.53 (m, 30H), 0.05 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.9, 155.5, 106.3, 81.6, 77.9, 72.2, 68.1, 65.0, 63.6, 62.0, 17.5, 7.2, 7.09, 7.05, 6.92, 6.91, 5.5, 5.3, 5.1, 4.8, 4.4, -1.3$ ppm; IR (film): $\tilde{\nu} = 2954, 2912, 2877, 1702, 1637, 1459, 1413, 1282, 1240, 1201, 1077, 1006$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{96}\text{O}_8\text{Si}_6\text{Na}^+$: 943.56164; gefunden: 943.56131.

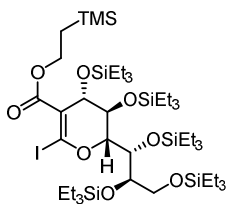
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2S,3S,4S)-2-((1S,2R)-2,3-bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)-3,4-bis((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (338). **338** wurde analog zu



SI-30 hergestellt. Dazu wurden $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (62 mg, 20% Beladung), **335** (620 mg, 0.77 mmol), CH_3OH (3.7 mL), CH_2Cl_2 (1.9 mL), Pyridin (1.9 mL, 22.9 mmol) und TBSOTf (2.8 mL, 11.95 mmol) verwendet. Isolierte Ausbeute: 593 mg, 95%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -13.8 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78$ (s, 1H), 4.70 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), ppm. 4.27 – 4.11 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 2.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 1.02 – 0.96 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.10 – 0.08 (m, 6H), 0.06 – 0.03 (m, 12H), 0.03 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.6, 158.2, 104.7, 77.6, 72.7, 71.8, 71.1, 64.3, 62.0, 26.2, 26.1, 25.9, 25.7, 18.6, 18.3, 18.2, 18.0, 17.6, -1.3, -4.0, -4.4, -4.6, -4.78, -4.78, -4.83$ ppm; IR (film): $\tilde{\nu} = 3397, 2953, 2929, 2894, 2858, 1701, 1635, 1472, 1405, 1362, 1251, 1199, 1071$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{82}\text{O}_8\text{Si}_5\text{Na}^+$: 829.47537; gefunden: 829.47483.

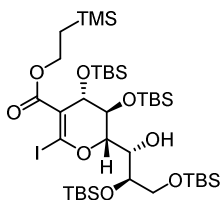
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3S,4S)-6-iodo-2-((5S,6R)-3,3,9,9-tetraethyl-6-((triethylsilyl)oxy)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-5-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (SI-31).



$n\text{BuLi}$ (1.6M in Hexan, 0.20 mL, 0.32 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung von $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (70 μL , 0.50 mmol) in THF (1.1 mL) gegeben, die entstehende Lösung für 15 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend auf –78 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von **SI-30** (97 mg, 0.11 mmol) in THF (1.1 mL) zugetropft und die Reaktionslösung für 1.5 Stunden bei –78 °C gerührt. Dann wurde eine Lösung von Iod (135 mg, 0.53 mmol) in THF (1.1 mL) zugetropft und das Gemisch für weitere 30 Minuten bei –78 °C gerührt. Gesättigte wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung wurde zugegeben, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit $t\text{BuOMe}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 60:1) gereinigt, wodurch **SI-31** als farbloses Öl isoliert werden konnte (95 mg, 86%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: –16.2 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 4.62 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (dt, J = 9.9, 1.3 Hz, 1H), 3.32–3.27 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 9.9, 1.1 Hz, 1H), 4.19 – 4.14 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 7.5, 3.8, 0.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 10.3, 3.8 Hz, 1H), 3.55, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 1.09 – 1.05 (m, 2H), 0.98 – 0.90 (m, 45H), 0.69 – 0.56 (m, 30H), 0.06 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 166.4, 123.0, 113.5, 88.7, 76.9, 73.7, 69.3, 66.3, 64.8, 62.9, 17.6, 7.3, 7.2, 6.93, 6.92, 5.45, 5.35, 5.1, 4.8, 4.4, –1.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2912, 2877, 1715, 1688, 1583, 1459, 1415, 1288, 1250, 1077, 1007 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{95}\text{O}_8\text{Si}_6\text{I}\text{Na}^+$: 1069.45976; gefunden: 1069.45796.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2S,3S,4S)-2-((1S,2R)-2,3-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)-3,4-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-iodo-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (SI-32). **SI-32** wurde



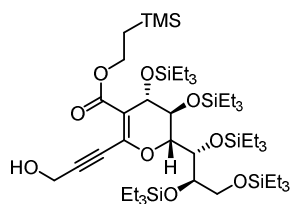
analog zu **SI-31** hergestellt. Dazu wurden $n\text{BuLi}$ (1.6M in Hexan, 4.1 mL, 6.56 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (1.4 mL, 9.99 mmol), **338** (450 mg, 0.56 mmol), Iod (1.85 g, 7.29 mmol) und THF (18.9 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 370 mg, 71%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: –19.1 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.67 – 4.64 (m, 1H), 4.64 – 4.61 (m, 1H), 4.60 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.69 (m, 2H), 1.10 – 1.03 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 9H), 0.03

(s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 166.3, 123.8, 110.2, 83.0, 72.9, 71.1, 70.7, 66.5, 64.2, 63.0, 26.2, 26.1, 25.8, 25.7, 18.6, 18.3, 18.1, 18.0, 17.7, -1.4, -4.1, -4.4, -4.7 (3 C), -4.8, -5.2, -5.3 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3395, 2954, 2929, 2857, 1693, 1579, 1471, 1252, 1123, 1067 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{81}\text{O}_8\text{Si}_5\text{INa}^+$: 955.37258; gefunden: 955.37148.

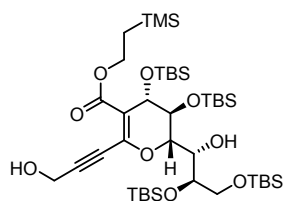
2-(Trimethylsilyl)ethyl (2R,3S,4S)-6-(3-hydroxyprop-1-in-1-yl)-2-((5S,6R)-3,3,9,9-tetraethyl-6-((triethylsilyl)oxy)-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-5-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)-3,4-dihydro-2H-

pyran-5-carboxylat (336). $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3 mg, 0.004 mmol) und CuI (1.5 mg, 0.007 mmol) gefolgt von Propargylalkohol (6 μL , 0.10 mmol) wurden bei Raumtemperatur zu einer entgasten Lösung von **SI-31** (35 mg, 0.033 mmol) in NEt_3 (0.25 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 Stunden gerührt, bevor Wasser zugegeben und mit $t\text{BuOME}$ extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **336** als farbloses Öl isoliert werden konnte (23 mg, 71%).



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -18.2 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 4.61 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 3.99 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 7.9, 3.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 1.08 – 1.03 (m, 2H), 0.99 – 0.90 (m, 45H), 0.69 – 0.56 (m, 30H), 0.06 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ = 166.9, 145.4, 110.9, 93.1, 83.2, 81.2, 77.6, 73.1, 68.1, 65.13, 65.06, 62.7, 51.7, 17.6, 7.3, 7.2, 7.0, 6.94, 6.93, 5.5, 5.2, 5.1, 4.8, 4.4, -1.4 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3456, 2953, 2912, 2877, 1688, 1603, 1459, 1414, 1299, 1240, 1075, 1005 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{47}\text{H}_{98}\text{O}_9\text{Si}_6\text{Na}^+$: 997.57271; gefunden: 997.57188.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2S,3S,4S)-2-((1S,2R)-2,3-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)-3,4-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-6-(3-hydroxyprop-1-in-1-yl)-3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylat (339). **339** wurde analog zu **336** hergestellt. Dazu wurden $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (34 mg, 0.05 mmol), CuI

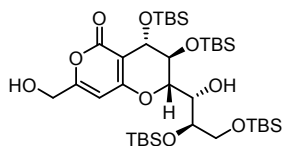


(17 mg, 0.09 mmol) Propargylalkohol (150 μL , 2.6 mmol), **SI-31** (404 mg, 0.43 mmol) und NEt_3 (4.1 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 318 mg, 85%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -34.6 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.62 – 4.56 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.46 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.87 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 2.3 Hz,

1H), 3.77 – 3.69 (m, 3H), 1.78 (bt, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.08 – 1.00 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.124 (s, 3H), 0.119 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.8, 147.3, 108.8, 93.1, 80.9, 78.0, 72.8, 71.2, 71.1, 65.8, 64.2, 62.7, 51.8, 26.21, 26.15, 25.8, 25.7, 18.6, 18.3, 18.2, 18.0, 17.7, -1.4, -4.0, -4.4, -4.6, -4.65, -4.67, -4.72, -5.25, -5.32$ ppm; IR (film): $\tilde{\nu} = 3414, 2954, 2930, 2894, 2858, 1689, 1600, 1472, 1390, 1253, 1113, 1072$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{84}\text{O}_9\text{Si}_5\text{Na}^+$: 883.48639; gefunden: 883.48540.

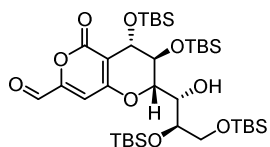
(2S,3S,4S)-2-((1S,2R)-2,3-Bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)-3,4-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-7-(hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-on (340).



SPhosAuNTf₂ (2.3 mg, 0.003 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **339** (220 mg, 0.26 mmol) in CH_3NO_2 (2.6 mL) gegeben und die Reaktionlösung 18 Stunden gerührt. Gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit $t\text{BuOMe}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 5:1) gereinigt, wodurch **340** als weißer Schaum isoliert werden konnte (160 mg, 82%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -45.4 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.12$ (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.75 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 2.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 2.45 (bs, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.31 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.13 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.4, 164.0, 163.4, 99.0, 97.9, 78.4, 72.6, 71.7, 70.8, 64.1, 64.0, 61.2, 26.2, 26.1, 25.9, 25.7, 18.6, 18.3, 18.2, 18.0, -4.0, -4.4, -4.7, -4.8$ (2 C), $-5.0, -5.3, -5.4$ ppm; IR (film): $\tilde{\nu} = 3400, 2954, 2929, 2888, 2857, 1721, 1696, 1586, 1472, 1434, 1253, 1111, 1094$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{72}\text{O}_9\text{Si}_4\text{Na}^+$: 783.41499; gefunden: 783.41457.

(2S,3S,4S)-2-((1S,2R)-2,3-Bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)-3,4-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-5-oxo-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-carbaldehyd (SI-32). DMP

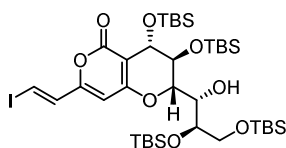


(7 mg, 0.017 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **340** (10 mg, 0.013 mmol) in THF (0.1 mL) gegeben und die entstehende Lösung eine Stunde gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und die Mischung mit $t\text{BuOMe}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte

wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt, wodurch **SI-32** als weißer Schaum isoliert werden konnte (9 mg, 90%).

$[\alpha]_D^{20}$: -75.6 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.53 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.82 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 2.3, 1.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 18H), 0.82 (s, 9H), 0.33 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.14 (s, 6H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 183.5, 164.3, 161.8, 153.5, 108.4, 104.8, 79.0, 72.6, 71.5, 70.7, 64.0, 63.9, 26.2, 26.1, 25.9, 25.6, 18.6, 18.3, 18.2, 17.9, -3.9, -4.4, -4.7 (2 C), -4.8, -4.9, -5.3, -5.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3404, 2955, 2930, 2858, 1715, 1643, 1583, 1434, 1389, 1362, 1255, 1111, 1067 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₆H₇₀O₉Si₄Na⁺: 781.39864; gefunden: 781.39892.

(2S,3S,4S)-2-((1S,2R)-2,3-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-7-((*E*)-2-iodovinyl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-*b*]pyran-5-on (341). Eine



Lösung von CHI₃ (52 mg, 0.13 mmol) in 1,4-Dioxan (0.7 mL) wurde bei 0 °C zu einer Suspension aus CrCl₂ (50 mg, 0.41 mmol) und **SI-32** (50 mg, 0.066 mmol) in THF (0.7 mL) getropft. Die Reaktionslösung wurde 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt, dann wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 50:1) gereinigt, wodurch **341** als farbloses Öl isoliert werden konnte (33 mg, 57%).

$[\alpha]_D^{20}$: -82.6 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.77 – 4.72 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 2.3, 1.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.67 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.31 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.13 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 165.7, 163.1, 157.1, 136.0, 101.2, 99.5, 78.3, 78.6, 72.7, 71.7, 70.8, 64.1, 64.0, 26.2, 26.1, 25.9, 25.7, 18.6, 18.3, 18.2, 18.0, -3.9, -4.4, -4.6, -4.8 (2C), -5.0, -5.3, -5.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3398, 2954, 2929, 2895, 2858, 1726, 1642, 1597, 1471, 1426, 1254, 1145, 1112 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₇H₇₁O₈Si₄INa⁺: 905.31739; gefunden: 905.31630.

5.5.4. Synthese des *bis*-funktionalisierten Tetraenbausteins

(E)-Pent-2-en-4-in-1-ol (302).^[195] Gasförmiger Ammoniak (1 L) wurde über einen Kühlfinger (−78 °C) in einen Schlenkkolben, der mit mechanischem Rührer ausgerüstet war, einkondensiert während die Temperatur bei −45 °C gehalten wurde. Acetylen wurde durch die Flüssigkeit geleitet, während frisch geschnittenes Natrium (36 g, 1.57 mol) stückweise zugegeben wurde. Als etwa 80% des Natriums zugegeben waren, wurde der Acetylenstrom abgedreht und der Rest des Natriums stückweise zugegeben. Durch die resultierende dunkelblaue Lösung wurde Acetylen geleitet bis eine Entfärbung zu grau/weiß zu erkennen war. Anschließend wurde Epichlorhydrin **303** (61.6 mL, 0.79 mol) über 1.5 Stunden bei −45 °C zugetropft, bevor die Lösung auf −33 °C erwärmt und für 3 Stunden gerührt wurde. Festes NH₄Cl (80 g, 1.50 mol) wurde zugegeben und der Ammoniak über 15 Stunden bei −25 °C im Argonstrom abgedampft. Anschließend wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt, mit Wasser versetzt und die Mischung mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel vorsichtig abgezogen. Der Rückstand wurde durch Destillation (70–80 °C, 20 mbar) gereinigt und **302** als farbloses Öl isoliert (31.55 g, 49%).

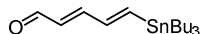
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.34 (ddt *J* = 16.0, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 5.74 (dq, *J* = 16.0, 2.1 Hz, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 2H), 2.90 (dd, *J* = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 1.80 – 1.74 (bs, 1H) ppm, ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 143.9, 109.2, 81.7, 78.1, 62.8 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3286, 2959, 2922, 2852, 1447, 1415, 1374, 1258, 1088, 996 cm^{−1}; HRMS (CI): *m/z* berechnet für C₅H₇O: 83.04962; gefunden: 83.04969.

(2E,4E)-5-(Tributylstannyl)penta-2,4-dien-1-ol (301).^[162b] *n*BuLi (1.6M in Hexan, 32.60 mL, 52.16 mmol) wurde bei −78 °C zu einer Suspension von CuCN (2.33 g, 26.02 mmol) in THF (70 mL) getropft. Die Mischung wurde 15 Minuten bei −78 °C gerührt, dann über 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend wieder auf −78 °C abgekühlt. Bu₃SnH (14.00 mL, 52.04 mmol) wurde zugetropft, die Reaktionsmischung wurde 15 Minuten gerührt, dann wurde **302** (1.94 g, 23.66 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung wurde 2.5 Stunden bei −78 °C weitergerührt. Gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung wurde zugegeben, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels

Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:tBuOMe 9:1 to 7:3 + 2.5% NEt₃) gereinigt und **301** als farbloses Öl isoliert (8.41 g, 95%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.54 (dd, *J* = 18.6, 10.0 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 6.28 – 6.19 (m, 1H), 5.80 (dt, *J* = 15.8, 5.9 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 6H), 1.35 – 1.23 (m, 6H), 0.94 – 0.83 (m, 15H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 146.0, 135.3, 134.7, 130.8, 63.5, 29.2, 27.4, 13.9, 9.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3298, 2955, 2923, 2852, 1566, 1463, 1376, 1179, 1083, 999 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₃₄OSnNa⁺: 397.15227; gefunden: 397.15231.

(2E,4E)-5-(Tributylstannyl)penta-2,4-dienal (342).^[162b] Diese Reaktion wurde im Dunklen

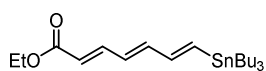


durchgeführt. Eine Lösung von SO₃/Pyridin (10.80 g, 67.85 mmol) in DMSO (50 mL) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von **301** (8.41 g, 22.53 mmol) und NEt₃

(16.00 mL, 114.75 mmol) in CH₂Cl₂ (125 mL) getropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 20:1 + 2.5%NEt₃) gereinigt, wodurch **342** als farbloses Öl isoliert werden konnte (5.61 g, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 15.3, 10.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 18.7, 10.3 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 15.2, 8.1 Hz, 1H), 1.58 – 1.43 (m, 6H), 1.36 – 1.26 (m, 6H), 1.07 – 0.93 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 194.8, 153.9, 151.8, 144.3, 130.1, 29.2, 27.4, 13.9, 9.8 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2923, 2851, 1682, 1614, 1463, 1377, 1176, 1118, 1012 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₃₂OSnNa⁺: 395.13671; gefunden: 395.13666.

Ethyl (2E,4E,6E)-7-(tributylstannyl)hepta-2,4,6-trienoat (SI-33).^[165] Diese Reaktion wurde im Dunklen



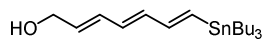
durchgeführt. (Carbethoxymethylen)-triphenylphosphoran (15.80 g,

45.35 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von **342** (5.61 g, 15.12 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL) gegeben und die entstehende Lösung 3 Tage gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 50:1 + 2.5% NEt₃) gereinigt, wodurch **SI-33** als farbloses Öl isoliert werden konnte (6.14 g, 92%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (dd, *J* = 15.3, 11.2 Hz, 1H), 6.72 – 6.56 (m, 2H), 6.56 – 6.45 (m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 14.6, 11.4 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 6H), 1.36 – 1.23 (m, 9H), 0.98 – 0.83 (m, 15H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 167.2, 145.9,

144.9, 143.1, 142.3, 128.7, 121.3, 60.4, 29.2, 27.4, 14.5, 13.9, 9.7 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2920, 1715, 1622, 1463, 1325, 1305, 1242, 1155, 1130 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{SnNa}^+$: 465.17883; gefunden: 465.17853.

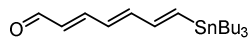
(2E,4E,6E)-7-(Tributylstannyl)hepta-2,4,6-trien-1-ol (300).^[165] Diese Reaktion wurde im Dunklen



durchgeführt. DIBAL-H (4.1 mL, 4.1 mmol, 1M in CH_2Cl_2) wurde bei -78°C zu einer Lösung von **SI-33** (600 mg, 1.36 mmol) in CH_2Cl_2 (13.6 mL) getropft und die entstehende Lösung für eine Stunde gerührt. EtOAc und gesättigte wässrige Na/K-Tartrat-Lösung wurden zugegeben, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan:tBuOMe 4:1 + 2.5% NEt_3) gereinigt, wodurch **300** als farbloses Öl isoliert werden konnte (471 mg, 87%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.56 (dd, J = 18.7, 9.3 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 6.31 – 6.22 (m, 1H), 6.22 – 6.15 (m, 2H), 5.86 (dt, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 1H), 1.59 – 1.39 (m, 6H), 1.36 – 1.24 (m, 6H), 0.97 – 0.82 (m, 15H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 146.6, 136.3, 136.0, 132.5, 131.7, 130.7, 63.7, 29.2, 27.4, 13.9, 9.6 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3311, 2955, 2923, 2852, 1463, 1376, 1291, 1178, 1077, 1002 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{OSnNa}^+$: 423.16783; gefunden: 423.16796.

(2E,4E,6E)-7-(Tributylstannyl)hepta-2,4,6-trienal (343). Diese Reaktion wurde im Dunklen

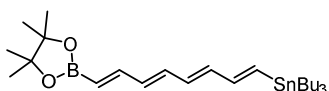


durchgeführt. Eine Lösung von $\text{SO}_3/\text{Pyridin}$ (556 mg, 3.49 mmol) in DMSO (2.60 mL) wurde bei 0°C zu einer Lösung von **300** (465 mg, 1.16 mmol) und NEt_3 (0.82 mL, 5.88 mmol) in CH_2Cl_2 (6.5 mL) getropft und die Reaktionslösung anschließend 3 Stunden bei 0°C gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan: tBuOMe 25:1 + 2.5% NEt_3) gereinigt, wodurch **343** als orange-rotes Öl isoliert werden konnte (356 mg, 77%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 15.4, 11.1 Hz, 1H), 6.80 – 6.54 (m, 3H), 6.39 (dd, J = 14.1, 11.1 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 15.2, 8.1 Hz, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 6H), 1.36 – 1.26 (m, 6H), 0.97 – 0.86 (m, 15H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 193.8, 152.6, 145.6, 145.3, 144.9, 131.8, 128.6, 29.2, 27.4, 13.9, 9.8 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2925, 1682, 1617, 1463, 1376, 1290,

1173, 1122, 1012 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{OSnNa}^+$: 421.15228; gefunden: 421.15231.

Tributyl((1E,3E,5E,7E)-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)octa-1,3,5,7-tetraen-1-yl)stannan (287).

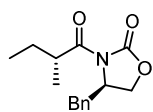


$n\text{BuLi}$ (1.6M in Hexan, 2.31 mL, 3.70 mmol) wurden bei 0 °C zu einer Lösung von TMP (0.63 mL, 3.73 mmol) in THF (1.3 mL) getropft und die Reaktionslösung 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methan (991 mg, 3.70 mmol) in THF (2.6 mL) bei 0 °C zugetropft, die Mischung 10 Minuten gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung von **343** (367 mg, 0.924 mmol) in THF (1.3 mL) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung für 6 Stunden bei -78 °C gerührt. Dann wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung zugegeben, die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan + 2.5% NEt_3) gereinigt und **287** als orange-rotes Öl isoliert (405 mg, 84%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.05 (dd, J = 17.6, 10.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 18.5, 9.5 Hz, 1H), 6.44 – 6.16 (m, 5H), 5.55 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 1.55 – 1.43 (m, 6H), 1.35 – 1.26 (m, 6H), 1.27 (s, 12H), 0.93 – 0.86 (m, 15H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 149.8, 146.8, 138.0, 137.5, 136.8, 134.9, 131.4, 120.7, 83.3, 29.2, 27.4, 24.9, 13.9, 9.7 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2925, 2852, 1614, 1582, 1541, 1387, 1358, 1322, 1269, 1144, 1010 cm^{-1} ; **HRMS** (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{BSn}^+$: 522.26922; gefunden: 522.26904.

5.5.5. Synthese des Alkenyliodidbausteins

(R)-4-Benzyl-3-((R)-2-methylbutanoyl)oxazolidin-2-on (SI-34).^[179] NaHMDS (42.8 mL, 42.8 mmol, 1M

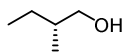


in THF) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von (R)-4-benzyl-3-butyryloxazolidin-2-on (**351**) (6.22 g, 25.15 mmol) in THF (36.7 mL) getropft und die Reaktionslösung anschließend 30 Minuten gerührt. CH_3I (4.7 mL, 75.46 mmol) wurde zugetropft und die Reaktionslösung für weitere 4 Stunden bei -78 °C gerührt. Gesättigte wässrige NaCl -Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das

Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 10:1) gereinigt und **SI-34** als farbloses Öl isoliert (5.43 g, 83%).

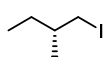
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -77.5 (c=1, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 2H), 3.64 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 13.4, 9.6 Hz, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃): δ = 177.3, 153.2, 135.5, 129.6, 129.1, 127.5, 66.1, 55.5, 39.3, 38.0, 26.5, 17.0, 11.8 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 2967, 2877, 1774, 1693, 1455, 1383, 1234, 1205, 1097, 1015 cm⁻¹; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₁₉O₃NNa⁺: 284.12571; gefunden: 284.12551.

