

**Studien zur Synthese von
(11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)–, (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)–
und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)–Lytophilippin A**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

Technische Universität Dortmund
Fakultät Chemie und Chemische Biologie

vorgelegt von
M. Sc. Ceren Ester Karayel
geboren am 05.03.1988 in Köln

2017

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Martin Hiersemann in der Zeit von Oktober 2013 bis Mai 2017 im Lehrbereich Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund erstellt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Martin Hiersemann

2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Eingereicht am:

Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Karayel, Ceren Ester
Name, Vorname (Surname, first name)

128254
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 obenstehende 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.

Dortmund,
Ort, Datum (Place, date)

Unterschrift (Signature)

Titel der Dissertation (Title of the thesis):

Studien zur Synthese von (11R, 13S, 14R, 15S)-, (11R, 13S, 14R, 15R)- und (11R, 13S, 14S, 15S)-Lytophilippin A

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.

Dortmund,
Ort, Datum (Place, date)

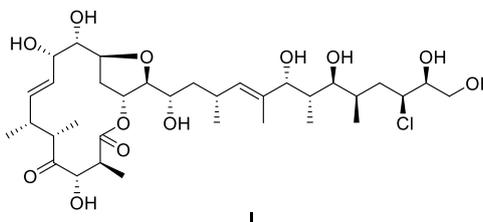
Unterschrift (Signature)

Übersicht

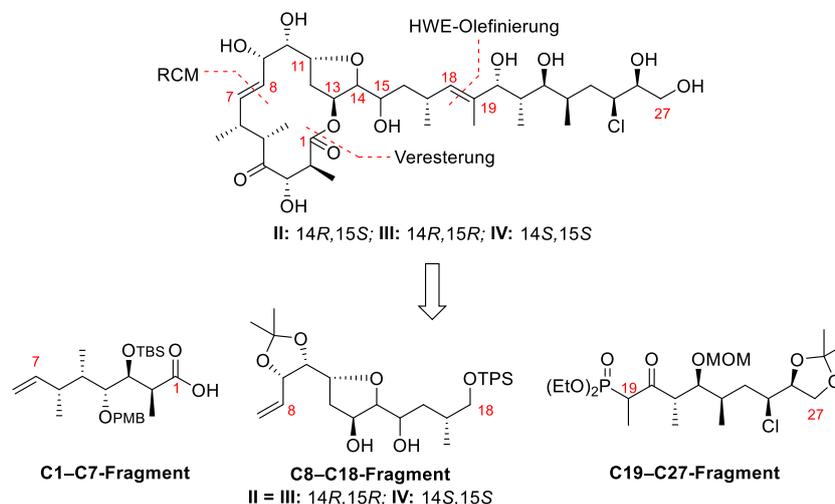
Karayel, Ceren Ester – Studien zur Synthese von (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-, (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-Lytophilippin A

Schlagwörter: Naturstoffsynthese, Polyketide, Lytophilippin A, Strukturaufklärung

2004 stellten Řezanka, Hanuš und Dembitsky die eindrucksvolle Struktur einer Verbindung mit dem Namen Lytophilippin A (**I**) vor, das aus dem stehenden Nesselfarn *Macrorhynchia philippina* isoliert worden war.



Während der Studien unseres Arbeitskreises zur Totalsynthese des Lytophilippin A (**I**) veröffentlichten Lee und Mitarbeiter bereits im Jahr 2011 die erste Totalsynthese. Im Zuge dieser stellten sie fest, dass Řezankas postulierte Struktur fehlerhaft sein muss. Sorgfältiges Studieren von Řezankas Strukturaufklärung ergab zahlreiche Widersprüche, die die Charakterisierung massiv in Frage stellten. Ein Hinweis von Hodgson sowie eigene Interpretationen der Daten von Řezanka führten zu der Vermutung, dass das (11*R*, 13*S*, 14*R*)-Diastereomer von Lytophilippin A (**II**) die korrekte absolute Konfiguration besitzen könnte. Um diese Vermutung zu bestätigen, wurde die Synthese dieser Verbindung angestrebt. (11*R*, 13*S*, 14*R*)-Lytophilippin A (**II**) sollte durch eine Veresterung, eine Ringschlussmetathese (RCM) und eine Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung aus dem C1–C7-Fragment, dem C8–C18-Fragment und dem C19–C27-Fragment erhalten werden. Die entwickelte Retrosynthese ermöglicht auch den Zugang zu den (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-Diastereomeren von Lytophilippin A (**III** and **IV**).



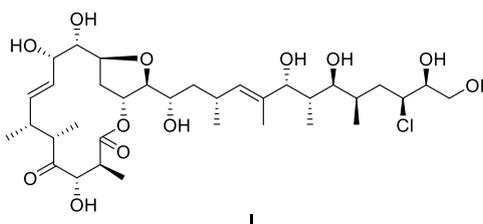
Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit dem Versuch, eine Synthese für das (14*R*, 15*R*)- und (14*S*, 15*S*)-C8–C18-Fragment zu etablieren. Dabei wurden zwei Wege mit unterschiedlichen Schlüsselschritten untersucht: einmal über eine HWE-Olefinierung und einmal über eine Kreuzmetathese, gefolgt von einer diastereoselektiven Aldoladdition. Kommerziell erhältliche *D*-(-)-Ribose diente in beiden Wegen als ein Ausgangsmaterial. Nach der erfolgreichen Fragmentsynthese wurde die Fertigstellung der drei Lytophilippin A-Diastereomere angestrebt.

Abstract

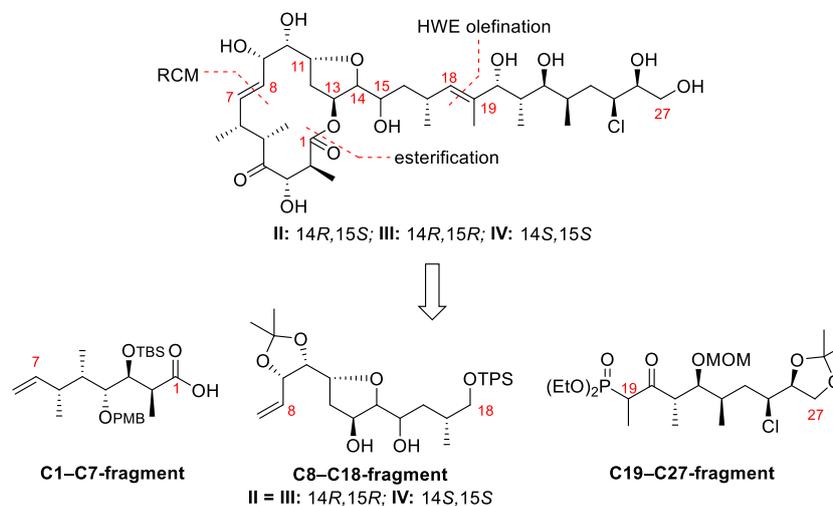
Karayel, Ceren Ester – Studies towards the synthesis of (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-, (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- and (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-Lytophilippine A

Key words: natural product synthesis, polyketide, lytophilippine a, structure determination

In 2004 Řezanka, Hanuš and Dembitsky presented the impressive structure of a compound called Lytophilippine A (**I**) isolated from the stinging hydroid *Macrorhynchia philippina*.



During the studies towards a total synthesis of Lytophilippine A (**I**) by our research group, Lee and co-workers published the first total synthesis in 2011 and pointed out that there has to be errors in Řezanka's postulated structure. A closely look to Řezanka's publication revealed a lot of contradictions compromising his characterization. Following a lead by Hodgson and after studying the publication carefully on our own, the (11*R*, 13*S*, 14*R*)-diastereomer of Lytophilippine A (**II**) was assumed to have the correct absolute configuration. To validate our assumption, the synthesis of (11*R*, 13*S*, 14*R*)-Lytophilippine A (**II**) has been pursued. The compound should be obtained through an esterification, a ring-closing metathesis (RCM) and a Horner–Wadsworth–Emmons olefination from the C1–C7-fragment, the C8–C18-fragment and the C19–C27-fragment. Our developed retrosynthesis gains also access to the (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- and (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-diastereomers of Lytophilippine A (**III** and **IV**).



The presented dissertation focuses on an approach to establish the synthesis towards (14*R*, 15*R*)- and (14*S*, 15*S*)-C8–C18-fragment due to two pathways with different key steps, a HWE-olefination and a cross metathesis followed by a diastereoselective aldol addition. Commercially available *D*-(-)-Ribose has been used as starting material in both pathways. After the successful fragment synthesis, the completion of the three Lytophilippine A-diastereomes has been pursued.

Danksagungen

Ich möchte mich bei Prof. Dr. Martin Hiersemann für das Überlassen dieses spannenden Themas, die engagierte Betreuung und die vielen hilfreichen Ratschläge bedanken.

Auch gilt mein Dank Prof. Dr. Norbert Krause für die Übernahme des Koreferats.

Ganz herzlich bedanke ich mich auch bei den Mitgliedern des Arbeitskreises: Philipp Baumann, Ulf Bednarzick, Dina Dragon, Claudia God, Valeska von Kiedrowski, Andre Klüppel, Andreas Schäfer, Ann-Christin Schmidt und David Tymann. In den vergangenen vier Jahren haben wir beinahe täglich zusammengearbeitet und haben uns nicht nur bei syntheseswissenschaftlichen Herausforderungen unterstützt. Ich danke euch außerordentlich, für dieses angenehme Arbeitsklima!

Den Mitgliedern des Arbeitskreises Krause möchte ich ebenfalls meinen Dank aussprechen, nicht nur für das Helfen bei Problemen, sondern auch für die netten kleinen Gespräche. Besonderer Dank gilt Justin Schieven für die zahlreichen GC-Messungen und Anja Wiegand für die Messungen an der analytischen HPLC. Auch anderen Mitgliedern des OC-Lehrstuhls, insbesondere Silvia Lessing und Ljuba Iovkova-Berends, danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung!

Für ihre tatkräftige Unterstützung und das unermüdliche Kochen der ersten Stufen danke ich meinen Auszubildenden, Alina Lüttringhaus, Tristan Möller, Pascal Ferkinghoff und Patrick Eisenberg, von Herzen. In diesem Zusammenhang danke ich auch den Praktikanten, die mich ebenfalls mit den Vorstufen für die Synthese versorgt haben. Ich hoffe, ich bekomme euch noch alle zusammen und vergesse niemanden: Emine Bagci, Mustafa Bagci, Marcel Egert, Klara Hammarstrand, Tobias Heitkemper, Eleni Kaminioti, Arzu Kayan, Victoria Leier, Lyudmyla Sychova, Esra Türkmen und Nauar Yunis. Danke euch!

Ebenfalls bedanke ich mich bei den Mitgliedern der analytischen Abteilung für die zuverlässige Messung der Proben: Andreas Brockmeyer, Christiane Heitbrink, Markus Hüffner, Benjamin Kissel, Sylvia Marzian, Malte Metz, Jan Schonert.

Dafür, dass sie sich die Zeit genommen und die Mühe gemacht haben, diese Dissertation zu lesen und zu korrigieren, danke ich herzlichst Anja Wiegand, David Tymann, Ann-Christin Schmidt und Lina Scheler. Lina Scheler gilt auch besonderer Dank für die Beratungen zum Druck der Dissertation.

Zu guter Letzt gilt mein Dank einigen wichtigen Menschen in meinem Leben. Meinen lieben Freundinnen Valeska, Anja, Ann-Christin und Lina danke ich dafür, dass sie jederzeit für mich da waren, sich bei Erfolgen ehrlich mit mir gefreut und mich in harten Zeiten aufgebaut haben. Danke, dass ich immer auf euch zählen konnte!

Meinen Eltern, Gabi und Muharrem, danke ich für so Vieles, das sie mir im Leben durch ihr gutes Vorbild beigebracht haben und dass sie mir immer und besonders in schwierigen Zeiten den Rücken gestärkt haben. Meinem Bruder Ruben danke ich dafür, dass ich mich immer auf ihn verlassen kann.

Wenn irgendetwas schief geht im Leben, dann wird es eine Zeit lang meistens schlimmer und schlimmer.

Aber wenn die Dinge erst einmal anfangen, gut zu laufen, dann werden sie oft immer besser und besser.

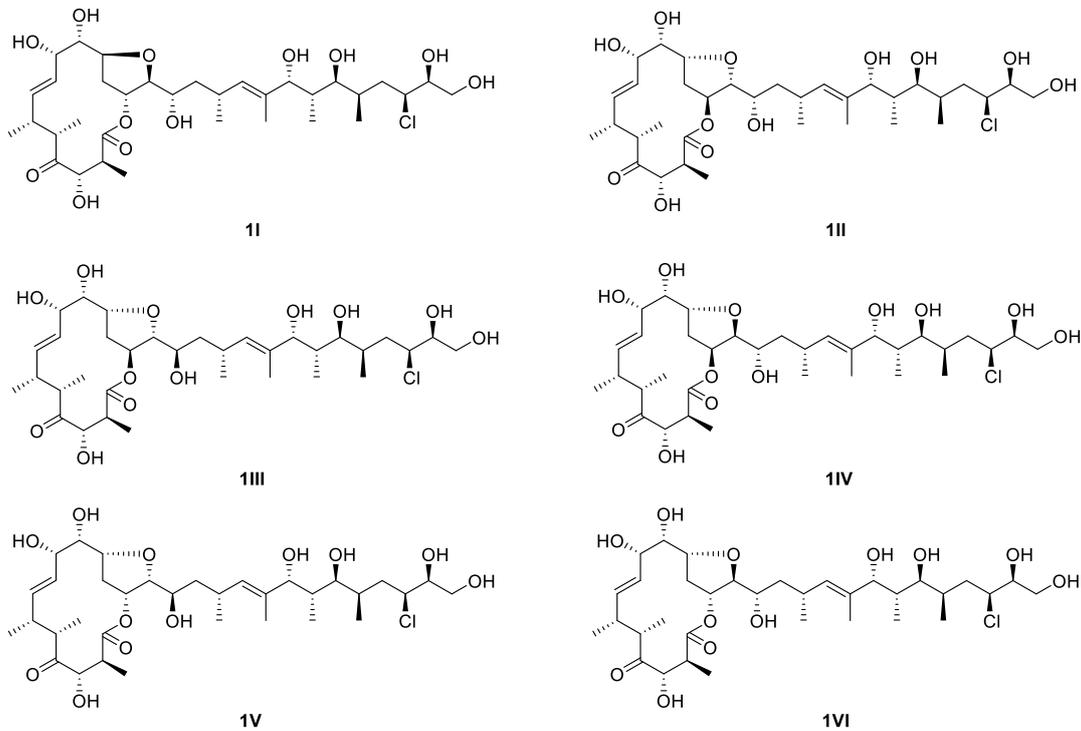
C. S. Lewis, Das Wunder von Narnia.

Für Gabi, Muharrem

und Ruben.

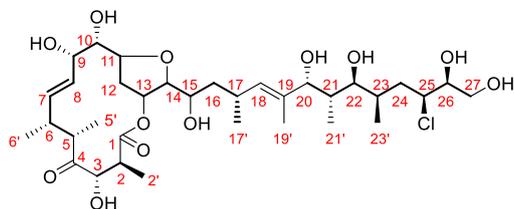
Erläuterungen

Chemischen Verbindungen wird eine **fett gedruckte Ziffer** zugeordnet. Den verschiedenen im Text erwähnten Lytophilippin A-Diastereomeren wird neben der Verbindungsnummer **1** auch eine **römische Ziffer** zugeordnet. Fehlt die römische Ziffer, also wird von Lytophilippin A ((-)-**1**) gesprochen, ist damit das von Řezanka isolierte Lytophilippin A mit unbekannter absoluter Konfiguration gemeint. Eine Übersicht der verschiedenen im Text erwähnten Lytophilippin A-Diastereomere und ihrer Bezeichnungen ist im Folgenden abgebildet:



Bei Diastereomeren von chemischen Verbindungen werden diese zusätzlich zur Verbindungsnummer mit der römischen Ziffer des Lytophilippin A-Diastereomers gekennzeichnet, für das sie synthetisiert werden. Dabei steht **I** für das (11*S*, 13*R*, 14*S*, 15*S*) bzw. das (11*S*, 13*R*)-Diastereomer, **II** für (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-Diastereomer, **III** für das (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*) bzw. das (11*R*, 13*S*)-Diastereomer, **IV** für das (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-Diastereomer, **V** für das (11*R*, 13*R*, 14*R*, 15*R*)- bzw. das (11*R*, 13*R*)-Diastereomer und **VI** für das (11*R*, 13*R*, 14*S*, 15*S*)-Diastereomer.

Die Bezifferung von Positionen innerhalb von chemischen Verbindungen richtet sich nach der entsprechenden Position in den Lytophilippin A-Diastereomeren:



Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius	HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
%	Prozent	HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
1D	Eindimensional	HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
2D	Zweidimensional		
A	Ampere	HR	Hochauflösende
Å	Ångström	HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
Ac	Acetyl	HWE	Horner–Wadsworth–Emmons(-Reaktion)
Anm.	Anmerkung	Hz	Hertz
AVE	Allylvinylether	<i>i</i>	<i>Iso</i>
B3LYP	Becke3 Lee Young Parr	IBX	Iodbenzoesäure
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol	IR	Infrarot
Bn	Benzyl	Kat.	Katalysator
Bpy	2,2'-Bipyridin	kat.	Katalytisch
Bu	Butyl	kcal	Kilokalorie
bzw.	beziehungsweise	L	Ligand
CAGC	katalytisch asymmetrische Gosteli–Claisen(-Umlagerung)	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
CBS	Corey–Bakshi–Shibata(-Reduktion)	LC	<i>liquid chromatography</i>
CD	Circulardichroismus	LDA	Lithiumdiisopropylamid
CFA	Cram–Felkin–Anh(-Modell)	LTMP	Lithiumtetramethylpiperidid
c-Hex	Cyclohexan	m	Milli
CM	Kreuzmetathese	<i>m</i>	<i>Meta</i>
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>	m	Meter
CSA	<i>D-(+)-Campher-10-sulfonsäure</i>	M	Molar
d	Tag	<i>m</i> -CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	Me	Methyl
DC	Dünnschichtchromatographie	Mes	Mesitylen
DCC	<i>N, N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	min	Minute
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-chinon	MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
DEAD	Azodicarbonsäureethylester	mol-%	Molprozent
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer</i>	MOM	Methoxymethyl
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester	MS	Massenspektrometrie
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	MS	Molsieb
DIPA	<i>N,N</i> -Diisopropylamin	Ms	Methansulfonat
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylpyridin-4-amin	MTPA	α -Methoxy- α -trifluormethylphenyl-essigsäure
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	MVK	Methylvinylketon
DMP	Dess–Martin-Periodinan	NMI	<i>N</i> -Methylimidazol
DMSO	Dimethylsulfoxid	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
dr	Diastereomerenverhältnis	NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
ee	Enantiomerenüberschuss	NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
equiv	Äquivalente	NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
ESI	<i>Elektronenspray-Ionisation</i>	Nu	Nucleophil
Et	Ethyl	<i>o</i>	<i>Ortho</i>
FAB	<i>Fast Atom Bombardement</i>	<i>p</i>	<i>Para</i>
FT	Fourier-Transformation	Ph	Phenyl
g	Gramm	Piv	Pivaloyl
GC	Gaschromatographie	PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
h	Stunde	PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol	ppm	<i>parts per million</i>

PPTS	Pyridinium <i>p</i> -Toluolsulfonat	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
Pr	Propyl	TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
präp.	präparativ	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
PSU	<i>Practical Salinity Unity</i>	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure Monohydrat	TES	Triethylsilyl
RCM	Ringschlussmetathese	Tf	Trifluormethansulfonat
R _f	Retentionswert	TFA	Trifluoressigsäure
RP	Umkehrphase	THF	Tetrahydrofuran
R _t	Retentionszeit	THP	2-Tetrahydropyranyl
R _t	Raumtemperatur	TMS	Trimethylsilyl
SD	Standardabweichung	TOCSY	<i>Total Correlated Spectroscopy</i>
S _{dp}	Siedepunkt	Tol	Toluol
SG	Schutzgruppe	TPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
S _{mp}	Schmelzpunkt	Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonat
S _N	Nucleophile Substitution	UV	Ultraviolett
sym	symmetrisch	ÜZ	Übergangszustand
<i>t</i>	<i>tert</i>	wässr.	Wässrig
TASF	Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluor- trimethylsilicat	ZT	Zimmermann–Traxler(-Modell)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid	μ	Mikro

Inhalt

Kapitel 1 – Einleitung	1
1.1 <i>Macrorhynchia philippina</i>	2
1.2 Lytophilippin A–C.....	5
1.3 Stand der Forschung.....	9
Kapitel 2 – Strukturvorschlag, Zielstellung und Retrosynthese	21
Kapitel 3 – Eigene Ergebnisse.....	27
3.1 Route A: Synthese des C8–C18-Fragments 26III durch HWE-Olefinierung	27
3.2 Route B: Synthese der C8–C18-Fragmente 8III und 8IV durch Kreuzmetathese.....	35
3.3 Studien zur Synthese der C8–C27-Fragmente 143III und 143IV	41
3.4 Studien zur Synthese des C1–C18-Fragments 31III	51
Kapitel 4 – Zusammenfassung	59
Kapitel 5 – Ausblick	65
Kapitel 6 – Experimenteller Hintergrund.....	69
6.1 Synthese des C8–C18-Fragments 26III durch HWE-Reaktion (Route A)	72
6.2 Synthese der C8–C18-Fragmente 142III und 142IV durch Kreuzmetathese (Route B).....	81
6.3 Synthese des Esters 165.....	96

Kapitel 1 – Einleitung

Für die Entdeckung und Isolierung neuer Naturstoffe gelten marine Invertebraten als ausgezeichnete Quellen. In Folge des Lebens unter den harschen physikalischen und chemischen Bedingungen der marinen Umgebung, beispielsweise extreme Temperaturen und Änderungen des Salzgehalts oder des Drucks,¹ produzieren einige marine Invertebraten strukturell einzigartige und eindrucksvolle Moleküle mit außergewöhnlichen biologischen Aktivitäten.^{2,3} Studien, unter anderem durch das National Cancer Institut, weisen nach, dass Extrakte aus marinen Organismen zudem wahrscheinlicher Antitumoraktivität zeigen, als solche, die aus terrestrischen Quellen stammen.^{2,4,5} Darüber hinaus können marine Naturstoffe Aktivität gegen AIDS, Entzündungen und mikrobielle Krankheiten besitzen, und sind einsetzbar in der kosmetischen und der agrochemischen Industrie sowie als Nutraceuticals.⁶

Für die Isolierung mariner Naturstoffe sind insbesondere solche Organismen von Interesse, die sessil leben und keine mechanischen Schutzmaßnahmen aufweisen, so dass sie in der Abwehr und Verteidigung vor Fressfeinden, aber auch für das Erlegen von Beute auf chemische und bioaktive Substanzen angewiesen sind.⁷ Diese Kriterien werden vor allem von den Lebewesen der Stämme Porifera (Schwämme), Cnidaria (Nesseltiere), Tunicata (Manteltiere) und Bryozoa (Moostierchen) erfüllt.⁷ Dabei stammen fast 50% aller neu entdeckten marinen Naturstoffe aus dem Stamm der Porifera und etwa 30% aus dem der Cnidaria.^{7,8} Bemerkenswerte Naturstoffe der radial-symmetrischen Lebewesen der Cnidaria sind beispielsweise Annulin A–C aus dem Hydroid *Garveia annulata*, die als Inhibitoren der Indolamin-2,3-Dioxygenase wirken,⁹ und Solandelacton C, D und G aus Hydroid *Solanderia secunda*, die in der Lage sind, die Farnesylproteintransferase zu inhibieren.¹⁰ Ein

zwar nicht in der therapeutischen Medizin bedeutungsvoller, aber als biochemisches Werkzeug äußerst geschätzter Naturstoff ist das grün fluoreszierende Protein (GFP), das 1962 erstmalig aus der Qualle *Aequorea victoria* isoliert wurde¹¹ und das heute vor allem als Biomarker von Proteinen eingesetzt wird.¹²

Ein Großteil der Naturstoffe mit vielversprechenden biologischen Aktivitäten kann aktuell noch nicht für die kommerzielle Verwendung verfügbar gemacht werden, da der Zugang aus den Organismen limitiert ist.^{1,13,5} Die „industrielle chemische Synthese“ ist auch noch nicht in der Lage, viele dieser Verbindungen aufgrund ihrer Komplexität und ihrer Anzahl und Art der Chiralitätszentren in einem Maßstab und zu einem Preis herzustellen, der finanziell tragbar wäre.^{5,14} Trotz dieser Herausforderungen beweist nicht nur eine Analyse von Newman und Cragg zu Naturstoffen in der Medikamentenentwicklung,¹⁵ sondern auch der Erfolg von Trabectin (Yondelis®)¹⁶ und Zicotonid (Prialt®)¹⁷ die bereits heute schon große Bedeutung der Naturstoffforschung hinsichtlich der Entdeckung von bioaktiven Substanzen für die Medikamentenentwicklung.

Dabei beschränkt sich das Interesse von Chemikern, die der Disziplin der Naturstoffsynthese nachgehen, nicht unbedingt nur auf die Entwicklung von produzentenunabhängigen Zugängen der Naturstoffe für die medizinisch-pharmazeutische Industrie. Die Beweggründe für das Beschäftigen mit der Naturstoffsynthese sind vielfältig und können das Anwenden und Entwickeln von Synthesestrategien und Methoden, das Validieren von Strukturaufklärungen und das Optimieren von Strukturen hinsichtlich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften beinhalten.¹⁸ Ein überaus interessanter Naturstoff für Chemiker auf diesem Gebiet ist das strukturell eindrucksvolle Polyketid Lytophilippin A ((-)-1), das aus dem zum Stamm der Cnidaria gehörenden

¹ Jimeno, J.; Faircloth, G.; Fernández Sousa-Faro, J. M.; Schauer, P.; Rinehart, K. *Mar. Drugs* **2004**, *2*, 14–29.

² Rocha, J.; Peixe, L.; Gomes, N. C. M.; Calado, R. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 1860–1886.

³ Kong, D.-X.; Jiang, Y.-Y.; Zhang, H.-Y. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 884–886.

⁴ Montaser, R.; Luesch, H. *Future Med Chem.* **2011**, *3*, 1475–1489.

⁵ Munro, M. H. G.; Blunt, J. W.; Dumdei, E. J.; Hickford, S. J. H.; Lill, R. E.; Shangxia, L.; Battershill, C. N.; Duckworth, A. R. *J. Biotechnol.* **1999**, *70*, 15–25.

⁶ Fusetani, N. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 17–26.

⁷ Kornprobst, J.-M.; Al-Lihaibi, S. S. *J. KAU: Mar. Sci.* **2001**, *12*, 115–124.

⁸ Leal, M. C.; Pogua, J.; Seródio, J.; Gomes, N. C. M.; Calado, R. *PLoS ONE* **2012**, *7*, 1–15.

⁹ Pereira, A.; Vottero, E.; Roberge, M.; Mauk, A. G.; Anderson, R. J. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1496–1499.

¹⁰ Seo, Y.; Cho, K. W.; Rho, J.-R.; Shin, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10583–10596.

¹¹ Shimomura, O.; Johnson, F. H.; Saiga, Y. *J. Cell. Comp. Physiol.* **1962**, *59*, 223–239.

¹² Jouiaei, M.; Yanagihara, A. A.; Madio, B.; Nevalainen, T. J.; Alewood, P. F.; Fry, B. G. *Toxins (Basel)* **2015**, *7*, 2251–2271.

¹³ Dobretsov, S.; Dahm, H.-U.; Qian, P.-Y. *Biofouling* **2006**, *22*, 43–54.

¹⁴ Qiana, P.-Y.; Xua, Y.; Fusetani, N. *Biofouling* **2010**, *26*, 223–234.

¹⁵ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.

¹⁶ D'Incalci, M.; Galmarini, C. M. *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 2157–2163.

¹⁷ McGivern, J. G. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2007**, *3*, 69–85.

¹⁸ Nicolaou, K. C. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**, *101*, 11928–11928.

Macrorhynchia philippina isoliert wurde.¹⁹ Bei der Aufklärung der Struktur und der Charakterisierung ist es zu Fehlern gekommen, so dass das nachträgliche Ermitteln der realen Konfiguration durch die Synthese von Diastereomeren eine spannende Herausforderung darstellt.

1.1 *Macrorhynchia philippina*

Der stechende Nesselfarn *Macrorhynchia philippina* (Abbildung 1) ist aufgrund seines zu Pusteln führenden Nesselgifts im Englischen umgangssprachlich auch unter dem Namen *fire weed*²⁰ (z. dt. Feuerkraut), *fire fern*²⁰ (z. dt. Feuerfarn) und *white stinger*²¹ (z. dt. weißer Stachel) bekannt.

Erstmalig beschrieb der Hamburger Jurist und Naturforscher Gustav Heinrich Kirchenpauer²² das auf den Philippinen gefundenen Nesseltier, das er taxonomisch in der Hauptgattung *Aglaophenia* und

der Untergattung *Macrorhynchia* einordnete. Entsprechend dieser Klassifizierung bezeichnete er das Nesseltier als *Aglaophenia (Macrorhynchia) philippina*.²³ Stechow bezweifelte in seinen Studien im



Abbildung 1: *Macrorhynchia philippina*.²⁴

Tabelle 1: Verwendete Synonyme für *Macrorhynchia philippina* bis 2001 (entnommen von Ansín Agís).²⁵

Bezeichnung	Verwendet von, Jahr
<i>Aglaophenia (Macrorhynchia) philippina</i>	Kirchenpauer, 1872.
<i>Aglaophenia (Macrorhynchia) urens</i>	Kirchenpauer, 1872.
<i>Aglaophenia urens</i>	Bale, 1884.
<i>Lytocarpus philippinus</i>	Bale, 1888; Kirckpatrick, 1890, Marktanner-Turneretscher, 1890; Pictet, 1893; Nutting, 1900; Jäderholm, 1903; Billard, 1907; Congdon, 1907; Ritchie, 1910; Fraser, 1912; Billard, 1913; Jäderholm 1916b; Bale 1919; Jäderholm, 1920; Bedot, 1921a, 1922; Bennitt, 1922; Jarvis, 1922; Jäderholm, 1923; Hargitt, 1924; Billard, 1926; Gravely, 1927; Nuttin, 1927; Billard, 1931c; Briggs & Gardner, 1931; Billard, 1933; Leloup, 1937b; Fraser 1938b, 1938c, 1939c; Leloup, 1939b, Vervoort, 1941; Fraser, 1944; De Oreo, 1946; Vervoort, 1946a; Fraser, 1948; Deevey, 1954; Millard, 1958; Pennycuik, 1959; Rees & Thursfield, 1965; Van Gernerden-Hoogeven, 1965, Von Schenk 1965; Redier, 1966b, 1967a; Millard, 1968; Vervoort, 1968; Gravier, 1970; Schmidt, 1972b; Millard & Bouillon, 1973; Morris & Mogelberg, 1973; Schmidt, 1973a; Millard & Bouillon, 1974; Rho & Chang, 1974; Millard, 1975; Wedler, 1975; Calder, 1976; Mergner & Wedler, 1977; Clader & Hester, 1978; Millard, 1978; Ljubenkov, 1980; Boreo, 1984; Bouillon, 1984b; Bandel & Wedler, 1987; Mergner, 1987.
<i>Lytocarpus crosslandi</i>	Ritchie, 1907.
<i>Lytocarpia philippina</i>	Stechow, 1919c.
<i>Macrorhynchia philippina</i>	Stechow, 1923d; Stechow & Müller, 1923; Stechow, 1925a; Vanucci-Mendes, 1946, 1949; Vanucci, 1951b, 1954; Mammen, 1965; Gravier, 1970; Calder, 1983; Hirohito, 1983; Calder, 1986b; Rees & Vervoort, 1987; Vervoort, 1987; Cairns, 1991; Ryland & Gibbons, 1991; Calder, 1993; Vervoort, 1993; Migotto, 1996; Calder, 1997; Ansín Agís, 2001.
<i>Macrorhynchia urens</i>	Stechow, 1923d.
<i>Lytocarpus (Macrorhynchia) philippina</i>	Boreo & Bouillon, 1987.

¹⁹ Řezanka, T.; Hanuš, L. O.; Dembitsky, V. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12191–12199.

²⁰ Rifkin, J. F.; Fenner, P. F.; Williamson, J. A. H. *J. Wilderness Med.* **1993**, *4*, 252–260.

²¹ Calder, D. R. *Zootaxa* **2013**, *3648*, 1–72.

²² Brinckmann-Voss, A.; Calder, D. R. *Zootaxa* **2011**, *2742*, 49–59.

²³ Kirchenpauer, G. H. *Abhandlungen aus dem Gebiete der Naturwissenschaften* **1872**, *5*, 1–52.

²⁴ <http://photos1.blogger.com/img/110/3809/1024/P1010044.jpg>, 19.12.2015.

²⁵ Ansín Agís, J.; Ramil, F.; Vervoort, W. *Zoologische Verhandlungen* **2001**, *333*, 3–268.

Jahre 1920 die von Kirchenpauer bestimmte taxonomische Klassifizierung und vermutete die Zugehörigkeit zu der von Allman 1883 entdeckten Gattungsart *Lytocarpus*, die allerdings seiner Meinung nach mit der von Kirchenpauer entdeckten Untergattung *Macrorhynchia* gleichzusetzen war.²⁶ Für Stechow hatte daher der Name *Macrorhynchia* Vorrang, allerdings erklärte Bedot diese Bezeichnung 1921 zum Nomen nudum und setzte wieder *Lytocarpus* ein.²⁷ Trotz einer weiteren Korrektur von Stechow im Jahre 1923²⁸ wurde seitdem der Name *Lytocarpus philippinus* weitestgehend in der Literatur benutzt (Tabelle 1) und 1985 von Bouillon wieder für gültig erklärt.²⁵ 1987 jedoch wiesen Rees und Vervoort darauf hin, dass Stechows Argumente unwiderlegbar seien und forderten, dass die Bezeichnung *Lytocarpus* fallengelassen wird.²⁹ Entsprechend der Forderung wird auch in dieser Arbeit der Argumentation von Stechow gefolgt und der Name *Macrorhynchia philippina* sowie die dazugehörige Klassifizierung für das Nesseltier (Tabelle 2) gewählt.

Tabelle 2: Taxonomische Stellung von *Macrorhynchia philippina*.³⁰

Reich:	Animalia
Stamm:	Cnidaria (Verrill, 1865)
Klasse:	Hydrozoa (Owen, 1843)
Unterklasse:	Hydroidolina (Collins, 2000)
Ordnung:	Leptothecata (Cornelius, 1992)
Überfamilie:	Plumularioidea (McCrary, 1859)
Familie:	Aglaopheniidae (Marktanner-Turneretscher, 1890)
Gattung:	<i>Macrorhynchia</i> (Kirchenpauer, 1872)
Spezies:	<i>Macrorhynchia philippina</i> (Kirchenpauer, 1872)

Die Phylogenese innerhalb der Familie der Aglaopheniidae und somit von *Macrorhynchia philippina* ist Gegenstand aktueller Forschung und wird noch kontrovers diskutiert. Rogers führte 2012 für die Aglaopheniidae eine molekulare phylo-

genetische Analyse anhand von 98 16S mRNA-Sequenzen durch und untersuchte sie nach der Maximum-Likelihood-Methode und nach Methoden der Bayesschen Statistik.³¹ Es gelang dadurch die bisher vermutete Monophylie der Familie zu bestätigen. Anhand der Studien zu *Macrorhynchia philippina* sah der Autor die Möglichkeit, dass die *Macrorhynchia* zusammen mit *Gymnangium gracilicaule* ein Schwesternstamm der *Aglaophenia* und der *Lytocarpia* sind (Abbildung 2).³¹

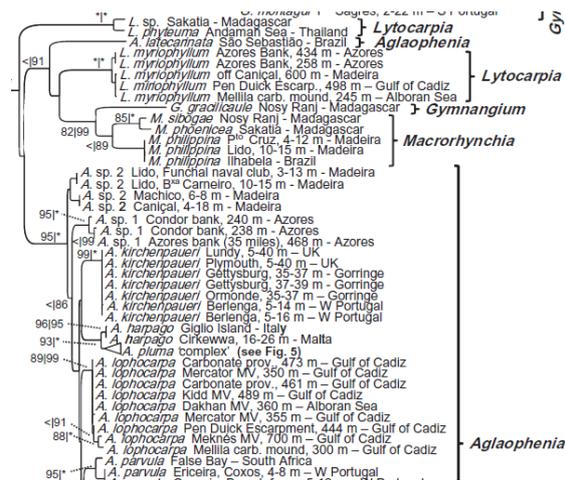


Abbildung 2: Auszug aus dem von Rogers auf Basis der phylogenetischen Analyse entwickelten Kladogramm.³¹

Macrorhynchia philippina wächst in warmen und geschützten Gewässern, bevorzugt auf Schutt und Riffen, unter Überhängen oder in Höhlen,²⁰ aber auch in Häfen³² und Orten mit starker Strömung³³ in Tiefen von sowohl einem bis zwei Metern³⁴ als auch von dreißig bis fünfzig Metern³³. Es ist beheimatet in tropischen und subtropischen Gebieten des Atlantischen, Indischen und Pazifischen Ozeans.²⁵ Aufgrund seines hohen invasiven Verhaltens wurde es auch als sogenannte Alien-Spezies unter anderem am Levantischen Meer beobachtet.^{32,34,35}

Das aufgrund seiner federähnlichen Gestalt an eine Pflanze erinnernde Nesseltier besteht aus Polypenkolonien, die eine Höhe von 5 bis 40 cm haben

²⁶ Stechow, E. *Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München* **1920**, *31*, 9–45.

²⁷ Bedot, M. *Rev. Suisse Zool.* **1921**, *28*, 310–356.

²⁸ Stechow, E.; Müller, H. C. *Abh. Senckenb. Naturforsch. Ges.* **1923**, *35*, 458–478.

²⁹ Rees, W. J.; Vervoort, W. *Zoologische Verhandelingen* **1987**, *237*, 1–209.

³⁰ World Register of Marine Species: <http://www.marinespecies.org/>, 19.01.2017.

³¹ Moura, C. J.; Cunha, M. R.; Porteiro, F. M.; Rogers, A. D. *Zool. J. Linn. Soc.* **2012**, *164*, 717–727.

³² Morri, C.; Puce, S.; Bianchi, C. N.; Bitar, G.; Zibrowius, H.; Bavestrello, G. *J. Mar. Biol. Assoc. U.K.* **2009**, *89*, 49–62.

³³ Di Camillo, C. G.; Puce, S.; Bavestrello, G. *Ital. J. Zool.* **2009**, *76*, 208–228.

³⁴ Çinar, M. E.; Bilecenoglu, M.; Öztürk, B.; Can, A. *Aquat Invasions* **2006**, *1*, 84–90.

³⁵ Zenetos, A.; Gofas, S.; Verlaque, M.; Inara, M. E.; García Raso, J. E.; Bianchi, C. N.; Morri, C.; Azzuro, E.; Bilecenoglu, M.; Frogolia, C.; Siokou, I.; Violanti, D.; Sfriso, A.; San Martín, G.; Giangrande, A.; Katsagan, T.; Ballesteros, E.; Ramos-Esplá, A.; Mastrototario, F.; Ocaña, O.; Zingone, A.; Gambi, M. C.; Stretaris, N. *Mediterr. Mar. Sci.* **2010**, *11*, 381–493.

können.³⁶ Die Größe kann dabei abhängig von den Wasserbewegungen sein, so wurden kleinere Kolonien bei stärkeren Strömungen und größere in ruhigeren Gewässern entdeckt.³⁷ Bei dem weiß-bläulich irisierenden³⁸ *Macrorhynchia philippina* können verschiedene Arten an Polypen beobachtet werden, die von einem chitinhaltigen Exoskelett (Theken) geschützt werden: Gastrozooiden (Fresspolypen), Gonozooiden (Geschlechtspolypen) und Nematophoren (möglicherweise Defensiv- und/oder Reinigungspolypen, Funktion bisher noch nicht eindeutig geklärt).^{37,39} Gemäß Gili und Hughes treten Dactylozooiden (Wehrpolypen) nur in Atheken-Hydroiden auf.³⁷ Dennoch erwähnte Leclère die Anwesenheit von Dactylozooiden in Nesseltieren der Gattung Plumularioidae³⁹ und Rifkin konnte diese für *Macrorhynchia philippina* mit elektronenmikroskopischen Methoden abbilden.²⁰ Die synonyme Verwendung der Begriffe Dactylozooiden und Nematophoren scheint in diesem Zusammenhang wahrscheinlich, konnte aber im Rahmen dieser Arbeit nicht gesichert geklärt werden.

Der dunkle Stamm des Nesseltiers (Hydrocaulus) wächst aus der Hydrorhiza, die röhrenartig, verzweigt und an dem Substrat verankert ist.²⁵ Der Hydrocaulus besteht aus mehreren Röhren (polysiphon), die sich zu dunklen Ästen verzweigen, die ebenfalls polysiphon sind, außer an ihren distalen, monosiphonen Enden.^{33,36,40} Zweige, die bei *Macrorhynchia philippina* die durch die Theken geschützten Polypen tragen, werden als Hydrocladia bezeichnet.⁴¹ Diese wachsen in alternierenden Richtungen,²⁵ was den Kolonien das federähnliche Aussehen verleiht. Die weiß-transparenten Hydrocladia sind durch Knotenpunkte unterteilt, wodurch Segmente (Internodes) entstehen, die eine Hydrothek und drei Nematotheken enthalten.²⁵ Fünf bis zehn Segmente konnten pro Hydrocladium beobachtet werden.³³ Die kelchförmigen Hydrotheken, die die Gastrozooiden schützen, besitzen eine Art rundgezackten Mund, in dem sich die Tentakel befinden.²⁵ Drei zylinderförmige Nematotheken, die die Nematophoren bzw. Dactylozooiden umgeben, sind um eine Hydrothek angeordnet und besitzen Öffnungen.^{25,32} Zwei Nematotheken sind auf der gleichen Seite der Hydrothekenöffnung und die dritte unter der Basis des Hydrothekenkelchs arrangiert.⁴¹ In den Epithelien der Tentakel und der

Nematophoren bzw. Dactylozooiden befinden sich Nesselzellen mit Nematocysten, bei denen es sich um spezielle intrazelluläre Kapseln handelt und die mit einem aufgewickelten Röhrchen mit Stacheln und einer Gift enthaltenden Matrix ausgestattet sind.²⁵ Die von den Gonotheken geschützten, linsenförmigen Gonozooiden befinden sich auf modifizierten und gebogenen Hydrocladia (Phylactocarp), die mit einem Hydrotheken-Segment wie bei einem normalen Hydrocladium beginnt. Dann jedoch folgen entweder nur eine^{32,36} oder sowohl eine männliche als auch eine weibliche Gonotheka.⁴² Die Phylactocarps enden mit einem Bogen an Segmenten, die mit langen Nematotheken zum Schutz der Gonotheken bestückt sind.⁴² Anhand der Färbung der Gonotheken lässt sich das Geschlecht bestimmen: weibliche sind rot-ockrig, männliche gelb-ockrig.⁴²

Der Lebenszyklus von Lebewesen der Klasse Hydrozoa verläuft generell über die Phasen einer freischwimmenden Planularlarve, eines sessilen Polypenstadiums und eines Medusenstadiums.¹² Von diesem allgemein formulierten Lebenszyklus weichen jedoch einige Lebewesen der Hydrozoa ab,¹² da das Medusenstadium völlig fehlt oder in einer reduzierten und kurzlebigen Form (Medusoid) vorkommt.³⁹ Medusoide, die in der Lage sind zu schwimmen, besitzen im Gegensatz zu Medusen keine funktionsfähige Mundöffnung und oftmals sind auch andere anatomische Strukturen, beispielsweise Tentakel, nicht vorhanden.³⁹ Ein Lebenszyklus für *Macrorhynchia philippina*, das in einem Zeitraum von Juli bis August fruchtbar gesichtet wurde,²⁵ über freie Medusoide wurde von Bourmaud und Gravier-Bonnet 2004 ausführlich beschrieben.⁴² Nach der Freisetzung der Medusoide, die die Oozyten und Spermatozoen beinhalten, aus den Gonotheken erfolgt der Laichvorgang und die Selbstbefruchtung im Wasser. Innerhalb von 24 Stunden bilden sich Planularlarven, die sich sowohl schwimmend als auch kriechend fortbewegen. Deren Niederlassung und die Metamorphose zum Polypen konnte in den Petrischalen nicht beobachtet werden.⁴²

Die Kolonien aus der Familie der Aglaopheniidae zählen zu den passiven Suspensionsfressern.³¹ Das genaue Ernährungsverhalten von *Macrorhynchia philippina* scheint nicht bekannt zu sein. Grundsätzlich

³⁶ Schuchert, P. *Steenstrupia* **2003**, 27, 137–256.

³⁷ Gili, J.-M.; Hughes, R. G. *Oceanogr Mar Biol Annu Rev* **1995**, 33, 351–426.

³⁸ Watson, J. E. *Memoirs of the Museum of Victoria* **2002**, 59, 337–354.

³⁹ Leclère, L.; Schuchert, P.; Cruaud, C.; Coulou, A.; Manuel, M. *Syst. Biol.* **2009**, 58, 509–526.

⁴⁰ Kelmo, F.; Vargas, R. *Rev. Biol. Trop.* **2002**, 50, 599–627.

⁴¹ Kirchenpauer, G. H., *Ueber die Hydroidenfamilie Plumularidae, einzelne Gruppen derselben und ihre Fruchthälter*. 1. Ausgabe Hamburg: L. Friederichsen & Co.: Hamburg, 1876.

⁴² Bourmaud, C.; Gravier-Bonnet, N. *Hydrobiologia* **2004**, 530–531, 365–372.

gelten Nesseltiere der Gattung *Leptothecata* als Karnivoren, deren hauptsächliche Nahrung kleine Organismen des Zooplanktons sind, dazu zählen sowohl Krebslarven (Nauplien), Ruderfußkrebse und deren Larven sowie kleinere Krebstiere.³⁷ Manche Lebewesen der Gattung ernähren sich aber auch von Foraminiferen, Appendikularien und Fischlarven.³⁷ Bei wenigen Nesseltieren konnte der Prozess des Fangens der Beute und der Nahrungsaufnahme beobachtet werden. Dabei spielen die Tentakel der Gastrozoide eine wichtige Rolle, die sich nach dem Erlegen der Beute zusammenziehen und die Beute durch die Mundöffnung ziehen.³⁷ Bei diesem Vorgang scheint eine Koordination zwischen den Nesselzellen und den Tentakel von Bedeutung zu sein.³⁷ Das in den Gastrozoiden-Nesselzellen vorkommende Gift kann die Nahrungsaufnahme durch Vergiften, Lähmen und Fangen der Beute unterstützen. Die Zusammensetzung des Gastrozoiden-Nesselgifts für *Macrorhynchia philippina* ist bisher nicht aufgeklärt. In wie weit sich dieses von dem Nesselgift anderer Polypen unterscheidet, wo es der Abwehr und dem Schutz vor einer Vielzahl von möglichen Fressfeinden dienen kann, ist ebenfalls unbekannt. Es existieren aber auch Lebewesen, denen diese Schutzmaßnahmen keinen Schaden zufügen. Dazu gehört beispielsweise die Schnecke *Lomanotus vermiformis* Eliot, 1908, die auf den Ästen von *Macrorhynchia philippina* lebt und sich auch von ihnen ernährt.⁴³

Beim Menschen führt der Hautkontakt mit dem Nesseltier und dessen Gift zu stechenden und schmerzenden Rötungen oder Blasenbildung, die je nach Grad der Vergiftung bis zu zehn Tage anhalten können.²⁰ Bislang fehlt es an Studien zur Zusammensetzung des für den Menschen toxischen Nesselgiftes und zur medizinisch-therapeutischen Wirkung des Giftes oder einzelner Bestandteile. Die bis dato aus *Macrorhynchia philippina* einzigen isolierten Naturstoffe sind die Polyketide Lytophilippin A–C (**1–3**),¹⁹ für die noch nicht aufgeklärt wurde, ob sie ein Bestandteil des Nesselgiftes sind und welche Funktion sie im marinen Organismus einnehmen.

1.2 Lytophilippin A–C

Erstmalig beschrieben wurden die Strukturen und die biologische Aktivitäten der Polyketide Lytophilippin

A–C (**1–3**)⁴⁴ (Abbildung 3) und deren Isolierung aus *Macrorhynchia philippina*⁴⁵ 2004 von Řezanka, Hanuš und Dembitsky.¹⁹ Die Konstitution von Lytophilippin A ((–)-**1**) zeichnet sich durch einen vierzehngliedrigen Macrolactonring mit einem an C11 und C13 verknüpften 3,5-*trans*-konfigurierten Tetrahydrofuranring aus, an den sich eine Chlor-tragende azyklische Seitenkette anschließt. Die Anwesenheit von zwei isolierten Doppelbindungen (eine di- und eine trisubstituierte), acht Hydroxyfunktionen, lediglich vier Methyleinheiten und 17 Chiralitätszentren bei einer längsten Kette von 27 Kohlenstoffatomen machen die Architektur von Lytophilippin A ((–)-**1**) durch die daraus resultierende hohe Chiralitätsdichte bemerkenswert. Lytophilippin B und C ((–)-**2** und (–)-**3**) unterscheiden sich von Lytophilippin A ((–)-**1**) hinsichtlich der terminalen Hydroxyfunktion. Lytophilippin B ((–)-**2**) ist an dieser Position mit Palmitinsäure verestert, Lytophilippin C ((–)-**3**) mit Ölsäure.¹⁹

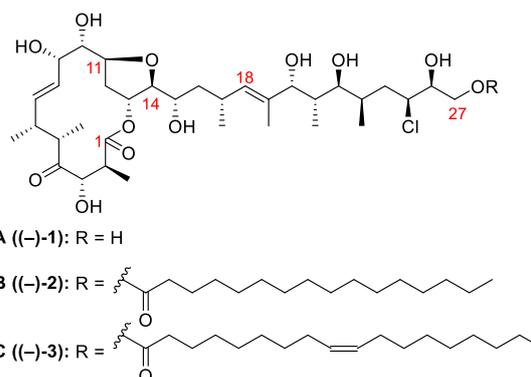


Abbildung 3: Von Řezanka postulierte Strukturen von Lytophilippin A–C (**1–3**).¹⁹

Isolierung

Das Nesseltier *Macrorhynchia philippina*, aus dem die Isolierung von Lytophilippin A–C (**1–3**) erfolgte, wurde in 10–15 m Tiefe von Felsen im Roten Meer beim Golf von Akaba, Eilat, Israel gesammelt (Abbildung 4),¹⁹ das zu den wärmsten (bis zu 35 °C im Sommer) und zu den salzigsten (ca. 40 PSU im Norden) Gewässern zählt und sich durch außergewöhnliche Riffformationen auszeichnet.⁴⁶ Das gesammelte Nesseltier wurde in Ethanol bei –10 °C und unter Stickstoffatmosphäre gelagert und dreimal mit Ethanol extrahiert. Durch Säulenchromatographie (Sephadex LH-20, CHCl₃–

⁴³ Willan, R. C. *Zoological Journal of the Linnean Society* **1988**, *94*, 39–63.

⁴⁴ Da Řezankas Strukturauflösung widersprüchlich ist und die reale Struktur nicht bekannt ist, wird in diesem Kapitel von Lytophilippin A ((–)-**1**) gesprochen, auch wenn die von ihm postulierte Struktur gezeigt ist. Dieser Struktur mit der abgebildeten absoluten

Konfiguration wird in den folgenden Kapiteln die Bezifferung (–)-**11** zugewiesen.

⁴⁵ Das Nesseltier wird in der Veröffentlichung mit dem Synonym *Lytocarpus philippinus* bezeichnet.

⁴⁶ Hegazy, M. E. F.; Mohamed, T. A.; Alhammady, M. A.; Shaheen, A. M.; Reda, E. H.; Elshamy, A. I.; Aziz, M.; Paré, P. W. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 3154–3181.

MeOH 7:3), gefolgt von RP-HPLC (Discovery C18 (Supelco), Partikelgröße 5 μm , 21.2x50 mm, Acetonitril–H₂O, linearer Gradient über 25 min: 80:20 zu 99:1; Fluss 9.9 mL/min, UV-Detektion: 208 nm) gelang die Isolierung der Polyketide. Es wurden 28.9 mg an Lytophilippin A ((-)-**1**), 4.1 mg an Lytophilippin B ((-)-**2**) und 3.5 mg an Lytophilippin C ((-)-**3**) gewonnen.¹⁹ Da das Isolierungsprotokoll der Autoren von der Extraktion des gesamten Tieres spricht, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Epibionten extrahiert wurden und dass diese möglicherweise die Produzenten des Naturstoffs sind. Genau diese Problematik in Bezug auf die Naturstoffisolierung ist Gegenstand aktueller Diskussionen und es besteht die Vermutung, dass Mikroben in Kombination mit Mikroorganismen die eigentlichen Produzenten der Naturstoffe sind, weil in den vergangenen Jahren zahlreiche biologisch aktive Naturstoffe aus Mikroorganismen isoliert werden konnten.¹⁴



Abbildung 4: Geographische Lage von Eilat am Golf von Akaba.⁴⁷

Strukturaufklärung

In den folgenden Abschnitten wird sich nur auf die Erläuterung zur Strukturaufklärung von dem für diese Arbeit relevanten Lytophilippin A ((-)-**1**) beschränkt. Durch die durch HRFABMS erhaltene Masse schloss Řezanka auf die Summenformel C₃₄H₅₇ClO₇. Die Konstitution und Konfiguration wurde anhand von Vergleichen nach chemischem Abbau, von Interpretationen von IR- sowie 1D- und 2D-NMR-spektroskopischen Experimenten und von Untersuchungen mit chiroptischen Methoden entwickelt. Erste IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten die Anwesenheit von sieben Hydroxymethin-

gruppen, einer Oxymethylengruppe, einem gesättigten Ester oder Lacton, sowohl einer di- und trisubstituierte Doppelbindung, zwanzig Methin- und sieben Methylgruppen (eine davon an einer Doppelbindung). Dadurch wurde das Vorliegen eines hochoxidierten Macrolactons vermutet. 2D[¹H,¹H]COSY-Experimente führten zur Identifizierung der drei Protonennetzwerke 2'-CH₃-2-CH-3-CH, 5-CH-17-CH (einschließlich 17'-CH₃) sowie 20-CH-27-CH₂ (Abbildung 5). Heteronukleare *long range* Korrelationen zwischen 2-H und C1 und zwischen 13-H und C1 bestätigten das Vorhandensein des vierzehngliedrigen Macrolactons. Die Positionsbestimmung der Ester- und der Ketofunktion erfolgte über HMBC-Korrelationen. Die Position des Chlor-tragenden Chiralitätszentrums (C25) wurde durch den Vergleich der chemischen Verschiebung der Methylmethin- und der Oxymethingruppen ermittelt.¹⁹

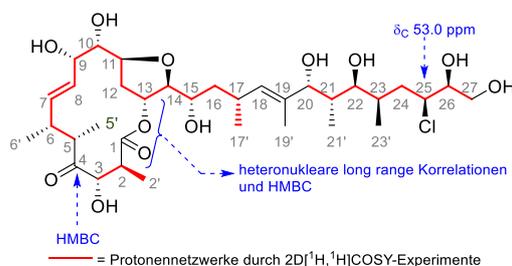
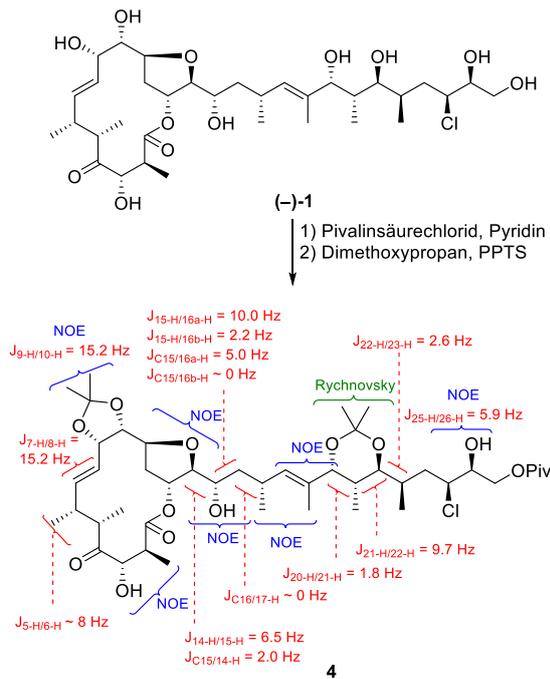


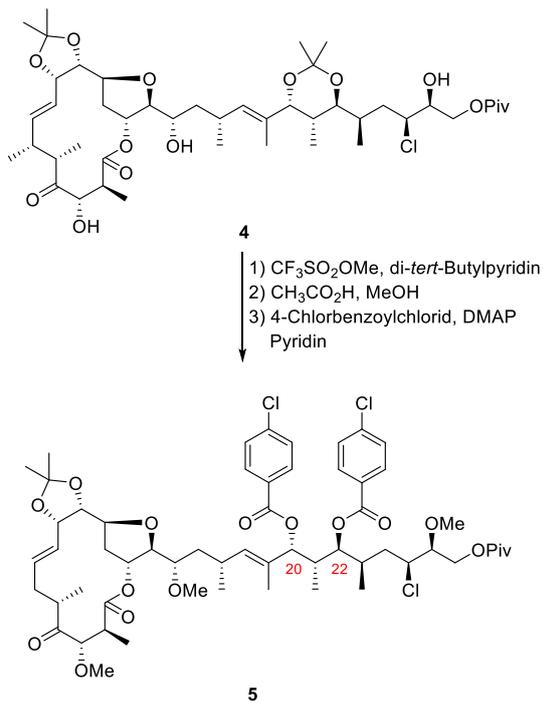
Abbildung 5: Konstitutionsaufklärung des Grundgerüsts von Lytophilippin A ((-)-**1**) durch 2D-NMR-Spektroskopie.¹⁹

Die Konfiguration der disubstituierten Doppelbindung $\Delta_{7,8}$ wurde durch die ¹H,¹H-Kopplungskonstante ($J = 15.2$ Hz) zu *E* bestimmt und die der trisubstituierten Doppelbindung $\Delta_{18,19}$ wurde durch 2D[¹H,¹H]NOESY-Experimente zu *E* aufgeklärt. Zur Ermittlung der relativen Konfiguration wurde Lytophilippin A ((-)-**1**) erst in den Pivalylester, dann in das Bisacetonid **4** überführt. Interpretationen der NMR-spektroskopische Daten ergaben die Konfiguration der 17 Chiralitätszentren zu 2*S*, 3*S*, 5*S*, 6*R*, 9*S*, 10*S*, 11*S*, 13*R*, 14*S*, 15*S*, 17*R*, 20*R*, 21*S*, 22*S*, 23*R*, 25*S*, 26*S* (Schema 1). Die Konfiguration am THF-Ring, C11–C14, sowie die am benachbarten Kohlenstoffatom C15 wurden im Zuge dieser Bestimmung durch ¹H,¹H- sowie ¹H,¹³C-Kopplungskonstanten und durch NOESY- und TOCSY-Korrelationen ermittelt.¹⁹

⁴⁷ <http://www.worldatlas.com/aatlas/infopage/gulfaqba.gif>, 05.02.2017.



Schema 1: Überführung von Lytophilippin A ((-)-1) in das Bisacetonid **4** zur Aufklärung der relativen Konfiguration.¹⁹

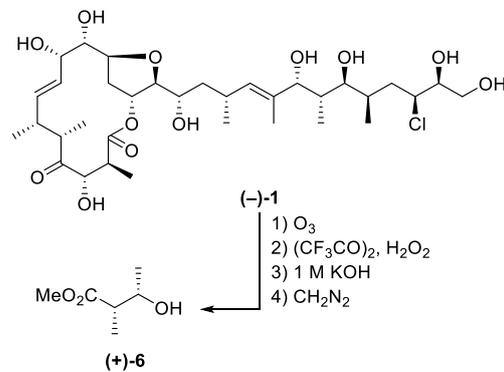


Schema 2: Überführung von Bisacetonid **4** in das 20,22-Bis-*p*-chlorbenzoat **5** für CD-spektroskopische Untersuchungen.¹⁹

Für die Aufklärung der absoluten Konfiguration wurde die Mosher-Ester-Methode⁴⁸ angewendet und das Bisacetonid **4** mit (*R*)-(-)- und (*S*)-(+)-MTPA-Cl umgesetzt, so dass sich an C3, C15 und C26 die

Konfiguration zu *S* ergab. Die Konfiguration an den Chiralitätszentren C20 und C22 wurde durch CD-Spektroskopie bestimmt, dafür wurde das Bisacetonid **4** in drei Stufen zum 20,22-Bis-*p*-chlorbenzoat umgesetzt (Schema 2). Durch diese Untersuchungen bestätigte sich die zuvor angenommene (2*R*)- und (2*S*)-Konfiguration.¹⁹

Die Aufklärung der Konfiguration an C5 und C6 gelang durch den Vergleich nach chemischem Abbau von Lytophilippin A ((-)-1) (Schema 3). Dabei wurde nach einer Sequenz von Ozonolyse⁴⁹, Baeyer-Villiger-Oxidation⁵⁰, Hydrolyse der Esterfunktion und Umsetzung mit Diazomethan der Methylester (**6**) erhalten. Durch den anschließenden Vergleich des Drehwerts mit literaturbekannten Verbindungen ergab sich die Konfiguration an C5 und C6 zu *S*.¹⁹



Schema 3: Chemischer Abbau von Lytophilippin A ((-)-1) zu dem Methylester (**6**).¹⁹

Abschließend fasste Řezanka die Konfiguration folgendermaßen zusammen: „2*S*, 3*S**, 5*S**, 6*R**, 7*E*, 9*S*, 10*S*, 11*S*, 13*R*, 14*S*, 15*S**, 17*R*, 18*E*, 20*S**, 21*S*, 22*S**, 23*R*, 25*S* und 26*S**“. ¹⁹ Davon wurde für sieben der 17 Chiralitätszentren die absolute Konfiguration bestimmt (mit Sternchen im Text gekennzeichnet).

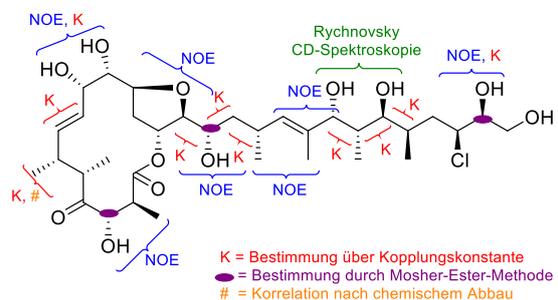


Abbildung 6: Zusammenfassung der Methoden zur Konfigurationsaufklärung¹⁹ für Lytophilippin A ((-)-1).

⁴⁸ a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549. b) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.

⁴⁹ a) Harries, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 311–344. b) Harries, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *390*, 235–268.

⁵⁰ Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1899**, *32*, 3625–3633

Widersprüche in der Strukturaufklärung

Zwar scheint die von Řezanka durchgeführte Strukturaufklärung für Lytophilippin A ((-)-**1**) (zusammengefasst in Abbildung 6) auf den ersten Blick nachvollziehbar, aber sie wird durch eine Vielzahl von Widersprüchen und Unstimmigkeiten, die sich beim aufmerksamen Lesen und dem Vergleichen von Text und Abbildung finden, massiv in Frage gestellt. Solche Ungenauigkeiten sind bei der Benennung von Positionen zu entdecken. So werden beispielsweise im Text die Ketofunktion an C5 (S. 12192), die disubstituierte Doppelbindung zwischen C9 und C10 (S. 12192) und die Esterfunktion an C12 (S.12194) platziert.¹⁹ In der gezeigten Abbildung (S.12192) befinden diese sich an C4, zwischen C7 und C8 und an C13.¹⁹ Die Widersprüchlichkeiten betreffen nicht nur die Konstitution, sondern auch die Konfiguration von Chiralitätszentren. Beispielsweise ergibt der Vergleich nach dem chemischen Abbau die (*S*)-Konfiguration für C6 (S.12194) und die CD-Spektroskopie die (*R*)-Konfiguration für C20 (S.12195).¹⁹ Einige Absätze später gibt Řezanka in seiner Zusammenfassung die Konfiguration an diesen Positionen als *R* für C6 und *S* für C20 an (S.12195).¹⁹ Widersprüchlich dargestellt sind insbesondere die Konfigurationen des Tetrahydrofuranrings und des benachbarten Chiralitätszentrums an C15. Gemäß dem Text soll die Konfiguration 11*S*, 13*R*, 14*S* und 15*S* sein und diese Konfigurationszuweisung versucht Řezanka mit Figur 4 und Figur 5 auf S.12194 zu verdeutlichen.¹⁹ Figur 4 zeigt das Strukturmotiv des Tetrahydrofuranrings in all-*cis*-Konfiguration, was somit einer Konfiguration von 11*R*, 13*R*, 14*R* entspricht (Abbildung 7a). Figur 5 bildet eine Newman-Projektion ab und stellt dabei die NOESY-

Korrelationen dar. Bestimmt man in dieser Figur die Konfiguration der Chiralitätszentren, gelangt man zu 14*S* und 15*R* (Abbildung 7b). Neben der Analyse über 1D-NOE- und NOESY-Experimente nutzt Řezanka auch Kopplungskonstanten um die Konfiguration aufzuklären. Während sich die ¹H,¹³C-Kopplungskonstanten nicht überprüfen lassen, da diese aus Hetero-TOCSY-Experimenten entnommen wurden,¹⁹ stimmen die im Text erwähnten ¹H,¹H-Kopplungskonstanten nicht mit den Angaben in den Tabellen für die Verbindungen (-)-**1** und **4** überein. So haben die Kopplungskonstanten im Text einen Wert von $J_{14-H,15-H} = 6.5$ Hz, $J_{15-H,16a-H} = 10.0$ Hz und $J_{15-H,16b-H} = 2.2$ Hz.¹⁹ In den Tabellen finden sich aber Werte von $J_{14-H,15-H} = 9.0$ Hz, $J_{15-H,16a-H} = 5.0$ Hz und $J_{15-H,16b-H} = 10.0$ Hz.¹⁹ Auf Basis der Kopplungskonstanten ermittelt Řezanka zudem eine *threo*-Beziehung für C14 und C15. Bei der Überführung des abgebildeten Strukturvorschlags von Lytophilippin A ((-)-**1**) in die Newman-Projektion fände sich dort allerdings ein *erythro*-Zusammenhang.¹⁹ Durch die Vielzahl dieser Unstimmigkeiten ist die Verlässlichkeit der Konfigurationsaufklärung am tetrahydrofuranoiden Strukturelement nicht mehr gegeben.

Zudem existiert das gravierende Problem, dass Řezanka nicht das Lösemittel für die durchgeführten NMR-spektroskopischen Untersuchungen angibt, so dass ein Vergleich von einem synthetisierten Lytophilippin A ((-)-**1**) mit den Originaldaten nahezu unmöglich ist. Eine erneute Untersuchung der Primärdaten sowie des Naturstoffs ist auch nicht mehr möglich, da gemäß einer persönlichen Mitteilung von Řezanka diese nicht mehr zugänglich sind.⁵¹

Biologische Aktivität

Die Untersuchungen zur biologischen Aktivität von Lytophilippin A–C (**1–3**) (Tabelle 3) ergaben eine Aktivität gegen das Gramnegative Bakterium *Escherichia coli* und das bei Pflanzen Wurzelhalsgallentumore auslösende Bakterium *Agrobacterium tumefaciens*. Gegen die Bakterien *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae* und *Staphylococcus aureus* konnte keine Aktivität nachgewiesen werden. Aus der Aktivität gegen das Krebstierchen *Artemia salina* schlossen die Autoren, dass die Naturstoffe im Nesseltier dem Schutz und der Abwehr von Fressfeinden dienen.¹⁹ Diese Vermutung ist allerdings kritisch zu betrachten, da *Artemia salina*⁵² mit seiner Ernährung von Plankton und Algen vermutlich kein direkter Fressfeind von *Macrorhynchia philippina* ist. Vielmehr käme das Krebstierchen selbst als Beute in Frage, so dass Lytophilippin A–C (**1–3**) möglicherweise ein Bestandteil des Nesselgifts in den Gastrozooiden

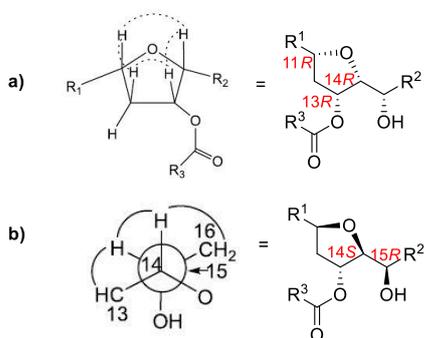


Abbildung 7: Verdeutlichung der Unstimmigkeiten in der Konfigurationszuweisung von Řezanka bei den Figuren 4 und 5 auf S. 12195¹⁹.

⁵¹ Persönliche Mitteilung von Dr. T. Řezanka an Prof. Dr. M. Hiersemann (E-Mail vom 20.04.2011).

⁵² Reeve, M. R. *J. Exp. Biol.* **1962**, *40*, 195–205.

sein könnten. Die Ergebnisse der Untersuchungen der Bioaktivität geben keinen Aufschluss zu der Funktion der Naturstoffe im marinen Organismus oder für einen möglichen Nutzen in der Medikamentenentwicklung.

Tabelle 3: Biologische Aktivität von Lytophilippin A–C (1–3).¹⁹

Testorganismus	Lytophilippin		
	A (-)-1	B (-)-2	C (-)-3
<i>Artemia salina</i> ^{a)}	3.2	6.4	4.8
<i>Agrobacterium tumefaciens</i> ^{b)}	28±3	68±6	65±7
<i>Escherichia coli</i> ^{c)}	26.3	20.4	19.5
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{c)}	0	0	0
<i>Bacillus subtilis</i> ^{c)}	0	0	0
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ^{c)}	0	0	0

^{a)} Minimum der lethalen Dosis [µg/mL] ^{b)} Prozentsatz der Inhibierung (±SD) ^{c)} Durchmesser der Inhibierungszone [mm]

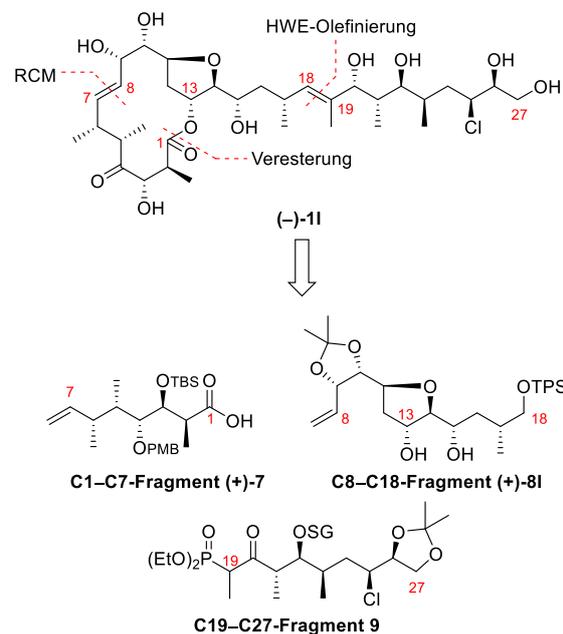
1.3 Stand der Forschung

Die bislang einzigen Publikationen zur Synthese von Lytophilippin A ((-)-11) in Journalen stammen von Gille und Hiersemann (2010 - Synthese des C1–C18-Fragments)⁵³, von Lee (2011 - erste Totalsynthese)⁵⁴ und von Salik und Hodgson (2012 - Synthese des C10–C19-Fragments)⁵⁵.

Synthese des C1–C18-Fragments 321 nach Gille

2010 publizierten Gille und Hiersemann die Synthese des C1–C18-Fragments (+)-321 von Lytophilippin A ((-)-11), basierend auf Gilles Ergebnissen im Rahmen ihrer Promotion.^{53,56} Für die Entwicklung einer konvergenten Synthesestrategie wurden die C1–C13-, C7–C8- und C18–C19-Bindung als für die Entknüpfung geeignet angesehen, die durch das Anwenden der Transforme einer Horner⁵⁷–Wadsworth⁵⁸–Emmons⁵⁸-Olefinierung, einer Veresterung und einer Ringschlussmetathese⁵⁹ erreicht wurden. Auf diese Weise wurden mit dem C1–C7-Fragment (+)-7, C8–C18-Fragment

(+)-81 und C19–C27-Fragment 9 drei Bausteine erhalten, die eine ähnliche molekulare Komplexität besitzen (Schema 4).^{53,56}



Schema 4: Retrosynthese von Lytophilippin A ((-)-11) nach Gille.^{53,56}

Die Synthese des C1–C7-Fragments (+)-7 geht von dem literaturbekannten Allylvinylother 10⁶⁰ aus (Schema 5), der in einer enantio- und diastereoselektiven katalytisch asymmetrischen Gosteli⁶¹–Claisen⁶²-Umlagerung zum α -Ketoester (+)-11 umgelagert wurde. Für die später durchgeführte diastereoface-dia stereoface-differenzierende Evans-Aldoladdition⁶³ wurde der entsprechende (4R)-konfigurierte Hydroxyester für die 1,2-Substratinduktion benötigt. Die Anwendung unterschiedlicher Hydridübertragungsreagenzien führte allerdings hauptsächlich zur Bildung des unerwünschten (4S)- α -Hydroxyesters (+)-12. Dieser konnte durch eine CBS-Reduktion⁶⁴ diastereoselektiv erhalten werden. Im Anschluss wurde der (4S)- α -Hydroxyester (+)-12 durch Mitsunobu-Inversion⁶⁵ mit nachfolgender Lithiumborhydrid⁶⁶-Reduktion der

⁵³ Gille, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.

⁵⁴ Jang, K. P.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2476–2479.

⁵⁵ Hodgson, D. M.; Salik, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4402–4405.

⁵⁶ Gille, A. Dissertation, TU Dortmund, Dortmund, 2011.

⁵⁷ a) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63. b) Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505.

⁵⁸ Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.

⁵⁹ Trost, B. M.; Jiang, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1563–1565.

⁶⁰ Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1531–1540.

⁶¹ Gosteli, J. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 451–460.

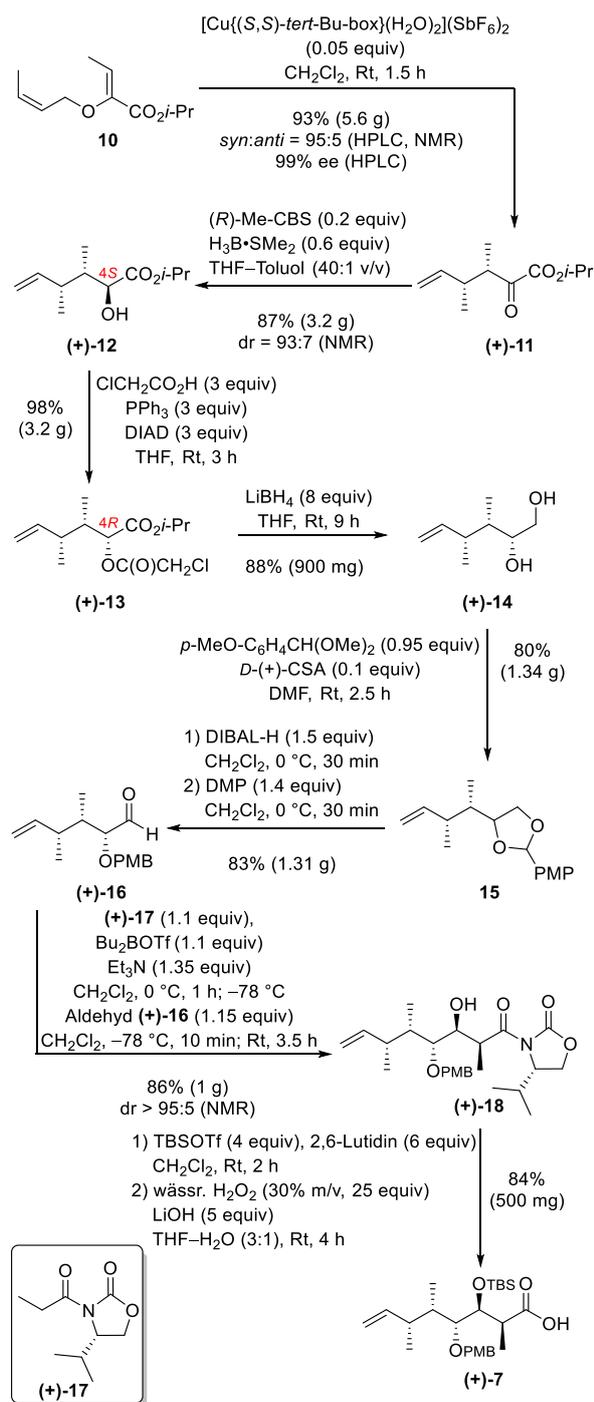
⁶² a) Claisen, L. *Ber.* **1913**, *45*, 3157–3166. b) Claisen, L.; Eisleb, O. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1913**, *401*, 21–119.

⁶³ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.

⁶⁴ a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5553–5554. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926. c) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.

⁶⁵ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.

⁶⁶ Nystrom, R. F.; Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3245–3246.

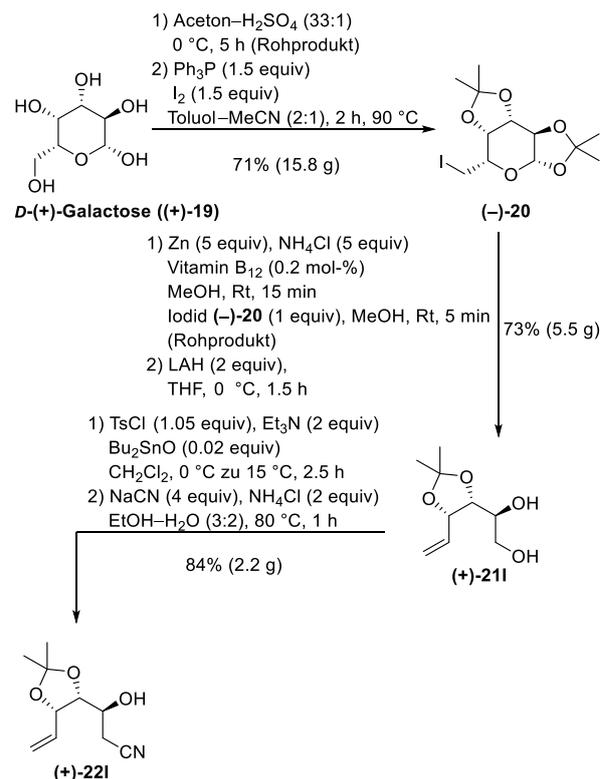


Schema 5: Synthese des C1–C7-Fragments **(+)-7** nach Gille.^{53,56}

Esterfunktionen in das (4*R*)-Diol **(+)-14** überführt. Die Bildung des *para*-Methoxybenzylidenacetals, anschließende reduktive Öffnung zum PMB-Ether und Dess–Martin-Oxidation⁶⁷ ergab in sehr guten

Ausbeuten den α -chiralen Aldehyd **(+)-16**. In einer diastereoface-diastereoface-differenzierenden Evans-Aldoladdition⁶³ gelang die Umsetzung des Aldehyds **(+)-16** zu dem Aldoladdukt **(+)-18**. Abschließend erfolgte die Einführung der TBS-Schutzgruppe⁶⁸ und die oxidative Abspaltung⁶⁹ des Evans-Auxiliars, so dass die C1–C7-Carbonsäure **(+)-7** erhalten wurde.^{53,56}

Ausgehend von dem ex-chiral-pool Baustein *D*-(+)-Galactose (**(+)-19**) wurde die Synthese des C8–C18-Fragments **(+)-81** durchgeführt (Schema 6 und Schema 7). Nach Ketalbildung und Redoxkondensation erfolgte die Vitamin B₁₂-katalysierte β -Eliminierung⁷⁰ mit anschließender Reduktion zum Diol **(+)-211**. Durch regioselektive Tosylierung, Kolbe-Nitrilsynthese, Bildung des TBS-Ethers und Nitrilreduktion ergab sich der Aldehyd **(-)-231**, der in einem zweistufigen Prozess zu dem β -Ketophosphonat **(-)-241** umgesetzt wurde. HWE-Reaktion^{57,58} nach den Bedingungen von Paterson⁷¹ mit dem literaturbekannten Aldehyd **(+)-25**⁷² lieferte das Enon **(-)-261**.^{53,56} Das Enon **(-)-261**



Schema 6: Synthese des Nitrils **(+)-221** im Zuge der C8–C18-Fragmentbildung von **(+)-81** nach Gille.^{53,56}

⁶⁷ a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.

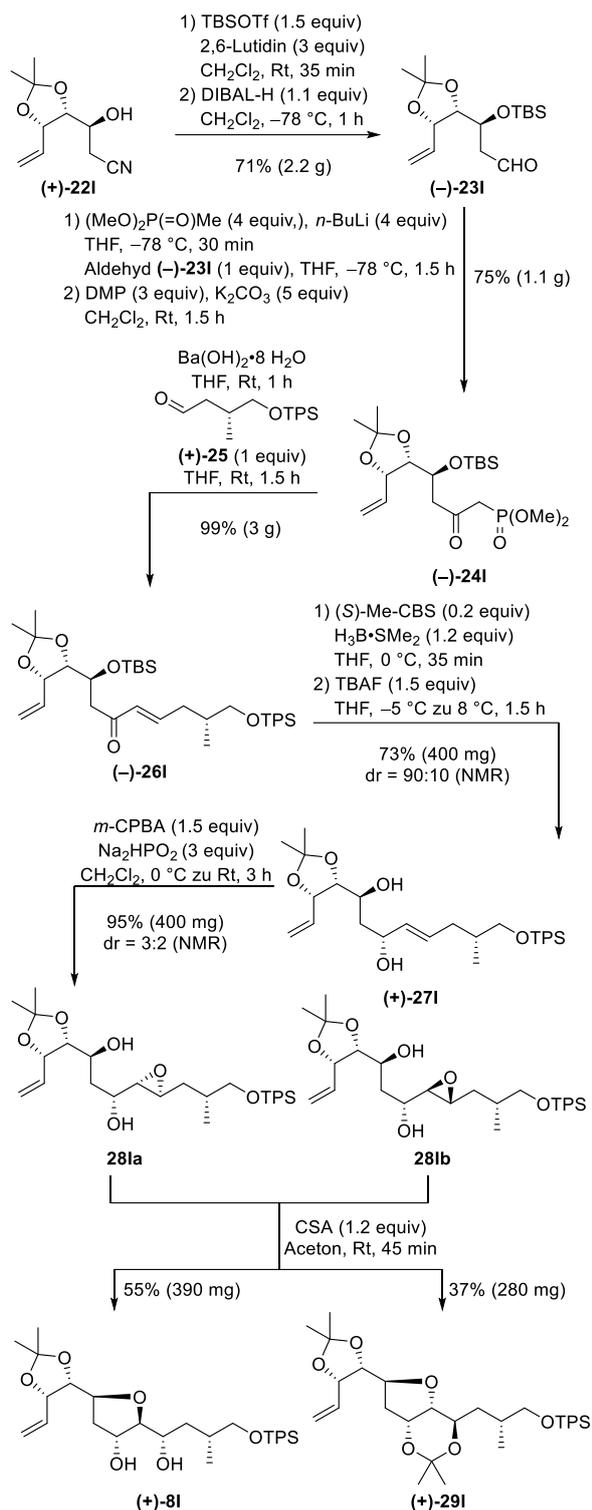
⁶⁸ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.

⁶⁹ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141–6144.

⁷⁰ a) Scheffold, R.; Amble, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 629–630. b) Scheffold, R.; Amble, E. *Angew. Chem.* **1980**, *8*, 643–644. c) Kleban, M.; Kautz, U.; Greul, J.; Hilgers, P.; Kugler, R.; Dong, H.-Q.; Jäger, V. *Synthesis* **2000**, *7*, 1027–1033.

⁷¹ Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Smaill, J. B. *Synlett* **1993**, *10*, 774–776.

⁷² Keyling-Bilger, F.; Schmitt, G.; Beck, A.; Luu, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14891–14904.

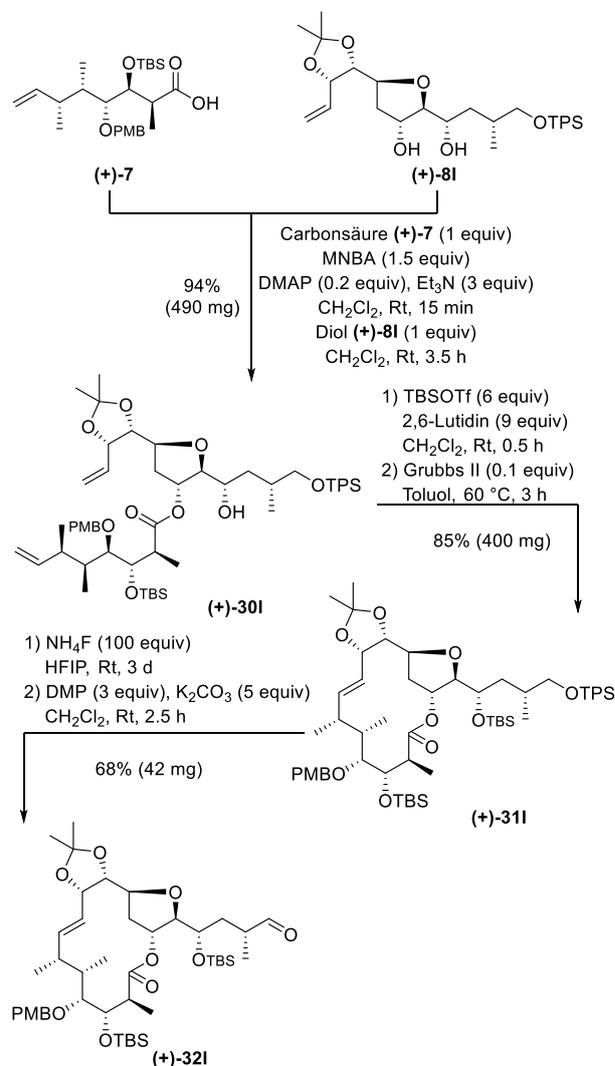


Schema 7: Fortsetzung der Synthese des C8–C18-Fragments (+)-8I nach Gille.^{53,56}

ermöglichte durch diastereoselektive CBS-Reduktion, Silyltherspaltung und Prileschajew-Epoxidierung⁷³ den Zugang zu den Epoxiden **28Ia** und **28Ib**, die als Diastereomeregemisch vorlagen und nicht durch

Säulenchromatographie getrennt werden konnten. Das THF-Strukturmotiv konnte unter Einsatz der Brønsted-Säure *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure⁷⁴ im Zuge einer 5-*exo*-tet-Zyklisierung in Aceton gebildet werden. Es kam zudem zu einer Diastereomer-differenzierenden Ketalbildung, so dass neben dem C8–C18-Diol (+)-8I auch das Bisacetonid (+)-29I erhalten wurde.^{53,56}

Die Fertigstellung des C1–C18-Fragments (+)-32I begann mit einer Carbonsäureaktivierung des C1–C7-Fragments (+)-7 nach Shiina⁷⁵ und nachfolgender regioselektiver Veresterung mit dem Diol (+)-8I (Schema 9). Anschließende TBS-Etherbildung und Ringschlussmetathese⁵⁹ mit dem Grubbs II-Katalysator⁷⁶ führte zur Ausbildung des vierzehn-



Schema 8: Synthese des C1–C18-Aldehyds (+)-32I nach Gille.^{53,56}

⁷³ Prileschajew, N. *Ber.* **1909**, *42*, 4811–4815.

⁷⁴ Xiong, Z.; Busch, R.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1512–1514.

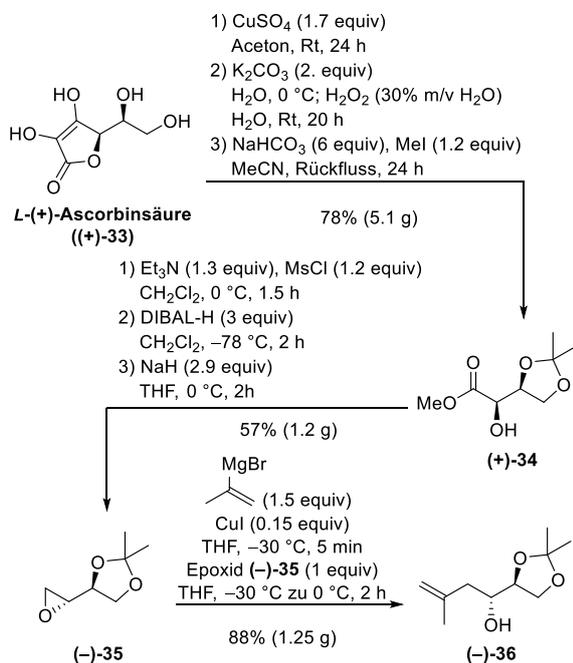
⁷⁵ Shiina, I.; Ibuka, R.; Kubota, M. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 286–287.

⁷⁶ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.

gledrigen Macrolactons **(+)-31**. Abgeschlossen wurde der Syntheseweg mit der Spaltung des TPS-Ethers mit Ammoniumfluorid⁷⁷, gefolgt von einer DMP-Oxidation⁶⁷, so dass der für die spätere C18–C19-verknüpfende HWE-Reaktion^{57,58} benötigte C1–C18-Aldehyd **(+)-32** erhalten wurde.^{53,56}

Relevante Studien im Arbeitskreis Hiersemann zur Synthese des C19–C27-Fragments 9

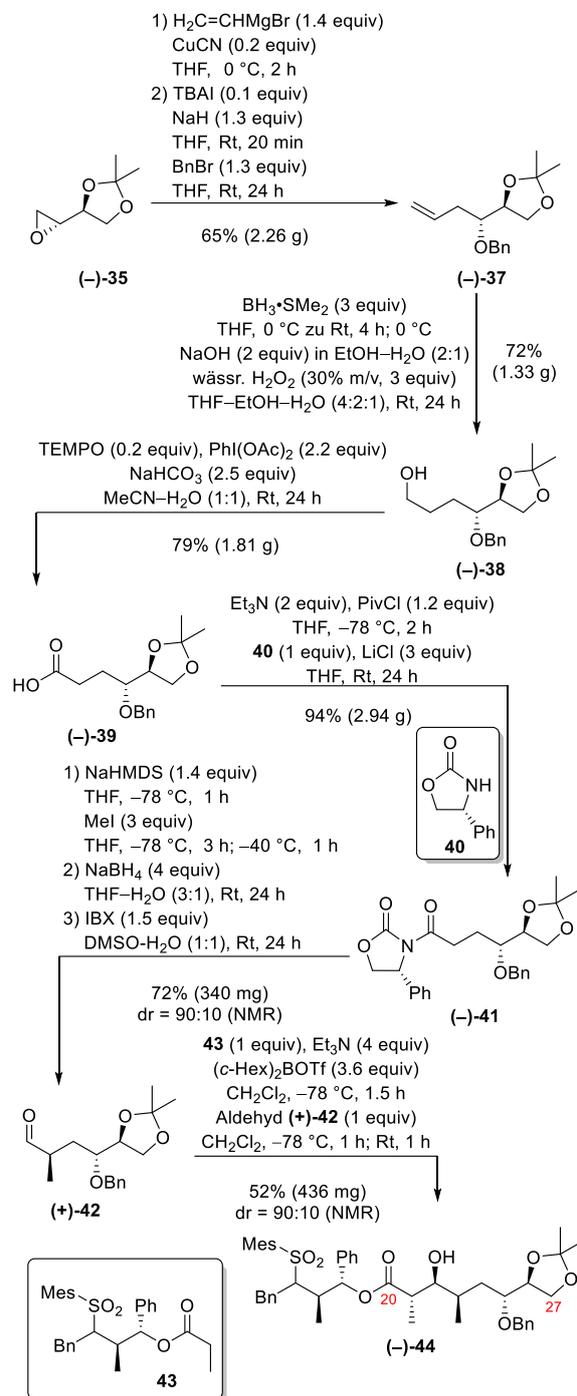
Zeitgleich zu Gilles' Forschung zum C1–C18-Fragment **(+)-32** versuchten Jaschinski⁷⁸ und Stiasni⁷⁹ eine Syntheseroute für das C19–C27- β -Ketophosphonat **9** zu etablieren. Ausgehend von dem ex-chiral-pool-Synthesebaustein *L*-(+)-Ascorbinsäure (**(+)-33**) erfolgte zunächst eine Ketalbildung, die oxidative C–C-Bindungsspaltung nach einem modifizierten Verfahren von Isbell und Frush⁸⁰ und die Überführung in den Methylester (**(+)-34**) (Schema 9). Die Umsetzung zum Methansulfonat, Reduktion des Alkohols und S_N1 -Reaktion des Hydroxymesylats ermöglichte den Zugang zu Epoxid **(-)-35**. Dieses öffnete Jaschinski mit dem aus Isopropylidenmagnesiumbromid erzeugten Cuprat. Die anschließende Einführung des Chlor-Substituenten gelang Jaschinski nicht ohne die Bildung unerwünschter Nebenprodukte. Zudem war es nicht



Schema 9: Synthese des Homoallylalkohols **(-)-36** im Zuge der Darstellung des C19–C27-Fragments **9** nach Jaschinski.⁷⁸

möglich eine diastereoselektive Hydroborierung des Homoallylalkohols **(-)-36** durchzuführen.⁷⁸

Stiasni führte daher die positionsselektive Öffnung des Epoxids **(-)-35** mit dem aus Vinylmagnesiumbromid



Schema 10: Synthese des Esters **(-)-44** im Zuge der Darstellung des C19–C27-Fragments **9** nach Stiasni.⁷⁹

⁷⁷ Zhang, W.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177–1180.

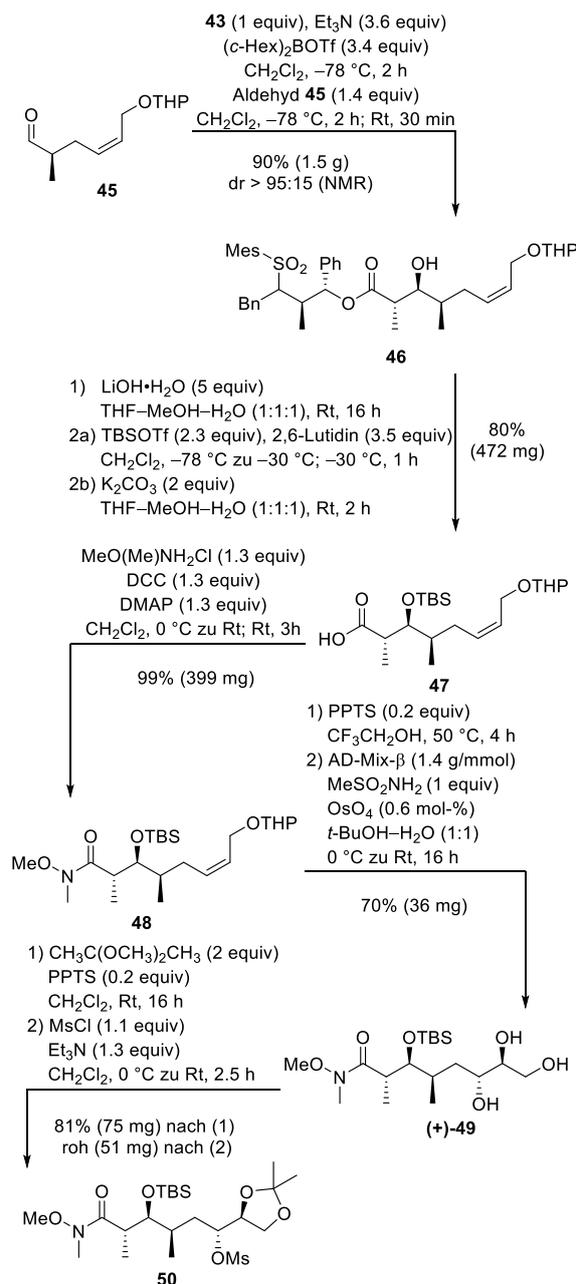
⁷⁸ Jaschinski, T. Diplomarbeit, TU Dortmund, Dortmund, 2008.

⁷⁹ Stiasni, N. Dissertation, TU Dortmund, Dortmund, 2010.

⁸⁰ Isbell, H. S.; Frush, H. L. *Carbohydr. Res.* **1979**, *72*, 301–304.

hergestellten Cuprat durch und überführte den erhaltenen Homoallylalkohol in den Benzylether (**-**)-**37** (Schema 10). Als nächstes erfolgte eine Hydroborierungsreaktion⁸¹ und die Oxidation mit TEMPO und Diacetoxyiodbenzen⁸² zur Carbonsäure (**-**)-**39**. Es schloss sich eine Sequenz aus einer Aktivierung der Carbonsäure, einer Umsetzung mit dem Evans-Auxiliar **40**, einer diastereoselektiven Einführung der C23-Methylgruppe⁸³ und einer reduktiven Abspaltung des Evans-Auxiliars an. Nach IBX-Oxidation⁸⁴ des Alkohols zum α -chiralen Aldehyd (**+**)-**42** gelang Stiasni die *anti*-diastereoselektive Aldoladdition nach den Bedingungen von Abiko und Masamune⁸⁵ mit einer moderaten Ausbeute von 52%. Die Umwandlung des so erhaltenen C20–C27-Esters (**-**)-**44** in das für die HWE-Reaktion^{57,58} benötigte C19–C27-Phosphonat **9** sowie die Einführung des Chloratoms wurden von Stiasni nicht mehr durchgeführt.⁷⁹

Die von Jaschinski und Stiasni angewendete Synthesestrategie besitzt den Nachteil einer hohen Stufenzahl. Um diese zu reduzieren, untersuchte Mischler einen Zugang zum C19–C27-Fragment **9** (Schema 11),⁸⁶ der mit einer *anti*-diastereoselektiven Aldoladdition⁸⁵ des literaturbekannten α -chiralen Aldehyds **45**⁸⁷ unter Auxiliarinduktion nach Abiko⁸⁵ beginnt und erst später die Chiralitätszentren an C25 und C26 einführt. Nach Erhalt des Esters **46** wurde dieser verseift und zum TBS-Ether **47** umgesetzt. Es schloss sich die Bildung des *N*-Methoxy-*N*-Amids **48** und die Hydrolyse des THP-Ethers an. Durch asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless⁸⁸ wurde die C25–C27-Trioleinheit aufgebaut. Nach Bildung des Acetonids und Einführung des Methansulfonats sollte das Amid **50** im Rahmen einer S_N2-Reaktion durch das für den Naturstoff benötigte Chloratom substituiert werden. Mischlers Studien hierzu zeigten keinen Erfolg. Ferner ließ sich auch nicht das Amid **50** in das gewünschte C19–C27-Phosphonat umwandeln.⁸⁶



Schema 11: Synthese des Amids **50** im Zuge der Darstellung des C19–C27-Fragments **9** nach Mischler.⁸⁶

Nach den erfolglosen Versuchen von Mischler einen anderen Zugang zum C19–C27-Fragment **9** zu etablieren, griff Börding die Synthesestrategie von

⁸¹ a) Brown, H. C.; Rao Subba, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2582–2588. b) Johnson, J. R.; van Campen, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 121–124. c) Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694–5695. d) Brown, H. C. *Tetrahedron* **1961**, *12*, 117–138.

⁸² a) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977. b) Epp, J. B. E.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293–295.

⁸³ a) Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4233–4236. b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.

⁸⁴ a) Caraway, W. T.; Hellerman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5334–5340. b) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.

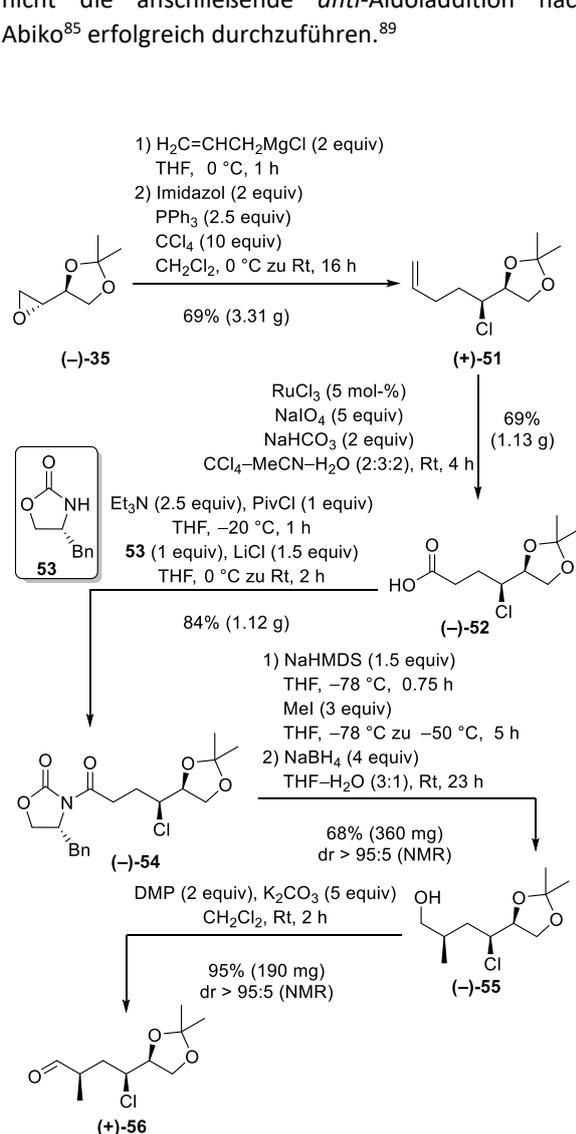
⁸⁵ a) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590–2591. b) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586–2587.

⁸⁶ Mischler, E. Dissertation, TU Dortmund, Dortmund, 2014.

⁸⁷ Bindl, M.; Jean, L.; Herrmann, J.; Müller, R.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12310–12319.

⁸⁸ a) Sharpless, K. B.; Hentges, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263–4265. b) Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.

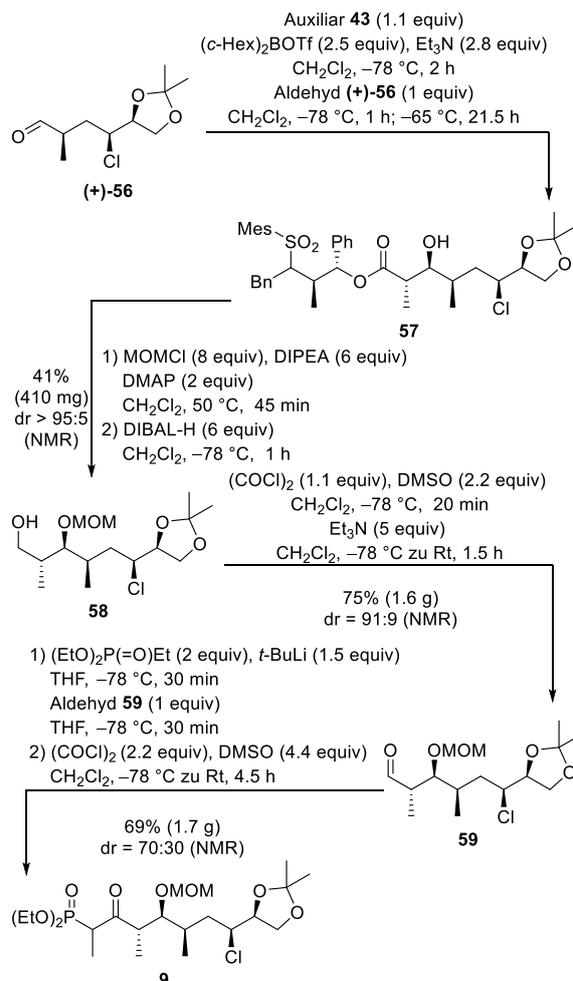
Jaschinski und Stiasni wieder auf und setzte das bereits etablierte Epoxid **(-)-35** mit Allylmagnesiumchlorid um (Schema 12).⁸⁹ Anschließend erfolgte die Einführung des Chloratoms durch eine S_N2-Reaktion des Alkohols und die Oxidation zur Carbonsäure **(-)-52**. Analog zu Stiasnis Synthese wurde das C23-Chiralitätszentrum durch Auxiliarinduktion nach Evans⁸³ aufgebaut. Nach reduktiver Abspaltung des Auxiliars gelang der Zugang zum α -chiralen Aldehyd **(+)-56** durch DMP-Oxidation⁶⁷. Es gelang Börding in ersten Testversuchen nicht die anschließende *anti*-Aldoladdition nach Abiko⁸⁵ erfolgreich durchzuführen.⁸⁹



Schema 12: Synthese des Aldehyds **(+)-56** für die Darstellung des C19–C27-Fragments **9** nach Börding.⁸⁹

Klüppel⁹⁰ wendete schließlich die *anti*-diastereoselektive Aldoladdition unter Auxiliarinduktion nach Abiko⁸⁵ erfolgreich an, so dass der β -Hydroxyester **57**

hergestellt wurde (Schema 13). Die Ausbeute und die Diastereoselektivität ließen sich erst nach den nächsten beiden Stufen ermitteln. Der β -Hydroxyester **57** wurde zum MOM-Ether umgesetzt und das Auxiliar reaktiv abgespalten. Nach einer Swern-Oxidation⁹¹ zum Aldehyd **59** erfolgte die Umsetzung zum β -Hydroxyphosphonat, das nach einer weiteren Oxidation nach Swern⁹¹ das für die C18–C19-verknüpfende HWE-Reaktion^{57,58} benötigte C19–C27- β -Ketophosphonat **9** ergab.⁹⁰



Schema 13: Synthese des C19–C27- β -Ketophosphonats **9** nach Klüppel.⁹⁰

Totalsynthese von Lytophilippin A **(-)-11** nach Lee

Zeitgleich zu den laufenden Studien des Arbeitskreises Hiersemann veröffentlichte Lee seine Totalsynthese zu Lytophilippin A **(-)-11**. Seine Synthese basiert ebenfalls auf der Unterteilung in drei Fragmente. Bei diesen handelt es sich um das C1–C7-Fragment **(+)-60**,

⁸⁹ Börding, S. Masterarbeit, TU Dortmund, Dortmund, 2011.

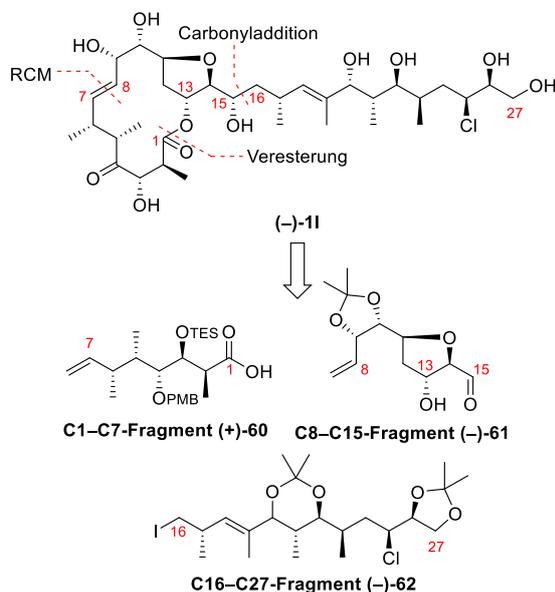
⁹⁰ Klüppel, A. Unveröffentlichte Ergebnisse, TU Dortmund, Dortmund.

⁹¹ a) Sharma, A. K.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *16*, 1503–1506.

b) Sharma, A. K.; Ku, T.; Dawson, A. D.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1975**,

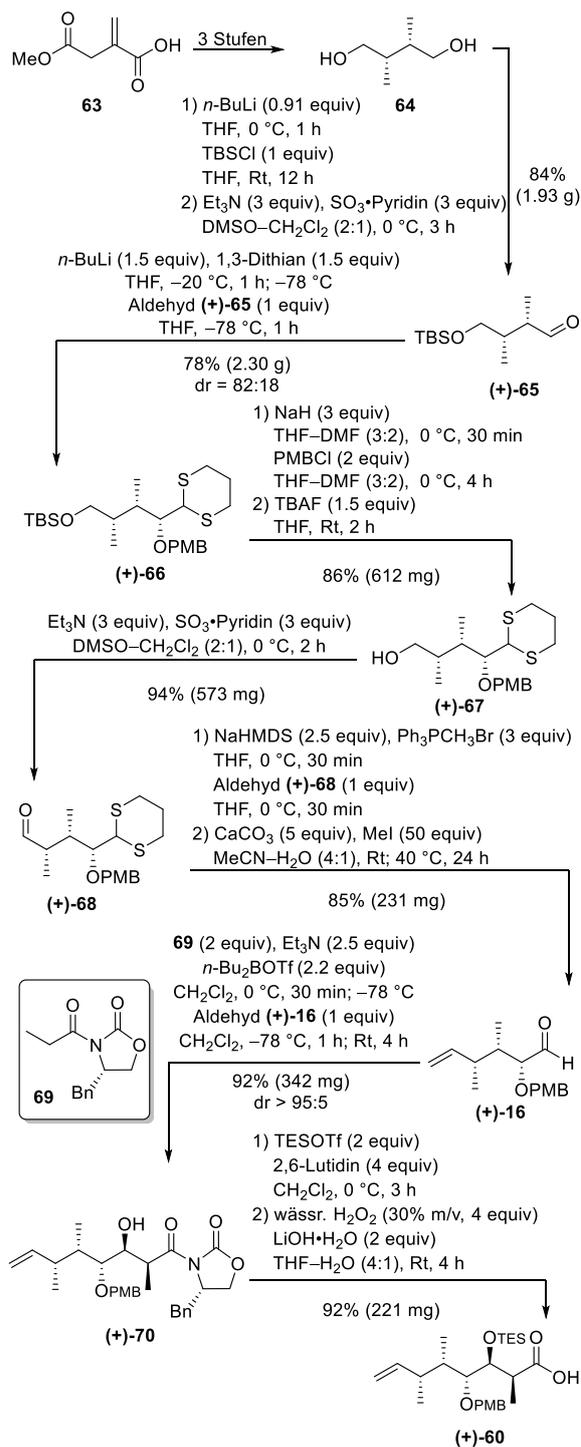
40, 2758–2764. c) Omura, K.; Sharma, A. K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 957–962. d) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1669. e) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4537–4538.

das C8–C15-Fragment (–)-**61** und das C16–C27-Fragment (–)-**62**, wobei das C1–C7-Fragment (+)-**60** mit Ausnahme des TES-Ethers der von Gille synthetisierten Carbonsäure (+)-**7** entspricht (Schema 14).⁵⁴



Schema 14: Retrosynthese von Lytophilippin A (–)-**11** nach Lee.⁵⁴

Bei der Synthese des C1–C7-Fragments (+)-**60** geht Lee von der achiralen Itaconsäure (**63**) aus (Schema 15). Diese wurde in drei Stufen zum literaturbekannten Diol **64**⁹² umgesetzt, das nach der Bildung des TBS-Ethers einer Parikh–Doering-Oxidation⁹³ zum Aldehyd (+)-**65** unterzogen wurde. Es schloss sich eine Sequenz aus Einführen des C3-Kohlenstoffatoms durch Umsetzung mit 1,3-Dithian, PMB-Ether-Synthese, TBS-Etherspaltung und erneuter Parikh–Doering-Oxidation⁹³ an. Der erhaltene Aldehyd (+)-**68** wurde den Bedingungen einer Wittig-Reaktion⁹⁴ unterworfen und nach Spaltung des Thioacetals der von Gille bereits etablierte Aldehyd (+)-**16**^{53,56} erhalten. Entsprechend der Synthese von Gille^{53,56}, schloss sich die diastereoselektive Einführung der C2-Methyleinheit unter Auxiliarinduktion nach Evans⁸³ an. Nach Bildung des TES-Ethers und oxidativer Abspaltung⁶⁹ des Evans-Auxiliars konnte die C1–C7-Carbonsäure (+)-**60** generiert werden.⁵⁴



Schema 15: Synthese der C1–C7-Carbonsäure (+)-**60** nach Lee.⁵⁴

Als Ausgangsmaterial für das C8–C15-Fragment (–)-**61** verwendete Lee den ex-chiral-pool-Synthesebaustein *D*-(–)-Ribose ((–)-**71**) (Schema 16), den er in zwei Stufen zu dem Diol **21III**⁹⁵ umsetzte. Nach regio-

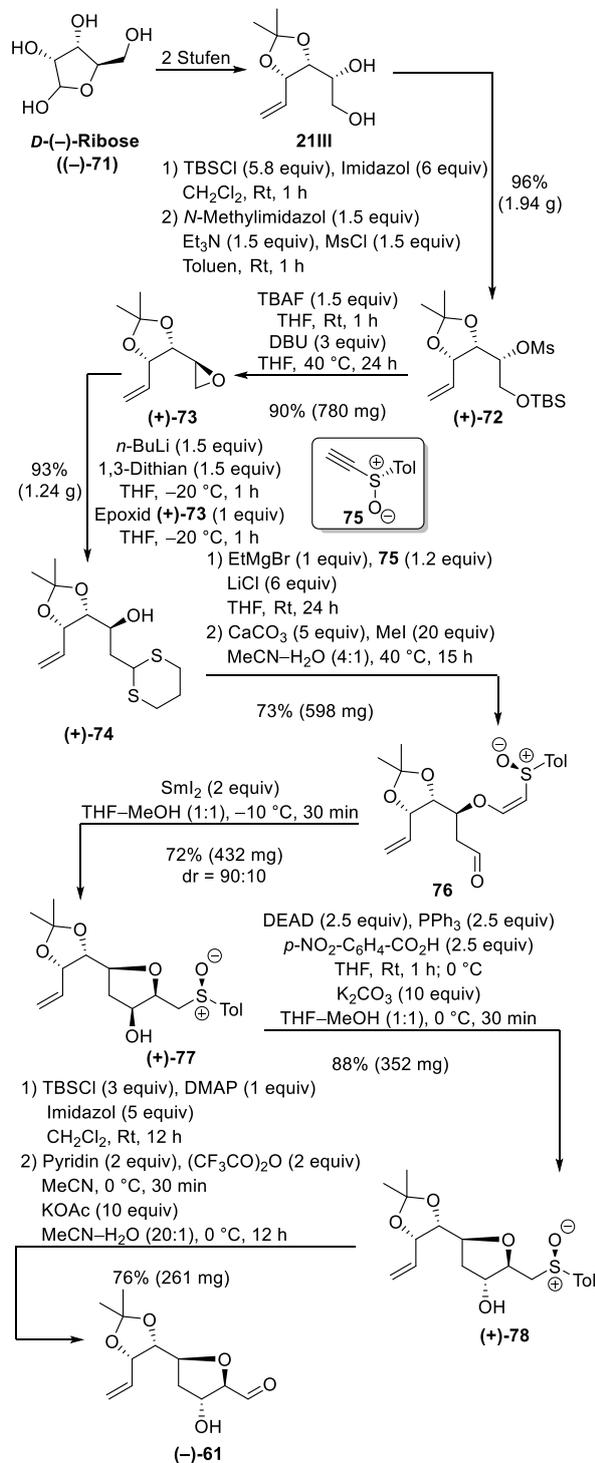
⁹² Betche, H. J.; Irdam, E. A.; Padilla, A. G.; Pearlman, B.; Perrault, W. R.; Vanalsten, J.; Franczyk, T. S. Stereoselective synthesis of 3,4-disubstituted cyclopentanones and related compounds. *WO 2007010387 A2*, 03.01.2002.

⁹³ Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.

⁹⁴ a) Wittig, G.; Geissler, G. *Ann.* **1953**, *580*, 44–57. b) Schollkopf, U.; Wittig, G. *Chem. Ber.* **1954**, *97*, 1318–1330.

⁹⁵ Moon, H. R.; Choi, W. J.; Kimb, H. O.; Jeong, L. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1189–1193.

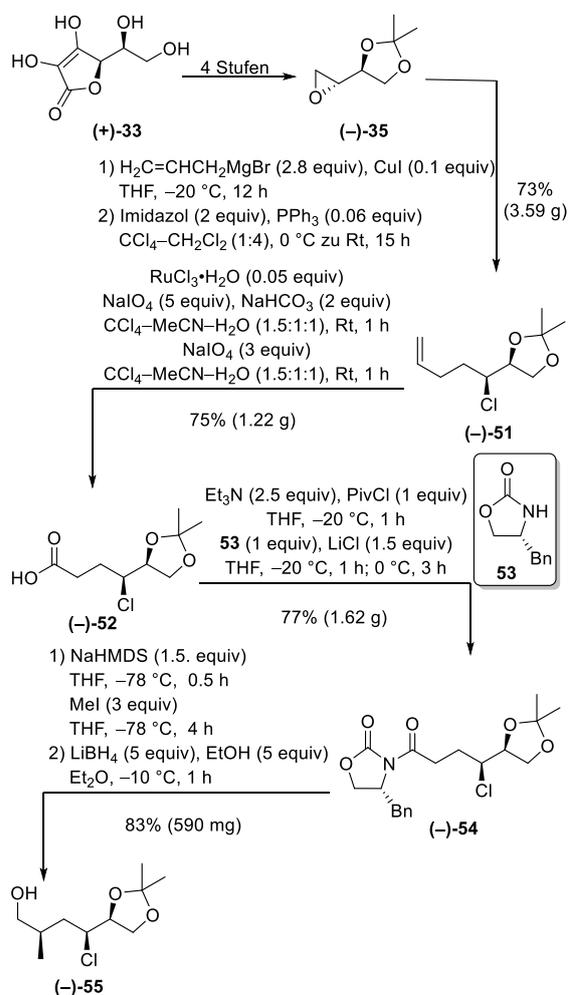
selektiver TBS-Etherbildung erfolgte die Synthese des Methansulfonats **(+)-72**, das in einer S_N2-Reaktion zu dem Epoxid **(+)-73** umgesetzt wurde. Das Einführen des C13-Kohlenstoffatoms geschah durch die



Schema 16: Synthese des C8–C15-Aldehyd **(-)-61** nach Lee.⁵⁴

Umsetzung mit 1,3-Dithian unter regioselektiver Öffnung des Epoxids **(+)-73**. Anschließend Reaktion mit dem Akynylsulfoxid **75** und Spaltung des Thioacetals ermöglichte den Zugang zu dem Aldehyd **76**, der einer von Lee entwickelten, Sml₂ vermittelten 5-*exo*-Zyklisierung⁹⁶ unterworfen wurde. Nach einer Inversion des Chiralitätszentrums an C13 durch eine Mitsunobu-Reaktion⁶⁵, TBS-Ether-Bildung und Pummerer-Umlagerung⁹⁷ konnte der C8–C15-Aldehyd **(-)-61** erhalten werden.⁵⁴

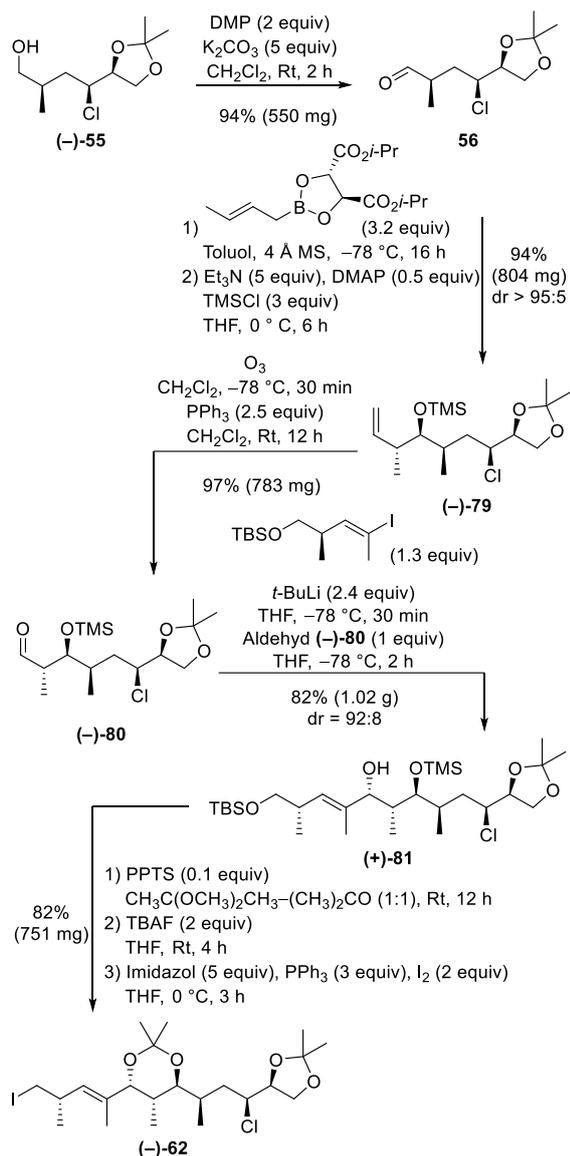
Als Startmaterial für das C16–C27-Fragment **(-)-62** diene, entsprechend der Synthese von Stiasni⁷⁹, *L*-(+)-Ascorbinsäure **(+)-33** (Schema 17 und Schema 18), die in vier Stufen zum Epoxid **(-)-35** umgesetzt wurde. Die nachfolgenden sechs Stufen bis zum Aldehyd **56** verliefen analog zur Synthese von Börding⁸⁹. Es schloss sich eine Crotylierung nach



Schema 17: Synthese des Alkohols **(-)-55** nach Lee.⁵⁴

⁹⁶ Jung, J. H.; Kim, Y. W.; Kim, M. A.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Shin, S.; Lee, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3225–3228.

⁹⁷ a) Pummerer, R. *Ber.* **1909**, *42*, 2282–2291. b) Pummerer, R. *Ber.* **1910**, *43*, 1401–1412.

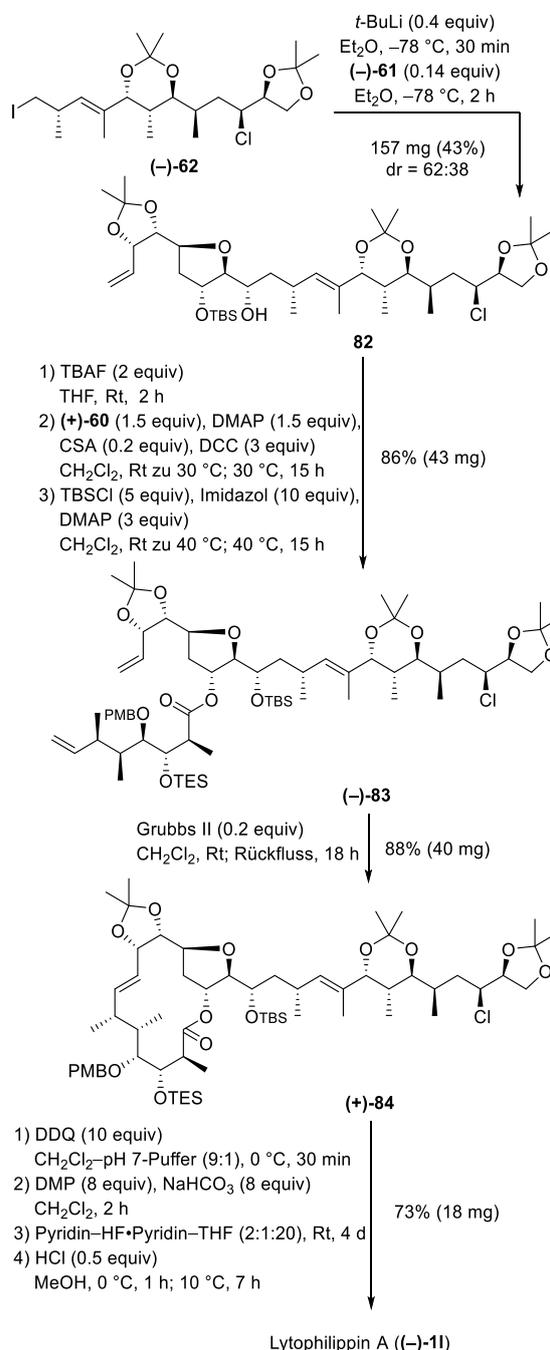


Schema 18: Synthese des C16–C27-Iodids (–)-62 nach Lee.⁵⁴

Roush⁹⁸ und die Bildung des TMS-Ethers (–)-79 an. Nach Ozonolyse⁴⁹ zum Aldehyd **80** erfolgte eine C4-Kettenverlängerung durch nucleophile Addition. Abgeschlossen wurde die Synthese des C16–C27-Iodids (–)-62 durch Bildung des Bisacetonids, Silyl-etherspaltung und Redoxkondensation.⁵⁴

Nach fehlgeschlagenen Versuchen, die Seitenkette am zuvor aus der C1–C7-Carbonsäure (+)-60 und C8–C15-Tetrahydrofuran (+)-77 hergestellten Macrolacton anzubringen, verknüpfte Lee zur Fertigstellung von Lytophilippin A ((–)-11) über nucleophile Addition erst den C8–C15-Aldehyd (–)-61 mit dem C16–C27-Iodid (–)-62 (Schema 19). Nach Silyl-etherspaltung folgte eine regioselektive Vesterung der C1–C7-Carbonsäure

(+)-60 mit dem erhaltenen Diol und anschließend die TBS-Etherbildung. Zur Bildung des Macrolactons (+)-83 führte Lee eine Ringschlussmetathese⁵⁹ mit dem Grubbs II-Katalysator⁷⁶ durch. Nach abschließendem Entfernen der Schutzgruppen und DMP-Oxidation⁶⁷ der C4-Hydroxyfunktion wurde Lytophilippin A ((–)-11) erhalten.⁵⁴



Schema 19: Synthese von Lytophilippin A ((–)-11) nach Lee.⁵⁴

⁹⁸ a) Roush, W. R.; Walts, A. E.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186–8190. b) Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Halterman, R. L.; Palkowitz, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44*, 5579–

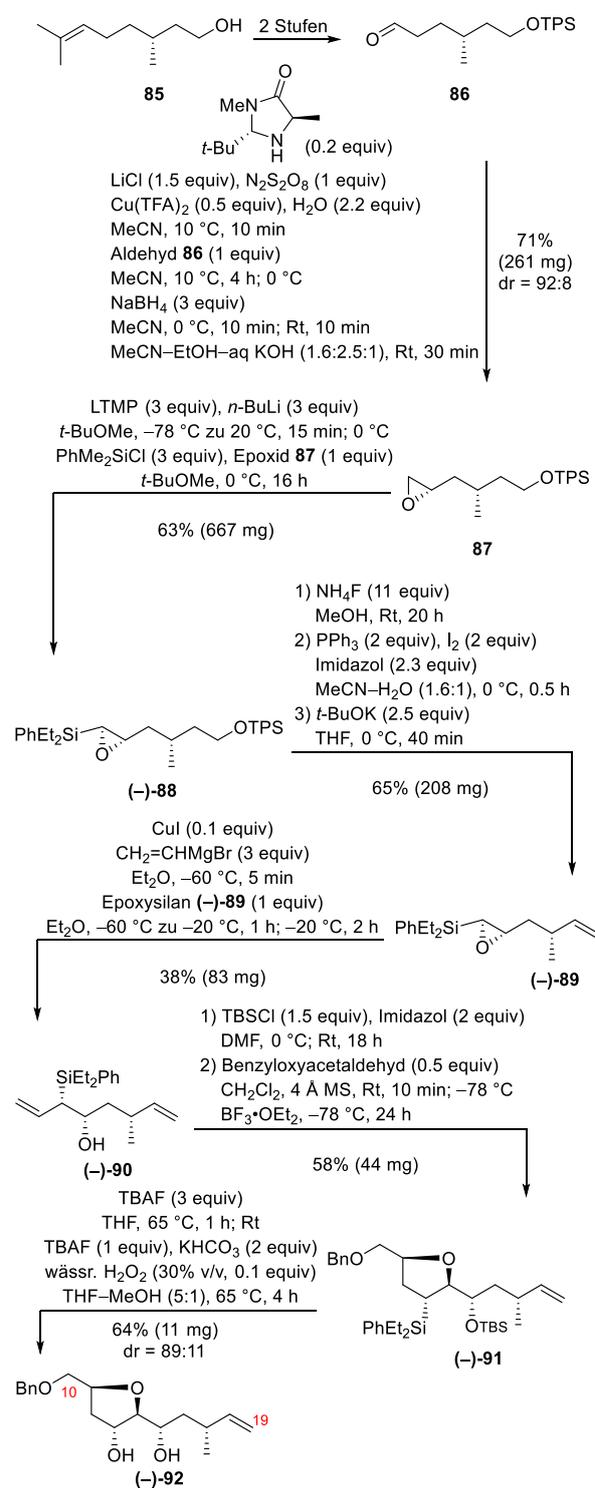
5582. c) Roush, W. R.; Grover, P. T.; Lin, X. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7563–7566. d) Roush, W. R.; Grover, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7567–7570.

Aus den nachfolgenden NMR-spektroskopischen Untersuchungen in verschiedenen deuterierten Lösemitteln (Methanol- d_4 , Aceton- d_6 , THF- d_8 , Acetonitril- d_3 , Pyridin- d_5 , CDCl_3 , DMSO- d_6 , CDCl_3 -DMSO- d_6 (4:1), D_2O) und Vergleiche mit Řezankas NMR-Daten schlussfolgerte Lee, dass Řezankas Struktur fehlerhaft sein muss.¹⁹ Allerdings sind auch Lees angegebene experimentelle Daten kritisch zu bewerten, da in der Beschreibung der experimentellen ^1H NMR- und ^{13}C NMR-Daten keinerlei Zuordnung der chemischen Verschiebung zu den Kohlenstoffatomen des Naturstoffs getroffen wurde. Für die Protonen kann die Zuordnung aus dem abgebildeten $2\text{D}[^1\text{H},^1\text{H}]\text{COSY}$ -Spektrum und aus dem $2\text{D}[^1\text{H},^1\text{H}]\text{NOESY}$ -Spektrum entnommen werden. 2D-Spektren, die die Zuordnung der ^{13}C -Verschiebung zu ihren jeweiligen Kohlenstoffatomen ermöglichen würden, fehlen komplett. Erschwerend kommt hinzu, dass auch die Messfrequenz der NMR-spektroskopischen Untersuchungen nicht mit der von Řezanka verwendeten übereinstimmt und dass im Gegensatz zur Publikation von Řezanka komplexere Kopplungsmuster lediglich als multiplett angegeben sind, so dass sich daher nur in wenigen Fällen die Kongruenz der Kopplungskonstanten benachbarter Protonen bewerten lässt. Daher lassen sich aus Lees Daten keine Schlussfolgerungen zur realen Struktur von Lytophilippin A ((-)-**1**) ziehen.

Synthese des C10–C19-Fragments (-)-**92** nach Hodgson

Neben Lee befassten sich noch Hodgson und Salik mit der Synthese des Naturstoffs.⁵⁵ Sie publizierten 2012 die Synthese des C10–C19-Fragments (-)-**92** von Lytophilippin A ((-)-**11**), in deren Zuge sie die Nützlichkeit der von ihnen mitentwickelten Methode zur Darstellung und zur regio- und diastereoselektiven Öffnung von *trans*- α,β -Epoxyasilanen nachwiesen (Schema 20). Ausgehend von dem literaturbekannteren⁹⁹ Aldehyd **86**, der in zwei Stufen aus (*R*)-(+)-Citronellol ((+)-**85**) erhalten wurde, wurde durch eine asymmetrische, organokatalytische α -Chlorierung¹⁰⁰, gefolgt von einer Reduktion und einer β -Eliminierung das Epoxid **87** generiert. Nach Erhalt des Epoxysilans (-)-**88** schloss sich eine Sequenz aus Spaltung des TPS-Ethers, Redoxkondensation und β -Eliminierung an. Cuprataddition unter Epoxidöffnung führten zu dem Vorläufer (-)-**90** für die von Hodgson geplante THF-Synthese. Diese gelang in Anwesenheit einer

Lewisäure mit Benzyloxyacetaldehyd. Nach einigen Optimierungen gelang Hodgson und Salik die



Schema 20: Synthese des C10–C19-Fragments (-)-**92** nach Hodgson und Salik.⁵⁵

⁹⁹ Chandrasekhar, S.; Yaragorla, S. R.; Sreelakshmi, L.; Reddy, C. R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5174–5183.

¹⁰⁰ a) Amatore, M.; Beeson, T. C.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121–5124. b) Amatore, M.;

Beeson, T. C.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5223–5226.

Oxidation am THF-Ring mit TBAF¹⁰¹ in Gegenwart von 4 Å Molekularsieb mit anschließender Behandlung mit Wasserstoffperoxid und weiterem Einsatz von TBAF. Auf diese Weise wurde das C10–C19-Diol **(-)-92** hergestellt.⁵⁵

Bis dato sind die Journalpublikationen von Gille und Hiersemann,⁵³ von Lee⁵⁴ und Hodgson und Salik⁵⁵ die einzigen, die Synthesen zu Lytophilippin A **(-)-11** behandeln.

¹⁰¹ a) Kraihazel, C. S.; Poist, J. E. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 239–243.
b) Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2549–2550.

Kapitel 2 – Strukturvorschlag, Zielstellung und Retrosynthese

Die Widersprüchlichkeiten und Unstimmigkeiten in Řezankas Publikation¹⁹ sowie Lees Feststellung, dass Řezankas Strukturaufklärung fehlerhaft sei,⁵⁴ lassen die spannenden Frage aufkommen, wie die tatsächliche Struktur von Lytophilippin A ((-)-**1**) aussieht. Denkbar wäre, dass Fehler in der Konstitutionsaufklärung gemacht wurden, da Řezanka Positionen von funktionellen Gruppen im Text anders beziffert, als sie in der postulierten Struktur gezeigt sind. Dies wurde jedoch erst einmal ausgeschlossen, stattdessen wurde davon ausgegangen, dass die Fehler von Řezanka in der Konfigurationszuweisung geschehen sind. Mit den 17 Chiralitätszentren von Lytophilippin A ((-)-**1**) wäre also eines von 131072 Diastereomeren bzw. ausgehend davon, dass Řezankas Ergebnisse der Methoden zur Aufklärung der absoluten Konfiguration korrekt dargestellt sind, eines von 1024 Diastereomeren das Richtige. Die bisherigen Publikationen zu dem Naturstoff wurden daher eingehend studiert und versucht Indizien zu den Positionen zu finden, deren Konfiguration am wahrscheinlichsten nicht korrekt zugewiesen wurde.

Auch wenn ein Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten von Řezanka und Lee wegen womöglich fehlender Übereinstimmung des Lösemittel-Parameters eigentlich nicht zulässig ist, wurden solche zur Indizienfindung durchgeführt. Für den Vergleich der chemischen Verschiebung aus ¹H NMR-spektro-

skopischen Daten wurden Lees Werte für die chemische Verschiebung gemittelt, wenn diese über einen größeren Bereich angegeben wurden. Anschließend wurde die Differenz der von Řezanka ermittelten chemischen Verschiebung und der entsprechenden von Lee bestimmt. Diese Werte wurden in zwei Diagramme (Abbildung 8 und Abbildung 9) eingetragen, in denen zu dem die Originaldaten der beiden Publikationen abzulesen sind. In den Diagrammen sind deutliche Abweichungen der chemischen Verschiebung von über 0.2 ppm für 7-H, 8-H, 9-H, 11-H, 12a-H, 12b-H, 15-H, 21-H, 22-H, 26-H, 27a-H, 27b-H und 5'-H abzulesen. Auf einen Vergleich der chemischen Verschiebung aus ¹³C NMR-Daten wurde jedoch verzichtet, da aus Lees Hintergrundmaterialien die Zuordnung der chemischen Verschiebung zu dem jeweiligen Kohlenstoffatom nicht entnommen werden kann.

Řezankas Figur 4 und Figur 5 (S.12194)¹⁹, die die NOE-Korrelationen des tetrahydrofuranoiden Strukturelements darstellen, implizieren aufgrund der von der postulierten Struktur abweichenden Konfigurationen an verschiedenen Positionen, dass es an diesem Strukturmotiv zu Fehlern in der Aufklärung gekommen sein könnte. Es wurde daher versucht, Schlussfolgerungen aus einem Vergleich der NOE-Korrelationen zu ziehen. Leider ist das in Lees experimentellen Angaben dargestellte 2D[¹H,¹H]-NOESY-Spektrum schlecht aufgelöst. Zudem sind die NOE-Korrelationen für den THF-Ring und für das benachbarte C15-Proton aufgrund von Signalüberlagerungen mit Protonen

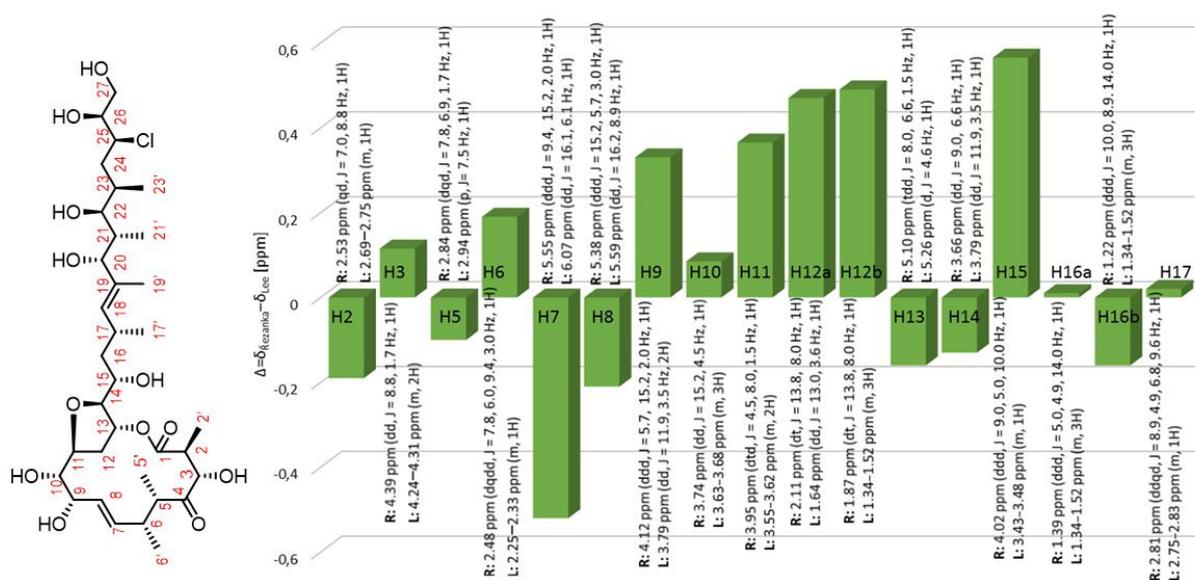


Abbildung 8: Differenzen der chemischen Verschiebung für die Protonen 2-H bis 17-H von Řezankas isoliertem (R, unbekanntes Lösemittel, 500 MHz)¹⁹ und Lees synthetisiertem (L, CD₃OD, 600 MHz)⁵⁴ Lytophilippin A ((-)-**1**).

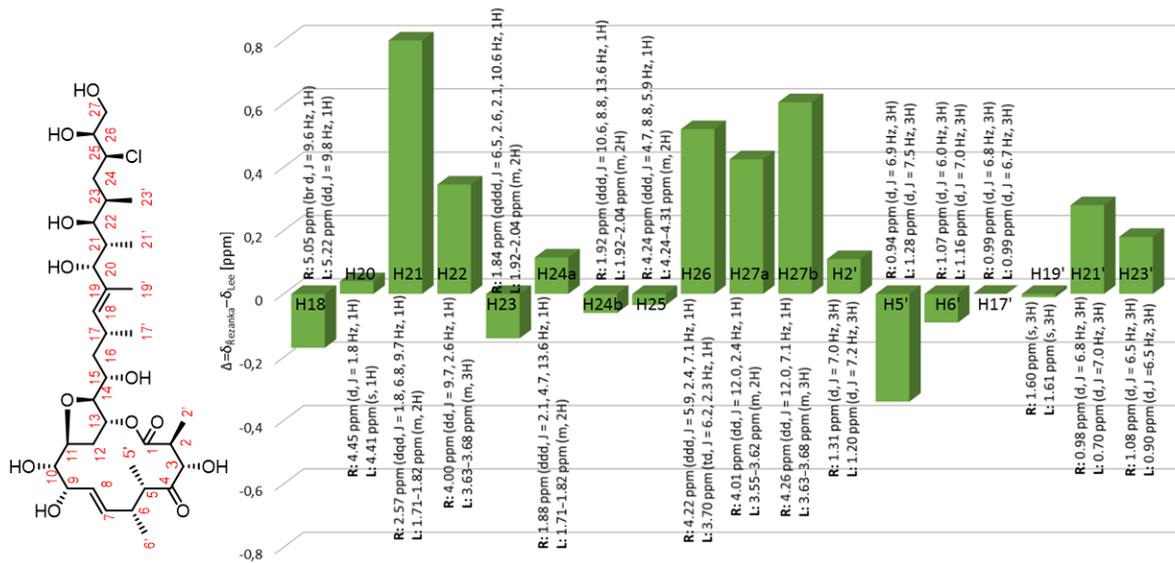


Abbildung 9: Differenzen der chemischen Verschiebung für die Protonen von 18-H bis 27-H sowie 2'-H, 5'-H, 6'-H, 17'-H, 19'-H, 21'-H und 23'-H von Řezankas isoliertem (R, unbekanntes Lösemittel, 500 MHz)¹⁹ und Lees synthetisiertem (L, CD₃OD, 600 MHz)⁵⁴ Lytophilippin A ((-)-1).

anderer Kohlenstoffe nicht eindeutig zu erkennen, weswegen an dieser Stelle Fehler beim Auslesen der Signale nicht ausgeschlossen werden können. Im Gegensatz zu Řezanka sind bei Lee scheinbar Korrelationen von 13-H und 14-H zu beiden Protonen von C12 zu beobachten. Zudem scheint eine Korrelation zwischen 11-H und 13-H vorhanden zu sein (Abbildung 10). Eine solche Korrelation wird in Řezankas Publikation nicht erwähnt.

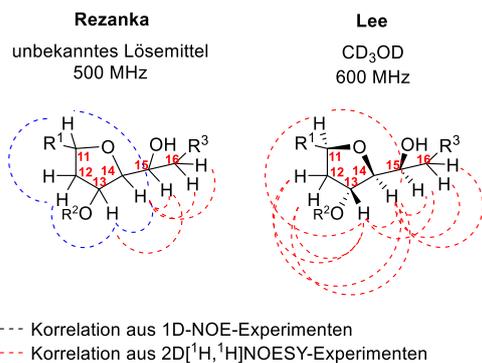


Abbildung 10: Vergleich der NOE-Korrelationen am THF-Ring von Řezankas¹⁹ Lytophilippin A mit unbekannter Konfiguration ((-)-1) und von Lees⁵⁴ synthetisiertem Lytophilippin A ((-)-1).

Zusätzlich zu dem Vergleich der NOE-Korrelationen wurden auch die Kopplungskonstanten in diesem Strukturelement analysiert (Abbildung 11). Bei Lee ist die Kongruenz der Kopplungskonstanten nicht gegeben, so dass zusätzlich die Daten von Gilles letzter Stufe, Aldehyd (+)-321, herangezogen wurden. Sowohl bei Lee und bei Gille scheint lediglich die Kopplungskonstante für 12-H^{re} und 12-H^{si} zu passen

(Řezanka: 13.8 Hz, Lee: 13.0 Hz, Gille: 12.4 Hz). Alle anderen beobachteten Kopplungskonstanten unterscheiden sich jedoch deutlich von denen von Řezanka und haben, bis auf die von Lee beobachtete Kopplungskonstante für 14-H von $J = 11.9$ Hz, niedrigere Werte.

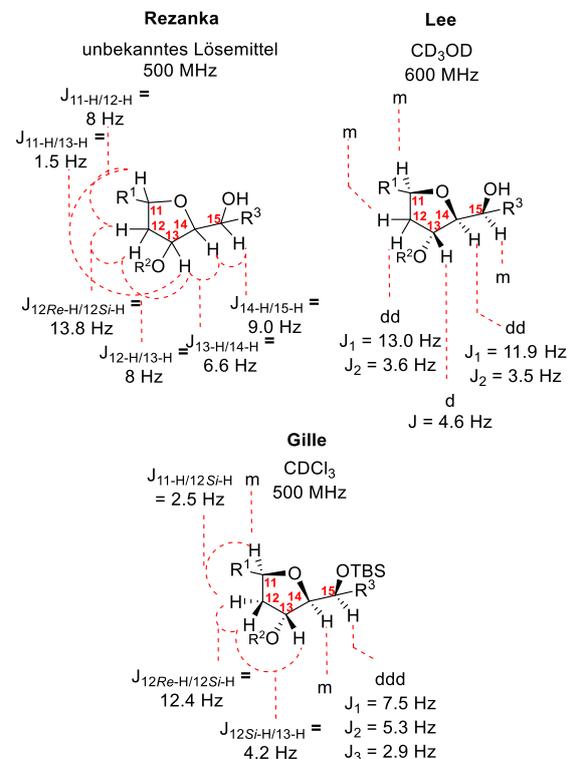


Abbildung 11: Vergleich der Kopplungskonstanten am THF-Ring von Řezankas¹⁹ Lytophilippin A mit unbekannter Konfiguration ((-)-1), von Lees⁵⁴ synthetisiertem Lytophilippin A ((-)-1) und von Gilles⁵³ Aldehyd (+)-321.

Auf Basis der Vergleiche scheint es wahrscheinlich, dass die Konfigurationsaufklärung in dem tetrahydrofuranoiden Strukturelement fehlerhaft sein könnte. Einem Hinweis von Hodgson folgend,¹⁰² wurde für das Postulieren einer möglichen realen Struktur die von Řezanka im Text erwähnte *threo*-Beziehung für C14 und C15 ins Auge gefasst. In Řezankas Strukturvorschlag ist diese Beziehung, würde sie in der Newman-Projektion dargestellt werden, jedoch *erythro* (Abbildung 12). In der Newman-Projektion in Figur 5 (S. 12194) wird zwar eine *threo*-Beziehung abgebildet, allerdings besitzt C15 dort die (*R*)-Konfiguration, obwohl diese durch die Mosher-Ester-Methode⁴⁸ zu *S* bestimmt wurde.¹⁹ In der Annahme, dass die Konfigurationszuweisung durch die Mosher-Ester-Methode⁴⁸ richtig festgelegt wurde, wurde zur Beibehaltung der *threo*-Stellung in der Newman-Projektion die Konfiguration an C14 invertiert. Damit besäße C14 die (*R*)-Konfiguration. Um den 2,5-*cis*-konfigurierten THF-Ring sowie die *anti*-Beziehung zu C13 beizubehalten, wurde an diesen Positionen die Konfiguration zu 11*R* und 13*S* umgekehrt. Dabei entspricht die (11*R*)- und (14*R*)-Konfiguration auch der von Řezanka in Figur 4 (S. 12194)¹⁹ dargestellten.

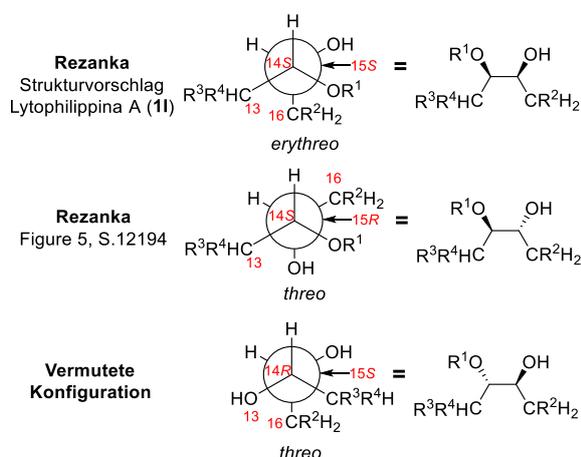
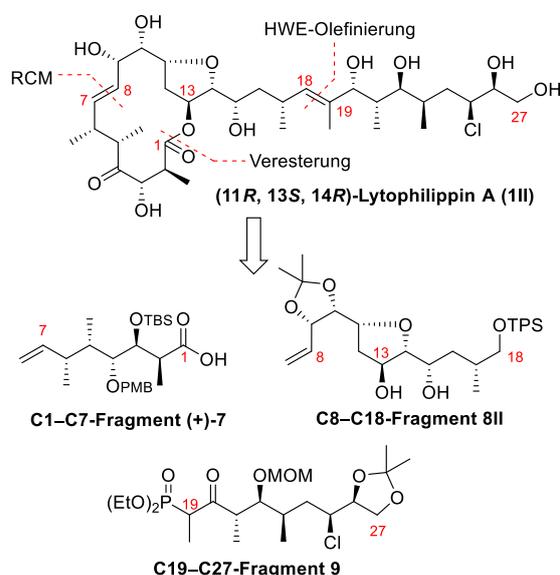


Abbildung 12: Auf Basis von Řezankas Angaben¹⁹ vermutete Konfiguration für C14 und C15.