(R)-2-Methylbutan-1-ol ((R)-241).^[179] LiBH₄ (11.41 g, 31.27 mmol) wurde bei -20 °C zu einer Lösung von **SI-34** (5.97 g, 22.85 mmol) in Et₂O (38.4 mL) und CH₃OH (3.2 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei 0 °C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde wässrige 1M NaOH zugegeben und die Mischung mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurde über Na₂SO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan:Et₂O 3:1) gereinigt und **(R)-241** als farbloses Öl isoliert (1.93 g, 21.90 mmol, 96%, ee = 89%).




$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +5.7 (c=1, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.51 (dd, J = 10.4, 5.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.49 – 1.40 (m, 1H), 1.39 – 1.27 (bs, 1H), 1.20 – 1.07 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃): δ = 68.2, 37.5, 25.9, 16.3, 11.5 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3330, 2960, 2920, 2876, 1462, 1380, 1043, 1015 cm⁻¹. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₅H₁₂ONa⁺: 88.08882; gefunden: 88.08885.

(R)-1-Iod-2-methylbutan ((R)-352).^[102] Iod (10.54 g, 41.5 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von Imidazol (2.83 g, 41.5 mmol) und PPh₃ (10.89 g, 41.52 mmol) in CH₂Cl₂ (66 mL) gegeben und die Reaktionslösung für 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von **(R)-241** (3.05 g, 34.6 mmol) in CH₂Cl₂ (33 mL) zugetropft und das Gemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Pentan wurde zugegeben, die Mischung 5 Minuten gerührt, dann über SiO₂ filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel vorsichtig abdestilliert. Diese Prozedur wurde zweimal wiederholt, wodurch **(R)-352** als farbloses Öl isoliert werden konnte (5.07 g, 74%).

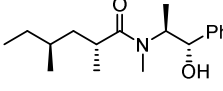


$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -9.4 (c=1, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.23 (dd, J = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 9.6, 5.8 Hz, 1H), 1.47 – 1.34 (m, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 36.5, 29.3, 20.3, 17.7, 11.5$ ppm. **IR** (film): $\tilde{\nu} = 2960, 2926, 2874, 1455, 1378, 1191$ cm^{-1} ; **HRMS** (EI): m/z berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{I}$: 197.99055; gefunden: 197.99039.

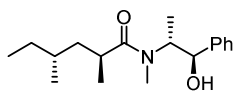
(S)-1-Iod-2-methylbutan ((S)-352).^[102] (S)-352 wurde analog zu (R)-352 hergestellt. Dazu wurden (S)- 2-methylbutan-1-ol (10 g, 113.44 mmol), PPh_3 (35.71 g, 136.13 mmol), Imidazol (9.27 g, 136.13 mmol), Iod (34.55 g, 136.13 mmol) und CH_2Cl_2 (327 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 18.78 g, 84%.

Die spektroskopischen Daten für (S)-352 stimmen mit denen von (R)-352 überein. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +9.4 ($c=0.5$, CHCl_3).

(2R,4S)-N-((1S,2S)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,2,4-trimethylhexanamid (SI-35). $n\text{BuLi}$ (1.6M in Hexan, 27.2 mL, 43.6 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (6.4 mL, 45.9 mmol) und LiCl (5.83 g, 42.4 mmol) in THF (15.5 mL) getropft, das Gemisch für 15 Minuten gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Eine auf 0 °C vorgekühlte Lösung von N-((1S,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylpropionamid (S,S)- **353** (5.1 g, 22.93 mmol) in THF (77.5 mL) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung 1 Stunde bei -78 °C gerührt und anschließend auf 0 °C erwärmt. (S)-352 (2.2 g, 11.0 mmol) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan: EtOAc 3:2) gereinigt und **SI-35** als farbloses Öl isoliert (2.35 g, 74%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +76.3 ($c=1.04$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) des Hauptkonformers: $\delta = 7.41 - 7.22$ (m, 5H), 4.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.36 (bs, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 1.49 - 1.19 (m, 5H), 1.18 - 1.09 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) des Hauptkonformers: $\delta = 179.7, 142.8, 128.4, 127.6, 126.4, 76.7, 59.6, 40.8, 34.3, 33.3, 32.1, 29.8, 19.1, 17.1, 14.6, 11.4$ ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu} = 3370, 2961, 2931, 2874, 1615, 1453, 1408, 1376, 1112, 1084, 1049$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{NNa}^+$: 314.20905; gefunden: 314.20922.

(2S,4R)-N-((1R,2R)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,2,4-trimethylhexanamid (SI-36). SI-36 wurde



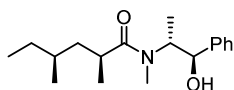
analog zu SI-35 hergestellt. Dazu wurden N-((1R,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylpropionamid (*R,R*)-**353** (4.3 g, 19.43 mmol), (*R*)-**352** (1.85 g, 9.33 mmol), *n*BuLi (1.6M in Hexan, 23.1 mL, 36.92 mmol), LiCl

(4.94 g, 116.58 mmol), *i*Pr₂NH (5.6 mL, 39.83 mmol) und THF (78.8 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 2.04 g, 75%.

Die spektroskopischen Daten für SI-36 stimmen mit denen von SI-35 überein.

$[\alpha]_D^{20}$: -75.6 (*c*=1, CHCl₃).

(2S,4S)-N-((1R,2R)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,2,4-trimethylhexanamid (SI-37). SI-37 wurde

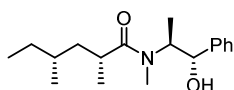


analog zu SI-35 hergestellt. Dazu wurden N-((1R,2R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylpropionamid (*R,R*)-**353** (1.5 g, 6.78 mmol), (*S*)-**352** (644 mg, 3.25 mmol), *n*BuLi (1.6M in Hexan, 8.05 mL, 12.88 mmol), LiCl

(1.72 g, 40.67 mmol), *i*Pr₂NH (1.95 mL, 13.90 mmol) und THF (28 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 750 mg, 79%.

$[\alpha]_D^{20}$: -60.7 (*c*=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) des Hauptkonformers: δ = 7.41 – 7.27 (m, 5H), 4.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (bs, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.76 – 2.61 (m, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 5.2, 8.5, 13.5 Hz, 1H), 1.46 – 1.19 (m, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) des Hauptkonformers: δ = 179.4, 142.8, 128.4, 127.6, 126.4, 76.6, 59.5, 41.3, 34.3, 33.5, 32.1, 29.8, 19.3, 18.1, 14.6, 11.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3372, 2961, 2930, 2874, 1616, 1453, 1408, 1376, 1303, 1111, 1083, 1050 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₈H₂₉O₂NNa⁺: 314.20905; gefunden: 314.20919.

(2R,4R)-N-((1S,2S)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,2,4-trimethylhexanamid (SI-38). SI-38 wurde



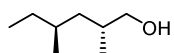
analog zu SI-35 hergestellt. Dazu wurden N-((1S,2S)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N-methylpropionamid (*S,S*)-**353** (4.3 g, 19.43 mmol), (*R*)-**352** (1.85 g, 9.33 mmol), *n*BuLi (1.6M in Hexan, 23.1 mL, 36.92 mmol), LiCl

(4.94 g, 116.58 mmol), *i*Pr₂NH (5.6 mL, 39.83 mmol) und THF (78.8 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 2.09 g, 77%.

Die spektroskopischen Daten für SI-38 stimmen mit denen von SI-37 überein.

$[\alpha]_D^{20}$: +63.2 (*c*=1, CHCl₃).

(2*R*,4*S*)-2,4-Dimethylhexan-1-ol ((*R,S*)-243**).** *n*BuLi (1.6M in Hexan, 4.00 mL, 6.33 mmol) wurde bei

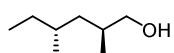


0 °C zu einer Lösung von *i*Pr₂NH (0.96 mL, 6.82 mmol) in THF (8 mL) getropft und die Reaktionsmischung für 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde BH₃·NH₃ (200 mg,

6.49 mmol) zugegeben, für 15 Minuten bei 0 °C und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und wieder auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung von **SI-35** (473 mg, 1.62 mmol) in THF (5 mL) wurde zutropft und die Reaktionsmischung anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0 °C wurde dann vorsichtig wässrige 3M HCl zugegeben und die Mischung anschließend mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit wässriger 3M HCl, wässriger 2M NaOH und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, dann über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 4:1) gereinigt und (*R,S*)-**243** als farbloses Öl isoliert (210 mg, 99%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +32.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.52 – 3.45 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 1.78 – 1.64 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 1H), 1.34 – 1.25 (m, 2H), 1.21 – 1.03 (m, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 69.3, 40.3, 33.3, 31.6, 30.6, 19.0, 16.4, 11.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3322, 2959, 2914, 2874, 1462, 1378, 1079, 1032 988 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₁₉ONa⁺: 131.14359; gefunden: 131.14347.

(2*S*,4*R*)-2,4-Dimethylhexan-1-ol ((*S,R*)-243**).** (*S,R*)-**243** wurde analog zu (*R,S*)-**243** hergestellt. Dazu



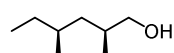
wurden **SI-36** (2.2 g, 7.55 mmol), BH₃·NH₃ (932 mg, 30.20 mmol), *n*BuLi (1.6M in Hexan, 18.4 mL, 29.4 mmol), *i*Pr₂NH (4.5 mL, 31.71 mmol) und THF (54.5 mL)

verwendet. Isolierte Ausbeute: 953 mg, 97%.

Die spektroskopischen Daten für (*S,R*)-**243** stimmen mit denen von (*R,S*)-**243** überein.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +28.9 (c=1.06, CHCl₃).

(2*S*,4*S*)-2,4-Dimethylhexan-1-ol ((*S,S*)-243**).** (*S,S*)-**243** wurde analog zu (*R,S*)-**243** hergestellt. Dazu



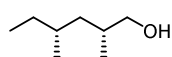
wurden **SI-37** (200 mg, 0.69 mmol), BH₃·NH₃ (85 mg, 2.75 mmol), *n*BuLi (1.6M in Hexan, 1.7 mL, 2.68 mmol), *i*Pr₂NH (0.40 mL, 2.88 mmol) und THF (5 mL) verwendet.

Isolierte Ausbeute: 67 mg, 75%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -2.2 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.56 – 3.49 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.47 – 1.25 (m, 4H), 1.12 – 1.01 (m, 1H), 0.97 – 0.89 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 68.5, 40.7, 33.2,

31.6, 29.1, 19.9, 17.4, 11.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3322, 2957, 2914, 2874, 1461, 1378, 1029 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{ONa}^+$: 131.14359; gefunden: 131.14367.

(2R,4R)-2,4-Dimethylhexan-1-ol ((R,R)-243). *(R,R)*-**243** wurde analog zu *(R,S)*-**243** hergestellt. Dazu



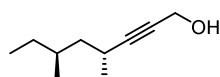
wurden **SI-38** (2.39 g, 8.20 mmol), $\text{BH}_3\cdot\text{NH}_3$ (1.01 g, 32.8 mmol), $n\text{BuLi}$ (1.6M in Hexan, 20.0 mL, 31.98 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (4.83 mL, 34.44 mmol) und THF (59.2 mL)

verwendet. Isolierte Ausbeute: 907 mg, 85%.

Die spektroskopischen Daten für *(R,R)*-**243** stimmen mit denen von *(S,S)*-**243** überein.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +3.6 ($c=1.16$, CHCl_3).

(4R,6S)-4,6-Dimethyloct-2-yn-1-ol ((R,S)-310). DMSO (2.73 mL, 38.39 mmol) wurde bei -78°C zu



einer Lösung von $(\text{COCl})_2$ (1.85 mL, 21.50 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) getropft und die Mischung 15 Minuten gerührt. Dann wurde eine Lösung von *(R,S)*-**243**

(2.00 g, 15.35 mmol) in CH_2Cl_2 (35 mL) zugetropft und das Gemisch weitere 30 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wurde NEt_3 (10.70 mL, 76.78 mmol) zugegeben, die Reaktionslösung auf 0°C erwärmt und für 45 Minuten gerührt. Gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel vorsichtig abgezogen. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

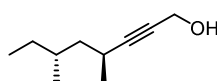
Eine Lösung von CBr_4 (9.32 g, 28.10 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) wurde bei 0°C zu einer Lösung von PPh_3 (14.54 g, 55.44 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) getropft und die Lösung 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Aldehyds in CH_2Cl_2 (20 mL) zugetropft und die Reaktionslösung wiederum für 15 Minuten bei 0°C gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt und 2.5 Stunden gerührt. Danach wurde $\text{Et}_2\text{O}:\text{Hexan}$ 4:1 (100 mL) zugegeben, die Mischung für 10 Minuten gerührt und durch Florisil® filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der Rückstand in Hexan aufgenommen und wiederum durch Florisil® filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

$n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan, 19.01 mL, 64.06 mmol) wurde bei -78°C zu einer Lösung des Dibromoolefins in THF (29.4 mL) getropft, die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 30 Minuten gerührt und wiederum auf -78°C gekühlt. Paraformaldehyd (2.17 g, 72.43 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch 18 Stunden gerührt, während die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit CH_2Cl_2 extrahiert.

Die vereinigten organischen Extrakte wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan:tBuOMe 10:1) gereinigt und (*R,S*)-**310** als farbloses Öl isoliert (1.27 g, 54%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -20.6 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.26$ (dd, $J = 6.1, 2.0$ Hz, 2H), 2.48 (ht, $J = 6.8, 1.9$ Hz, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 1.50 – 1.44 (m, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 1H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14 – 1.04 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 91.5, 78.2, 51.6, 44.1, 32.1, 28.8, 23.7, 21.1, 19.4, 11.2$ ppm; IR (film): $\tilde{\nu} = 3317, 2962, 2917, 2874, 1455, 1377, 1333, 1172, 1075$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ONa}^+$: 177.12498; gefunden: 177.12499.

(4*S*,6*R*)-4,6-Dimethyloct-2-yn-1-ol ((*S,R*)-310**)**. (*S,R*)-**310** wurde analog zu (*R,S*)-**310** hergestellt. Dazu

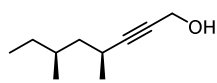


wurden (*S,R*)-**243** (2.31 g, 17.7 mmol), DMSO (3.14 mL, 44.25 mmol), $(\text{COCl})_2$ (2.13 mL, 24.78 mmol), NEt_3 (12.34 mL, 88.50 mmol), CH_2Cl_2 (76 mL); CBr_4 (10.74 g, 32.39 mmol), PPh_3 (16.76 g, 63.70 mmol), CH_2Cl_2 (76 mL); *n*BuLi (1.6M in Hexan, 23.2 mL, 37.17 mmol), Paraformaldehyd (2.66 g, 88.50 mmol) und THF (35.9 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 1.39 g, 51%.

Die spektroskopischen Daten für (*S,R*)-**310** stimmen mit denen von (*R,S*)-**310** überein.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+18.0$ ($c=1.28$, CHCl_3).

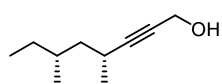
(4*S*,6*S*)-4,6-Dimethyloct-2-yn-1-ol ((*S,S*)-310**)**. (*S,S*)-**310** wurde analog zu (*R,S*)-**310** hergestellt. Dazu



wurden (*S,S*)-**243** (6.30 g, 48.37 mmol), DMSO (8.6 mL, 120.94 mmol), $(\text{COCl})_2$ (5.8 mL, 67.73 mmol), NEt_3 (33.7 mL, 241.88 mmol), CH_2Cl_2 (207.8 mL); CBr_4 (29.4 g, 88.53 mmol), PPh_3 (45.8 g, 174.6 mmol), CH_2Cl_2 (207.8 mL); *n*BuLi (1.6M in Hexan, 63.5 mL, 37.17 mmol), Paraformaldehyd (7.26 g, 241.88 mmol) und THF (98.1 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 3.81 g, 51%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+38.0$ ($c=1.24$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.25$ (dd, $J = 5.3, 1.8$ Hz, 2H), 2.60 – 2.46 (m, 1H), 1.67 – 1.52 (m, 2H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 – 1.05 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 91.0, 78.5, 51.6, 44.1, 32.5, 30.1, 23.9, 21.8, 18.8, 11.4$ ppm; IR (film): $\tilde{\nu} = 3325, 2962, 2925, 2874, 1460, 1378, 1328, 1226, 1171, 1076$ cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ONa}^+$: 177.12498; gefunden: 177.12516.

(4*R*,6*R*)-4,6-Dimethyloct-2-yn-1-ol ((*R,R*)-310). (*R,R*)-310 wurde analog zu (*R,S*)-310 hergestellt. Dazu

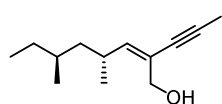


wurden (*R,R*)-243 (1.06 g, 8.10 mmol), DMSO (1.44 mL, 20.25 mmol), (COCl)₂ (0.97 mL, 11.34 mmol), NEt₃ (5.65 mL, 40.51 mmol), CH₂Cl₂ (34.8 mL); CBr₄ (4.92 g, 14.83 mmol), PPh₃ (7.67 g, 29.24 mmol), CH₂Cl₂ (34.8 mL); *n*BuLi (1.6M in Hexan, 10.6 mL, 17.0 mmol), Paraformaldehyd (1.22 g, 40.51 mmol) und THF (16.4 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 587 mg, 47%.

Die spektroskopischen Daten für (*R,R*)-310 stimmen mit denen von (*S,S*)-310 überein.

$[\alpha]_D^{20}$: -32.0 (*c*=1.1, CHCl₃).

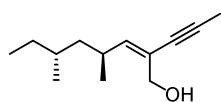
(4*R*,6*S*,*Z*)-4,6-Dimethyl-2-(prop-1-in-1-yl)oct-2-en-1-ol ((*R,S*)-309). Ethyl-3,3,3-trifluorpyruvat



(0.93 mL, 7.02 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von (*R,S*)-310 (900 mg, 5.83 mmol) in THF (6.4 mL) getropft, die Reaktionslösung 30 Minuten gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Thexylboran (7.50 mL, 7.00 mmol, 0.93M in THF) wurde dazugetropft, die Reaktionsmischung 10 Minuten bei -78 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Trimethylamin *N*-oxid (681 mg, 6.13 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde KOH (14.6 mL, 43.8 mmol, 3M in H₂O) gefolgt von 1-Iodpropin (4.85 g, 29.22 mmol) und Pd(dppf)Cl₂ (477 mg, 0.58 mmol) zugegeben und die Mischung 1.5 Stunden auf 70 °C erwärmt. Nachdem die Reaktionslösung wieder auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 20:1) gereinigt und (*R,S*)-309 als oranges Öl isoliert (645 mg, 57%).

$[\alpha]_D^{20}$: -36.0 (*c*=0.5, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.67 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.23 – 4.06 (m, 2H), 2.63 – 2.44 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.71 t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.39 – 1.18 (m, 3H), 1.12 – 1.00 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.87 – 0.79 (m, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 145.3, 121.2, 85.3, 79.1, 60.4, 44.4, 32.0, 30.4, 29.2, 20.9, 19.6, 11.3, 4.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3395, 2956, 2916, 2873, 1456, 1377, 1258, 1046, 992, 971 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₂₂ONa⁺: 217. 15628; gefunden: 217.15627.

(4*S*,6*R*,*Z*)-4,6-Dimethyl-2-(prop-1-in-1-yl)oct-2-en-1-ol ((*S,R*)-309). (*S,R*)-309 wurde analog zu (*R,S*)-



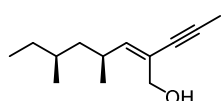
309 hergestellt. Dazu wurden (*S,R*)-310 (900 mg, 5.84 mmol), Ethyl-3,3,3-trifluorpyruvat (0.93 mL, 7.02 mmol), Thexylboran (7.5 mL, 7.00 mmol, 0.93M in THF), Trimethylamin *N*-oxid (681 mg, 6.13 mmol), KOH (14.6 mL, 43.8 mmol, 3M

in H₂O), 1-Iodpropin (4.85 g, 29.22 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (477 mg, 0.58 mmol) und THF (6.4 mL) benutzt. Isolierte Ausbeute: 624 mg, 55%.

Die spektroskopischen Daten für (*S,R*)-309 stimmen mit denen von (*R,S*)-309 überein.

[α]_D²⁰: +45.5 (c=1, CHCl₃).

(4*S*,6*S*,*Z*)-4,6-Dimethyl-2-(prop-1-in-1-yl)oct-2-en-1-ol ((*S,S*)-309). (*S,S*)-309 wurde analog zu (*R,S*)-

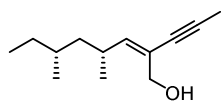


309 hergestellt. Dazu wurden (*S,S*)-310 (898 mg, 5.82 mmol), Ethyl-3,3,3-trifluorpyruvat (0.93 mL, 7.02 mmol), Thexylboran (7.50 mL, 7.00 mmol, 0.93M in THF), Trimethylamin *N*-oxid (681 mg, 6.13 mmol), KOH (14.6 mL, 43.8 mmol,

3M in H₂O), 1-Iodpropin (4.85 g, 29.22 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (477 mg, 0.58 mmol) und THF (6.4 mL) benutzt. Isolierte Ausbeute: 597 mg, 53%.

[α]_D²⁰: +44.7 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.23 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.70 t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.31 – 1.22 (m, 3H), 1.15 – 1.05 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 145.0, 121.7, 85.3, 79.2, 60.5, 44.6, 32.3, 30.6, 30.2, 21.8, 19.0, 11.4, 4.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3390, 2917, 2873, 1458, 1377, 1264, 1002 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₂₂ONa⁺: 217.15628; gefunden: 217.15638.

(4*R*,6*R*,*Z*)-4,6-Dimethyl-2-(prop-1-in-1-yl)oct-2-en-1-ol ((*R,R*)-309). (*R,R*)-309 wurde analog zu (*R,S*)-

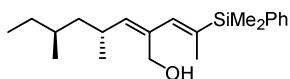


309 hergestellt. Dazu wurden (*R,R*)-310 (2.00 g, 12.97 mmol), Ethyl-3,3,3-trifluorpyruvat (2.05 mL, 15.46 mmol), Thexylboran (16.7 mL, 15.58 mmol, 0.93M in THF), Trimethylamin *N*-oxid (1.51 g, 13.61 mmol), KOH (32.5 mL,

97.5 mmol, 3M in H₂O), 1-Iodpropin (10.8 g, 65.08 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.06 g, 1.23 mmol) und THF (14.3 mL) benutzt. Isolierte Ausbeute: 1.31 g, 52%.

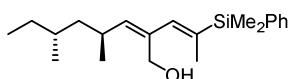
Die spektroskopischen Daten für (*R,R*)-309 stimmen mit denen von (*S,S*)-309 überein.

[α]_D²⁰: -46.3 (c=1, CHCl₃).

(4*R*,6*S*,*Z*)-2-((*E*)-2-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-en-1-ol ((*R*,*S*)-354).

PhMe₂SiLi (3.30 mL, 3.30 mmol, 1M in THF) wurde bei –50 °C zu einer Suspension von CuCN (127 mg, 1.42 mmol) in THF (1.10 mL) getropft, die Reaktionsmischung auf –10 °C erwärmt, 45 Minuten gerührt und wieder auf –50 °C abgekühlt. H₂O (72 µL, 4.00 mmol) wurde zugegeben, die Reaktionslösung auf –10 °C erwärmt, 30 Minuten gerührt und wiederum auf –50 °C abgekühlt. Eine Lösung von (*R,S*)-**309** (110 mg, 0.57 mmol) in THF (1.10 mL) wurde zugetropft, die Reaktionsmischung auf –10 °C erwärmt und 2 Stunden gerührt. Wässrige NH₃-Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 1:0 to 30:1) gereinigt und (*R,S*)-**354** als farbloses Öl isoliert (165 mg, 88%).