Aufgrund dieser Analyse wurde davon ausgegangen, dass die Konfiguration des (11*R*, 13*S*, 14*R*)-Diastereomers (**1II**) der von Řezanka postulierten Struktur ((-)-**1I**) der eigentlich realen entspricht. Zur Bestätigung dieser Vermutung sowie zur Konfigurationsaufklärung wurde nach einer Synthesestrategie gesucht, die nicht nur den Zugang zu dem (11*R*,13*S*,14*R*)-Diastereomer (**1II**), sondern auch zu weiteren Diastereomeren mit variierenden Konfigurationen an C13, C14 und C15 liefern kann und

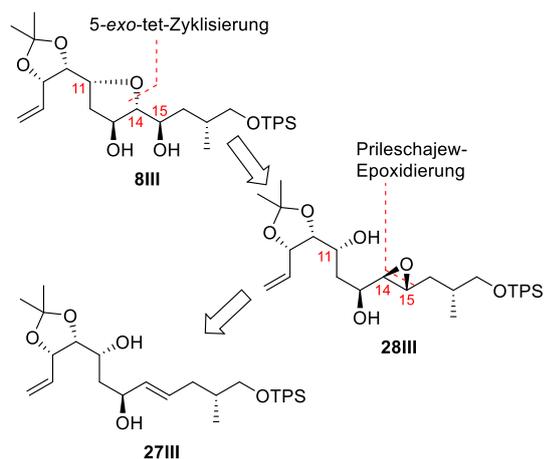
die zusätzlich noch möglichst konvergent verläuft. Diese Eigenschaften besitzt die bereits im Arbeitskreis entwickelte Retrosynthese für die Verbindung (-)-**1I**, die sich auf die Verbindung **1II** übertragen lässt. Gemäß dieser Retrosynthese wurden daher als strategische Bindungen die C1–C13-, C7–C8- und C18–C19-Bindung identifiziert, deren Entknüpfung durch Anwenden eines HWE-Olefinierungs^{57,58}-, eines Ringschlussmetathese⁵⁹ und eines Veresterungs⁹⁰transforms zu drei Fragmenten führen würde (Schema 21). Dabei bleiben das literaturbekannte C1–C7-Fragment (+)-**7**^{53,56} und das C19–C27-Fragment **9**⁹⁰ identisch, lediglich das C8–C18-Fragment **8II** würde sich in den erwähnten Konfigurationen unterscheiden.



Schema 21: Retrosynthese von (11*R*, 13*S*, 14*R*)-Lytophilippin A (**1II**).

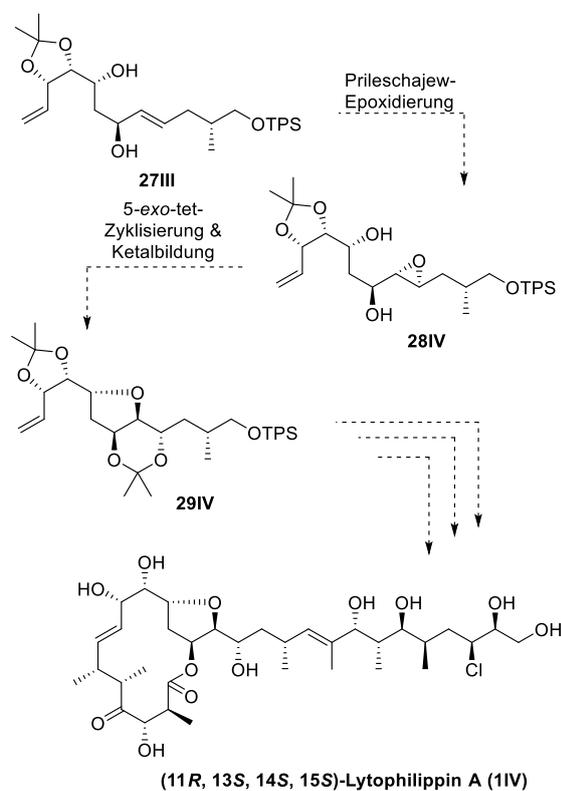
Im Fokus dieser Arbeit steht vor allem die erfolgreiche Entwicklung und Durchführung der Synthese des C8–C18-Fragments, das sich durch die Struktur eines unterbrochenen, aber verbrückten Polyols auszeichnet. In Analogie zu Gilles Synthese^{53,56} gelänge die Bindungsentknüpfung des THF-Rings an der C14-Position durch das Anwenden eines 5-*exo*-tet-Zyklisierungstransforms. Für die Synthese eines (11*R*, 13*S*, 14*R*)-konfigurierten THF-Rings würde somit als Ausgangsverbindung das (14*R*, 15*R*)-Epoxid **28III** dienen (Schema 22). Daraus ergäbe sich, wenn die Synthese in Vorwärtsrichtung betrachtet wird, nach Durchführen der 5-*exo*-tet-Zyklisierung, bei der es auch zu einer S_Ni-Reaktion kommen könnte, die (15*R*)-Konfiguration und somit ein direkter Zugang zu dem (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-C8–C18-Diol **8III** und dem

¹⁰² Persönliche Mitteilung von Prof. Dr. D. Hodgson an Prof. Dr. M. Hiersemann (E-Mail vom 20.08.2012).



Schema 22: Retrosynthese des (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-C8–C18-Fragments **8III**.

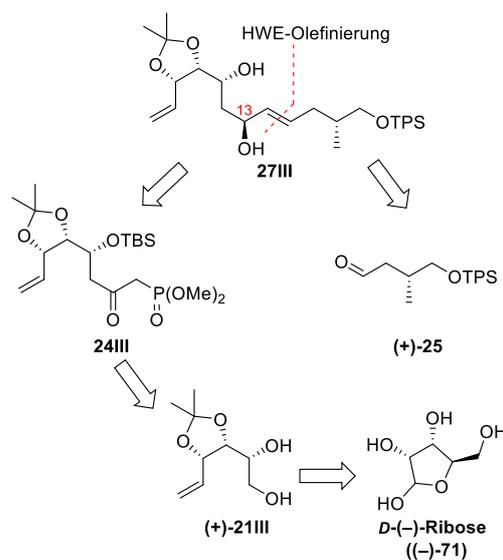
entsprechenden Lytophilippin A (**1III**). Für die Synthese des (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-Lytophilippin A (**1III**) müsste dann auf einer nachfolgenden geeigneten Stufe die Inversion der Konfiguration an C15 erfolgen. Ein solcher Schritt böte sich beispielsweise nach der regioselektiven Veresterung mit der C1–C7-Carbonsäure (+)-**7** an, da auf dieser Stufe gemäß den Studien von Gille^{53,56} die Differenzierung der beiden sekundären Hydroxyfunktionen gelingen könnte und eine Inversion an C15 durch eine Redoxsequenz realisierbar wäre.



Schema 23: Zugang zum (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-Lytophilippin A (**1IV**) durch das Epoxid **28IV**.

Bereits zu diesem Zeitpunkt der Syntheseplanung wurde sich als Darstellungsmethode für das Epoxid **28III** bewusst für eine Prileschajew-Epoxidierung⁷³ des Allylalkohols **27III** entschieden. Basierend auf Gilles Studien^{53,56} wurde vermutet, dass diese nicht diastereoselektiv verlaufen würde und dass neben dem (14*R*, 15*R*)-Epoxid **28III** auch das (14*S*, 15*S*)-Epoxid **28IV** generiert würde (Schema 23). Die auf den ersten Blick wie ein Nachteil wirkende mangelnde Diastereoselektivität soll dabei ausgenutzt werden, um gleichzeitig das (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-Lytophilippin A (**1IV**) zugänglich zu machen. Denn aus dem (14*S*, 15*S*)-Epoxid **28IV** könnte bei der 5-*exo*-tet-Zyklisierung gleichzeitig eine Diastereomer-differenzierender Ketalbildung stattfinden und das Bisacetonid **29IV** isoliert werden (Schema 23). Durch selektive Ketalöffnung könnte dann das (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Fragment **8IV** dargestellt werden.

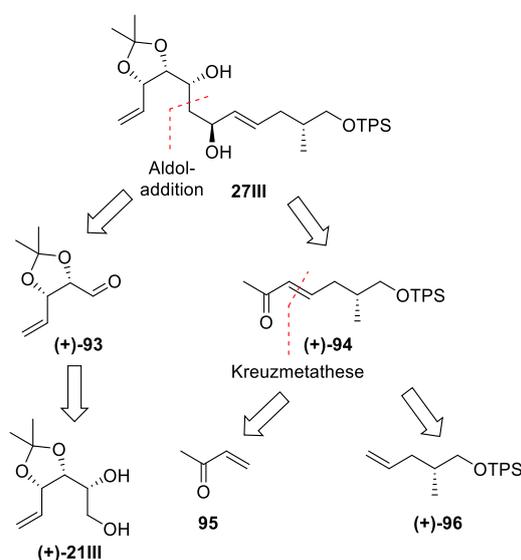
Bei der Planung einer konvergenten Synthese für den Allylalkohol **27III** eignet sich die disubstituierte Doppelbindung als zu entknüpfende Bindung. In der ersten Syntheseplanung (Route A, Kapitel 3.1) wird ein HWE-Olefinierungstransform^{57,58} auf die Doppelbindung angewendet, so dass neben dem literaturbekannten C15–C18-Aldehyd (+)-**25**⁷² das β -Keto-phosphonat **24III** erhalten würde (Schema 24). In Analogie zu Gilles Synthese^{53,56} sollte dieses in mehreren Stufen aus dem literaturbekannten Diol (+)-**21III**⁹⁵ hergestellt werden. Dadurch ergäbe sich als Ausgangsverbindung für die Synthese der C8–C18-Fragmente **8III** und **8IV** der ex-chiral-pool-Baustein *D*-(-)-Ribose ((-)-**71**). Die praktische Durchführung von Route A scheiterte an der diastereoselektiven



Schema 24: Retrosynthese des Allylalkohols **27III** (Route A).

Reduktion bei der Installation der C13-Hydroxyfunktion, so dass eine neue Retrosynthese entwickelt werden musste.

Ausgangspunkt für diese neue Retrosynthese (Route B, Kapitel 3.2) war wieder der Allylkohol **27III**, der ein verstecktes Aldolretron¹⁰³ enthält (Schema 25). Durch Anwenden eines Aldoladditionstransforms auf die C11–C12-Bindung ergäbe sich der literaturbekannte Aldehyd **(+)-93**⁹⁵ sowie das literaturbekannte¹⁰⁴ Olefin **(+)-94**. Auf dieses würde zur Entknüpfung der C14–C15-Doppelbindung ein Kreuzmetathesetransform¹⁰⁵ angewendet werden. Neben dem Methylvinylketon (**95**) würde dadurch das literaturbekannte¹⁰⁶ Olefin **(+)-96** erhalten.



Schema 25: Retrosynthese des Allylkohols **27III** (Route B).

Schon zu Beginn der Arbeit wurde geplant nach der Etablierung der Synthese für das (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Fragments (**8III** und **8IV**) nicht nur das (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-Lytophilippin A (**1II**), sondern auch die beiden anderen Lytophilippin A-Diastereomere **1III** und **1IV** durch das Verknüpfen mit dem literaturbekannten^{53,56} C1–C7-Fragment **(+)-7** und dem C19–C27-Fragment **9**⁹⁰ zugänglich zu machen. Nach Erhalt dieser Lytophilippin A-Diastereomere **1II**, **1III** und **1IV** wären umfangreiche Analysen in Form von NMR-spektroskopischen Experimenten zur Validierung der Vermutung vorgesehen, dass es sich bei Řezankas isolierter Verbindung um das (11*R*, 13*S*, 14*R*)-Lytophilippin A

(1II) handelt. Für den Fall, dass sich die Vermutung nicht bestätigen würde, wurde gehofft, dass die NMR-spektroskopischen Untersuchungen weitere Aufschlüsse bezüglich der realen Struktur ergeben würden. Ferner war geplant Studien zur biologischen Aktivität der Diastereomere durchzuführen, um entweder Näheres zur Wirkung im marinen Organismus herauszufinden oder um ihre Antitumor- und Antiviralaktivität zu untersuchen.

¹⁰³ a) Wurtz, C. A. *J. Prakt. Chem.* **1872**, *5*, 457–464. b) Borodin, P. A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1873**, *6*, 982–985.

¹⁰⁴ a) Zhang, F.-M.; Peng, L.; Li, H.; Ma, A.-J.; Peng, J.-B.; Guo, J.-J.; Yang, D.; Hou, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Kitching, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10846–10850. b) Zhang, F.-M.; Peng, L.; Li, H.; Ma, A.-J.; Peng, J.-B.; Guo, J.-J.; Yang, D.; Hou, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Kitching, W. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11004–11008.

¹⁰⁵ a) Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1964**, *3*, 170–173. b) Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *34*, 3327–3328.

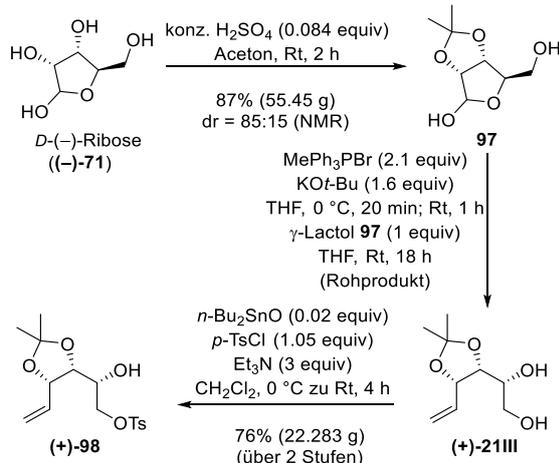
¹⁰⁶ a) Tan, Z.; Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2911–2914. b) Tan, Z.; Negishi, E. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2971–2974.

Kapitel 3 – Eigene Ergebnisse

Entsprechend der ursprünglichen Synthesepanung (Route A, Kapitel 3.1) sollte die Darstellung der (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Fragmente **(+)-8III** und **(-)-8IV** unter anderem durch eine HWE-Olefinierung^{57,58} von dem β -Ketophosphonat **(-)-24III** und dem literaturbekannten Aldehyd **(+)-25**⁷² erfolgen. Nachdem diese Route scheiterte, war geplant die Fragmente unter anderem durch eine Kreuzmetathese¹⁰⁵ von dem Olefin **(+)-96** und Methylvinylketon (**95**) sowie Aldolreaktion¹⁰³ mit dem Aldehyd **(+)-93** zugänglich zu machen (Route B, Kapitel 3.2). Nach erfolgreicher Darstellung der C8–C18-Fragmente **(+)-8III** und **(-)-8IV** wurde sowohl die Synthese der C8–C27-Fragmente **143III** und **143IV** (Kapitel 3.3) sowie des C1–C18-Fragments **32III** (Kapitel 3.4) ins Auge gefasst.

3.1 Route A: Synthese des C8–C18-Fragments 26III durch HWE-Olefinierung

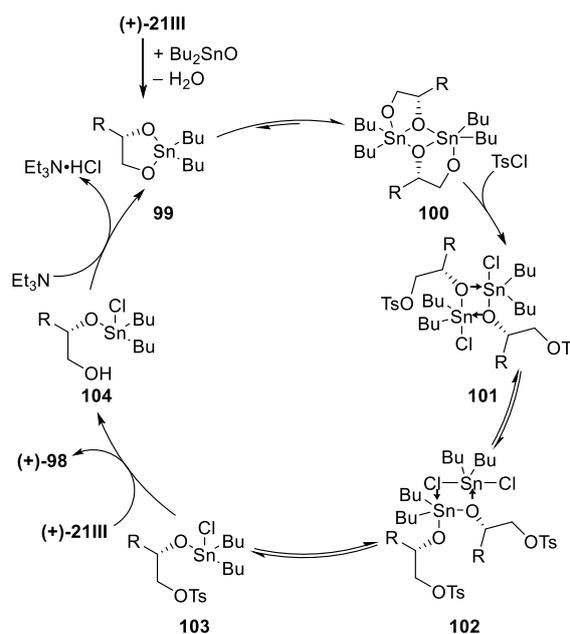
Einer der Schlüsselschritte in der Synthese der C8–C18-Fragmente **(+)-8III** und **(-)-8IV** war eine HWE-Olefinierung^{57,58} nach den Bedingungen von Paterson⁷¹ von dem β -Ketophosphonat **(-)-24III** und Aldehyd **(+)-25**. β -Ketophosphonat **(-)-24III** sollte ausgehend von dem ex-chiral-pool-Baustein *D*-(-)-Ribose (**(-)-71**) dargestellt werden. Ein großer Vorteil dieses Ausgangsmaterials ist, dass es von Beginn an die korrekte absolute Konfiguration an C9, C10 und C11 mitbringt.



Schema 26: Synthese des Tosylats **(+)-98** ausgehend von *D*-(-)-Ribose (**(-)-71**).

Synthese des C8–C14- β -Ketophosphonats **(-)-24III**

Nach der Vorschrift von Jeong⁹⁵ wurde *D*-(-)-Ribose (**(-)-71**) im 50 g-Maßstab mit katalytischen Mengen Schwefelsäure in Aceton und in sehr guten Ausbeuten von 87% zum γ -Lactol **97** umgesetzt (Schema 26). Es schloss sich eine Wittig-Reaktion⁹⁴ mit einem Überschuss an Methyltriphenylphosphoniumbromid unter Einsatz der Base Kalium-*tert*-butanolat an. Aufgrund der Polarität des erhaltenen Diols **(+)-21III** ließen sich durch säulenchromatographische Reinigungen nur geringe Mengen von dem bei der Reaktion entstehenden Koppelprodukt Triphenylphosphan abtrennen. Auch Versuche Triphenylphosphan mit *n*-Pentan auszufällen, erwiesen sich als erfolglos. Das Diol **(+)-21III** konnte trotz Verunreinigungen an Triphenylphosphan einer regioselektiven Tosylierung über ein Stannylidenacetal¹⁰⁷ mit Dibutylstannan, Triethylamin und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid unterzogen werden, wodurch das literaturbekannte¹⁰⁸ Tosylat **(+)-98** in einer Ausbeute von 76% generiert wurde.



Schema 27: Mechanismus der regioselektiven Tosylatbildung nach Martinelli.¹⁰⁹

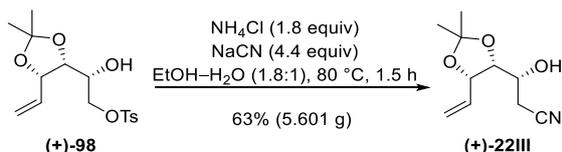
Die Regioselektivität der Tosylatbildung erklärt Martinelli¹⁰⁹ mit dem von ihm postulierten Mechanismus, der unter anderem basierend auf ¹H und ¹¹⁹Sn NMR-spektroskopischen Untersuchung entwickelt wurde (Schema 27). Nach diesem Mechanismus würde Diol **(+)-21III** mit Dibutylstannan zum Stannylidenacetal **99** reagieren, das als Dimer **100**

¹⁰⁷ David, S.; Handsian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643–663.

¹⁰⁸ Ramana, C. V.; Puranik, V. G.; Mondal, M. A.; Giri, A. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 398–406.

¹⁰⁹ Martinelli, M. J.; Vaidyanathan, R.; Pawlak, J. M.; Nayyar, N. K.; Dhokte, U. O.; Doecke, C. W.; Zollars, L. M. H.; Moher, E. D.; Vhan Khau, V.; Košmrlj, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3578–3585.

vorliegt. Die Umsetzung des Dimers **100** mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid führt zur regioselektiven Öffnung des Stannylidenacetals und somit zu den Intermediaten **101** und **102**, die in Anwesenheit der Base Triethylamin als Monomere **103** vorliegen können. Bei der Reaktion mit einem weiteren Molekül Diol **(+)-21III** kommt es zur Substitution und somit zur Freisetzung des Tosylats **(+)-98**, wodurch Intermediat **104** entsteht. Mit Triethylamin kann HCl gebunden und so das Stannylidenacetal **99** wiederhergestellt werden, das erneut den Katalysezyklus durchlaufen kann.¹⁰⁹



Schema 28: Kolbe-Nitrilsynthese zum Nitril **(+)-22III**.

Nach der Bildung des Tosylats **(+)-98** erfolgte eine Kolbe-Nitrilsynthese mit Ammoniumchlorid und Natriumcyanid in einem Ethanol-Wasser-Gemisch (Schema 28). Im 15 g-Maßstab konnten bei der Reaktion das gewünschte Nitril **(+)-22III** mit maximalen Ausbeuten um 60% erhalten werden. Größere Maßstäbe führten zu massiven Ausbeuteverlusten.¹¹⁰ Diese Verluste könnten unter anderem im Rahmen der Aufarbeitung bei der Extraktion entstanden sein, bei der sowohl die organische als auch die wässrige Phase eine gleiche dunkle Färbung aufwies, wodurch das Erkennen der Phasengrenze erschwert wurde. Die schwarze Farbe der Reaktionslösung ließ vermuten, dass sich das Tosylat **(+)-98** unter den Reaktionsbedingungen bei Temperaturen von 80 °C zersetzen könnte. Um diesen Sachverhalt zu untersuchen, wurde das Tosylat **(+)-98** bei 80 °C nur in einem Ethanol-Wasser-Gemisch gerührt. Dabei zeigte sich durch DC- sowie NMR-Kontrolle, dass das Tosylat **(+)-98** unter den Bedingungen keine Zersetzung erfuhr.

Da in der Literatur die angewendeten Bedingungen vor allem zur regioselektiven Öffnung von Epoxiden eingesetzt wurden,¹¹¹ wurde der Frage nachgegangen, ob der Zusatz von Ammoniumchlorid trotz der Eigenschaft der Tosylgruppe als gute Abgangsgruppe¹¹² wirklich in der Reaktion notwendig ist.

Tabelle 4: Testversuche zur Steigerung der Reaktionsausbeute bei der Kolbe-Nitrilsynthese.

	Bedingungen	Ergebnis
1	NaCN (1.2 equiv)	Edukt
	EtOH-H ₂ O (4:1), 25 °C, 24 h	
2	NaCN (1.2 equiv)	Produkts Spuren
	EtOH-H ₂ O (4:1), 25 °C, 24 h	
	NaCN (2 equiv)	
3	EtOH-H ₂ O (4:1), 80 °C, 24 h	53% (23 mg)
	NaCN (1.7 equiv)	
	EtOH-H ₂ O (4:1), 80 °C, 24 h	
4	NH ₄ Cl (2 equiv)	Edukt
	KCN (4 equiv)	
	EtOH-H ₂ O (3:2), 80 °C, 2 h	
	DMSO, 80 °C, 3 h	

Suryavanshi zeigte, dass die Kolbe-Nitrilsynthese eines primären Tosylats ohne Ammoniumchlorid mit Natriumcyanid in Ethanol-Wasser (4:1) bei Raumtemperatur erfolgreich durchgeführt werden konnte.¹¹³ Das Anwenden dieser Bedingungen auf Tosylat **(+)-96** zeigte trotz erneuter Zugabe von Natriumcyanid nach 24 Stunden keinen Erfolg (Tabelle 4, Eintrag 1). Das Erhöhen der Temperatur auf 80 °C führte auch nicht zur erfolgreichen Bildung des Nitrils **(+)-22III** (Tabelle 4, Eintrag 2). Es konnten lediglich Spuren des Produkts nachgewiesen werden. Anstelle von Natriumcyanid wurde in der bewährten Methode Kaliumcyanid verwendet und Nitril **(+)-22III** wurde in einer Ausbeute von 53% erhalten (Tabelle 4, Eintrag 3). In der Literatur finden sich erfolgreiche Nitrilsynthesen auch in Gegenwart von Kaliumcyanid in DMSO.¹¹⁴ Bei der Synthese des Nitrils **(+)-22III** konnten diese Bedingung allerdings nicht erfolgreich angewendet werden (Tabelle 4, Eintrag 4). Obwohl an der Stelle weitere Untersuchungen hätten stattfinden können, wurde erst einmal darauf verzichtet und sich mit Ausbeuten um die 60% zufriedengegeben, um sich auf die Hauptsyntheseeziele, die C8–C18-Fragmente **(+)-8III** und **(-)-8IV**, zu konzentrieren.

Nach der Bildung des TBS-Ethers **(-)-105** nach Corey¹¹⁵ schloss sich eine Nitrilreduktion mit DIBAL-H¹¹⁶ in Dichlormethan an, dabei ergab sich der Aldehyd **(-)-23III** zu 69% (Schema 29). Um das für die HWE-Olefinierung^{57,58} benötigte β -Ketophosphonat **(-)-24III** zu erhalten, erfolgte die Umsetzung mit Dimethyl-

¹¹⁰ Yunis, N. Masterarbeit, TU Dortmund, Dortmund, 2016.

¹¹¹ a) Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4775–4778. b) Mitzuntani, H.; Watanabe, M.; Honda, T. *Synlett* **2005**, 793–796.

¹¹² Ayers, P. W.; Anderson, J. S. M.; Rodriguez, J. I.; Jawed, Z. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 1918–1925.

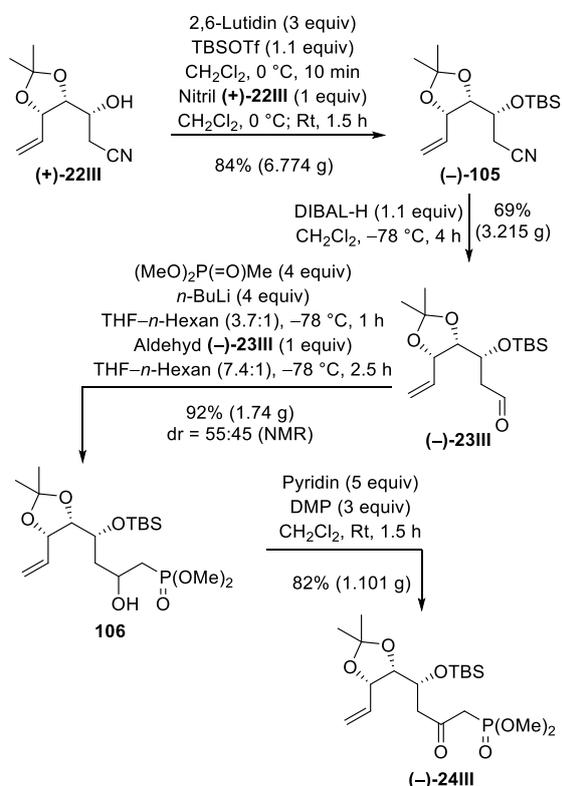
¹¹³ Kamble, R. B.; Haribhau, G.; Suryavanshi, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1263–1265.

¹¹⁴ a) Citron, C. A.; Junker, C.; Schulz, B.; Dickschat, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4346–4349. b) Citron, C. A.; Junker, C.; Schulz, B.; Dickschat, J. S. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4435–4438

¹¹⁵ Corey, E. J.; Cho, H.; Rucker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.

¹¹⁶ Miller, A. G.; Biss, J. W.; Schwartzmann, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627–630.

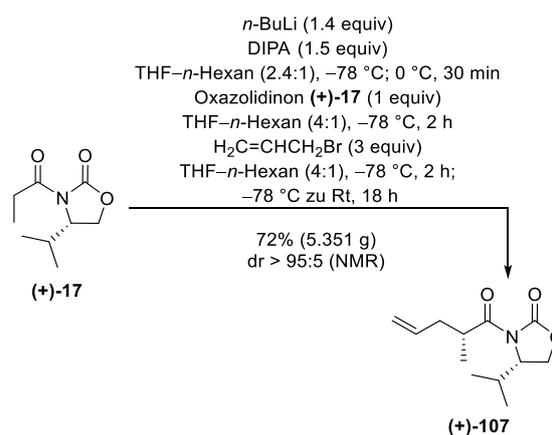
methylphosphonat¹¹⁷, gefolgt von einer DMP-Oxidation⁶⁷ in Gegenwart von Pyridin. Das β -Ketophosphonat **(-)-24III** wurde mit einer Ausbeute von 82% hergestellt.



Schema 29: Synthese des β -Ketophosphonat **(-)-24III** ausgehend von Nitril **(+)-22III**.

Synthese des C15–C18-Aldehyds **(+)-25**

Nach dem Erhalt von β -Ketophosphonat **(-)-24III** erfolgte die Synthese des für die HWE-Reaktion^{57,58} benötigten C15–C18-Aldehyds **(+)-25**, bei der vor allem die diastereoselektive Installation des Chiralitätszentrums an C17 essentiell war. Bereits im ersten Schritt des Synthesepfads wurde das (*R*)-konfigurierte Chiralitätszentrum im Zuge einer diastereoface-differenzierenden Alkylierung nach Evans⁸³ von Oxazolidinon **(+)-17** mit Allylbromid eingeführt (Schema 30). Das allylierte Produkt **(+)-107** wurde in einer Ausbeute von 72% und in einem Diastereomerenverhältnis von größer 95:5 erhalten.

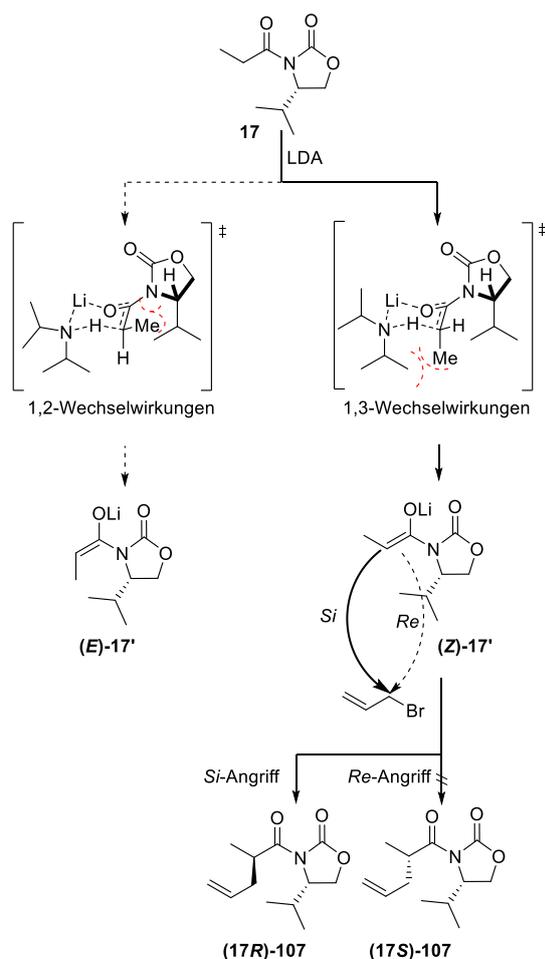


Schema 30: Alkylierung nach Evans⁸³ zum Aufbau des Chiralitätszentrums an C17.

Für die sehr gute Diastereoselektivität der Reaktion ist zum einen die selektive Bildung des Enolats **(Z)-17'** verantwortlich (Schema 31). Aus der Deprotonierung in α -Position durch die sterisch anspruchsvolle und in situ gebildete Base LDA resultieren zwei mögliche sechsgliedrige Übergangszustände. Deren Darstellungen veranschaulichen, dass die 1,2-Wechselwirkungen in dem zum Enolat **(E)-17'** führenden Übergangszustand durch die sperrige Oxazolidinoneinheit stärker ausgeprägt und für die Enolatbildung ausschlaggebender als die 1,3-Wechselwirkungen sind. Durch die Ausbildung eines Sechsringschelats als Folge einer Koordination des Enolats und des Carbonylsauerstoffs mit dem Lithiumkation kommt es zu der konformativen Fixierung des (*Z*)-Enolats. Zum anderen ist der diastereoface-differenzierende Angriff der prochiralen Doppelbindung, der in diesem Fall aufgrund der sterischen Hinderung des Isopropylrests von der *Si*-Seite aus erfolgt, entscheidend für die Installation der (*R*)-Konfiguration an C17.¹¹⁸ Dass tatsächlich bevorzugt die (*17R*)-Konfiguration erhalten wird, bestätigte Gille⁵⁶ bereits durch das Anwenden der Mosher-Ester-Methode⁴⁸.

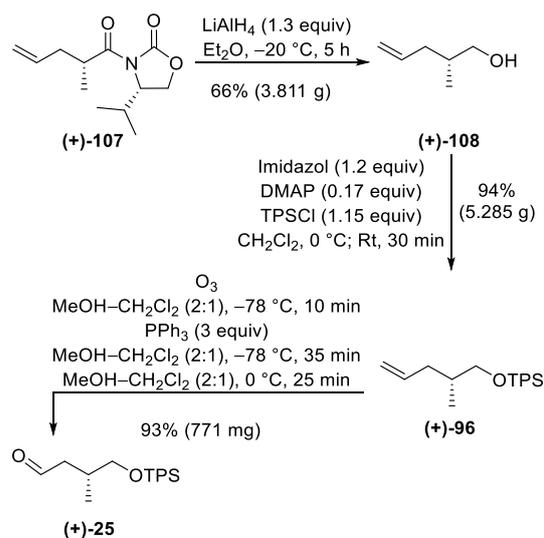
¹¹⁷ Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654–5656.

¹¹⁸ Brückner, R., *Reaktionsmechanismen - Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*. 2. Ausgabe Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, Berlin, 2003.



Schema 31: Auxiliarinduktion der diastereoface-differenzierenden Alkylierung nach Evans⁸³.

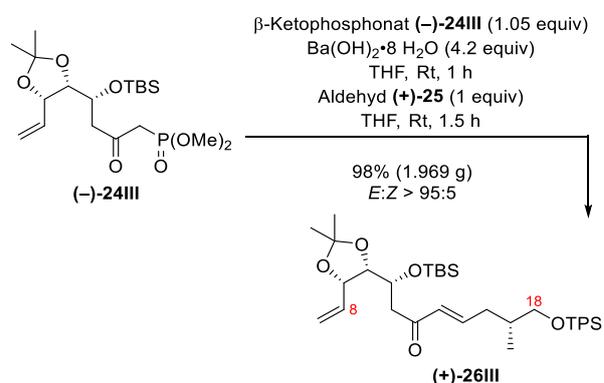
Nach dem Aufbau des C17-Chiralitätszentrums erfolgte die reduktive Abspaltung des Evans-Auxiliars mit Lithiumaluminiumhydrid^{119,120} in Diethylether (Schema 32). Neben Alkohol (+)-108 wurde dabei auch das Auxiliar zu 66% erhalten. Es schloss sich die Bildung des TPS-Ethers¹⁰⁶ mit einer Ausbeute von 94% an, ehe die Behandlung des Olefins (+)-96 mit Ozon⁴⁹ und anschließend die reduktive Aufarbeitung erfolgte. Auf diese Weise wurde der literaturbekannte⁷² Aldehyd (+)-25 in einer Ausbeute von 93% erhalten.



Schema 32: Fertigstellung des C15-C18-Aldehyds (+)-25.

HWE-Olefinierung und Versuche zur diastereoselektiven Reduktion

Mit dem β -Ketophosphonat (-)-24III und dem Aldehyd (+)-25 in der Hand, sollten diese durch einer HWE-Olefinierung^{57,58} zum C8-C18-Fragment (+)-26III verknüpft werden, um mit nachfolgenden Funktionalisierungen die C8-C18-Diole (+)-8III und (-)-8IV zugänglich zu machen. Für die HWE-Olefinierung^{57,58} wurden Bedingungen nach Paterson⁷¹ gewählt, bei denen die Base Bariumhydroxid eingesetzt wurde (Schema 33). Das C8-C18-Enon (+)-26III wurde mit einer Ausbeute von 98% und mit einem (*E*:*Z*)-Verhältnis von größer 95:5 gewonnen. Die Konfiguration der Doppelbindung konnte durch die ¹H, ¹H-Kopplungskonstanten der Signale bei 6.10 ppm (*J* = 15.7 Hz) und 6.76 ppm (*J* = 15.7 Hz) zu *E* festgelegt werden. Als nächstes sollte sich eine diastereo-



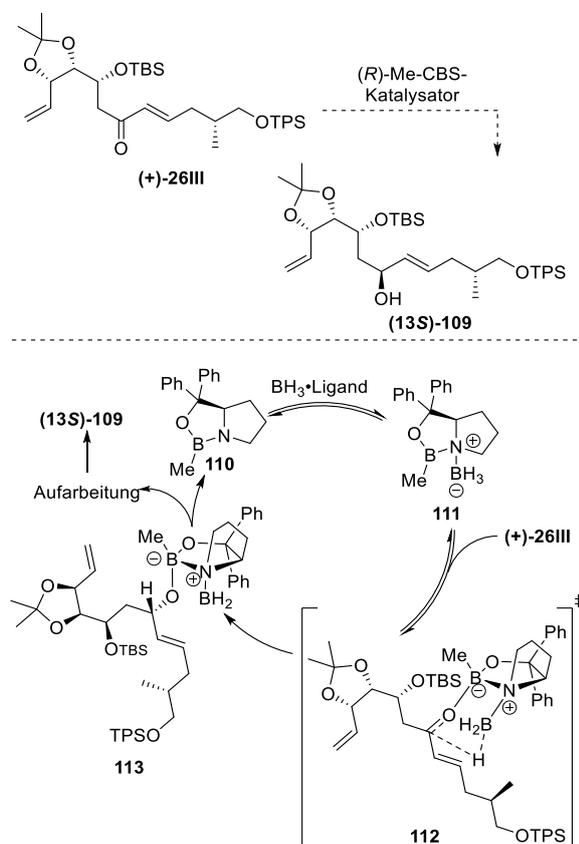
Schema 33: Darstellung des β -Ketophosphonats (+)-26III durch HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹.

¹¹⁹ a) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1197–1199. b) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2548–2549.

¹²⁰ Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998–3017.

selektive Reduktion des Enons **(+)-26III** anschließen und dabei das Chiralitätszentrum an C13 in der (*S*)-Konfiguration aufgebaut werden. Dafür bot sich die Reduktion nach Corey, Bakshi und Shibata⁶⁴ an, in der über die Wahl des entsprechenden Katalysators die Konfiguration am entstehenden Chiralitätszentrum gesteuert werden kann. Für die benötigte (*S*)-Konfiguration wurde daher der Einsatz des (*R*)-Me-CBS-Katalysators notwendig.

Bei der CBS-Reaktion⁶⁴ kommt es zu einer Koordination des Lewis-sauren Borhydrids an den CBS-Katalysator, wodurch das Boran als Hydridüberträger aktiviert wird (Schema 34). Dieser Komplex bindet das Enon **(+)-26III** über das sterisch besser zugängliche freie Elektronenpaar des Carbonylsauerstoffs. Dieses ist normalerweise das, welches näher am kleineren Substituenten ist, so dass sich der kleine Rest dem CBS-Katalysator-Boran-Komplex zuwendet. Anschließend befinden sich das koordinierte Boran und das Enon **(+)-26III** in vicinaler Stellung und stehen *cis* zueinander.⁶⁴ Die Übertragung des Hydrids erfolgt über einen sechsgliedrigen Übergangszustand auf die (*Re*)-Seite des Enons **(+)-26III**, wodurch das Chiralitätszentrum in (*S*)-Konfiguration entsteht. Nach der Aufarbeitung sollte dann der Allylalkohol **(13S)-109** erhalten werden.



Schema 34: Induktion des (*R*)-Me-CBS-Katalysators bei der CBS-Reduktion⁶⁴.

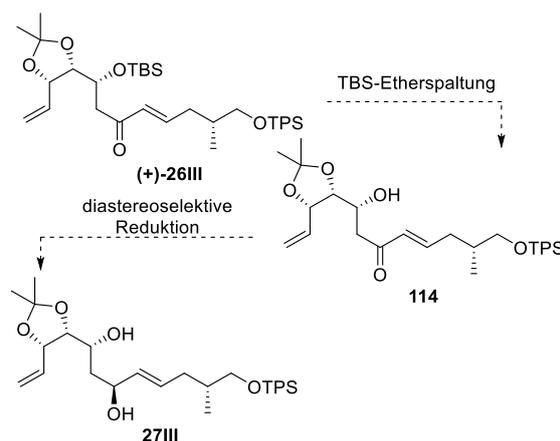
In ersten Versuchen wurde das Enon **(+)-26III** in Gegenwart von 0.2 Äquivalenten an (*R*)-Me-CBS-Katalysator und 1.2 Äquivalenten an $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ in THF bei 0 °C umgesetzt (Tabelle 5, Eintrag 1). Dabei wurde in drei Wiederholungsversuchen hauptsächlich die Zersetzung des Edukts und der Abbau der TPS-Schutzgruppe beobachtet. Die TPS-Schutzgruppe konnte als Kondensationsprodukt isoliert werden. Da bei einem der drei Versuche allerdings Spuren des gewünschten Produkts entdeckt wurden, wurden kleine Variationen der Reaktionsbedingungen unternommen. Geringfügige Erhöhung der Äquivalente an $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ auf 1.5, Senken der Äquivalente des (*R*)-Me-CBS-Katalysators, Verwenden von Dichlormethan als Lösemittel, Änderung der Zugabereihenfolge oder leicht erniedrigte Temperaturen (-5 °C) führten ebenfalls zur Zersetzung und zum Abbau der TPS-Schutzgruppe. (Tabelle 5, Eintrag 2 und 3). Austausch des Hydridtransferreagenzes durch $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ oder Catecholboran bei Temperaturen von -40 °C oder Raumtemperatur lieferten ebenfalls das gleiche Ergebnis (Tabelle 5, Eintrag 4 und 5). Auch in Gegenwart des (*S*)-Me-CBS-Katalysators kam es zur Zersetzung (Tabelle 5, Eintrag 6). Um an der Stelle Handhabungsfehler oder das Vorliegen von

Tabelle 5: Variation der Reaktionsbedingungen der CBS-Reduktion⁶⁴.

	Bedingungen	Ergebnis
1	Enon (+)-26III (1 equiv) (<i>R</i>)-Me-CBS (0.2 equiv) THF, 0 °C, 10 min $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (1.2 equiv)	Zersetzung
2	Enon (+)-26III (1 equiv) (<i>R</i>)-Me-CBS (0.2 equiv) THF, 0 °C, 10 min $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (1.5 equiv)	Zersetzung
3	(<i>R</i>)-Me-CBS (0.02 equiv) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (1.2 equiv) CH_2Cl_2 , -5 °C, 10 min Enon (+)-26III (1 equiv)	Zersetzung
4	Enon (+)-26III (1 equiv) (<i>R</i>)-Me-CBS (0.5 equiv) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.2 equiv) THF, -40 °C, 1 h	Zersetzung
5	(<i>R</i>)-Me-CBS (0.5 equiv) Catecholboran (0.5 equiv) CH_2Cl_2 , Rt, 10 min; 0 °C Enon (+)-26III (1 equiv)	Zersetzung
6	Enon (+)-26III (1 equiv) (<i>S</i>)-Me-CBS (0.2 equiv) THF, 0 °C, 10 min $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (1.5 equiv)	Zersetzung

verunreinigten Chemikalien auszuschließen, wurden die Bedingungen aus Eintrag 1 (Tabelle 5) auf das Edukt (–)-Piperiton angewendet. Weil dies erfolgreich gelang, bestand der Verdacht, dass die Ausrichtung und der sterische Anspruch der TBS-Schutzgruppe die Koordination des Enons **(+)-26III** an den Boran-CBS-Komplex unterbindet. Wegen dieses Verdachtes wurde daher geplant, zuerst die TBS-Schutzgruppe in Gegenwart der TPS-Schutzgruppe selektiv zu spalten und danach die diastereoselektive Reduktion durchzuführen (Schema 35).

Um den TBS-Ether selektiv zu spalten, wurde das Enon **(+)-26III** mit TBAF¹⁰¹ bei –5 °C bis 8 °C für 1.5 Stunden in THF umgesetzt, allerdings wurde auch hier die Zersetzung der Probe beobachtet (Tabelle 6, Eintrag 1). In der Literatur findet sich als Erklärung für dieses Resultat, dass der basische Charakter von TBAF in der Lage ist, eine Retroaldoladdition auszulösen. Gong beispielsweise beobachtete dies im Zuge der Totalsynthese von (±)-Maeocrystal V.¹²¹ Für das Enon **(+)-26III** konnte jedoch keines der Retroaldoladdukte durch ¹H NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, so dass es nach diesem Schritt zu weiteren Zersetzungen gekommen sein könnte. Um die möglicherweise stattfindende Retroaldoladdition zu unterdrücken, wurde der Reaktion Essigsäure zugesetzt (Tabelle 6, Eintrag 2–4). Trotz Variation der Äquivalente und der Temperatur wurde auch hier lediglich die Zersetzung beobachtet. Das Anwenden anderer in der Literatur bekannter Reagenzien zur Spaltung von Silylthern, wie PPTS¹²², CSA¹²³, HCl¹²⁴, Essigsäure¹²⁵, BF₃·Et₂O¹²⁶, TASF¹²⁷ und HF·Pyridin¹²⁸, führten zur teilweisen Wiedergewinnung bis hin zur vollständigen Zersetzung des Enons **(+)-26III** (Tabelle 6, Eintrag 5–11).



Schema 35: Geplante Spaltung des TBS-Ethers in Gegenwart des TPS-Ethers mit anschließender diastereoselektiver Reduktion zum Diol **27III**.

Tabelle 6: Testreaktionen zur Spaltung des TBS-Ethers **(+)-26III**.

	Bedingungen	Ergebnis
1	TBAF (1.5 equiv) THF, –5 zu 8 °C, 1.5 h	Zersetzung
2	TBAF (0.5 equiv) Essigsäure (0.5 equiv) DMF, Rt, 45 min	Edukt und Zersetzung
3	TBAF (0.5 equiv) Essigsäure (0.5 equiv) DMF, Rt, 3.5 h	Zersetzung
4	TBAF (1 equiv) Essigsäure (5 equiv) THF, 0 °C, 18 h	Zersetzung
5	PPTS (0.5 equiv) Ethanol, Rt, 16 h	Edukt
6	PPTS (0.5 equiv) Ethanol, 50 °C, 20 h	Zersetzung
7	CSA (0.2 equiv) MeOH–CH ₂ Cl ₂ (2.5:1), Rt, 3 h	Edukt und Zersetzung
8	HCl (2.3 equiv) MeOH, 0 °C zu Rt, 2 h	Zersetzung
9	Essigsäure (0.02 equiv) H ₂ O, Rt, 1 h	Edukt und Zersetzung
10	BF ₃ ·OEt ₂ (1.5 equiv) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C zu Rt, 14 h	Zersetzung
11	TASF (1.5 equiv) THF, Rt, 16 h	Zersetzung
12	HF·Pyridin (1.1 equiv) THF, Rt, 18 h	Zersetzung

¹²¹ Gong, J., *Total Synthesis of (±)-Maeocrystal V*. Springer Berlin Heidelberg: 2014.

¹²² Prakash, C.; Saleh, S.; Blair, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 19–22.

¹²³ a) Nicolaou, K. C.; Veale, C. A.; Hwang, C.-K.; Hutchinson, J.; Prasad, C. V. C. P.; Ogilvie, W. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 299–303 b) Nicolaou, K. C.; Veale, C. A.; Hwang, C.-K.; Hutchinson, J.; Prasad, C. V. C. P.; Ogilvie, W. W. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 304–308.

¹²⁴ Ireland, R. E.; Obrecht, D. M. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1273–1286

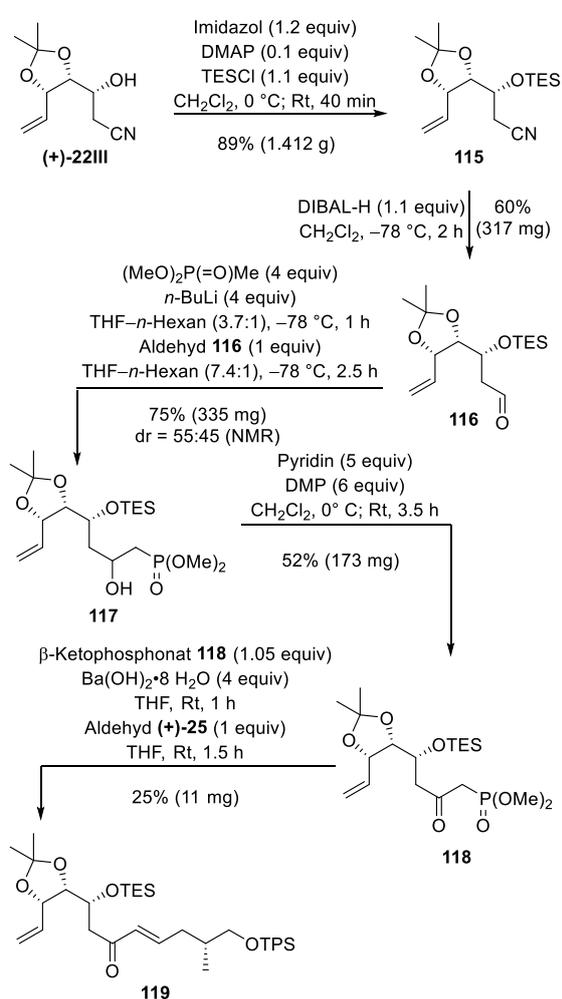
¹²⁵ Nicolaou, K. C.; Magolda, R. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1506–1508.

¹²⁶ Lee, E.; Park, C. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 293–294.

¹²⁷ Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoa, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadzadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600.

¹²⁸ a) Rudge, A. J.; Collins, I.; Holmes, A. B.; Baker, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2320–2322. b) Rudge, A. J.; Collins, I.; Holmes, A. B.; Baker, R. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2416–2418.

Nachdem sowohl die diastereoselektive Reduktion als auch die TBS-Etherspaltung scheiterten, wurde sich zu diesem Zeitpunkt für das Einfügen der weniger anspruchsvollen TES-Schutzgruppe¹²⁹ oder einer MOM-Schutzgruppe¹³⁰ auf Stufe des Nitrils **(+)-22III** entschieden. Das Installieren der TES-Schutzgruppe¹²⁹ erfolgte in Gegenwart von Imidazol und DMAP in Dichlormethan mit einer Ausbeute von 89% (Schema 36). Ausgehend von dem TES-Ether **115** konnte die Synthese bis zum β -Ketophosphonat **118** analog zur vorherigen Synthese erfolgen. Die unoptimierten Ausbeuten dieser drei Stufen waren zufriedenstellend. Allerdings verlief die entscheidende HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹ nur mit einer



Schema 36: Bildung des TES-Ethers **115** und nachfolgende Synthese des C8–C18-Fragments **119**.

Ausbeute von 25%. An dieser Stelle wurde auf umfangreiche Optimierungen verzichtet und der Weg fallen gelassen.

Parallel dazu wurde das Anbringen einer MOM-Schutzgruppe¹³⁰ untersucht (Schema 37). Diese hätte den Vorteil, dass sie im Rahmen einer Reduktion nach Narasaka¹³¹ und Prasad¹³² einen dirigierenden Effekt ausüben und so den Aufbau des (S)-konfigurierten Chiralitätszentrums hätte begünstigen können. Schon beim Installieren der Schutzgruppe zeigten sich massive Schwierigkeiten. So wurde unter den Bedingungen von Hanessian, der im Rahmen seiner Dysinosin A-Synthese ebenfalls einen sekundären Alkohol mit MOMCl und Diisopropylethylamin bei Raumtemperatur in Dichlormethan umsetzte,¹³³ das Edukt zurückerhalten (Tabelle 7, Eintrag 1). Das Verdoppeln der Reagenzien und Erhitzen auf 50 °C für neun Stunden führte zur Zersetzung des Eduktes (Tabelle 7, Eintrag 2). Das Verwenden von 2,6-Lutidin



Schema 37: Geplante Bildung des MOM-Ethers **120**.

Tabelle 7: Testversuche zur Einführung der MOM-Schutzgruppe.

	Bedingungen	Ergebnis
1	MOMCl (4 equiv) DIPEA (1.5 equiv) CH ₂ Cl ₂ , Rt, 18 h	Edukt
2	MOMCl (8 equiv) DIPEA (3 equiv) CH ₂ Cl ₂ , 50 °C, 9 h	Zersetzung
3	MOMCl (4 equiv) 2,6-Lutidin (3 equiv) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C; Rt, 9 h	Edukt
4	MOMCl (4 equiv) ZrCl ₄ (0.1 equiv) DMF, Rt, 2 h	Edukt
5	MOMCl (3.05 equiv) DMAP (0.33 equiv) DIPEA (1.8 equiv) CH ₂ Cl ₂ , 0 °C; Rt, 16 h	30% (72 mg)

¹²⁹ Hart, T. W.; Metcalfe, D. A.; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 156–157.

¹³⁰ Yardley, J. P.; Fletcher, H. *Synthesis* **1976**, 244.

¹³¹ a) Narasaka, K.; Pai, H. C. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1415–1418. b) Narasaka, K.; Pai, F.-C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233–2238.

¹³² a) Chen, K. M.; Gunderson, K. G.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. C. *Chem. Lett.* **1987**, 1923–1926. b) Chen, K. M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, O.; Shapiro, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155–158.

¹³³ Hanessian, S.; Margarita, R.; Hall, A.; Johnstone, S.; Tremblay, M.; Parlanti, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13342–13343.

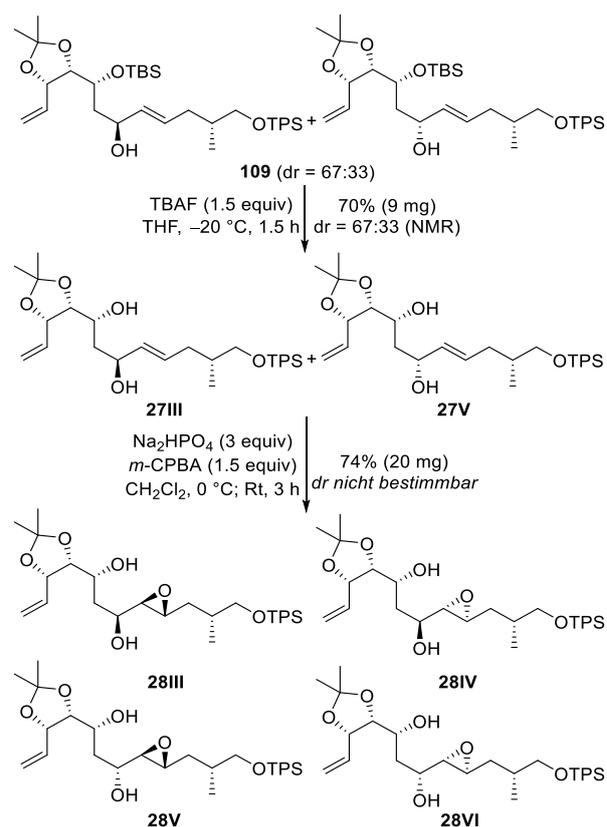
als Base anstatt DIPEA oder der Einsatz von katalytischen Mengen Zirconium(IV)-chlorid¹³⁴ zeigten ebenfalls keinen Erfolg (Tabelle 7, Eintrag 3 und 4). Auch wenn die Bildung des MOM-Ethers **120** in Gegenwart von DMAP und DIPEA mit einer mäßigen Ausbeute von 30% schließlich gelang (Tabelle 7, Eintrag 5), wurde sich gegen weitere Optimierungen entschieden und diese Syntheseroute verworfen.

Nachdem die alternativen Routen nicht den gewünschten Erfolg brachten, wurde sich erneut auf den ursprünglichen Weg konzentriert und versucht das Keton in Gegenwart der TBS-Schutzgruppe⁶⁸ und erst einmal unter Vernachlässigung der Diastereoselektivität zu reduzieren, indem in der Literatur bekannte Hydridüberträger und Bedingungen getestet wurden (Tabelle 8). Bedingungen nach Luche¹³⁵, bei denen das Enon **(+)-26III** in Gegenwart von Cerchlorid Heptahydrat und Natriumborhydrid reduziert wurde, ergaben neben Zersetzungsprodukten das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 17% und einem Verhältnis der Diastereomere von 1:1 (Tabelle 8, Eintrag 1). Die Umsetzung nur mit Natriumborhydrid¹³⁶ in Ethanol und THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ lieferte ebenfalls neben Zersetzungsprodukten den Allylalkohol **109** in einer Ausbeute von 25% und mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 (Tabelle 8, Eintrag

Tabelle 8: Versuche der Reduktion des Enons **(+)-26III** zum Allylalkohol **109** mit verschiedenen Hydridüberträgern.

	Bedingungen	Ergebnis
1	CeCl ₃ ·7 H ₂ O (1.2 equiv) NaBH ₄ (1 equiv) MeOH–CH ₂ Cl ₂ (2:1), –40 °C, 0.5 h	17% (7 mg) dr = 1:1 (NMR)
2	NaBH ₄ (1.3 equiv) THF–EtOH (3.3:1) –78 °C, 30 min	25% (5 mg) dr = 1:1 (NMR)
3	LAH (1.6 equiv) Et ₂ O, –78 °C zu Rt, 18 h	15% (3.2 mg) dr = 1:1 (NMR)
4	DIBAL-H (1.1 equiv) CH ₂ Cl ₂ , –78 °C, 2 h	47% (10 mg) dr = 1:1 (NMR)
5	NaAlH ₂ (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂ (1.7 equiv) THF, –78 °C, 3 h	73% (14 mg) dr = 67:33 (NMR)
6	NaAlH ₂ (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂ (0.5 equiv) THF, 0 °C, 1.5 h	66% (22 mg) dr = 67:33 (NMR)

2). Der Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid¹¹⁹ führte zu 15% des Allylalkohols **109** mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1 (Tabelle 8, Eintrag 3), wohingegen die Reduktion mit DIBAL-H^{116,137} bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Ausbeute von 47% und ebenfalls ein Verhältnis von 1:1 ergab (Tabelle 8, Eintrag 4). Das Verwenden von Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid¹³⁸ als Hydridüberträger lieferte bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF das Produkt in einer Ausbeute von 73% und mit einem Diastereomerenverhältnis von 67:33 (Tabelle 8, Eintrag 5). Diese Bedingungen wurden variiert, indem 0.5 Äquivalente des Reduktionsmittels in Dichlormethan bei 0 °C eingesetzt wurden (Tabelle 8, Eintrag 6). Die Ausbeute sank dabei minimal, das Verhältnis der Diastereomere blieb allerdings unverändert. Trotz der mäßigen Diastereoselektivität wurde an der Stelle erst einmal auf weitere Optimierungen in der Hoffnung verzichtet, die Diastereomere auf einer der nachfolgenden Stufen



Schema 38: Fortsetzung der Syntheseroute bis zur Darstellung der Epoxide **28III–28VI**.

¹³⁴ Sharma, G. V. M.; Reddy, K. L.; Lakshmi, P. S.; Krishna, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9229–9232.

¹³⁵ a) Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227. b) Luche, J.-L.; Rodriguez-Hahn, L.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601–602. c) Luche, J.-L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.

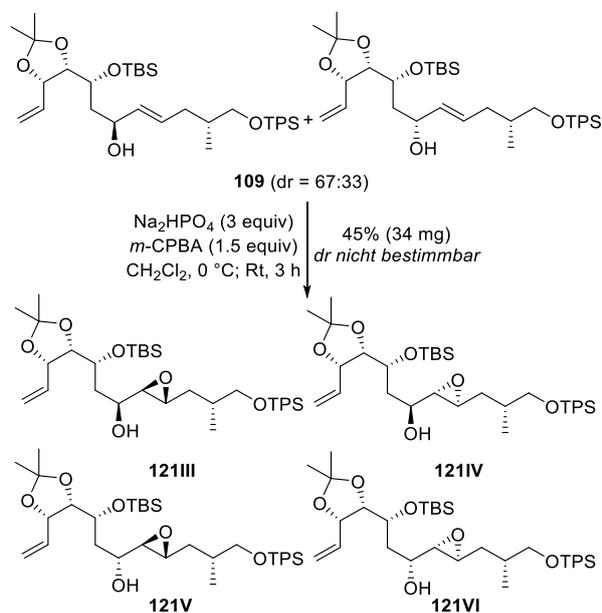
¹³⁶ Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 122–125.

¹³⁷ Ziegler, K.; Krupp, F.; Zosel, K. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 425–426.

¹³⁸ Bažant, V.; Černý, M.; Chvalovský, V.; Kochloefl, K.; Kraus, M.; Málek, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3303–3306.

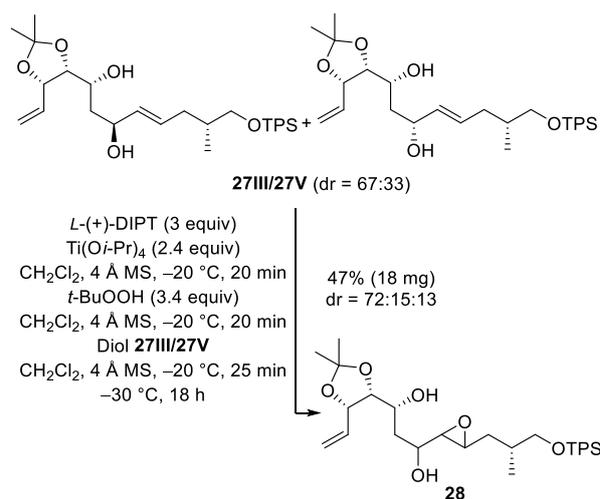
trennen zu können. Für den Fall, dass dies gelungen wäre, wäre so auch ein Zugang für das (11*R*, 13*R*, 14*R*, 15*R*)- und das (11*R*, 13*R*, 14*S*, 15*S*)-Lytophilippin A (**1V** und **1VI**) geschaffen worden. Dafür wurde zunächst das Diastereomergemisch der TBS-Ether **109** in Gegenwart des TPS-Ethers selektiv mit TBAF¹⁰¹ bei -20 °C gespalten, wodurch die Diole **27III** und **27V** in einer Gesamtausbeute von 70% gewonnen wurden (Schema 38). Die anschließende Prileschajew-Epoxidierung⁷³ mit *m*-CPBA lieferte vier durch Säulenchromatographie nicht einzeln isolierbare Epoxide. Überlagerung der Signale im ¹H NMR-Spektrum machten es unmöglich das konkrete Diastereomerenverhältnis zu ermitteln.

In der Hoffnung, dass die TBS-Schutzgruppe aufgrund ihres sterischen Anspruchs einen Einfluss auf die Diastereoselektivität ausüben könnte, wurde versucht die Prileschajew-Epoxidierung⁷³ in Gegenwart der Schutzgruppe durchzuführen und erst danach den TBS-Ether zu spalten (Schema 39). Ein solcher Einfluss konnte nicht beobachtet werden und die Epoxide **121III–VI** wurden erneut in einem nicht ermittelbaren Diastereomerenverhältnis und in deutlich schlechteren Ausbeute erhalten.



Schema 39: Testversuch zur Einflussnahme des sterischen Anspruchs der TBS-Schutzgruppe auf die Prileschajew-Epoxidierung⁷³.

An dieser Stelle wurde eine kinetische Racematspaltung durch die von Sharpless entwickelte Epoxidierung¹³⁹ in Betracht gezogen. Gemäß dem Konzept sollte eines der beiden Diol-Diastereomere **27III** oder **27V** bevorzugt mit dem eingesetzten in situ gebildeten chiralen Katalysator reagieren und in Folge dessen hauptsächlich ein Produkt ergeben, während das andere Diastereomer als Edukt wiedergewonnen werden sollte. Für den Testversuch wurde daher als chirales Reagenz *L*-(+)-DIPT eingesetzt (Schema 40). Zwar führte die Reaktion zu einem bevorzugten Produkt, allerdings wurden zu deutlich kleineren Anteilen noch zwei weitere Diastereomere beobachtet. Das Diastereomerenverhältnis betrug dabei 72:15:13. Es fanden anschließend keine weiteren Versuche zur kinetischen Racematspaltung durch eine Sharpless-Epoxidierung¹³⁹ statt, da die Hürden dieser Syntheseroute unüberwindbar schienen und dieser Weg nach der Entwicklung eines neuen synthetischen Zugangs zu den C8–C18-Fragmenten (**+**)-**8III** und (**-**)-**8IV** verworfen wurde.



Schema 40: Testversuch zur kinetischen Racematspaltung durch eine Sharpless-Epoxidierung¹³⁹.

3.2 Route B: Synthese der C8–C18-Fragmente **8III** und **8IV** durch Kreuzmetathese

Durch den Verdacht, dass die diastereoselektive Reduktion des Enons (**+**)-**26III** durch den sterischen Anspruch und die räumliche Ausrichtung der TBS-Schutzgruppe den erfolgreichen Abschluss der C8–C18-Fragmentsynthese verhinderte, wurde der neue Syntheseweg so geplant, dass keine Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion an C11 notwendig wurde. Der Aufbau der C8–C18-Fragmente (**+**)-**8III** und

¹³⁹ a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976. b) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.

c) Carlier, P. R.; Mungall, W. S.; Schriider, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2978–2979.

(-)-**8IV** sollte daher über eine Kreuzmetathese¹⁰⁵, gefolgt von einer Aldolreaktion¹⁰³ geschehen. Bei der Kreuzmetathese¹⁰⁵ diene neben dem kommerziell erhältlichen Methylvinylketon (**95**) das zuvor schon synthetisierte Olefin (+)-**96** als Ausgangsmaterial.

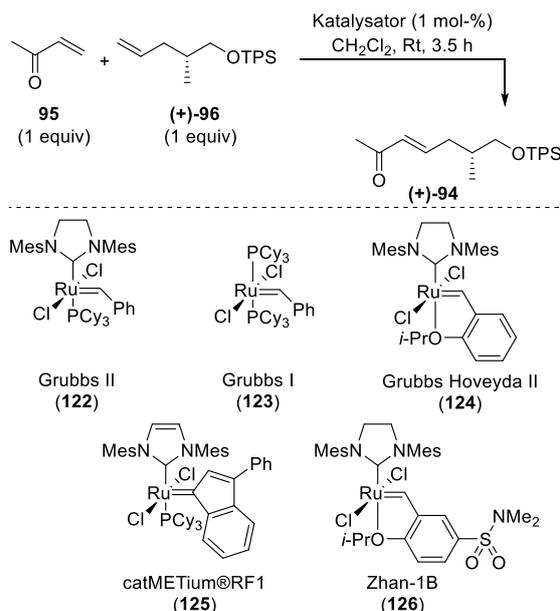
Untersuchungen zur Kreuzmetathese

Um den Erfolg der geplanten Kreuzmetathese¹⁰⁵ vorab abschätzen zu können, wurde ein von Grubbs entwickeltes Modell zur Vorhersage der Produkt- und (*E:Z*)-Selektivität¹⁴⁰ herangezogen. Bei diesem werden Olefine in vier Typen anhand ihrer Neigung zur Homodimerisierung im Vergleich zu anderen Olefinen und der Fähigkeit ihrer Homodimere zum Eingehen von weiteren Metathesereaktionen eingeteilt (Tabelle 9). Diese Eigenschaften nutzte Grubbs zur Entwicklung von Regeln für die Durchführbarkeit und die Selektivität von Kreuzmetathesereaktionen. Demnach findet eine selektive Kreuzmetathese statt, wenn zwei Olefine unterschiedlichen Typs miteinander zur Reaktion gebracht werden. Die Selektivität lässt sich weiterhin durch die Wahl eines geeigneten Katalysators steuern. Bei der Reaktion von zwei Olefinen des Typs I wird hingegen eine statistische Kreuzmetathese erhalten, bei denen die Selektivität durch das Verhältnis der beiden Olefine bestimmt wird. Wenn Olefine des gleichen Typs, mit Ausnahme von Typ I, miteinander reagieren, kommt es zu einer nicht-selektiven Kreuzmetathese. Die Selektivität lässt sich hier auch nicht durch das Verändern des Verhältnisses der Reaktionspartner erhöhen. Für die leichtere Einordnung der Olefine in die entsprechenden Typen stellte Grubbs eine empirische

Tabelle 9: Eigenschaften der Olefin-Typen in der Kreuzmetathese.¹⁴⁰

Typ	Eigenschaft
I	schnelle Homodimerisierung, Homodimere reagieren weiter
II	langsame Homodimerisierung, Homodimere reagieren nur schlecht weiter
III	keine Homodimerisierung
IV	Olefine weisen inertes Verhalten in der Kreuzmetathese auf, deaktivieren allerdings nicht den Katalysator

Tabelle auf, die auf dem Umsatz verschiedener Olefine mit dem Grubbs I¹⁴¹ (**123**)-, dem Grubbs II⁷⁶ (**122**)- und dem Schrock¹⁴²-Katalysator basiert.¹⁴⁰ Nach dieser Tabelle würde Olefin (+)-**96** zu Typ I und Methylvinylketon (**95**) zu Typ II gehören, so dass der Theorie nach eine selektive Kreuzmetathese mit dem Grubbs II⁷⁶-Katalysator (**122**) möglich sein sollte. Vielversprechend war auch die Tatsache, dass Olefin (+)-**96** bereits erfolgreich in Kreuzmetathesereaktionen eingesetzt wurde,¹⁴³ so dass die Kreuzmetathese realisierbar schien.



Schema 41: Eingesetzte Katalysatoren in den Testreaktionen der Kreuzmetathese¹⁰⁵ mit Methylvinylketon (**95**) und Olefin (+)-**96**.

Tabelle 10: Ergebnisse der Kreuzmetathese¹⁰⁵ mit den Katalysatoren **122**–**126**.

	Katalysator	Ausbeute von	
		94	96
1	Grubbs II (122) ⁷⁶	39% (87 mg)	52% (103 mg)
2	Grubbs I (123) ¹⁴¹	20% (44 mg)	77% (152 mg)
3	Grubbs-Hoveyda II (124) ¹⁴⁴	53% (117 mg)	40% (78 mg)
4	catMETium®RF1 (125) ¹⁴⁵	18% (39 mg)	81% (159 mg)
5	Zhan-1B (126) ¹⁴⁶	61% (273 mg)	30% (118 mg)

¹⁴⁰ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.

¹⁴¹ Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.

¹⁴² a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886. b) Bazan,

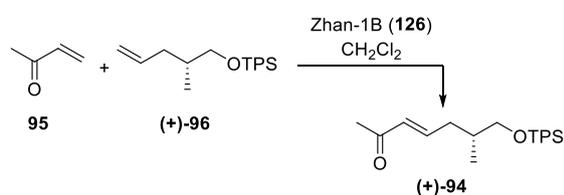
G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H.-N.; Park, L. Y.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899–6907.

¹⁴³ Tsuruda, T.; Ebine, M.; Umeda, A.; Oishi, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 859–871.

¹⁴⁴ a) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8170. b) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973–9976.

Tatsächlich wurde in einer Testreaktion mit einem Molprozent Grubbs II-Katalysator (**122**)⁷⁶ nach 3.5 Stunden das Produkt in einer Ausbeute von 39% mit einem (*E:Z*)-Verhältnis größer 95:5 erhalten und zudem 52% des Edukts wiedergewonnen (Schema 41, Tabelle 10, Eintrag 1). Die Konfiguration der Doppelbindung konnte durch die ¹H,¹H-Kopplungskonstanten der Signale bei 6.07 ppm (*J* = 15.9 Hz) und 6.75 ppm (*J* = 16.2 Hz) zu *E* bestimmt werden. Bei Einsatz des Grubbs I-Katalysators (**123**)¹⁴¹ konnte nur eine Produktausbeute von 20% erzielt werden (Tabelle 10, Eintrag 2). Mit dem Grubbs-Hoveyda II-Katalysator (**124**)¹⁴⁴ wurde das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 53% gewonnen (Tabelle 10, Eintrag 3). Zudem wurden die preiswerten Katalysatoralternativen, catMETium®RF1 (**125**)¹⁴⁵ und Zhan-1B (**126**)¹⁴⁶, in der Kreuzmetathese¹⁰⁵ getestet (Tabelle 10, Eintrag 4 und 5). Dabei lieferte Zhan-1B Katalysator (**126**)¹⁴⁶ mit einer Ausbeute von 61% das beste Ergebnis.

Um die Ausbeute der Reaktion mit dem Zhan-1B Katalysators 1B (**126**)¹⁴⁶ zu steigern, wurden Anstrengungen zur Optimierung unternommen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde die Anzahl der Äquivalente der Edukte sowie des Katalysators, die Temperatur und die Reaktionsdauer variiert (Schema 42, Tabelle 11). Das beste Ergebnis mit einer Ausbeute von 98% ergab sich bei dem Einsatz von fünf Äquivalenten Methylvinylketon (**95**) (Tabelle 11, Eintrag 3). Deutlich schlechter wurde die Ausbeute bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C (Tabelle 11, Eintrag 5). Dabei sank die Ausbeute auf 56%, war damit aber noch höher als in den anderen Testreaktionen. Anschließend wurden diese beiden Bedingungen und das Verwenden von einem Molprozent an Katalysator kombiniert, um die Einflüsse auf die Reaktion zu studieren (Tabelle 11, Eintrag 9–11). Das beste Ergebnis ergab die Kombination



Schema 42: Reaktionsübersicht für die Optimierung der Kreuzmetathese¹⁰⁵ mit Zhan-1B Katalysator (**126**)¹⁴⁶.

von einem Molprozent Katalysator und einer Reaktionstemperatur von 40 °C, dabei konnte eine Ausbeute von 84% erzielt werden (Tabelle 11, Eintrag 9). Diese lag jedoch immer noch deutlich unter dem besten Ergebnis von 98%.

Tabelle 11: Optimierungsversuche zur Kreuzmetathese¹⁰⁵ mit Zhan-1B Katalysator (**126**)¹⁴⁶.

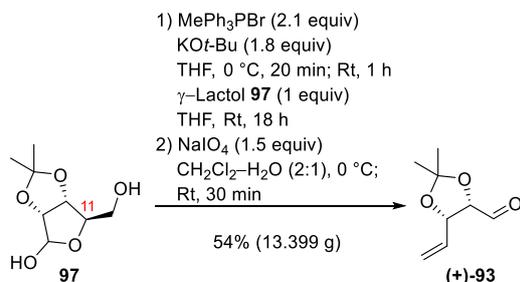
	Bedingungen	Ausbeute von	
		94	96
1	95 (1 equiv) (+)-96 (1 equiv) 126 (0.5 mol-%) Rt, 3.5 h	49% (220 mg)	51% (204 mg)
2	95 (2 equiv) (+)-96 (1 equiv) 126 (0.5 mol-%) Rt, 3.5 h	46% (209 mg)	47% (185 mg)
3	95 (5 equiv) (+)-96 (1 equiv) 126 (0.5 mol-%) Rt, 3.5 h	98% (437 mg)	-
4	95 (1 equiv) (+)-96 (2 equiv) 126 (0.5 mol-%) Rt, 3.5 h	4% (20 mg)	70% (564 mg)
5	95 (1 equiv) (+)-96 (1 equiv) 126 (0.5 mol-%) 40 °C, 3.5 h	56% (250 mg)	37% (151 mg)
6	95 (1 equiv) (+)-96 (1 equiv) 126 (0.5 mol-%) Rt, 24 h	11% (51 mg)	72% (288 mg)
7	95 (1 equiv) (+)-96 (1 equiv) (Zugabe von (+)-96 über 3 Stunden) 126 (0.5 mol-%) Rt, 3.5 h	48% (215 mg)	37% (14 mg)
8	95 (5 equiv) (+)-96 (1 equiv) 126 (0.5 mol-%) 40 °C, 3.5 h	52% (232 mg)	44% (175 mg)
9	95 (1 equiv) (+)-96 (1 equiv) 126 (1 mol-%) 40 °C, 3.5 h	84% (377 mg)	-
10	95 (5 equiv) (+)-96 (1 equiv) 126 (1 mol-%) Rt, 3.5 h	25% (114 mg)	50% (200 mg)
11	95 (5 equiv) (+)-96 (1 equiv) 126 (1 mol-%) 40 °C, 3.5 h	52% (234 mg)	42% (167 mg)

¹⁴⁵ Herrmann, W. A.; Schattenmann, W.; Weskamp, T. Alkylidene complexes of ruthenium containing *N*-heterocyclic carbene ligands; use as highly active, selective catalysts for olefin metathesis. US 6635768, 21.10.2003.

¹⁴⁶ Zhan, Z. Y. Ruthenium complex ligand, ruthenium complex and the use of the complex as a catalyst in olefin metathesis reactions. CN 2005180379, 04.07.2005.

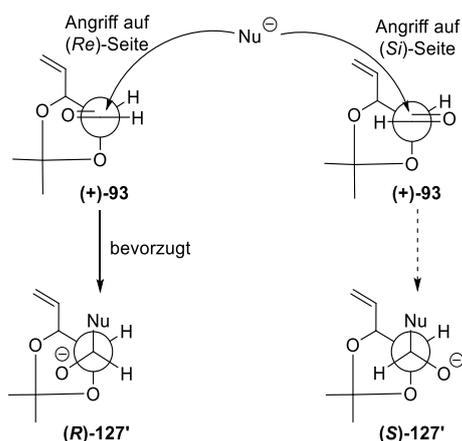
Synthese der C8–C18-Fragmente (+)-8III und (-)-8IV

Nach dem Erfolg in der Kreuzmetathese¹⁰⁵ wurde der für die nachfolgende Aldoladdition¹⁰³ benötigte Aldehyd (+)-93 aus dem bereits synthetisierten Diol (+)-21III durch eine Glykolsplaltung¹⁴⁷ mit Natriumperiodat in einem Dichlormethan-Wasser-Gemisch (2:1) nach einer Vorschrift von Jeong⁹⁵ hergestellt (Schema 43).



Schema 43: Synthese des Aldehyds (+)-93 ausgehend von dem Acetonid **97** nach Jeong⁹⁵.

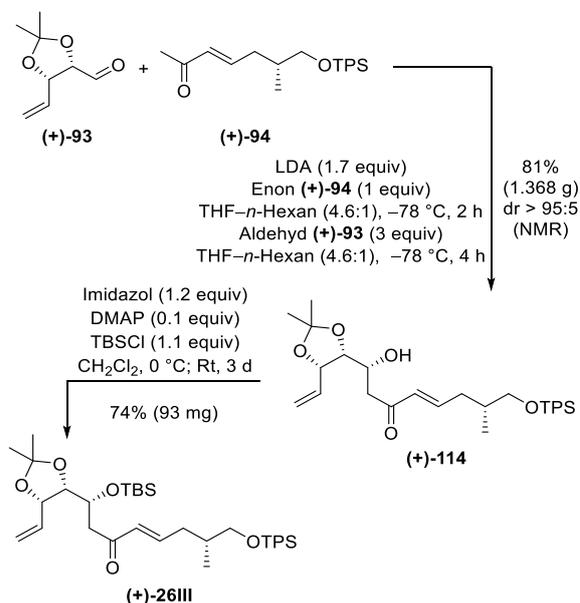
Nach Fertigstellung des Aldehyds (+)-93 wurde sich der Aldolreaktion¹⁰³ zugewendet, bei der entscheidend war, dass das zuvor abgebaute Chiralitätszentrum an C11 wieder in der richtigen Konfiguration (11*R*) aufgebaut wurde. Um die 1,2-Substratinduktion des Aldehyds (+)-93 und somit die Realisierung des Vorhabens vorab abzuschätzen, wurde das Cram¹⁴⁸–Felkin¹⁴⁹–Anh¹⁵⁰-Modell herangezogen (Schema 44). Nach diesem Modell erfolgt der Angriff eines



Schema 44: Darstellung der 1,2-Substratinduktion des Aldehyds (+)-93 in der Aldoladdition¹⁰³ unter Anwendung des Cram¹⁴⁸–Felkin¹⁴⁹–Anh¹⁵⁰-Modells (Priorität O > Nu).

Nucleophils bevorzugt von der am wenigsten gehinderten Seite entlang der Bürgi–Dunitz-Trajektorie¹⁵¹, in einem Winkel von ungefähr 107°, auf das Carbonylkohlenstoffatom des Aldehyds (+)-93. Dabei befindet sich die elektronenziehende und sterisch anspruchsvollste Gruppe am α -Kohlenstoffatom orthogonal zur Carbonylgruppe und der Angriff des Nucleophils erfolgt *anti* zu dieser Gruppe.¹⁵² Im Falle des α -chiralen Aldehyds (+)-93 würde der Angriff auf die (*Re*)-Seite geschehen, so dass sich die benötigte (*R*)-Konfiguration des neu gebildeten Chiralitätszentrums ergäbe.

Die Aldoladdition¹⁰³ mit dem Enon (+)-94 und dem Aldehyd (+)-93 wurde in Gegenwart der in situ gebildeten Base LDA bei -78 °C erfolgreich durchgeführt. Das Aldoladdukt (+)-114 wurde in einer Ausbeute von 81% mit einer Diastereomerenverhältnis von größer 95:5 gewonnen (Schema 45). Dass dabei tatsächlich das gewünschte (11*R*)-konfigurierte Chiralitätszentrum entstand, konnte nachgewiesen werden, indem das Enon (+)-114 mit TBSCl, DMAP und Imidazol zum TBS-Ether umgesetzt wurde. ¹H NMR-Analysen bestätigten, dass dieser identisch mit dem über Route A durch die HWE-Reaktionen^{57,58} erhaltenen Enon (+)-26III ist.



Schema 45: Synthese des Aldoladdukts (+)-114 mit nachfolgender Einführung der TBS-Schutzgruppe⁶⁸.

¹⁴⁷ Criegee, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1931**, *64*, 260–266.

¹⁴⁸ a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5835. b) Cram, D. J.; Kopecny, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748–2755.

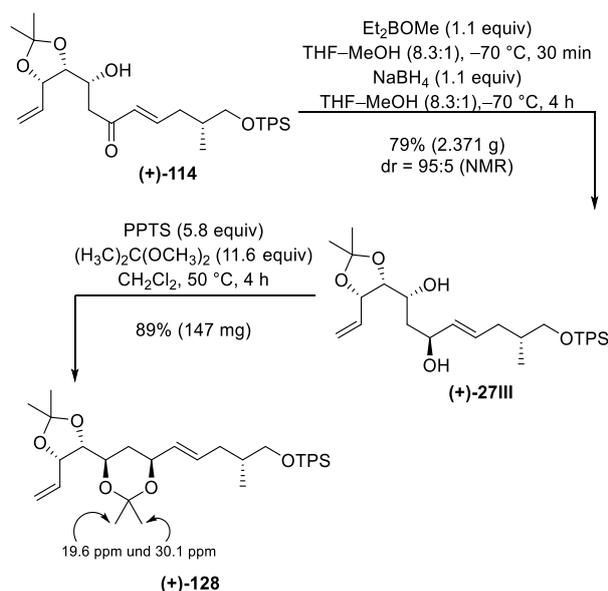
¹⁴⁹ Cherst, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199–2204.

¹⁵⁰ Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J. M.; Dâu, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146–6147.

¹⁵¹ a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067. b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563–1572.

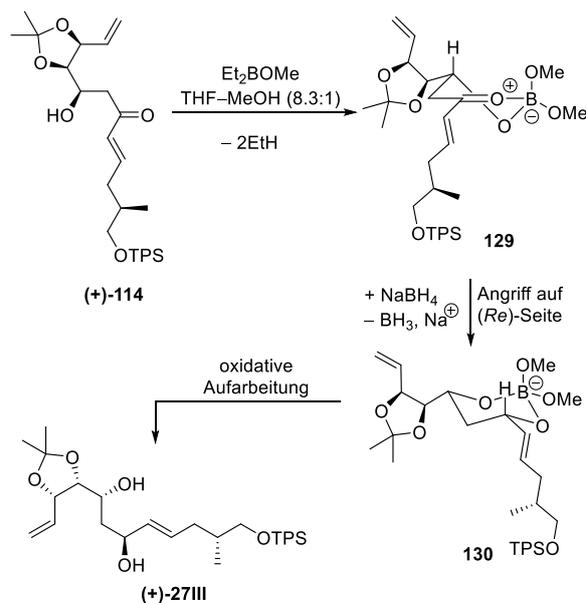
¹⁵² Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191–1224.

Das Aldoladdukt **(+)-114** wurde anschließend den Bedingungen einer Narasaka¹³¹–Prasad¹³²-Reduktion unterworfen, die als eine verlässliche Methode zur Darstellung von 1,3-*syn*-Diolen gilt. Dafür wurde das Enon **(+)-114** mit Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid in einer THF–Methanol-Lösung (8.3:1) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu dem Diol **(+)-27III** mit einer Ausbeute von 79% und einem Diastereomerenverhältnis von 95:5 umgesetzt (Schema 46). Das Vorliegen eines 1,3-*syn*-Diols konnte durch Überführen in das Bisacetonid **(+)-128** mit 2,2-Dimethoxypropan¹⁵³ und anschließende Analyse durch Rychnovsky-Spektroskopie¹⁵⁴ verifiziert werden.



Schema 46: Synthese des Diols **(+)-27III** mit nachfolgender Analyse durch Rychnovsky-Spektroskopie¹⁵⁴.

Die Diastereoselektivität der Narasaka¹³¹–Prasad¹³²-Reduktion resultiert aus dem Verwenden des als Lewis-Säure agierende Borreagenzes, das in der Lage ist mit dem Diol-Strukturmotiv einen Chelatkomplex einzugehen und dabei die sechsgliedrige, Sessel-ähnliche Zwischenstufe **129** ausbildet (Schema 47). Anschließend erfolgt der Angriff des Hydrids auf die (*Re*)-Seite, wodurch die stabilere Sesselkonformation **130** entsteht. Die oxidative Aufarbeitung des Chelatkomplexes führt zum isolierbaren 1,3-*syn*-Diol **(+)-27III**.^{131,132}

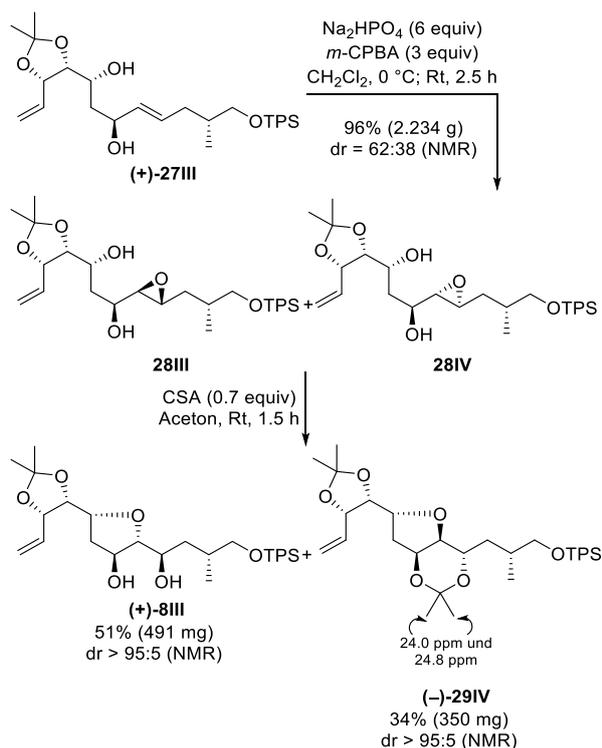


Schema 47: Mechanismus der Narasaka¹³¹–Prasad¹³²-Reduktion für die Darstellung des Diols **(+)-27III**.

Nachdem dieser Schritt erfolgreich durchgeführt werden konnte, schloss sich eine Prileschajew-Reaktion⁷³ mit Dinatriumhydrogenphosphonat und *m*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur an (Schema 48). Dabei wurde ganz bewusst das mäßige Diastereomerenverhältnis von 62:38 in Kauf genommen, weil so auf unkomplizierte Weise direkt der Zugang sowohl zu dem (14*R*, 15*R*)- als auch zu dem (14*S*, 15*S*)-Diastereomer von Lytophilippin A (**1III** bzw. **1IV**) ermöglicht werden sollte. Die mit einer Ausbeute von 96% erhaltenen Epoxide **28III** und **28IV** wurden anschließend mit *D*-(+)-10-Campher-sulfonsäure⁷⁴ in Acton zur Ausbildung der Tetrahydrofuranringe einer 5-*exo*-tet-Zyklisierung unterzogen, die zu einer *S_Ni*-Epoxidöffnung führte. Gleichzeitig trat unter den gewählten Bedingungen eine Diastereomer differenzierende Ketalbildung auf, bei der das 1,3-*anti*-Diol zum Bisacetonid **(-)-29IV** umgesetzt wurde. Diese bemerkenswerte Diastereomer-differenzierende Ketalbildung konnte bereits von Gille im Rahmen ihrer Studien festgestellt werden.^{53,56} Ihre experimentellen Beobachtungen ließen sich damals auch anhand von Gaussian03-Rechnungen von einem strukturell vereinfachten *cis*- und *trans*-Bicyclo[4.3.0]nonan nachvollziehen. Gemäß der von Hiersemann durchgeführten Berechnungen ist das *cis*-annellierte Model um 1.6 kcal/mol stabiler als das *trans*-annellierte und besitzt ein stärker ausgeprägtes Dipolmoment, so dass die Bildung des *cis*-Bicyclo[4.3.0]nonans in der Kondensierungsphase enthalpisch begünstigt ist.⁵³ Durch diese hochselektive

¹⁵³ Evans, M. E.; Parrish, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *32*, 3805–3807.

¹⁵⁴ Rychnovsky, S. D.; Skalitzy, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945–948.

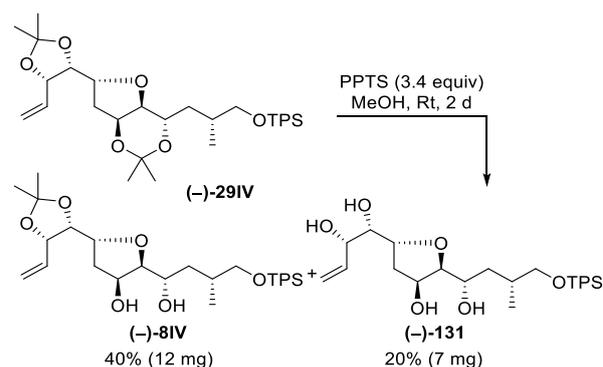


Schema 48: Synthese des Diols (+)-8III und des Bisacetonids (-)-29IV ausgehend von Diol (+)-27III.

Reaktion konnten das ursprüngliche (14*R*, 15*R*)-Epoxid **28III** als (14*R*, 15*R*)-Diol (+)-8III und das (14*S*, 15*S*)-Epoxid **28IV** als (14*S*, 15*S*)-Acetonid (-)-29IV gewonnen und jeweils mit einem Diastereomerenverhältnis von größer 95:5 isoliert werden. Die Konfiguration dieser Strukturen wurde durch sorgfältige 1D- und 2D-NMR-Analyse aufgeklärt, die Rückschlüsse auf die Konfiguration der Epoxide erlaubte. Bei Bisacetonid (-)-29IV konnte zusätzlich für 13-H und 15-H die *anti*-Beziehung durch Rychnovsky-Spektroskopie¹⁵⁴ bestätigt werden. In Übereinstimmung mit den Baldwin-Regeln¹⁵⁵ trat bei der Reaktion keine 6-*endo*-tet-Zyklisierung auf.

Mit der erfolgreichen Darstellung des Diols (+)-8III und des Bisacetonids (-)-29IV gab es zwei mögliche Routen zur Vervollständigung der Lytophilippin A-Diastereomere: erst die Bildung des Macrolactons und dann das Anfügen der C19–C27-Seitenkette oder erst das Herstellen des azyklischen C8–C27-Fragments und anschließende Synthese des Macrolactons. Zu diesem Zeitpunkt der Arbeit fand Klüppel in seinen Studien heraus, dass der von Gille synthetisierte Aldehyd (+)-32I mit dem von ihm hergestellten Phosphonat **9** in der HWE-Reaktion^{57,58} nicht miteinander reagierten.⁹⁰ Aufgrund dieses Resultats wurde entschieden nicht zuerst die Macrolactonringe aufzubauen, sondern erst

die C8–C27-Fragmente zu synthetisieren. Für dessen Herstellung bot es sich an, die Acetalschutzgruppe für die 1,3-Dioleinheit beizubehalten. Da aber auf einer späteren Stufe, eine selektive Spaltung des 1,3-Dioxans in Gegenwart des 1,3-Dioxolans notwendig würde, wurde bereits zu diesem Zeitpunkt getestet, ob eine solche selektive Spaltung prinzipiell möglich ist. Dafür wurde Bisacetonid (-)-29IV im Rahmen einer Transacetalisierung mit PPTS in Methanol zur Reaktion gebracht. Das gewünschte Diol (-)-8IV konnte in einer Ausbeute von 40% generiert werden, allerdings wurde auch zu 20% das Tetraol (-)-131 erhalten und das Edukt (-)-29IV wurde zu 26% wiedergewonnen (Schema 49). Auf weitere Optimierungen zur Entwicklung der besten Reaktionsbedingungen wurde verzichtet, weil die Spaltung des 1,3-Dioxans erst nach Herstellung des C8–C27-Fragments erfolgen sollte und dann selektiv in Gegenwart von zwei 1,3-Dioxolanen durchgeführt werden müsste, wodurch eine Neueinstellung der Reaktionsbedingung wahrscheinlich erforderlich geworden wäre.



Schema 49: Testversuch zur selektiven 1,3-Dioxan-Spaltung durch Transacetalisierung.

Analyse der NOE-Korrelationen und der Kopplungskonstanten

Die Stufe der Dirole (+)-8III und (-)-8IV war bei dem Vorhaben, erst das azyklische C8–C27-Fragment fertigzustellen, die letzte zu Gille analoge Stufe. Daher wurde an dieser Stelle ein erster Vergleich der Korrelationen aus 2D[¹H,¹H]NOESY-Spektren (Abbildung 13) und der Kopplungskonstanten aus ¹H NMR-Spektren (Abbildung 14) für das tetrahydrofuranoides Strukturmotiv der Dirole (+)-8I, (+)-8III und (-)-8IV mit den Daten von Řezanka¹⁹ unternommen, auch wenn ein Vergleich mit Řezankas Daten¹⁹ auf dieser frühen Stufe aufgrund der großen Strukturunterschiede keine zuverlässige Aussagekraft besitzen kann. Die NOE-Korrelationen von (+)-8I und (+)-8III

¹⁵⁵ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734–736.

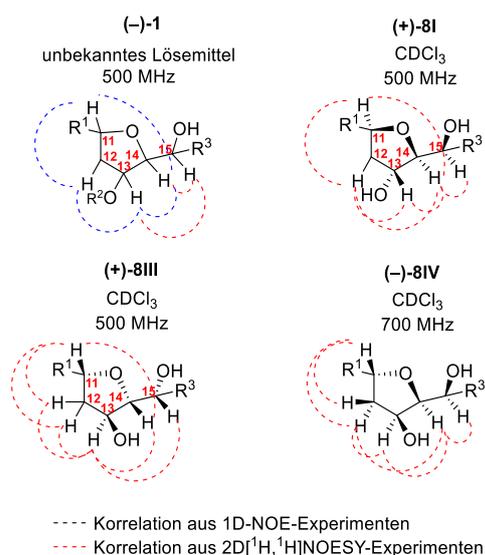


Abbildung 13: Vergleich der NOESY-Korrelationen für das tetrahydrofuranoide Strukturelement der Diole **(+)-8I**^{53,56}, **(+)-8III** und **(-)-8IV** mit der von Řezanka¹⁹ isolierten Verbindung **((-)-1)**.

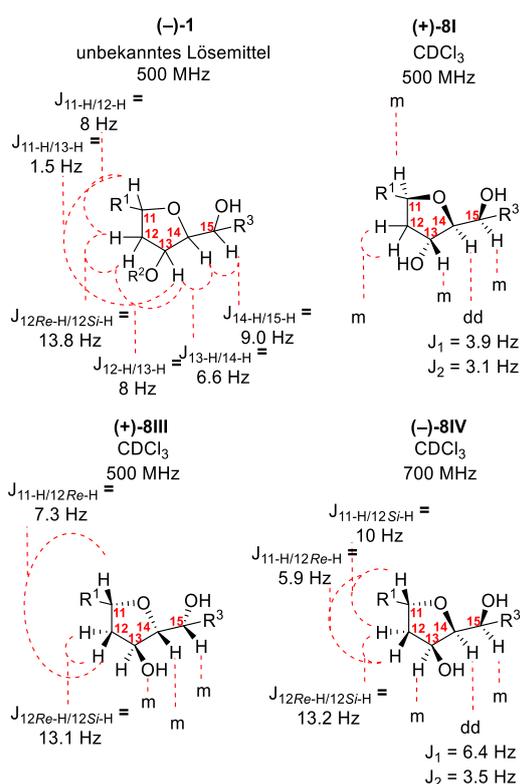


Abbildung 14: Vergleich der Kopplungskonstanten für das tetrahydrofuranoide Strukturelement der Diole **(+)-8I**^{53,56}, **(+)-8III** und **(-)-8IV** mit der von Řezanka¹⁹ isolierten Verbindung **((-)-1)**.

scheinen weitestgehend mit den von Řezanka beobachteten übereinzustimmen. Bei dem Diol **(-)-8IV**, bei dem der THF-Ring 2,5-*trans*-konfiguriert ist, fehlt die NOE-Korrelation für 11-H und 14-H. Ein Vergleich der Kopplungskonstanten von **(+)-8I** und **(+)-8III** ist aufgrund von Signalüberlagerungen, die für

mehrere Protonen das Kopplungsmuster eines Multipletts zeigen, nicht möglich. Bei **(+)-8III** jedoch fällt auf, dass die eindeutig zuordenbaren Kopplungskonstanten für $J_{12Re-H/12Si-H}$ und $J_{11-H/12Re-H}$ einen zu Řezanka ähnlichen Wert aufweisen. Für das Diol **(-)-8IV** besitzt auch die $J_{12Re-H/12Si-H}$ einen zu Řezanka ähnlichen Wert. Eine der Kopplungskonstanten für 14-H ($J_1 = 6.4 \text{ Hz}$) besitzt einen zu Řezanka ($J_{13-H/14-H} = 6.6 \text{ Hz}$) ähnlichen Wert, kann aber aufgrund der Kopplungsmuster von 13-H und 15-H (Multiplett) nicht eindeutig zugeordnet werden. Die fehlenden NOE-Korrelation für 11-H und 14-H bei dem Diol **(-)-8IV** könnte aber bereits ein Hinweis darauf sein, dass am THF-Ring der von Řezanka isolierten Verbindung nicht die 2,5-*trans*-Konfiguration vorliegt.

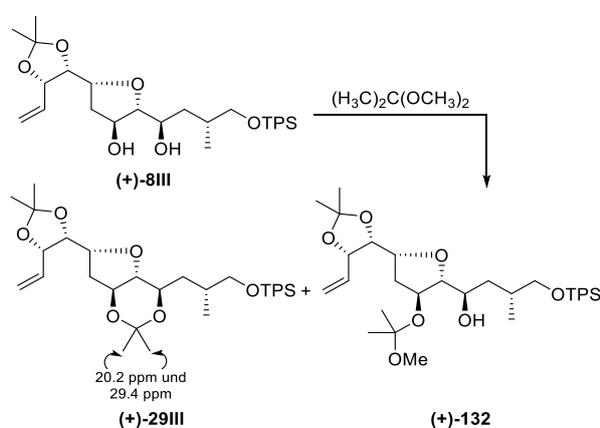
3.3 Studien zur Synthese der C8–C27-Fragmente 143III und 143IV

Nach der erfolgreichen Darstellung des Diols **(+)-8III** und des Bisacetamid **(-)-29IV** sollten diese für die HWE-Olefinierung^{57,58} mit β -Ketophosphonat **9** zur Darstellung der entsprechenden C8–C27-Fragmente in die benötigten Aldehyde umgewandelt werden.

Installation der Acetalschutzgruppe am (11R, 13S, 14R, 15R)-Diol (+)-8III

Für das C8–C18-Diol **(+)-8III** musste daher zuerst die 1,3-Dioleinheit geschützt werden. Es wurde sich für die Installation einer Acetalschutzgruppe entschieden. Die Gaussian03-Berechnungen von Hiersemann, bei denen das vereinfachte Modell eines *trans*-Bicyclo[4.3.0]nonans in der Kondensierungsphase enthalpisch weniger bevorzugt als das eines *cis*-Bicyclo[4.3.0]nonans ist,⁵³ ließen vorab erahnen, dass sich die Einführung der Acetalschutzgruppe und die Darstellung des Bisacetamids **(+)-29III** als schwierig gestalten würden (Schema 50, Tabelle 12). Die Umsetzung des Diols **(+)-8III** unter leicht sauren Bedingungen mit 10 Äquivalenten an 2,2-Dimethoxypropan¹⁵³ bei 50 °C lieferte das Produkt **(+)-29III** in einer Ausbeute von 20%. Zusätzlich konnte das azyklische Acetal **(+)-132** mit einer Ausbeute von 16% erhalten und das Edukt zu 56% wiedergewonnen werden (Tabelle 12, Eintrag 1). Diese beiden Verbindungen konnten problemlos erneut in der Reaktion eingesetzt werden. Zusätzliches Verwenden von Aceton führte zu einer signifikanten Erniedrigung der Ausbeute für das Produkt **(+)-29III** auf 6% (Tabelle 12, Eintrag 2), wohingegen der Austausch des Lösemittels zu Toluol keine wesentlichen Veränderungen der Ausbeute herbeiführte (Tabelle 12, Eintrag 3). Erst das Verwenden von 41

Äquivalenten an 2,2-Dimethoxypropan brachte eine Verdopplung der Ausbeute von Bisacetonid **(+)-29III** auf 54% mit sich (Tabelle 12, Eintrag 5). Der Austausch von PPTS durch CSA zeigte in einem ersten Versuch keinen Erfolg. Das gewünschte Produkt wurde nicht gebildet, das azyklische Acetal **(+)-132** nur zu 26% (Tabelle 12, Eintrag 6). Statt weitere Zeit in Optimierungen zu investieren, wurde mit den Bedingungen aus Eintrag 5 (Tabelle 12) gearbeitet. Die Konstitution und Konfiguration des Bisacetonids **(+)-29III** und des azyklischen Acetals **(+)-132** wurde durch 1D- und 2D-NMR-spektroskopische Untersuchungen aufgeklärt. Rychnovsky-Spektroskopie¹⁵⁴ bestätigte für **(+)-29III** das Vorliegen einer *syn*-Beziehung für 13-H und 15-H.



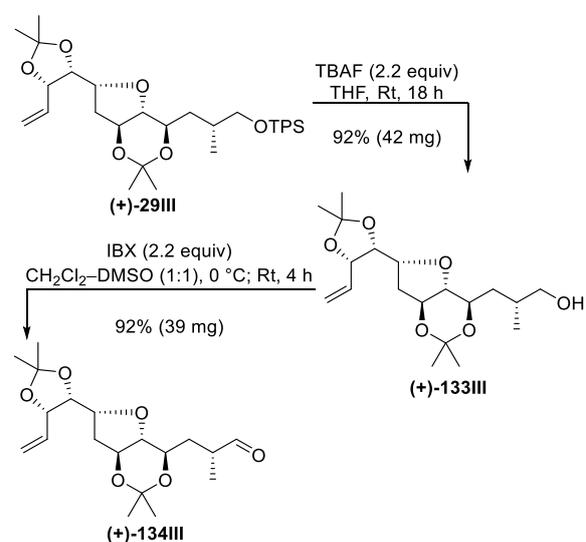
Schema 50: Reaktionsübersicht für die Synthese des Bisacetonids **(+)-29III**.

Tabelle 12: Auswahl an Versuchen zur Reaktionsoptimierung zur Einführung der Acetalschutzgruppe.

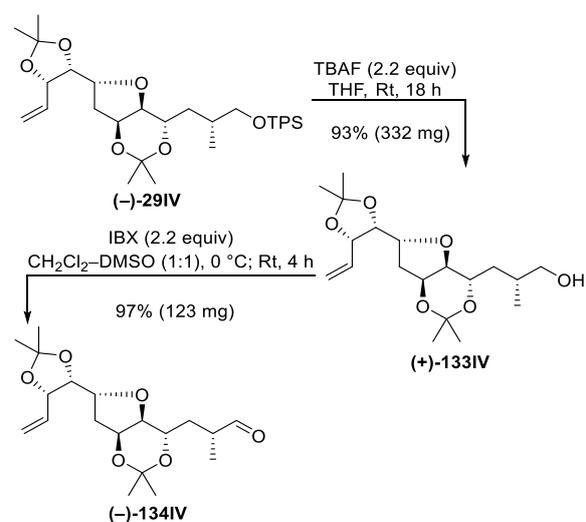
	Bedingungen	Ausbeute von (+)-		
		29III	132	8III
1	PPTS (0.15 equiv) $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ (10 equiv)	20% (51 mg)	26% (75 mg)	42% (103 mg)
2	CH_2Cl_2 , 50 °C, 18 h PPTS (0.3 equiv) $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ (10 equiv) Aceton (10 equiv) CH_2Cl_2 , 45 °C, 10 h	6% (17 mg)	7% (21 mg)	77% (193 mg)
3	PPTS (0.3 equiv) $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ (10 equiv) Toluol, 60 °C, 10 h	21% (33 mg)	20% (33 mg)	46% (68 mg)
4	PPTS (0.6 equiv) $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ (20 equiv) CH_2Cl_2 , 45 °C, 10 h	26% (156 mg)	21% (132 mg)	24% (135 mg)
5	PPTS (0.6 equiv) $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ (41 equiv) CH_2Cl_2 , Rt, 18 h	54% (78 mg)	13% (21 mg)	26% (36 mg)
6	CSA (0.6 equiv) $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ (1.2 equiv) CH_2Cl_2 , 50 °C, 3 d	–	26% (24 mg)	65% (52 mg)

Synthese der C8–C18-Aldehyde **(+)-134III** und **(–)-134IV**

Nach der Herstellung der beiden Bisacetonide **(+)-29III** und **(–)-29IV** wurde in zwei Stufen die für die HWE-Olefinierung^{57,58} (Schema 51 und Schema 52) benötigten Aldehyde **(+)-134III** und **(–)-134IV** synthetisiert. Zunächst wurde der TPS-Ether mit TBAF¹⁰¹ in THF bei Raumtemperatur gespalten, dabei wurde der (14*R*, 15*R*)-Alkohol **(+)-133III** in einer Ausbeute von 92% und der (14*S*, 15*S*)-Alkohol **(+)-133IV** in einer Ausbeute von 93% erhalten. IBX-Oxidation⁸⁴ der Alkohole ergab den (14*R*, 15*R*)-C8–C18-Aldehyd **(+)-134III** zu 92% und (14*S*, 15*S*)-C8–C18-Aldehyd **(–)-134IV** zu 97%.



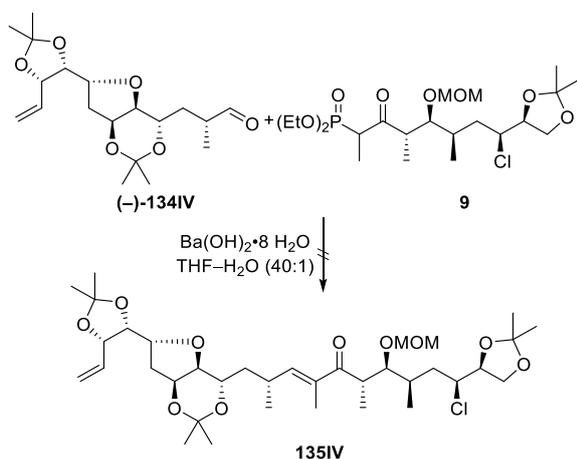
Schema 51: Synthese des (14*R*, 15*R*)-C8–C18-Aldehyds **(+)-134III** ausgehend von Bisacetonid **(+)-29III**.



Schema 52: Synthese des (14*S*, 15*S*)-C8–C18-Aldehyds **(–)-134IV** ausgehend von Bisacetonid **(–)-29IV**.

Studien zur HWE-Reaktion mit den Aldehyden (+)-134III und (-)-134IV

Nach der gelungenen Darstellung der Aldehyde (+)-134III und (-)-134IV wurde letzterer in einer HWE-Reaktion^{57,58} nach Paterson⁷¹ mit dem C19-C27-Phosphonat **9** umgesetzt. In einem ersten Versuch wurden 2.2 Äquivalente an Base verwendet und die Reaktionsmischung für drei Tage gerührt. Es wurden nur die Edukte zurückerhalten (Schema 53, Tabelle 13). Auch eine Steigerung der eingesetzten Äquivalente an Phosphonat **9** und an Base führten zu keiner erfolgreichen Reaktion. Studien von Klüppel⁹⁰ mit Phosphonat **9** deuteten ebenfalls darauf hin, dass die Reaktionspartner in Kombination keine HWE-Olefinierung^{57,58} eingehen. Daher wurde erst einmal auf weitere Optimierungen verzichtet und stattdessen das Reaktionsverhalten des Aldehyds (-)-134IV in HWE-Olefinierung^{57,58} untersucht.

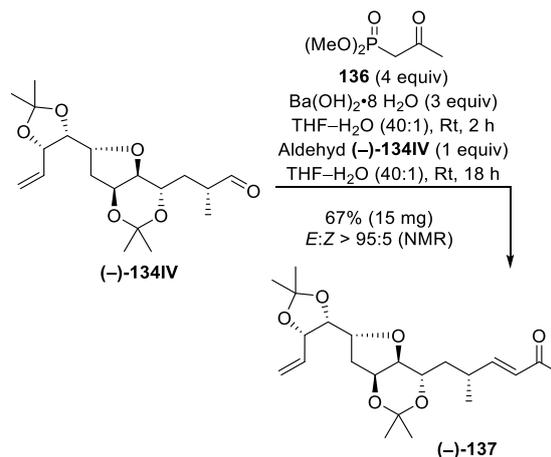


Schema 53: HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹ zur Darstellung des C8-C18-Fragments **135IV**.

Tabelle 13: Getestete Reaktionsbedingungen in der HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹.

	Bedingungen	Ergebnis
1	Phosphonat 9 (2 equiv) Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (2.2 equiv) THF-H ₂ O (40:1), Rt, 1 h Aldehyd (-)-134IV (1 equiv) THF-H ₂ O (40:1), Rt, 3 d	Edukte
2	Phosphonat 9 (3 equiv) Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (5 equiv) THF-H ₂ O (40:1), 70 °C, 6 h; Rt Aldehyd 134IV (1 equiv) THF-H ₂ O (40:1), Rt, 4 d	Edukte

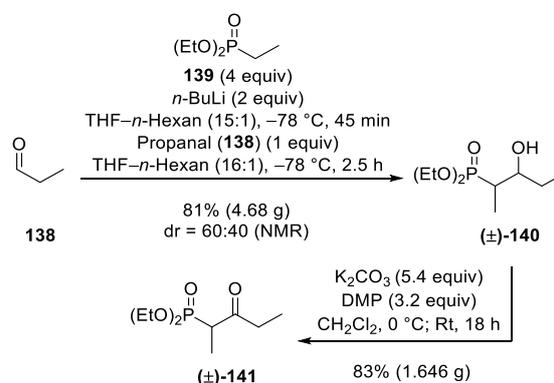
Für diese Untersuchungen wurde der Aldehyd (-)-134IV mit dem kommerziell erhältlichen und sterisch weniger anspruchsvollen Dimethylacetyl-methylphosphonat (**136**) mit vier Äquivalenten an Base zur Reaktion gebracht, dabei wurde das Enon



Schema 54: HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹ mit Dimethylacetyl-methylphosphonat (**136**).

(-)-137 in einer Ausbeute von 67% und mit einem (E:Z)-Verhältnis von größer 95:5 erhalten (Schema 54). Die Doppelbindungskonfiguration konnte anhand der ¹H, ¹H-Kopplungskonstanten der Signale bei 6.05 ppm (J = 15.9 Hz) und 6.63 ppm (J = 15.9 Hz) zu E festgelegt werden. Der Erfolg der Reaktion verdeutlichte zudem, dass der Aldehyd (-)-134IV prinzipiell für eine HWE-Olefinierung^{57,58} ausreichend reaktiv ist.

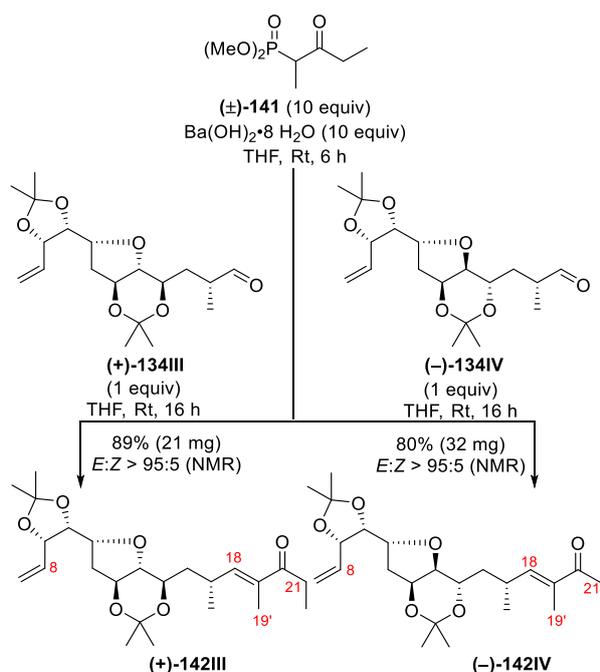
Ermutigt von diesem Resultat wurde β-Ketophosphonat (±)-141, das die benötigte Methylgruppe für den Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung mitbringt, in zwei Stufen ausgehend von Propanal (**138**) und Diethylethylphosphonat (**139**) über eine nucleophile Addition¹¹⁷, gefolgt von einer DMP-Oxidation⁶⁷ in Gegenwart von Kaliumcarbonat synthetisiert (Schema 55). Auf diese Weise konnte das β-Ketophosphonat (±)-141 in einer Gesamtausbeute von 67% gewonnen werden.



Schema 55: Synthese des β-Ketophosphonats (±)-141 ausgehend von Propanal (**138**).

Das β-Ketophosphonat (±)-141 wurde jeweils mit den Aldehyden (+)-134III und (-)-134IV in einer HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹ mit der milden Base

Bariumhydroxid Octahydrat umgesetzt (Schema 56). So konnte die trisubstituierte Doppelbindung aufgebaut und die Enone **(+)-142III** und **(-)-142IV** mit einer Ausbeute von 89% bzw. 80% erhalten werden. Die Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung konnte durch 1D-NOE- und 2D[¹H,¹H]NOESY-Experimente, bei denen NOEs für 17-H und 19'-H sowie 18-H und 21-H detektiert wurden, zu *E* bestimmt werden.

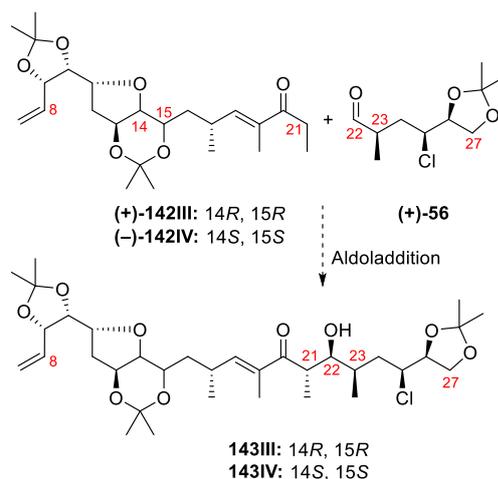


Schema 56: HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹ zur Darstellung von Enon **(+)-142III** und **(-)-142IV**.

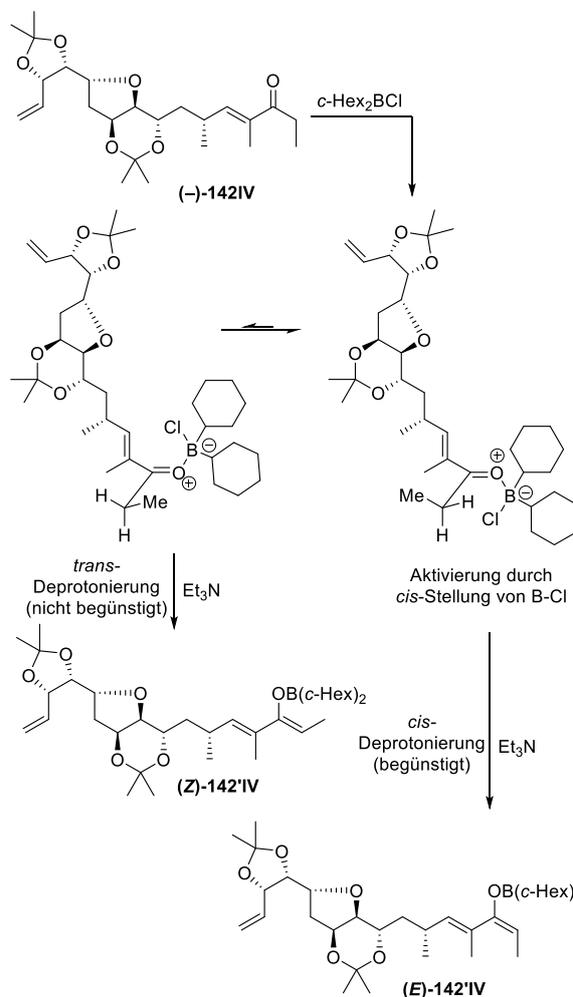
Studien zur Aldoladdition mit dem Enon **(+)-142III** und dem **(-)-142IV**

Enon **(+)-142III** und **(-)-142IV** besaßen den entscheidenden Vorteil, dass sie über eine Aldoladdition¹⁰³ mit dem Aldehyd **(+)-56** unter Aufbau der Stereotriade an C21 bis C23, den Zugang zu den jeweiligen C8–C27-Fragmente **143III** und **143IV** ermöglichen könnten (Schema 57). Dabei war es wichtig, dass nach erfolgter Reaktion H21 und H22 sowie H21 und H23 in der *anti*-Beziehung zueinanderstehen, bei der an C21 und an C22 die (*S*)-Konfiguration und an C23 die (*R*)-Konfiguration vorliegt. Um diese Konfiguration zu installieren, war es notwendig, die Aldoladdition¹⁰³ durch geeignete Bedingungen zu steuern.

Die Bildung des *anti*-Aldolprodukts wird durch den Einsatz von (*E*)-Borenolaten begünstigt.¹⁵⁶ Um diese



Schema 57: Geplante Aldoladdition¹⁰³ von dem Enon **(+)-142III** bzw. **(-)-142IV** mit dem Aldehyd **(+)-56** zur Darstellung der C8–C27-Fragmente **143III** bzw. **143IV**.

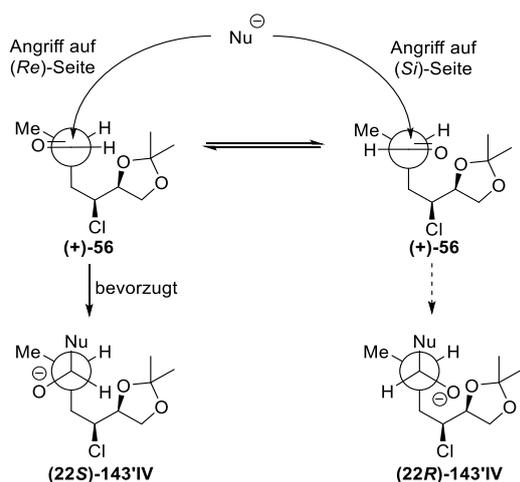


Schema 58: Borenolatbildung von Enon **(-)-142IV** in Gegenwart von Triethylamin und Chlordicyclohexylboran.

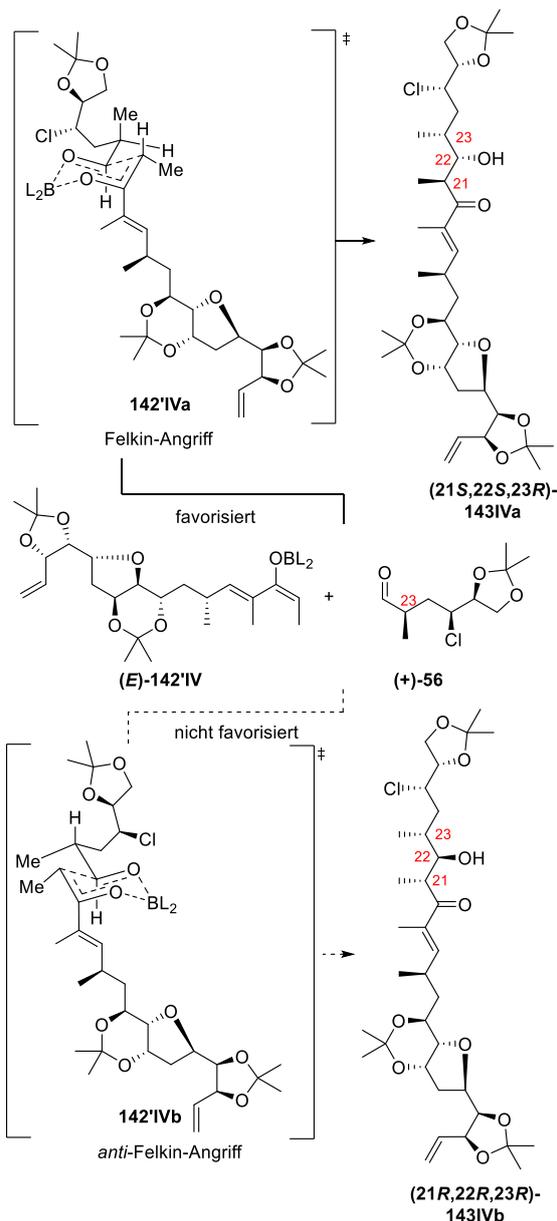
¹⁵⁶ Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441–3442.

(*E*)-Borenolate zu generieren, werden in der Literatur oftmals die Base Triethylamin und die sterisch anspruchsvolle Lewis-Säure Chlordicyclohexylboran verwendet.¹⁵⁷ Exemplarisch lässt sich die Bildung des (*E*)-Enolats für das Enon (**(-)-142IV**) anhand von Darstellungen in der Sägebock-Projektion verdeutlichen (Schema 58). Nach Umsetzen mit der Lewis-Säure erfolgt die Deprotonierung bevorzugt bei der Konformation, bei der das zu abstrahierende Proton *cis* und die Methylgruppe *trans* zu der Boranchlorid-einheit stehen.¹⁵⁸

Neben der durch Reagenzien kontrollierten Enolatbildung ist aber auch die 1,2-Substratinduktion des α -chiralen Aldehyds (**(+)-56**) von essentieller Bedeutung für die Konfigurationsbildung. Je nach Konfiguration des Chiralitätszentrums an C23 stellt sich an C22 bevorzugt die (*R*)- oder die (*S*)-Konfiguration ein. Diese Bevorzugung lässt sich durch Anwenden des Cram¹⁴⁸–Felkin¹⁴⁹–Anh¹⁵⁰-Modells darstellen. Bei dem unter diesen Bedingungen begünstigten Felkin-Angriff des (*E*)-Enolats (**142'IV** (Nu^\ominus)) würde sich an C22 die benötigte (*S*)-Konfiguration ergeben, während ein *anti*-Felkin-Angriff zu der (*22R*)-Konfiguration führen würde (Schema 59). Die aus diesem Angriff resultierenden Übergangszustände, die sich im Zimmerman–Traxler-Modell¹⁵⁹ darstellen lassen, zeigen zudem, dass es bei einem *anti*-Felkin-Angriff zu einer ungünstigen Wechselwirkung der Methyleneinheit des Enolats mit der Methylgruppe des α -chiralen



Schema 59: 1,2-Substratinduktion des α -chiralen-Aldehyds (**(+)-56**) bei der Reaktion mit dem Enolat (**(E)-142'IV**) (Nu^\ominus).



Schema 60: Darstellung der Übergangszustände der Aldoladdition¹⁰³ im Zimmerman–Traxler-Modell¹⁵⁹ (L = *c*-Hex).

Aldehyds (**(+)-56**) käme (Schema 60).¹⁶⁰ Gemäß dieser Analyse sollte sich also das gewünschte (*21S*, *22S*, *23R*)-Produkt **143IV** bevorzugt ergeben.

In einem ersten Versuch wurde das Enon (**(-)-142IV**) nach der Vorschrift von Kang und Lee¹⁶¹ mit 1.05 Äquivalenten an Chlordicyclohexylboran und 1.3 Äquivalenten an Triethylamin in Diethylether bei -78°C umgesetzt, ehe der Aldehyd (**(+)-56**) zu der Reaktionslösung gegeben wurde (Schema 61, Tabelle

¹⁵⁷ a) Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506–7525. b) Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7668–7687.

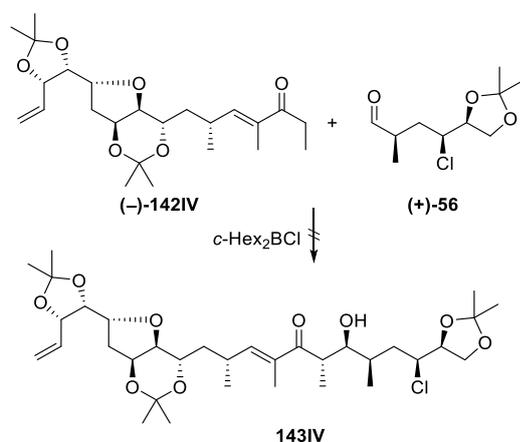
¹⁵⁸ Paterson, I. *Pure & Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1821–1830.

¹⁵⁹ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.

¹⁶⁰ Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151–4157.

¹⁶¹ a) Yu, G.; Jung, B.; Lee, H.-S.; Kang, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2573–2576. b) Yu, G.; Jung, B.; Lee, H.-S.; Kang, S. H. *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 2619–2622.

14, Eintrag 1). Da bei der DC-Kontrolle keine Veränderung beobachtet werden konnte, wurde die Reaktionslösung vorsichtig aufgetaut. Auch dabei trat keine Reaktion ein und die Edukte wurden wiedergewonnen, so dass durch Variieren der Reaktionsbedingungen versucht wurde ein erfolgreiches Ergebnis zu erzielen. Steigerung der Äquivalente um das Fünffache sowie Auftauen auf 0 °C nach Zugabe des Aldehyds führten nicht zur erfolgreichen Produktbildung von **143IV** (Tabelle 14, Eintrag 2). Anschließend wurde Triethylamin durch das stärker basischen Lithiumdiisopropylamid ersetzt, aber auch hier konnten lediglich die Edukte wiedergewonnen werden (Tabelle 14, Eintrag 3).



Schema 61: Reaktionsübersicht der *anti*-Aldoladdition von Enon (**(-)-142IV**) und Aldehyd (**(+)-56**) mit Chlordicyclohexylboran.

Tabelle 14: Variation der Reaktionsbedingungen für die *anti*-Aldoladdition mit Enon (**(-)-142IV**) und Aldehyd (**(+)-56**).

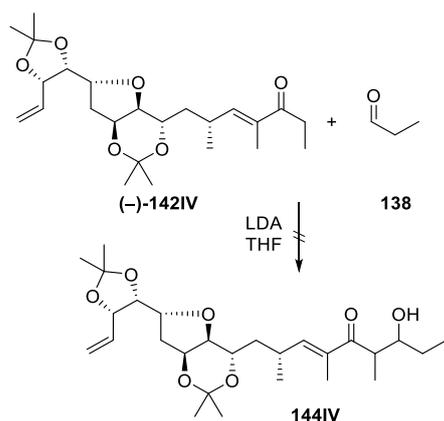
	Bedingungen	Ergebnis
1	c-Hex ₂ BCl (1.05 equiv) Et ₃ N (1.3 equiv) Enon ((-)-142IV) (1 equiv) Et ₂ O, -78 °C, 30 min; 0 °C, 1 h Aldehyd ((+)-56) (1.2 equiv) Et ₂ O, -78 °C, 2 h; -50 °C, 30 min; -25 °C, 1 h	Edukte
2	c-Hex ₂ BCl (5 equiv) Et ₃ N (5 equiv) Enon ((-)-142IV) (1 equiv) Et ₂ O, -78 °C, 30 min; 0 °C, 1 h Aldehyd ((+)-56) (3 equiv) Et ₂ O, -78 °C, 2 h; -78 °C zu 0 °C, 2 h	Edukte
3	c-Hex ₂ BCl (5 equiv) LDA (5 equiv) Enon ((-)-142IV) (1 equiv) THF, -78 °C; -60 °C, 1.5 h Aldehyd ((+)-56) (3 equiv) THF, -78 °C, 4 h	Edukte

Da sich an der Stelle bereits abzeichnete, dass die beiden Reaktionspartner womöglich nicht in einer *anti*-Aldoladdition miteinander reagieren würden, wurde darauf verzichtet durch den Einsatz von entsprechenden Lewis-Säuren die richtige Konfiguration an C21 und C22 zu installieren (Tabelle 15). In einem ersten Testversuch wurde die Aldoladdition¹⁰³ mit der Base Triethylamin bei Raumtemperatur untersucht, dabei konnten allerdings nur die Edukte zurückerhalten werden (Tabelle 15, Eintrag 1). Das gleiche Ergebnis wurde erzielt, als die stärkere Base LDA bei -78 °C verwendet wurde (Tabelle 15, Eintrag 2). Ein Verfünffachen der Äquivalente an Base sowie Auftauen nach Zugabe des Aldehyds (**(+)-56**) änderten nichts an dem Resultat (Tabelle 15, Eintrag 3).

Tabelle 15: Variation der Reaktionsbedingungen für die Aldoladdition¹⁰³ ohne Einsatz von Lewis-Säuren mit Enon (**(-)-142IV**) und Aldehyd (**(+)-56**).

	Bedingungen	Ergebnis
1	Et ₃ N (1.5 equiv) Enon ((-)-142IV) (1 equiv) THF, 4 Å MS, Rt, 2 h Aldehyd ((+)-56) (3 equiv) THF, 4 Å MS, Rt, 18 h	Edukte
2	LDA (1.2 equiv) Enon ((-)-142IV) (1 equiv) THF, -78 °C, 1 h Aldehyd ((+)-56) (2 equiv) THF, -78 °C, 3 h	Edukte
3	LDA (5 equiv) Enon ((-)-142IV) (1 equiv) THF, -78 °C, 1 h Aldehyd ((+)-56) (3 equiv) THF, -78 °C, 3 h THF, -78 °C zu Rt, 18 h	Edukte

Mit dem Verdacht, dass die hohe Anzahl an 1,3-Verzweigungen der Reaktionspartner zu negativen sterischen Einflüssen in der Aldoladdition¹⁰³ führen könnten, wurde daher der Aldehyd (**(+)-56**) durch das sterisch weniger anspruchsvolle Propanal (**138**) getauscht (Schema 62, Tabelle 16). Nach dem Umsetzen mit je zwei Äquivalenten an Base als auch an Aldehyd (**(+)-56**) konnte lediglich das Edukt (**(-)-142IV**) zurückerhalten werden (Tabelle 16, Eintrag 1). Das Verzehnfachen der Äquivalente beider Komponenten und Auftauen nach Zugabe des Aldehyds (**(+)-56**) führte zur Bildung eines Polymerisationsprodukts von Propanal (**138**) (Tabelle 16, Eintrag 2). Daher wurde die Reaktion in einem nächsten Ansatz für vier Stunden bei -78 °C gerührt. Da kein Umsatz der Edukte beobachtet werden konnte, wurde die Reaktion wieder auf Raumtemperatur aufgetaut. Bereits nach 45 Minuten konnte bei der Reaktionskontrolle durch



Schema 62: Reaktionsübersicht der Aldoladdition¹⁰³ von Enon (-)-142IV und Propanal (138).

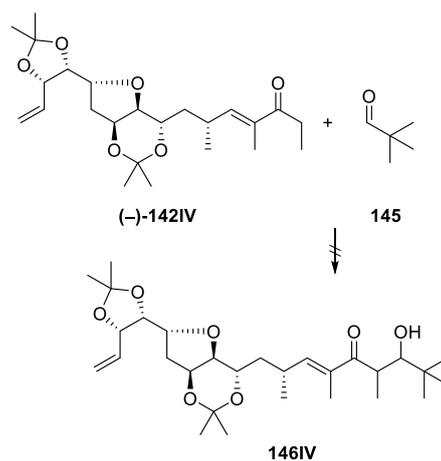
Tabelle 16: Variation der Reaktionsbedingungen für die Aldoladdition¹⁰³ mit Enon (-)-142IV und Propanal (138).

	Bedingungen	Ergebnis
1	LDA (2 equiv) Enon (-)-142IV (1 equiv) THF, -78 °C zu -10 °C, 4 h; -78 °C Aldehyd 138 (2 equiv) THF, -78 °C zu Rt, 16 h	Edukte
2	LDA (10 equiv) Enon (-)-142IV (1 equiv) THF, -78 °C zu -10 °C, 3 h; -78 °C Aldehyd 138 (10 equiv) THF, -78 °C zu Rt, 18 h	Polymer
3	LDA (10 equiv) Enon (-)-142IV (1 equiv) THF, -78 °C zu Rt, 2 h; -78 °C Aldehyd 138 (10 equiv) THF, -78 °C, 4 h; Rt, 45 min	Polymer

DC die Bildung des Polymerisationsproduktes von Propanal (138) detektiert werden.

Aufgrund der Polymerisation bei einer großen Anzahl von Äquivalenten, erwies sich Propanal (138) als Reaktionspartner bei den Testversuchen als ungeeignet. Daher wurde stattdessen Pivalaldehyd (145) als Reaktionspartner verwendet (Schema 63, Tabelle 17). In einem ersten Versuch wurde die Aldoladdition¹⁰³ in Gegenwart von zehn Äquivalenten an LDA und zehn Äquivalenten an Pivalaldehyd (145) bei -78 °C durchgeführt (Tabelle 17, Eintrag 1). Nachdem sich bei der DC-Kontrolle kein Reaktionseintritt zeigte, wurde die Reaktionslösung über Nacht aufgetaut. Dies führte jedoch auch nicht zu einem erfolgreichen Resultat und die Edukte wurden zurückerhalten.

Deshalb wurde eine *D*-Prolin-katalysierte Variante der Aldolreaktion¹⁶² getestet, die auch nach nochmaliger Zugabe von *D*-Prolin nach 26 Stunden nur zur Wiedergewinnung der Edukte führte (Tabelle 17, Eintrag 2). Ein anderes in Aldolreaktionen erfolgreich eingesetztes Katalysatorsystem, hergestellt aus (*R*)-BINOL, Lanthanum(III)-trifluormethansulfonat und *n*-Butyllithium,¹⁶³ führte auch nicht zu einem erfolgreichen Ergebnis der Reaktion (Tabelle 17, Eintrag 3).



Schema 63: Reaktionsübersicht der Aldoladdition¹⁰³ von Enon (-)-142IV und Pivalaldehyd (145).

Tabelle 17: Variation der Reaktionsbedingungen für die Aldoladdition¹⁰³ mit Enon (-)-142IV und Pivalaldehyd (145).

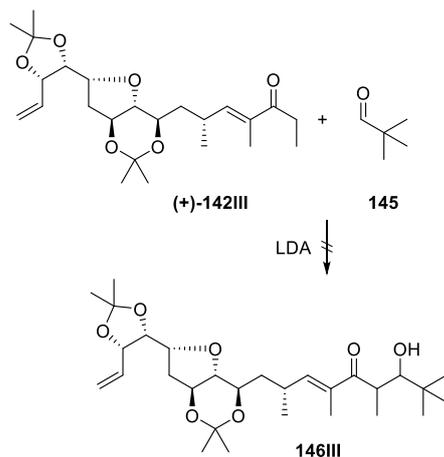
	Bedingungen	Ergebnis
1	LDA (10 equiv) Enon (-)-142IV (1 equiv) THF, -78 °C zu -10 °C, 2 h; -78 °C Aldehyd 145 (10 equiv) THF, -78 °C, 5 h; -78 °C zu Rt, 16 h	Edukte
2	Enon (-)-142IV (1 equiv) Aldehyd 145 (4 equiv) <i>D</i> -Prolin (3.5 mol-%) THF, Rt, 26 h <i>D</i> -Prolin (3.5 mol-%) THF, Rt, 26 h	Edukte
3	(<i>R</i>)-BINOL (0.25 equiv) La(OTf) ₃ (0.08 equiv) <i>n</i> -BuLi (7 equiv) THF, Rt, 30 °C Enon (-)-142IV (1 equiv) Aldehyd 145 (3 equiv) THF, -40 °C; Rt, 24 h	Edukte

¹⁶² a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621. b) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

¹⁶³ a) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871–1873. b) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.* **1997**, *109*,

1942–1944. c) Gnanadesikan, V.; Horiuchi, Y.; Oshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7782–7783. d) Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Oshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5195–5204.

Parallel zu diesen Studien wurde Enon **(+)-142III** in der Aldoladdition¹⁰³ mit Pivalaldehyd (**145**) und LDA als Base getestet (Schema 64, Tabelle 18). Dafür wurde Enon **(+)-142III** zunächst mit 1.5 Äquivalente an Base und zwei Äquivalente an Aldehyd **145** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt (Tabelle 18, Eintrag 1). Wie auch bei Enon **(-)-142IV** konnten hier nur die Edukte erhalten werden. Auch der Einsatz von fünf Äquivalenten an Base sowie drei Äquivalenten an Pivalaldehyd (**145**) führte lediglich dazu, dass die Edukte zurückerhalten wurden (Tabelle 18, Eintrag 2).



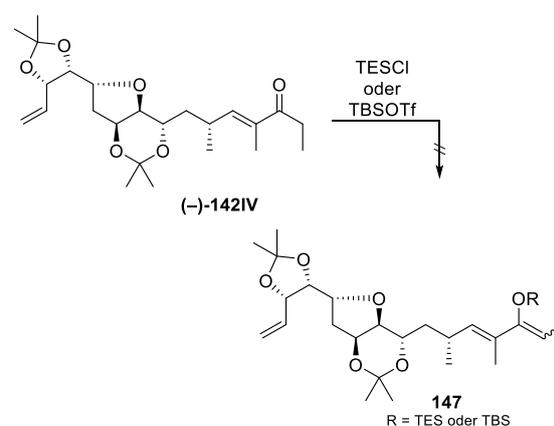
Schema 64: Reaktionsübersicht der Aldoladdition¹⁰³ von Enon **(+)-142III** und Pivalaldehyd (**145**).

Tabelle 18: Variation der Reaktionsbedingungen für die Aldoladdition¹⁰³ mit Enon **(+)-142III** und Pivalaldehyd (**145**).

	Bedingungen	Ergebnis
1	LDA (1.5 equiv) Enon (+)-142III (1 equiv) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h Aldehyd 145 (2 equiv) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 h	Edukte
2	LDA (5 equiv) Enon (+)-142III (1 equiv) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu Rt, 2 h; $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Aldehyd 145 (3 equiv) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2.5 h; $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h	Edukte

Die Resultate dieser Untersuchungen zur Aldoladdition¹⁰³ ließen die Frage aufkommen, ob sich überhaupt das Enolat der Enone **(+)-142III** und **(-)-142IV** bildet. Um eine Aussage darüber treffen zu können, wurde versucht das Enon **(-)-142IV** zum Silylenolether **147** umzusetzen (Schema 65, Tabelle 19), der im Falle einer erfolgreichen Reaktion im Rahmen einer Mukaiyama-Aldoladdition¹⁶⁴ mit Aldehyd **(+)-56** zum C8–C27-Fragment **143IV** umgesetzt hätte werden können. Dafür wurde das Enon **(-)-142IV** mit 1.2

Äquivalenten LDA und drei Äquivalenten TESCI in Anlehnung an eine Vorschrift von Moody¹⁶⁵ bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Anschließendes Auftauen auf Raumtemperatur führte zur Wiedergewinnung der Edukte (Tabelle 19, Eintrag 1). Daraufhin wurden die Äquivalente an Base verzehnfacht und die Enolatbildung bei Raumtemperatur durchgeführt, dennoch konnte nach Zugabe von TESCI keine erfolgreiche Reaktion beobachtet werden (Tabelle 19, Eintrag 2). Anschließend wurde ein anderes Reagenziensystem für die Silylenoletherbildung gewählt. Durch die Verwendung von 13 Äquivalenten Triethylamin in Gegenwart von TBSOTf konnte ebenfalls nicht der Silylenolether **147** erhalten werden (Tabelle 19, Eintrag 3). Auch das Erhöhen der Äquivalente an Base



Schema 65: Reaktionsübersicht für die Silylenoletherbildung **147**.

Tabelle 19: Variation der Reaktionsbedingungen für die Bildung des Silylenolethers **147**.

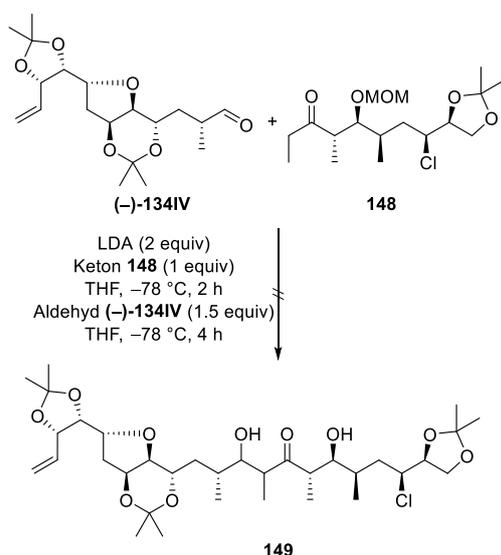
	Bedingungen	Ergebnis
1	LDA (1.2 equiv) Enon (-)-142IV (1 equiv) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4 h TESCI (1.2 equiv) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; Rt, 18 h	Edukt
2	LDA (12 equiv) Enon (-)-142IV (1 equiv) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu Rt, 3 h TESCI (3 equiv) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; Rt, 18 h	Edukte
3	Et_3N (13 equiv) Enon (-)-142IV (1 equiv) THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; Rt, 3 h; $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ TBSOTf (6 equiv) CH_2Cl_2 , Rt, 18 h	Edukte
4	Et_3N (40 equiv) Enon (-)-142IV (1 equiv) THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; Rt, 3 h; $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ TBSOTf (20 equiv) CH_2Cl_2 , Rt, 18 h	Edukte

¹⁶⁴ Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011–1014.

¹⁶⁵ Nawrat, C. C.; Palmer, L. I.; Blake, A. J.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5587–5603.

auf vierzig und das Einsetzen von zwanzig Äquivalenten an TBSOTf erbrachte keinen erfolgreichen Reaktionsumsatz (Tabelle 19, Eintrag 4). Da schon bei der Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie keine Veränderungen detektiert werden konnten, lassen diese Ergebnisse verstärkt vermuten, dass auch wenn in der Literatur¹⁶⁶ erfolgreich solche Enone in Aldoladdition¹⁰³ eingesetzt wurden, es in diesem Fall wahrscheinlich an der nicht eintretenden Enolatbildung scheiterte.

In einem letzten Versuch wurde das Enon **148** mit dem Aldehyd **(-)-134IV** in einer Aldoladdition¹⁰³ mit LDA umgesetzt (Schema 66). Bei einer erfolgreichen Reaktion hätte durch Aldolkondensation dann die trisubstituierte Doppelbindung aufgebaut werden können. Auch bei dieser Aldoladdition¹⁰³ trat keine Reaktion ein und die Edukte konnten zurückerhalten werden. An dieser Stelle wurde der Syntheseweg abgebrochen und nicht weiterverfolgt.



Schema 66: Fehlgelung einer Aldoladdition¹⁰³ mit Keton **148** und Aldehyd **(-)-134IV** unter Einsatz von LDA.

Analyse der NOE-Korrelationen, der Kopplungskonstanten und der chemischen Verschiebung für die Enone **(+)-142III** und **(-)-142IV**

Zum Abschluss dieses Kapitels wurden die NOE-Korrelationen durch 2D[¹H,¹H]NOESY-Spektroskopie (Abbildung 15) sowie die Kopplungskonstanten aus ¹H NMR-spektroskopischen Untersuchungen (Abbildung 16) für das tetrahydrofuranoide Strukturelement der Enone **(+)-142III** und **(-)-142IV** analysiert. Bei den Analysen der NOE-Korrelationen zeigte sich, dass für **(-)-142IV** wieder die Korrelation von 11-H und 13-H

nicht beobachtet werden konnte, so dass sich die Vermutung zu bestätigen scheint, dass ein 2,5-*cis*-konfigurierter THF-Ring bei der von Řezanka¹⁹ isolierten Verbindung vorliegt. Interessante Ergebnisse lieferte auch der Vergleich der ¹H,¹H-Kopplungskonstanten am THF-Ring von **(+)-142III** mit den Daten von Řezanka¹⁹. Dabei zeigt sich eine große Ähnlichkeit der Kopplungskonstanten, mit Ausnahme

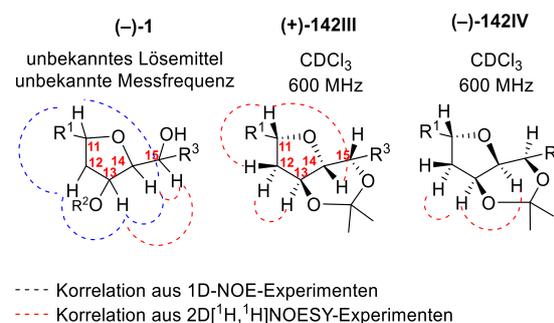


Abbildung 15: Vergleich der NOE-Korrelationen für das tetrahydrofuranoide Strukturelement von Řezankas¹⁹ isolierter Verbindung **(-)-1** und der Enone **(+)-142III** und **(-)-142IV**.

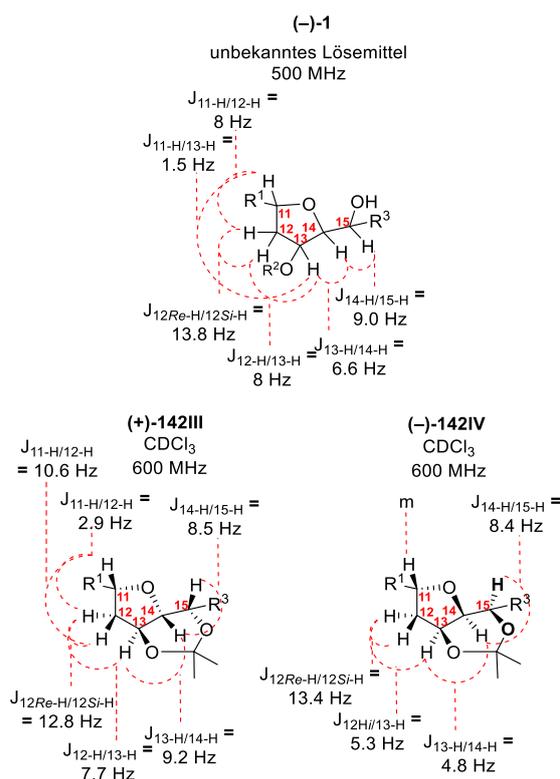


Abbildung 16: Vergleich der ¹H,¹H-Kopplungskonstanten für das tetrahydrofuranoide Strukturelement von Řezankas¹⁹ isolierter Verbindung **(-)-1** und der Enone **(+)-142III** und **(-)-142IV**.

¹⁶⁶ a) Sudhakar, G.; Raghavaiah, J.; Mahesha, G.; Singarapuc, K. K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2866–2872. b) Williams, D. R.; Patnaik, S.; Plummer, S. V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5035–5038.

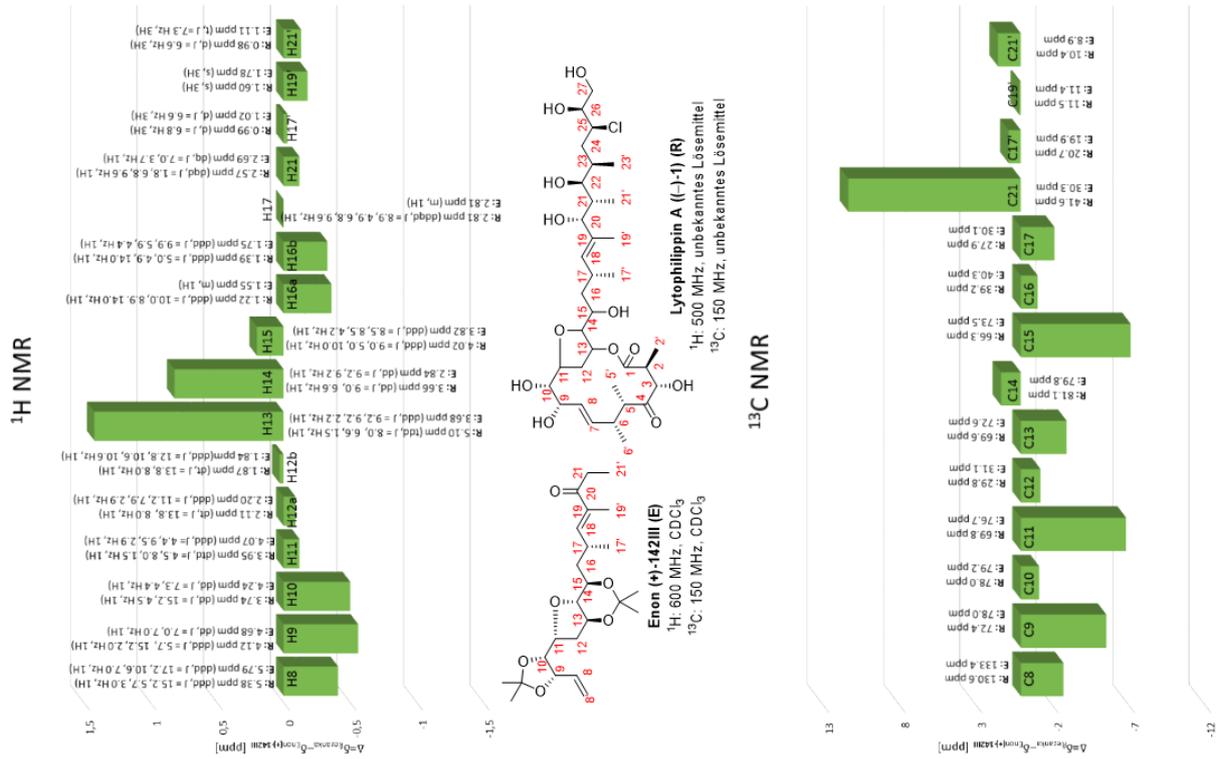


Abbildung 17: Vergleich der ^1H - und ^{13}C -chemischen Verschiebung von Enon (+)-142III (E in CDCl_3 , ^1H NMR: 600 MHz, ^{13}C NMR: 150 MHz) mit denen von Řezankas Verbindung¹⁹ (-)-1 (R in unbekanntem Lösemittel, ^1H NMR: 500 MHz, ^{13}C NMR: 125 MHz).