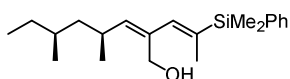
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: –48.7 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 6.26 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.28 (m, 2H), 2.64 (dq, *J* = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 1.86, (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.58 (bs, 1H), 1.42 – 1.33 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 1H), 1.13 – 1.06 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.38 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 140.9, 139.4, 138.4, 138.1, 134.3, 134.1, 129.1, 127.89, 127.88, 61.0, 45.0, 32.1, 30.2, 29.3, 21.5, 19.7, 16.7, 11.3, –3.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3344, 2957, 2925, 1597, 1460, 1427, 1376, 1247, 1111, 1016, cm^{–1}; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₃₄OSiNa⁺: 353.22711; gefunden: 353.22706

(4*S*,6*R*,*Z*)-2-((*E*)-2-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-en-1-ol ((*S*,*R*)-354).

354 wurden analog zu (*R,S*)-**354** hergestellt. Dazu wurde (*S,R*)-**309** (298 mg, 1.53 mmol), PhMe₂SiLi (8.9 mL, 8.9 mmol, 1M in THF), CuCN (343 mg, 3.83 mmol), H₂O (0.2 mL, 10.72 mmol) und THF (6.5 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 430 mg, 85%.

Die spektroskopischen Daten für (*S,R*)-**354** stimmen mit denen von (*R,S*)-**354** überein.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +38.7 (c=1, CHCl₃).

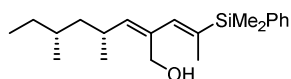
(4*S*,6*S*,*Z*)-2-((*E*)-2-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-en-1-ol ((*S*,*S*)-354).

354 wurde analog zu (*R,S*)-**354** hergestellt. Dazu wurden (*S,S*)-**309** (70 mg, 0.36 mmol), PhMe₂SiLi (2.09 mL, 2.09 mmol, 1M in THF), CuCN (81 mg, 0.90 mmol), H₂O (45 µL, 2.52 mmol) und THF (1.40 mL) verwendet.

Isolierte Ausbeute: 107 mg, 90%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +76.2 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 6.26 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 1.85 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.58 – 1.53 (m, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 2H), 1.14 – 1.09 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 – 0.88 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.37 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 140.6, 139.4, 138.4, 138.1, 134.7, 134.2, 129.1, 127.9, 61.0, 44.9, 32.5, 30.4, 30.3, 22.5, 19.2, 16.8, 11.5, -3.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3355, 2957, 2925, 1459, 1427, 1377, 1247, 1111, 1015 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{OSiNa}^+$: 353.22711; gefunden: 353.22713.

(4*R*,6*R*,*Z*)-2-((*E*)-2-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-en-1-ol ((*R*,*R*)-354).



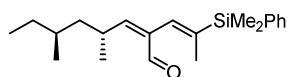
(*R*,*R*)-354 wurde analog zu (*R*,*S*)-354 hergestellt. Dazu wurden (*R*,*R*)-309 (162 mg, 0.83 mmol), PhMe_2SiLi (4.84 mL, 4.84 mmol, 1M in THF), CuCN (187 mg, 2.08 mmol), H_2O (0.1 mL, 5.84 mmol) und THF (3.5 mL)

verwendet. Isolierte Ausbeute: 250 mg, 91%.

Die spektroskopischen Daten für (*R*,*R*)-354 stimmen mit denen von (*S*,*S*)-354 überein.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -43.9 ($c=1$, CHCl_3).

(4*R*,6*S*,*Z*)-2-((*E*)-2-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enal (SI-39). DMP



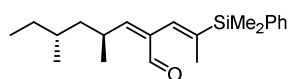
(308 mg, 0.73 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von (*R*,*S*)-354 (160 mg, 0.48 mmol) in CH_2Cl_2 (4.8 mL) gegeben und die Reaktionsmischung 1.5 Stunden gerührt. Anschließend wurde gesättigte

wässrige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und die Mischung mit $t\text{BuOMe}$ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan:EtOAc 50:1) gereinigt und SI-39 wurde als farbloses Öl isoliert (155 mg, 98%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -34.2 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.13 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 3H), 6.44 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 11.0, 0.9 Hz, 1H), 3.44 – 3.31 (m, 1H), 1.75 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.46 – 1.32 (m, 3H), 1.27 – 1.08 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.40 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 191.0, 158.2, 140.4, 138.0, 135.3, 134.2, 133.6, 129.1, 127.9, 44.6, 32.1, 29.4, 29.1, 21.4, 19.6, 16.9, 11.2, -3.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2960,

2928, 2874, 1682, 1603, 1457, 1376, 1428, 1248, 1111 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{OSiNa}^+$: 351.21146; gefunden: 351.21161.

(4*S*,6*R*,*Z*)-2-((*E*)-2-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enal (SI-40). **SI-40** wurde



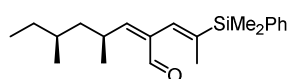
analog zu **SI-39** hergestellt. Dazu wurden (*S,R*)-**354** (356 mg, 1.08 mmol), DMP (685 mg, 1.62 mmol) und CH_2Cl_2 (10.8 mL) verwendet. Isolierte

Ausbeute: 344 mg, 97%.

Die spektroskopischen Daten für **SI-40** stimmen mit denen von **SI-39** überein.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: (+32.2 $c=0.97$, CHCl_3).

(4*S*,6*S*,*Z*)-2-((*E*)-2-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enal (SI-41). **SI-41** wurde

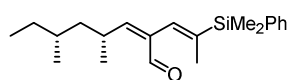


analog zu **SI-39** hergestellt. Dazu wurden (*S,S*)-**354** (60 mg, 0.18 mmol), DMP (115 mg, 0.27 mmol) und CH_2Cl_2 (1.8 mL) verwendet. Isolierte

Ausbeute: 55 mg, 92%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +45.2 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.13 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 6.45 (dd, J = 1.6, 1.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 11.1, 1.0 Hz, 1H), 3.46 – 3.30 (m, 1H), 1.75 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.43 – 1.14 (m, 5H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.40 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 191.0, 158.0, 140.4, 138.0, 135.8, 134.2, 133.6, 129.1, 127.9, 44.6, 32.6, 30.2, 29.5, 22.3, 19.1, 16.9, 11.4, -3.43, -3.45 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ 2959, 2926, 2873, 1681, 1459, 1428, 1377, 1248, 1191, 1111 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{OSiNa}^+$: 351.21146; gefunden: 351.21153.

(4*R*,6*R*,*Z*)-2-((*E*)-2-(Dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enal (SI-42). **SI-42**



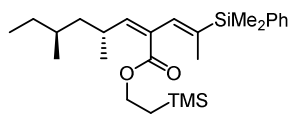
wurde analog zu **SI-39** hergestellt. Dazu wurden (*R,R*)-**354** (222 mg, 0.67 mmol), DMP (427 mg, 1.01 mmol) und CH_2Cl_2 (6.7 mL) verwendet.

Isolierte Ausbeute: 189 mg, 86%.

Die spektroskopischen Daten für **SI-42** stimmen mit denen von **SI-41** überein.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -48.4 ($c=1$, CHCl_3).

2-(Trimethylsilyl)ethyl (4*R*,6*S*,*Z*)-2-((*E*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enoate ((*R*,*S*)-355). NaH₂PO₄ (170 mg, 1.42 mmol) und H₂O₂ (0.26 mL, 2.68 mmol, 35% in H₂O)

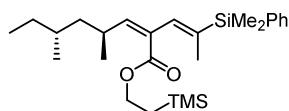


wurden bei 0 °C zu einer Lösung von **SI-39** (155 mg, 0.47 mmol) in *t*BuOH/H₂O 1:1 (1.6 mL) gegeben und die Lösung 5 Minuten gerührt bevor NaClO₂ (256 mg, 2.26 mmol) zugegeben wurde. Die Lösung wurde 16 Stunden gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und die Mischung mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

DEAD (0.31 mL, 1.65 mmol) wurde bei 0 °C über 15 Minuten zu einer Lösung des Rohprodukts, PPh₃ (495 mg, 1.89 mmol) und 2-(TMS)-ethanol (0.25 mL, 1.66 mmol) in THF (2.4 mL) getropft und die Lösung anschließend 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Dann wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan:EtOAc 200:1) gereinigt und (*R,S*)-**355** als farbloses Öl isoliert (132 mg, 63%).

[α]_D²⁰: -18.4 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 3H), 6.33 (dd, *J* = 1.8, 1.3 Hz, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.2, 0.9 Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.06 – 2.89 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 1H), 1.20 – 1.01 (m, 4H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.37 (s, 6H), 0.05 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.8, 149.1, 138.2, 137.5, 136.5, 134.2, 129.6, 129.1, 127.9, 44.5, 32.1, 31.5, 29.3, 20.7, 19.6, 17.5, 16.3, 11.3, -1.4, -3.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 1717, 1428, 1249, 1203, 1167, 1111 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₆H₄₄O₂Si₂Na⁺: 467.27721; gefunden: 467.27751.

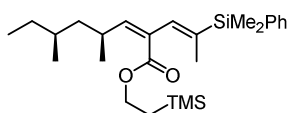
2-(Trimethylsilyl)ethyl (4*S*,6*R*,*Z*)-2-((*E*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enoate ((*S,R*)-355). (*S,R*)-**355** wurde analog zu (*R,S*)-**355** hergestellt. Dazu wurden **SI-40** (155 mg,



0.47 mmol), NaClO₂ (256 mg, 2.27 mmol), NaH₂PO₄ (170 mg, 1.42 mmol), H₂O₂ (0.26 mL, 2.68 mmol, 35% in H₂O), H₂O (0.8 mL), *t*BuOH (0.8 mL), DEAD (0.31 mL, 1.65 mmol), 2-(TMS)-ethanol (0.25 mL, 1.66 mmol), PPh₃ (495 mg, 1.89 mmol) und THF (2.4 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 122 mg, 58%.

Die spektroskopischen Daten für (*S,R*)-**355** stimmen mit denen von (*R,S*)-**355** überein.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +19.5 (c=1, CHCl₃).

2-(Trimethylsilyl)ethyl (4*S*,6*S*,*Z*)-2-((*E*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enoat ((*S,S*)-355**).** (*S,S*)-**355** wurde analog zu (*R,S*)-**355** hergestellt. Dazu wurden **SI-41** (55 mg,

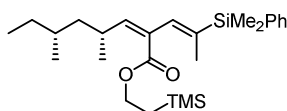


0.17 mmol), NaClO₂ (91 mg, 0.80 mmol), NaH₂PO₄ (61 mg, 0.51 mmol), H₂O₂ (0.10 mL, 1.03 mmol, 35% in H₂O), H₂O (0.3 mL), *t*BuOH (0.3 mL), DEAD (0.15 mL, 0.82 mmol), 2-(TMS)-ethanol (0.10 mL, 0.70 mmol), PPh₃

(176 mg, 0.67 mmol) und THF (0.9 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 42 mg, 56%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +26.4 (c=1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 6.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.35 – 1.24 (m, 4H), 1.20 – 1.05 (m, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.37 (s, 6H), 0.04 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.8, 148.8, 138.2, 137.5, 136.4, 134.2, 130.1, 129.1, 127.9, 62.9, 44.8, 32.6, 31.6, 30.2, 21.6, 19.2, 17.5, 16.3, 11.4, -1.4, -3.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2902, 1717, 1460, 1428, 1378, 1249, 1204, 1167, 1111 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₆H₄₄O₂Si₂Na⁺: 467.27721; gefunden: 467.27751.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (4*R*,6*R*,*Z*)-2-((*E*)-2-(dimethyl(phenyl)silyl)prop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enoate ((*S,S*)-355**).** (*S,S*)-**355** wurde analog zu (*R,S*)-**355** hergestellt. Dazu wurden **SI-42** (189 mg,

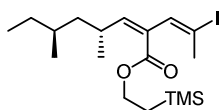


0.58 mmol), NaClO₂ (250 mg, 2.76 mmol), NaH₂PO₄ (207 mg, 1.73 mmol), H₂O₂ (0.32 mL, 3.28 mmol, 35% in H₂O), H₂O (1.0 mL), *t*BuOH (1.0 mL), DEAD (0.37 mL, 2.01 mmol), 2-(TMS)-ethanol (0.29 mL, 2.01 mmol), PPh₃

(604 mg, 2.30 mmol) und THF (2.9 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 149 mg, 58%.

Die spektroskopischen Daten für (*S,S*)-**355** stimmen mit denen von (*R,R*)-**355** überein.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -33.5 (c=1, CHCl₃).

2-(Trimethylsilyl)ethyl (4*R*,6*S*,*Z*)-2-((*E*)-2-iodoprop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enoat ((*R,S*)-356**).**



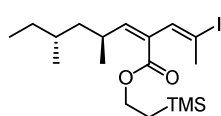
NIS (83 mg, 0.37 mmol) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von (*R,S*)-**355** (110 mg, 0.25 mmol) and 2,6-Lutidin (43 μL, 0.37 mmol) in Hexafluorisopropanol (0.8 mL) gegeben und die Reaktionsmischung 2 Minuten gerührt. Gesättigte wässrige

Na₂S₂O₃-Lösung wurde zugegeben und die Mischung mit *t*BuOMe extrahiert. Die vereinigten

organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan zu Hexan:EtOAc 200:1) gereinigt und (*R,S*)-**356** als farbloses Öl isoliert (96 mg, 89%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -14.2 ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.80 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.1, 1.3 Hz, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 2.45 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.38 – 1.21 (m, 3H), 1.17 – 1.07 (m, 2H), 1.07 – 1.01 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 8.3 Hz, 3H), 0.05 (s, 9H) ppm, $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 166.7, 151.7, 138.5, 128.3, 98.1, 63.1, 44.3, 32.2, 31.4, 29.3, 29.0, 20.4, 19.5, 17.5, 11.3, -1.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2923, 2874, 1718, 1456, 1378, 1250, 1205, 1166, 1068 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{SiNa}^+$: 459.11868; gefunden: 459.11850.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (4*S*,6*R*,*Z*)-2-((*E*)-2-iodoprop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enoat ((*S,R*)-356**).**

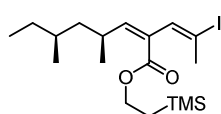


(*S,R*)-**356** wurde analog zu (*R,S*)-**356** hergestellt. Dazu wurden (*S,R*)-**355** (218 mg, 0.49 mmol), NIS (165 mg, 0.73 mmol), 2,6-Lutidin (86 μL , 0.74 mmol) und HFIP (1.3 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 185 mg, 87%.

Die spektroskopischen Daten für (*S,R*)-**356** stimmen mit denen von (*R,S*)-**356** überein.

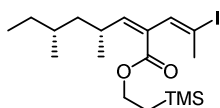
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+16.8$ ($c=1$, CHCl_3).

2-(Trimethylsilyl)ethyl (4*S*,6*S*,*Z*)-2-((*E*)-2-iodoprop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enoate ((*S,S*)-356**).**



(*S,S*)-**356** wurde analog zu (*R,S*)-**356** hergestellt. Dazu wurden (*S,S*)-**355** (110 mg, 0.25 mmol), NIS (84 mg, 0.37 mmol), 2,6-Lutidin (43 μL , 0.37 mmol) und HFIP (0.80 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 96 mg, 89%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+24.4$ ($c=1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.80 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.5, 1.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 2H), 3.27 – 3.13 (m, 1H), 2.45 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.34 – 1.22 (m, 3H), 1.16 – 1.08 (m, 2H), 1.06 – 1.01 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.05 (s, 9H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 166.7, 151.4, 138.5, 128.8, 98.1, 63.1, 44.6, 32.7, 31.5, 30.2, 29.0, 21.2, 19.2, 17.5, 11.5, -1.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2923, 2874, 1718, 1459, 1378, 1250, 1205, 1166, 1068 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_2\text{SiNa}^+$: 459.11868; gefunden: 459.11908.



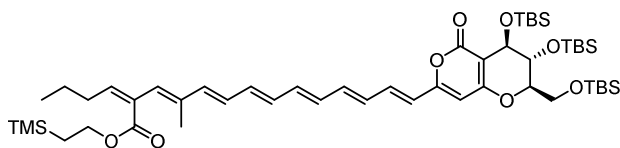
2-(Trimethylsilyl)ethyl (4*R*,6*R*,*Z*)-2-((*E*)-2-iodoprop-1-en-1-yl)-4,6-dimethyloct-2-enoate ((*R*,*R*)-356). (*R*,*R*)-356 wurde analog zu (*R*,*S*)-356 hergestellt. Dazu wurden (*R*,*R*)-355 (20 mg, 0.045 mmol), NIS (15 mg, 0.07 mmol), 2,6-Lutidin (7 μ L, 0.07 mmol) und HFIP (0.14 mL) verwendet. Isolierte Ausbeute: 17 mg,

87%.

Die spektroskopischen Daten für (*R*,*R*)-356 stimmen mit denen von (*S*,*S*)-356 überein. $[\alpha]_D^{20}$: -22.3 (*c*=1, CHCl₃).

5.5.6. Abschluss der Synthese der Modellverbindungen

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2*Z*,3*E*,5*E*,7*E*,9*E*,11*E*,13*E*)-14-((2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-oxo-3,4-dihydro-2*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-7-yl)-2-butyldiene-4-methyltetradeca-3,5,7,9,11,13-hexaenoat (358). Diese Reaktion wurde im Dunklen



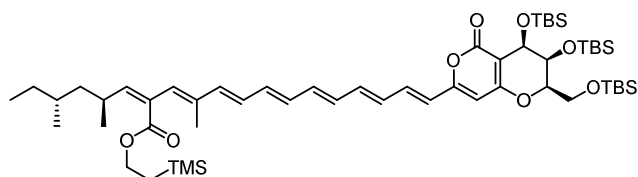
durchgeführt. Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (1.5 mg, 0.005 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer entgasten Lösung von Ph₃As (3.2 mg,

0.01 mmol) in DMF (0.05 mL) gegeben und das Gemisch 5 Minuten gerührt. Die Mischung wurde zu einer entgasten Lösung von Vinyljodid **349** (40 mg, 0.105 mmol), Tetraen **287** (55 mg, 0.105 mmol) und [Ph₂PO₂][NBu₄] (146 mg, 0.32 mmol) in DMF (0.5 mL) transferiert und anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde entgaste K₃PO₄ (0.05 mL, 0.15 mmol, 3M in H₂O) zugegeben und die Reaktionsmischung 5 Minuten gerührt. Dann wurde eine Lösung des Pyrons **326** (68 mg, 0.095 mmol) in THF (0.5 mL) gefolgt von Pd(dppf)Cl₂ (7.7 mg, 0.01 mmol) zugegeben und für 16 Stunden weitergerührt. Zur Reaktionslösung wurde Wasser gegeben und die Mischung mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan + 2.5% NEt₃) gereinigt und **358** als rotes Öl isoliert (48 mg, 54%).

$[\alpha]_D^{20}$: +47.0 (*c*=0.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.17 (dd, *J* = 15.0, 11.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 14.9, 10.6 Hz, 1H), 6.47 – 6.27 (m, 7H), 6.15 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 11.7, 4.2 Hz, 1H), 2.41 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.48 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.09 – 1.00 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06

– 0.03 (m, 12H), 0.02 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 168.3, 163.7, 163.2, 158.4, 143.8, 139.3, 138.7, 136.5, 135.9, 135.64, 135.55, 132.7, 132.3, 131.3, 131.2, 130.4, 128.8, 121.8, 101.0, 100.0, 83.4, 68.4, 63.6, 63.0, 62.5, 31.9, 26.0, 25.9, 25.8, 22.7, 18.5, 18.2, 18.1, 17.5, 14.0, 13.8, -1.4, -4.55, -4.63, -4.8, -4.9, -5.07, -5.14 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2929, 2857, 1715, 1635, 1568, 1543, 1426, 1252, 1217, 1075, 1005 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{51}\text{H}_{86}\text{O}_8\text{Si}_4\text{Na}^+$: 731.20869, gefunden: 731.20902.

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2Z,3E,5E,7E,9E,11E,13E)-14-((2R,3S,4R)-3,4-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-oxo-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-yl)-2-((2S,4R)-2,4-dimethylhexylidene)-4-methyltetradeca-3,5,7,9,11,13-hexaenoat (SI-43). Diese



Reaktion wurde im Dunklen durchgeführt.

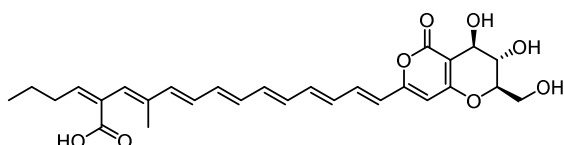
$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (0.5 mg, 0.002 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer entgasten Lösung von Ph_3As (1.1 mg, 0.004 mmol) in

DMF (0.05 mL) gegeben und das Gemisch 5 Minuten gerührt. Die Mischung wurde zu einer entgasten Lösung von Vinyljodid (*R,S*)-**356** (15.2 mg, 0.036 mmol), Tetraen **287** (18.8 mg, 0.036 mmol) und $[\text{Ph}_2\text{PO}_2][\text{NBu}_4]$ (50 mg, 0.109 mmol) in DMF (0.15 mL) transferiert und anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde entgaste K_3PO_4 (0.02 mL, 0.06 mmol, 3M in H_2O) zugegeben und die Reaktionsmischung 5 Minuten gerührt. Dann wurde eine Lösung des Pyrons **370** (23 mg, 0.032 mmol) in THF (0.2 mL) gefolgt von $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.6 mg, 0.004 mmol) zugegeben und die Lösung 16 Stunden gerührt. Zur Reaktionslösung wurde Wasser gegeben und die Mischung mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Hexan + 2.5% NEt_3) gereinigt und **SI-43** als rotes Öl isoliert (18 mg, 56%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +88 ($c=0.1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.18 (dd, J = 15.0, 11.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 14.5, 10.7 Hz, 1H), 6.50 – 6.27 (m, 7H); 6.13 (s, 1H), 6.02 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.66 (dd, J = 10.3, 0.8 Hz, 1H); 4.62 (dd, J = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 1.83 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.39 – 1.25 (m, 3H), 1.13 – 1.03 (m, 4H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.05 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 168.4, 163.5, 163.1, 158.9, 149.8, 139.5, 139.1, 136.8, 136.3, 135.9, 135.5, 132.7, 132.3, 131.0, 130.6, 129.6, 128.7, 121.5, 101.5, 100.8, 82.2, 69.1, 63.4, 63.1, 62.3, 44.5, 32.2, 31.8, 29.3, 26.2, 26.1 (6 CH_3), 20.7, 19.6, 18.57, 18.55, 18.5, 17.6, 13.7,

11.3, -1.4, -4.2, -4.7, -4.8, -4.9, -5.0, -5.1 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2928, 2857, 1721, 1633, 1543, 1462, 1416, 1379, 1361, 1251, 1205, 1166, 1123, 1070, 1050, 1005 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{55}\text{H}_{94}\text{O}_8\text{Si}_4\text{Na}^+$: 1017.59180, gefunden: 1017.59249.

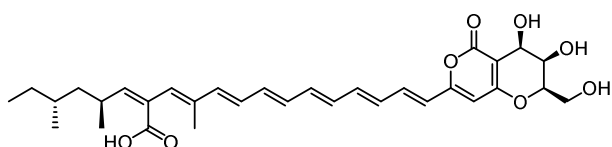
(2Z,3E,5E,7E,9E,11E,13E)-2-Butyliden-14-((2R,3S,4R)-3,4-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-5-oxo-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-yl)-4-methyltetradeca-3,5,7,9,11,13-hexansäure (359). Diese



Reaktion wurde im Dunklen durchgeführt. Eine Lösung von TASF (62 mg, 0.225 mmol) in DMF (0.3 mL) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von **358** (30 mg, 0.031 mmol) in DMF (0.3 mL) getropft und die Reaktionsmischung 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 18 Stunden gerührt. Wässrige HCl (pH=3) wurde zugegeben und die Mischung mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC (Säule: 150 mm YMC Actus, 20 mm i.D., Stationäre Phase: YMC ODS-A, 5 μm , 20150 00456, Eluent: Methanol:TFA in H_2O (pH=3.5) = 75:25) gereinigt und **359** als roter Feststoff isoliert (8.6 mg, 54%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +10.2 (c=0.5, DMSO); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 12.72 (bs, 1H), 7.04 (dd, J = 15.1, 11.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 14.5, 11.4 Hz, 1H), 6.57 – 6.38 (m, 7H), 6.33 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 3.8, 2.9 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 2.30 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.42 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 169.3, 163.2, 162.5, 157.6, 140.8, 138.9, 138.6, 136.3, 135.4, 134.63, 134.56, 132.9, 132.6, 132.5, 131.4, 130.4, 128.8, 122.1, 101.0, 100.2, 82.4, 67.0, 61.9, 60.2, 31.2, 22.0, 13.7, 13.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3450, 2995, 2912, 1662, 1436, 1407, 1310, 1042, 1026, 952 cm^{-1} ; HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_8^-$: 495.20245, gefunden: 495.20314.

(2Z,3E,5E,7E,9E,11E,13E)-14-((2R,3R,4R)-3,4-Dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-5-oxo-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-yl)-2-((2S,4R)-2,4-dimethylhexylidene)-4-methyltetradeca-3,5,7,9,11,13-hexansäure (371). Diese Reaktion wurde im Dunklen durchgeführt. Eine Lösung von



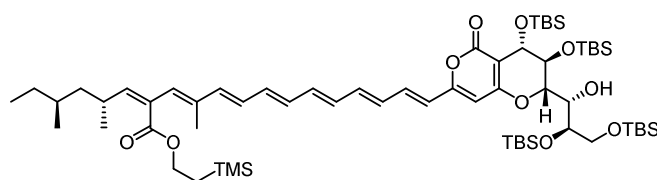
TASF (35 mg, 0.13 mmol) in DMF (0.2 mL) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von **SI-43** (18 mg, 0.018 mmol) in DMF (0.2 mL) getropft und die Reaktionsmischung 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt

und weitere 18 Stunden gerührt. Wässrige HCl (pH=3) wurde zugegeben und die Mischung mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC (Säule: 150 mm YMC Actus, 20 mm i.D., Stationäre Phase: YMC ODS-A, 5 µm, 20150 00456, Eluent: Methanol:TFA in H₂O (pH=3.5) = 85:15) gereinigt und **371** als roter Feststoff isoliert (5 mg, 50%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -32 (c=0.05, DMSO); ¹H NMR (600 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 17.76 (bs, 1H), 7.04 (dd, *J* = 15.0, 11.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 14.5, 11.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 14.4, 10.5 Hz, 1H), 6.50 – 6.40 (m, 6H), 6.32 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.20 (bs, 1H), 5.10 (bd, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.96 (bt, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.22 (dt, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 5.8, 3.0 Hz, 1H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 1H), 1.16 – 1.09 (m, 1H), 1.09 – 1.02 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.811 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.805 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 169.4, 164.2, 162.1, 157.7, 146.7, 139.0, 138.7, 136.4, 135.5, 134.8, 134.6, 132.9, 132.6, 131.3, 130.8, 130.4, 128.8, 122.0, 101.0, 100.7, 80.1, 64.7, 61.6, 59.3, 43.8, 31.6, 31.3, 28.5, 20.6, 19.4, 13.2, 11.0 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3396, 2940, 2913, 2822, 2253, 2126, 1662, 1446, 1411, 1050, 1023, 1003 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₂H₃₉O₈⁻; 551.26505 gefunden: 551.26579.

5.5.7. Abschluss der Synthese der vermeintlichen Struktur von Orevactaene

2-(Trimethylsilyl)ethyl (2Z,3E,5E,7E,9E,11E,13E)-14-((2S,3S,4S)-2-((1S,2R)-2,3-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypropyl)-3,4-bis((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-5-oxo-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-yl)-2-((2R,4S)-2,4-dimethylhexylidene)-4-methyltetradeca-3,5,7,9,11,13-hexaenoat (361). Diese Reaktion wurde im Dunklen durchgeführt. Pd(CH₃CN)₂Cl₂



(0.2 mg, 0.0007 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer entgasten Lösung von Ph₃As (0.45 mg, 0.0015 mmol) und [Ph₂O₂P][NBu₄] (14 mg, 0.0305 mmol)

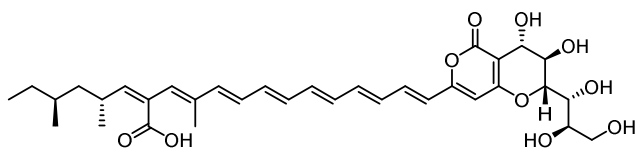
in DMF (0.1 mL) gegeben und die Lösung 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung zu Vinyljodid (*R,S*)-**356** (6 mg, 0.0137 mmol) und Tetraen **287** (7 mg, 0.0134 mmol) transferiert und die entstehende Lösung für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde K₃PO₄-Lösung (3.5 µL, 0.0105 mmol, 3M in H₂O) zugegeben und die Mischung 5 Minuten gerührt. Eine entgaste Lösung von des Pyrons **341** (6 mg, 0.0068 mmol) in THF (0.1 mL) wurde zugetropft und anschließend Pd(dppf)Cl₂ (0.6 mg, 0.0007 mmol) zugegeben. Die

Reaktionsmischung wurde weitere 18 Stunden gerührt, anschließend mit Wasser versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan + 2.5% NEt₃) gereinigt und **361** als rotes Öl isoliert (4.4 mg, 55%).

$[\alpha]_D^{20}$: -142 (c=0.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.16 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 14.0, 11.5 Hz, 1H), 6.46 – 6.27 (m, 7H), 6.13 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.66 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.40 – 1.31 (m, 2H), 1.23 – 1.09 (m, 3H), 1.08 – 1.02 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.90 – 0.87 (m, 18H), 0.87 – 0.80 (m, 15H), 0.33 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.15 – 0.12 (m, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 – 0.02 (m, 15H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 168.4, 166.2, 158.7, 149.8, 139.4, 138.8, 136.6, 136.1, 135.7, 135.5, 132.7, 132.3, 131.2, 130.5, 129.6, 128.8, 121.8, 100.9, 98.3, 78.4, 72.8, 71.9, 70.9, 64.2, 64.1, 63.1, 32.2, 31.8, 29.3, 26.2, 26.1, 25.9, 25.7, 20.7, 19.6, 18.6, 18.4, 18.3, 18.0, 17.6, 13.7, 11.3, -1.4, -3.9, -4.4, -4.6, -4.76, -4.78, -4.9, -5.27, -5.34 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2925, 2869, 2854, 1721, 1460, 1377, 1251, 1188, 1082 cm⁻¹. HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₆₃H₁₁₂O₁₀Si₅Na⁺: 1191.69941; gefunden: 1191.70067.

(2Z,3E,5E,7E,9E,11E,13E)-14-((2R,3R,4S)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-yl)-2-((2R,4S)-2,4-dimethylhexylidene)-4-

methyltetradeca-3,5,7,9,11,13-hexansäure 362. Diese Reaktion wurde im Dunklen durchgeführt.



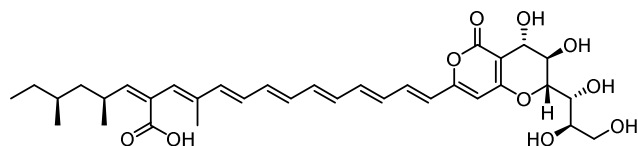
Eine Lösung von TASF (8 mg, 0.029 mmol) in DMF (40 µL) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von **361** (3 mg, 0.0026 mmol) in DMF (40 µL)

getropft und das Gemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde wässrige HCl (pH = 3) zugegeben und die Mischung mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels HPLC (Säule: 150 mm YMC Actus, 20 mm i.D.; Stationäre Phase: YMC ODS-A 5 µm, 20150 00456; mobile Phase: Methanol:TFA in Wasser pH 3.5 = 80:20) gereinigt und **362** als orange-roter Feststoff isoliert (1 mg, 64%).

$[\alpha]_D^{20}$: -124 (c=0.05, DMSO); ¹H NMR (600 MHz, [D₆]-DMSO): δ = 12.75 (bs, 1H), 7.04 (dd, *J* = 15.0, 11.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 14.6, 11.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 14.6, 10.4 Hz, 1H), 6.51 – 6.40 (m, 6H), 6.33 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.45 (d, *J*

= 4.3 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 3.62 – 3.59 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.37 – 1.19 (m, 3H), 1.14 – 1.04 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, [D6]-DMSO): δ = 169.5, 165.0, 162.3, 157.7, 146.4, 139.0, 138.7, 136.3, 135.5, 134.8, 134.5, 132.9, 132.6, 131.4, 130.5 (2C), 128.8, 122.1, 100.9, 99.8, 78.4, 70.6, 70.1, 68.9, 63.2, 62.4, 43.9, 32.0, 31.3, 29.6, 21.3, 18.8, 13.2, 11.1 ppm; **IR (film)**: $\tilde{\nu}$ = 3375, 2940, 2915, 2824, 1657, 1436, 1407, 1313, 1018, 952 cm^{-1} ; **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{O}_{10}$: 611.28618; gefunden: 611.28573.

(2Z,3E,5E,7E,9E,11E,13E)-14-((2R,3R,4S)-3,4-Dihydroxy-5-oxo-2-((1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl)-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-7-yl)-2-((2S,4S)-2,4-dimethylhexylidene)-4-methyltetradeca-3,5,7,9,11,13-hexansäure (365). Diese Reaktion wurde im Dunklen durchgeführt. Pd(CH₃CN)₂Cl₂



(0.13 mg, 0.0005 mmol) wurde bei Raumtemperatur zu einer entgasten Lösung von Ph₃As (0.28 mg, 0.0009 mmol) und

[Ph₂O₂P][NBu₄] (9.3 mg, 0.0202 mmol) in DMF (0.05 mL) gegeben und die Lösung 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung zu Vinyljodid (*S,S*)-**356** (4 mg, 0.0092 mmol) und Tetraen **287** (4.8 mg, 0.0092 mmol) transferiert und die entstehende Lösung für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde K₃PO₄-Lösung (3.5 μL , 0.0105 mmol, 3M in H₂O) zugegeben und die Mischung für 5 Minuten gerührt. Eine entgaste Lösung von Pyron **341** (2.7 mg, 0.0031 mmol) in THF (0.05 mL) wurde zugetropft und anschließend Pd(dppf)Cl₂ (0.4 mg, 0.0005 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 Stunden gerührt, anschließend mit Wasser versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan + 2.5% NEt₃) gereinigt und **364** als rotes Öl isoliert welches direkt weiter umgesetzt wurde.

Eine Lösung von TASF (1.5 mg, 0.0053 mmol) in DMF (25 μL) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des oben beschriebenen Produkts in DMF (25 μL) getropft und die Lösung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde wässrige HCl (pH = 3) zugegeben und die Mischung mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mittels HPLC (Säule: 150 mm YMC Actus, 20 mm i.D.; Stationäre Phase: YMC ODS-A 5 μm , 20150 00456; mobile

Phase: Methanol:TFA in Wasser pH 3.5 = 80:20) gereinigt und **365** als orange-roter Feststoff isoliert (0.4 mg, 21%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -82 (c=0.05, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, [D6]-DMSO): δ = 12.76 (bs, 1H), 7.04 (dd, J = 15.2, 11.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 14.7, 11.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 14.6, 10.4 Hz, 1H), 6.51 – 6.38 (m, 6H), 6.33 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.55 (bs, 1H), 5.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 4.14, 4.14 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 3.62 – 3.59 (m, 1H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 1.26 – 1.21 (m, 1H), 1.15 – 1.09 (m, 1H), 1.09 – 1.02 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.811 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.806 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, [D6]-DMSO, einige Signale sind aufgrund der geringen Substanzmenge nicht sichtbar): δ = 165.0, 162.3, 157.7, 147.7, 138.7, 136.4, 135.5, 134.8, 132.4, 131.3, 122.1, 100.9, 99.8, 78.4, 70.6, 70.1, 68.9, 63.2, 62.5, 43.9, 40.9, 38.1, 31.6, 31.2, 28.5, 20.6, 19.4, 13.1, 11.0 ppm; **IR** (film): $\tilde{\nu}$ = 3449, 2250, 2125, 1662, 1053, 1024, 1005 cm^{-1} ; **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{O}_{10}^-$: 611.28618; gefunden: 611.28683.

6. Anhang

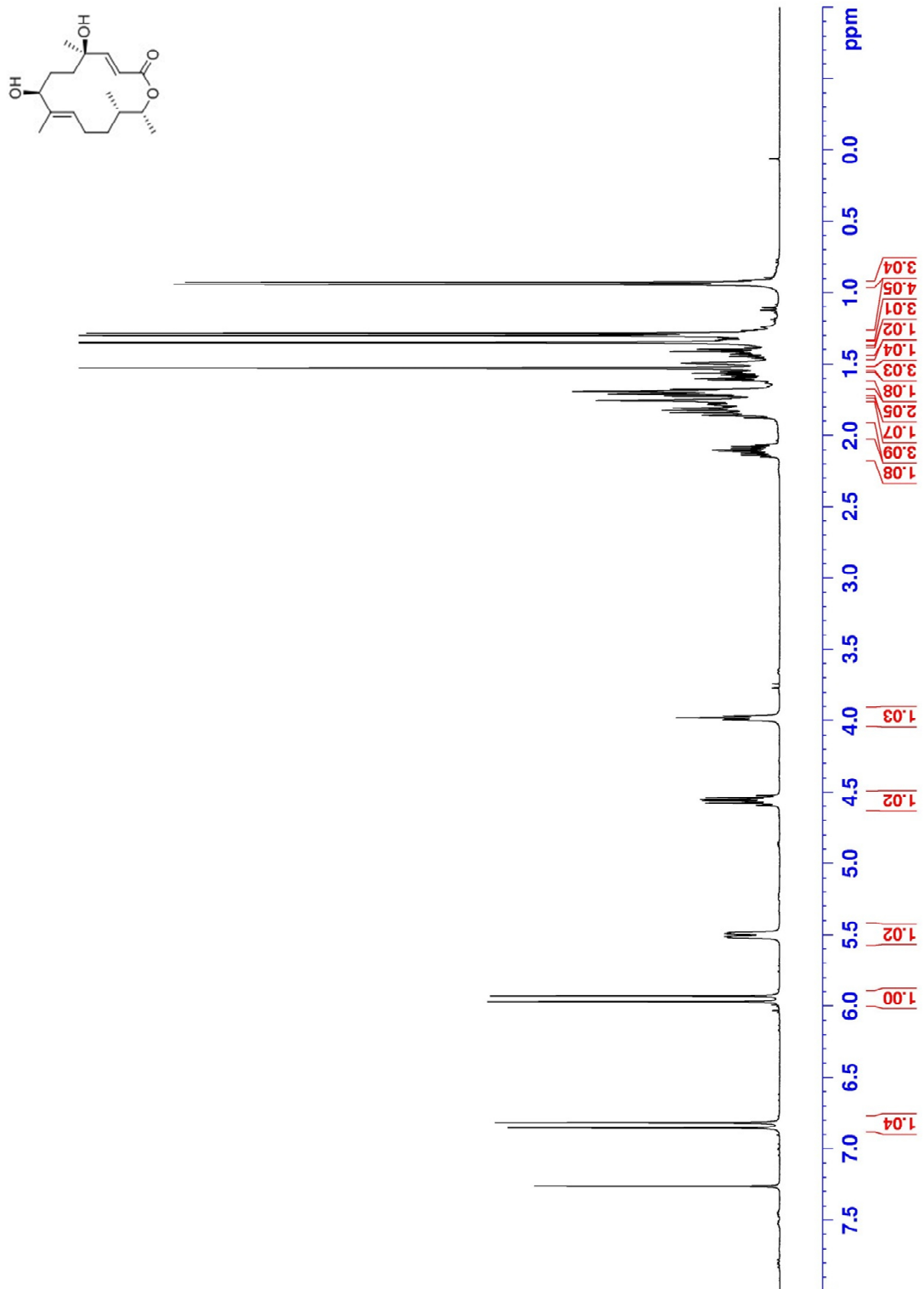
6.1. Abkürzungsverzeichnis

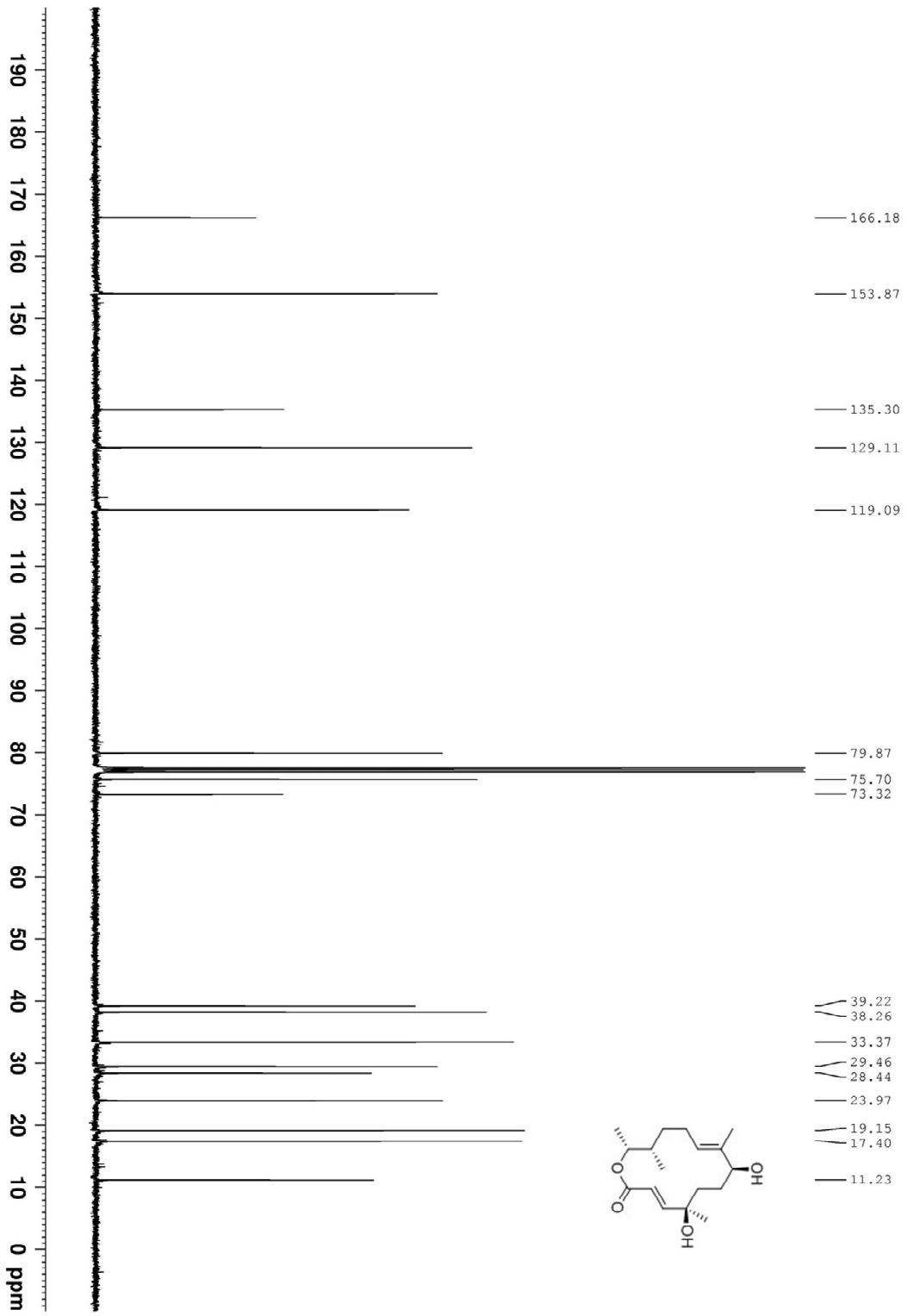
$[\alpha]_D^{20}$	Spezifischer Drehwert	DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
Ac	Acetyl	DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
acac	Acetylaceton	DIPT	Di- <i>iso</i> -propyltatrat
AIBN	Azobis- <i>iso</i> -butyronitril	DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
Alk	Alkyl	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
aq.	wässrig	DMP	Dess-Martin-Periodinan
Äq.	Äquivalente	DMSO	Dimethylsulfoxid
Ar	Aromatischer Rest	dr	Diastereomenverhältnis
Bn	Benzyl	DTS	Divergierende Totalsynthese
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	ee	Enantiomerenüberschuss
b	breit	EI	Elektronenstoßionisation
BQ	1,4-Benzochinon	ent	enantiomer
Bu	Butyl	epi	epimer
CD	Circular Dichromism	ESI	Elektrosprayionisation
CoA	Coenzym A	Et	Ethyl
COSY	correlation spectroscopy	F-TEDA	1-Chlormethyl-4-fluor-1,4-diazonia bicyclo[2.2.2]octan
Cp*	Pentamethylzyklopentadienyl	ges.	gesättigt
CSA	Camphersulfonsäure	HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor- <i>iso</i> -propanol
Cy	Zyklohexyl	HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
d	Dublett	HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
DABCO	1,4-Diazabicyklo[2.2.2]octan	HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en	HOMO	highest occupied molecular orbital
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	HPLC	Hochleistungsflüssigkeits- chromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-Dicyano-1,4- benzochinon	HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester		

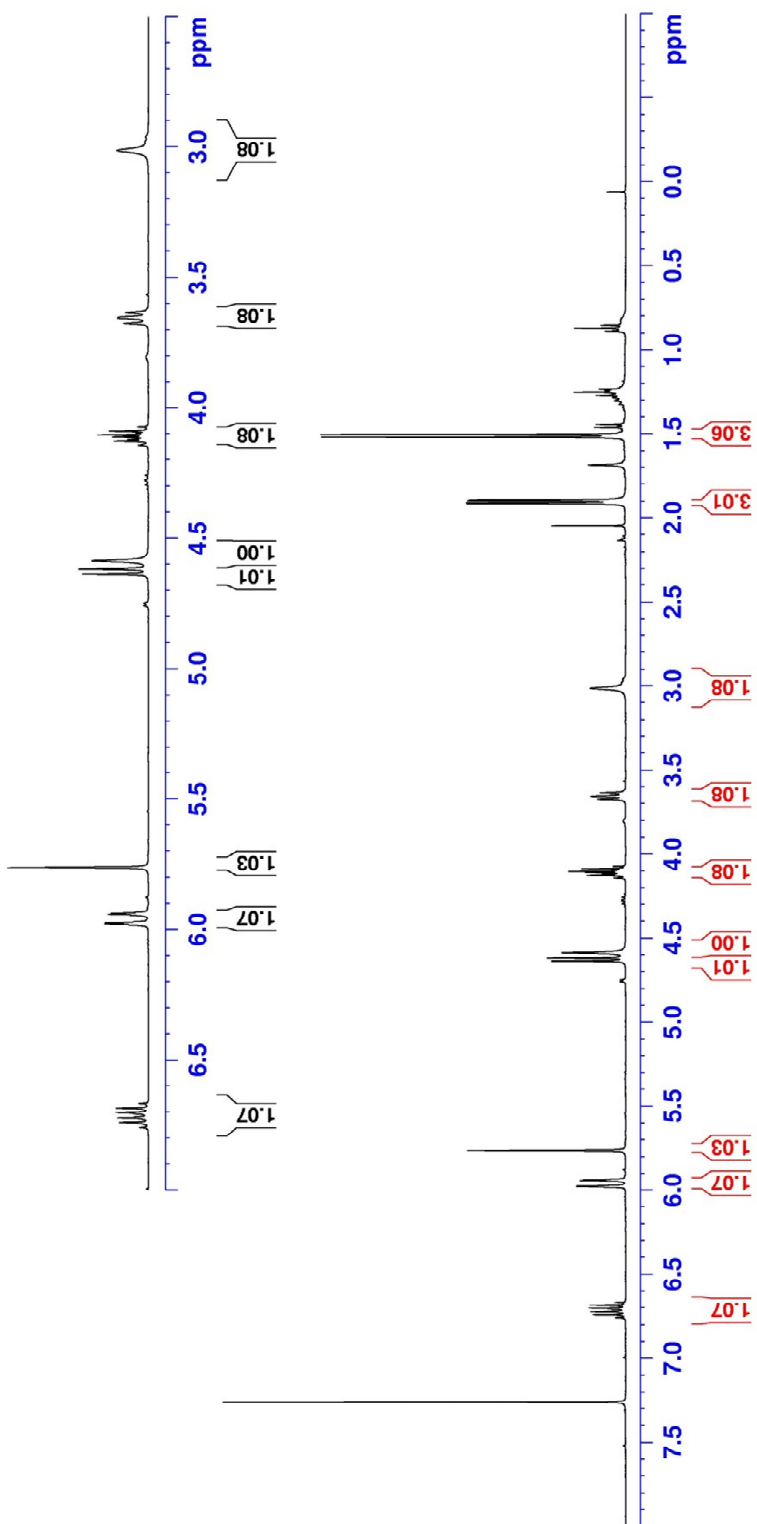
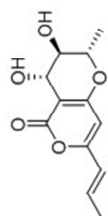
HSQC	heteronuclear single quantum coherence	PCC	Pyridiniumdichromat
im	Imidazol	Ph	Phenyl
i	iso	ppm	parts per million
IR	Infrarot	PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
J	skalare Kopplungskonstante	Pr	Propyl
Kat.	Katalysator	Py	Pyridin
kat.	katalytisch	Q	Quartett
konz.	konzentriert	quant.	Quantitativ
L	Ligand	quint.	Quintett
LDA	Lithiumdiisopropylamid	R	organischer Rest
Lit.	Literatur	RCM	Ringschließende Alkenmetathese
LS	Lewis-Säure	RCAM	Ringschließende Alkinmetathese
M	Molar	ROESY	rotating-frame nuclear Overhauser effect correlation spectroscopy
m	<i>meta</i>	RT	Raumtemperatur
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	s	Singulett
Me	Methyl	sext	Sextett
MOM	Methoxymethyl	SPhos	2-Dizyklohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
MRSA	Methicillin resistenter Staphylococcus aureus	t	tertiär
Ms	Methylsulfonyl	T	Temperatur
MS	Massenspektrometrie	TASF	Tris-(dimethylamino)sulfonium-difluormethylsilikat
MS	Molekularsieb	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
n.b.	nicht beobachtet	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid	TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NMR	Magnetische Kernresonanz	tert	Tertiär
NOE	nuclear Overhauser effect	TES	Triethylsilyl
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy	Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
Nu	Nukleophil	TFA	Trifluoressigsäure
p	<i>para</i>	Tf	Trifluormethansulfonyl