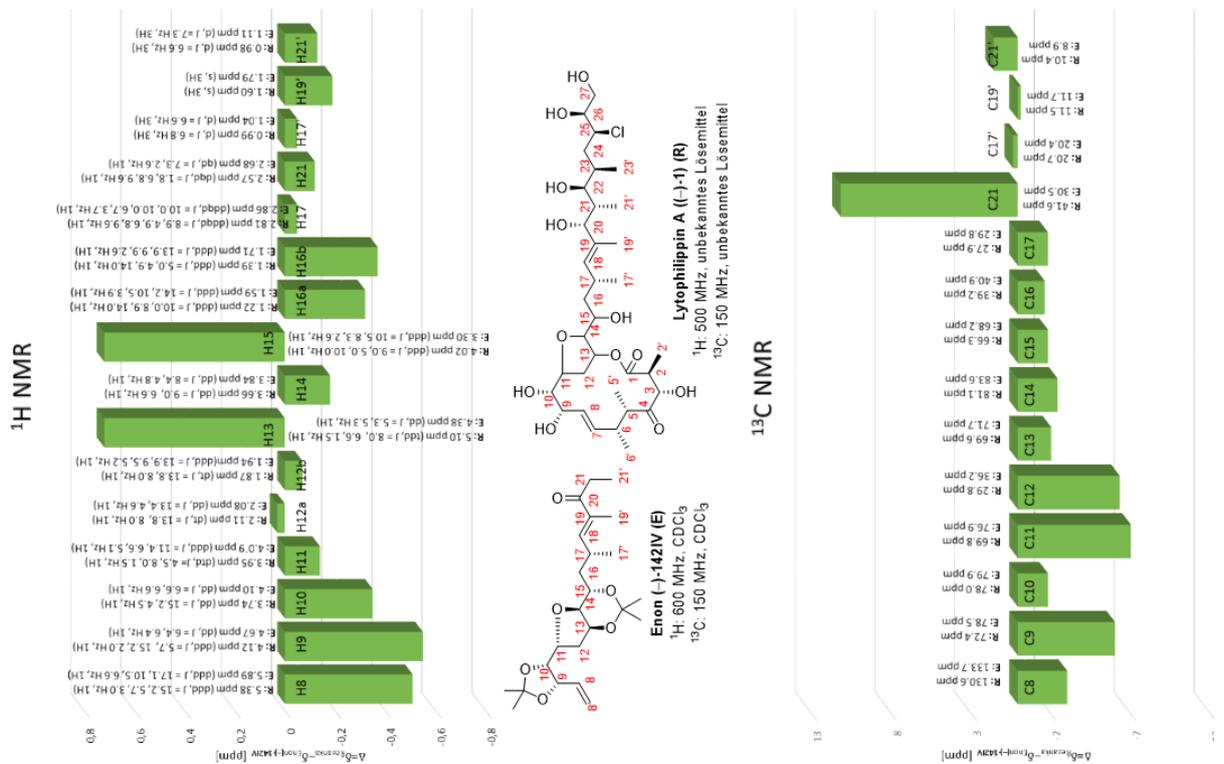


Abbildung 18: Vergleich der ^1H - und ^{13}C -chemischen Verschiebung von Enon (-)-142IV (E in CDCl_3 , ^1H NMR: 600 MHz, ^{13}C NMR: 150 MHz) mit denen von Řezankas Verbindung¹⁹ (-)-1 (R in unbekanntem Lösemittel, ^1H NMR: 500 MHz, ^{13}C NMR: 125 MHz).

der von 13-H und 14-H. Bei der Analyse fällt auf, dass die 14-H/15-H-Kopplungskonstante von **(+)-142III**, aber auch die von **(-)-142IV** mit der von Řezanka¹⁹ eine gute Übereinstimmung aufweist. In beiden Fällen besitzen die beiden Protonen eine *anti*-Beziehung zueinander. Da **(-)-142IV** aufgrund der fehlenden NOE-Korrelation von 11-H und 14-H vermutlich nicht die reale Struktur von Lytophilippin A (**(-)-1**) wiedergibt, könnte es sein, dass sich anders als bisher angenommen die (15*R*)-Konfiguration als korrekt erweisen könnte, wodurch die Synthese von (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-Lytophilippin A (**1III**) notwendig würde. Diese mögliche „korrekte“ (15*R*)-Konfiguration macht aber auch die Synthese von (11*R*, 13*R*, 14*R*, 15*R*)-Lytophilippin A (**1V**) erstrebenswert. Der THF-Ring läge dann all-*cis*-konfiguriert vor, was der Darstellung des tetrahydrofuranoiden Strukturelements in Řezankas Figur 4 (S.12195)¹⁹ entspräche.

An dieser Stelle wurde auch ein Vergleich der ¹H- und ¹³C-chemischen Verschiebung von Enon **(+)-142III** (Abbildung 17) und **(-)-142IV** (Abbildung 18) mit den Daten von Řezanka¹⁹ unternommen. Dabei wurden jedoch die chemischen Verschiebungen von C18–C20 nicht miteinbezogen, da das Enonstrukturmotiv nicht mit dem des Allylalkohols von **(-)-1** vergleichbar ist. Auffällig ist, dass sich die beiden Vergleichsdiagramme für die ¹H-Verschiebung sehr ähneln und dass sie sich nur an wenigen Stellen unterscheiden. Größere Abweichung ergeben sich für 9-H und 10-H sowie 13-H bis 15-H durch die Acetonid-Schutzgruppen. Interessant jedoch ist, dass in beiden Diagrammen für 11-H, 12-H, 17-H und 17'-H, also vor allem in Bereichen, in denen die beiden Diastereomere die identische Struktur aufweisen, sehr geringe Abweichung in der chemischen Verschiebung zu Řezankas Daten zu finden sind. Das könnte ein weiterer Hinweis darauf sein, dass die „richtige“ Konfiguration an 11-H tatsächlich die (*R*)-Konfiguration ist. Allerdings sind die Abweichungen der ¹³C-chemischen Verschiebung an C11 für beide Verbindungen noch zu stark, um das als gesichert ansehen zu können. Trotz der begrenzten Vergleichbarkeit aufgrund der noch zu großen strukturellen Unterschiede, ergeben alle Analysen zusammen interessante Indizien für die reale Konfiguration am Lytophilippin A (**(-)-1**).

3.4 Studien zur Synthese des C1–C18-Fragments 31III

Zeitgleich zu den Studien zu den C8–C27-Fragmenten **(+)-143III** und **(-)-1413IV** erfolgte weitestgehend nach den Vorschriften von Gille^{53,56} die Synthese der C1–C7-Carbonsäure **(+)-7**, um nach erfolgreicher Darstellung des Fragments anschließend den Macrolactonring aufzubauen.

Synthese des C1–C7-Fragments (+)-7

Für die C1–C7-Carbonsäure **(+)-7** musste zuerst der für die katalytisch asymmetrische Gosteli⁶¹–Claisen⁶²-Umlagerung benötigte (*Z*, *Z*)-Allylvinylother **10a** synthetisiert werden. Dieser wurde ausgehend von kommerziell erhältlichen 2-Butin-1-ol (**150**) hergestellt. Im ersten Schritt erfolgte eine sehr empfindliche (*Z*)-selektive Hydrierung mit H₂-Gas und dem Lindlar-Katalysator¹⁶⁷ in einer maximalen Ansatzgröße von 3 g. Der Reaktionsverlauf musste, um die Selektivität zu überprüfen und eine Überhydrierung zu vermeiden, durch regelmäßige GC-Kontrolle¹⁶⁸ überwacht werden. Im Schnitt verlief die Reaktion innerhalb eines Zeitraums von drei Tagen. Zudem erwies es sich als wichtig, dass bei dem Abtrennen des Katalysators die Produkt enthaltende Lösung mit Diethylether versetzt wurde, um zu gewährleisten, dass ein Großteil des als Lösemittel in der Reaktion eingesetzten Methanols bei 400 mbar und 40 °C entfernt werden konnte. Eine Druckverminderung ist an der Stelle nicht empfehlenswert, da das aufgrund der Flüchtigkeit des Produkts zu einer Minimierung der Ausbeute führen würde. Auf diese Weise konnte der (*Z*)-Allylalkohol **151** in einer Ausbeute von 89% erhalten werden. Dieser wurde im Anschluss erst den Bedingungen einer Williamson-Ethersynthese¹⁶⁹ mit Bromessigsäure, dann denen einer Steglich-Veresterung¹⁷⁰ mit DCC, DMAP und Isopropanol unterworfen. Dabei ergab sich der Ester **153** in einer Ausbeute von 79%. Es folgte der Aufbau der Vinylotherdoppelbindung nach der im Arbeitskreis etablierten Strategie:¹⁷¹ Durch eine Aldoladdition¹⁰³ mit der in situ generierten Base LDA und Acetaldehyd wurde der β-Hydroxyester **154** als Diastereomerenmisch in einem Verhältnis von 75:25 mit einer Ausbeute von 68% gewonnen. Die mäßige Diastereoselektivität spielte an dieser Stelle keine Rolle, da es nachfolgend direkt zu einem zweistufigen

¹⁶⁷ Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *57*, 446–450.

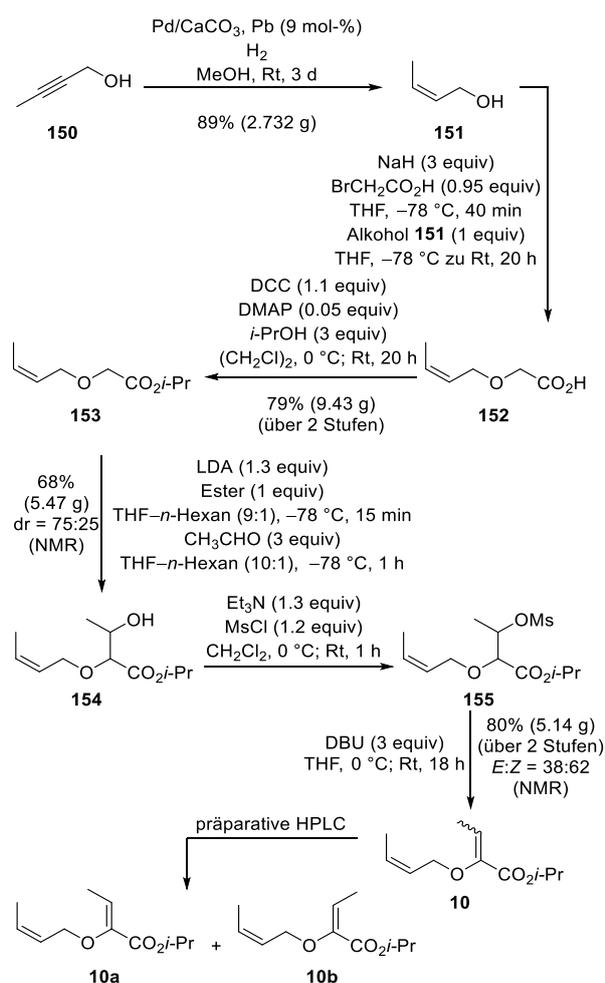
¹⁶⁸ R_t(Butinol) = 2.8 ± 0.2 min, R_t((*Z*)-Butenol) = 2.2 ± 0.1 min, R_t((*E*)-Butenol) = 2.0 ± 0.1 min. System: GC 8000Top von CE Instruments, Säule: CP-SIL-5 CB low bleed (30 m, 0.32 mm ID, DF, 25 μm), Trägergas: He (60 kPa), FID-Detektion.

¹⁶⁹ Williamson, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1851**, *77*, 37–49.

¹⁷⁰ a) Steglich, W.; Neises, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524. b) Steglich, W.; Neises, B. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.

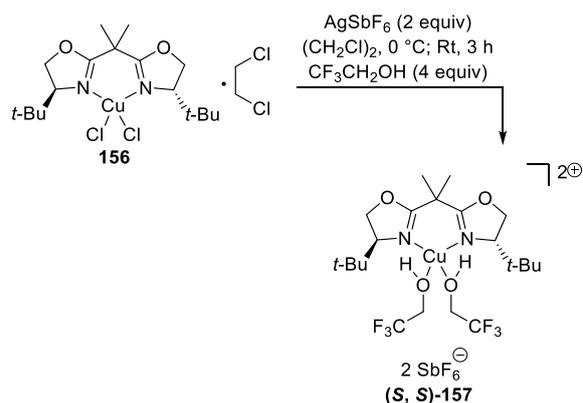
¹⁷¹ Hiersemann, M. *Synthesis* **2000**, *9*, 1279–1290.

Eliminierungsprozess kam. Für diesen wurde die Hydroxyfunktion des β -Hydroxyesters **154** in den Methansulfonsäurester und somit in eine gute Abgangsgruppe überführt, die anschließend in Gegenwart von DBU eliminiert werden konnte. Dabei wurde der Allylvinylother **10** als Gemisch der vinylichen Doppelbindungsisomere mit einem Verhältnis von (*Z*, *E*):(*Z*, *Z*) = 38:62 (NMR) hergestellt. Die Trennung der vinylichen Doppelbindungsisomere gelang durch präparative HPLC, so dass der (*Z*, *Z*)- und (*Z*, *E*)-Allylvinylother **10a** und **10b** isoliert werden konnten.¹⁷²



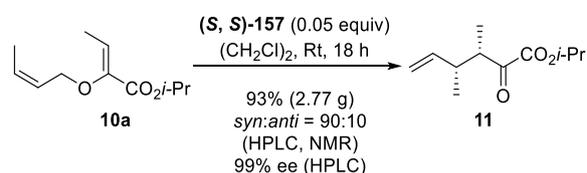
Schema 67: Synthese der Allylvinylother **10a** und **10b** ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Butin-1-ol (**150**).

¹⁷² Nucleosil 50-5, 32x237 mm ID, *n*-Heptan-Ethylacetat 99:1, Fluss 40 mL/min, *r*_t(*Z*, *Z*) = 22.5 min, *r*_t(*Z*, *E*) = 25.4 min, Trennleistung 0.4 g/h.



Schema 68: Synthese des Katalysators [Cu{(S, S)-*tert*-Butylbox}(CF₃CH₂OH)₂](SbF₆)₂ (**(S, S)-157**).

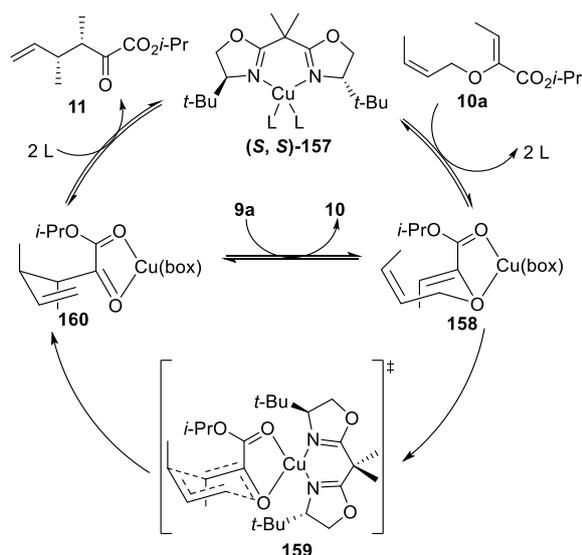
Mit dem (*Z*, *Z*)-Allylvinylother **10a** in der Hand, konnte sich der katalytisch asymmetrischen Gosteli⁶¹-Claisen⁶²-Umlagerung gewidmet werden. Dafür wurde zuerst der im Arbeitskreis verfügbare und an Luft nahezu unbegrenzt lagerbare Präkatalysator **156**¹⁷³ zeitnah vor der Reaktion durch eine Gegenionemetathese mit Silberhexafluoroantimonat und dem später als Ligand dienenden 2,2,2-Trifluoroethanol unter Lichtausschluss in den Katalysator [Cu{(S, S)-*tert*-Butylbox}(CF₃CH₂OH)₂](SbF₆)₂¹⁷⁴ (**(S, S)-157**) überführt (Schema 68). Dieser steuert bei der katalytisch asymmetrischen Gosteli⁶¹-Claisen⁶²-Umlagerung die Enantioselektivität, während die relative Konfiguration durch den eingesetzten Allylvinylother determiniert wird. Im Falle von (*Z*, *Z*)-Allylvinylother **10a** wurde daher mit dem chiralen Katalysator **(S, S)-157** der α -Ketoester **11** erhalten (Schema 69). Dass neben dem *syn*- auch zu kleinen Teilen das *anti*-Produkt beobachtet wurde, lässt sich gemäß Gille damit erklären, dass im Zuge der Lindlar-Hydrierung¹⁶⁷ auch der (*E*)-Allylalkohol generiert wird, wodurch bei der Allylvinylothersynthese auch der durch präparative HPLC nicht abtrennbare (*E*, *Z*)-Allylvinylother entsteht.⁵⁶



Schema 69: Synthese des α -Ketoesters **11** durch katalytisch asymmetrische Gosteli⁶¹-Claisen⁶²-Umlagerung.

¹⁷³ Evans, D. A.; Brugey, C. S.; Paras, N. A.; Vojkovsky, T.; Tregay, S. *W. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825.

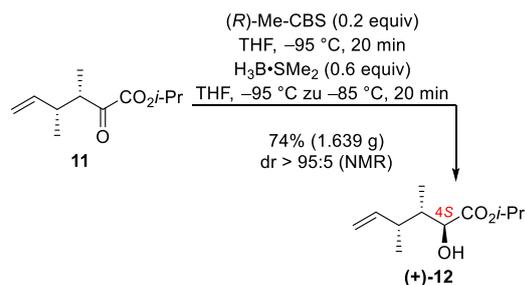
¹⁷⁴ Jaschinski, T.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114–4117.



Schema 70: Vereinfachte Darstellung des Mechanismus der katalytisch asymmetrischen Gosteli⁶¹–Claisen⁶²-Umlagerung für Allylvinylderivat **10a** (box = (S, S)-tert-Butyl-box).

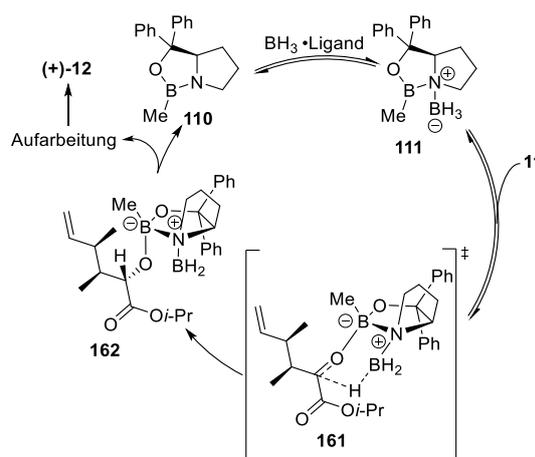
Die asymmetrische Induktion des Lewis-sauren Katalysators lässt sich mithilfe des Mechanismus¹⁷⁵ veranschaulichen (Schema 70). In der vereinfachten Darstellung des Mechanismus wird auf das Angeben des Gegenions (2 SbF_6^-) sowie der Formalladungen am Kupfer verzichtet und der Ligand Trifluorethanol als L abgekürzt. Im einleitenden Schritt koordiniert der (Z, Z)-Allylvinylderivat **10a** über das Carbonyl- sowie das Ethersauerstoffatom an den bidentaten Katalysator unter Abspaltung von zwei Molekülen Trifluorethanol. Dabei handelt es sich bereits um den stereodifferenzierenden Schritt, da die Koordination des Ethersauerstoffs bevorzugt über das (Si)-Elektronenpaar aufgrund von sterischen Wechselwirkungen zwischen den *tert*-Butylsubstituenten und der Alleleinheiten erfolgt. In Folge dessen wird bei der Bindungsumorganisation im Rahmen der konzertierten [3, 3]-sigmatropen Umlagerung die vinyliche (Z)-Doppelbindung von der (Re)-Seite angegriffen.^{56,176} Nach erfolgter Umlagerung kann das Produkt **11** durch ein weiteres Molekül Allylvinylderivat **10a** oder zwei Moleküle an Trifluorethanol verdrängt werden.

Nach der Herstellung des α -Ketoesters **11** war eine diastereoselektive Reduktion⁶⁴ des C4-Ketons notwendig, auch wenn an dieser Position im fertigen Naturstoff eine Ketofunktion installiert ist. Bei der Reduktion sollte das neu gebildete Chiralitätszentrum in der (R)-Konfiguration aufgebaut werden, so dass es die später erfolgende Evans-Aldolreaktion⁶³ durch eine 1,2-Substratinduktion zu Gunsten der (2S, 3S)-



Schema 71: CBS-Reduktion⁶⁴ zum (4S)- α -Hydroxyester (+)-**12**.

Konfiguration beeinflusst. Gille konnte im Rahmen umfangreicher Studien jedoch mit dem (S)-Me-CBS-Katalysator oder anderen achiralen Hydridüberträgern den benötigten (4R)-konfigurierten α -Hydroxyester nur mit schlechten Ausbeuten und/oder mit mäßigen Diastereoselektivitäten erhalten, so dass an der Stelle ein Umweg über den (4S)- α -Hydroxyester (+)-**12** gegangen werden musste.^{53,56} Dieser wurde in einer Reaktion des α -Ketoesters **11** mit dem (R)-Me-CBS-Katalysator (**110**) in einer Ausbeute von 74% und einem Diastereomerenverhältnis von größer 95:5 erzeugt (Schema 71). Auffällig ist bei der Reaktion, dass die Diastereoselektivität sich entgegengesetzt zu den Vorhersagen der Modellvorstellung⁶⁴ verhält, durch die man eigentlich die (R)-Konfiguration erwarten würde. Dieser experimentelle Fund deckt sich mit den Annahmen von Ruiz-López, dass bei α -Ketoestern aufgrund der geringen Flexibilität der Alkylrest als „kleiner Rest“ und die Esterfunktionalität als „großer Rest“ fungiert, weswegen sich der Alkyl-



Schema 72: Mechanismus der CBS-Reduktion für α -Ketoester **11** unter Berücksichtigung der Annahmen von Ruiz-López¹⁷⁷.

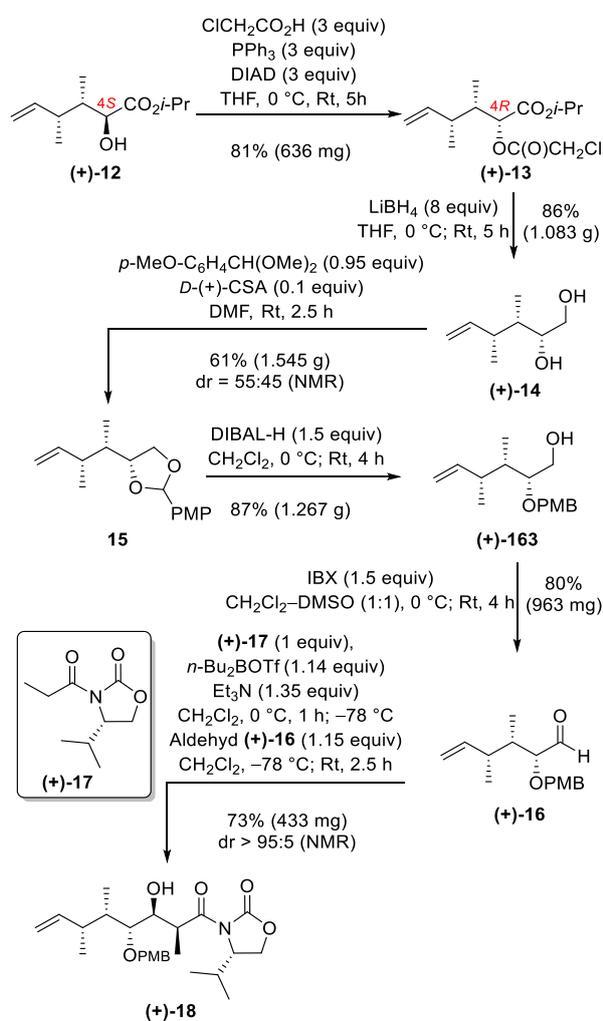
¹⁷⁵ Abraham, L.; Körner, M.; Schwab, P.; Hiersemann, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1281–1294.

¹⁷⁶ Jaschinski, T. Dissertation, TU Dortmund, Dortmund, 2014.

¹⁷⁷ Harb, W.; Ruiz-López, M. F.; Courot, F.; Grison, C.; Coutrot, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6996–7008.

rest dem CBS-Boran-Komplex zuwendet (Schema 72).¹⁷⁷ Dies belegt Ruiz-López neben experimentellen Nachweisen auch durch computerchemische Rechnungen.¹⁷⁷

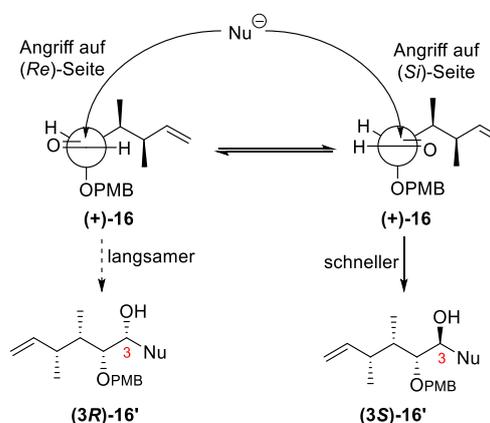
Im Anschluss an die Reduktion erfolgte die Installation der (*R*)-Konfiguration an C4 durch Anwenden einer Mitsunobu-Inversion⁶⁵ (Schema 73). Dafür wurde α -Hydroxyester **(+)-12** mit Chloressigsäure, Triphenylphosphan und Azodicarbonsäurediisopropylester mit einer Ausbeute von 81% zu Diester **(+)-13** umgesetzt. Es folgte eine Reduktion der Esterfunktionalitäten durch Lithiumborhydrid⁶⁶, so dass Diol **(+)-14** in einer Ausbeute von 86% hergestellt werden konnte. Nachfolgend wurde zur Einführung der PMB-Schutzgruppe an der sekundären Hydroxyfunktion, das PMP-Acetal mit Anisaldehyddimethylacetal¹⁷⁸ in Gegenwart der Brønstedt-Säure CSA gebildet und



Schema 73: Synthese des Aldoladdukts **(+)-18** aus α -Hydroxyester **(+)-12**.

anschließend mit DIBAL-H¹⁷⁹ reduziert. Der PMB-Ether **(+)-163** wurde dabei in einer Ausbeute von 87% erhalten. Nach einer IBX-Oxidation⁸⁴ zum Aldehyd **(+)-16** erfolgte eine diastereoface-diastereoface-differenzierende Evans-Aldoladdition⁶³ mit Oxazolidinon **(+)-17** und in Gegenwart der Lewis-Säure Dibutylbortrifluormethansulfonat in Dichlormethan. Dadurch ergab sich das Aldoladdukt **(+)-18** in einer Ausbeute von 73% und mit einem Diastereomerenverhältnis von größer 95:5.

Da sowohl das Auxiliar **(+)-17** als auch der Aldehyd **(+)-16** Chiralität in α -Position aufwiesen, lag bei der Evans-Aldoladdition⁶³ die Situation der doppelten Stereodifferenzierung vor. Dass dabei die gewünschte Konfiguration am Aldolprodukt entstand, kann durch die 1,2-Substratinduktion sowie die Auxiliarinduktion erklärt werden. Die Substratinduktion lässt sich mit Hilfe des Cram¹⁴⁸-Felkin¹⁴⁹-Anh¹⁵⁰-Modells veranschaulichen (Schema 74). Der Angriff eines Nucleophils sollte gemäß dem Modell entlang der Bürgi-Dunitz-Trajektorie¹⁵¹ von der weniger gehinderten Seite und *anti* zu der elektronenziehendsten und sterischanspruchsvollsten Gruppe erfolgen. Dementsprechend wäre der Angriff auf die (*Si*)-Seite des Aldehyds **(+)-16** begünstigt, so dass sich durch die Substratinduktion das (3*S*)-Aldoladdukt bevorzugt ergeben sollte.

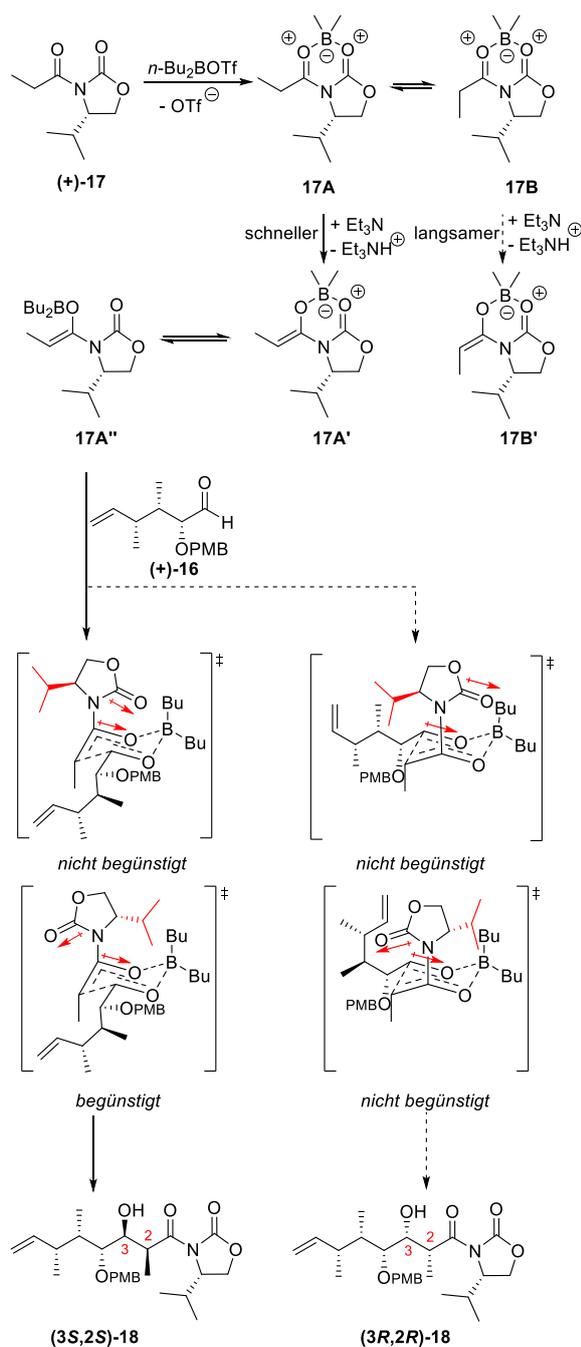


Schema 74: 1,2-Substratinduktion bei der diastereoface-diastereoface-differenzierenden Evans-Aldoladdition⁶³.

Neben der Substratinduktion ist auch die Auxiliarinduktion für die Konfiguration der neu gebildeten Chiralitätszentren von Bedeutung. Unter kinetischen Bedingungen bildet sich bevorzugt das (*Z*)-Enolat des Auxiliars **(+)-17**,⁶³ das mit dem Aldehyd **(+)-16** reagiert (Schema 75). Von den acht theoretisch denkbaren diastereomeren Übergangszuständen, die sich durch das Zimmerman-Traxler-Modell¹⁵⁹ darstellen lassen,

¹⁷⁸ Oikawa, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1541–1544.

¹⁷⁹ Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Kunio, O. *Chem. Lett.* **1983**, 1593–1596.

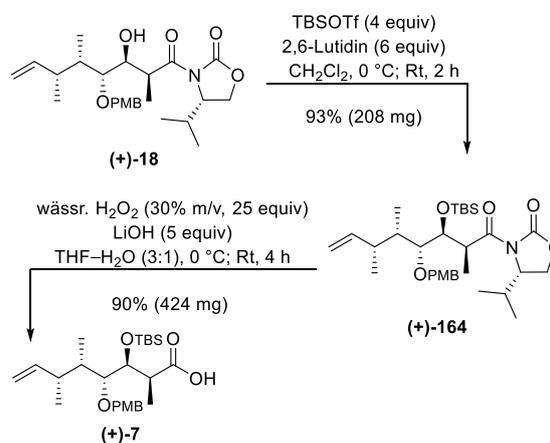


Schema 75: Auxiliarinduktion bei der diastereoface-dia stereoface-differenzierenden Evans-Aldoladdition⁶³.

fallen die vier weg, bei denen es zu ungünstigen 1,3-Wechselwirkungen zwischen dem axial stehenden Alkylrest des Aldehyds **(+)-16** und dem Isopropylrest des Oxazolidinons **(+)-17** kommen würde. Von den vier verbliebenen Übergangszuständen würde derjenige bevorzugt gebildet werden, bei dem sowohl die Dipole die entgegengesetzte Richtung aufweisen als auch minimale sterische Wechselwirkungen vorhanden sind.¹⁸⁰ Das wäre dann der Fall, wenn die Enolat-

Doppelbindung von der (*Re*)-Seite die Carbonylgruppe des Aldehyds **(+)-16** auf der (*Si*)-Seite angreift, da sich dabei auch die aus der Ebene nach hinten zeigende Isopropylgruppe des Oxazolidinons nicht in der räumlichen Nähe der Butylgruppen der Lewis-Säure befindet. Dadurch ergibt sich das Aldoladdukt mit der gewünschten (2*S*, 3*S*)-Konfiguration.

Nach Erhalt des Aldoladdukts **(+)-18** fehlten nur noch zwei Stufen zur Fertigstellung der benötigten C1–C7-Carbonsäure **(+)-7** (Schema 76). Dafür wurde die freie Hydroxygruppe gemäß Corey¹¹⁵ in Gegenwart der Base 2,6-Lutidin und des Reagenzes TBSOTf in den TBS-Ether überführt. Anschließend erfolgte die oxidative Abspaltung⁶⁹ des Evans-Auxiliars unter Erhalt der C1–C7-Carbonsäure **(+)-7** mit einer Ausbeute von 90%.



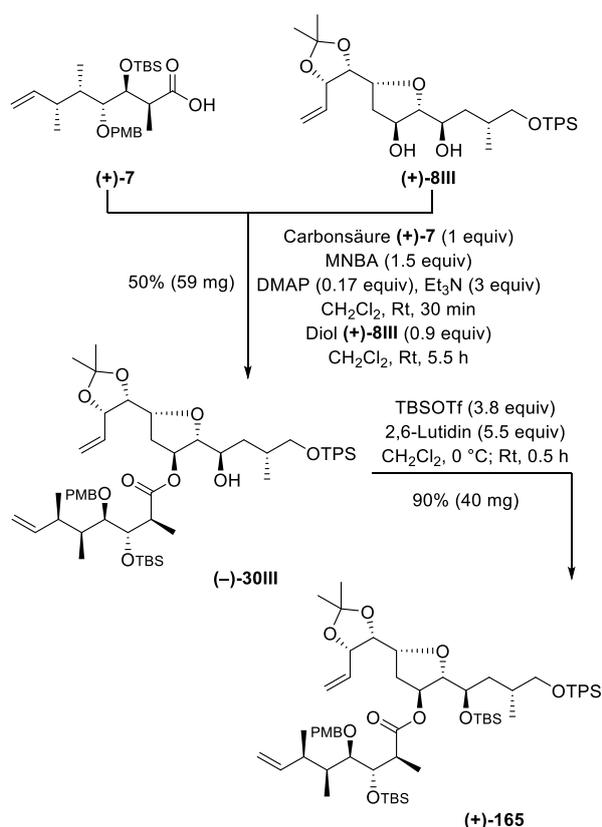
Schema 76: Fertigstellung des C1–C7-Fragments **(+)-7**.

Studien zur Synthese des Macrolactons **31III**

Ursprünglich war geplant die C1–C7-Carbonsäure **(+)-7** nach Erhalt der C8–C27-Fragmente **143III** und **143IV** mit diesen zu verknüpfen und somit das vollständige Lytophilippin A-Grundgerüst zu erhalten. Nachdem sich jedoch die Schwierigkeiten bei der Vervollständigung der C8–C27-Fragmente **143III** und **143IV** ergaben, wurde sich dazu entschieden, mit dem (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-C8–C18-Diol **(+)-8III** erst das Macrolacton herzustellen und dann in mehreren Stufen zum entsprechenden C1–C18-Aldehyd **32III** umzusetzen. Dieser sollte dann hinsichtlich seiner Reaktivität in der HWE-Olefinierung^{57,58} mit Phosphonat **(±)-141** untersucht werden. Bei erfolgreicher Reaktion hätten sich Studien zur Aldoladdition¹⁰³ mit Aldehyd **(+)-56** in der Hoffnung angeschlossen, dass so das Grundgerüst des Lytophilippin A-Diastereomers **1III** hergestellt werden könnte.

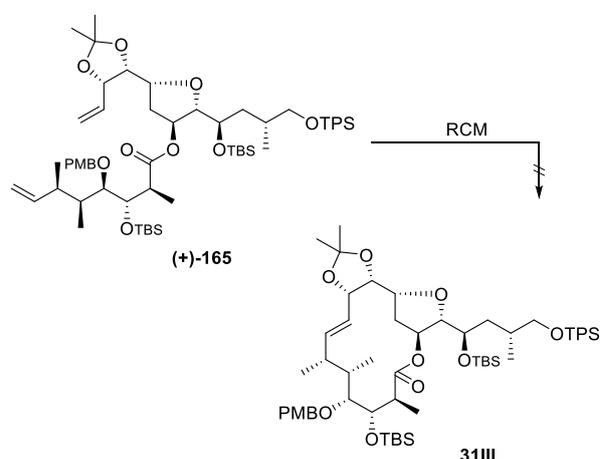
¹⁸⁰ Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109–1027.

Diesem Vorhaben folgend, erfolgte daher die Veresterung der Carbonsäure **(+)-7** und dem Diol **(+)-8III** mit einer Carbonsäureaktivierung nach Shiina⁷⁵ und den Reagenzien DMAP, Triethylamin und 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (Schema 77). Es wurde der Ester **(-)-30III** erhalten, dessen Konstitution durch 2D^[1H, 13C]HMBC aufgeklärt wurde. Zur Darstellung des (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-Macrolactons **31II**, von dessen Konfiguration zu Beginn der Arbeit vermutet wurde, die korrekte zu sein, hätte sich auf dieser Stufe angeboten, eine Inversion der Konfiguration an C15 durchzuführen. Für erste Untersuchungen zum Aufbau des Macrolactons und zur HWE-Olefinierung^{57,58} mit nachfolgender Aldoladdition¹⁰³ wurde jedoch auf diesen Schritt verzichtet. Zudem bestand nach den Vergleichen der Kopplungskonstante des Enons **(+)-142III** auch ein verstärktes Interesse an der Darstellung des Lytophilippin A-Diastereomer **1III**. Daher wurde die freie Hydroxygruppe an C15 in Gegenwart der Base 2,6-Lutidin in den TBS-Ether **(+)-165** mit einer Ausbeute von 90% überführt (Schema 77).



Schema 77: Darstellung des Esters **(+)-165** ausgehend von Carbonsäure **(+)-7** und Diol **(+)-8III**.

Nach dem Erhalt des TBS-Ethers **(+)-165** sollte sich eine Ringschlussmetathese⁵⁹ anschließen (Schema 78, Tabelle 20, Eintrag 1). Trotz penibler Einhaltung der von Gille etablierten Vorschrift^{53,56} konnte mit dem Grubbs II-Katalysator⁷⁶ (**122**) das gewünschte Produkt nicht synthetisiert, sondern lediglich das Edukt **(+)-165** zurückerhalten werden. Es folgte der Versuch durch Variation der Reaktionsbedingungen und des Katalysators die Reaktion trotzdem zu einem erfolgreichen Ergebnis zu bringen. Austausch der Lösemittel zu Dichlorethan oder Hexafluorbenzol¹⁸¹ bei Steigerung der Reaktionsdauer führte auch lediglich zur Wiedergewinnung des Edukts **(+)-165** (Tabelle 20, Eintrag 2 und 3). Der Austausch des Katalysators zu dem Grubbs-Hoveyda II-Katalysator¹⁴⁴ (**124**) und Einsatz des Lösemittels Hexafluorbenzol brachte ebenso keinen Erfolg (Tabelle 20, Eintrag 4).



Schema 78: Ringschlussmetathese⁵⁹ zur Darstellung des Macrolactons **31III**.

Tabelle 20: Variation der Reaktionsbedingungen der Ringschlussmetathese⁵⁹.

	Bedingungen	Ergebnis
1	Grubbs II (122) ⁷⁶ Toluol, 60 °C, 3 h	Edukt
2	Grubbs II (122) ⁷⁶ (CH ₂ Cl) ₂ , 50 °C, 1 d	Edukt
3	Grubbs II (122) ⁷⁶ Hexafluorbenzol, 100 °C, 1 d	Edukt
4	Grubbs-Hoveyda II (124) ¹⁴⁴ Hexafluorbenzol, 100 °C, 8 d	Edukt
5	Zhan-1B (126) ¹⁴⁶ Toluol, 60 °C, 3 h	Edukt
6	Zhan-1B (126) ¹⁴⁶ Toluol, 40 °C, 9 h	Edukt
7	catMETium®RF-1 (125) ¹⁴⁵ (CH ₂ Cl) ₂ , 50 °C, 1 d	Edukt
8	Grubbs I (123) ¹⁴¹ (CH ₂ Cl) ₂ , 50 °C, 1 d	Edukt

¹⁸¹ Rost, D.; Porta, M.; Gessler, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968–5971.

Das Verwenden der Katalysatoren Zhan-1B¹⁴⁶ (**126**) und CatMETium®RF-1¹⁴⁵ (**125**) führte ebenfalls zu keiner erfolgreichen Reaktion (Tabelle 20, Eintrag 5 bis 7). Auch der Einsatz des Grubbs I-Katalysators¹⁴¹ (**123**) war ebenfalls nicht erfolgreich und lieferte lediglich das Edukt **(+)-165** (Tabelle 20, Eintrag 8). An dieser Stelle wurden die Untersuchungen abgebrochen, so dass das eigentliche Ziel die Darstellung des Aldehyds **32III** für Studien zur HWE-Olefinierung^{57,58} mit Phosphonat **(±)-141** und möglicher nachfolgender Aldoladdition¹⁰³ nicht erreicht werden konnte.

Analyse der Kopplungskonstante und der chemischen Verschiebung für Ester **30III**

Zum Abschluss wurden auch die Kopplungskonstanten für das tetrahydrofuranoide Strukturelement von Ester **(-)-30III** im Vergleich zu Řezankas Daten und zu Gilles Ester^{53,56} **(+)-30I** betrachtet (Abbildung 19). Das war von Interesse, weil der THF-Ring erstmalig im Rahmen der hier durchgeführten Synthese eine zum Naturstoff **(-)-1** identische Konstitution aufweist. Auffällig an den Kopplungskonstanten von Ester **(+)-30I** und **(-)-30III** am THF-Ring ist, dass sie sich nur geringfügig unterscheiden. Etwas besser passte die 11-H, 12-H^{re}-Kopplungskonstante von 9 Hz des Esters **(-)-30III** zu der, die von Řezanka¹⁹ bestimmt wurde. Bei Gilles^{53,56} Ester **(+)-30I** konnte die Kopplungskonstante für 14-H und 15-H nicht ermittelt werden. Auf Stufe ihres Aldehyds **(+)-32I** lässt sich durch die Kongruenz ihrer Daten vermuten, dass die Kopplungskonstante von 14-H und 15-H einen Wert von um die 5 Hz haben müsste.^{53,56} Für den hier hergestellten Ester **(-)-30III** lässt sich dieser Wert ebenfalls nicht genau ermitteln, weil das Signal von 14-H durch das Signal der PMB-CH₂-Gruppe überlagert wird. Für 15-H konnten Kopplungskonstanten mit Werten von 10.2 Hz und 3.1 Hz bestimmt werden. Durch den Abgleich der Kopplungskonstanten mit denen von 16-CH₂ hat die Kopplungskonstante von 14-H und 15-H wahrscheinlich einen Wert von 3.1 Hz. Dies würde gegen die Vermutung sprechen, dass eventuell die (15*R*)-Konfiguration die eigentlich richtige ist (Kapitel 3.3), und damit für die Theorie sprechen, dass das (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-Lytophilippin A (**1II**) die „korrekte“ Konfiguration besitzen könnte (Kapitel 2).

Auf einen Vergleich der NOE-Korrelationen wurde hier verzichtet, weil aufgrund der Schutzgruppen-Signale nur die Korrelationen zwischen 11-H und 14-H sowie 13-H und 15-H für den Ester **(+)-30III** eindeutig zu erkennen waren. Da diese Korrelationen von 11-H und 14-H in sämtlichen Verbindungen beobachtet werden konnte, die das 2,5-*cis*-konfigurierte tetrahydrofuranoide Strukturelement enthielten, erscheint es sehr

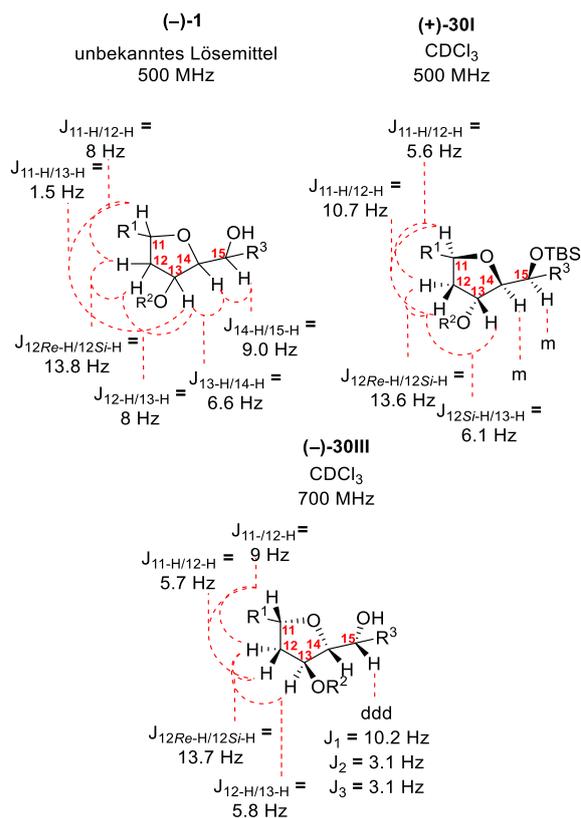


Abbildung 19: Vergleich der ¹H,¹H-Kopplungskonstanten für das tetrahydrofuranoide Strukturelement von Řezankas¹⁹ isolierter Verbindung **(-)-1**, Gilles^{53,56} Ester **(+)-30I** und Ester **(-)-30III**.

wahrscheinlich, dass der THF-Ring der von Řezanka¹⁹ isolierten Verbindung **(-)-1** eine solche *cis*-Konfiguration besaß.

Abschließend wurde ein Vergleich der ¹H- und der ¹³C-chemischen Verschiebung für den Ester **(-)-30III** durchgeführt (Abbildung 20), dabei wurden die Daten von C4 und C18 aufgrund zu großer struktureller Unterschiede ausgeschlossen. Während sich bei den ¹³C-chemischen Verschiebung weitestgehend noch große Unterschiede zeigten, stimmten die ¹H-chemischen Verschiebungen für 11-H bis 14-H mit Abweichung von maximal 0.2 ppm bereits ziemlich gut mit Řezankas Daten¹⁹ überein. Um die Relevanz dieses Ergebnisses besser einordnen zu können, wurde daher auch der von Gille^{53,56} synthetisierte Ester **(+)-30I** mit Řezankas¹⁹ Daten verglichen (Abbildung 21). Auch hier konnten gute Übereinstimmungen in dem relevanten Bereich des tetrahydrofuraniden Strukturelements beobachtet werden. Daher ließen sich aus dem Vergleich zu diesem aktuellen Zeitpunkt keine konkrete Schlussfolgerung zur realen Konfiguration von Lytophilippin A (**(-)-1**) ableiten.

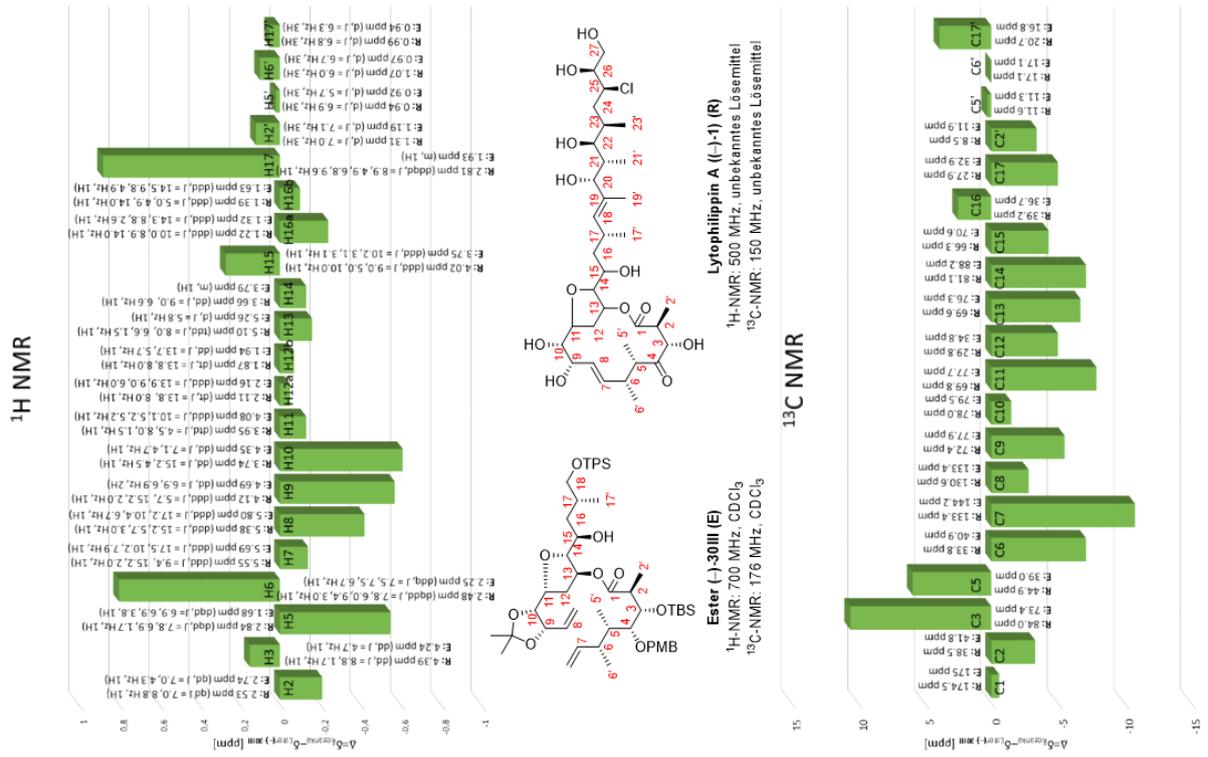


Abbildung 20: Vergleich der ^1H - und ^{13}C -chemischen Verschiebung von Ester (-)-30III (E in CDCl_3 , $^1\text{H-NMR}$: 700 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 175 MHz) mit denen von Řezanka¹⁹ Verbindung (-)-1 (R in unbekanntem Lösemittel, $^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz).

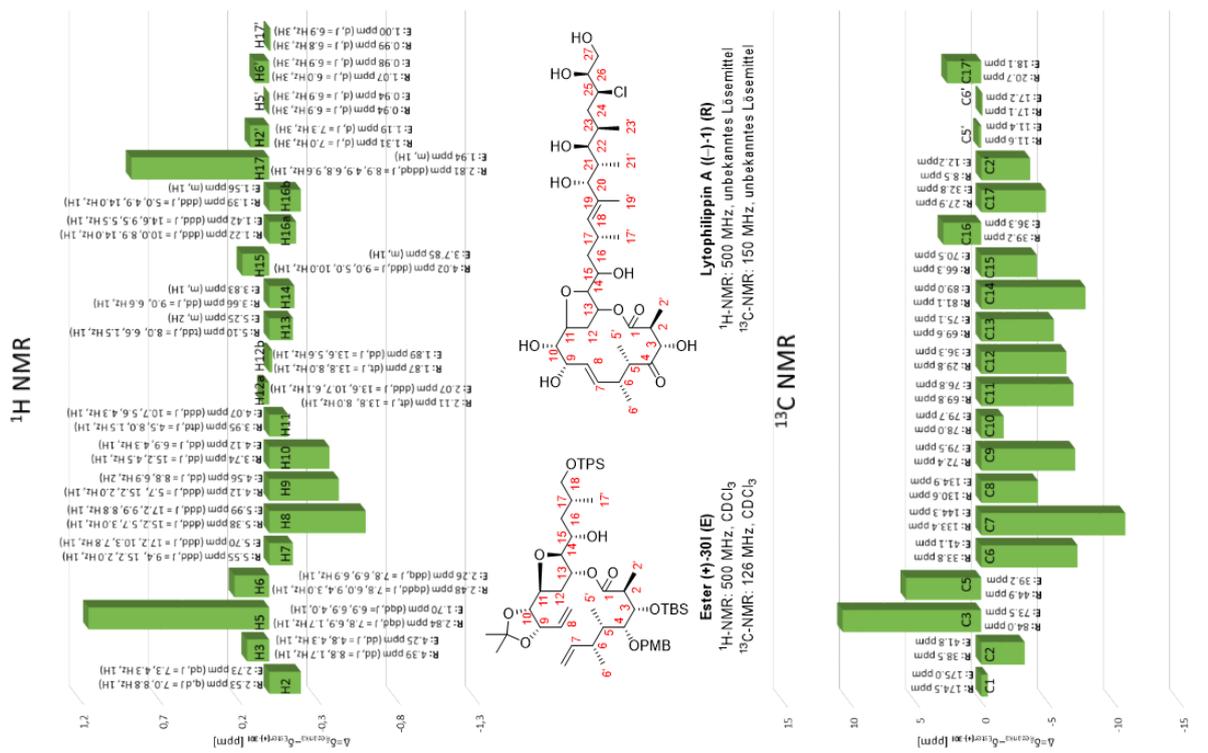


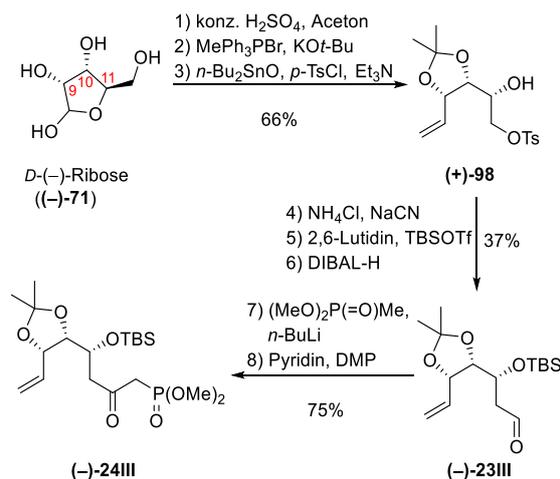
Abbildung 21: Vergleich der ^1H - und ^{13}C -chemischen Verschiebung von Gilles^{53,56} Ester (+)-30I (E in CDCl_3 , $^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz) mit denen von Řezanka¹⁹ Verbindung (-)-1 (R in unbekanntem Lösemittel, $^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz).

Kapitel 4 – Zusammenfassung

Widersprüche und Unstimmigkeiten in Řezanka Publikation¹⁹ sowie Lees Aussage, dass die von Řezanka postulierte Struktur fehlerhaft sei,⁵⁴ legten den Schwerpunkt dieser Arbeit auf Studien zur Synthese der (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-, (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-Diastereomere (**111–114**) der von Řezanka postulierten Struktur von Lytophilippin A (**(-)-11**). Diese Verbindungen sollten helfen, Aufschlüsse zu der realen Struktur der von Řezanka isolierten Verbindung zu erhalten. Theoretische Studien ließen vermuten, dass das (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-Diastereomer (**111**) die „richtige“ Konfiguration besitzt.

Für die Synthese der drei Diastereomere **111–114** wurde eine konvergente Strategie verfolgt, bei der die Diastereomere in drei Fragmente von ähnlicher molekularer Komplexität unterteilt wurden. Die Synthese des C1–C7-Fragments (**(+)-7**) und des (11*S*, 13*R*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Fragments (**(+)-81**) wurden bereits von Gille⁵⁶ und die des C19–C27-Fragments **9** von Klüppel⁹⁰ etabliert. Daher lag im Rahmen dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk auf der Entwicklung eines Zugangs zu den (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Fragmenten (**(+)-8111** und **(-)-8114**). Dabei hätte auf der Syntheseroute des (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-Diastereomers (**11111**) auf einer geeigneten späteren Stufe eine Inversion der Konfiguration an C15 auch die Darstellung des (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*S*)-Diastereomers (**11112**) ermöglicht.

Augenscheinlich bot es sich an, die C8–C18-Fragmente (**(+)-81111** und **(-)-81114**) über eine Route analog zu der von Gille etablierten zu synthetisieren und diese über eine HWE-Reaktion^{57,58} des β -Ketophosphonats (**(-)-241111**) und des Aldehyds (**(+)-25**) aufzubauen. Als Ausgangsmaterial für das β -Ketophosphonat (**(-)-241111**) wurde dabei der ex-chiral-pool-Baustein *D*-(-)-Ribose (**(-)-71**) ausgewählt, der die an C9, C10 und C11 benötigten Konfigurationen mitbringt. In zwei Stufen wurde *D*-(-)-Ribose (**(-)-71**) durch eine Ketalbildung sowie eine Wittig-Reaktion⁹⁴ im Multigrammmaßstab nach Jeong⁹⁵ zu Diol (**(+)-211111**) umgesetzt (Schema 79). Es schloss sich eine regioselektiven Tosylierung und anschließend eine Kolbe-Nitrilsynthese an, bei der maximale Ausbeuten von um die 60% erzielt werden konnten. Auch Variation der Reaktionsbedingungen konnte keine Verbesserung des Ergebnisses erzielen. In Folge dessen wurde beschlossen erst einmal den Reaktionsweg weiterzuerfolgen. Nach TBS-Etherbildung, Nitrilreduktion, Umsetzung mit Dimethylmethylphosphonat sowie DMP-Oxidation⁶⁷ konnte das

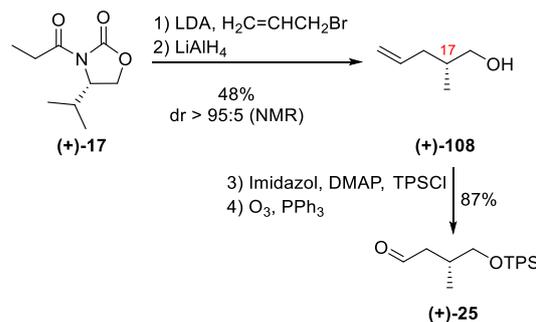


Schema 79: Übersicht über die Synthese des β -Ketophosphonats (**(-)-241111**) ausgehend von *D*-(-)-Ribose (**(-)-71**).

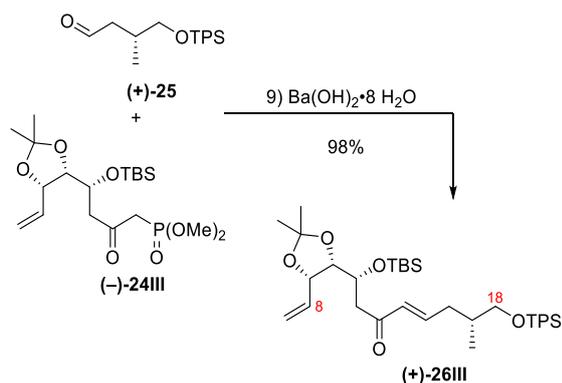
C8–C14- β -Ketophosphonat (**(-)-241111**) generiert werden. Über die acht Stufen wurde eine Gesamtausbeute von 18% erzielt.

Der für die HWE-Olefinierung^{57,58} benötigte Aldehyd (**(+)-25**) wurde ausgehend von Allylbromid und dem acylierten Auxiliar (**(+)-17**) synthetisiert (Schema 80). In einer diastereoface-differenzierenden Allylierungsreaktion nach Evans⁸³ konnte mit einer ausgezeichneten Diastereoselektivität das Chiralitätszentrum an C17 in der (*R*)-Konfiguration aufgebaut werden. Nach reduktiver Abspaltung des Evans-Auxiliars konnte Alkohol (**(+)-108**) erhalten werden. Bildung des TPS-Ethers, gefolgt von einer Ozonolyse⁴⁹ ergab den Aldehyd (**(+)-25**) mit einer Gesamtausbeute von 42% über vier Stufen.

Die anschließende HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹ mit β -Ketophosphonat (**(-)-241111**) konnte problemlos realisiert werden (Schema 81). Dabei wurde selektiv die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung aufgebaut, wobei die Konfiguration durch Analyse der



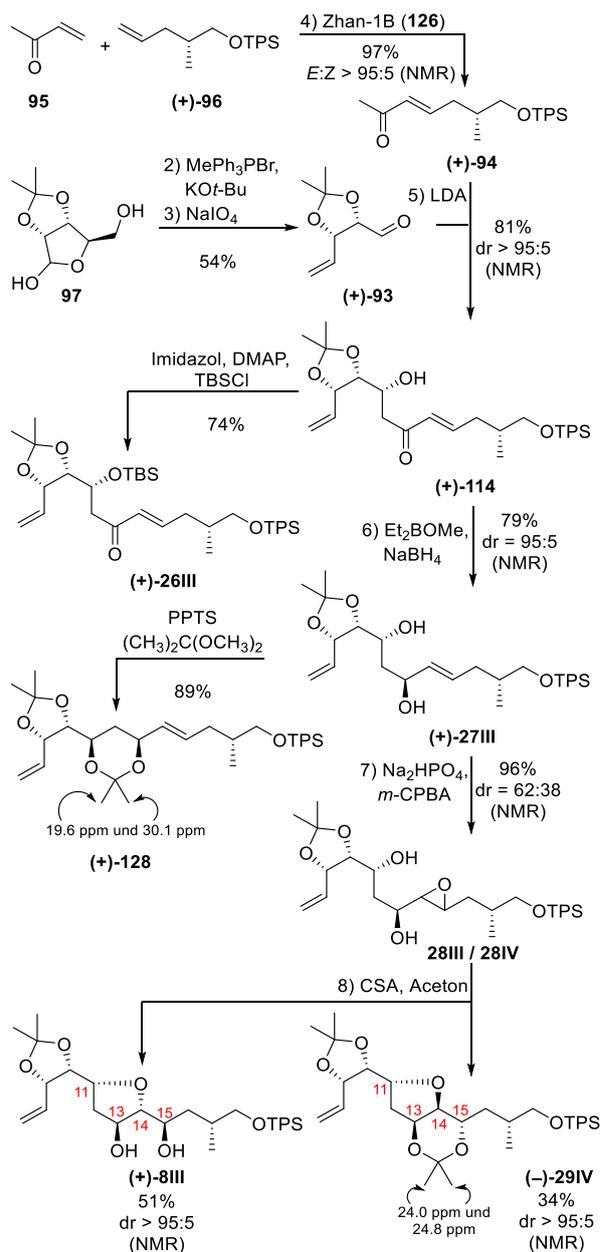
Schema 80: Übersicht über die Synthese des Aldehyds (**(+)-25**).



Schema 81: Übersicht über die HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹ zur Darstellung des Enons (+)-26III.

Kopplungskonstanten im Zuge von ^1H NMR-spektroskopischen Experimenten bestimmt werden konnte. Nachfolgend sollte durch eine diastereoselektive CBS-Reduktion⁶⁴ das (*S*)-konfigurierte Chiralitätszentrum an C13 generiert werden. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen misslang die CBS-Reduktion⁶⁴ mit dem (*R*)-Me-CBS-Katalysator. Da die Reduktion auch nicht mit dem (*S*)-Me-CBS-Katalysators gelang, wurde vermutet, dass die Ausrichtung der sterisch anspruchsvollen TBS-Gruppe eine Koordination des Substrats an den CBS-Katalysator-Boran-Komplex verhinderte. Syntheserouten mit einer TES-¹²⁹ oder einer MOM-Schutzgruppe¹³⁰ schlugen aus unterschiedlichen Gründen fehl. Während die Einführung der MOM-Schutzgruppe¹³⁰ nur mit geringen Ausbeuten gelang, konnte die TES-Gruppe erfolgreich eingeführt werden, allerdings verlief die spätere HWE-Reaktion^{57,58} nur mit mäßigen Ausbeuten. Verschiedene Versuche zur Abspaltung der TBS-Schutzgruppe⁶⁸ mit anschließender diastereoselektiver Reduktion scheiterten, weil sie zur Zersetzung des Materials führten. Schließlich gelang die Reduktion mit Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid¹³⁸ mit einer Ausbeute von 66% und einem Diastereomerenverhältnis von 67:33. Steigerung der Diastereoselektivität oder Trennung der Diastereomere auf einer späteren Stufe durch eine kinetische Racematspaltung über eine Sharpless-Epoxidierung¹³⁹ oder durch Säulenchromatographie waren nicht erfolgreich. Da auf diesem Wege keine isolierten Diastereomere, sondern nur Gemische erhalten werden konnten, wurde dieser Reaktionsweg schließlich komplett verworfen. Auf diesem Weg konnte in der längsten linearen Sequenz von neun Stufen das HWE-Olefinierungsprodukt (+)-26III mit einer Gesamtausbeute von 18% hergestellt werden.

Der Aufbau der C8–C18-Fragmente für die Lytophilippin A-Diastereomere **11I–IV** wurde daher

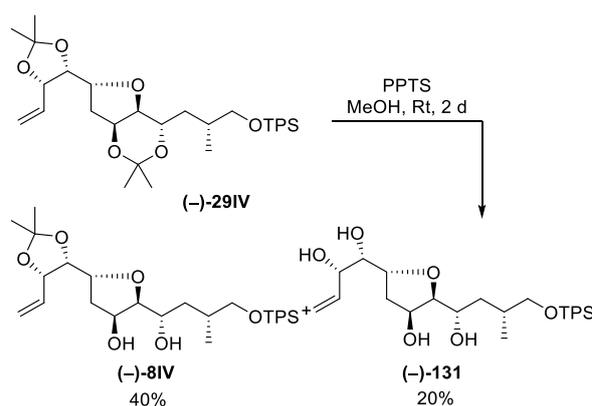


Schema 82: Darstellung des (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-C8–C18-Diol (+)-8III und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Bisacetonid (-)-29IV.

über eine Kreuzmetathese¹⁰⁵ von Methylvinylketon (95) und Olefin (+)-96, gefolgt von einer Aldoladdition¹⁰³ mit Aldehyd (+)-93 geplant (Schema 82). Die besten Bedingungen für die Kreuzmetathese¹⁰⁵ ergaben sich durch Verwenden von 0.5 mol-% an Zhan-1B Katalysator (126)¹⁴⁶ und dem Einsatz von fünf Äquivalenten Methylvinylketon (95). Dabei konnten eine Ausbeute von 97% für das Enon (+)-94 erzielt werden. Die Konfiguration der Doppelbindung wurde anhand der Kopplungskonstanten aus ^1H NMR-spektroskopischen Experimenten zu *E* bestimmt. Das Enon (+)-94 wurde anschließend den Bedingungen einer Aldoladdition¹⁰³ mit dem literaturbekannten⁹⁵

Aldehyd **(+)-93** unterworfen, der zuvor durch eine Glykolspaltung¹⁴⁷ aus Diol **(+)-21III** generiert werden konnte. Der Alkohol **(+)-114** konnte in einer Ausbeute von 81% und mit einem Diastereomerenverhältnis von größer 95:5 erhalten werden. Dass die Vorhersage des Cram¹⁴⁸–Felkin¹⁴⁹–Anh¹⁵⁰-Modells zutrifft, gemäß dem die (11*R*)-Konfiguration hätte hergestellt werden müssen, konnte durch eine TBS-Etherbildung bestätigt werden, da die NMR-spektroskopischen Daten des erhaltenen TBS-Ethers mit dem HWE^{57,58}-Olefinierungsprodukt **(+)-26III** übereinstimmen. Die diastereoselektive Reduktion des Enons **(+)-114** gelang mit einer Ausbeute von 79% und einem Diastereomerenverhältnis von 95:5 über eine Narasaka¹³¹–Prasad¹³²-Reaktion, bei der neben Natriumborhydrid die Lewis-Säure Diethylmethoxyboran zum Einsatz kam. Gemäß dem allgemein gültigen Mechanismus begünstigt diese Reduktionsmethode die Bildung von 1,3-*syn*-Diolen, so dass das Chiralitätszentrum an C13 mit der (*S*)-Konfiguration hätte aufgebaut werden müssen. Um diese Theorie zu validieren, wurde Diol **(+)-27III** zum Bisacetonid **(+)-128** umgesetzt und anschließend mittels Rychnovsky-Spektroskopie¹⁵⁴ analysiert. Die ¹³C-Verschiebung für die Methylgruppen des 1,3-Dioxans bestätigten entsprechend der Methode das Vorliegen eines 1,3-*syn*-Diols. Diol **(+)-27III** wurde anschließend den Bedingungen einer Prileschajew-Reaktion⁷³ unterworfen, dabei wurde bewusst das moderate Diastereomerenverhältnis von 62:38 der Epoxide **28III** und **28IV** in Kauf genommen. Denn im nächsten Schritt kam es beim Aufbau des tetrahydrofuranoiden Strukturelements durch eine 5-*exo*-tet-Zyklisierung zu einer gleichzeitigen Diastereomer-differenzierenden Ketalbildung, bei der ausschließlich das *anti*-konfigurierte Acetonid hätte gebildet werden sollen,⁵³ was später durch Rychnovsky-Spektroskopie¹⁵⁴ bestätigt werden konnte. Auf diese Weise konnten das (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-C8–C18-Diol **(+)-8III** mit einer Gesamtausbeute von 13% und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Bisacetonid **(-)-29IV** mit einer Gesamtausbeute von 9% jeweils über acht Stufen auf der längsten linearen Synthesesequenz und jeweils mit einem Diastereomerenverhältnis von größer 95:5 isoliert werden.

An dieser Stelle wurde für das (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Bisacetonid **(-)-29IV** getestet, ob zu einem späteren Zeitpunkt die selektive Acetalspaltung des 1,3-Dioxans in Gegenwart des 1,3-Dioxolans durch Transacetalisierung mit PPTS in Methanol gelingen könnte (Schema 83). Bei einer ersten unoptimierten Reaktion, bei der neben Diol **(-)-8IV** auch zu 24% das Tetraol **(-)-131** gebildet wurde, zeigte sich, dass die selektive Acetalspaltung durch genaues Einstellen der

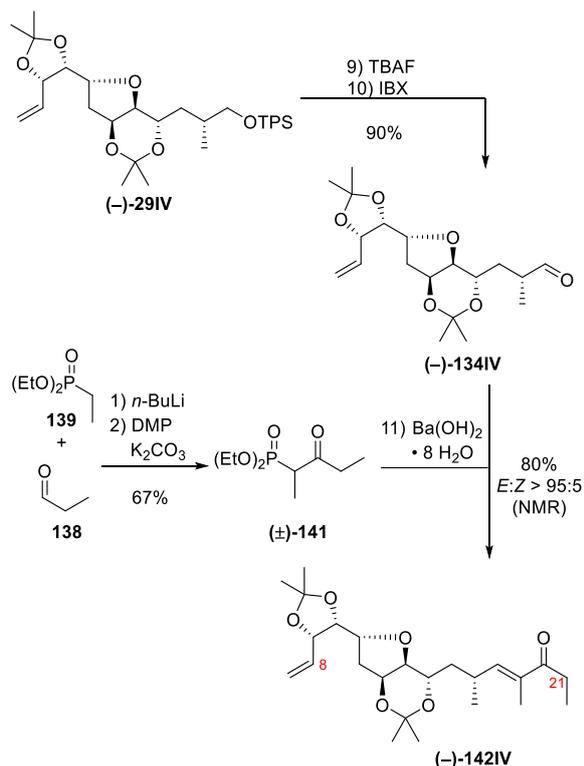


Schema 83: Testversuch zur selektiven Spaltung des 1,3-Dioxans in Gegenwart des 1,3-Dioxolans.

Reaktionsbedingungen zu einem späteren Punkt in der Synthese prinzipiell möglich sein sollte.

Zu diesem Zeitpunkt fand Klüppel heraus, dass sich der von Gille⁵⁶ synthetisierte Aldehyd **(+)-32I** nicht in einer HWE-Reaktion^{57,58} mit dem β -Ketophosphonat **9** umsetzen ließ.⁹⁰ Deswegen wurde die Synthese der (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C27-Fragmente **143III** und **143IV** angestrebt. Diese sollten nach Darstellung der entsprechenden C8–C18-Aldehyde **(+)-134III** und **(-)-134IV** durch HWE-Olefinierung^{57,58} mit dem β -Ketophosphonat **9** zugänglich gemacht werden.