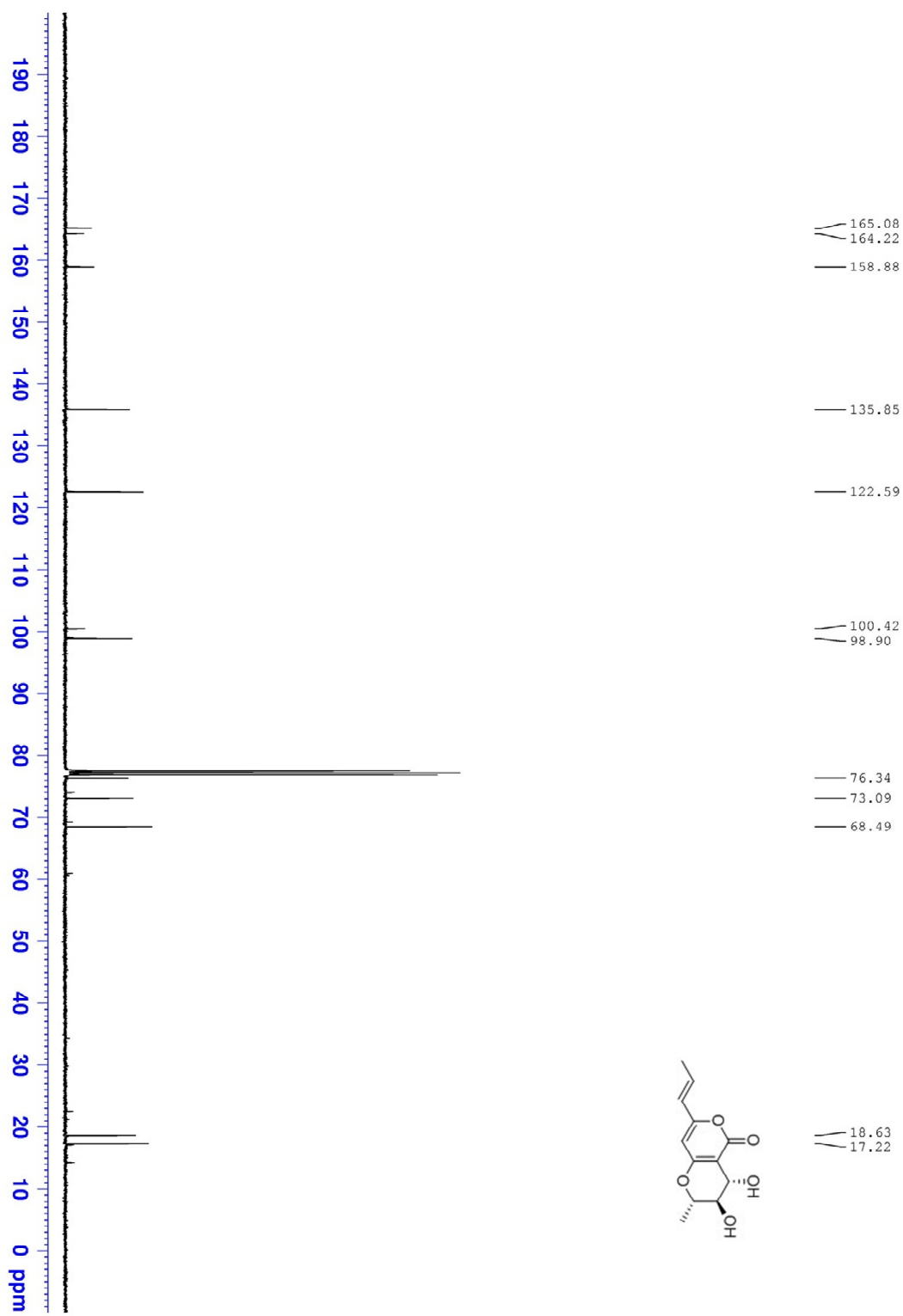
THF	Tetrahydrofuran	vgl.	vergleiche
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethan-1,2-diamin	vs	versus
TMS	Trimethylsilyl	X	Halogenatom
Trt	Trityl	XPhos	2-Dizylohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
Ts	Toluolsulfonyl	z.T.	zum Teil
UV	Ultraviolett	z.Z.	zur Zeit

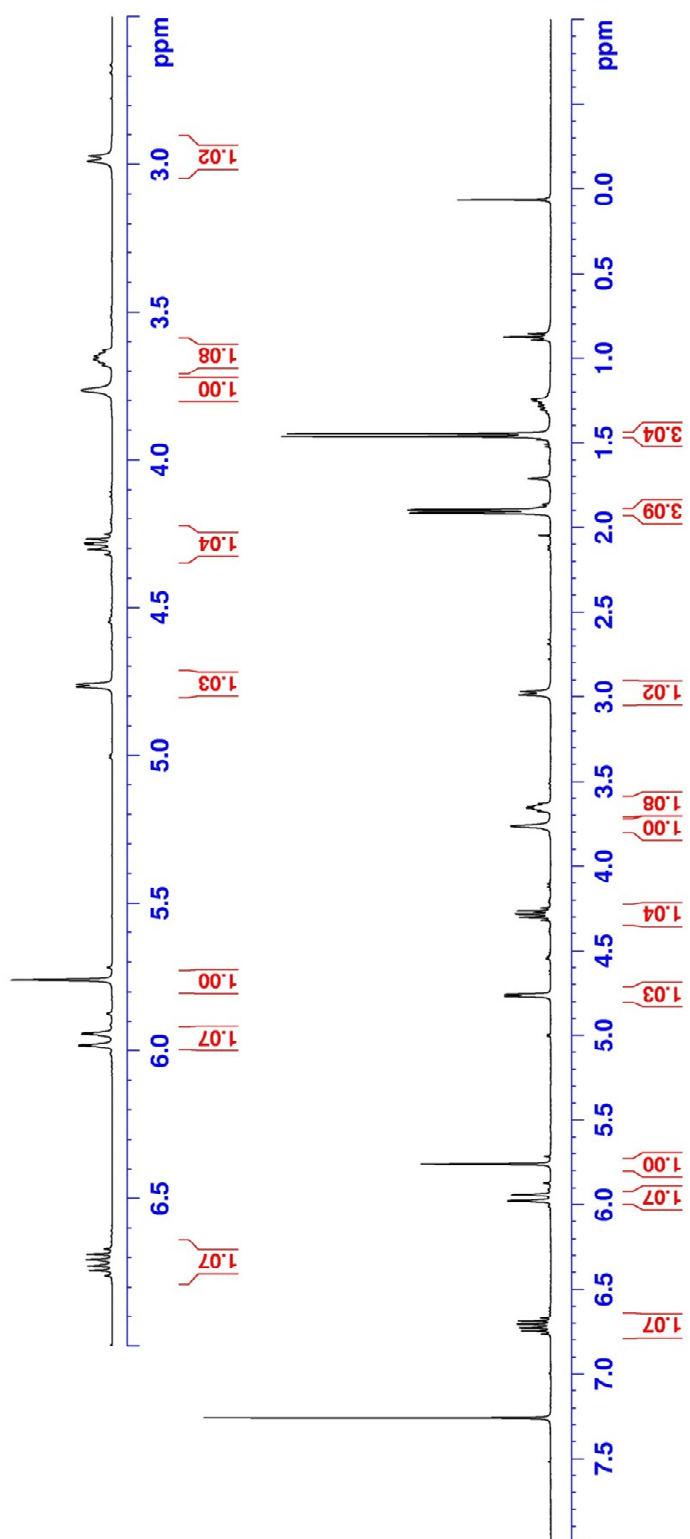
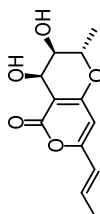
6.2. NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

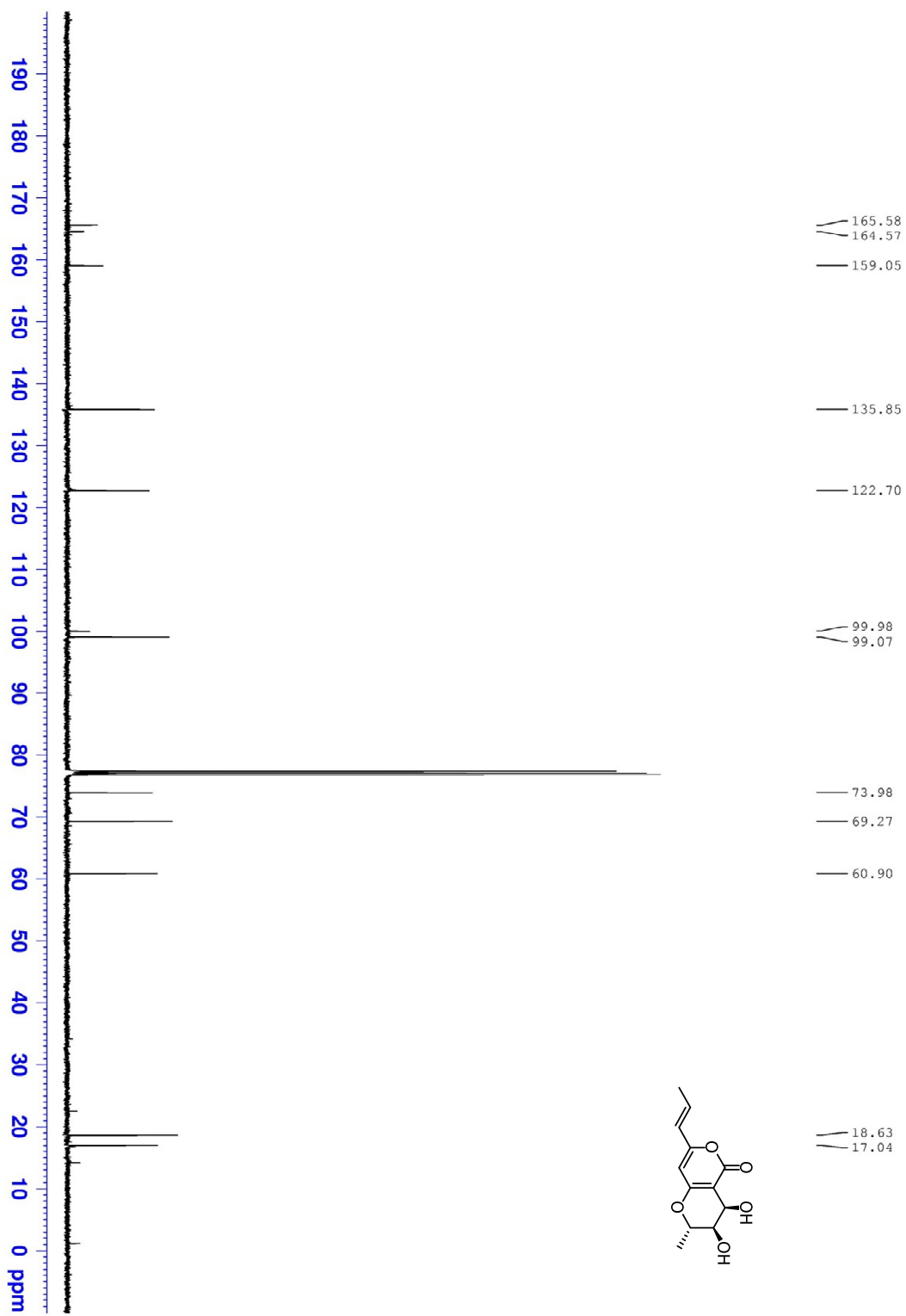


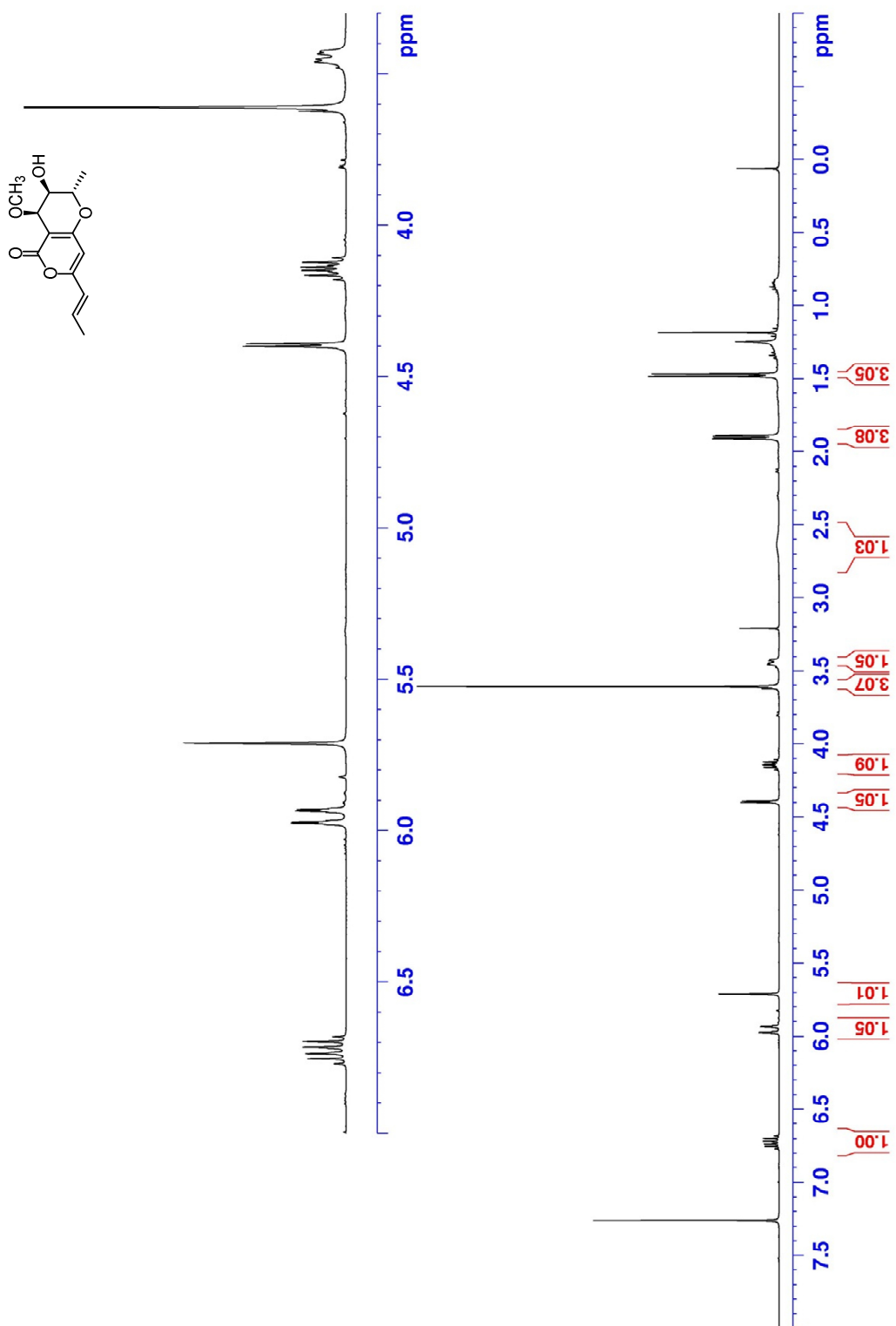


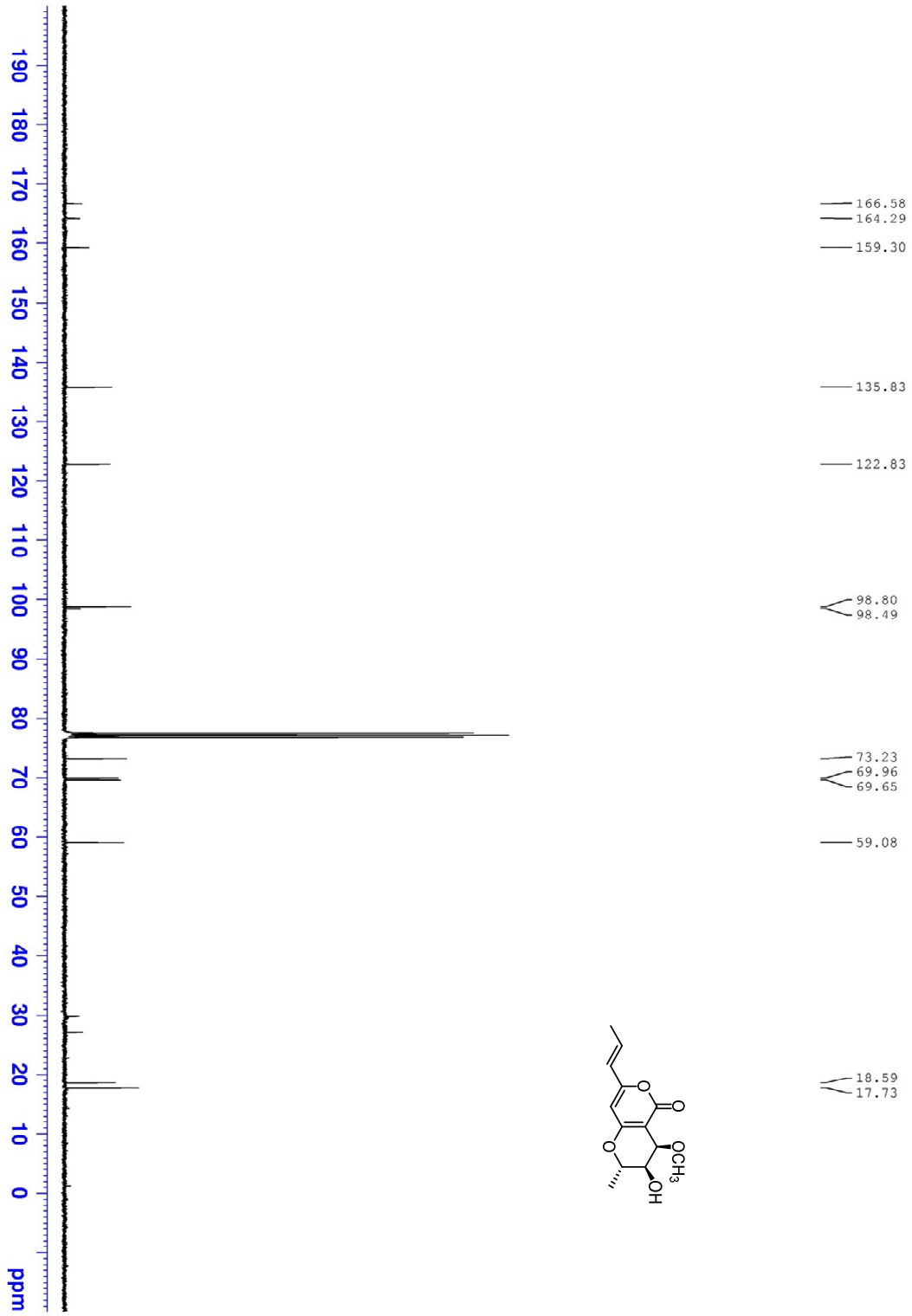


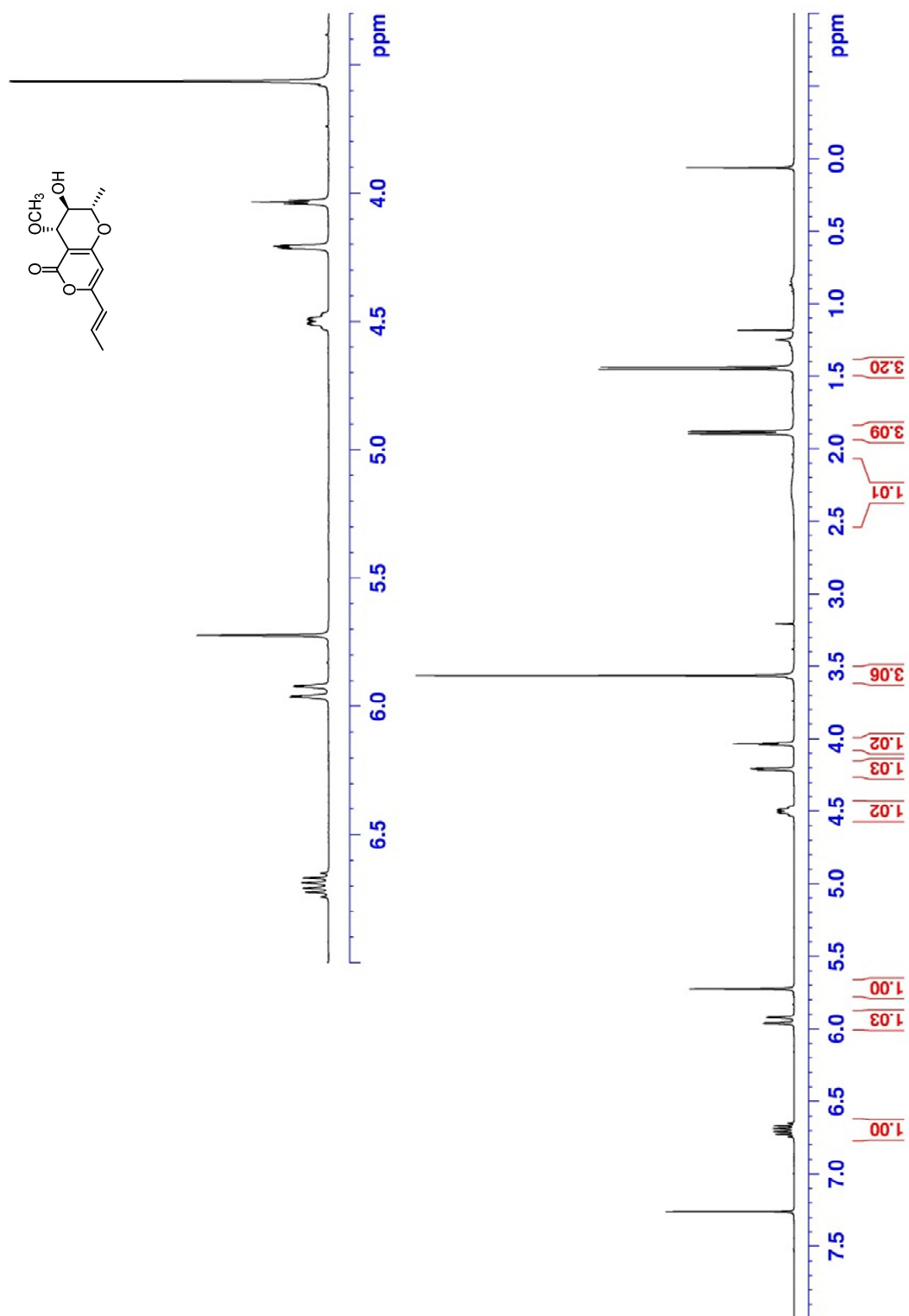


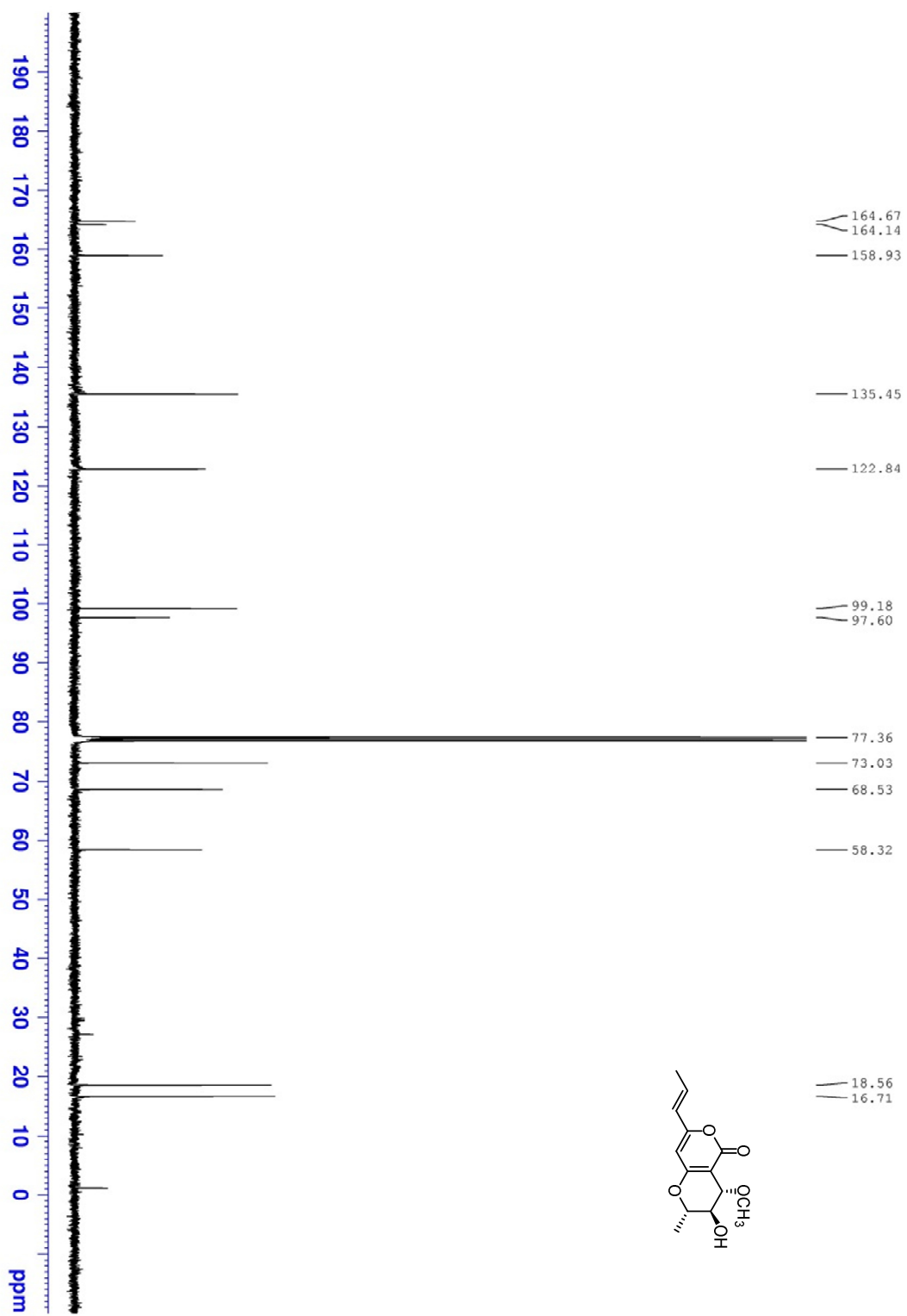


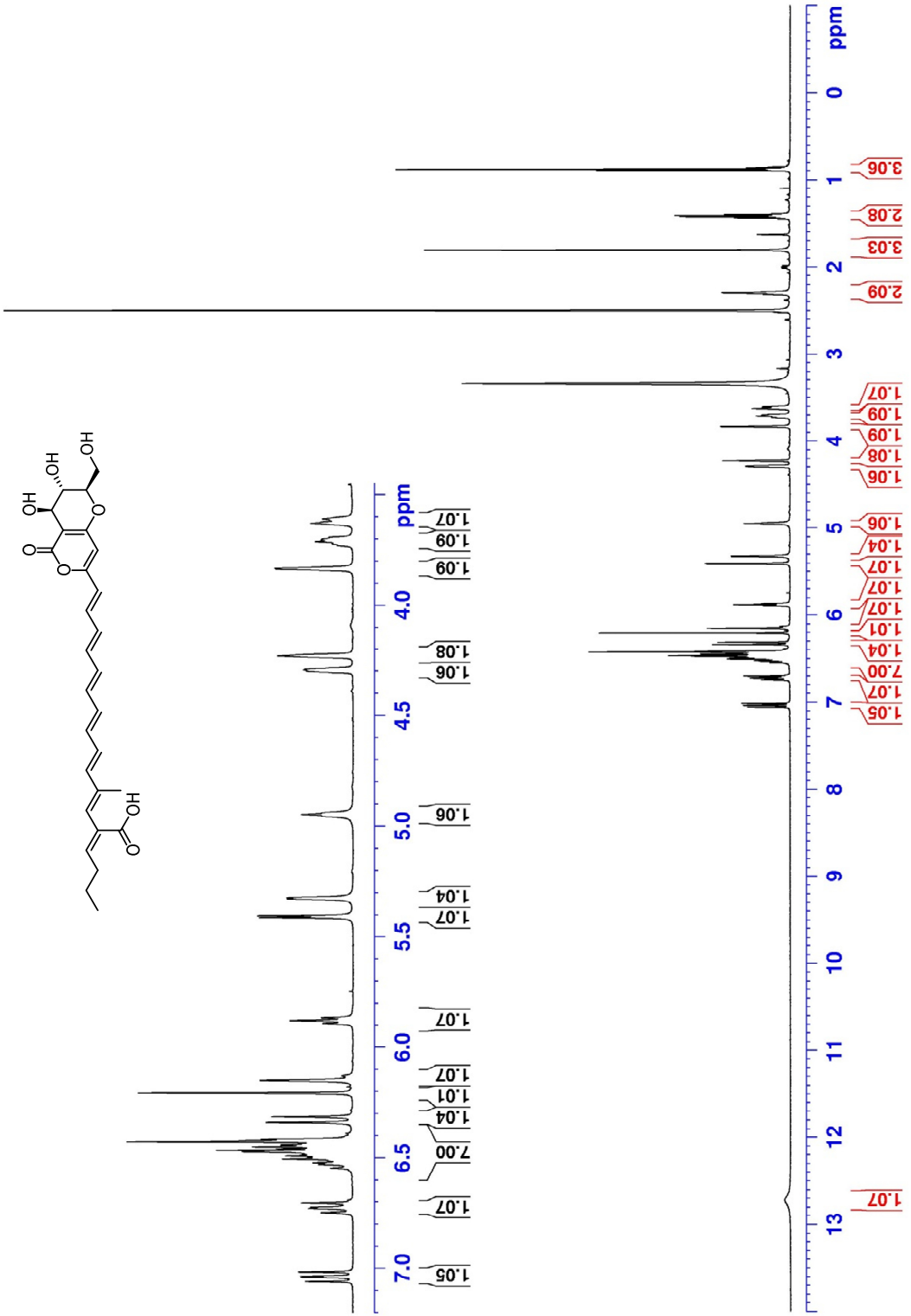


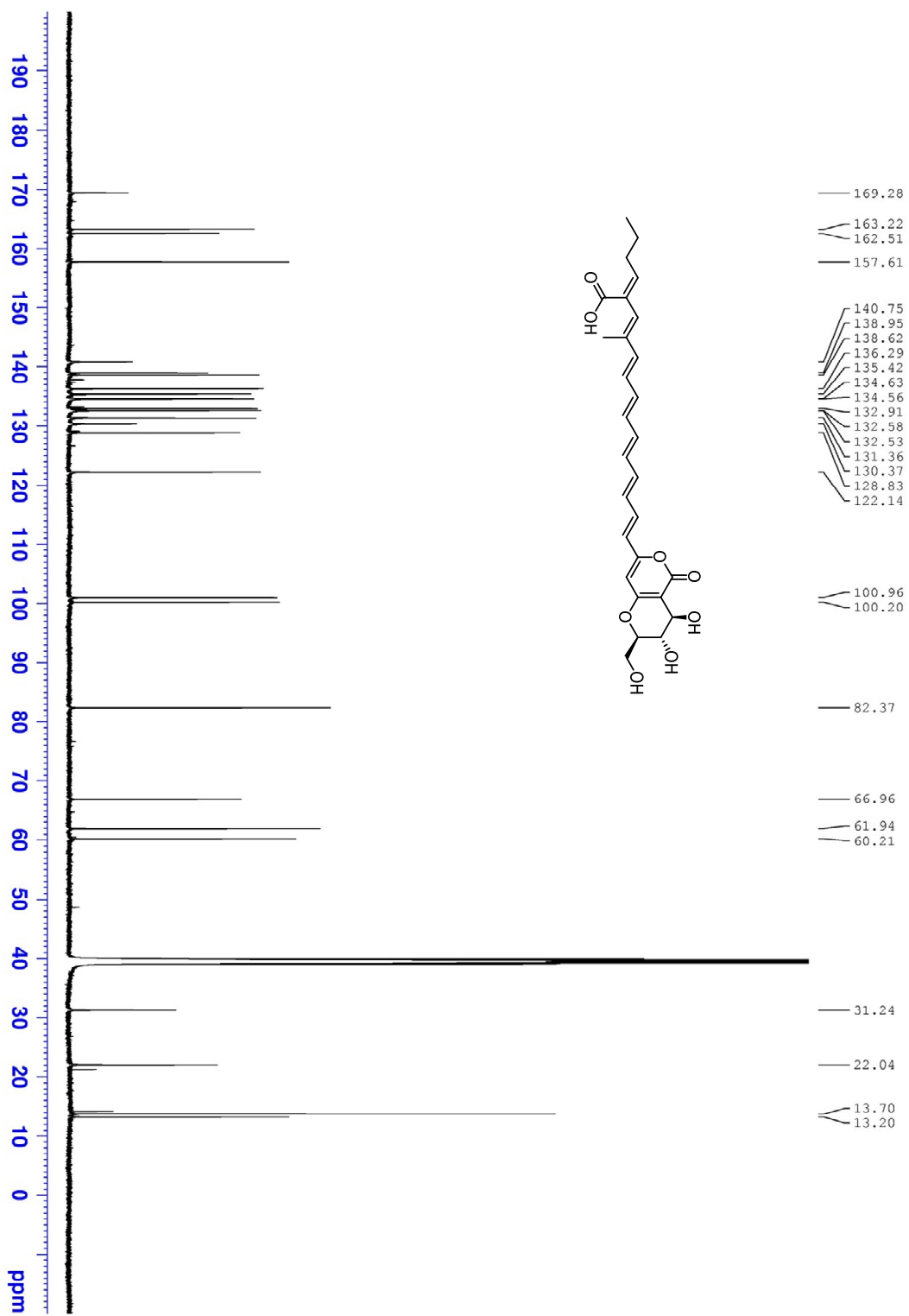


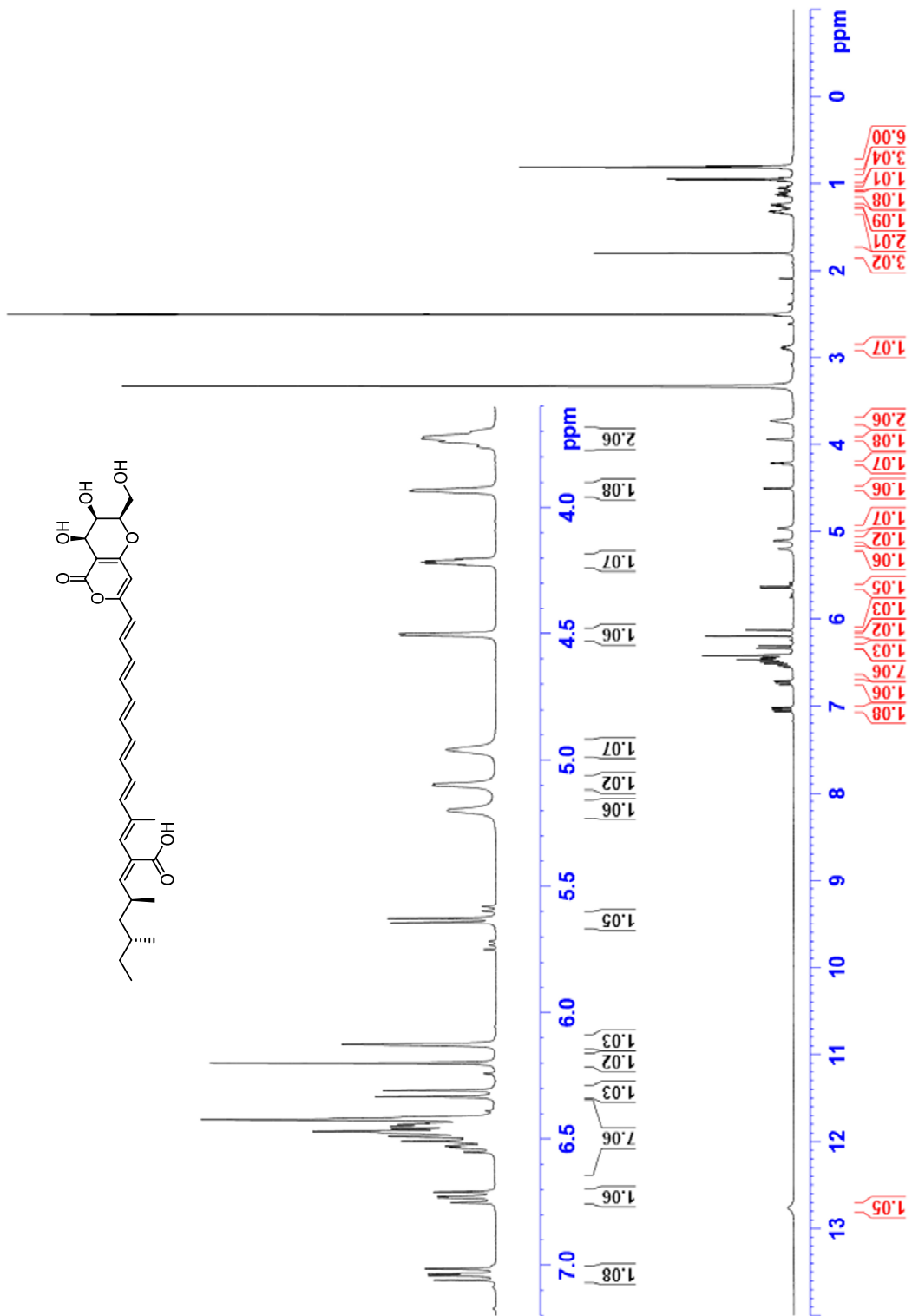


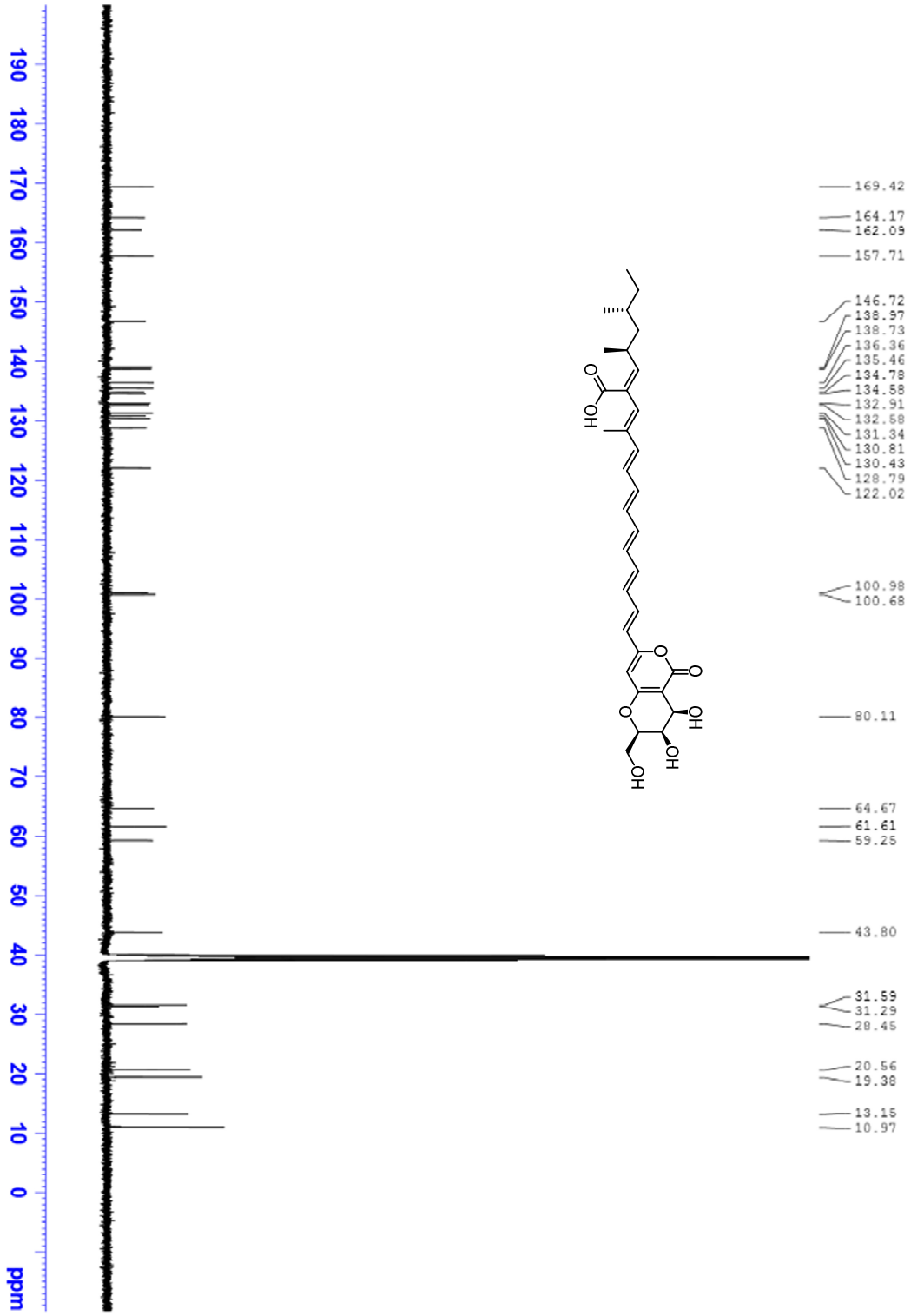


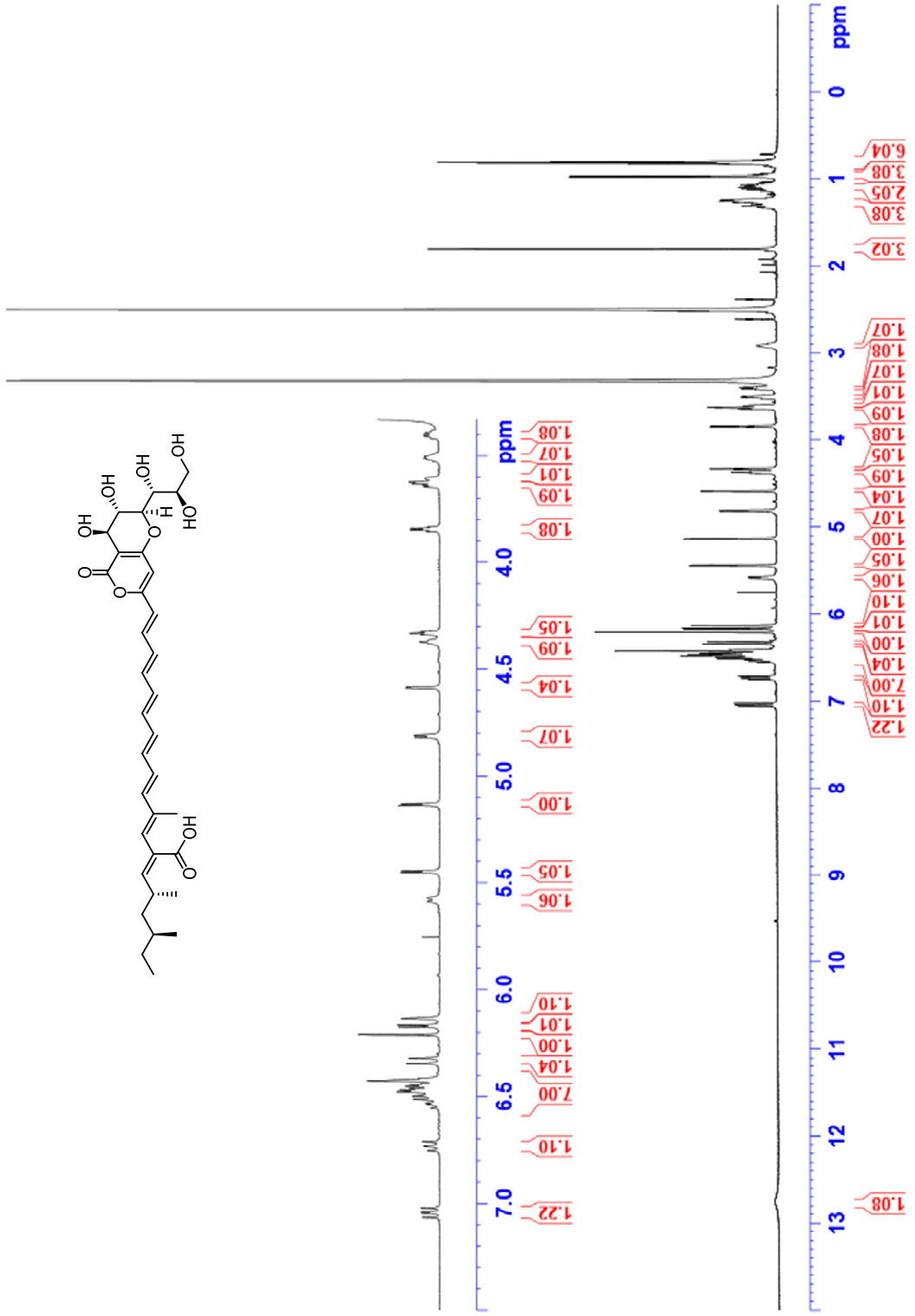


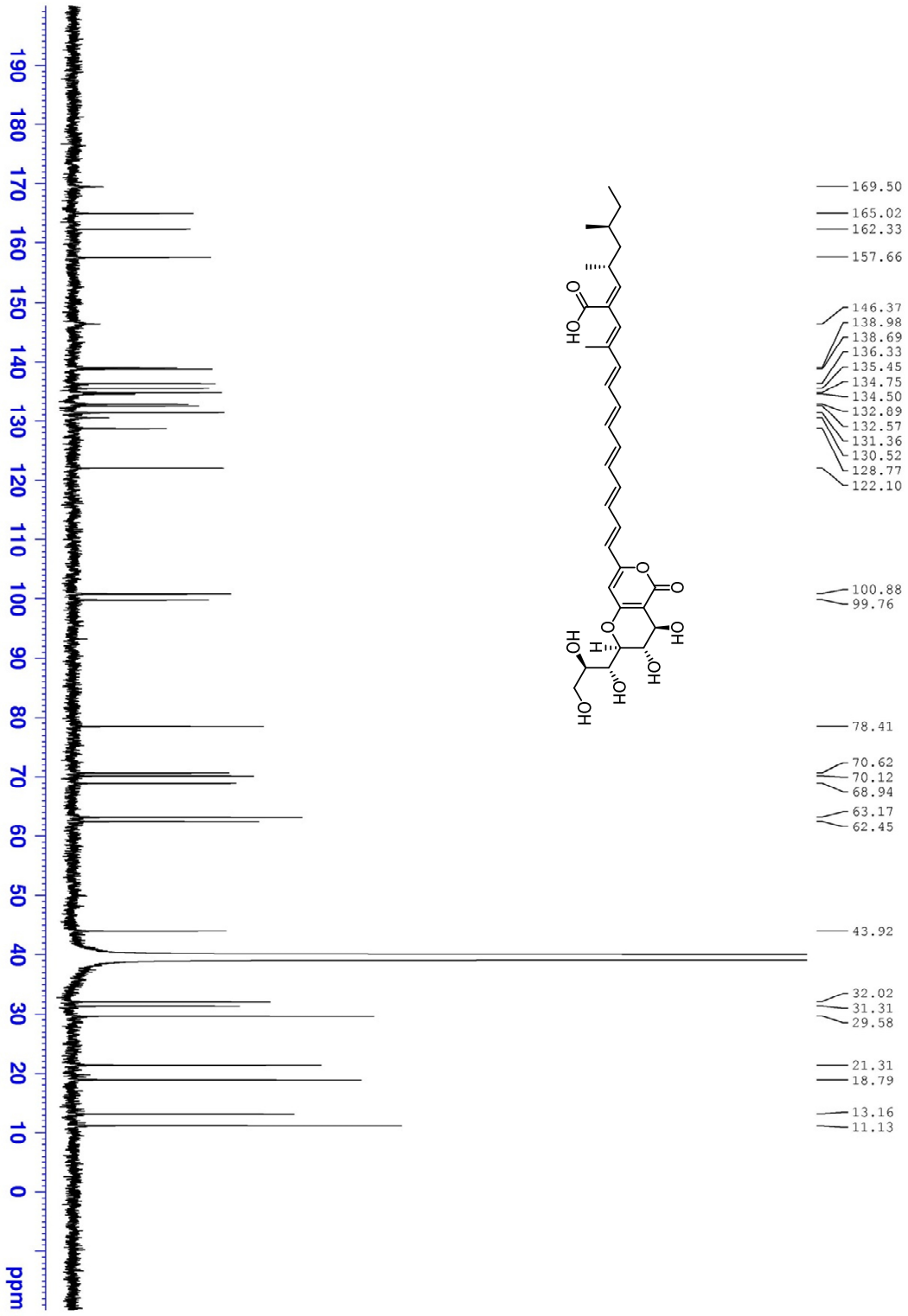


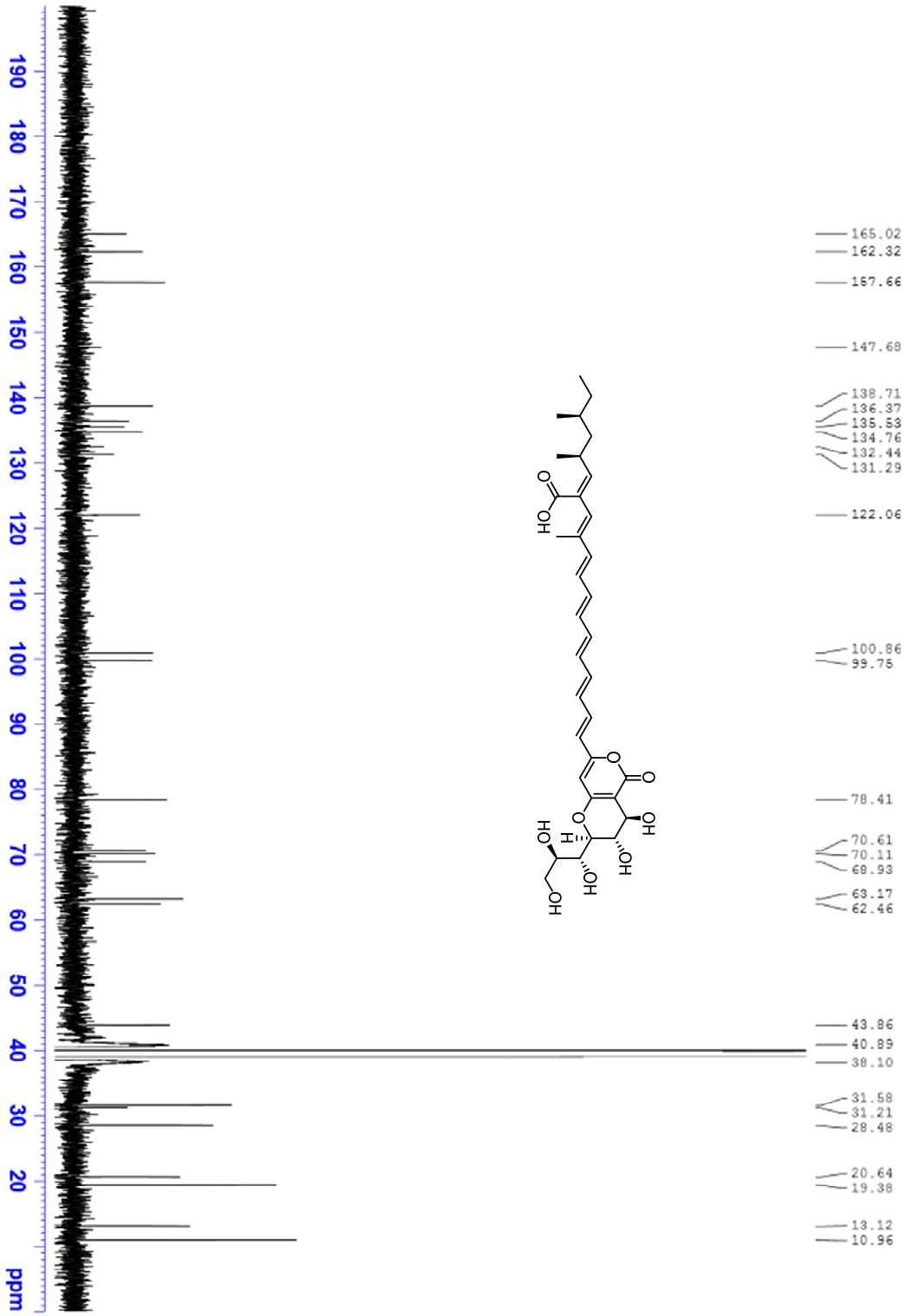


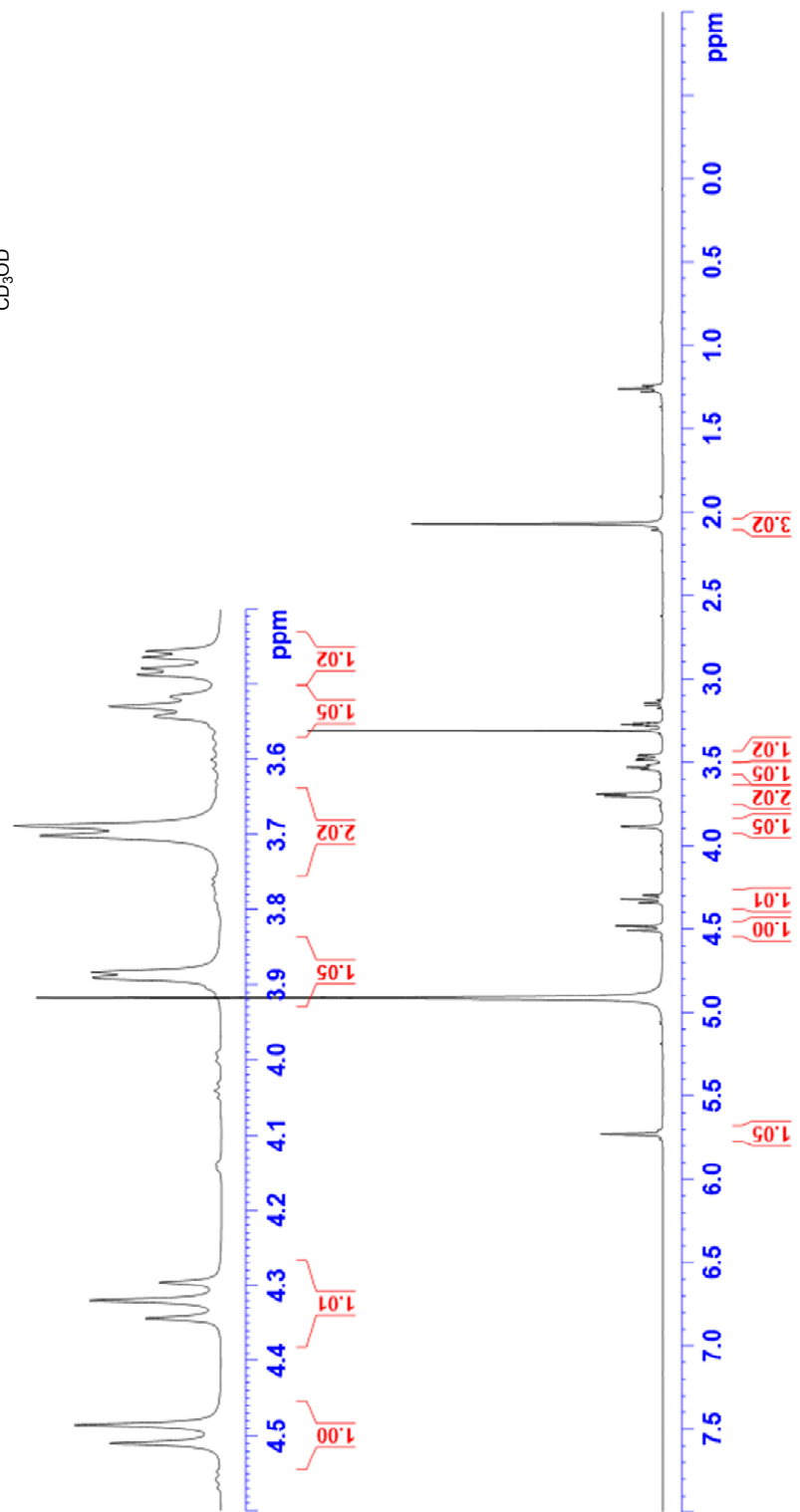
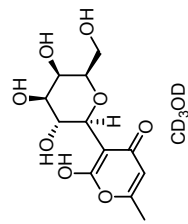


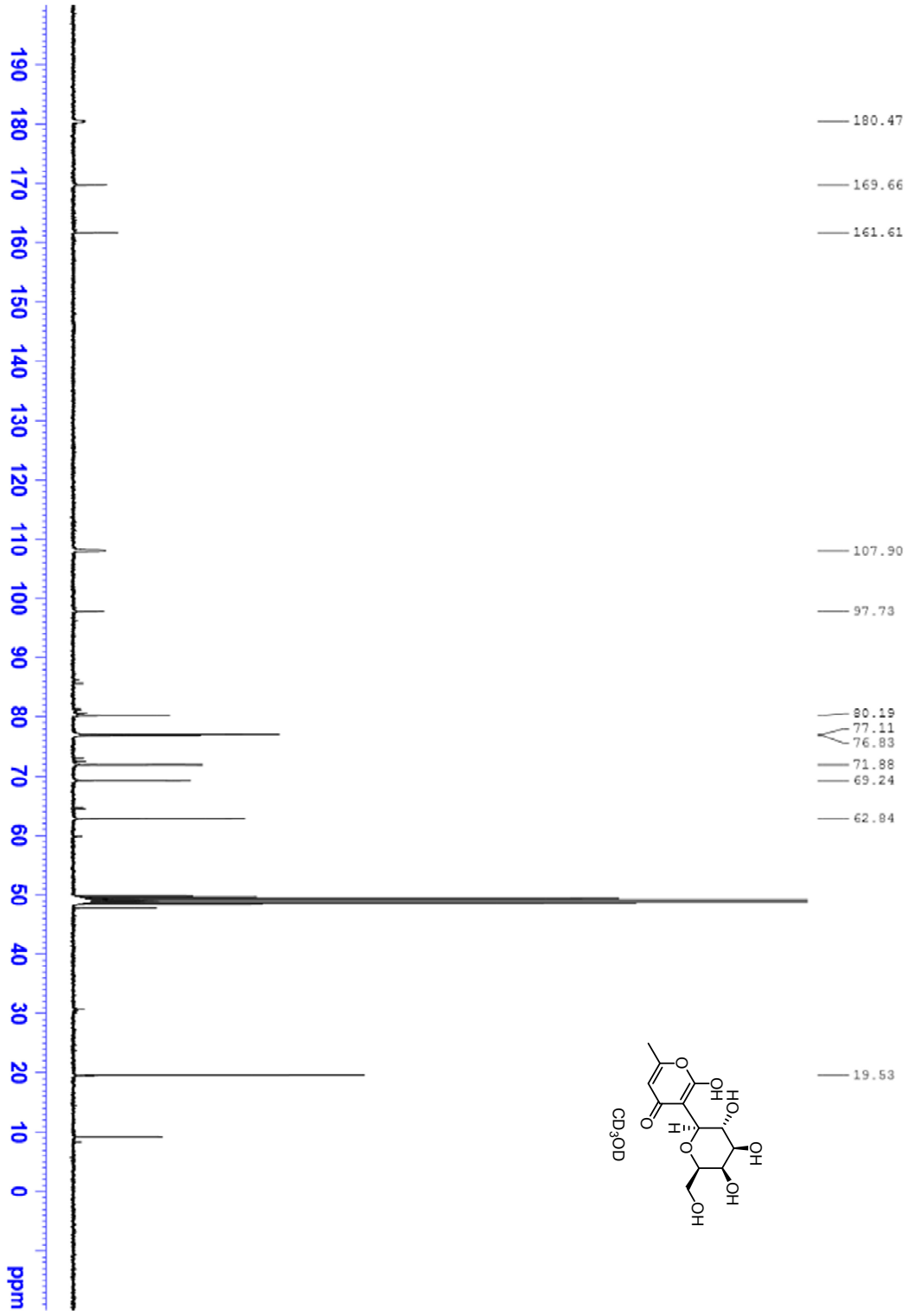


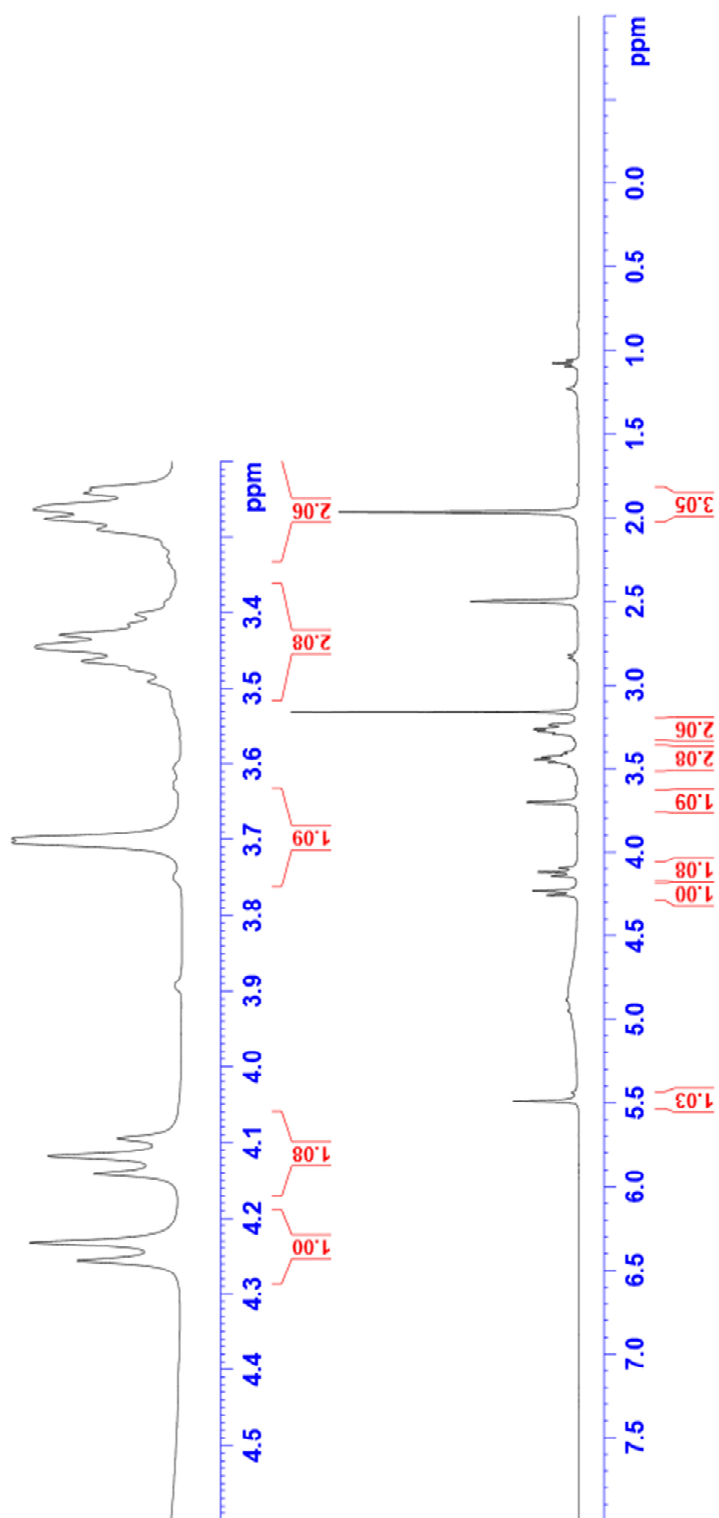
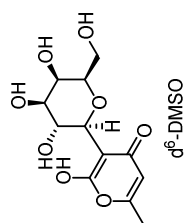


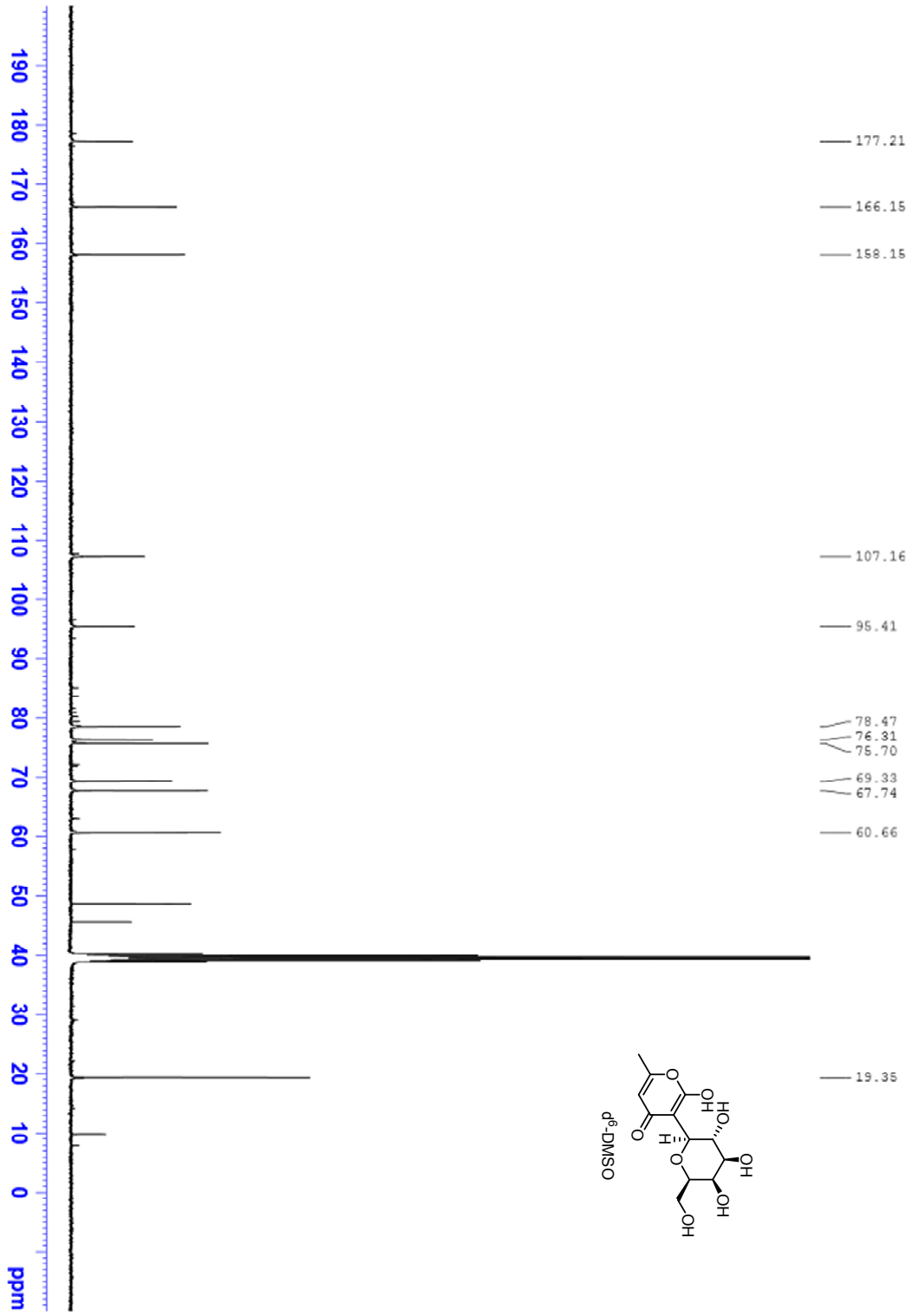












7. Literaturverzeichnis und Kommentare

- [1] a) F. Wöhler, *K. Svensk. Vet. Akad. Handl.* **1824**, 328-333; b) Nachdruck in Deutsch: F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1825**, 3, 177-182.
- [2] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253-256.
- [3] H. M. Leicester, *A Source Book in Chemistry, 1400-1900*, Harvard University Press, **1952**.
- [4] H. Kolbe, *Liebigs Ann. Chem.* **1845**, 54, 145-188.
- [5] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 799-805.
- [6] G. Komppa, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 4332-4335.
- [7] R. Robinson, *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, 111, 762-768.
- [8] H. Fischer, A. Schormüller, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 473, 211-249.
- [9] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849-849.
- [10] a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1012-1044; b) M. E. Maier, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 1105-1124.
- [11] a) G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3012-3043; b) E. K. Schmitt, C. M. Moore, P. Krastel, F. Petersen, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, 15, 497-504; c) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311-335.
- [12] J. Mulzer, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 595-603.
- [13] M. S. Butler, A. A. B. Robertson, M. A. Cooper, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1612-1661.
- [14] a) A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9592-9628; b) R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6032-6056; c) A. Fürstner, *Isr. J. Chem.* **2011**, 51, 329-345; d) J.-Y. Wach, K. Gademann, *Synlett* **2012**, 23, 163-170.