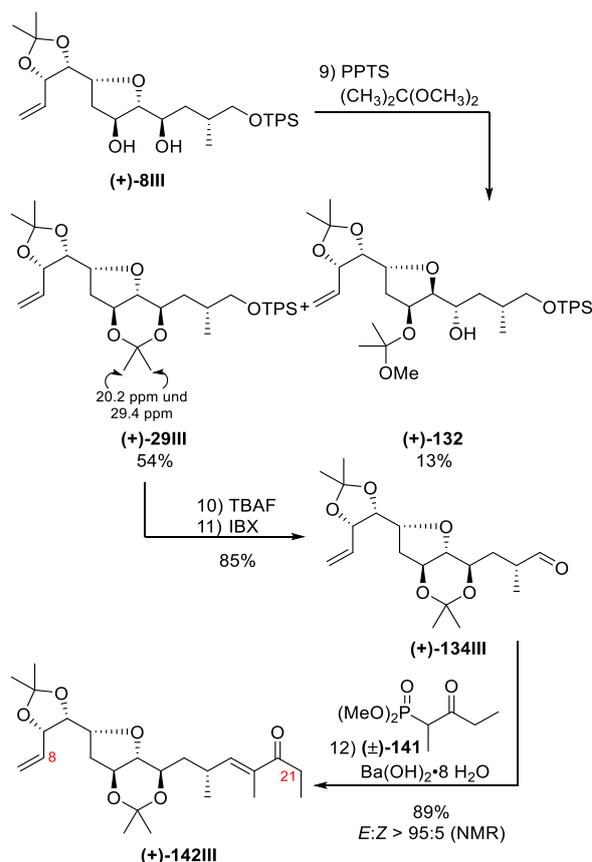
Der (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Aldehyd **(-)-134IV** wurde ausgehend vom Bisacetonid **(-)-29IV** in einer Sequenz aus TPS-Etherspaltung und IBX-Oxidation⁸⁴ hergestellt (Schema 84). Dieser wurde in einer HWE-Olefinierung^{57,58} mit dem β -Ketophosphonat **9** zur Reaktion gebracht. In wenigen Testversuchen konnte bei dem Durchführen der Reaktion kein erfolgreiches Resultat erzielt werden, so dass zur Debatte stand, ob der Aldehyd **(-)-134IV** aufgrund seiner anspruchsvollen Sterik überhaupt reaktives Verhalten in einer HWE-Reaktion^{57,58} zeigt. Es gelang jedoch, den Aldehyd **(-)-134IV** erfolgreich in einer HWE-Reaktion^{57,58} mit Dimethylacetylmethylphosphonat umzusetzen. Daraufhin wurde in zwei Stufen das Phosphonat **(±)-141** synthetisiert, das in einer HWE-Reaktion^{57,58} nach Paterson⁷¹ mit Aldehyd **(-)-134IV** den Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung ermöglichte. Die Konfiguration der Doppelbindung wurde nach Auswertung von 1D-NOE- sowie 2D[¹H, ¹H]NOESY-Experimenten zu *E* festgelegt. Das Enon **(-)-142IV** konnte in insgesamt elf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 6% zugänglich gemacht werden.



Schema 84: Darstellung des (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Enons **(-)-142IV**.

Für das Enon **(+)-142III** musste zunächst die Dioleinheit des (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-C8–C18-Fragments **(+)-8III** mit einer Acetalschutzgruppe versehen werden (Schema 85). Dieser Schritt gestaltete sich als herausfordernd und erste Optimierungen brachten als bestes Ergebnis für das Bisacetonid **(+)-29III** eine Ausbeute von 54%. Zusätzlich wurde das azyklische Acetal **(+)-132** in einer Ausbeute von 13% erhalten und das Edukt zu 26% wiedergewonnen. Beide Verbindungen konnten bei nochmaligem Durchführen der Reaktion als Ausgangsmaterial eingesetzt werden. Auf dieser Stufe konnte zudem nachträglich die *syn*-Beziehung von 13-H und 15-H von Bisacetonid **(+)-29III** durch Rynchnovsky-Spektroskopie¹⁵⁴ bestätigt werden. Nach Erhalt von diesem schloss sich eine zweistufige Sequenz, bestehend aus TPS-Etherspaltung und IBX-Oxidation⁸⁴, zur Darstellung des Aldehyds **(+)-134III** an. Im Anschluss erfolgte eine HWE-Oefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹ mit β -Keto-phosphonat **(±)-141**. Auf diese Weise konnte die Darstellung des Enons **(+)-142III** über zwölf Stufen in einer Gesamtausbeute von 5% realisiert werden.

Zur Vervollständigung der (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C27-Fragmente **143III** und **143IV** hätte sich eine Aldoladdition¹⁰³ von Enon **(+)-142III** bzw. **(-)-142IV** und Aldehyd **(+)-56** angeboten. Durch eine *anti*-Aldoladditionen sollten die Chiralitätszentren an C21 und C22 in der (*S*-

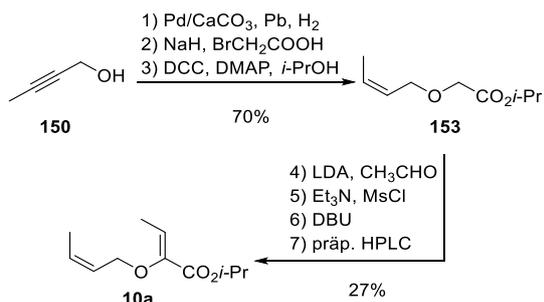


Schema 85: Darstellung des (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-C8–C18-Enons **(+)-142III**.

Konfiguration installiert werden. Da diese Reaktionsbedingungen, bei denen Triethylamin und Chlordicyclohexyboran eingesetzt wurden, für das Enon **(-)-142IV** keinen Erfolg brachten, wurde auf eine Beeinflussung der Diastereoselektivität verzichtet und die Reaktionsbedingungen variiert. Diese Reaktionen verliefen allerdings auch nicht erfolgreich, so dass als Reaktionspartner sterisch weniger anspruchsvolle Aldehyde, wie Propanal (**138**) und Pivalaldehyd (**145**) eingesetzt wurden. Dies führte jedoch ebenfalls nicht zu einer erfolgreichen Umsetzung der Enone **(+)-142III** und **(-)-142IV** und die Syntheseroute konnte an der Stelle nicht weiterverfolgt werden.

Zeitgleich wurde die Synthese des C1–C7-Fragments **(+)-7** weitestgehend nach den Vorschriften von Gille^{53,56} durchgeführt. Für die katalytisch asymmetrische Gosteli⁶¹–Claisen⁶²-Umlagerung wurde als erstes der literaturbekannte⁶⁰ (*Z*, *Z*)-Allylvinylether **10a** hergestellt (Schema 86). Dafür wurde kommerziell erhältliches 2-Butin-1-ol (**150**) erst den Bedingungen einer hochempfindlichen (*Z*)-selektiven Lindlar-Hydrierung¹⁶⁷, dann denen einer Williamson-Ethersynthese¹⁶⁹ und einer Steglich-Veresterung¹⁷⁰ unterworfen. Anschließend erfolgte der Aufbau der

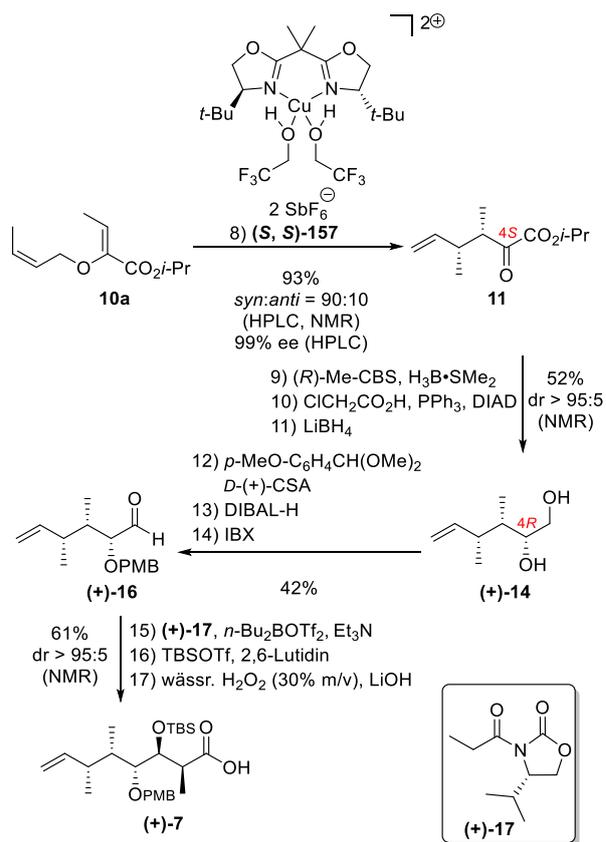
vinylischen Doppelbindung durch eine im Arbeitskreis etablierte Synthesestrategie¹⁷¹: Ester **153** wurde in einer Aldoladdition¹⁰³ mit Acetaldehyd zum β -Hydroxyester **154** umgesetzt, ehe die Bildung des Methansulfonats mit anschließender Eliminierung erfolgte. Es wurde der Allylvinylother als Gemisch der vinylischen Doppelbindungsisomere erhalten, so dass erst nach Trennung durch präparative HPLC der (*Z,Z*)-Allylvinylother **10a** isoliert erhalten wurde. Die Gesamtausbeute über sieben Stufen betrug dabei 19%.



Schema 86: Darstellung des (*Z,Z*)-Allylvinylother **10a**.

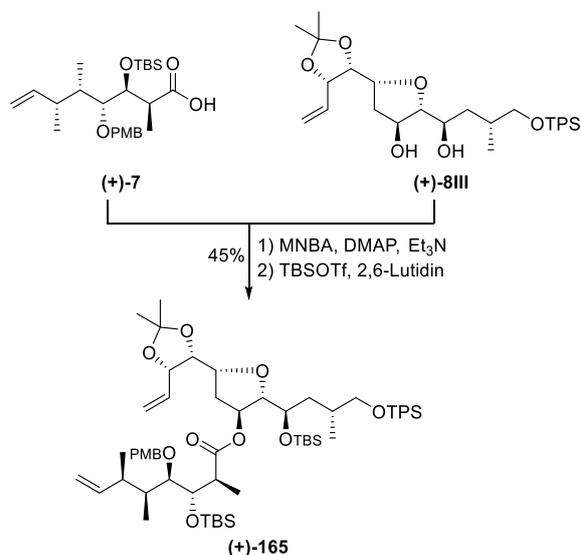
Der (*Z,Z*)-Allylvinylother **10a** wurde in einer katalytisch asymmetrischen Gosteli⁶¹–Claisen⁶²-Umlagerung mit [Cu{(S, S)-tert-Butyl-box}(CF₃CH₂OH)₂](SbF₆)₂ ((S, S)-**155**), umgesetzt (Schema 87). Das (*R*)-konfigurierte Chiralitätszentrum an C4 wurde durch eine Kaskade aus diastereoselektiver CBS-Reduktion⁶⁴, die zu der (*4S*)-Konfiguration führte, Mitsunobu-Inversion⁶⁵ und Lithiumborhydrid-Reduktion⁶⁶ installiert, wobei Diol (**+**)-**14** generiert werden konnte. Das Einführen der PMB-Schutzgruppe über zwei Stufen, gefolgt von einer DMP-Oxidation⁶⁷ lieferte den Aldehyd (**+**)-**16**. Durch die drei Stufen einer diastereoface-diastereoface-differenzierenden Evans-Aldoladdition⁶³, einer TBS-Etherbildung und oxidativer Abspaltung⁶⁹ des Evans-Auxiliars konnte das C1–C7-Fragments (**+**)-**7** mit einer Gesamtausbeute von 3% über 17 Stufen fertiggestellt werden.

Nachdem die Synthese der C8–C27-Fragmente **143III** und **143IV** aufgrund der nicht erfolgreichen Aldoladdition¹⁰³ scheiterte, wurde der Aufbau des (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-Macrolactons **31III** angestrebt (Schema 88), das dann durch TPS-Etherspaltung und durch Oxidation zu dem entsprechenden Aldehyd umgesetzt und dessen Reaktivität in einer HWE-Olefinierung^{57,58} mit dem Phosphonat (**±**)-**141** studiert werden sollte. Bei erfolgreicher Reaktion sollten Untersuchungen zur Aldoladdition¹⁰³ mit Aldehyd (**+**)-**56** stattfinden. Für dieses Vorhaben gelang die Veresterung der C1–C7-Carbonsäure (**+**)-**7** mit dem Diol (**+**)-**8III** mit einer Carbonsäureaktivierung nach Shiina⁷⁵, dabei wurde die Konstitution mit Hilfe von



Schema 87: Darstellung des C1–C7-Fragments (**+**)-**7**.

2D NMR-spektroskopischen Experimenten aufgeklärt. Anschließend erfolgte die TBS-Etherbildung. Die Ringschlussmetathese⁵⁹ gelang jedoch trotz peniblen Einhaltens der von Gille entwickelten Vorschrift^{53,56} für das (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-Diastereomer (**+**)-**31III** nicht. Auch Variation der Reaktionsbedingungen und Austausch des Metathesekatalysators führten zu

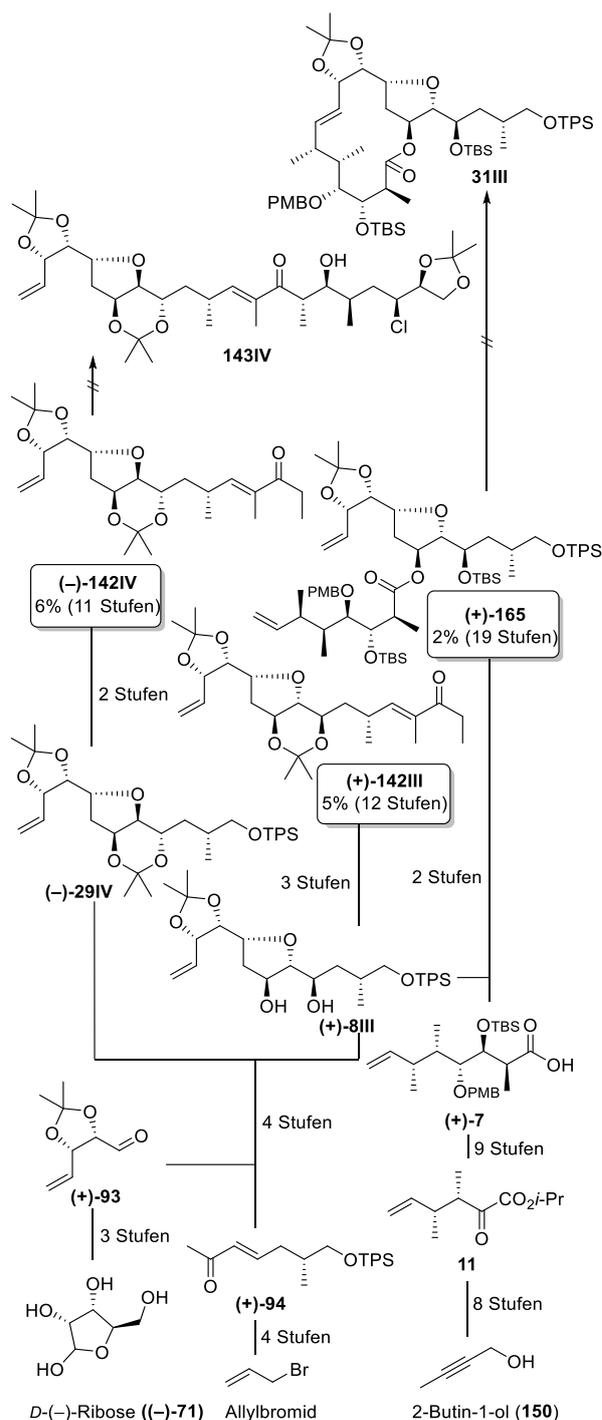


Schema 88: Darstellung des Esters (**+**)-**165**.

keinem erfolgreichen Ergebnis. An der Stelle wurden keine weiteren Untersuchungen mehr durchgeführt und das Verfolgen der Syntheseroute wurde aufgegeben.

Zusammenfassend konnte erfolgreich ein Zugang zu dem (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)- und (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)-C8–C18-Diol **(+)-8III** und **(-)-8IV** unter anderem über eine Kreuzmetathese¹⁰⁵ mit anschließender Aldoladdition¹⁰³ etabliert werden, nachdem die ursprüngliche Route, die über eine HWE-Reaktion^{57,58} führte, an der diastereoselektiven Reduktion scheiterte (Schema 89). Ausgehend von den Diolen **(+)-8III** und **(-)-8IV** wurden zwei verschiedene Wege zur Fertigstellung der Lytophilippin A-Diastereomere verfolgt: sowohl über die Synthese der C8–C27-Fragmente **(+)-142III** und **(-)-142IV** und anschließender Aufbau des Macrolactons als auch erst die Darstellung des C1–C18-Fragments **31III** und dann die Vervollständigung der Seitenkette. Die Synthese der C8–C27-Fragmente **(+)-142III** und **(-)-142IV** gelang nicht, da die Aldoladdition¹⁰³ mit Aldehyd **(+)-56** nicht realisierbar war. Auch der alternative Weg über den zuerst stattfindenden Macrolactonaufbau konnte nicht zu einem erfolgreichen Abschluss gebracht werden, weil die Ringschlussmetathese⁵⁹ nicht glückte.

Theoretische Studien durch NMR-spektroskopische Experimente lassen vermuten, dass der Tetrahydrofuranring in der isolierten Verbindung 2,5-*cis*-konfiguriert vorlag, da in dieser Arbeit nur für diesen eine NOE-Korrelation von 11-H und 14-H beobachtet werden konnten. Zudem zeigte sich bei Untersuchungen der ¹H,¹H-Kopplungskonstanten, dass für 14-H und 15-H des Enons **(+)-142III** in Übereinstimmung mit Řezanka¹⁹ Daten eine Kopplungskonstante von 9.2 Hz ermittelt wurde. Das lässt die Theorie aufkommen, dass das C15-Chiralitätszentrum eigentlich eine (*R*)-Konfiguration besitzt, so dass die Darstellung von (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-Lytophilippin A (**1III**), aber auch von (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-Lytophilippin A (**1V**) von Interesse wäre. Die Analyse der Kopplungskonstanten auf Stufe des Esters **(-)-30III**, bei denen das tetrahydrofuranoides Strukturmotiv eine zum Naturstoff identische Konstitution aufweist, steht im Gegensatz zu dieser Theorie. Denn die Kopplungskonstante weist mit 3.2 Hz einen deutlich niedrigeren Wert als die von Řezanka¹⁹ beobachtete auf. Da keine gesicherten und eindeutigen Schlussfolgerungen aus den Analysen auf diesen Stufen getroffen werden können, wird sich erst nach der erfolgreichen Synthese der Lytophilippin A-Diastereomere **1II**, **1III** und **1V** zeigen, ob die spektroskopischen Daten von einer der Verbindung mit denen von Řezanka¹⁹ übereinstimmen.

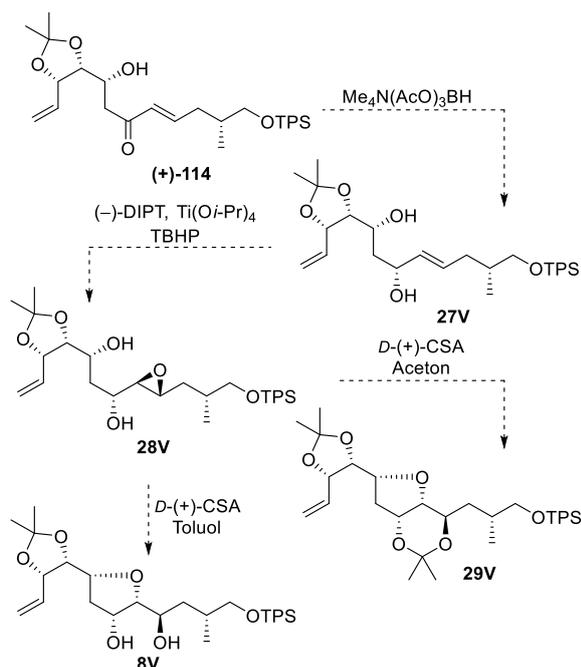


Schema 89: Gesamtübersicht über die synthetisierten Endprodukte.

Kapitel 5 – Ausblick

Ausgehend von den Studien dieser Arbeit zu der Konfiguration des tetrahydrofuranoiden Strukturelements durch NMR-spektroskopische Untersuchung bietet es sich an, nicht nur die Fertigstellung der Lytophilippin A-Diastereomere **11II–IV**, sondern auch die Synthese des (11*R*, 13*R*, 14*R*, 15*R*)-Diastereomer **1V** anzustreben.

Für das Diastereomer **1V** müsste die entsprechende (13*R*)-Konfiguration im C8–C18-Fragment installiert werden. Das könnte durch Ersetzen der Narasaka¹³¹–Prasad¹³²-Reduktion durch eine Evans¹⁸²–Saksena¹⁸³-Reduktion gelingen. Bei dieser käme das Reagenz Tetramethylammonium-triacetoxyborhydrid zum Einsatz, das als Lewis-Säure mit der freien Hydroxygruppe interagieren und im sechsgliedrigen Übergangszustand intramolekular ein Hydridion von der gegenüberliegenden Seite des chelatisierenden Alkohols übertragen könnte. Daraus würde dann die



Schema 90: Mögliche Synthese für die Darstellung des (11*R*, 13*R*, 14*R*, 15*R*)-Diols **8V** oder des entsprechenden Bisacetonids **29V**.

1,3-*anti*-Konfiguration resultieren, die für das (11*R*, 13*R*, 14*R*, 15*R*)-Diastereomer **1V** benötigt würde. Anschließend könnte durch eine Sharpless-Epoxidierung¹³⁹ selektiv das Epoxid **28V** aufgebaut werden und durch die 5-*exo*-tet-Zyklisierung je nach Wahl des Lösemittels das Diol **8V** oder das Bisacetonid **29V** erhalten werden.

Mit dem Erhalt der (11*R*, 13*S*, 14*R*, 15*R*)-, (11*R*, 13*S*, 14*S*, 15*S*)- und (11*R*, 13*R*, 14*R*, 15*R*)-C8–C18-Diole **8III–V** bzw. der Bisacetone **29III–V** existieren für die Darstellung der entsprechenden Lytophilippin A-Diastereomere (**11II–V**) zwei verschiedene Wege: zum einen zuerst der Aufbau des C8–C18-Macrolactons **31II–V** oder zum anderen die Synthese des azyklischen C8–C27-Fragments **143II–V**. Auf beiden Wegen offenbarten sich zum Ende dieser Arbeit Probleme. So ließ sich beim Aufbau des C8–C18-Macrolactons **31III** nicht die Ringschlussmetathese⁵⁹ erfolgreich durchführen und bei der Fertigstellung der C8–C27-Fragments **143III** und **143IV** scheiterte es an der Aldoladdition¹⁰³ mit dem Aldehyd **(+)-56**. Studien von Klüppel zum Schlüsselschritt der HWE-Olefinierung^{57,58} von Gilles^{53,56} Aldehyd **(+)-32I** mit Phosphonat **9**, die nicht erfolgreich zur Reaktion gebracht werden konnten,⁹⁰ empfehlen erst den Aufbau der C8–C27-Fragmente **143III–V** (Schema 91). Alternativ zur bisherigen Strategie könnte aus den Aldehyden **134III–V** die Alkine **166III–V** synthetisiert werden. Im Arbeitskreis ist eine solche Alkylsynthese über eine Sequenz aus Wittig-Reaktion mit Chlormethyltriphenylphosphoniumchlorid und Eliminierung etabliert.¹⁸⁴ In ersten Testreaktion im Rahmen dieser Arbeit gelang die Alkylsynthese zwar, konnte aber jedoch nicht immer reproduziert werden. Sollten diese Probleme weiterbestehen, ließen sich die Aldehyde **166III–V** auch über eine Corey–Fuchs-Alkin-Synthese¹⁸⁵ oder eine Seyferth¹⁸⁶–Gilbert¹⁸⁷-Homologisierung mit einer Ohira¹⁸⁸–Bestman¹⁸⁹-Modifizierung darstellen. Im Anschluss könnte die nucleophile Addition an den Aldehyd **59** erfolgen. Die 1,2-Substratinduktion des α -chiralen Aldehyds gemäß dem Cram¹⁴⁸–Felkin¹⁴⁹–Anh¹⁵⁰-Modell sollte den Aufbau der (20*R*)-Konfiguration begünstigen. Nach Überführung in das Vinylstannan könnte durch eine

¹⁸² Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.

¹⁸³ Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273–276.

¹⁸⁴ a) Körner, M.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4979–4982. b) Körner, M. Dissertation, TU Dortmund, Dortmund, 2009.

¹⁸⁵ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.

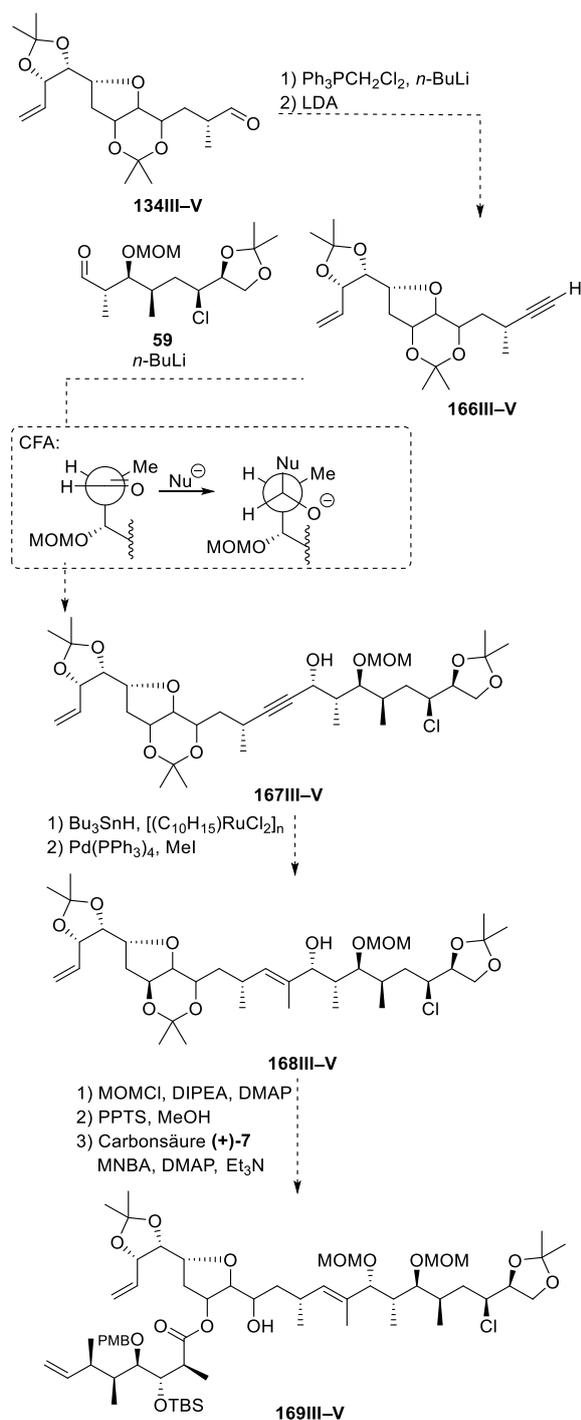
¹⁸⁶ a) Seyferth, D.; Hilbert, P.; Marmor, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4811–4812. b) Seyferth, D.; Marmor, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*

1970, *11*, 2493–2496. c) Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379–1386.

¹⁸⁷ a) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997–4998. b) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837–1845.

¹⁸⁸ Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561–564.

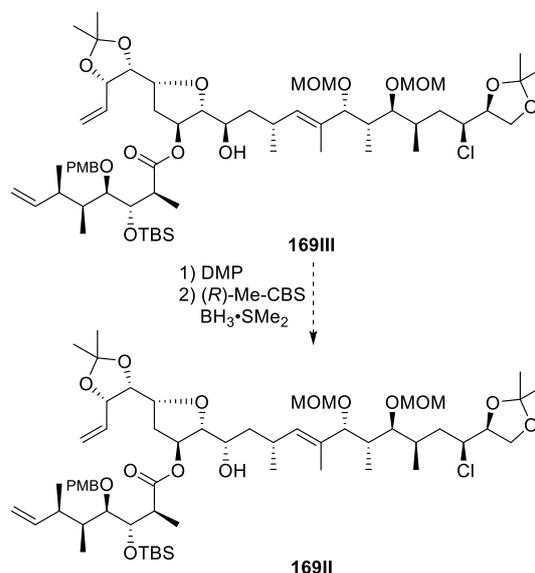
¹⁸⁹ Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, *6*, 521–522.



Schema 91: Synthesepfad zur Darstellung der C8–C27-Fragmente **168III–V** und anschließende Veresterung mit der C1–C7-Carbonsäure (+)-7 (III = 13S, 14R, 15R, IV = 13S, 14S, 15S, V = 13R, 14R, 15R).

Migita¹⁹⁰–Kosugi¹⁹⁰–Stille¹⁹¹-Kupplung die Methylgruppe der trisubstituierten Doppelbindung eingeführt werden. In der Literatur finden sich zu einer solchen Migita¹⁹⁰–Kosugi¹⁹⁰–Stille¹⁹¹-Kupplung nur wenige Beispiele.^{192,193} Sollte die Migita¹⁹⁰–Kosugi¹⁹⁰–Stille¹⁹¹-Kupplung fehlschlagen, gäbe es die Möglichkeit das entsprechende Vinyljodid aus dem Alkin zu synthetisieren und dieses dann mit Dimethylcuprat umzusetzen.¹⁹⁴ Bei einer erfolgreicher Herstellung der trisubstituierten Doppelbindung würden sich als nächstes Schutzgruppenoperationen anschließen. So müsste die freie C20-Hydroxygruppe mit einer Schutzgruppe versehen werden und das 1,3-Dioxan dann selektiv in Gegenwart der beiden 1,3-Dioxolane gespalten werden. Studien aus dieser Arbeit sowie aus Gilles Forschung^{53,56} zeigen, dass anschließend die C13-Hydroxygruppe selektiv in Gegenwart der C15-Hydroxygruppe mit der C1–C7-Carbonsäure (+)-7 verestert werden könnte.

Für die Darstellung von (11R, 13S, 14R, 15S)-Lytophilippin A (**1II**) würde es sich an der Stelle anbieten, durch eine Oxidation und eine diastereo-selektive Reduktion das Chiralitätszentrum an C15 zu invertieren (Schema 92).



Schema 92: Geplante Inversion an C15 zur Darstellung von (11R, 13S, 14R, 15S)-Lytophilippin A (**1II**).

¹⁹⁰ a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301–302. b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423–1424. c) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 129, C36–C38.

¹⁹¹ a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636–3638. b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4981–4990. c) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992–4998. d) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1613–1618.

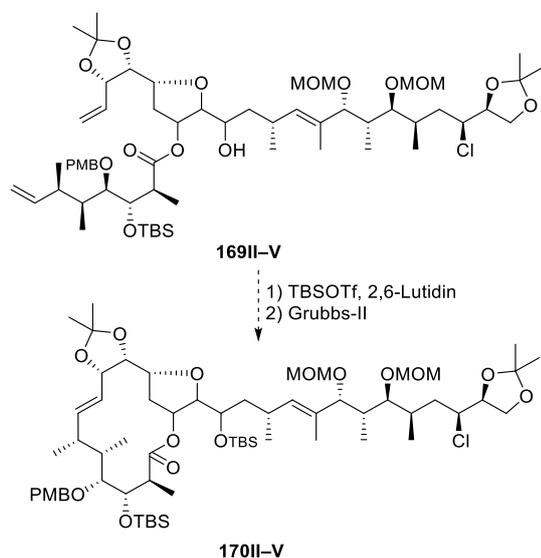
e) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508–524. f) Stille, J. K. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504–519.

¹⁹² Hosoya, T.; Sumi, K.; Doi, H.; Wakao, M.; Suzuki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 410–415.

¹⁹³ a) Rummelt, S. M.; Preindl, J.; Sommer, H.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6241–6245. b) Rummelt, S. M.; Preindl, J.; Sommer, H.; Fürstner, A. *Angew. Chem.* **2015**, 127, 6339–6343. c) Preindl, J. Dissertation, TU Dortmund, Dortmund, 2016.

¹⁹⁴ Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A.; Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4245–4247.

Nach Bildung des TBS-Ethers würde sich dann die Ringschlussmetathese⁵⁹ anschließen, wodurch der Macrolactonring geschlossen werden könnte und die Grundgerüste der Lytophilippin A-Diastereomere **11II–V** erhalten würden (Schema 93).

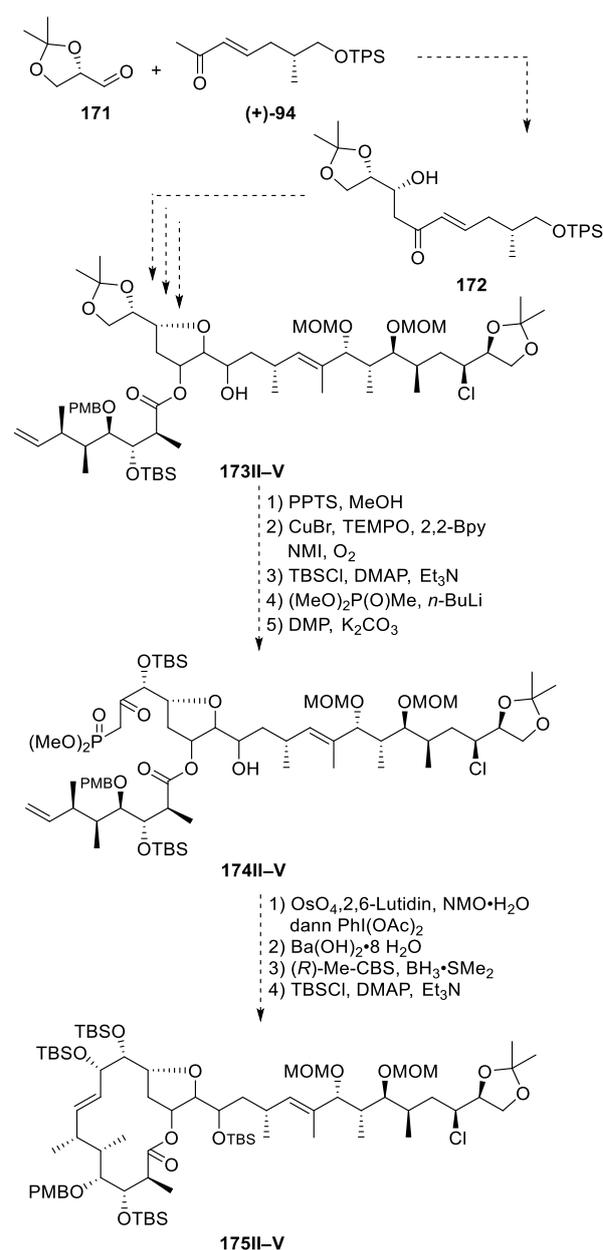


Schema 93: Geplanter Aufbau des Macrolactons (**II** = 13S, 14R, 15S; **III** = 13S, 14R, 15R, **IV** = 13S, 14S, 15S, **V** = 13R, 14R, 15R).

Kritisch wäre es allerdings, wenn sich, wie in dieser Arbeit geschehen, die Ringschlussmetathese⁵⁹ auf dieser Stufe ebenfalls nicht realisieren ließe, da dann größere Eingriffe in die C8–C18- sowie in die C1–C7-Fragmentstruktur notwendig würden, was eine weniger effiziente und unelegantere Syntheseroute zur Folge hätte. Alternativen zum Aufbau der disubstituierten Doppelbindung wären eine intramolekulare Carbonyladdition eines entsprechenden Vinylidids oder intramolekulare Olefinierungsreaktionen, beispielsweise eine (*E*)-selektive HWE-Reaktion^{57,58}.

Bei einem erforderlichen Umweg über eine (*E*)-selektive HWE-Reaktion^{57,58} (Schema 94) könnte der literaturbekannte¹⁹⁵ Aldehyd **171**, der aus *L*-(+)-Ascorbinsäure herstellbar ist, in der Aldoladdition¹⁰³ zum Einsatz kommen. Im Anschluss könnte dann die bisher geplante Synthese analog verfolgt werden. Nach erfolgter Veresterung müsste dann die selektive Spaltung der C9, C10-Acetonidschutzgruppe erfolgen. Oxidation der primären Hydroxyfunktion nach Stahl¹⁹⁶ mit nachfolgender Schutzgruppenoperation für die sekundäre C10-Hydroxyfunktion sollte die Aldehyde ergeben. Anschließend sollten

durch Carbonyladdition von Dimethylmethylphosphonat mit anschließender DMP-Oxidation⁶⁷ die β -Ketophosphonate **174II–V** hergestellt werden. Die terminale Doppelbindung könnte danach einer Upjohn¹⁹⁷-Dihydroxylierung unterzogen werden und das Diol direkt nach einem im Arbeitskreis etablierten Verfahren mit Diacetoxyiodbenzen¹⁹⁸ oxidativ zum Aldehyd gespalten werden, ehe die HWE-



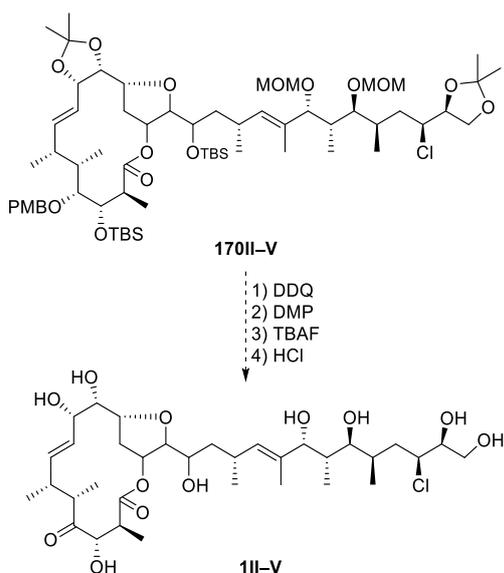
Schema 94: Alternativer Aufbau der Macrolactons **175II–V** über eine intramolekulare HWE-Olefinierung^{57,58} (**II** = 13S, 14R, 15S; **III** = 13S, 14R, 15R, **IV** = 13S, 14S, 15S, **V** = 13R, 14R, 15R).

¹⁹⁵ Hubschwerlen, C. *Synthesis* **1986**, 962–964.

¹⁹⁶ a) Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910. b) Hoover, J. M.; Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357–2367.

¹⁹⁷ van Rhennen, V.; Kelly, R. G.; Cha, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973–1976.

¹⁹⁸ von Kiedrowski, V. Unveröffentlichte Ergebnisse, TU Dortmund, Dortmund, 2017.



Schema 95: Fertigstellung der Lytophilippin A-Diastereomere **1II-V** (II = 13*R*, 14*R*, 15*S*; III = 13*S*, 14*R*, 15*R*, IV = 13*S*, 14*S*, 15*S*, V = 13*R*, 14*R*, 15*R*).

Olefinierung^{57,58} durchgeführt werden könnte. Im Anschluss daran wäre eine diastereoselektive Reduktion der Enone sowie Einführung einer Schutzgruppe für die C11-Hydroxyfunktion erforderlich.

Nach Erhalt der Macrolactone **170II-V** könnte sich die Ketofunktion an C4 durch Spalten der PMB-Schutzgruppe durch DDQ mit nachfolgender Oxidation installieren lassen. Abschließende Schutzgruppenoperationen würden die Lytophilippin A-Diastereomere **1II-V** zugänglich machen (Schema 95). Intensive Vergleiche der NMR-spektroskopischen Daten, durchgeführt in unterschiedlichen deuterierten Lösemitteln, könnten dann Aufschluss über die reale Struktur von Lytophilippin A ((-)-**1**) geben. Im besten Falle würde sich dann die Vermutung bestätigen, dass die Konfiguration eines dieser vier Diastereomere der von Řezanka isolierten Verbindung entspricht. Auch wenn sich das nicht bestätigen sollte, könnten biologische Aktivitätstest durchgeführt werden, um die Lytophilippin A-Diastereomere **1II-V** hinsichtlich ihres medizinisch-therapeutischen Potentials zu untersuchen.

Kapitel 6 – Experimenteller Hintergrund

Arbeitstechniken und Apparaturen

Die Reaktionsdurchführung erfolgte in Normalschliff-glasapparaturen unter Inertgas-Atmosphäre (Argon) und in absolutierten Lösemitteln. Vor Beginn einer Reaktion wurden die Apparaturen inklusive Magnet-rührkern unter Argon mit einem Heißluftföhn (630 °C) ausgeheizt, mit einem Septum verschlossen und unter Argon abgekühlt. Flüssige Chemikalien und Lösemittel wurden mit Einweg- oder Glasspritzen entnommen und in die Apparatur überführt; Feststoffe wurden zunächst abgewogen und dann im Argonstrom in die Apparatur gefüllt. Prozentangaben beziehen sich hierbei auf Gewichtsprozent der verwendeten Substanzen. Die Mischungsverhältnisse von Lösemitteln richten sich nach den eingesetzten Volumina.

Die Ozonolyse-Reaktion wurde an einem Labor-ozonisorator 301.7 der Firma Erwin Sander Elektro-apparatebau bei -78 °C durchgeführt. Als Ozonquelle diente dabei Sauerstoff. Die zum Einsatz kommende Stromstärke betrug zwischen 0.5 und 0.8 A.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden vorbeschichtete Silica Gel Platten vom Typ 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck eingesetzt. Als mobile Phasen wurden Lösemittelgemische aus Cyclohexan und Ethylacetat eingesetzt. Zur Visualisierung diente die Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm) sowie das Anfärben mit einer Kaliumpermanganat-Lösung (KMnO₄ [3 g], K₂CO₃ [20 g], 5% NaOH [5 mL], H₂O [300 mL]) oder mit dem Kägi-Miescher-Reagenz¹⁹⁹ (*p*-Anisaldehyd 2.53% v/v, Essigsäure 0.96% v/v, Ethanol 93.06% v/v, konz. Schwefelsäure 3.45% v/v).

Die Reinigung der Rohprodukte gelang durch Flash-Säulenchromatographie und orientierte sich an den von Still, Kahn und Mitra²⁰⁰ entwickelten Parametern des Verfahrens. Als stationäre Phase diente Silica Gel (Partikelgröße 40–63 µm, Porendurchmesser 60 Å), als mobile Phase Lösemittelgemische aus Cyclohexan und Ethylacetat bzw. *n*-Pentan und Diethylether.

Das Entfernen der Lösemittel geschah mit Rotations-verdampfern der Firmen Büchi (Typ: Rotavapor R-200) und Heidolph (Typ: HEI-VAP Value/Advantage) mit einer Vakuumpumpe von Vacuubrand (Typ: CVC 3000)

bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C. Kugelrohr-destillationen wurden im Feinvakuum mit einer Pumpe der Firma Pfeiffer (Modell: Duo 5M) durchgeführt und die Druckeinstellung gelang über einen RVC 300 der Firma Pfeiffer. Für die Temperatur-einstellung wurde ein Heizofen der Firma Büchi (Modell: GKR-51) eingesetzt. Die Vorlagen wurden während der Destillation mit Trockeneis gekühlt. Nicht flüchtige Produkte wurden im Feinvakuum ($5 \cdot 10^{-2}$ mbar) bei 25 bis 50 °C getrocknet.

Die Trennung durch präparative HPLC erfolgte an einem Gerät der Reihe Smartline der Firma Knauer mit der Pumpe K-1800 (100 mL Pumpkopf) und dem UV-Detektor 2600 (254 nm). Als Software wurde Chromgate V3.1.6 verwendet. Als stationäre Phase kam Nucleosil 50-5 (32x237 mm ID), als Eluent ein Gemisch aus *n*-Heptan und Ethylacetat zum Einsatz.

Analytik

¹H NMR-, ¹³C NMR- und 2D NMR-Spektren wurden mit den Geräten AV 400 Avance III HD NanoBay, AV 500 Avance III HD (Prodigy), AV 600 III HD (CryoProbe) und AV 700 III HD (CryoProbe) der Firma Bruker aufgenommen. Die Spektrometerfrequenzen für ¹H NMR-Spektren betragen 400, 500, 600 oder 700 MHz, die für ¹³C NMR-Spektren 100, 125, 150 oder 175 MHz. Als Lösemittel für die Proben diente Deutero-Chloroform (Deutero-GmbH: CDCl₃, 99.8%) und die Angabe der chemischen Verschiebungen erfolgte relativ zu diesem Lösemittel (¹H NMR: δ 7.26 ppm, ¹³C NMR: δ 77.0 ppm)²⁰¹. Folgende Abkürzungen werden für die Signalmultiplizitäten verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, quin. = Quintett, sxt. = Sextett, m = Multiplett oder Überlagerung von nichtäquivalenten Resonanzen. Wenn nicht anders angegeben, wurde die Zuordnung der Zahl der gebundenen Protonen über DEPT getroffen. Mittels 2D[¹H,¹H]COSY-, 2D[¹H,¹³C]HSQC, 2D[¹H,¹H]NOESY-, und 2D[¹H,¹³C]HMBC-Experimente erfolgte die konkrete NMR-Zuordnung. Das Programm ACD/Labs 12.0 wurde zur Auswertung der NMR-Spektren herangezogen. Durch Integration konnte den Signalen in den ¹H NMR-Spektren eine bestimmte Protonenanzahl zugeordnet werden.

Die Aufnahme der FT-IR-Spektren erfolgte mit einem Tensor 27 und der Diamanten ATR-Einheit Platinum ATR der Firma Bruker. Die Spektren wurden mit dem Programm OPUS 7.0 ausgewertet. Die Proben wurden

¹⁹⁹ a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 743–752 b) Stahl, E.; Kaltenbach, U. *J. Chromatogr. A* **1961**, 5, 351–355.

²⁰⁰ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923–2925.

²⁰¹ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512–7515.

als Reinsubstanz oder in einer Verdünnung mit Chloroform aufgetragen. Die Absorptionsbanden wurden in reziproker Wellenlänge (cm^{-1}) und im Bereich von 4000 bis 400 cm^{-1} angegeben. Für die Angabe der Intensität der Absorptionsbanden in Abhängigkeit der Stärke wurden folgende Abkürzungen verwendet: ss = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = wenig, br = breit.

Die Elementaranalysen wurden an einem Elementaranalysator des Typs vario MICRO cube der Firma Elementar bestimmt. Eine stimmige Elementaranalyse liegt dann vor, wenn die gemessenen Werte nicht mehr als 0.4% von den theoretischen Gewichtsprozenten abweichen.

Die hochauflösende Massenspektrometrie erfolgte an einem LTQ Orbitrap Fournier Transformation Massenspektrometer der Firma Thermo Electron. Das Spektrometer war mit einem HPLC-Gerät (Hypersil Gold: Innendurchmesser 1 mm, Länge 50 mm, Partikelgröße $1.9 \mu\text{m}$) der Firma Thermo Electron verbunden. Als Eluentengradient wurde 0.1% v/v Amisensäure in Wasser und 0.1% v/v Ameisensäure in Acetonitril eingesetzt. Die Ionisierungsmethode war ESI mit einer Quellspannung von 3.8 kV.

Der spezifische Drehwert wurde mit einem Polariometer des Typs P8000-T der Firma A. Krüss Optronic GmbH, mit der Natrium-D-Linie (589 nm) und mit einer 1 mL Küvette als Mittelwert von 15 Messungen ermittelt. Die Drehwerte sind folgendermaßen angegeben: $[\alpha]_D^T$ (Konzentration in g/100 mL, Lösemittel).

Schmelzpunkte wurden als Dreifachmessung mit einem Schmelzpunktgerät KSP1N der Firma A. Krüss Optronic GmbH bestimmt.

Enantiomerenüberschüsse wurden durch chirale HPLC an einem Gerät der Reihe Smartline der Firma Knauer, bestehend aus Pumpe 1000, UV-Detektor 2600 (254 nm), Autosampler 3950 und Manager 5000, bestimmt. Für die stationäre Phase wurde eine Cellulose-1-Säule (250x4.6 mm, $5 \mu\text{m}$) der Firma Phenomenex eingesetzt. Der Fluss betrug 1 mL/min und als Eluent diente ein Gemisch aus *n*-Heptan und Isopropanol. Bei der Software handelt es sich um Chromgate V3.1.6.

Die GC-Messungen erfolgten an einem Gerät der Firma GC 8000^{Top} der Firma CE Instruments (Säule: CP-SIL-5 CB low bleed (30 m, 0.32 mm ID, DF, $25 \mu\text{m}$), Trägergas: He (60 kPa), FID-Detektion, Injektion: 1 μL).

Lösemittel und Chemikalien

Die Lösemittel (THF, CH_2Cl_2 , Et_2O , MeCN, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, PhMe) wurden von Fisher Scientific bezogen und durch das Lösemittel-trocknungssystem MB SPS 800 der Firma M. Braun GmbH absolutiert. Über eine Vorlage, die dreimal evakuiert und mit Stickstoff geflutet wurde, wurden die Lösemittel im Stickstoffstrom entnommen. Methanol wurde zunächst für drei Stunden mit Magnesiumspänen unter Rückfluss erhitzt, anschließend destilliert und über 4 Å Molsieb und unter Argon gelagert. 2,2,2-Trifluorethanol wurde destilliert und dann über 4 Å Molsieb und unter Argon gelagert. Diisopropylamin, Triethylamin und Pyridin wurden über Nacht über 4 Å Molsieb getrocknet, destilliert und unter Argon gelagert.

Zur Ermittlung der Konzentration von *n*-Butyllithium wurde eine Titration mit Diphenylessigsäure²⁰² durchgeführt.

Die verwendeten Chemikalien wurden, wenn nicht anders in den Reaktionsvorschriften vermerkt, ohne weitere Aufreinigung von folgenden Firmen eingesetzt:

ABCR: Azodicarbonsäurediisopropylester (94%), Bromessigsäure (98%), catMETium@RF1 (95%), Diisopropylamin (99%), Dimethylacetylmethylphosphonat (95%), Kalium-*tert*-butanolat (97%), Molsieb (3 Å), Natriumperiodat (98%), *D*-(-)-Ribose (98%), *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (98%), Zhan-1B Katalysator

Acros: Acetaldehyd (99.5%), Allylbromid (99%), *p*-Anisaldehyddimethylacetal (98%), Boran-Dimethylsulfid-Komplex (1 M in THF), 2-Butin-1-ol (98%), *tert*-Butylchloridiphenylsilan (98%), *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan), *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure (99%), Chloroessigsäure (99%), 3-Chlorperbenzoesäure (70-75%), Dibutylzinnoxid (>98%), Dicyclohexylcarbodiimid (99%), Diethylmethoxyboran (4 M in THF), 2,2-Dimethoxypropan (98%), 4-Dimethylaminopyridin (99%), Dimethylsulfoxid (99.7%), Dibutylbortrifluormethansulfonat (1 M in CH_2Cl_2), Essigsäureanhydrid (99%), Lithiumaluminiumhydrid (95%), Lithiumborhydrid (95%), 2,6-Lutidin (99%), (*R*)-Me-CBS-Katalysator (1M in Toluol), Methansulfonsäurechlorid (99.5%), Methyltriphenylphosphoniumbromid (98%), Methylvinylketon (ca. 95%), Natriumborhydrid (98%), Pyridin (99%), Tetrabutylammoniumfluorid (1M in THF), 2,2,2-Trifluorethanol (99.8%)

²⁰² Juaristi, E.; Martinez-Richa, A.; Garcia-Rivera, A.; Cruz-Sánchez, J. *S. J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2603–2606.

Alfa Aesar: Kaliumbromat (99%), Kohlendäure-diethylester (99%), Natriumcyanid (98%), Propanal (97%)

Carbolution: Imidazol (95%), *tert*-Butylchloridimethylsilan (99%)

Fisher Scientific: *L*-Valin

Fluka: Dimethylmethylphosphonat (>97%), Lindlar-Katalysator, *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat

Grüssing: Ammoniumchlorid (99%), Iod (99.5%), Kalium-Natrium-Tartrat Tetrahydrat (99%), Kaliumcarbonat (99.5%), Magnesiumsulfat (99%), Natriumchlorid (99.5%), Natriumhydrogencarbonat (99%), Natriumthiosulfat Pentahydrat (99%), Seesand (0.3 mm), Triethylamin (99%), Wasserstoffperoxid (30% m/v in H₂O)

Merck: Bariumhydroxid Octahydrat (>98%), Dinatriumhydrogenphosphonat (>99%), 2-Iodbenzoesäure (>99%), Lithiumhydroxid Monohydrat (98%)

Sigma Aldrich: Celite[®], Diethylethylphosphonat (>98%), Diisobutylaluminiumhydrid (1M in CH₂Cl₂), Grubbs[™] 1. Generation (97%), Grubbs[™] 2. Generation, Grubbs-Hoveyda Katalysator[™] 2. Generation (97%), 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (99%), Natriumhydrid (60%-ige Dispersion in Mineralöl), Propionsäurechlorid (97%)

TCI Europe: Diazabicycloundecen (>98%), Silberhexafluoroantimonat (>98%), Triphenylphosphan (>95%)

VWR Chemicals: Salzsäure (35%), Schwefelsäure (95%)

Puffer und selbsthergestellte Reagenzien

Als pH 7-Puffer diente ein Phosphat-Puffer nach Sørensen.²⁰³ Für diesen wurde 100 mL einer Lösung A aus Na₂HPO₄ (1.42 g in 100 mL Wasser) mit 43 mL einer Lösung B aus NaH₂PO₄ (1.56 g in 100 mL Wasser) versetzt.

Die Herstellung von IBX erfolgte nach dem Verfahren von Frigerio, Santagostino und Sputore²⁰⁴. In drei Parallelansätzen wurde bei Raumtemperatur Oxone[®] (307.38 g/mol, 181.0 g, 588.85 mmol, 2.92 equiv) in 450 mL Wasser vorgelegt und bei 40 °C für fünf Minuten gerührt. Bei Raumtemperatur wurde 2-Iodbenzoesäure (C₇H₅IO₂, 248.02 g/mol, 50.0 g, 201.60 mmol, 1 equiv) zu der Suspension gegeben und die Reaktionsmischung für drei Stunden bei 73 °C

gerührt. Anschließend wurde die weiße Suspension im Eisbad auf 0 °C gekühlt und für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das feste Produkt sechsmal mit 300 mL Wasser, dann zweimal mit 300 mL Aceton gewaschen. Der weiße Feststoff der drei Parallelansätze wurde vereinigt und bei 20 mbar für eine Stunde getrocknet, anschließend wurde das IBX (C₇H₅IO₄, 280.02 g/mol, 145 g, 517.82 mmol, 145 g, 86%)²⁰⁵ im Kühlschrank gelagert.

Dess–Martin-Periodinan wurde nach der Vorschrift von Dess und Martin⁶⁷ in zwei Stufen synthetisiert. Als erstes wurde 2-Iodbenzoesäure (C₇H₅IO₂, 248.02 g/mol, 17.2 g, 69.35 mmol, 1 equiv) in konzentrierter Schwefelsäure (95%-ig, 170 mL) gelöst und bei 0 °C Kaliumbromat (167.01 g/mol, 15.2 g, 91.01 mmol, 1.31 equiv) portionsweise hinzugefügt. Die braune Suspension wurde auf 65 bis 70 °C erhitzt, bis eine weiße Suspension erhalten wurde (4.5 Stunden). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und erst mit Wasser (200 mL), dann mit Ethanol (2x20 mL) und Diethylether (3x50 mL) gewaschen. Das so erhaltene IBX (C₇H₅IO₄, 280.02 g/mol, 17.62 g, 62.92 mmol, 1 equiv) wurde in Essigsäureanhydrid (C₄H₆O₃, 102.09 g/mol, 1.08 g/mL, 23.8 mL, 25.68 g, 251.54 mmol, 4 equiv) gelöst und bei Raumtemperatur mit *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (C₇H₈O₃S, 190.22 g/mol, 120 mg, 0.63 mmol, 0.01 equiv) versetzt. Die weiße Suspension wurde für 5.5 Stunden auf 80–90 °C erhitzt, für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der weiße Feststoff wurde anschließend abfiltriert und mit Diethylether (5x50 mL) gewaschen. Nach der Fertigstellung wurde das DMP (C₁₃H₁₃IO₈, 424.14 g/mol, 26 g, 61.30 mmol, 88% über zwei Stufen) bei 3 °C gelagert.

TBSOTf wurde nach dem Verfahren von Corey und Cho¹¹⁵ hergestellt: Bei 0 °C wurde Trifluormethansulfonsäure (CF₃SO₃H, 150.08 g/mol, 1.71 g/mL, 8 mL, 13.68 g, 91.15 mmol, 1.01 equiv) zu *tert*-Butyldimethylchlorosilan (C₆H₁₅ClSi, 150.72 g/mol, 13.58 g, 90.10 mmol, 1 equiv) gegeben und für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohrdestillation (5 mbar, 75–90 °C). TBSOTf (C₇H₁₅F₃O₃Si, 264.34 g/mol, 13.81 g, 52.24 mmol, 58%) wurde bei –30 °C unter Argon gelagert.

²⁰³ Stoll, V. S.; Blanchard, J. S. *Methods Enzymol.* **2009**, *463*, 43–56.

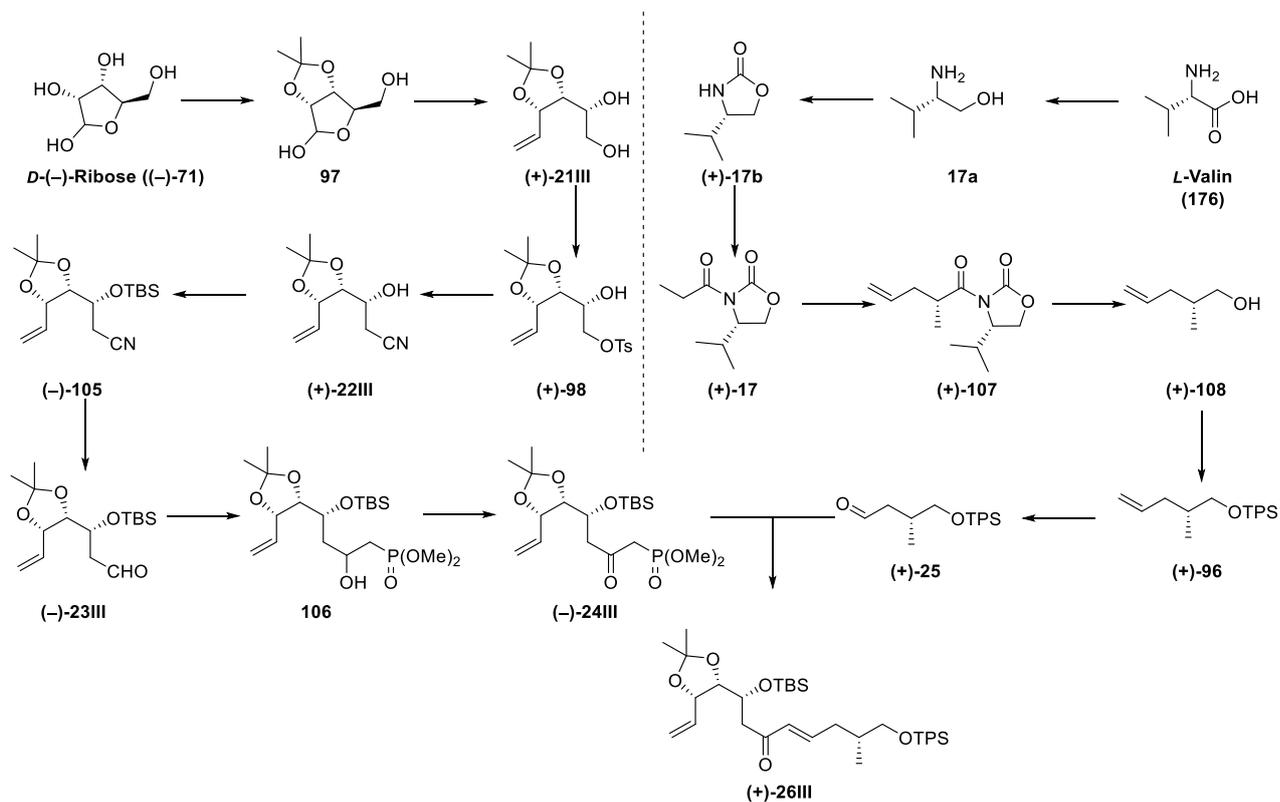
²⁰⁴ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.

²⁰⁵ Es handelt sich um die Gesamtausbeute der drei vereinigten Ansätze.

$[\text{Cu}\{\{S, S\}\text{-tert-Bu-box}\}\text{Cl}_2]\cdot(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ wurde nach der Vorschrift von Evans¹⁷³ im Arbeitskreis hergestellt und zur Verfügung gestellt.

6.1 Synthese des C8–C18-Fragments 26III durch HWE-Reaktion (Route A)

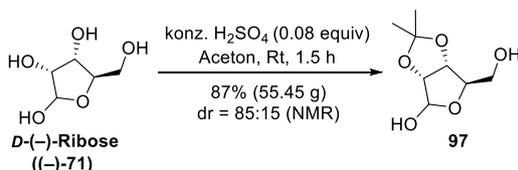
Synthese- und Charakterisierungsübersicht



Verbindung			Identifizierung									Reinheit	
Verbindung	Neu	Bekannt	Schmelzpunkt	Siedepunkt	IR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹³ C DEPT	2D NMR	HRMS	Drehwert	Kopie der ¹ H / ¹³ C / 2D NMR Spektren	Elementaranalysen
γ-Lactol 97		✓			✓	✓	✓	✓				✓	
Diol (+)-21III		✓			✓	✓	✓	✓			✓	✓	
Tosylat (+)-98		✓	✓		✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓
Nitril (+)-22III	✓				✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓
Silylether (-)-105	✓				✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓
Aldehyd (-)-23III	✓				✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓
β-Hydroxyphosphonat 106	✓				✓	✓	✓					✓	✓
β-Ketophosphonat (-)-24III	✓				✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓
Valinol (17a)		✓			✓	✓	✓	✓				✓	
Oxazolidinon (+)-17b		✓			✓	✓	✓	✓			✓	✓	

Verbindung			Identifizierung									Reinheit	
Verbindung	Neu	Bekannt	Schmelzpunkt	Siedepunkt	IR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹³ C DEPT	2D NMR	HRMS	Drehwert	Kopie der ¹ H / ¹³ C / 2D NMR Spektren	Elementaranalysen
Oxazolidinon (+)-17		✓			✓	✓	✓	✓			✓	✓	
Oxazolidinon (+)-107		✓			✓	✓	✓	✓			✓	✓	
Alkohol (+)-108		✓			✓	✓	✓	✓			✓	✓	
Silylether (+)-96		✓			✓	✓	✓	✓			✓	✓	
Aldehyd (+)-25		✓			✓	✓	✓	✓			✓	✓	
Enon (+)-26III	✓				✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓

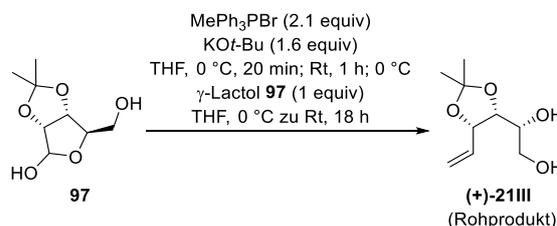
Versuchsdurchführung und Charakterisierung



γ -Lactol 97⁹⁵: Zu einer weißen Suspension von D-(-)-Ribose ((-)-71) (C₅H₁₀O₅, 150.13 g/mol, 50 g, 333.04 mmol, 1 equiv) in Aceton (625 mL) wurde konzentrierte Schwefelsäure (95%-ig, 98.08 g/mol, 1.84 g/mL, 1.5 mL, 2.76 g, 28.14 mmol, 0.08 equiv) gegeben. Es wurde gewartet, bis eine klare Lösung entstand (ca. 1.5 h). Diese wurde mit so viel festem Natriumhydrogencarbonat versetzt, bis sich ein pH-Wert von 7 einstellte. Der Feststoff wurde abfiltriert und der Rückstand mit Aceton (3x150 mL) gewaschen. Das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 400 mbar) entfernt und das farblose, viskose Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1 zu 1:1) gereinigt. γ -Lactol 97 (C₈H₁₄O₅, 190.20 g/mol, 55.45 g, 291.54 mmol, 88%, dr = 85:15) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ¹H NMR-Signale bei 4.19 ppm und 4.43 ppm bestimmt.

R_f 0.16 (Cyclohexan–Ethylacetat 1:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, dr = 85:15, Protonen der Hydroxyfunktion sowie des Lactols wurden nicht beobachtet) 1.33 (s, 3H^{haupt}), 1.40 (s, 3H^{minder}), 1.49 (s, 3H^{haupt}), 1.58 (s, 3H^{minder}), 3.68 (dd, J₁ = 11.7 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H^{minder}), 3.73 (dd, J₁ = 11.9 Hz, J₂ = 2.7 Hz, 1H^{haupt}), 3.78 (m, 1H^{haupt}, 1H^{minder}), 4.19 (m, 1H^{minder}), 4.43 (m, 1H^{haupt}), 4.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H^{haupt}), 4.66 (dd, J₁ = 6.7 Hz, J₂ = 4.3 Hz, 1H^{minder}), 4.75 (dd, J₁ = 6.7 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H^{minder}), 4.86 (d, J = 6.1 Hz, 1H^{haupt}), 5.42 (s, 1H^{minder}),

5.43 (s, 1H^{haupt}); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.7 (CH₃), 26.4 (CH₃), 63.8 (CH₂), 79.8 (C), 81.7 (CH), 86.9 (CH), 87.9 (CH), 103.1 (CH); IR ν 3555 (br m), 2940 (m), 1460 (m), 1375 (m), 1240 (m), 1210 (m), 1160 (m), 1065 (m), 1035 (m), 990 (m), 925 (m), 870 (m), 780 (m), 650 (w), 575 (m), 515 (m) cm⁻¹.

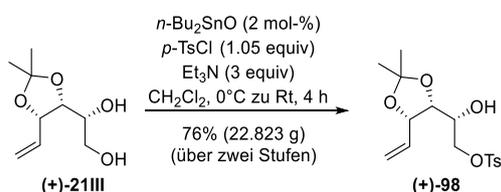


Diol (+)-21III⁹⁵ durch Wittig-Reaktion⁹⁴: Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (C₁₉H₁₈BrP, 357.22 g/mol, 66.102 g, 185.04 mmol, 2.1 equiv) in THF (181 mL) wurde bei 0 °C Kalium-*tert*-butanolat (C₄H₉KO, 112.21 g/mol, 16.134 g, 143.78 mmol, 1.6 equiv) gegeben und die gelbe Lösung zunächst für zwanzig Minuten bei 0 °C, dann für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Eisbad auf 0 °C gekühlt und mit γ -Lactol 97 (C₈H₁₄O₅, 190.20 g/mol, 16.749 g, 88.06 mmol, 1 equiv) in THF (193 mL) versetzt. Nach Rühren für 18 Stunden bei Raumtemperatur wurde die orange Lösung mit Wasser (200 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 600 mbar) entfernt. Das braune Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1 zu 2:1) gereinigt. Diol (+)-21III (C₉H₁₆O₄, 188.10 g/mol) wurde mit Verunreinigungen an Triphenylphosphanoxid als weißer Feststoff erhalten. Aufgrund der Verunreini-

gungen mit Triphenylphosphanoxid wurde die Ausbeute erst auf der nächsten Stufe ermittelt.

Zur Analyse wurde eine geringe Menge des Diols **(+)-21III** bei 0 °C mit kaltem Diethylether versetzt und das Ausfallen von Triphenylphosphanoxid abgewartet. Das ausgefallene Triphenylphosphanoxid wurde durch Filtration abgetrennt, der Filterkuchen wurde mit Diethylether gewaschen und das Lösemittel des Filtrats wurde im Vakuum (40 °C, 820 mbar) entfernt. Diese Prozedur wurde dreimal wiederholt und anschließend wurde die Probe durch Säulenchromatographie (kalter Diethylether) gereinigt. Diol **(+)-21III** konnte so als farbloses Wachs erhalten werden.

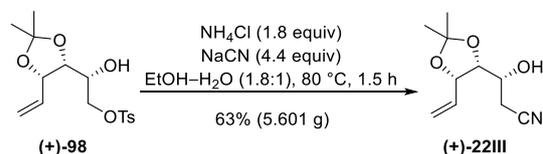
R_f 0.23 (Cyclohexan–Ethylacetat 1:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.37 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 3.70–3.84 (m, 3H), 4.11 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1H), 4.71 (dd, J₁ = J₂ = 6.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 1.4 Hz, 1H), 5.48 (dd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 6.02 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.3 Hz, J₃ = 7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 25.2 (CH₃), 27.7 (CH₃), 64.3 (CH₂), 69.7 (CH), 78.2 (CH), 78.5 (CH), 109.1 (C), 118.7 (CH₂), 133.7 (CH); IR ν 3240 (br m), 2985 (m), 2930 (m), 2870 (m), 1645 (s), 1455 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1260 (m), 1245 (m), 1210 (m), 1165 (m), 1105 (m), 1045 (s), 1025 (m), 1010 (m), 935 (m), 870 (m), 800 (s), 685 (m), 635 (m) cm⁻¹; [α]_D²⁰ +12.9 (c 1, CHCl₃); Lit.²⁰⁶: +5.3 (c 5.4, CHCl₃).



Tosylat (+)-98¹⁰⁸: Zu einer Lösung von Diol **(+)-21III** (C₉H₁₆O₄, 188.10 g/mol, 16.564 g, 88.06 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (177 mL) wurden bei 0 °C nacheinander Dibutylzinnoxid¹⁰⁹ (C₈H₁₈OSn, 248.94 g/mol, 503 mg, 2.02 mmol, 2 mol-%), *p*-Toluolsulfonsäurechlorid¹⁰⁹ (C₇H₇ClO₂S, 190.64 g/mol, 17.649 g, 92.58 mmol, 1.05 equiv) und Triethylamin¹⁰⁹ (C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.73 g/mL, 36.70 mL, 26.763 g, 264.48 mmol, 3 equiv) gegeben. Die gelbe Lösung wurde vier Stunden unter Auftauen im Eisbad auf Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (150 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden

getrocknet (MgSO₄). Das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 620 mbar) entfernt und das gelbe Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 20:1 zu 10:1) gereinigt. Tosylat **(+)-98** (C₁₆H₂₂O₆S, 342.41 g/mol, 22.823 g, 66.65 mmol, 76% über zwei Stufen) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.68 (Cyclohexan–Ethylacetat 1:1); Smp: 60.1 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.31 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.20 (br. s, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.00 (dd, J₁ = 8.9 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J₁ = 10.5 Hz, J₂ = 6.9 Hz, 1H), 4.31 (dd, J₁ = 10.5 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 4.68 (dd, J₁ = J₂ = 6.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, J₁ = 10.5 Hz, J₂ = 1.3 Hz, 1H), 5.42 (dd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 5.93 (ddd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 10.5 Hz, J₃ = 6.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 21.7 (CH₃), 25.2 (CH₃), 27.6 (CH₃), 68.2 (CH), 72.1 (CH₂), 77.2 (CH), 78.2 (CH), 109.1 (C), 118.4 (CH₂), 128.0 (2xCH), 129.9 (2xCH), 132.5 (C), 133.0 (CH), 145.0 (C); IR ν 3585 (m), 2990 (w), 2935 (w), 1595 (w), 1455 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1355 (m), 1300 (m), 1255 (m), 1225 (m), 1190 (m), 1175 (s), 1125 (m), 1105 (m), 1070 (m), 1060 (m), 1035 (m), 1000 (m), 980 (m), 955 (s), 910 (m), 865 (s), 840 (s), 815 (s), 790 (s), 775 (m), 705 (m), 665 (s), 590 (m), 555 (s), 530 (s), 510 (s), 480 (w), 445 (w) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₂O₆S: C, 56.1; H, 6.5, gefunden: C, 56.0; H, 6.5; [α]_D²⁰ +26.5 (c 1, CHCl₃), Lit.¹⁰⁸: [α]_D²⁵ +25.5 (c 1.1, CHCl₃).

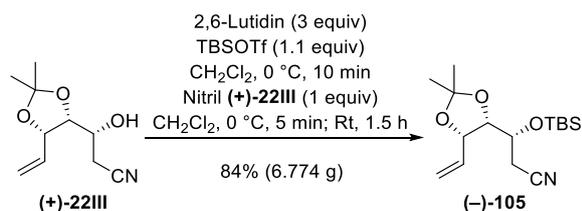


Nitril (+)-22III durch eine Kolbe-Nitrilsynthese: Zu einer Lösung von Tosylat **(+)-98** (C₁₆H₂₂O₆S, 342.41 g/mol, 15.406 g, 44.99 mmol, 1 equiv) in Ethanol (27 mL) wurde bei Raumtemperatur zuerst Ammoniumchlorid¹¹¹ (53.49 g/mol, 4.419 g, 82.61 mmol, 1.8 equiv), dann Natriumcyanid¹¹¹ (49.01 g/mol, 9.715 g, 198.22 mmol, 4.4 equiv) gegeben und die weiße Suspension mit Wasser (18 mL) versetzt. Die gelbe Lösung wurde für 1.5 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 80 °C erhitzt, wobei sich die Lösung schwarz färbte. Anschließend wurde die Lösung für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser (10 mL) und Ethylacetat (10 mL) verdünnt. Nach der Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x400 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Die Lösemittel wurden im

²⁰⁶ Srihari, P.; Kumaraswamy, B.; Yadev, J. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6304–6309.

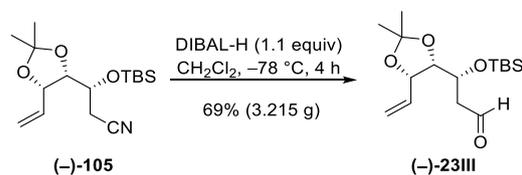
Vakuum (40 °C, 180 mbar) entfernt und das dunkelbraune Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 10:1 zu 5:1) gereinigt. Nitril **(+)-22III** (C₁₀H₁₅NO₃, 197.23 g/mol, 5.601 g, 28.40 mmol, 63%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.54 (Cyclohexan–Ethylacetat 1:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.04–2.31 (br. s, 1H), 2.59 (dd, J₁ = 16.8 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, J₁ = 16.8 Hz, J₂ = 3.4 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J₁ = 8.7 Hz, J₂ = 7.4 Hz, J₃ = 3.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J₁ = 9 Hz, J₂ = 6.3 Hz, 1H), 4.75 (dd, J₁ = J₂ = 6.7 Hz, 1H), 5.38 (dt, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 1H), 5.52 (dd, J₁ = 17.4 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 5.98 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.5 Hz, J₃ = 6.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 23.3 (CH₂), 25.1 (CH₃), 27.6 (CH₃), 66.4 (CH), 77.9 (CH), 79.1 (CH), 109.3 (C), 117.6 (C), 119.2 (CH₂), 132.8 (CH); IR ν 3445 (m), 2990 (m), 2935 (m), 2255 (w), 1645 (w), 1410 (m), 1375 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1115 (m), 1055 (s), 930 (m), 875 (m), 795 (m), 515 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₀H₁₅NO₃: C, 60.9; H, 7.7; N, 7.1, gefunden: C, 61.1; H, 7.9; N, 7.1; [α]_D²⁵ +36.2 (c 1, CHCl₃).