- [15] S. Danishefsky, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1114-1116.
- [16] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442-4489.
- [17] a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490-4527; b) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6086-6101.
- [18] a) M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2073-2077; b) A. Fürstner, *Science* **2013**, 341.
- [19] a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320; b) A. Fürstner, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6505-6511; c) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2794-2819; d) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8587-8598; e) A. Fürstner, in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5*, 2nd ed. (Eds.: G. A. Molander, P. Knochel), Elsevier, Oxford, **2014**, pp. 1357-1399.
- [20] a) J. Heppekausen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11045-11057; b) J. Heppekausen, R. Stade, A. Kondoh, G. Seidel, R. Goddard, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 10281-10299; c) P. Persich, J. Lloveria, R. Lhermet, T. de Haro, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13047-13058; d) S. Schaubach, K. Gebauer, F. Ungeheuer, L. Hoffmeister, M. K. Ilg, C. Wirtz, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8494-8507.
- [21] a) J. Willwacher, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4217-4221; b) J. Willwacher, B. Heggen, C. Wirtz, W. Thiel, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 10416-10430.
- [22] M. Fuchs, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3978-3982.
- [23] a) K. Radkowski, B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 355-360; b) M. Leutzsch, L. M. Wolf, P. Gupta, M. Fuchs, W. Thiel, C. Farès, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12431-12436.
- [24] a) A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, 2182-2183; b) F. Lacombe, K. Radkowski, G. Seidel, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7315-7324; c) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17644-17655; d) für einen Übersichtsartikel lesen Sie: B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis* **2005**, 6, 853-887.
- [25] B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14050-14054.
- [26] a) S. M. Rummelt, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3626-3630; b) S. M. Rummelt, K. Radkowski, D.-A. Roşca, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5506-5519;