Silylether (-)-105: Eine Lösung von 2,6-Lutidin¹¹⁵ (C₇H₉N, 107.16 g/mol, 0.923 g/mL, 9.1 mL, 8.364 g, 78.05 mmol, 3 equiv) in Dichlormethan (60 mL) wurde bei 0 °C mit frisch destilliertem TBSOTf¹¹⁵ (C₇H₁₅F₃O₃SSi, 264.34 g/mol, 1.151 g/mL, 6.57 mL, 7.565 g, 28.62 mmol, 1.1 equiv) versetzt und für zehn Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde zu der farblosen Lösung Nitril **(+)-22III** (C₁₀H₁₅NO₃, 197.23 g/mol, 5.132 g, 26.02 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (55 mL) über fünf Minuten bei 0 °C getropft und für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Lösung wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 630 mbar) entfernt und der gelbe Rückstand durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 100:1 zu 50:1) gereinigt. Silylether **(-)-105** (C₁₆H₂₉NO₃Si, 311.50 g/mol, 6.774 g, 21.75 mmol, 84%) wurde als farbloses Öl erhalten.

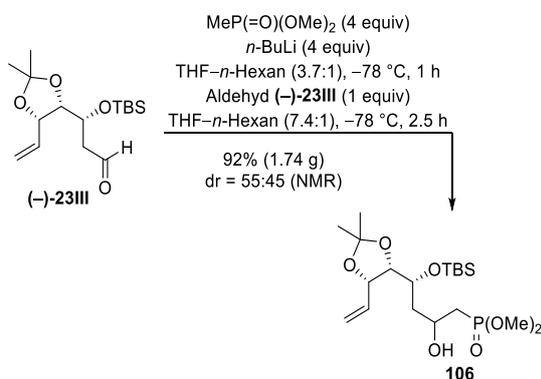
R_f 0.66 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.08 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.58 (dd, J₁ = 16.8 Hz, J₂ = 4.3 Hz, 1H), 2.75 (dd, J₁ = 16.9 Hz, J₂ = 4.1 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = J₃ = 4.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, J₁ = J₂ = 6.6 Hz, 1H), 5.29 (dd, J₁ = 10.5 Hz, J₂ = 1.3 Hz, 1H), 5.42 (dd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 1.4 Hz, 1H), 5.87 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.3 Hz, J₃ = 7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ -4.5 (CH₃), -3.8 (CH₃), 17.9 (C), 23.9 (CH₂), 25.1 (CH₃), 25.7 (3xCH₃), 27.5 (CH₃), 67.0 (CH), 78.0 (CH), 79.3 (CH), 108.7 (C), 117.3 (C), 118.7 (CH₂), 133.3 (CH); IR ν 2930 (m), 2860 (m), 1475 (m), 1415 (m), 1370 (m), 1250 (m), 1215 (m), 1170 (m), 1110 (s), 1080 (m), 1050 (m), 1040 (m), 1005 (m), 930 (m), 855 (s), 835 (s), 810 (m), 775 (s), 730 (m), 670 (m), 515 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₆H₂₉NO₃Si: C, 61.7; H, 9.4; N, 4.5, gefunden: C, 62.0; H, 9.5; N, 4.4; [α]_D²⁵ -32.8 (c 1, CHCl₃).



Aldehyd (-)-23III: Silylether **(-)-105** (C₁₆H₂₉NO₃Si, 311.50 g/mol, 4.617 g, 14.82 mmol, 1 equiv) wurde in Dichlormethan (48 mL) gelöst und bei -78 °C mit Diisobutylaluminiumhydrid¹¹⁶ (DIBAL-H, C₈H₁₉Al, 142.22 g/mol, 1M in CH₂Cl₂, 16.3 mL, 16.30 mmol, 1.1 equiv) versetzt. Die orange Lösung wurde für vier Stunden bei -78 °C gerührt, dann mit Wasser (30 mL) verdünnt und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel im Vakuum (40 °C, 620 mbar) entfernt. Das orange Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 50:1 zu 20:1) gereinigt. Aldehyd **(-)-23III** (C₁₆H₃₀O₄Si, 314.50 g/mol, 3.215 g, 10.22 mmol, 69%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.63 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.56–2.76 (m, 2H), 4.17 (dd, J₁ = J₂ = 6.4 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.66 (dd, J₁ = J₂ = 6.9 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.90 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.3 Hz, J₃ = 7 Hz, 1H), 9.82 (dd, J₁ = J₂ = 2.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ -4.4 (CH₃), -3.9 (CH₃), 18.0 (C), 25.1 (CH₃), 25.72 (CH₃), 25.75 (CH₃), 25.79 (CH₃), 27.3 (CH₃), 48.4 (CH₂), 67.2 (CH), 78.5 (CH), 80.8 (CH), 108.6 (C), 118.6 (CH), 133.7 (CH₂), 201.1 (C); IR ν 2930 (m), 2860 (m), 1715 (m), 1475 (m), 1380 (m), 1250 (m), 1215 (m), 1170 (m),

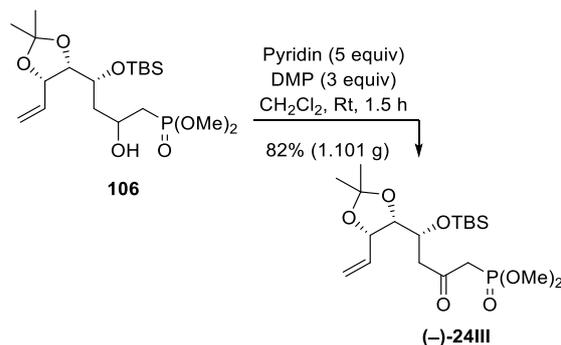
1080 (s), 1005 (m), 930 (m), 875 (m), 835 (s), 775 (s), 675 (m), 515 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$: C, 61.1; H, 9.6; gefunden: C, 61.2; H, 9.7; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -15.5$ (c 1, CHCl_3).



β -Hydroxyphosphonat 106: Zu einer Lösung von Dimethylmethylphosphonat ($\text{C}_3\text{H}_9\text{O}_3\text{P}$, 124.08 g/mol, 1.16 g/mL, 1.9 mL, 2.146 g, 17.30 mmol, 4 equiv) in THF (18.6 mL) wurde bei -78°C *n*-Butyllithium¹¹⁷ (*n*-BuLi, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 2.5 M in Hexan, 6.9 mL, 17.30 mmol, 4 equiv) gegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die gelbe Lösung mit einer Lösung von Aldehyd **(-)-23III** ($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$, 314.50 g/mol, 1.359 g, 4.32 mmol, 1 equiv) in THF (18.6 mL) bei -78°C versetzt und für 2.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Nachdem die wässrige Phase mit Ethylacetat (8x10 mL) extrahiert wurde, wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und die Lösemittel wurden im Vakuum (40°C , 180 mbar) entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1 zu 1:1) gereinigt. β -Hydroxyphosphonat **106** ($\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{PSi}$, 438.57 g/mol, 1.74 g, 3.97 mmol, 92%, dr = 55:45) wurde als farbloses Öl erhalten. Das Diastereomenverhältnis wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 4.00 ppm und 4.09 ppm bestimmt.

R_f 0.2 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, dr = 55:45) δ 0.06 (s, $3\text{H}^{\text{minder}}$), 0.08 (s, 3H^{haupt} , $3\text{H}^{\text{minder}}$), 0.11 (s, 3H^{haupt}), 0.876 (s, $9\text{H}^{\text{minder}}$), 0.883 (s, 9H^{haupt}), 1.36 (s, 3H^{haupt} , $3\text{H}^{\text{minder}}$), 1.48 (s, 3H^{haupt} , $3\text{H}^{\text{minder}}$), 1.79 (m, 2H^{haupt} , $1\text{H}^{\text{minder}}$), 1.96 (m, 2H^{haupt} , $3\text{H}^{\text{minder}}$), 3.76 (m, 7H^{haupt} , $7\text{H}^{\text{minder}}$), 4.00 (m, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 4.09 (m, 1H^{haupt}), 4.17 (dd, $J_1 = J_2 = 6.4$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 4.21 (dd, $J_1 = J_2 = 6.4$ Hz, 1H^{haupt}), 4.19–4.33 (m, 1H^{haupt} , $1\text{H}^{\text{minder}}$), 4.60 (dd, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, 1H^{haupt} , $1\text{H}^{\text{minder}}$), 5.25 (d, $J = 10.4$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$) überlagert von 5.26 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H^{haupt}), 5.34 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H^{haupt}) überlagert von 5.35 (d, $J = 17.1$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 5.94 (m, 1H^{haupt} , $1\text{H}^{\text{minder}}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, dr = 55:45) δ -4.3/-4.2, -3.9/-3.5,

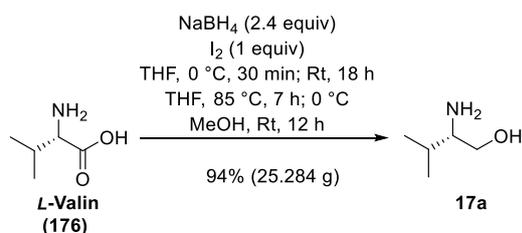
18.0/18.1, 25.2/25.3 (3x), 25.87/25.92, 27.4, 33.38/33.41 (d, $J(\text{C,P}) = 138.1$ Hz), 42.2/42.3 (d, $J(\text{C,P}) = 15.1$ Hz), 52.39/52.44 (d, $J(\text{C,P}) = 2.7$ Hz), 52.5 (d, $J(\text{C,P}) = 3.6$ Hz), 63.4/63.5 (d, $J(\text{C,P}) = 4.5$ Hz), 68.88/68.90 (d, $J(\text{C,P}) = 2.7$ Hz), 78.92/78.95, 80.4/81.0, 108.34/108.38, 118.5/118.7, 134.31/134.39; IR v 3375 (br m), 2955 (m), 2855 (m), 1460 (m), 1380 (m), 1250 (m), 1215 (m), 1300 (s), 935 (m), 835 (s), 775 (s), 730 (m), 670 (m), 555 (m) 510 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{PSi}$: C, 52.0; H, 9.0; gefunden: C, 52.0; H, 8.9.



β -Ketophosphonat (-)-24III: β -Hydroxyphosphonat **106** ($\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{PSi}$, 438.57 g/mol, 1.348 g, 3.07 mmol, 1 equiv) wurde in Dichlormethan (12.3 mL) gelöst und unter Wasserbadkühlung zunächst mit Pyridin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, 79.10 g/mol, 0.98 g/mL, 1.2 mL, 1.215 g, 15.36 mmol, 5 equiv), dann mit Dess–Martin-Periodinan⁶⁷ (DMP, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IO}_8$, 424.14 g/mol, 3.911 g, 9.22 mmol, 3 equiv) versetzt. Nachdem die weiße Suspension für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Gemisch unter Eisbadkühlung mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (4 mL) verdünnt und für ungefähr 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Trennung der Phasen, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Die Lösemittel wurden im Vakuum (40°C , 200 mbar) entfernt und das gelbe Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1 zu 2:1) gereinigt. β -Ketophosphonat **(-)-24III** ($\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{PSi}$, 436.56 g/mol, 1.101 g, 2.52 mmol, 82%) wurde als farbloses Öl erhalten.

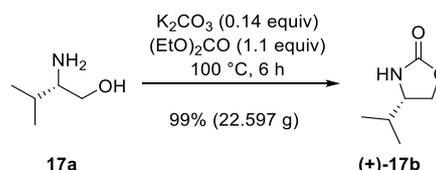
R_f 0.44 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.03 (3H), 0.08 (3H), 0.84 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.80 (dd, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J_1 = 22.4$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 2H), 3.77 (q, $J = 1.5$ Hz, 3H), 3.79 (q, $J = 1.5$ Hz, 3H), 4.07 (dd, $J_1 = J_2 = 6.6$ Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.60 (dd, $J_1 = J_2 = 7.0$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.90 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ -4.5 (CH_3), -4.1 (CH_3), 18.0 (C), 25.1 (CH_3),

25.8 (3xCH₃), 27.2 (CH₃), 42.3 (d, J (C,P) = 129.8 Hz, CH₂), 49.1 (CH₂), 52.92 (d, J (C,P) = 6.0 Hz, CH₃), 52.97 (d, J (C,P) = 7.5 Hz, CH₃), 67.5 (CH), 78.5 (CH), 81.2 (CH), 108.3 (C), 118.5 (CH₂), 133.9 (CH), 199.5 (d, J (C,P) = 6.0 Hz, C); IR ν 2930 (m), 2855 (m), 1715 (m), 1465 (m), 1380 (m), 1255 (s), 1215 (m), 1030 (s), 930 (m), 835 (s), 775 (s), 545 (m), 515 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₃₇O₇PSi: C, 52.3; H, 8.5; gefunden: C, 52.2; H, 8.4; [α]_D²⁰ -0.2 (c 1, CHCl₃).



Valinol (17a)²⁰⁷: L-Valin (**176**) (C₅H₁₁NO₂, 117.15 g/mol, 30.395 g, 259.45 mmol, 1 equiv) wurde bei Raumtemperatur in einem Guss zu einer weißen Suspension aus Natriumborhydrid²⁰⁷ (37.83 g/mol, 23.6 g, 623.84 mmol, 2.4 equiv) in THF (156 mL) gegeben. Die weiße Suspension wurde im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus Iod²⁰⁷ (253.81 g/mol, 65.9 g, 259.64 mmol, 1 equiv) in THF (208 mL) über vier Stunden zu der Suspension getropft. Die Reaktionsmischung wurde zunächst eine weitere halbe Stunde bei 0 °C, anschließend bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt, ehe sie für sieben Stunden bei 85 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt wurde. Die Suspension wurde im Eisbad auf 0 °C gekühlt und Methanol (78 mL) über eine halbe Stunde zu der Suspension getropft. Nachdem die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für zwölf Stunden gerührt wurde, wurde eine klare Lösung erhalten. Die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 620 mbar zu 20 mbar) entfernt. Der resultierende weiße Feststoff wurde bei 0 °C mit wässriger KOH-Lösung (20%-ig, 243 mL) versetzt und für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss daran wurden die klare Lösung mit Dichlormethan (200 mL) versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (5x150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt (40 °C, 620 mbar). Das farblose Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation (0.8 mbar, 80 °C) gereinigt. Valinol (**17a**) (C₅H₁₃NO, 103.17 g/mol, 25.284 g, 245.07 mmol, 94%) wurde als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.30–1.52 (br. s, 3H), 1.55 (dq, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 6.7 Hz, 1H), 2.54 (ddd, J₁ = 9 Hz, J₂ = 6.3 Hz, J₃ = 4.1 Hz, 1H), 3.26 (dd, J₁ = 10.1 Hz, J₂ = 9.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 4.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 18.4 (CH₃), 19.3 (CH₃), 31.8 (CH), 58.5 (CH), 64.8 (CH₂); IR ν 3285 (br s), 2955 (m), 2870 (m), 1590 (m), 1465 (m), 1385 (m), 1365 (m), 1125 (m), 1050 (m), 1010 (m), 925 (m), 870 (m), 495 (w) cm⁻¹. Der Drehwert wurde erst auf der nachfolgenden Stufe ermittelt.

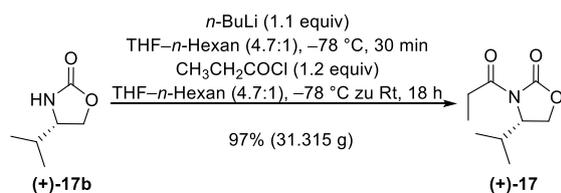


Oxazolidinon (+)-17b²⁰⁸: Valinol (**17a**) (C₅H₁₃NO, 103.17 g/mol, 18.062 g, 175.07 mmol, 1 equiv) wurde in Kohensäurediethylester²⁰⁸ (C₅H₁₀O₃, 118.13 g/mol, 0.98 g/mL, 23.2 mL, 22.751 g, 192.59 mmol, 1.1 equiv) gelöst und mit Kaliumcarbonat²⁰⁸ (138.21 g/mol, 3.388 g, 24.51 mmol, 0.14 equiv) versetzt. Die weiße Suspension wurde in einer Destillationsapparatur (Ölbad: 110 °C) erhitzt, bis kein Wasser mehr überging (6 Stunden). Im Anschluss wurde die weiße Suspension über Celite® filtriert und der Rückstand mit Diethylether (100 mL) gewaschen. Die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 700 mbar) entfernt. Oxazolidinon (**+)-17b** (C₆H₁₁NO₂, 129.16 g/mol, 22.597 g, 174.95 mmol, 99%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.56 (Ethylacetat); Smp: 67.3 °C, Lit.:⁶³ Smp: 71–72 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.74 (dq, J₁ = J₂ = 6.7 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.11 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 6.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J₁ = J₂ = 8.7 Hz, 1H), 5.42 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 17.6 (CH₃), 18.1 (CH₃), 32.6 (CH), 58.2 (CH), 68.6 (CH₂), 159.6 (C); IR ν 3260 (m), 2960 (m), 1720 (s), 1470 (m), 1405 (m), 1360 (m), 1330 (m), 1240 (s), 1180 (m), 1090 (m), 1050 (m), 1005 (s), 975 (m), 935 (s), 900 (m), 770 (m), 705 (br s), 550 (m), 460 (m), 415 (m) cm⁻¹; [α]_D²⁵ +29.2 (c 1, CHCl₃), Lit.:⁶³ [α]_D²⁵ +14.8 (c 7, CHCl₃).

²⁰⁷ Zaideh, B. I.; Saad, N. M. R.; Lewis, B. A.; Brenna, J. T. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 799–802.

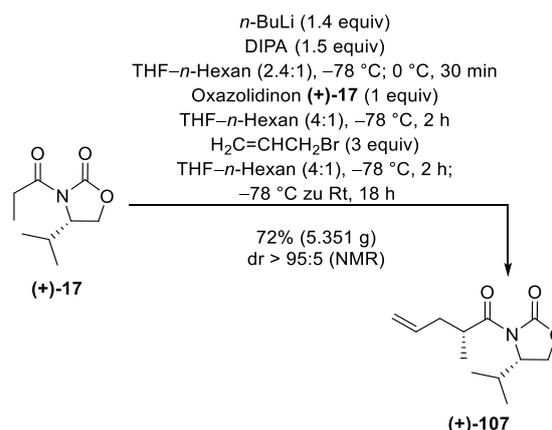
²⁰⁸ Evans, D. A.; Mathre, D. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1830–1835.



N-Propionyl-(4S)-isopropyl-oxazolidinon (+)-17⁶³:

Oxazolidinon (+)-17b (C₆H₁₁NO₂, 129.16 g/mol, 22.597 g, 174.95 mmol, 1 equiv) wurde in THF gelöst (263 mL) und vorsichtig bei –78 °C mit *n*-Butyllithium⁶³ (*n*-BuLi, C₄H₉Li, 2.5 M in Hexan, 77 mL, 192.45 mmol, 1.1 equiv) versetzt und für dreißig Minuten gerührt. Anschließend wurde frisch destilliertes Propionsäurechlorid (C₃H₅ClO, 92.53 g/mol, 1.06 g/mL, 18.3 mL, 19.43 g, 209.99 mmol, 1.2 equiv) bei –78 °C vorsichtig zu der Lösung getropft. Die Lösung wurde für 18 Stunden im Kühlbad aufgetaut und mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (8x100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Nach dem Entfernen der Lösemittel im Vakuum (40 °C, 620 mbar) wurde das gelbe Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 50:1 zu 20:1) gereinigt. Oxazolidinon (+)-17 (C₉H₁₅NO₃, 185.22 g/mol, 31.315 g, 169.07 mmol, 97%) wurde als farbloses Öl erhalten.

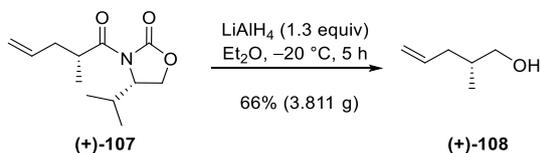
R_f 0.16 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (dd, J₁ = J₂ = 7.3 Hz, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 4.2 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.9 Hz, 1H), 4.26 (dd, J₁ = J₂ = 8.8 Hz, 1H), 4.43 (dt, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 3.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 8.4 (CH₃), 14.6 (CH₃), 18.0 (CH₃), 28.4 (CH), 29.1 (CH₂), 58.4 (CH), 63.4 (CH₂), 154.1 (C), 174.1 (C); IR ν 2965 (m), 1775 (s), 1770 (s), 1460 (m), 1375 (m), 1300 (m), 1245 (m), 1204 (s), 1125 (m), 1070 (s), 1025 (m), 985 (m), 945 (m), 805 (m), 775 (m), 700 (m), 600 (m) cm⁻¹; [α]_D²⁰ +97.9 (c 1, CHCl₃), Lit.⁶³: [α]_D²⁰ +96.8 (c 8.7, CHCl₃).



Oxazolidinon (+)-107^{83b}: In situ wurde zuerst eine LDA-Lösung^{83b} hergestellt: Zu einer Lösung aus *N,N*-Diisopropylamin (DIPA, C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.72 g/mL, 7 mL, 5.015 g, 49.56 mmol, 1.5 equiv) in THF (33 mL) wurde bei –78 °C *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, C₄H₉Li, 2.5 M in Hexan, 18.5 mL, 46.26 mmol, 1.4 equiv) getropft und die Lösung wurde dann für dreißig Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Oxazolidinon (+)-17 (C₉H₁₅NO₃, 185.22 g/mol, 6.12 g, 33.04 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL) zu der Lösung gegeben und die gelbe Lösung wurde für zwei Stunden bei –78 °C gerührt, ehe die Reaktionslösung mit Allylbromid (C₃H₅Br, 120.99 g/mol, 1.40 g/mL, 8.6 mL, 11.992 g, 99.12 mmol, 3 equiv) versetzt wurde. Die gelbe Lösung wurde weitere zwei Stunden bei –78 °C gerührt und dann über Nacht aufgetaut. Anschließend wurde die orange Lösung mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (4x30 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO₄) wurden die Lösemittel im Vakuum (40 °C, 620 zu 200 mbar) entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 100:1 zu 50:1) gereinigt. Oxazolidinon (+)-107 (C₁₂H₁₉NO₃, 225.29 g/mol, 5.351 g, 23.75 mmol, 72%, dr > 95:5) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

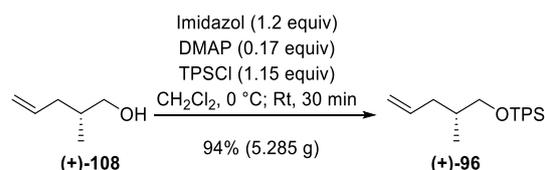
R_f 0.33 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1), ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.86 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7 Hz, 3H), 2.19 (ddd, J₁ = 14.0 Hz, J₂ = J₃ = 7 Hz, 1H), 2.31 (dq, J₁ = J₂ = 7 Hz, J₃ = 2.5 Hz, 1H), 2.49 (ddd, J₁ = 13.7 Hz, J₂ = J₃ = 6.9 Hz, 1H), 3.88 (ddq, J₁ = J₂ = J₃ = 6.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, J₁ = 9.2 Hz, J₂ = 3.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, J₁ = J₂ = 8.9 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = J₃ = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 0.9 Hz, 1H), 5.06 (dd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 1.4 Hz, 1H), 5.78 (ddd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 10.1 Hz, J₃ = 7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 14.6 (CH₃), 16.2 (CH₃), 18.0 (CH₃), 28.3 (CH), 37.1 (CH), 38.2 (CH₂), 58.4 (CH), 63.1 (CH₂), 117.1

(CH₂), 135.2 (CH), 153.7 (C), 176.4 (C); IR ν 2965 (m), 1775 (s), 1695 (s), 1460 (m), 1385 (s), 1300 (m), 1240 (m), 1200 (s), 1090 (m), 1055 (m), 990 (m), 965 (m), 915 (m), 775 (m), 690 (m) cm⁻¹; $[\alpha]_D^{20} +62.6$ (c 1, CHCl₃), Lit.:^{83b} $[\alpha]_D^{20} +62.9$ (c 3.48, CH₂Cl₂).



Alkohol (+)-108^{209,210}: Zu einer grauen Suspension von Lithiumaluminiumhydrid^{119,120} (37.95 g/mol, 2.832 g, 74.62 mmol, 1.3 equiv) in Diethylether (145 mL) wurde bei -20 °C eine Lösung von Oxazolidinon **(+)-107** (C₁₂H₁₉NO₃, 225.29 g/mol, 12.933 g, 57.41 mmol, 1 equiv) in Diethylether getropft. Die graue Suspension wurde für fünf Stunden bei -20 °C gerührt und dann mit gesättigter wässriger Seignettesalz-Lösung (60 mL) verdünnt. Die weiße Lösung wurde über Nacht gerührt und dann mit Diethylether (4x70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt (40 °C, 800 mbar). Die Reinigung des gelben Rohprodukts erfolgte durch Kugelrohrdestillation (5 mbar, 80–100 °C). Oxazolidinon **(+)-17b** (C₆H₁₁NO₂, 129.16 g/mol, 4.966 g, 38.45 mmol, 67%) konnte aus dem Rückstand der Kugelrohrdestillation wiedergewonnen werden. Alkohol **(+)-108** (C₆H₁₂O, 100.16 g/mol, 3.811 g, 38.05 mmol, 66%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.25 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35 (br. s, 1H), 1.74 (sym m, 1H), 1.95 (ddd, J₁ = 13.9 Hz, J₂ = J₃ = 7.2 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J₁ = 13.7 Hz, J₂ = J₃ = 6.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 5.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, J₁ = 12.2 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H) überlagert von 5.05 (dd, J₁ = 18.1 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 5.81 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.1 Hz, J₃ = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 16.4 (CH₃), 35.6 (CH), 37.8 (CH₂), 67.9 (CH₂), 116.1 (CH₂), 137.0 (CH); IR ν 3330 (br m), 3075 (m), 2960 (m), 2910 (m), 2875 (m), 1730 (m), 1640 (m), 1455 (m), 1440 (m), 1380 (m), 1040 (s), 990 (s), 910 (s), 630 (br m) cm⁻¹; $[\alpha]_D^{20} +2.7$ (c 1, CHCl₃), Lit.: $[\alpha]_D^{23} +2.6$ (c 1.5, CHCl₃)²⁰⁹, $[\alpha]_D^{20} +2.4$ (c 13, CHCl₃)²¹⁰.



Silylether (+)-96¹⁰⁶: Alkohol **(+)-108** (C₆H₁₂O, 100.16 g/mol, 1.656 g, 16.53 mmol, 1 equiv) wurde in Dichlormethan (50 mL) gelöst und nacheinander bei 0 °C mit Imidazol²¹¹ (C₃H₄N₂, 68.08 g/mol, 1.35 g, 19.83 mmol, 1.2 equiv), *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin²¹¹ (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 350 mg, 2.86 mmol, 0.17 equiv) und *tert*-Butylchlorodiphenylsilylan²¹² (TPSCI, C₁₆H₁₉ClSi, 274.86 g/mol, 1.06 g/mL, 5 mL, 5.22 g, 18.99 mmol, 1.15 equiv) versetzt. Die weiße Suspension wurde für dreißig Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit wässriger gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) bei Raumtemperatur versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 620 mbar) entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan) gereinigt und der Silylether **(+)-96** (C₂₂H₃₀OSi, 338.57 g/mol, 5.285 g, 15.61 mmol, 94%) wurde als farbloses Öl erhalten.

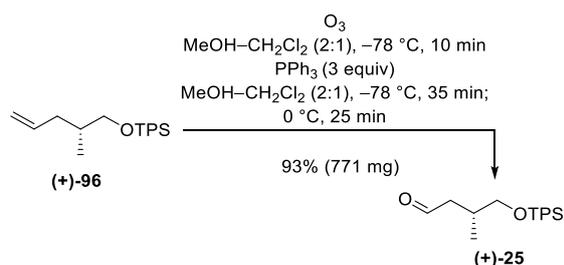
R_f 0.77 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.76 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 4.99 (m, 2H), 5.76 (ddd, J₁ = 17.4 Hz, J₂ = 10.4 Hz, J₃ = 7 Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.67 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 16.4 (CH₃), 19.3 (C), 26.8 (3xCH₃), 35.7 (CH), 37.6 (CH₂), 68.3 (CH₂), 115.7 (CH₂), 127.6 (4xCH), 129.5 (2xCH), 133.95 (C), 133.97 (C), 135.6 (4xCH), 137.3 (CH); IR ν 3070 (w), 3050 (m), 3000 (m), 2960 (m), 2930 (m), 2895 (m), 2855 (m), 2280 (w), 2115 (w), 1955 (w), 1890 (w), 1825 (w), 1640 (w), 1590 (w), 1485 (m), 1470 (m), 1460 (m), 1425 (m), 1390 (m), 1360 (m), 1310 (m), 1260 (m), 1190 (m), 1110 (m), 1085 (m), 1030 (m), 1005 (m), 1000 (m), 940 (m), 910 (m), 880 (m), 825 (m), 805 (m), 740 (m), 700 (s), 615 (m), 580 (m), 565 (m), 505 (m), 490 (m), 430 (m) cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25} +4.1$ (c 1, CHCl₃), Lit.:⁵⁶ $[\alpha]_D^{25} +3.1$ (c 1.135, CHCl₃).

²⁰⁹ Lin, N.-H.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M.; Robinson, L. A.; Sharp, M. J.; Zablocki, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9062–9072.

²¹⁰ Mulzer, J.; Langer, O.; Hiersemann, M.; Bats, J. W.; Buschmann, J.; Luger, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6540–6546.

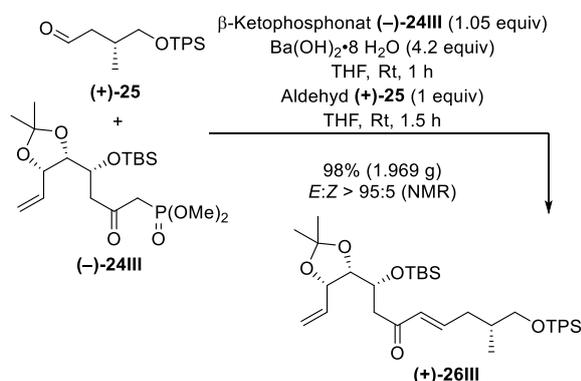
²¹¹ Deslongchamps, P.; Nowak, P.; Toró, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526–4527.

²¹² Hanessian, S.; Lavalley, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975–2977.



Aldehyd (+)-25⁷² durch Ozonolyse⁴⁹: Silylether (+)-96 (C₂₂H₃₀OSi, 338.57 g/mol, 826 mg, 2.44 mmol, 1 equiv) wurde bei Raumtemperatur in Dichlormethan (3 mL) und Methanol (9 mL) gelöst und anschließend bei -78 °C mit Ozongas behandelt, bis eine Blaufärbung der Lösung auftrat (circa 10 Minuten). Umgehend wurde die Lösung mit Triphenylphosphan (C₁₈H₁₅P, 262.28 g/mol, 1.912 g, 7.29 mmol, 3 equiv) versetzt und die weiße Suspension wurde zunächst für 35 Minuten bei -78 °C, dann für weitere 25 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 350 mbar) entfernt und das farblose Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan: PPh₃-Rückstände; Cyclohexan-Ethylacetat 100:1 zu 50:1: Produkt) gereinigt. Aldehyd (+)-25 (C₂₁H₂₈O₂Si, 340.54 g/mol, 771 mg, 2.26 mmol, 93%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.52 (Cyclohexan-Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 2.28–2.38 (m, 2H), 2.60 (ddd, J₁ = 15.7 Hz, J₂ = 5.4 Hz, J₃ = 2.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 7.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.65 (dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 4H), 9.79 (dd, J₁ = J₂ = 2.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 16.8 (CH₃), 19.2 (C), 26.8 (3xCH₃), 31.3 (CH), 48.1 (CH₂), 68.4 (CH₂), 127.7 (4xCH), 129.7 (2xCH), 133.45 (C), 133.48 (C), 135.56 (2xCH), 135.58 (2xCH), 202.7 (C); IR v 3070 (w), 2930 (m), 2855 (m), 2715 (w), 1725 (s), 1590 (w), 1470 (m), 1425 (m), 1390 (m), 1360 (m), 1190 (w), 1107 (s), 1010 (m), 825 (m), 740 (m), 700 (s), 615 (m), 505 (s), 425 (m) cm⁻¹; [α]_D²⁵ +2.2 (c 1, CHCl₃) Lit.⁷²: [α]_D²³ +4 (c 2, CHCl₃).

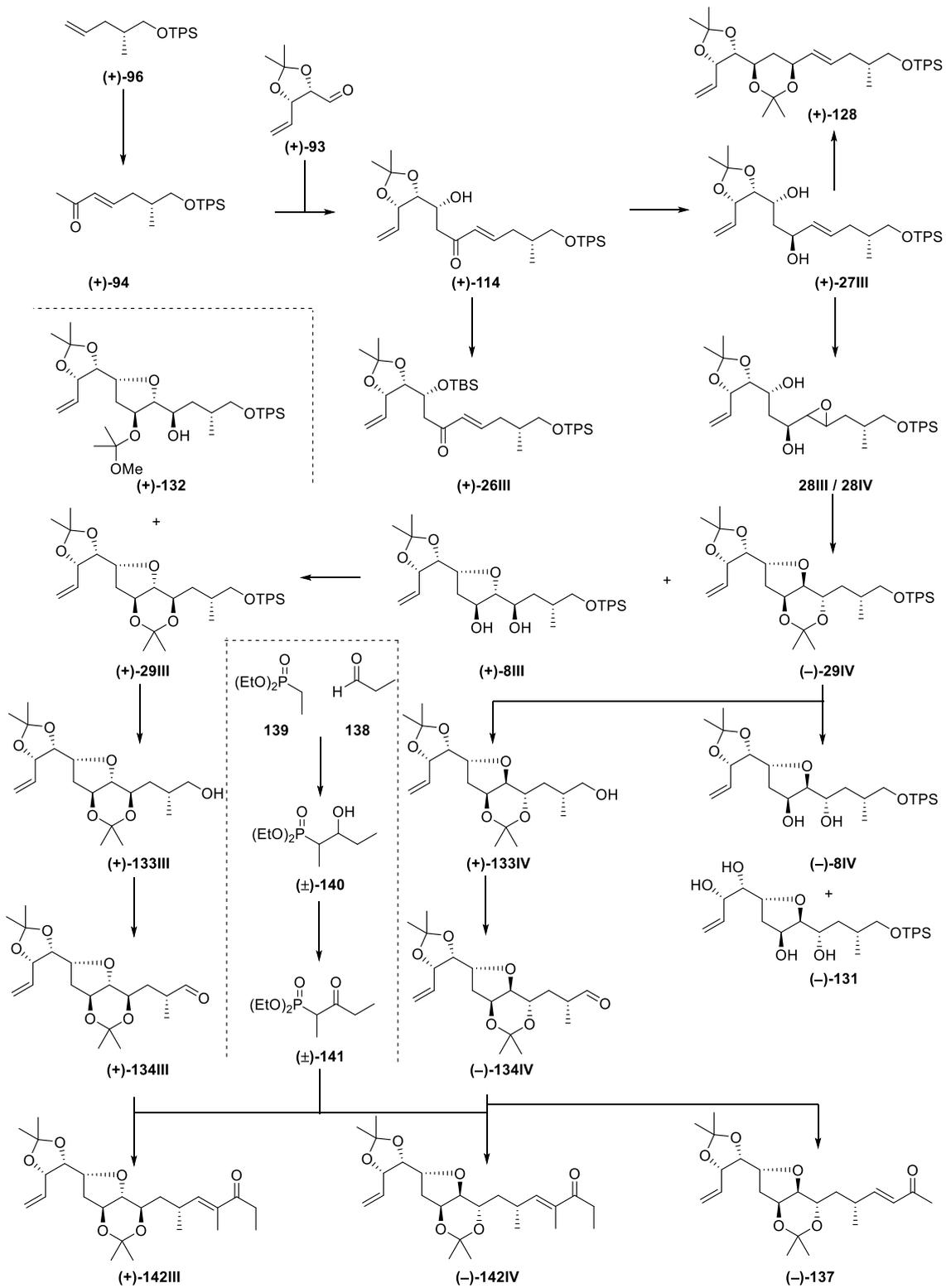


Enon (+)-26III durch HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹: Zu β-Ketophosphonat (-)-24III (C₁₉H₃₇O₇PSi, 436.56 g/mol, 1.406 g, 3.22 mmol, 1.05 equiv) in THF (29 mL) wurde Ba(OH)₂·8 H₂O (315.48 g/mol, 4.064 g, 12.88 mmol, 4.2 equiv) bei Raumtemperatur gegeben. Nach einer Stunde wurde Aldehyd (+)-25 (C₂₁H₂₈O₂Si, 340.54 g/mol, 1.044 g, 3.07 mmol, 1 equiv) in THF (90 mL) bei Raumtemperatur zu der Suspension getropft und die weiße Suspension für 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (40 mL) verdünnt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 180 mbar) entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat 100:1 zu 50:1) gereinigt. Enon (+)-26III (C₃₈H₅₈O₅Si₂, 651.05 g/mol, 1.969 g, 3.02 mmol, 98%, E:Z > 95:5) wurde als farbloses viskoses Öl erhalten. Die Doppelbindungskonfiguration wurde aufgrund der Kopplungskonstanten der Signale bei 6.10 ppm (J = 15.7 Hz) und 6.76 ppm (J = 15.7 Hz) aus dem ¹H NMR-Spektrum zu E festgelegt.

R_f 0.65 (Cyclohexan-Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ -0.04 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.86 (sym m, 1H), 2.05 (ddd, J₁ = 14.7 Hz, J₂ = J₃ = 7.8 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.76 (dd, J₁ = 16.6 Hz, J₂ = 4.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, J₁ = 16.6 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J₁ = J₂ = 6.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J₁ = J₂ = 6.4 Hz, J₃ = 3.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, J₁ = J₂ = 7.3 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.98 (ddd, J₁ = 17.6 Hz, J₂ = 9.8 Hz, J₃ = 6.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J₁ = 15.7 Hz, J₂ = J₃ = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.65 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ -4.6 (CH₃), -4.1 (CH₃), 16.4 (CH₃), 18.0 (C), 19.3 (C), 25.2 (CH₃), 25.9 (3xCH₃), 26.9 (3xCH₃), 27.5 (CH₃), 35.5 (CH), 36.3 (CH₂), 44.8 (CH₂), 67.5 (CH), 68.2 (CH₂), 78.8 (CH), 81.1 (CH), 108.2 (C), 118.4 (CH₂), 127.7 (4xCH), 129.6 (2xCH), 132.4 (CH), 133.7 (2xC), 134.4 (CH), 135.56 (2xCH), 135.58 (2xCH), 146.2 (CH), 198 (C); IR v 2930 (m), 2855 (m), 1675 (m), 1630 (m), 1470 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1250 (m), 1215 (m), 1110 (s), 930 (m), 830 (s), 775 (s), 740 (m), 700 (s), 615 (m), 505 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₃₈H₅₈O₅Si₂: C, 70.1; H, 9.0; gefunden: C, 69.7; H, 9.1; HRMS (ESI) berechnet für C₃₈H₅₈O₅Si₂ ([M+H]⁺): 651.38955; gefunden: 651.39154; [α]_D²¹ +15.6 (c 1, CHCl₃).

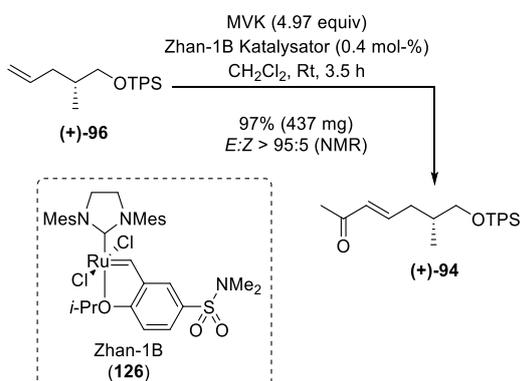
6.2 Synthese der C8–C18-Fragmente 142III und 142IV durch Kreuzmetathese (Route B)

Synthese- und Charakterisierungsübersicht



Verbindung			Identifizierung									Reinheit	
Verbindung	Neu	Bekannt	Schmelzpunkt	Siedepunkt	IR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹³ C DEPT	2D NMR	HRMS	Drehwert	Kopie der ¹ H / ¹³ C / 2D NMR Spektren	Elementaranalysen
Enon (+)-94		✓			✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Aldehyd (+)-93		✓			✓	✓	✓	✓			✓	✓	
Aldoladdukt (+)-114	✓				✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Diol (+)-27III	✓				✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓
Bisacetonid (+)-128	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Epoxide 28III/28IV	✓				✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓
Bisactonid (-)-29IV	✓				✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓
Tetrahydrofuran (+)-8III	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Tetrahydrofuran (-)-8IV	✓					✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Tetraol (-)-131	✓					✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Alkohol (+)-132	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Bisacetonid (+)-29III	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Alkohol (+)-133III	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Alkohol (+)-133IV	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Aldehyd (+)-134III	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Aldehyd (-)-134IV	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Enon (-)-137	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	
β-Hydroxyphosphonat (±)-140	✓				✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓
β-Ketophosphonat (±)-141		✓			✓	✓	✓		✓			✓	✓
Enon (+)-142III	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Enon (-)-142IV	✓				✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓

Versuchsdurchführung und Charakterisierung

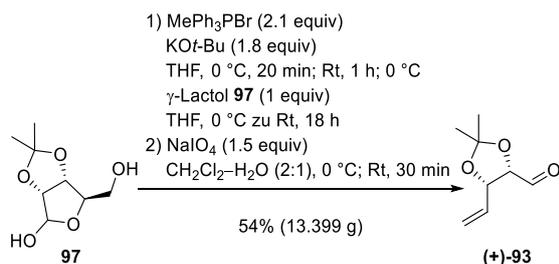


Enon (+)-94¹⁰⁴ durch Kreuzmetathese¹⁰⁵: Zu einer Lösung von Silylether (+)-96 (C₂₂H₃₀OSi, 338.57 g/mol, 400 mg, 1.18 mmol, 1 equiv) und frisch destilliertem Methylvinylketon (95) (MVK, C₄H₆O, 70.09 g/mol, 0.83 g/mL, 1.31 mL, 411 mg, 5.86 mmol, 4.97 equiv) in Dichlormethan (300 mL) wurde bei Raumtemperatur Zhan-1B¹⁴⁶ Katalysator (126) (C₃₃H₄₃Cl₂N₃O₃RuS,

733.75 g/mol, 4 mg, 0.005 mmol, 0.4 mol-%) gegeben. Die grüne Lösung wurde für 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 620 mbar) entfernt und das schwarze Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 50:1 zu 20:1) gereinigt. Enon (+)-94 (C₂₄H₃₂O₂Si, 380.60 g/mol, 437 mg, 1.15 mmol, 97%, E:Z > 95:5) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten. Die Doppelbindungskonfiguration wurde aufgrund der Kopplungskonstanten der Signale bei 6.07 ppm (J = 15.9 Hz) und 6.75 ppm (J = 15.6 Hz) aus dem ¹H NMR-Spektrum zu E zugewiesen.

R_f 0.33 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.82–1.91 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 3.46 (dd, J₁ = 10.1 Hz, J₂ = 6.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J₁ = 10.1 Hz, J₂ = 5.5 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J₁ = 15.6 Hz, J₂ = J₃ = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.65 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 16.5 (CH₃),

19.3 (C), 26.8 (4xCH₃), 35.4 (CH), 36.3 (CH₂), 68.0 (CH₂), 127.6 (4xCH), 129.6 (2xCH), 132.5 (CH), 133.6 (2xC), 135.6 (4xCH), 147.2 (CH), 198.6 (C); IR ν 3070 (w), 2955 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1700 (w), 1675 (m), 1625 (m), 1470 (m), 1425 (m), 1390 (m), 1360 (m), 1250 (m), 1175 (m), 1110 (s), 980 (m), 825 (m), 740 (m), 700 (s), 615 (m), 545 (m), 505 (s), 425 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₃₂O₂Si ([M+H]⁺): 381.22443; gefunden: 381.22559; Elementaranalyse berechnet für C₂₄H₃₂O₂Si: C, 75.7; H, 8.5, gefunden: C, 75.6; H, 8.5; $[\alpha]_D^{25} +6.2$ (c 1, CHCl₃).

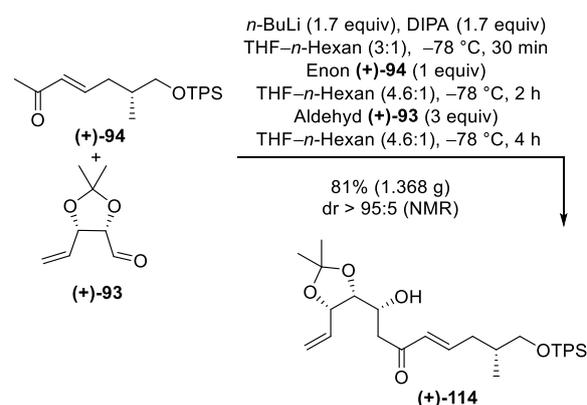


Aldehyd (+)-93⁹⁵: Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid⁹⁵ (C₁₉H₁₈BrP, 357.22 g/mol, 118.42 g, 331.50 mmol, 2.1 equiv) in THF (325 mL) wurde bei 0 °C Kalium-*tert*-Butanolat⁹⁵ (C₄H₉KO, 112.21 g/mol, 32.44 g, 289.10 mmol, 1.8 equiv) gegeben und die gelbe Lösung wurde zunächst für zwanzig Minuten bei 0 °C, dann für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Eisbad auf 0 °C gekühlt und mit γ-Lactol **97** (C₈H₁₄O₅, 190.20 g/mol, 30 g, 157.73 mmol, 1 equiv) in THF (345 mL) versetzt. Nach Rühren für 18 Stunden bei Raumtemperatur wurde die orange Lösung mit Wasser (200 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 600 mbar) entfernt. Das braune Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1 zu 2:1) gereinigt und Diol **(+)-21III** wurde mit Verunreinigungen an Triphenylphosphanoxid erhalten.

Das verunreinigte Diol **(+)-21III** wurde in Dichlormethan (714 mL) gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus Natriumperiodat⁹⁵ (213.89 g/mol, 50.61 g, 236.62 mmol, 1.5 equiv) in Wasser (364 mL) versetzt. Die Lösung wurde dreißig Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Dichlormethan (200 mL) und Wasser (200 mL) verdünnt. Die Phasen wurden voneinander getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (4x400 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden ge-

trocknet (MgSO₄). Das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 620–500 mbar) entfernt. Das trübe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan–Diethylether 10:1 zu 5:1) gereinigt. Aldehyd **(+)-93** (C₈H₁₂O₃, 156.18 g/mol, 13.399 g, 85.79 mmol, 54%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.22 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.44 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.42 (dd, J₁ = 7.5 Hz, J₂ = 3.2 Hz, 1H), 4.86 (dd, J₁ = J₂ = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, J₁ = 10.1 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 5.48 (dd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 5.76 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.3 Hz, J₃ = 7 Hz, 1H), 9.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 25.3 (CH₃), 27.4 (CH₃), 79.0 (CH), 82.2 (CH), 111.3 (C), 119.8 (CH₂), 131.2 (CH), 200.8 (C); IR ν 2990 (m), 2940 (w), 2815 (w), 1735 (s), 1430 (m), 1375 (s), 1255 (m), 1215 (s), 1160 (m), 1060 (s), 1015 (m), 990 (m), 935 (m), 885 (m), 795 (m), 705 (m), 665 (m), 515 (s), 470 (m) cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25} +1.5$ (c 1, CHCl₃); Lit.⁹⁵: $[\alpha]_D^{25} +3.3$ (c 1.33, CHCl₃).

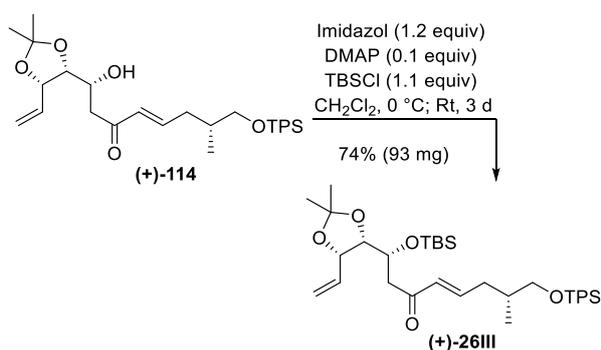


Aldoladdukt (+)-114: Zu einer Lösung von destilliertem *N,N*-Diisopropylamin (DIPA, C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.72 g/mL, 0.77 mL, 554 mg, 5.47 mmol, 1.7 equiv) in THF (4.6 mL) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, C₄H₉Li, 2.5 M in Hexan, 2.1 mL, 5.22 mmol, 1.7 equiv) getropft und die Lösung wurde für dreißig Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde Enon **(+)-94** (C₂₄H₃₂O₂Si, 380.60 g/mol, 1.2 g, 3.15 mmol, 1 equiv) in THF (2.6 mL) zu der LDA²¹³-Lösung bei -78 °C gegeben und die Lösung wurde für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, ehe die gelbe Lösung mit Aldehyd **(+)-93** (C₈H₁₂O₃, 156.18 g/mol, 1.22 g, 7.81 mmol, 2.5 equiv) bei -78 °C versetzt wurde. Nach vier Stunden wurde die gelbe Lösung mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C,

²¹³ VanMiddlesworth, F.; Patel, D. V.; Donaubaer, J.; Gannett, P.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2996–2997.

620 mbar) entfernt und das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 20:1 zu 10:1) gereinigt. Aldoladdukt **(+)-114** (C₃₂H₄₄O₅Si, 536.78 g/mol, 1.368 g, 2.55 mmol, 81%, dr > 95:5) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten.

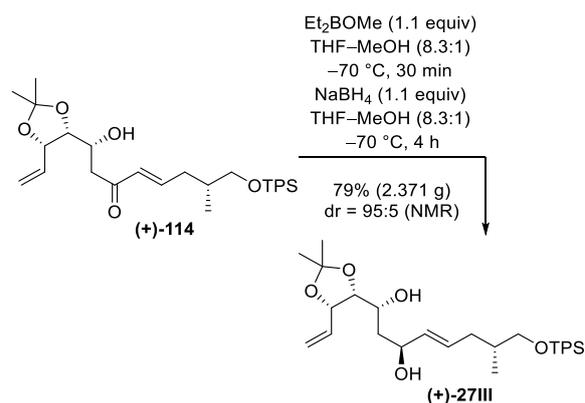
R_f 0.25 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.86 (sym. m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.71 (dd, J₁ = 17.9 Hz, J₂ = 9 Hz, 1H), 2.98 (dd, J₁ = 17.7 Hz, J₂ = 2.1 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.45 (dd, J₁ = 10.1 Hz, J₂ = 6.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, J₁ = 10.1 Hz, J₂ = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, J₁ = 9 Hz, J₂ = 6.3 Hz, 1H), 4.11 (dddd, J₁ = 9 Hz, J₂ = 5.8 Hz, J₃ = 3.7 Hz, J₄ = 2.1 Hz, 1H), 4.72 (dd, J₁ = J₂ = 6.4 Hz, 1H), 5.29 (dd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 1.4 Hz, 1H), 5.43 (dd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 6.03 (ddd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 10.4 Hz, J₃ = 6.6 Hz, 1H), 6.03 (dd, J₁ = 15.9 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J₁ = 15.8 Hz, J₂ = J₃ = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (m, 6H), 7.64 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 16.5 (CH₃), 19.3 (C), 25.3 (CH₃), 26.8 (3xCH₃), 27.7 (CH₃), 35.4 (CH), 36.4 (CH₂), 42.8 (CH₂), 66.6 (CH), 68.0 (CH₂), 78.7 (CH), 79.4 (CH), 108.7 (C), 117.8 (CH₂), 127.7 (4xCH), 129.7 (2xCH), 131.9 (CH), 133.58 (C), 133.60 (C), 133.8 (CH), 135.5 (2xCH), 135.6 (2xCH), 147.9 (CH), 201.0 (C); IR ν 3500 (br w), 2930 (m), 2860 (m), 1665 (m), 1625 (m), 1470 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1110 (m), 1060 (m), 1010 (m), 980 (m), 925 (m), 875 (m), 825 (m), 740 (m), 615 (m), 505 (s), 425 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₃₂H₄₄O₅Si ([M+H]⁺): 537.30308; gefunden: 537.30284; Elementaranalyse berechnet für C₃₂H₄₄O₅Si: C, 71.6; H, 8.3, gefunden: C, 71.3; H, 8.4; [α]_D²⁰ +35.9 (c 1, CHCl₃).



Enon (+)-26III: Aldoladdukt **(+)-114** (C₃₂H₄₄O₅Si, 536.78 g/mol, 100 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (0.3 mL) wurde bei 0 °C nacheinander mit Imidazol²¹¹ (C₃H₄N₂, 68.08 g/mol, 15 mg, 0.22 mmol, 1.2 equiv), *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin²¹¹ (DMAP, C₇H₁₀N₂, 122.17 g/mol, 3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) und *tert*-Butyldimethylchlorosilan^{68,211} (TBSCl, C₆H₁₅ClSi, 150.72 g/mol, 32 mg, 0.21 mmol,

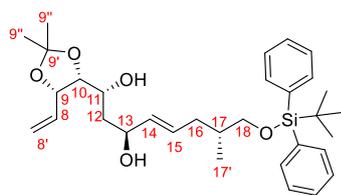
1.1 equiv) versetzt. Die weiße Suspension wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (0.3 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x0.5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 620 mbar) entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 100:1 zu 50:1) gereinigt. Enon **(+)-26III** (C₃₈H₅₈O₅Si₂, 651.05 g/mol, 93 mg, 0.14 mmol, 74%) wurde als farbloses viskoses Öl erhalten.

R_f 0.65 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ -0.04 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.86 (sym m, 1H), 2.04 (ddd, J₁ = 14.7 Hz, J₂ = J₃ = 7.8 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.76 (dd, J₁ = 16.1 Hz, J₂ = 3.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, J₁ = 16.6 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, J₁ = 9.8 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 5.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, J₁ = J₂ = 6.4 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J₁ = 5.9 Hz, J₂ = J₃ = 3.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, J₁ = J₂ = 7.6 Hz, 1H), 5.26 (dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 5.37 (dd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 1 Hz, 1H), 5.98 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.2 Hz, J₃ = 7.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J₁ = 15.2 Hz, J₂ = J₃ = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.65 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ -4.6 (CH₃), -4.1 (CH₃), 16.4 (CH₃), 18.0 (C), 19.3 (C), 25.2 (CH₃), 25.9 (3xCH₃), 26.9 (3xCH₃), 27.5 (CH₃), 35.5 (CH), 36.3 (CH₂), 44.8 (CH₂), 67.5 (CH), 68.2 (CH₂), 78.8 (CH), 81.1 (CH), 108.2 (C), 118.4 (CH₂), 127.6 (4xCH), 129.6 (2xCH), 132.4 (CH), 133.7 (2xC), 134.4 (CH), 135.56 (2xCH), 135.58 (2xCH), 146.2 (C), 197.9 (C).



Diol (+)-27III durch Narasaka¹³¹–Prasad¹³²-Reduktion: Aldoladdukt **(+)-114** (C₃₂H₄₄O₅Si, 536.78 g/mol, 3 g, 5.59 mmol, 1 equiv) wurde mit THF (90 mL) und MeOH (11 mL) verdünnt und anschließend wurde Diethylmethoxyboran (C₅H₁₃BO, 99.97 g/mol, 4 M in THF, 1.5 mL, 6.15 mmol, 1.1 equiv) bei -70 °C zu der Lösung getropft. Nach dreißig Minuten wurde Natriumbor-

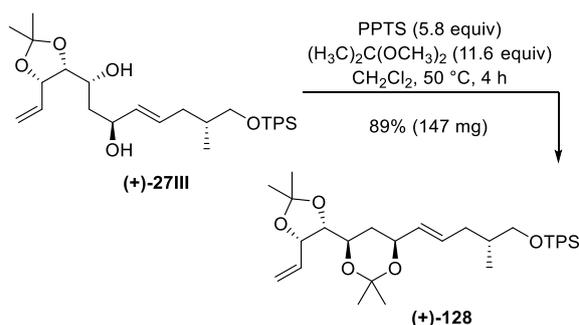
hydrid²¹⁴ (37.83 g/mol, 232 mg, 6.13 mmol, 1.1 equiv) zu der Lösung gegeben und die Lösung wurde für vier Stunden bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, ehe sie mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (40 mL) verdünnt und aufgetaut wurde. Es folgte die Zugabe von Ethylacetat (30 mL) und die Trennung der Phasen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x30 mL) extrahiert, anschließend wurde die organische Phase nacheinander mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (60 mL) und mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (60 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und die Lösemittel wurden im Vakuum ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 180 mbar) entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 20:1 zu 10:1) wurde Diol **(+)-27III** ($\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$, 538.80 g/mol, 2.371 g, 4.40 mmol, 79%, dr = 95:5) als farbloses Öl erhalten. Das Verhältnis der Diastereomere wurde durch Integration der ^1H NMR Signale bei 6.06 ppm und 6.15 ppm bestimmt. Die relative Konfiguration wurde durch $2\text{D}[^1\text{H},^1\text{H}]\text{NOESY}$ -Experimente ermittelt. Eine signifikante NOE-Korrelation konnte zwischen 11-H und 13-H beobachtet werden.



R_f 0.38 (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1); Die Charakterisierungsdaten wurden für das Hauptmengen-diastereomer an-

gegeben. Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch $2\text{D}[^1\text{H},^1\text{H}]\text{COSY}$ - und $2\text{D}[^1\text{H},^{13}\text{C}]\text{HSQC}$ -Experimente. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz, dr = 95:5) δ 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 17'- CH_3), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu- CH_3), 1.37 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.48 (s, 3H, 9'''- CH_3), 1.62 (ddd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = J_3 = 10.2$ Hz, 1H, 12- CH_2), 1.73 (sym m, 1H, 17-CH), 1.87 (sym m, 1H, 16- CH_2), 1.94 (ddd, $J_1 = 14.6$ Hz, $J_2 = J_3 = 2.2$ Hz, 1H, 12- CH_2), 2.22 (ddd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = J_3 = 6.4$ Hz, 1H, 16- CH_2), 2.28 (br. s, 1H, 11-OH), 3.29 (br. s, 1H, 13-OH), 3.48 (d, $J_1 = 5.9$ Hz, 2H, 18- CH_2), 3.89 (ddd, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, $J_3 = 1.5$ Hz, 1H, 11-CH), 3.97 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1H, 10-CH), 4.33 (ddd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, $J_3 = 2.6$ Hz, 1H, 13-CH), 4.68 (dd, $J_1 = J_2 = 6.8$ Hz, 1H, 9-CH), 5.31 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 8'- Z-CH_2), 5.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 8'- E-CH_2), 5.48 (dd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H, 14-CH), 5.60 (ddd, $J_1 = 15$ Hz, $J_2 = J_3 = 7.2$ Hz, 1H, 15-CH), 6.06 (ddd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 7$ Hz, 1H, 8-CH), 7.41 (m, 6H, CH_{ar}), 7.66 (dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 4H, CH_{ar}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 16.5 (17'- CH_3), 19.3 (*t*-Bu-C), 25.3 (9''- CH_3), 26.9 (3x *t*-Bu- CH_3), 27.8 (9'''- CH_3), 35.77 (16- CH_2), 35.79

(17-CH), 40.2 (12- CH_2), 68.2 (18- CH_2), 70.7 (11-CH), 73.7 (13-CH), 78.7 (9-CH), 80.5 (10-CH), 108.7 (9'-C), 118.1 (8'- CH_2), 127.6 (4x CH_{ar}), 129.5 (2x CH_{ar}), 130.3 (15-CH), 133.8 (2x C_{ar}), 133.9 (14-CH), 134.5 (8-CH), 135.58 (2x CH_{ar}), 135.61 (2x CH_{ar}); IR v 3420 (br m), 2930 (m), 2855 (m), 14610 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1250 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1110 (s), 1055 (s), 970 (m), 925 (m), 875 (m), 825 (m), 740 (m), 700 (ss), 615 (m), 505 (ss) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$: C, 71.3; H, 8.6, gefunden: C, 71.3; H, 8.6; $[\alpha]_D^{20} +45.1$ (c 1, CHCl_3).

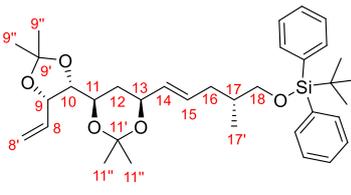


Bisacetonid (+)-128: Eine Lösung von Diol **(+)-27III** ($\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$, 538.80 g/mol, 150 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (1 mL) wurde nacheinander mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat²¹⁵ (PPTS, $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$, 251.30 g/mol, 410 mg, 1.63 mmol, 5.8 equiv) und 2,2-Dimethoxypropan^{153,215} ($\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$, 104.15 g/mol, 0.85 g/mL, 0.4 mL, 34 mg, 3.26 mmol, 11.6 equiv) bei Raumtemperatur versetzt und in einem $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ heißen Ölbad platziert. Nach vier Stunden wurde die Lösung mit wässriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde anschließend mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 mL) gewaschen und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x1 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO_4) wurde das Lösemittel im Vakuum ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 620 mbar) entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 50:1) gereinigt und Bisacetonid **(+)-128** ($\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}$, 578.87 g/mol, 147 mg, 0.25 mmol, 89%) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten.

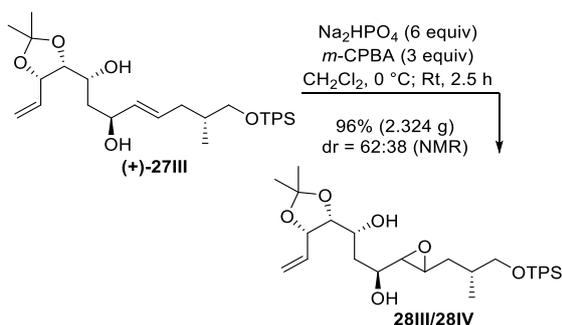
R_f 0.83 (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch $2\text{D}[^1\text{H},^1\text{H}]\text{COSY}$ -, $2\text{D}[^1\text{H},^{13}\text{C}]\text{HSQC}$ - und $2\text{D}[^1\text{H},^{13}\text{C}]\text{HMBC}$ -Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: C9'/9''-H, C9'/9'''-H, C13'/13'''-H; Signifikante NOE-Korrelationen: 11-H/13-H. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.88 (d, $J = 7$ Hz, 3H, 17'-

²¹⁴ Greszler, S. N.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3206–3209.

²¹⁵ Zweifel, G.; Shoup, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5578–5579.

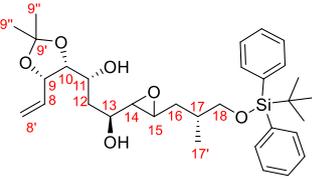


CH₃), 1.05 (s, 9H, t-Bu-CH₃), 1.37 (s, 3H, 13''-CH₃), 1.37 (m, 1H, 12-CH₂) überlagert von 1.38 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.41 (s, 3H, 13''-CH₃), 1.49 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.73 (ddd, J₁ = 12.8 Hz, J₂ = J₃ = 2.6 Hz, 1H, 12-CH₂) überlagert von 1.73 (m, 1H, 17-CH), 1.85 (m, 1H, 16-CH₂), 2.27 (m, 1H, 16-CH₂), 3.47 (d, J = 6.2 Hz, 2H, 18-CH₂), 3.88 (ddd, J₁ = 11.3 Hz, J₂ = 8.7 Hz, J₃ = 2.4 Hz, 1H, 11-CH), 3.96 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 6.2 Hz, 1H, 10-CH), 4.29 (ddd, J₁ = 11.6 Hz, J₂ = 6.6 Hz, J₃ = 2.4 Hz, 1H, 13-CH), 4.68 (dd, J₁ = J₂ = 6.1 Hz, 1H, 9-CH), 5.21 (dd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H, 8'Z-CH₂), 5.37 (dd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 1.7 Hz, 1H, 8'E-CH₂), 5.44 (dd, J₁ = 15.4 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 1H, 14-CH), 5.64 (ddd, J₁ = 15.1 Hz, J₂ = J₃ = 7.3 Hz, 1H, 15-CH), 5.96 (ddd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 10.6 Hz, J₃ = 6.1 Hz, 1H, 8-CH), 7.39 (m, 6H, CH_{ar}), 7.66 (m, 4H, CH_{ar}); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 16.4 (17'-CH₃), 19.3 (t-Bu-C), 19.6 (13''-CH₃), 25.3 (9''-CH₃), 26.9 (3xt-Bu-CH₃), 27.7 (9''-CH₃), 30.1 (13''-CH₃), 34.6 (12-CH₂), 35.8 (17-CH), 36.0 (16-CH₂), 67.4 (11-CH), 68.4 (18-CH₂), 69.9 (13-CH), 78.6 (9-CH), 79.9 (10-CH), 98.5 (13'-C), 108.6 (9'-C), 116.7 (8'-CH₂), 127.6 (4xCH_{ar}), 129.5 (2xCH_{ar}), 131.1 (15-CH), 131.9 (14-CH), 133.95 (C_{ar}), 133.97 (C_{ar}), 134.1 (8-CH), 135.6 (4xCH_{ar}); IR ν 2930 (m), 2860 (m), 1470 (m), 1430 (m), 1380 (m), 1260 (m), 1215 (m), 1110 (s), 1080 (s), 930 (m), 870 (m), 825 (m), 755 (s), 700 (ss), 665 (m), 615 (m), 505 (ss) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₃₅H₅₀O₅Si: C, 72.6; H, 8.7, gefunden: C, 72.7; H, 8.8; HRMS (ESI) berechnet für C₃₅H₅₀O₅Si ([M+H]⁺): 579.35058; gefunden: 521.30759²¹⁶; [α]_D²⁰ +2.3 (c 1, CHCl₃).



Epoxid 28III und 28IV durch Prileschajew-Epoxidierung⁷³: Diol (+)-27III (C₃₂H₄₆O₅Si, 538.80 g/mol, 2.345 g, 4.35 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (57 mL) wurde bei 0 °C nacheinander mit Dinatriumhydrogenphosphat (141.96 g/mol, 3.705 g, 26.10 mmol, 6 equiv) und 3-Chlorperbenzoesäure (*m*-

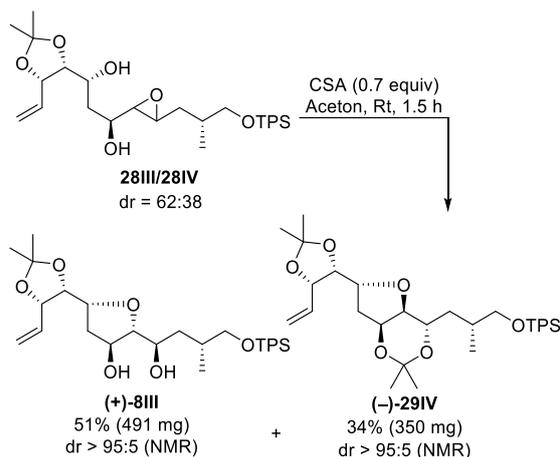
CPBA, C₇H₅ClO₃, 172.57 g/mol, 70–75% mit 25-30% H₂O, 3.217 g, 13.05 mmol, 3 equiv) versetzt. Die weiße Suspension wurde für 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (6 mL) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (7 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x15 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wurde das Lösemittel im Vakuum (40 °C, 620 mbar) entfernt. Die Reinigung des farblosen Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat 5:1 zu 2:1). Das Diastereomerenmisch aus Epoxid 28III und 28IV (C₃₂H₄₆O₆Si, 554.80 g/mol, 2.324 g, 4.19 mmol, 96%, dr = 62:38) wurde als farbloses Wachs erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ¹H NMR Signale bei 5.31 ppm 28III und 5.22 ppm 28IV bestimmt. Die relative Konfiguration wurde durch 2D [¹H, ¹H]NOESY-Experimente ermittelt. Signifikante NOE-Korrelationen konnten zwischen 13-H^{haupt} und 14-H^{haupt}, zwischen 13-H^{haupt} und 15-H^{haupt}, zwischen 13-H^{minder} und 14-H^{minder}, zwischen 14-H^{minder} und 15-H^{minder} beobachtet werden.



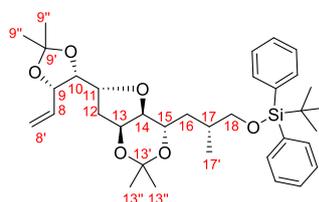
R_f 0.27 (Cyclohexan-Ethylacetat 1:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D [¹H, ¹H]COSY, 2D [¹H, ¹³C]HSQC- und 2D [¹H, ¹³C] HMBC-Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: C9^{haupt}/10-H^{haupt}, C9^{minder}/10-H^{minder}. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, dr = 62:38) δ 0.93 (d, J = 7 Hz, 3H^{minder}, 17'-CH₃^{minder}), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H^{haupt}, 17'-CH₃^{haupt}), 1.049 (s, 9H^{haupt}, t-Bu-CH₃^{haupt}), 1.054 (s, 9H^{minder}, t-Bu-CH₃^{minder}), 1.37 (s, 3H^{haupt}, 9''-CH₃^{haupt}), 1.38 (s, 3H^{minder}, 9''-CH₃^{minder}) überlagert von 1.41 (ddd, J₁ = 14.3 Hz, J₂ = 8.4 Hz, J₃ = 5.1 Hz, 1H^{haupt}, 16-CH₂^{haupt}), 1.47 (s, 3H^{haupt}, 9''-CH₃^{haupt}), 1.48 (s, 3H^{minder}, 9''-CH₃^{minder}), 1.64 (ddd, J₁ = 14.3 Hz, J₂ = 9.2 Hz, J₃ = 5.1 Hz, 1H^{minder}, 16-CH₂^{minder}), 1.73 (m, 2H, 12-CH₂^{haupt}, 16-CH₂^{haupt}) überlagert von 1.77 (m, 1H^{minder}, 16-CH₂^{minder}), 1.90 (m, 1H^{haupt}, 17-CH^{haupt}), 1.99 (m, 2H^{minder}, 1H^{haupt}, 12-CH₂^{minder}, 12-CH₂^{haupt}, 17-CH^{minder}), 2.13 (dd, J₁ = 13.2 Hz, J₂ = 5.9 Hz, 1H^{minder}, 12-CH₂^{minder}), 2.56 (br. s, 1H^{haupt}, 13-OH^{haupt}) 2.75 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H^{haupt}, 14-CH^{haupt}), 2.95 (ddd, J₁ = 7.7 Hz, J₂ = 4.4 Hz, J₃ = 1.1 Hz, 1H^{haupt}, 15-CH^{haupt}), 3.20 (br. s, 1H^{haupt}, 11-OH^{haupt}), 3.25 (br. s, 1H^{minder}, 11-OH^{minder}), 3.37 (br. s, 1H^{minder}, 13-OH^{minder}), 3.51 (m, 2H^{haupt},

²¹⁶ Unter den Ionisierungsbedingungen kommt es zur Abspaltung eines Aceton-Moleküls, so dass das Anion (C₃₂H₄₅O₄Si ([M]⁻): 521.30871) gebildet wurde.

$1\text{H}^{\text{minder}}$, $18\text{-CH}_2^{\text{haupt}}$, $18\text{-CH}_2^{\text{minder}}$, 3.57 (dd, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 1H , $18\text{-CH}_2^{\text{minder}}$), 3.69 (dd, $J_1 = 6.2$ Hz, $J_2 = 3.7$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$, $14\text{-CH}^{\text{minder}}$), 3.78 (br. m, 1H , $13\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 3.90 (ddd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, $J_3 = 4.4$ Hz, 1H^{haupt} , $11\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 3.99 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H^{haupt} , $10\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 4.04 (ddd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, $J_3 = 3.5$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$, $15\text{-CH}^{\text{minder}}$), 4.14 (dd, $J_1 = J_2 = 6.6$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$, $10\text{-CH}^{\text{minder}}$), 4.27 (ddd, $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = J_3 = 6.1$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$, $11\text{-CH}^{\text{minder}}$), 4.54 (m, $1\text{H}^{\text{minder}}$, $13\text{-CH}^{\text{minder}}$), 4.67 (dd, $J_1 = J_2 = 6.6$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$, $9\text{-CH}^{\text{minder}}$) überlagert von 4.69 (dd, $J_1 = J_2 = 6.6$ Hz, 1H^{haupt} , $9\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 5.22 (dd, $J_1 = 10.6$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$, $8'\text{-Z-CH}_2^{\text{minder}}$), 5.31 (dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H^{haupt} , $8'\text{-Z-CH}_2^{\text{haupt}}$), 5.37 (dd, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$, $8'\text{-E-CH}_2^{\text{minder}}$), 5.44 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H^{haupt} , $8'\text{-E-CH}_2^{\text{haupt}}$), 5.91 (ddd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 6.6$ Hz, $1\text{H}^{\text{minder}}$, $8\text{-CH}^{\text{minder}}$), 6.04 (ddd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, $J_3 = 6.8$ Hz, 1H^{haupt} , $8\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 7.41 (m, 6H^{haupt} , $6\text{H}^{\text{minder}}$ CH_{ar}), 7.66 (m, 4H^{haupt} , $4\text{H}^{\text{minder}}$ CH_{ar}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 16.6 ($17'\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 17.5 ($17'\text{-CH}_3^{\text{minder}}$), 19.2 ($t\text{-Bu-C}^{\text{minder}}$), 19.3 ($t\text{-Bu-C}^{\text{haupt}}$), 25.2 ($9''\text{-CH}_3^{\text{minder}}$), 25.2 ($9''\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 26.86 ($3\times t\text{-Bu-CH}_3^{\text{haupt}}$), 26.87 ($3\times t\text{-Bu-CH}_3^{\text{minder}}$), 27.5 ($9''\text{-CH}_3^{\text{minder}}$), 27.7 ($9''\text{-CH}_3^{\text{haupt}}$), 32.3 ($17\text{-CH}^{\text{minder}}$), 33.6 ($17\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 35.3 ($16\text{-CH}_2^{\text{haupt}}$), 37.4 ($12\text{-CH}_2^{\text{haupt}}$), 38.2 ($16\text{-CH}_2^{\text{minder}}$), 38.5 ($12\text{-CH}_2^{\text{minder}}$), 55.2 ($15\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 61.6 ($14\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 68.6 ($18\text{-CH}_2^{\text{haupt}}$), 68.8 ($18\text{-CH}_2^{\text{minder}}$), 68.9 ($15\text{-CH}^{\text{minder}}$), 70.3 ($11\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 71.8 ($13\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 73.1 ($13\text{-CH}^{\text{minder}}$), 76.5 ($11\text{-CH}^{\text{minder}}$), 78.6 ($9\text{-CH}^{\text{minder}}$), 78.7 ($9\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 80.34 ($10\text{-CH}^{\text{minder}}$), 80.38 ($10\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 84.2 ($14\text{-CH}^{\text{minder}}$), 108.7 ($9'\text{-C}^{\text{minder}}$), 108.8 ($9'\text{-C}^{\text{haupt}}$), 117.8 ($8'\text{-CH}_2^{\text{minder}}$), 118.1 ($8'\text{-CH}_2^{\text{haupt}}$), 127.6 ($4\times\text{CH}_{\text{ar}}^{\text{haupt}}$), 127.7 ($4\times\text{CH}_{\text{ar}}^{\text{minder}}$), 129.6 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}^{\text{haupt}}$), 129.8 ($2\times\text{CH}_{\text{ar}}^{\text{minder}}$), 133.1 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}^{\text{minder}}$), 133.2 ($2\times\text{C}_{\text{ar}}^{\text{haupt}}$), 133.8 ($8\text{-CH}^{\text{minder}}$), 134.4 ($8\text{-CH}^{\text{haupt}}$), 135.6 ($4\times\text{CH}_{\text{ar}}^{\text{haupt}}$), 135.7 ($4\times\text{CH}_{\text{ar}}^{\text{minder}}$); IR ν 3440 (br m), 2930 (m), 2860 (m), 1740 (m), 1425 (m), 1370 (m), 1245 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1110 (s), 1050 (s), 925 (m), 875 (m), 825 (m), 800 (m), 740 (m), 700 (s), 615 (m), 505 (s), 425 (w) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$: C, 69.3; H, 8.4, gefunden: C, 67.7; H, 8.3; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 555.31364; gefunden: 555.31337.