- für einen Übersichtsartikel lesen Sie: c) T. G. Frihed, A. Fürstner, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 135-160.
- [27] Zur besseren Darstellung wurden die Wasserstoffatome, abzüglich des Alkohols OH-1 entfernt
- [28] a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449; b) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925-938.
- [29] W. C. Zeise, *Ann. Phys.* **1827**, *85*, 632-632.
- [30] a) G. Valot, C. S. Regens, D. P. O'Malley, E. Godineau, H. Takikawa, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9534-9538; b) G. Valot, D. Mailhol, C. S. Regens, D. P. O'Malley, E. Godineau, H. Takikawa, P. Philipps, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2398-2408.
- [31] A. Ahlers, T. de Haro, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1406-1411.
- [32] S. M. Rummelt, Dissertation, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung/TU Dortmund (wird z.Z. erstellt), **2016**.
- [33] H. Sommer, Dissertation, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung/TU Dortmund (wird z.Z. erstellt), **2016**.
- [34] H.-J. Schiewe, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 635-642.
- [35] a) N. Miyairi, M. Takashima, K. Shimizu, H. Sakai, *J. Antibiot. Ser. A* **1966**, *19*, 56-62; für eine Totalsynthese lesen Sie: b) T. Takahashi, H. Watanabe, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9219-9222.
- [36] a) K. Burkhardt, H.-P. Fiedler, H.-P. Grabley, S. Thiericke, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 432-437; b) A. Schneider, J. Späth, S. Breiding-Mack, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 438-446.
- [37] a) N. Nagahama, M. Suzuki, S. Awataguchi, T. Okuda, *J. Antibiot. Ser. A* **1967**, *20*, 261-266; b) T. Furumai, N. Nagahama, T. Okuda, *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 85-90; c) L. Slechta, J. Cialdella, H. Hoeksema, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 319-323; d) R. C. Thomas, C. G. Chidester, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1658-1664; e) A. Furusaki, T. Matsumoto, K.-I. Harada, M. Suzuki, K. Kinoshita, M. Hayashi, K. Nakatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3042-3046; f) K.-I. Harada, F. Nishida, H. Takagi, M. Suzuki, T. Iwashita, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1187-1197; für eine Totalsynthese lesen Sie: g) D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4395-4406; h) A. Taddei, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 526-528.
- [38] J. Späth, Diplomarbeit, (Universität Göttingen), 1993.
- [39] R. C. Thomas, C. G. Chidester, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1658-1664.
- [40] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380-416.
- [41] F. Reusser, *J. Bacteriol.* **1969**, *100*, 11-13.
- [42] N. Koyama, M. Yotsumoto, H. Onaka, H. Tomoda, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 303-304.
- [43] L. F. Tietze, L. Völkel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 901-902.
- [44] a) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293-294; b) H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923.
- [45] A. M. Docken, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4096-4097.
- [46] a) L. F. Tietze, C. Wegner, C. Wulff, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 1639-1644; b) L. F. Tietze, C. Wegner, C. Wulff, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2885-2889.
- [47] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.
- [48] a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709-6716; b) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717-6725.
- [49] G. Li, X. Yang, H. Zhai, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1356-1359.
- [50] R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925.
- [51] D. F. Taber, J. B. Houze, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4004-4006.
- [52] G. V. Reddy, R. S. C. Kumar, K. S. Babu, J. M. Rao, *Synlett* **2012**, *23*, 2677-2681.
- [53] Y. Hayashi, H. Yamaguchi, M. Toyoshima, K. Okado, T. Toyo, M. Shoji, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1405-1408.
- [54] Die Finale Entschützung wurde zur vollständigen Präsentation der Synthese in die Sequenz mit aufgenommen.
- [55] V. Farina, V. Krishnamurty, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1-652.

- [56] a) B. M. Trost, G. Dong, J. A. Vance, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4540-4541; b) J. Ramírez-Fernández, I. G. Collado, R. Hernández-Galán, *Synlett* **2008**, *3*, 339-342; c) B. M. Trost, G. Dong, J. A. Vance, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6265-6277; d) F. Barile, M. Bassetti, A. D'Annibale, R. Gerometta, M. Palazzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6519-6526.
- [57] D. P. Canterbury, G. C. Micalizio, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2384-2387.
- [58] a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807; b) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373-381; c) D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605-2606.
- [59] J. Wu, J. S. Panek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6165-6168.
- [60] D. J. Schauer, P. Helquist, *Synthesis* **2006**, *21*, 3654-3660.
- [61] a) K. Lehr, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11373-11377; b) K. Lehr, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7695-7700; c) K. Lehr, S. Schulthoff, Y. Ueda, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 219-227.
- [62] A. G. M. Barrett, R. A. E. Carr, S. V. Attwood, G. Richardson, N. D. A. Walshe, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4840-4856.
- [63] E. Dalcanale, F. Montanari, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569.
- [64] P. A. Bartlett, D. P. Richardson, J. Myerson, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2317-2327.
- [65] J. S. Yadav, V. Prahlad, M. C. Chander, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 137-138.
- [66] T. D. Tilley, R. H. Grubbs, J. E. Bercaw, *Organometallics* **1984**, *3*, 274-278.
- [67] T. Hosoya, K. Sumi, H. Doi, M. Wakao, M. Suzuki, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 410-415.
- [68] a) K. Menzel, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3718-3719; b) H. Tang, K. Menzel, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5079-5082; c) D. A. Powell, T. Maki, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 510-511.
- [69] E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4245-4247.
- [70] a) P. Dimopoulos, A. Athlan, S. Manaviazar, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5373-5376; b) Y. Iwasaki, R. Matsui, T. Suzuki, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 522-524; c) N. A. Morra, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 572-575; d) K. J. Hale, M. Grabski, S. Manaviazar, M. Maczka, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1164-1167; e) K. J. Hale, M. Maczka, A. Kaur, S. Manaviazar, M. Ostovar, M. Grabski, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1168-1171.
- [71] a) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5581-5583; b) T. N. Mitchell, W. Reimann, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *281*, 163-171; c) M. Bénéchie, T. Skrydstrup, F. Khuong-Huu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7535-7538; d) E. Piers, J. S. M. Wai, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 146-157.
- [72] A. Fürstner, J.-A. Funel, M. Tremblay, L. C. Bouchez, C. Nevado, M. Waser, J. Ackerstaff, C. C. Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873-2875.
- [73] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748-2749.
- [74] J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376-12377.
- [75] A. C. Regan, *Comprehensive Functional Group Transformations, Vol. 1*, Elsevier Science, Oxford, **1995**.
- [76] a) T. Takeda, F. Kanamori, H. Matsusita, T. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6563-6566; b) D. Madec, J.-P. Férézou, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 92-104.
- [77] H. Sommer, A. Fürstner, *Org. Lett.* [Online early access]. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01431. Online publiziert: 9. Juni 2016. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.6b01431>.
- [78] M. Kanematsu, M. Yoshida, K. Shishido, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2618-2620.
- [79] Die Wasserstoffatome wurden zur besseren Darstellung der Molkülstruktur entfernt.
- [80] Die Biologischen Daten wurden von den folgenden Personen ausgearbeitet: J. Herrmann, R. Müller, Helmholtz Institute for Pharmaceutical Research, Saarland, Saarbrücken.
- [81] Alle Spektren wurden in deuteriertem Chloroform aufgenommen.
- [82] a) P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 2nd ed., John Wiley & Sons Ltd.: New York, **2001**; b) D. Xie, Z. Shao, J. Achkar, W. Zha, J. W. Frost, H. Zhao, *Biotechnol. Bioeng.* **2006**, *93*, 727-736.
- [83] A. Goel, V. J. Ram, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7865-7913.

- [84] a) E. Wedekind, J. Haeussermann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 2297-2302; b) H. Staudinger, H. Becker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, *50*, 1016-1024; c) F. Arndt, B. Eistert, H. Scholz, E. Aron, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 2373-2380; d) K.-H. Boltze, K. Heidenbluth, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2849-2853.
- [85] W. Oppolzer, R. Moretti, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4713-4716.
- [86] N. S. Narasimhan, R. Ammanamanchi, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3945-3947.
- [87] a) T. Luo, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8250-8253; b) T. Luo, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5667-5674.
- [88] T. Luo, M. Dai, S.-L. Zheng, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2834-2836.
- [89] T. Dombray, A. Blanc, J.-M. Weibel, P. Pale, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5362-5365.
- [90] C. Praveen, A. Ayyanar, P. T. Perumal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4170-4173.
- [91] R. C. Larock, X. Han, M. J. Doty, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5713-5716.
- [92] L. Anastasia, C. Xu, E.-i. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5673-5676.
- [93] D. Song, G. Blond, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6899-6904.
- [94] D. Song, Dissertation, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung/TU Dortmund **2003**.
- [95] W. Chaładaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929-6933.
- [96] Zur besseren Darstellbarkeit wurden die Wasserstoffatome entfernt
- [97] J. Preindl, K. Jouvin, D. Laurich, G. Seidel, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 237-247.
- [98] Y. Tang, J. Li, Y. Zhu, Y. Li, B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18396-18405.
- [99] a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897-5898; b) R. E. Ireland, P. Wipf, J. N. Xiang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572-3582.
- [100] L. Hoffmeister, T. Fukuda, G. Pototschnig, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4529-4533.
- [101] a) D. B. Smith, W. Zhaoyin, S. L. Schreiber, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4793-4808; b) A. Fürstner, O. R. Thiel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1738-1742.
- [102] J. S. Lee, J. Shin, H. J. Shin, H.-S. Lee, Y.-J. Lee, H.-S. Lee, H. Won, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4472-4476.
- [103] Y. Chen, L. Wang, N. Sun, X. Xie, X. Zhou, H. Chen, Y. Li, Y. Liu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12015-12019.
- [104] a) S. G. Wierschke, J. Chandrasekhar, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1496-1500; b) M. A. Brook, *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, Wiley, New York, **2000**.
- [105] M. Nukina, S. Marumo, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3271-3272.
- [106] H. Sheridan, A.-M. Canning, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1568-1569.
- [107] H. Nakajima, T. Ishida, Y. Otsuka, T. Hamasaki, M. Ichinoe, *Phytochem.* **1997**, *45*, 41-45.
- [108] T. Hosoe, J. B. Gloer, H. Raja, C. A. Shearer, *Mycotoxins* **2010**, *60*, 1-6.
- [109] D. J. Robeson, G. A. Strobel, *Phytochem.* **1982**, *21*, 1821-1823.
- [110] D. D. Clarke, F. F. Nord, *Arch. Biochem. Biophys.* **1953**, *45*, 469-470.
- [111] D. J. Robeson, G. A. Strobel, *Phytochem.* **1984**, *23*, 767-768.
- [112] B. Tal, D. J. Robeson, B. A. Burke, A. J. Aasen, *Phytochem.* **1985**, *24*, 729-731.
- [113] A.-M. Canning, I. Hook, H. Sheridan, J. P. James, D. R. Kelly, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 487-490.
- [114] D. D. Clarke, F. F. Nord, *Arch. Biochem. Biophys.* **1955**, *59*, 269-284.
- [115] O. R. Hansen, *Acta Chim. Scand.* **1954**, *8*, 1332-1334.
- [116] D. D. Clarke, F. F. Nord, N. S. Bhacca, *Arch. Biochem. Biophys.* **1963**, *102*, 473-474.
- [117] A. W. Murray, *Chem. and Ind.* **1963**, 1347.
- [118] J. F. Grove, *J. Chem. Soc.* **1964**, 3234-3239.
- [119] a) D. D. Clarke, F. F. Nord, *Arch. Biochem. Biophys.* **1955**, *59*, 285-293; b) J. F. Grove, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1860-1865; c) M. Tanabe, H. Seto, L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2157-2158; d) H. Seto, S. Urano, *Agr. Biol. Chem.* **1975**, *39*, 915-916; e) B. Tal, G. Goldsby, B. A. Burke, A. J. Aasen, D. J. Robeson, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I* **1988**, 1283-1287.
- [120] a) K. Kato, Y. Hirata, S. Yamamura, *Chem. Commun.* **1968**, 319a-319a; b) K. Kato, Y. Hirata, S. Yamamura, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1997-2002.
- [121] E. Donath, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 3600-3602.
- [122] K. Kato, Y. Hirata, S. Yamamura, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 95.

- [123] S. Yamamura, K. Kato, Y. Hirata, *Chem. Commun.* **1968**, 1580-1580.
- [124] G. K. Rawal, S. Rani, N. Kumari, Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5349-5355.
- [125] C. Airoidi, A. Palmioli, A. D'Urzo, S. Colombo, M. Vanoni, E. Martegani, F. Peri, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1376-1379.
- [126] S. Koto, N. Morishima, Y. Mori, H. Tanaka, S. Hayashi, Y. Iwai, S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2301-2303.
- [127] a) R. R. Schmidt, J. Kast, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4007-4010; b) J. Kast, M. Hoch, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *1991*, 481-485.
- [128] C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 173-176.
- [129] L. Bialy, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2759-2780.
- [130] Die DFT-Rechnungen wurden von Herrn Dr. Jürgen Breidung durchgeführt.
- [131] Die angegebenen Energien beziehen sich auf (2*S*,3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-methoxy-2-methyl-7-((*E*)-prop-1-en-1-yl)-3,4-dihydro-2*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-5-on.
- [132] G. Schmeda-Hirschmann, L. Astudillo, J. A. Palenzuela, *World. J. Microb. Biot.* **2004**, *20*, 93-97.
- [133] M. Solfrizzo, C. Vitti, A. De Girolamo, A. Visconti, A. Logrieco, F. P. Fanizzi, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 3655-3660.
- [134] Orevactaene wurde ursprünglich als BMS-213438 benannt.
- [135] Y.-Z. Shu, Q. Ye, H. Li, K. F. Kadow, R. A. Hussain, S. Huang, D. R. Gustavson, S. E. Lowe, L.-P. Chang, D. M. Pirnik, K. Kodukula, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2295-2298.
- [136] J. Kimura, M. Furui, M. Kanda, M. Sugiyama, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2002**, *8*.
- [137] J. Peng, J. Jiao, J. Li, W. Wang, Q. Gu, T. Zhu, D. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3188-3190.
- [138] a) C. Calder, S. Ford, A. I. Selwood, R. v. Ginkel, A. L. Wilkins, WO 2012/023865 A1; b) R. v. Ginkel, A. I. Selwood, A. L. Wilkins, S. Ford, C. Calder, US 2012/0108526 A1; c) R. v. Ginkel, A. I. Selwood, A. L. Wilkins, S. Ford, C. Calder, NZ 2013/587490 A ; d) R. v. Ginkel, A. I. Selwood, A. L. Wilkins, S. Ford, US 2014/0357580 A1
- [139] S. G. Villas-Boas, WO 2011/071396 A1.
- [140] K. Nagai, K. Kamigiri, H. Matsumoto, Y. Kawano, M. Yamaoka, H. Shimoi, M. Watanabe, K. Suzuki, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 1036-1041.
- [141] a) J. Breinholt, C. N. Rosendahl, H. Demuth, WO 1993/932244 (A1); b) A. Evidente, L. Conti, C. Altomare, A. Bottalico, G. Sindona, A. L. Segre, A. Logrieco, *Nat. Tox.* **1994**, *2*, 4-13.
- [142] F. Hiramatsu, T. Miyajima, T. Murayama, K. Takahashi, T. Koseki, Y. Shiono, *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 704-709.
- [143] Y. Hirata, *J. Chem. Soc. Jpn.* **1947**, *68*, 63, 74 und 104.
- [144] G. J. Kruger, P. S. Steyn, R. Vlegaar, C. J. Rabie, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 441-442.
- [145] C. Brassy, B. Bachet, C. Guidi-Morosini, S. Rebuffat, D. Molho, *Acta Cryst. B* **1982**, *38*, 1624-1626.
- [146] a) K. Kasahara, I. Fujii, H. Oikawa, Y. Ebizuka, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 920-924; b) N. Khan, B. Rawlings, P. Caffrey, *Biotechnol. Lett.* **2011**, *33*, 1121-1126.
- [147] a) M. L. Zapp, S. Stern, M. R. Green, *Cell* **1993**, *74*, 969-978; b) G. Werstuck, M. L. Zapp, M. R. Green, *Chem. Bio.* **1996**, *3*, 129-137.
- [148] J. Sodroski, W. C. Goh, C. Rosen, A. Dayton, E. Terwilliger, W. Haseltine, *Nature* **1986**, *321*, 412-417.
- [149] M. R. Green, *AIDS Res. Rev.* **1993**, *3*, 41-55.
- [150] D. A. Scudiero, R. H. Shoemaker, K. D. Paull, A. Monks, S. Tierney, T. H. Nofziger, M. J. Currens, D. Seniff, M. R. Boyd, *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4827-4833.
- [151] a) M. G. Organ, S. Bratovanov, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6945-6949; b) M. G. Organ, Y. V. Bilokin, S. Bratovanov, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5176-5183.
- [152] A. J. Clark, J. M. Ellard, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6033-6036.
- [153] D. R. Williams, R. A. Turske, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3217-3220.
- [154] M. Stahl, U. Schopfer, G. Frenking, R. W. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8083-8088.
- [155] Alle Spektren wurden in [D₆]-DMSO aufgenommen.

- [156] a) A. Kanai, T. Kamino, K. Kuramochi, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2837-2839; b) A. Kanai, Y. Takeda, K. Kuramochi, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 495-499.
- [157] a) O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4551-4554; b) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576-1624.
- [158] a) J. Becher, *Org. Synth.* **1979**, *59*, 79; b) I. Paterson, G. J. Florence, A. C. Heimann, A. C. Mackay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1130-1133.
- [159] Q. Dang, M. Erion, R. M. Reddy, E. D. Robinson, S. R. Kasibhatla, K. R. Reddy, WO 1998/39344.
- [160] a) M. G. Organ, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7847-7851; b) M. G. Organ, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5568-5574.
- [161] R. S. Coleman, M. C. Walczak, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9841-9844.
- [162] für ausgewählte Totalsynthesen mit *bis*-funktionalisierten Olefinbausteinen lesen Sie: a) R. S. Coleman, M. C. Walczak, E. L. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16038-16039; b) R. S. Coleman, X. Lu, I. Modolo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3826-3827; c) Z. Fang, P.-C. Liao, Y.-L. Yang, F.-L. Yang, Y.-L. Chen, Y. Lam, K.-F. Hua, S.-H. Wu, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7967-7978; d) M. Altendorfer, H. Irschik, D. Menche, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5731-5734; e) M. Altendorfer, D. Menche, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8267-8269; f) M. Altendorfer, A. Raja, F. Sasse, H. Irschik, D. Menche, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2116-2139.
- [163] J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255.
- [164] M. Jørgensen, E. H. Iversen, R. Madsen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4625-4629.
- [165] S. A. Burova, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2495-2500.
- [166] A. V. R. Rao, E. R. Reddy, G. V. M. Sharma, P. Yadagiri, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 465-468.
- [167] N. G. Ramesh, K. K. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3875-3878.
- [168] C. J. Raiton, D. L. J. Clive, *Carbohydr. Res.* **1996**, *281*, 69-77.
- [169] a) E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151-152; b) E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I* **1977**, 869-874; c) K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, *2*, 107-108.
- [170] G. Köbrich, G. Reitz, U. Schumacher, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1674-1682.
- [171] a) B. M. Trost, M. T. Rudd, M. G. Costa, P. I. Lee, A. E. Pomerantz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4235-4238; b) A. Varela-Fernández, C. González-Rodríguez, J. A. Varela, L. Castedo, C. Saá, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5350-5353; c) P. N. Liu, F. H. Su, T. B. Wen, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, G. Jia, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7889-7897; d) M. J. Zacuto, D. Tomita, Z. Pirzada, F. Xu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 684-687.
- [172] a) B. M. Trost, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2528-2533; b) W. J. Morris, M. D. Shair, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4310-4312.
- [173] a) F. E. McDonald, K. S. Reddy, Y. Díaz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304-4309; b) F. E. McDonald, K. S. Reddy, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 444-452; c) P. Wipf, T. H. Graham, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8798-8807; d) E. Alcázar, J. M. Pletcher, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3877-3880; e) B. Koo, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3621-3624.
- [174] L. Su, C.-Y. Lei, W.-Y. Fan, L.-X. Liu, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1200-1207.
- [175] a) D. S. Matteson, R. J. Moody, P. K. Jesthi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5608-5609; b) D. S. Matteson, R. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3196-3197; c) D. S. Matteson, R. J. Moody, *Organometallics* **1982**, *1*, 20-28; d) A. Pelter, D. Buss, E. Colclough, B. Singaram, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7077-7103.
- [176] J. R. Coombs, L. Zhang, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1708-1711.
- [177] K. Takai, N. Shinomiya, H. Kaihara, N. Yoshida, T. Moriwake, K. Utimoto, *Synlett* **1995**, *9*, 963-964.
- [178] G.-q. Shi, W.-l. Cai, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6289-6295.
- [179] D. E. Cane, F. Kudo, K. Kinoshita, C. Khosla, *Chem. Bio.* **2002**, *9*, 131-142.
- [180] A. G. Myers, B. H. Yang, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 22-28.
- [181] J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410-6424.

- [182] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, 5. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1995**.
- [183] M. Sekine, M. Tobe, T. Nagayama, T. Wada, *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 179-182.
- [184] N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.
- [185] I. Fleming, F. Roessler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 276-277.
- [186] G. Zweifel, G. M. Clark, N. L. Polston, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3395-3399.
- [187] L. Brandsma, J. W. Zwikker, *Science of Synthesis* **2006**, *8a*, 285-303.
- [188] D. E. Cane, F. Kudo, K. Kinoshita, C. Khosla, *Chem. Bio.*, *9*, 131-142.
- [189] M. Zürcher, F. Hof, L. Barandun, A. Schütz, W. B. Schweizer, S. Meyer, D. Bur, F. Diederich, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1707-1719.
- [190] A. W. Gibson, G. R. Humphrey, D. J. Kennedy, S. H. B. Wright, *Synthesis* **1991**, *5*, 414-416.
- [191] E. Knobloch, R. Brückner, *Synthesis* **2008**, *14*, 2229-2246.
- [192] G. B. Varma, M. O. Fatope, R. G. Marwah, M. E. Deadman, F. K. Al-Rawahi, *Phytochem.* **2006**, *67*, 1925-1930.
- [193] M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3428-3431.
- [194] I. Rudloff, K. Peseke, H. Reinke, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 334-340.
- [195] J. M. Oliveira, G. Zeni, I. Malvestiti, P. H. Menezes, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8183-8185.