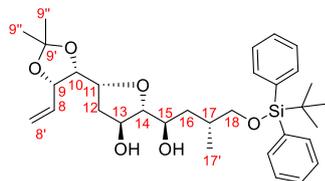


Tetrahydrofuran (-)-29IV und (+)-8III: Zu einer Lösung von Epoxid **28III/28IV** ($\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$, 554.80 g/mol, dr = 62:38, 952 mg, 1.72 mmol, 1 equiv) in Aceton (34 mL) wurde *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure⁷⁴ (CSA, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$, 232.30 g/mol, 278 mg, 1.20 mmol, 0.7 equiv) bei Raumtemperatur gegeben. Die Suspension wurde 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1x15 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (1x15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 200 mbar) entfernt und das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Tetrahydrofuran **(-)-29IV**: Cyclohexan–Ethylacetat 20:1 zu 10:1; Tetrahydrofuran **(+)-8III**: Cyclohexan–Ethylacetat 2:1 zu 1:1) gereinigt. Bisacetonid **(-)-29IV** ($\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}$, 594.86 g/mol, 350 mg, 0.59 mmol, 34%, dr > 95:5) und Tetrahydrofuran **(+)-8III** ($\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$, 554.80 g/mol, 491 mg, 0.89 mmol, 51%, dr > 95:5) wurden als farblose Wachse erhalten.



R_f 0.63 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch $2\text{D}[^1\text{H}, ^1\text{H}]\text{COSY}$ -, $2\text{D}[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]\text{HSQC}$ - und $2\text{D}[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]\text{HMBC}$ -Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: $\text{C}13'/13\text{-H}$, $\text{C}13'/15\text{-H}$, $\text{C}13'/13''\text{-H}$, $\text{C}9'/9\text{-H}$, $\text{C}9'/10\text{-H}$, $\text{C}9'/9''\text{-H}$. Die relative Konfiguration wurde durch $2\text{D}[^1\text{H}, ^1\text{H}]\text{NOESY}$ -Experimente ermittelt und durch Rychnovsky-Spektroskopie bestätigt. Signifikante NOE-Korrelationen: $11\text{-H}/15\text{-H}$, $13\text{-H}/14\text{-H}$. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $17'\text{-CH}_3$), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu- CH_3), 1.22 (s, 3H, $13''\text{-CH}_3$), 1.30 (s, 3H, $13''\text{-CH}_3$), 1.36 (m, 1H, 16-CH_2) überlagert

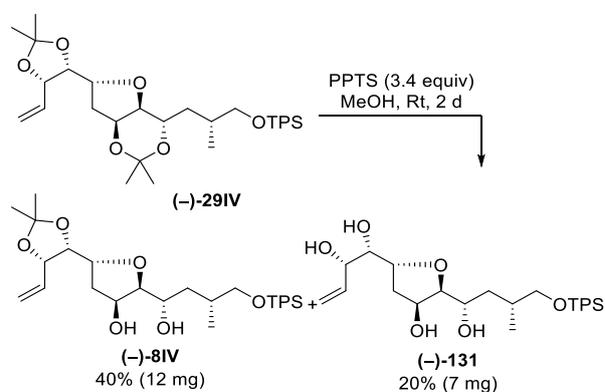
von 1.37 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.48 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.78 (ddd, J₁ = 14.1 Hz, J₂ = 6.8 Hz, J₃ = 4.4 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.93 (m, 2H, 12-CH₂, 17-CH), 2.06 (dd, J₁ = 13.2 Hz, J₂ = 4.4 Hz, 1H, 12-CH₂), 3.44 (dd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.48 (ddd, J₁ = 14.2 Hz, J₂ = 8.3 Hz, J₃ = 3.9 Hz, 1H, 15-CH), 3.55 (dd, J₁ = 9.8 Hz, J₂ = 5.4 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.82 (dd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 4.6 Hz, 1H, 14-CH), 4.08 (m, 2H, 10-CH, 11-CH), 4.37 (dd, J₁ = J₂ = 5.3 Hz, 1H, 13-CH), 4.63 (dd, J₁ = J₂ = 6.6 Hz, 1H, 9-CH), 5.13 (dd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 1H, 8'Z-CH₂), 5.32 (dd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 1H, 8'E-CH₂), 5.84 (ddd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 10.3 Hz, J₃ = 6.8 Hz, 1H, 8-CH), 7.39 (m, 6H, CH_{ar}), 7.67 (m, 4H, CH_{ar}); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 17.8 (17'-CH₃), 19.3 (t-Bu-C), 24.0 (13''-CH₃), 24.8 (13''-CH₃), 25.4 (9''-CH₃), 26.9 (3xt-Bu-CH₃), 27.4 (9''-CH₃), 32.4 (17-CH), 36.1 (12-CH₂), 37.5 (16-CH₂), 68.3 (15-CH), 68.4 (18-CH₂), 71.8 (13-CH), 76.9 (11-CH), 78.6 (9-CH), 79.9 (10-CH), 84.3 (14-CH), 99.7 (13'-C), 108.7 (9'-C), 117.9 (8'-CH₂), 127.54 (2xCH_{ar}), 127.56 (2xCH_{ar}), 129.5 (2xCH_{ar}), 133.6 (8-CH), 133.9 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 135.6 (4xCH_{ar}); IR v 2985 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1590 (w), 1460 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1110 (s), 1060 (s), 1010 (m), 925 (m), 875 (m), 825 (m), 740 (m), 700 (s), 615 (m), 505 (s), 430 (w) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₃₅H₅₀O₆Si: C, 70.7; H, 8.5, gefunden: C, 70.5; H, 8.4; [α]_D²⁵ -1.1 (c 1, CHCl₃).



R_f 0.4 (Cyclohexan-Ethylacetat 1:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D[¹H, ¹H]COSY- und 2D[¹H, ¹³C]HSQC-

Experimente. Die relative Konfiguration wurde durch 2D[¹H, ¹H]NOESY-Experimente ermittelt. Signifikante NOE-Korrelationen: 10-H/12-H^{Re}, 11-H/14-H, 13-H/15-H, 14-H/13-OH. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.88 (d, J = 7 Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.05 (s, 9H, t-Bu-CH₃), 1.39 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.51 (s, 3H, 9''-CH₃) überlagert von 1.42–1.65 (m, 2H, 16-CH₂), 1.92 (m, 2H, 12-CH₂^{Si}, 17-CH), 2.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 13-OH), 2.17 (ddd, J₁ = 13.1 Hz, J₂ = J₃ = 7.3 Hz, 1H, 12-CH₂^{Re}), 3.50 (dd, J₁ = 10.1 Hz, J₂ = 7 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.52 (dd, J₁ = 9.8 Hz, J₂ = 5.2 Hz, 1H, 18-CH₂) überlagert von 3.47–3.56 (m, 1H, 14-CH), 3.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H, 15-OH), 3.74 (br m, 1H, 15-CH), 4.16 (ddd, J₁ = J₂ = 7 Hz, J₃ = 5.2 Hz, 1H, 11-CH), 4.28 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 4.9 Hz, 1H, 10-CH), 4.39 (br m, 1H, 13-CH), 4.68 (dd, J₁ = J₂ = 7 Hz, 1H, 9-CH), 5.26 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H, 8'Z-CH₂), 5.38 (dd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 1.4 Hz, 1H, 8'E-CH₂), 5.84 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.5 Hz,

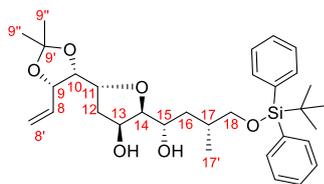
J₃ = 6.9 Hz, 1H, 8-CH), 7.41 (m, 6H, CH_{ar}), 7.66 (m, 4H, CH_{ar}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 17.3 (17'-CH₃), 19.2 (t-Bu-C), 25.0 (9''-CH₃), 26.8 (3xt-Bu-CH₃), 26.9 (9''-CH₃), 33.4 (17-CH), 36.7 (12-CH₂), 38.6 (16-CH₂), 69.9 (18-CH₂), 71.5 (15-CH), 73.5 (13-CH), 77.1 (11-CH), 78.0 (9-CH), 79.6 (10-CH), 89.1 (14-CH), 108.7 (9'-C), 118.3 (8'-CH₂), 127.61 (2xCH_{ar}), 127.68 (2xCH_{ar}), 129.70 (CH_{ar}), 129.71 (CH_{ar}), 133.26 (C_{ar}), 133.28 (C_{ar}), 133.5 (8-CH), 135.59 (2xCH_{ar}), 135.60 (2xCH_{ar}); IR v 3385 (br m), 2930 (m), 2360 (w), 1770 (w), 1470 (m), 1430 (m), 1380 (m), 1250 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1085 (s), 1045 (s), 930 (m), 875 (m), 825 (m), 740 (m), 700 (s), 615 (m), 505 (s), 425 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₃₂H₄₆O₆Si ([M+H]⁺): 555.31364; gefunden: 555.31445; [α]_D²⁰ +20.3 (c 1, CHCl₃).



Diol (-)-8IV und Tetraol (-)-131: Zu Bisacetamid (-)-29IV (C₃₅H₅₀O₆Si, 594.86 g/mol, 30 mg, 0.05 mmol, 1 equiv) in Methanol (1 mL) wurde Pyridinium-*p*-toluolsulfonat²¹⁷ (PPTS, C₁₂H₁₃NO₃S, 251.30 g/mol, 43 mg, 0.17 mmol, 3.4 equiv) bei Raumtemperatur gegeben. Die Lösung wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0.5 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x1 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Nach dem Entfernen der Lösemittel (40 °C, 250 mbar) erfolgte die Aufreinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Edukt (-)-29IV: Cyclohexan-Ethylacetat 20:1 zu 10:1; Diol (-)-8IV: Cyclohexan-Ethylacetat 5:1 zu 2:1; Tetraol (-)-131: Ethylacetat). Das Edukt konnte zu 30% (C₃₅H₅₀O₆Si, 594.86 g/mol, 9 mg, 0.015 mmol) wiedergewonnen werden. Diol (-)-8IV (C₃₂H₄₆O₆Si, 554.80 g/mol, 12 mg, 0.02 mmol, 40%) und Tetraol (-)-131 (C₂₉H₄₂O₆Si, 514.73 g/mol,

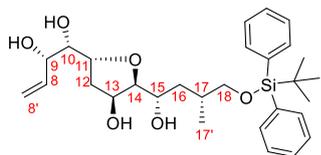
²¹⁷ a) Fraser-Reid, B.; Magdzinski, L.; Molino, B. F.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4495–4504. b) Narute, S. B.; Ramana, C. V. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1830–1840.

7 mg, 0.01 mmol, 20%) wurden als farblose Wachse erhalten.



R_f 0.4 (Cyclohexan-Ethylacetat 1:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch $2D[{}^1H, {}^1H]COSY$ - und $2D[{}^1H, {}^{13}C]HSQC$ und

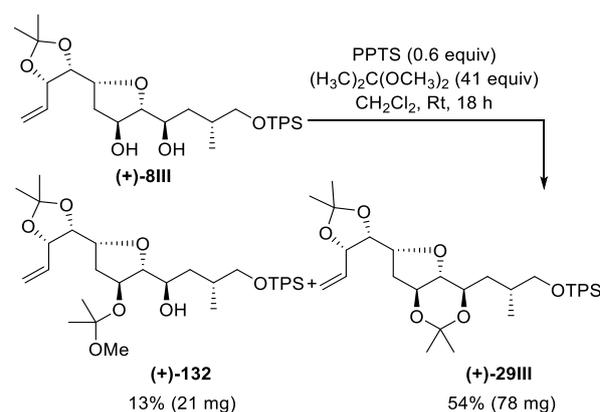
$2D[{}^1H, {}^{13}C]HMBC$ -Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: C9'/9-H, C9'/10-H, C9'/9''-H; Signifikante NOE-Korrelationen: 13-H/14-H, 12-H^{Si}/14-H. 1H NMR ($CDCl_3$, 700 MHz, Spektrum verunreinigt, Protonen der beiden Hydroxyfunktionen nicht beobachtet) δ 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu-CH₃), 1.38 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.48 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.63 (ddd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz, $J_3 = 5.2$ Hz, 1H, 16-CH₂), 1.76 (ddd, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz, 1H, 16-CH₂), 1.95 (m, 1H, 17-CH) überlagert von 1.98 (ddd, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, $J_3 = 4.5$ Hz, 1H, 12-CH₂^{Si}), 2.13 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 1H, 12-CH₂^{Re}), 3.53 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1H, 18-CH₂), 3.57 (dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H, 18-CH₂), 3.69 (dd, $J_1 = 6.2$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1H, 14-CH), 4.04 (ddd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz, 1H, 15-CH), 4.14 (dd, $J_1 = J_2 = 6.8$ Hz, 1H, 10-CH), 4.27 (ddd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = J_3 = 6.2$ Hz, 1H, 11-CH), 4.54 (dd, $J_1 = J_2 = 4$ Hz, 1H, 13-CH), 4.67 (dd, $J_1 = J_2 = 6.7$ Hz, 1H, 9-CH), 5.22 (dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H, 8'*Z*-CH₂), 5.37 (dd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H, 8'*E*-CH₂), 5.91 (ddd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 6.9$ Hz, 1H, 8-CH), 7.41 (m, 6H, CH_{ar}), 7.66 (m, 4H, CH_{ar}); ${}^{13}C$ NMR ($CDCl_3$, 176 MHz) δ 17.5 (17'-CH₃), 19.2 (*t*-Bu-C), 25.2 (9''-CH₃), 26.8 (3x *t*-Bu-CH₃), 27.5 (9''-CH₃), 32.3 (17-CH), 38.2 (16-CH₂), 38.5 (12-CH₂), 68.8 (18-CH₂), 70.0 (15-CH), 73.1 (13-CH), 76.5 (11-CH), 78.6 (9-CH), 80.3 (10-CH), 84.2 (14-CH), 108.7 (9'-C), 117.8 (8'-CH₂), 127.56 (CH_{ar}), 127.58 (CH_{ar}), 129.49 (CH_{ar}), 129.52 (CH_{ar}), 129.77 (CH_{ar}), 129.79 (CH_{ar}), 133.16 (C_{ar}), 133.24 (C_{ar}), 133.8 (8-CH), 135.56 (2xCH_{ar}), 135.65 (2xCH_{ar}); HRMS (ESI) berechnet für C₃₂H₄₆O₆Si ([M+H]⁺): 555.31364; gefunden: 555.31446; $[\alpha]_D^{25} -3.8$ (c 0.35, CHCl₃).



R_f 0.06 (Cyclohexan-Ethylacetat 1:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch $2D[{}^1H, {}^1H]COSY$ - und

$2D[{}^1H, {}^{13}C]HSQC$ -Experimente. Signifikante NOE-Korrelationen: 10-H/12-H^{Re}, 11-H/15-H, 13-H/14-H. 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, Spektrum verunreinigt) δ 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.05 (s, 9H, *t*-Bu-CH₃), 1.64 (ddd, $J_1 = 14.3$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, $J_3 = 5.9$ Hz, 1H, 16-CH₂), 1.77 (ddd, $J_1 = 14.3$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, $J_3 = 3.3$ Hz, 1H, 16-CH₂), 2.02 (m, 3H, 12-CH₂^{Si}, 17-CH, 10-OH), 2.18 (dd, $J_1 = 13.2$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 1H, 12-CH₂^{Re}), 2.58 (d, $J =$

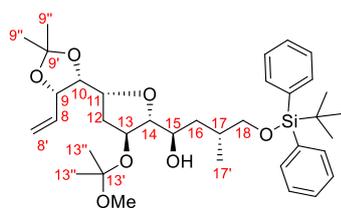
3.3 Hz, 1H, 9-OH), 3.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 13-OH), 3.50 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 15-OH), 3.55 (dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H, 18-CH₂), 3.59 (dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 1H, 18-CH₂), 3.66 (ddd, $J_1 = J_2 = 6$ Hz, $J_3 = 3.5$ Hz, 1H, 10-CH), 3.70 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, 1H, 14-CH), 4.03 (m, 1H, 15-CH), 4.24 (m, 1H, 9-CH), 4.34 (ddd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = J_3 = 5.8$ Hz, 1H, 11-CH), 4.56 (m, 1H, 13-CH), 5.30 (dd, $J_1 = 10.6$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, 8'*Z*-CH₂), 5.39 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, 8'*E*-CH₂), 5.95 (ddd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.6$ Hz, $J_3 = 6.6$ Hz, 1H, 8-CH), 7.41 (m, 6H, CH_{ar}), 7.65 (m, 4H, CH_{ar}); ${}^{13}C$ NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, Spektrum verunreinigt) δ 17.5 (17'-CH₃), 19.2 (*t*-Bu-C), 26.8 (3xt-Bu-CH₃), 32.2 (17-CH), 37.6 (12-CH₂), 38.4 (16-CH₂), 68.8 (15-CH, 18-CH₂), 73.0 (13-CH), 74.7 (10-CH), 74.9 (9-CH), 79.5 (11-CH), 84.7 (14-CH), 118.1 (8'-CH₂), 127.8 (4xCH_{ar}), 129.82 (CH_{ar}), 129.84 (CH_{ar}), 133.0 (2xCH_{ar}), 135.5 (2xCH_{ar}), 135.6 (2xCH_{ar}), 136.5 (8-CH); HRMS (ESI) berechnet für C₂₉H₄₂O₆Si ([M+H]⁺): 515.28234; gefunden: 515.28185; $[\alpha]_D^{25} -1.9$ (c 0.15, CHCl₃).



Alkohol (+)-132 und Bisacetonid (+)-29III: Zu THF (+)-8III (C₃₂H₄₆O₆Si, 554.80 g/mol, 135 mg, 0.24 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (8 mL) wurden nacheinander Pyridinium-*p*-toluolsulfonat²¹⁵ (PPTS, C₁₂H₁₃NO₃S, 251.30 g/mol, 36 mg, 0.14 mmol, 0.6 equiv) und 2,2-Dimethoxypropan^{153,215} (C₅H₁₂O₂, 104.15 g/mol, 0.85 g/mL, 1.2 mL, 1.012 g, 9.72 mmol, 41 equiv) bei Raumtemperatur gegeben. Die gelbe Lösung wurde für 18 Stunden gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) verdünnt. Nach der Trennung der Phasen erfolgte die Extraktion mit Ethylacetat (3x2 mL), das Trocknen der vereinigten organischen Phasen (MgSO₄) und das Entfernen der Lösemittel im Vakuum (40 °C, 620 zu 180 mbar). Das orange Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Bisacetonid (+)-29III: Cyclohexan-Ethylacetat 50:1 zu 20:1; Alkohol (+)-132: Cyclohexan-Ethylacetat 10:1 zu 5:1) gereinigt. Alkohol (+)-132 (C₃₆H₅₄O₇Si, 626.91 g/mol, 21 mg, 0.03 mmol, 13%) wurde als farbloses Öl erhalten. Bisacetonid (+)-29III (C₃₅H₅₀O₆Si,

594.86 g/mol, 78 mg, 0.13 mmol, 54%) wurde als farbloses Wachs erhalten. Zudem konnte das Edukt **(+)-8III** ($C_{32}H_{46}O_6Si$, 554.80 g/mol, 36 mg, 0.06 mmol, 25%) wiedergewonnen werden.

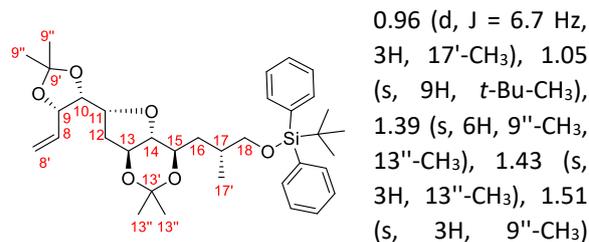
R_f 0.46 (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D[¹H,¹H]COSY-, 2D[¹H,¹³C]HSQC und 2D[¹H,¹³C]HMBC-Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: C13'/13''-H, C13'/13''-OCH₃, C14/15-OH, C9'/10-H, C9'/9''-H;



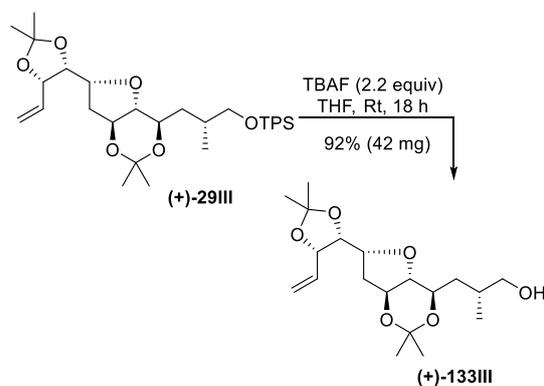
Signifikante NOE-Korrelationen: 11-H/14-H, 13-H/15-H, 13-H/13''-OCH₃, 13-H/15-OH, 14-H/15-OH. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 0.94 (d, J = 7 Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu-CH₃), 1.35 (s, 6H, 13''-CH₃), 1.37 (m, 1H, 16-CH₂) überlagert von 1.38 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.51 (s, 3H, 9'''-CH₃), 1.57 (ddd, J₁ = 14.3 Hz, J₂ = 9.5 Hz, J₃ = 3.7 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.93 (dd, J₁ = 12.1 Hz, J₂ = 6.2 Hz, 1H, 12-CH₂) überlagert von 1.97 (m, 1H, 17-CH), 2.03 (ddd, J₁ = 13.2 Hz, J₂ = 9.9 Hz, J₃ = 5.9 Hz, 1H, 12-CH₂), 3.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 15-OH), 3.17 (s, 3H, 13'-OCH₃), 3.50 (dd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 5.9 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.54 (dd, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 5.9 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.73 (dddd, J₁ = 10.7 Hz, J₂ = J₃ = 2.9 Hz, J₄ = 1.5 Hz, 1H, 15-CH), 3.76 (dd, J₁ = 3.7 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H, 14-CH), 4.14 (ddd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = J₃ = 4.4 Hz, 1H, 11-CH), 4.32 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 5 Hz, 1H, 10-CH), 4.45 (br dd, J₁ = 5.9 Hz, J₂ = 1.5 Hz; 1H, 13-CH), 4.69 (dd, J₁ = J₂ = 7 Hz, 1H, 9-CH), 5.26 (d, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 1H, 8'Z-CH₂), 5.39 (dd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 1.3 Hz, 1H, 8'E-CH₂), 5.87 (ddd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 10.4 Hz, J₃ = 7 Hz, 1H, 8-CH), 7.38 (m, 6H, CH_{ar}), 7.66 (m, 4H, CH_{ar}); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 16.7 (17'-CH₃), 19.3 (*t*-Bu-C), 25.0 (9''-CH₃), 25.1 (13''-CH₃), 25.5 (13'''-CH₃), 26.8 (9'''-CH₃, 3xt-Bu-CH₃), 32.7 (17-CH), 36.6 (12-CH₂), 36.8 (16-CH₂), 45.0 (13'-OCH₃), 69.7 (18-CH₂), 70.8 (15-CH), 72.2 (13-CH), 77.6 (11-CH), 78.1 (9-CH), 80.0 (10-CH), 89.6 (14-CH), 100.9 (13'-CH₃), 108.7 (9'-CH₃), 118.2 (8'-CH₂), 127.60 (2xCH_{ar}), 127.62 (2xCH_{ar}), 129.6 (2xCH_{ar}), 133.7 (8-CH/2xCH_{ar}), 135.6 (4xCH_{ar}); IR v 3480 (w), 2985 (m), 2935 (m), 1740 (m), 1460 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1240 (m), 1210 (m), 1150 (m), 1110 (m), 1045 (s), 930 (m), 875 (m), 825 (m), 740 (m), 705 (s), 615 (m), 505 (m), 430 (s) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₃₆H₅₄O₇Si: C, 69.0; H, 8.7; gefunden: C, 68.8; H, 8.7; HRMS (ESI) berechnet für C₃₆H₅₄O₇Si ([M+Na]⁺): 649.35310; gefunden: 649.35282; [α]_D²⁰ +13.5 (c 1, CHCl₃).

R_f 0.53 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D[¹H,¹H]COSY-, 2D[¹H,¹³C]HSQC- und 2D[¹H,¹³C]HMBC-Experimente.

Signifikante HMBC-Korrelationen: C13'/13''-H, C9'/9''-H, C9'/10-H, C9'/9''-H; Signifikante NOE-Korrelationen: 11-H/14-H, 13-H/15-H. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ



überlagert von 1.51 (m, 1H, 16-CH₂), 1.57 (ddd, J₁ = 14.4 Hz, J₂ = 8.8 Hz, J₃ = 5.2 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.84 (dd, J₁ = J₂ = 10.5 Hz, 1H, 12-CH₂), 1.96 (m, 1H, 17-CH), 2.19 (ddd, J₁ = 11.1 Hz, J₂ = 7.8 Hz, J₃ = 2.8 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.82 (dd, J₁ = J₂ = 9.1 Hz, 1H, 14-CH), 3.42 (dd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 6.7 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.57 (dd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 5.2 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.68 (dd, J₁ = 9 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H, 13-CH), 3.92 (ddd, J₁ = J₂ = 9 Hz, J₃ = 3.7 Hz, 1H, 15-CH), 4.05 (ddd, J₁ = 9.4 Hz, J₂ = 4.7 Hz, J₃ = 2.9 Hz, 1H, 11-CH), 4.21 (dd, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 4.8 Hz, 1H, 10-CH), 4.65 (dd, J₁ = J₂ = 7 Hz, 1H, 9-CH), 5.24 (d, J = 10.5 Hz, 1H, 8'Z-CH₂), 5.35 (d, J = 17 Hz, 1H, 8'E-CH₂), 5.78 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.4 Hz, J₃ = 6.7 Hz, 1H, 8-CH), 7.39 (m, 6H, CH_{ar}), 7.66 (dd, J₁ = 6.9 Hz, J₂ = 3.4 Hz, 4H, CH_{ar}). ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 16.9 (17'-CH₃), 19.3 (*t*-Bu-C), 20.2 (13''-CH₃), 24.9 (9''-CH₃), 26.9 (9'''-CH₃, 3xt-Bu-CH₃), 29.4 (13'''-CH₃), 31.2 (12-CH₂), 31.6 (17-CH), 36.7 (16-CH₂), 69.1 (18-CH₂), 72.6 (13-CH), 73.1 (15-CH), 76.4 (11-CH), 78.1 (9-CH), 79.2 (10-CH), 79.9 (14-CH), 100.9 (13'-CH₃), 108.8 (9'-CH₃), 118.4 (8'-CH₂), 127.5 (4xCH_{ar}), 129.5 (2xCH_{ar}), 133.4 (8-CH), 134.0 (C_{ar}), 134.1 (C_{ar}), 135.6 (2xCH_{ar}), 135.7 (2xCH_{ar}); IR v 2985 (m), 2930 (m), 2860 (m), 1740 (m), 1460 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1240 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1110 (s), 1055 (s), 1010 (m), 930 (m), 875 (m), 825 (m), 740 (m), 700 (ss), 615 (m), 505 (s), 425 (w) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₃₅H₅₀O₆Si: C, 70.7; H, 8.5; gefunden: C, 70.7; H, 8.6; HRMS (ESI) berechnet für C₃₅H₅₀O₆Si ([M+H]⁺): 595.34494; gefunden: 595.34469; [α]_D²⁰ +5.4 (c 1, CHCl₃).

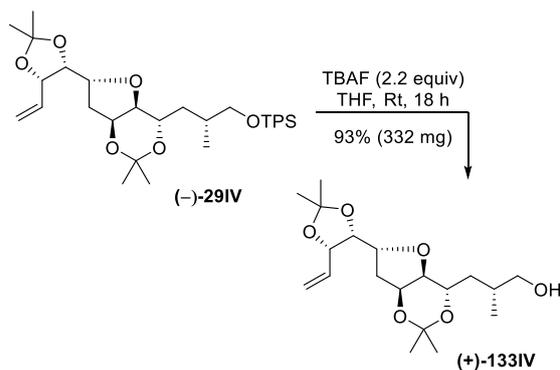
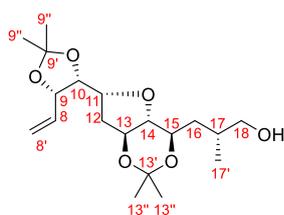


Alkohol (+)-133III: Zu Bisacetonid **(+)-29III** ($C_{35}H_{50}O_6Si$, 594.86 g/mol, 76 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL)

wurde Tetrabutylammoniumfluorid¹⁰¹ (TBAF, (C₄H₉)₄NF, 261.46 g/mol, 1M in THF, 0.3 mL, 0.29 mmol, 2.2 equiv) gegeben. Die gelbe Lösung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) versetzt. Nach der Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 180 mbar) entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1 zu 2:1) gereinigt und Alkohol **(+)-133III** (C₁₉H₃₂O₆, 356.46 g/mol, 42 mg, 0.12 mmol, 92%) als farbloses, viskoses Öl erhalten.

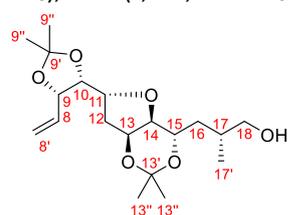
R_f 0.43 (Cyclohexan–Ethylacetat 1:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D[¹H,¹H]COSY-, 2D[¹H,¹³C]HSQC- und 2D[¹H,¹³C]HMBC-Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: C13'/13''-H, C9'/9-H, C9'/10-H, C9'/9''-H; Signifikante NOE-Korrelationen:

11-H/14-H, 13-H/14-H, 13-H/15-H, 14-H/15-H. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.39 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.45 (s, 3H, 13''-CH₃) überlagert von 1.45 (m, 1H, 16-CH₂), 1.52 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.53 (s, 3H, 13''-CH₃), 1.75 (ddd, J₁ = 14.7 Hz, J₂ = 5.1 Hz, J₃ = 2.6 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.86 (m, 1H, 17-CH) überlagert von 1.87 (dd, J₁ = J₂ = 10.3 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.22 (ddd, J₁ = 11.1 Hz, J₂ = 7.8 Hz, J₃ = 2.8 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.70 (br s, 1H, 18-OH), 2.87 (dd, J₁ = J₂ = 9.2 Hz, 1H, 14-CH), 3.37 (br dd, J₁ = 10.3 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.53 (br dd, J₁ = 11 Hz, J₂ = 6.2 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.75 (dd, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 1H, 13-CH), 4.01 (ddd, J₁ = J₂ = 9.4 Hz, J₃ = 2.4 Hz, 1H, 15-CH), 4.10 (ddd, J₁ = 9.7 Hz, J₂ = J₃ = 3.4 Hz, 1H, 11-CH), 4.27 (dd, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 4.4 Hz, 1H, 10-CH), 4.70 (dd, J₁ = J₂ = 7.2 Hz, 1H, 9-CH), 5.26 (d, J = 10.3 Hz, 1H, 8'-Z-CH₂), 5.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 8'-E-CH₂), 5.89 (ddd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 10.4 Hz, J₃ = 7 Hz, 1H, 8-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 18.1 (17'-CH₃), 20.3 (13''-CH₃), 24.8 (9''-CH₃), 26.7 (9''-CH₃), 29.3 (13''-CH₃), 31.0 (12-CH₂), 33.9 (17-CH), 38.2 (16-CH₂), 68.3 (18-CH₂), 72.5 (13-CH), 74.8 (15-CH), 76.8 (11-CH), 77.9 (9-CH), 79.1 (10-CH), 79.4 (14-CH), 101.1 (13'-C), 108.3 (9'-C), 118.7 (8'-CH₂), 133.2 (8-CH); IR ν 3445 (br m), 2985 (m), 2935 (m), 1740 (m), 1460 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1215 (s), 1165 (m), 1110 (m), 1040 (s), 925 (m), 870 (m), 825 (m), 745 (w), 705 (m), 610 (m), 505 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₃₂O₆ ([M+H]⁺): 357.22717; gefunden: 357.22729; [α]_D²⁰ +17.4 (c 0.25, CHCl₃).

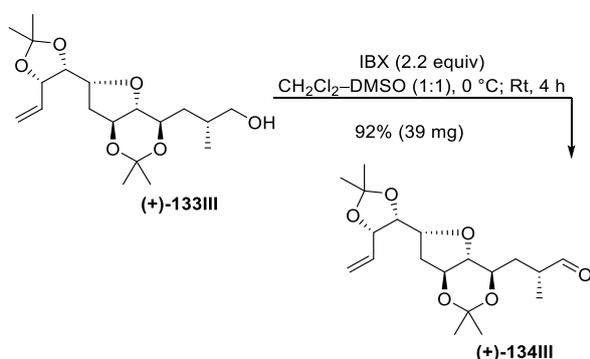


Alkohol (+)-133IV: Zu Bisacetonid **(-)-29IV** (C₃₅H₅₀O₆Si, 594.86 g/mol, 592 mg, 1 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL) wurde Tetrabutylammoniumfluorid¹⁰¹ (TBAF, (C₄H₉)₄NF, 261.46 g/mol, 1M in THF, 2.2 mL, 2.2 mmol, 2.2 equiv) gegeben. Die gelbe Lösung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) versetzt. Nach der Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 180 mbar) entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1 zu 2:1) gereinigt und Alkohol **(+)-133IV** (C₁₉H₃₂O₆, 356.46 g/mol, 332 mg, 0.93 mmol, 93%) als farbloses, viskoses Öl erhalten.

R_f 0.33 (Cyclohexan–Ethylacetat 1:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D[¹H,¹H]COSY-, 2D[¹H,¹³C]HSQC- und 2D[¹H,¹³C]HMBC-Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: C13'/13-H, C13'/15-H, C13'/13''-H, C9'/9-H, C9'/10-H, C9'/9''-H; Signifikante NOE-Korrelationen: 11-H/15-H, 13-H/14-H. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 0.95 (d, J = 7 Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.34 (s, 3H, 13''-CH₃), 1.36 (s, 3H, 13''-CH₃), 1.38 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.48 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.59 (ddd, J₁ = 14.5 Hz, J₂ = 9 Hz, J₃ = 5.1 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.72 (ddd, J₁ = 14.7 Hz, J₂ = 6.2 Hz, J₃ = 3.3 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.96 (m, 2H, 12-CH₂, 17-CH), 2.12 (dd, J₁ = 13.4 Hz, J₂ = 4.6 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.26 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 5.9 Hz, 1H, 18-OH), 3.46 (ddd, J₁ = 16.9 Hz, J₂ = 9.9 Hz, J₃ = 5.9 Hz, 1H, 18-CH₂), überlagert von 3.47 (ddd, J₁ = 16.5 Hz, J₂ = 10.6 Hz, J₃ = 5.5 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.58 (ddd, J₁ = J₂ = 8.7 Hz, J₃ = 3.1 Hz, 1H, 15-CH), 3.88 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 5.1 Hz, 1H, 14-CH), 4.10 (dd, J₁ = J₂ = 6.2 Hz, 1H, 10-CH) überlagert von 4.12 (ddd, J₁ = 11.4 Hz, J₂ = 7 Hz, J₃ = 4.8 Hz, 1H, 11-CH), 4.41 (dd, J₁ = J₂ = 5.3 Hz, 1H, 13-CH), 4.67 (dd, J₁ = J₂ = 6.6 Hz, 1H, 9-CH), 5.25 (dd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 1.5 Hz,



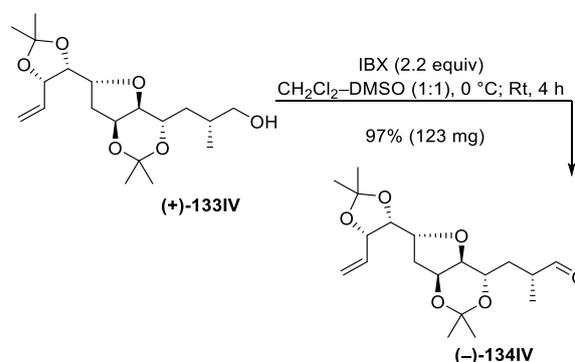
1H, 8'Z-CH₂), 5.40 (dd, $J_1 = 16.9$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, 8'E-CH₂), 5.90 (ddd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 6.6$ Hz, 1H, 8-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 16.8 (17'-CH₃), 23.9 (13''-CH₃), 25.0 (13'''-CH₃), 25.2 (9''-CH₃), 27.4 (9'''-CH₃), 32.4 (17-CH), 36.4 (12-CH₂), 36.8 (16-CH₂), 67.2 (15-CH), 67.4 (18-CH₂), 71.8 (13-CH), 76.7 (11-CH), 78.6 (9-CH), 79.9 (10-CH), 83.4 (14-CH), 100.1 (13'-C), 108.8 (9'-C), 117.9 (8'-CH₂), 133.6 (8-CH); IR ν 3470 (br m), 2985 (m), 2935 (m), 1740 (m), 1455 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1215 (s), 1165 (m), 1110 (m), 1040 (s), 925 (m), 870 (m), 740 (w), 705 (m), 605 (w), 510 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₃₂O₆: C, 64.0; H, 9.1, gefunden: C, 64.0; H, 9.2; HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₃₂O₆ ([M+H]⁺): 357.22717; gefunden: 357.22724; $[\alpha]_D^{25} +0.03$ (c 1, CHCl₃).



Aldehyd (+)-134III: Eine Lösung von Alkohol (+)-133III (C₁₉H₃₂O₆, 356.46 g/mol, 42 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (1.2 mL) und DMSO (1.2 mL) wurde bei 0 °C mit IBX⁸⁴ (C₇H₅IO₄, 280.02 g/mol, 72 mg, 0.26 mmol, 2.2 equiv) versetzt und für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die weiße Suspension wurde mit Wasser (2 mL) verdünnt und nach der Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 670 mbar) entfernt. Nach der Reinigung des farblosen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat 10:1 zu 5:1) wurde der Aldehyd (+)-134III (C₁₉H₃₀O₆, 354.44 g/mol, 39 mg, 0.11 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.54 (Cyclohexan-Ethylacetat 2:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D[¹H,¹H]COSY-, 2D[¹H,¹³C]HSQC- und 2D[¹H,¹³C]HMBC-Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: C13'/13''-H, C9'/10-H, C9'/9''-H; Signifikante NOE-Korrelationen: 11-H/14-H, 13-H/15-H; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.39 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.41 (s, 3H, 13''-CH₃), 1.47 (s, 3H, 13'''-CH₃), 1.51 (s, 3H, 9'''-CH₃), 1.73 (ddd, $J_1 = 14.1$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz, 1H, 16-CH₂), 1.86 (ddd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = J_3 = 9.7$ Hz, 1H, 12-CH₂) überlagert von 1.90 (ddd, $J_1 = 14.2$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz,

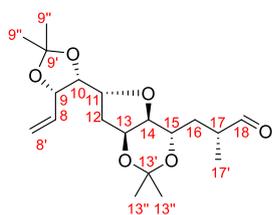
$J_3 = 7.5$ Hz, 1H, 16-CH₂), 2.21 (ddd, $J_1 = 11.3$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, $J_3 = 2.8$ Hz, 1H, 12-CH₂), 2.55 (ddqd, $J_1 = J_2 = J_3 = 7.1$ Hz, $J_4 = 2.5$ Hz, 1H, 17-CH), 2.86 (dd, $J_1 = J_2 = 9.2$ Hz, 1H, 14-CH), 3.71 (ddd, $J_1 = 10.4$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, $J_3 = 7.6$ Hz, 1H, 13-CH), 3.94 (ddd, $J_1 = J_2 = 9.4$ Hz, $J_3 = 3.2$ Hz, 1H, 15-CH), 4.09 (ddd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, $J_3 = 2.8$ Hz, 1H, 11-CH), 4.24 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1H, 10-CH), 4.69 (dd, $J_1 = J_2 = 7.2$ Hz, 1H, 9-CH), 5.27 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H, 8'Z-CH₂), 5.38 (dd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H, 8'E-CH₂), 5.79 (ddd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 6.9$ Hz, 1H, 8-CH), 9.57 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 18-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 13.9 (17'-CH₃), 20.2 (13''-CH₃), 24.8 (9''-CH₃), 26.8 (9'''-CH₃), 29.2 (13'''-CH₃), 31.0 (12-CH₂), 34.7 (16-CH₂), 43.2 (17-CH), 72.5 (13-CH), 73.0 (15-CH), 77.0 (11-CH), 78.0 (9-CH), 79.1 (10-CH), 79.5 (14-CH), 101.2 (13'-C), 108.8 (9'-C), 118.6 (8'-CH₂), 133.3 (8-CH), 204.7 (18-CH); IR ν 2925 (s), 2855 (m), 1700 (m), 1680 (m), 1455 (m), 1380 (m), 1245 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1055 (s), 1027 (s), 930 (m), 875 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₃₀O₆ ([M+H]⁺): 355.21152; gefunden: 355.21159; $[\alpha]_D^{25} +7.5$ (c 0.25, CHCl₃).



Aldehyd (-)-134IV: Eine Lösung von Alkohol (+)-133IV (C₁₉H₃₂O₆, 356.46 g/mol, 127 mg, 0.36 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (3.5 mL) und DMSO (3.5 mL) wurde bei 0 °C mit IBX⁸⁴ (C₇H₅IO₄, 280.02 g/mol, 219 mg, 0.78 mmol, 2.2 equiv) versetzt und für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die weiße Suspension wurde mit Wasser (3 mL) verdünnt und nach der Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 670 mbar) entfernt. Nach der Reinigung des farblosen Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat 10:1 zu 5:1) wurde der Aldehyd (-)-134IV (C₁₉H₃₀O₆, 354.44 g/mol, 123 mg, 0.35 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

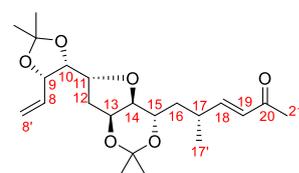
R_f 0.54 (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D[¹H,¹H]COSY-, 2D[¹H,¹³C]HSQC- und 2D[¹H,¹³C]HMBC-Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: C13'/15-H, C13'/13''-H, C9'/9''-H; Signifikante NOE-Korrelationen:

11-H/15-H, 13-H/14-H. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.13 (d, J = 7 Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.27 (s, 3H, 13''-CH₃), 1.30 (s, 3H, 13'''-CH₃), 1.38 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.48 (s, 3H, 9'''-CH₃), 1.72 (ddd, J₁ = 14.3 Hz, J₂ = 9.7 Hz, J₃ = 4.6 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.95 (m, 1H, 12-CH₂), 2.08 (m, 2H, 12-CH₂, 16-CH₂), 2.50 (m, 1H, 17-CH), 3.49 (ddd, J₁ = J₂ = 8.8 Hz, J₃ = 5.3 Hz, 1H, 15-CH), 3.88 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 4.8 Hz, 1H, 14-CH), 4.12 (m, 2H, 10-CH, 11-CH), 4.40 (dd, J₁ = J₂ = 5.3 Hz, 1H, 13-CH), 4.67 (dd, J₁ = J₂ = 6.2 Hz, 1H, 9-CH), 5.27 (d, J = 10.3 Hz, 1H, 8'Z-CH₂), 5.40 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 8'E-CH₂), 5.90 (ddd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 10.4 Hz, J₃ = 6.6 Hz, 1H, 8-CH), 9.61 (d, J = 0.7 Hz, 1H, 18-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 13.3 (17'-CH₃), 23.8 (13''-CH₃), 24.8 (13'''-CH₃), 25.1 (9''-CH₃), 27.4 (9'''-CH₃), 34.5 (16-CH₂), 36.1 (12-CH₂), 42.9 (17-CH), 67.0 (13-CH), 71.9 (15-CH), 77.0 (11-CH), 78.5 (9-CH), 79.8 (10-CH), 83.4 (14-CH), 100.1 (13'-C), 108.8 (9'-C), 118.0 (8'-CH₂), 133.6 (8-CH), 204.2 (18-CH); IR ν 2965 (m), 2935 (m), 1725 (m), 1455 (m), 1370 (m), 1215 (s), 1165 (m), 1110 (m), 1055 (s), 1010 (m), 925 (m), 870 (m), 795 (m), 705 (m), 625 (m), 510 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₁₉H₃₀O₆: C, 64.4; H, 8.5, gefunden: C, 64.4; H, 8.5; HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₃₀O₆ ([M+Na]⁺): 377.19346; gefunden: 377.19351; [α]_D²⁵ -6.7 (c 1, CHCl₃).

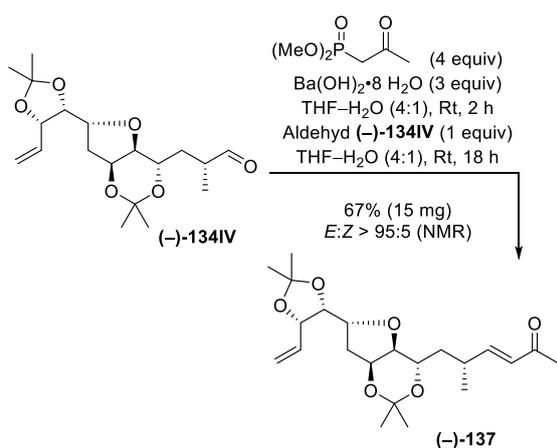


Suspension mit Aldehyd **(-)-134IV** (C₁₉H₃₀O₆, 354.44 g/mol, 20 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) versetzt und für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Verdünnung der Lösung mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL). Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x1 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 180 mbar) entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 20:1) gereinigt. Enon **(-)-137** (C₂₂H₃₄O₆, 394.51 g/mol, 15 mg, 0.04 mmol, 67%) wurde als farbloses viskoses Öl erhalten. Die Doppelbindungskonfiguration wurde aufgrund der Kopplungskonstanten der Signale bei 6.05 ppm (J = 15.9 Hz) und 6.63 ppm (J = 15.9 Hz) aus dem ¹H NMR-Spektrum zu *E* festgelegt.

R_f 0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D[¹H,¹H]COSY- und 2D[¹H,¹³C]HSQC-Experimente. Signifikante NOE-Korrelationen: 11-H/15-H, 13-H/14-H, 15-H/17-H. ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.27 (s, 3H, 13''-CH₃), 1.32 (s, 3H, 13'''-CH₃), 1.37

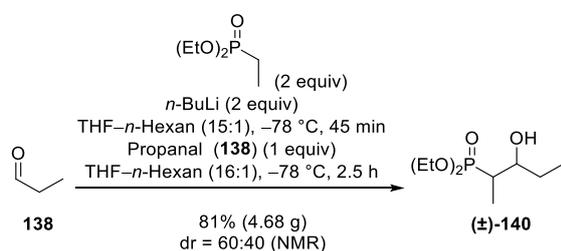


(s, 3H, 9''-CH₃), 1.48 (s, 3H, 9'''-CH₃), 1.56 (ddd, J₁ = 14.3 Hz, J₂ = 10.2 Hz, J₃ = 4.3 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.72 (ddd, J₁ = 14.1 Hz, J₂ = 9.7 Hz, J₃ = 2.8 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.95 (ddd, J₁ = 13.6 Hz, J₂ = 9.7 Hz, J₃ = 6 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.06 (dd, J₁ = 13.4 Hz, J₂ = 4.8 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.25 (s, 3H, 21-CH₃), 2.59 (m, 1H, 17-CH), 3.34 (ddd, J₁ = 10.6 Hz, J₂ = 8.3 Hz, J₃ = 2.9 Hz, 1H, 15-CH), 3.84 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 4.7 Hz, 1H, 14-CH), 4.08 (ddd, J₁ = 9.7 Hz, J₂ = 6.2 Hz, J₃ = 4.9 Hz, 1H, 11-CH) überlagert von 4.12 (dd, J₁ = J₂ = 6.5 Hz, 1H, 10-CH), 4.39 (dd, J₁ = J₂ = 5.4 Hz, 1H, 13-CH), 4.66 (dd, J₁ = J₂ = 6.7 Hz, 1H, 9-CH), 5.25 (dd, J₁ = 10.4 Hz, J₂ = 1.4 Hz, 1H, 8'Z-CH₂), 5.39 (dd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H, 8'E-CH₂), 5.86 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.4 Hz, J₃ = 6.7 Hz, 1H, 8-CH), 6.05 (dd, J₁ = 15.9 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H, 19-CH), 6.63 (dd, J₁ = 15.9 Hz, J₂ = 8.6 Hz, 1H, 18-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) δ 20.4 (17'-CH₃), 23.8 (13''-CH₃), 25.1 (9''-CH₃), 25.2 (13'''-CH₃), 26.9 (21-CH₃), 27.3 (9'''-CH₃), 33.3 (17-CH), 35.9 (12-CH₂), 39.8 (16-CH₂), 67.7 (15-CH), 71.8 (13-CH), 77.0 (11-CH), 78.4 (9-CH), 79.7 (10-CH), 83.5 (14-CH), 100.0 (13'-C), 108.7 (9'-C), 118.0 (8'-CH₂), 130.3 (19-CH), 133.6 (8-CH), 152.7 (18-CH), 198.6 (20-C); IR ν 3370 (br w), 2985 (m), 2930 (m), 1780 (m), 1700 (w), 1675 (m), 1625 (m), 1455 (m), 1430 (m), 1370 (m), 1250 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1120 (m), 1055 (m), 1010 (m), 985 (m), 925 (m), 875 (m), 795 (m), 755 (m),



Enon (-)-137 durch HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹: Zu einer Lösung von Dimethylacetyl-methylphosphonat (C₅H₁₁O₄, 166.11 g/mol, 28 mg, 0.17 mmol, 2.8 equiv) in THF (2.26 mL) und Wasser (0.056 mL) wurde Ba(OH)₂·8 H₂O⁷¹ (315.48 g/mol, 114 mg, 0.36 mmol, 6 equiv) bei Raumtemperatur gegeben. Nach zwei Stunden wurde die weiße

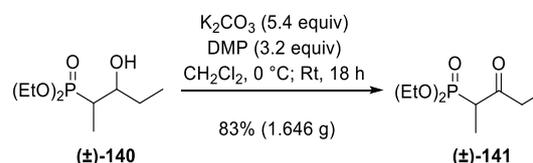
725 (m), 695 (m), 665 (m), 605 (w), 565 (w), 540 (m), 530 (m), 510 (m), 480 (w) cm^{-1} ; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 395.24282; gefunden: 395.24297; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3.8$ (c 1, CHCl_3).



β -Hydroxyphosphonat (\pm) -140: Diethylethylphosphonat ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_3\text{P}$, 166.16 g/mol, 1.02 g/mL, 8.6 mL, 8.726 g, 52.52 mmol, 2 equiv) wurde in THF (225 mL) gelöst und im Kühlbad auf -78°C gekühlt. Nach Zugabe von *n*-Butyllithium¹¹⁷ ($n\text{-BuLi}$, $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$, 2.5 M in Hexan, 21 mL, 52.52 mmol, 2 equiv) wurde die Lösung bei -78°C für 45 Minuten gerührt, ehe frisch destilliertes Propanal (**138**) ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, 58.08 g/mol, 0.81 g/mL, 1.9 mL, 1.5 g, 25.83 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) zu der Lösung getropft wurde. Die gelbe Lösung wurde für 2.5 Stunden gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (5x100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Anschließend wurden die Lösemittel im Vakuum (40°C , 180 mbar) entfernt und das orange Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 10:1 zu 5:1) gereinigt. β -Hydroxyphosphonat (\pm) -140 ($\text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$, 224.24 g/mol, 4.68 g, 20.87 mmol, 81%, dr = 60:40) wurde als farbloses Öl erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ^1H NMR Signale bei 3.69 ppm und 3.92 ppm bestimmt.

R_f 0.3 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, dr = 60:40) δ 0.95 (dt, $J = 7.3$ Hz, 3H^{haupt}), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H^{minder}), 1.12 (dd, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 3H^{minder}), 1.18 (dd, $J_1 = 18.9$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 3H^{haupt}), 1.34 (t, $J = 7$ Hz, 6H^{haupt}, 6H^{minder}), 1.45 (m, 1H^{haupt}, 1H^{minder}), 1.66 (m, 1H^{haupt}, 1H^{minder}), 1.98 (m, 1H^{haupt}, 1H^{minder}), 3.10 (br s, 1H^{minder}), 3.69 (m, 1H^{minder}), 3.92 (m, 1H^{haupt}), 3.99 (br s, 1H^{haupt}), 4.13 (m, 4H^{haupt}, 4H^{minder}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, dr = 60:40) δ 6.62 (d, J (C,P) = 3.6 Hz, CH_3)/11.2 (d, J (C,P) = 5.4 Hz, CH_3), 9.0/10.6 (CH_3), 16.40/16.45 (CH_3), 16.49/16.51 (CH_3), 26.9 (d, J (C,P) = 14.5 Hz, CH_2)/27.1 (d, J (C,P) = 12.7 Hz, CH_2), 35.5 (d, J (C,P) = 137.2 Hz, CH)/36.9 (d, J (C,P) = 136.2 Hz, CH), 61.8 (d, J (C,P) = 6.4 Hz, CH_2)/61.9 (d, J (C,P) = 7.3 Hz, CH_2), 62.0 (d, J (C,P) = 7.3 Hz, CH_2)/62.1 (d, J (C,P) = 7.3

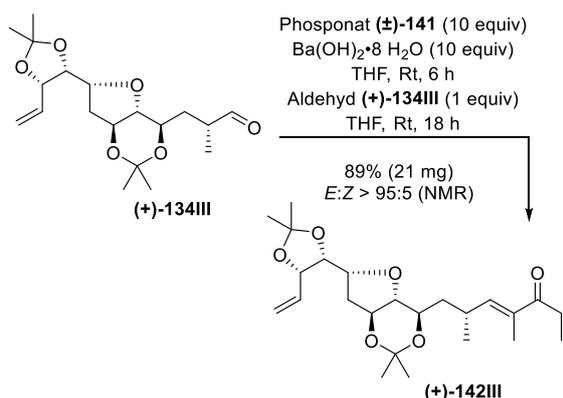
Hz, CH_2), 71.7 (d, J (C,P) = 5.4 Hz, CH)/72.2 (d, J (C,P) = 4.5 Hz, CH); IR v 3385 (br m), 2975 (m), 1460 (m), 1391 (m), 1210 (s), 1165 (m), 1095 (m), 1020 (ss), 955 (ss), 845 (m), 790 (m), 555 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$: C, 48.2; H, 9.4; gefunden: C, 48.6; H, 9.5; HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 225.12502; gefunden: 225.12506.



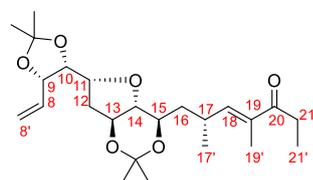
β -Ketophosphonat (\pm) -141²¹⁸ durch Dess–Martin-Oxidation⁶⁷: β -Hydroxyphosphonat (\pm) -140 ($\text{C}_9\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$, 224.24 g/mol, 2 g, 8.92 mmol, 1 equiv) wurde in Dichlormethan (10 mL) gelöst und bei 0°C zunächst mit K_2CO_3 (138.20 g/mol, 6.64 g, 48.05 mmol, 5.4 equiv) und dann mit Dess–Martin-Periodinan⁶⁷ (DMP, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IO}_8$, 424.14 g/mol, 12.225 g, 28.82 mmol, 3.2 equiv) versetzt. Die weiße Suspension wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und für 18 Stunden gerührt. Anschließend wurde sie mit gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Nach dem Entfernen der Lösemittel (40°C , 620 zu 180 mbar) wurde das gelbe Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1 zu 1:1) gereinigt. β -Ketophosphonat (\pm) -141 ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_4\text{P}$, 222.22 g/mol, 1.646 g, 7.41 mmol, 83%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.56 (Ethylacetat); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.317 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) überlagert von 1.324 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) überlagert von 1.35 (dd, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 3H), 2.52 (dq, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 2.85 (dq, $J_1 = 18.3$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 3.22 (dq, $J_1 = 25$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 4.11 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 7.7 (CH_3), 11.1 (d, J (C,P) = 6.4 Hz, CH_3), 16.3 (d, J (C,P) = 2.7 Hz, CH_3), 16.4 (d, J (C,P) = 2.7 Hz, CH_3), 36.4 (CH_2), 46.4 (d, J (C,P) = 127.2 Hz, CH), 62.5 (d, J (C,P) = 6.4 Hz, CH_2), 62.6 (d, J (C,P) = 6.4 Hz, CH_2), 206.7 (C); IR v 2980 (m), 2940 (m), 1715 (m), 1455 (m), 1390 (m), 1235 (m), 1165 (m), 1100 (m), 1015 (s), 950 (s), 815 (m), 700 (m), 565 (m) cm^{-1} ; Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_4\text{P}$: C, 48.6; H, 8.6; gefunden: C, 48.6; H, 8.8.

²¹⁸ Coutrot, P.; Ghribi, A. *Synthesis* **1986**, 661–664.

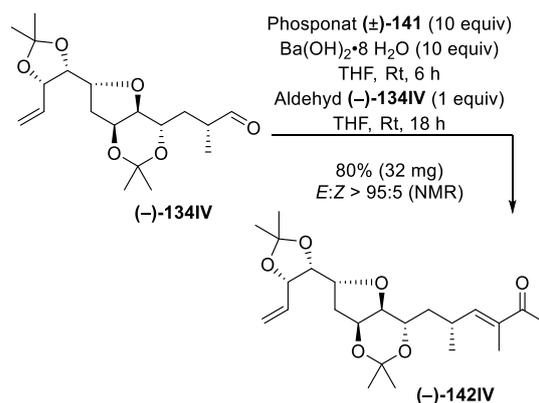


Enon (+)-142III durch HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹: β-Ketophosphonat (±)-141 (C₉H₁₉O₄P, 222.22 g/mol, 125 mg, 0.56 mmol, 10 equiv) in THF (2.3 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Ba(OH)₂·8 H₂O⁷¹ (315.48 g/mol, 177 mg, 0.56 mmol, 10 equiv) versetzt und für sechs Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde Aldehyd (+)-134III (C₁₉H₃₀O₆, 354.44 g/mol, 20 mg, 0.056 mmol, 1 equiv) zu der Suspension getropft und die Suspension wurde für weitere 18 Stunden gerührt. Nach dem Verdünnen mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x1 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 180 mbar) entfernt und das grüne Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 50:1 zu 20:1) gereinigt. Enon (+)-142III (C₂₄H₃₈O₆, 422.56 g/mol, 21 mg, 0.05 mmol, 89%) wurde als farbloses Öl erhalten. Die Doppelbindungsconfiguration wurde durch Interpretation von 1D-NOE und 2D[¹H,¹H]NOESY-Experimente zu *E* bestimmt. Signifikante NOE-Korrelationen konnten zwischen 17-H und 19'-H sowie 18-H und 21-H beobachtet werden.



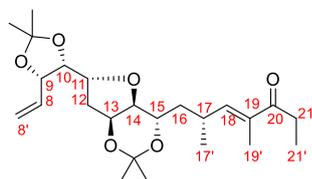
R_f 0.56 (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D[¹H,¹H]COSY-, 2D[¹H,¹³C]HSQC und 2D[¹H,¹³C]HMBC-Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: C13'/13''-H, C9'/9-H, C9'/10-H, C9'/9''-H. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 21'-CH₃), 1.388 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.393 (s, 3H, 13''-CH₃), 1.43 (s, 3H, 13'''-CH₃), 1.51 (s, 3H, 9'''-CH₃), 1.55 (m, 1H, 16-CH₂), 1.75 (ddd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 5.9 Hz, J₃ = 4.4 Hz, 1H, 16-CH₂) überlagert von 1.78 (s, 3H, 19'-CH₃), 1.84 (dd, J₁ = 12.8 Hz, J₂ = 10.6 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.20 (ddd, J₁ = 11.2 Hz, J₂ = 7.9 Hz, J₃ = 2.9 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.66 (dq, J₁ = 7 Hz, J₂ =

3.7 Hz, 1H, 21-CH₂), 2.69 (dq, J₁ = 7 Hz, J₂ = 3.7 Hz, 1H, 21-CH₂), 2.81 (m, 1H, 17-CH) überlagert von 2.84 (dd, J₁ = J₂ = 9.2 Hz, 1H, 14-CH), 3.68 (dd, J₁ = 9.2 Hz, J₂ = 7.7 Hz, 1H, 13-CH), 3.82 (ddd, J₁ = J₂ = 8.5 Hz, J₃ = 4.2 Hz, 1H, 15-CH), 4.07 (ddd, J₁ = 9.5 Hz, J₂ = 4.4 Hz, J₃ = 2.9 Hz, 1H, 11-CH), 4.24 (dd, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 4.4 Hz, 1H, 10-CH), 4.68 (dd, J₁ = J₂ = 7 Hz, 1H, 9-CH), 5.24 (d, J = 10.3 Hz, 1H, 8'Z-CH₂), 5.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 8'E-CH₂), 5.79 (ddd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 10.6 Hz, J₃ = 7 Hz, 1H, 8-CH), 6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H, 18-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 8.9 (21'-CH₂), 11.4 (19'-CH₃), 19.9 (17'-CH₃), 20.1 (13'''-CH₃), 24.8 (9'''-CH₃), 26.8 (9''-CH₃), 29.4 (13''-CH₃), 30.1 (17-CH), 30.3 (21-CH₂), 31.1 (12-CH₂), 40.3 (16-CH₂), 72.6 (13-CH), 73.5 (15-CH), 76.7 (11-CH), 78.0 (9-CH), 79.2 (10-CH), 79.8 (14-CH), 101.0 (13'-CH), 108.8 (9'-CH), 118.5 (8'-CH₂), 133.4 (8-CH), 136.1 (19-C), 147.9 (18-CH), 203.0 (20-C); IR ν 2960 (m), 2925 (m), 2875 (m), 1710 (m), 1665 (m), 1460 (m), 1380 (m), 1430 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1085 (s), 1045 (s), 995 (m), 930 (m), 875 (m), 515 (m) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₃₈O₆ ([M+H]⁺): 423.27412; gefunden: 423.27399; [α]_D²⁰ +5.5 (c 0.5, CHCl₃).



Enon (-)-142IV durch HWE-Olefinierung^{57,58} nach Paterson⁷¹: β-Ketophosphonat (±)-141 (C₉H₁₉O₄P, 222.22 g/mol, 222 mg, 1 mmol, 10 equiv) in THF (4 mL) wurde bei Raumtemperatur mit Ba(OH)₂·8 H₂O (315.48 g/mol, 314 mg, 1 mmol, 10 equiv) versetzt und für sechs Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd (-)-134IV (C₁₉H₃₀O₆, 354.44 g/mol, 35 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) zu der Suspension getropft. Die Suspension wurde für weitere 18 Stunden gerührt. Nach Verdünnen mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (3 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3x3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 180 mbar) entfernt und das grüne Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 50:1) gereinigt. Enon (-)-142IV (C₂₄H₃₈O₆, 422.56 g/mol, 32 mg, 0.08 mmol, 80%) wurde als

farbloses Öl erhalten. Die Doppelbindungs-konfiguration wurde durch Interpretation von 1D-NOE- und 2D^[1H,1H]NOESY-Experimente zu *E* bestimmt. Signifikante NOE-Korrelationen konnten zwischen 17-H und 19'-H sowie 18-H und 21-H beobachtet werden.

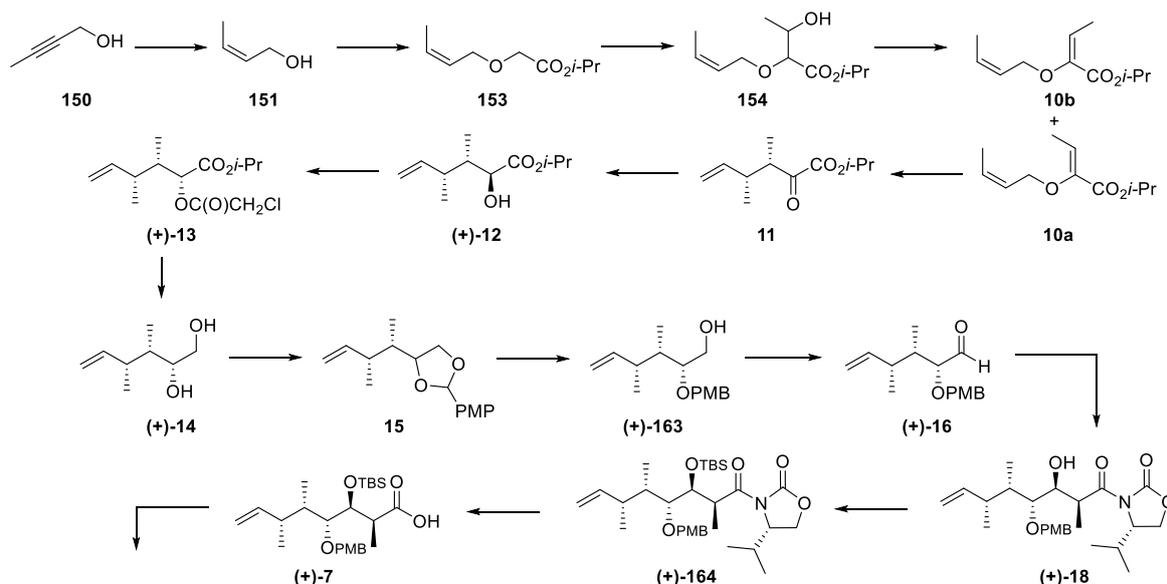


R_f 0.56 (Cyclohexan-Ethylacetat 2:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D^[1H,1H]COSY-, 2D^[1H,13C]HSQC- und 2D^[1H,13C]HMBC-Experimente. Signifikante HMBC-Korrelationen: C13'/13-H, C13'/13''-H, C9'/10-H, C9'/9''-H. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 17'-CH₃), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H, 21'-CH₃), 1.21 (s, 3H, 13''-CH₃), 1.32 (s, 3H, 13'''-CH₃), 1.37 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.48 (s, 3H, 9'''-CH₃), 1.59 (ddd, J_1 = 14.2 Hz, J_2 = 10.5 Hz, J_3 = 3.9 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.71 (ddd, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 9.9 Hz, J_3 = 2.6 Hz, 1H, 16-CH₂), 1.79 (s, 3H, 19'-CH₃), 1.94 (ddd, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 9.5 Hz, J_3 = 5.2 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.08 (dd, J_1 = 13.4 Hz, J_2 = 4.6 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.68 (qd, J_1 = 7.3 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1H, 21-CH₂), 2.71

(qd, J_1 = 7.3 Hz, J_2 = 2.6 Hz, 1H, 21-CH₂), 2.86 (ddqd, J_1 = J_2 = 10.0 Hz, J_3 = 6.7 Hz, J_4 = 3.7 Hz, 1H, 17-CH), 3.30 (ddd, J_1 = 10.5 Hz, J_2 = 8.3 Hz, J_3 = 2.6 Hz, 1H, 15-CH), 3.84 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 4.8 Hz, 1H, 14-CH), 4.09 (ddd, J_1 = 11.4 Hz, J_2 = 6.6 Hz, J_3 = 5.1 Hz, 1H, 11-CH) überlagert von 4.10 (dd, J_1 = J_2 = 6.2 Hz, 1H, 10-CH), 4.38 (dd, J_1 = J_2 = 5.3 Hz, 1H, 13-CH), 4.67 (dd, J_1 = J_2 = 6.4 Hz, 1H, 9-CH), 5.24 (d, J = 10.6 Hz, 1H, 8'-Z-CH₂), 5.40 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 8'-E-CH₂), 5.89 (ddd, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 10.5 Hz, J_3 = 6.6 Hz, 1H, 8-CH), 6.38 (d, J = 9.9 Hz, 1H, 18-CH); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 8.9 (21'-CH₂), 11.7 (19'-CH₃), 20.4 (17'-CH₃), 23.9 (13'''-CH₃), 24.9 (13''-CH₃), 25.1 (9''-CH₃), 27.4 (9'''-CH₃), 29.8 (17-CH), 30.5 (21-CH₂), 36.2 (12-CH₂), 40.9 (16-CH₂), 68.2 (15-CH), 71.7 (13-CH), 76.9 (11-CH), 78.5 (9-CH), 79.9 (10-CH), 83.6 (14-CH), 99.9 (13'-CH), 108.8 (9'-CH), 117.8 (8'-CH₂), 133.7 (8-CH), 136.1 (19-C), 146.9 (18-CH), 202.7 (20-C); IR ν 2985 (m), 2935 (m), 1670 (m), 1455 (m), 1370 (m), 1215 (s), 1165 (m), 1115 (m), 1050 (s), 1010 (m), 925 (m), 875 (m), 800 (m), 755 (m), 530 (m), 510 (m) cm⁻¹; Elementaranalyse berechnet für C₂₄H₃₈O₆: C, 68.2; H, 9.1; gefunden: C, 68.2; H, 9.2; HRMS (ESI) berechnet für C₂₄H₃₈O₆ ([M+H]⁺): 423.27412; gefunden: 423.27401; $[\alpha]_D^{20}$ -1.6 (c 0.68, CHCl₃).

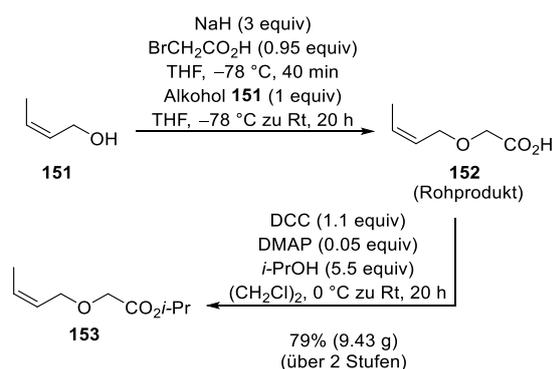
6.3 Synthese des Esters 165

Synthese- und Charakterisierungsübersicht



1-ol (**151**) (C_4H_8O , 72.1 g/mol, 2.732 g, 37.89 mmol, 89%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.21 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); Sdp: 68 °C, 100 mbar; Lit.²²⁰: Sdp: 60–61 °C, 80 mbar; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, Proton der Hydroxygruppe nicht beobachtet) δ 1.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 4.21 (m, 2H), 5.62 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 120 MHz) δ 13.0 (CH_3), 58.3 (CH_2), 127.3 (CH), 129.1 (CH); IR ν 3315 (br m), 3020 (m), 2920 (m), 2855 (m), 1660 (w), 1440 (br m), 1335 (w), 1215 (w), 1115 (w), 1026 (m), 970 (m), 895 (w), 665 (br m), 485 (m) cm^{-1} .

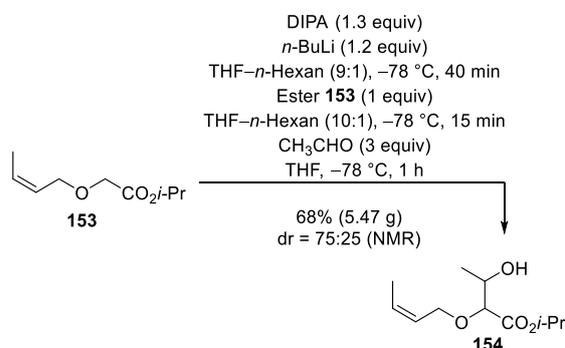


Ester 153²²¹: Zu Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl, 23.99 g/mol, 8.317 g, 208.01 mmol, 3 equiv) in THF (260 mL) wurde bei -78 °C vorsichtig Bromessigsäure^{222,223} ($C_2H_3BrO_2$, 138.95 g/mol, 9.152 g, 65.87 mmol, 0.95 equiv) in THF (33 mL) getropft, dabei trat eine Gasentwicklung auf. Die Lösung wurde für vierzig Minuten bei -78 °C gerührt und anschließend wurde (*Z*)-Buten-1-ol (**151**) (C_4H_8O , 72.11 g/mol, 5.00 g, 69.34 mmol, 1 equiv) in THF (312 mL) vorsichtig bei -78 °C zu der Lösung getropft. Die Lösung wurde für zwanzig Stunden im Kühlbad auftauen gelassen und anschließend im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Bei 0 °C wurde die Lösung mit 1 M KOH (312 mL) versetzt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit 1 M KOH (3x200 mL) gewaschen. Anschließend wurden die vereinigten wässrigen Phasen bei 0 °C mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von 2 gebracht und mit Ethylacetat (5x200 mL) extrahiert. Die beim letzten Extraktionsverfahren vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ($MgSO_4$) und die Lösemittel im Vakuum (40 °C, 180 mbar) entfernt.

Zu der rohen Carbonsäure **152**²²³ ($C_6H_{10}O_3$, 130.14 g/mol, 9.024 g, 69.34 mmol, 1 equiv) in Dichlorethan (70 mL) wurden erst *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, $C_{13}H_{22}N_2$, 206.33 g/mol, 15.72 g,

76.19 mmol, 1.1 equiv) in Dichlorethan (114 mL), *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin¹⁷⁰ (DMAP, $C_7H_{10}N_2$, 122.17 g/mol, 430 g, 3.52 mmol, 0.05 equiv) und Propan-2-ol (C_3H_8O , 60.10 g/mol, 0.78 g/mL, 29.3 mL, 22.85 g, 380.20 mmol, 5.5 equiv) bei 0 °C gegeben. Die braune Reaktionsmischung wurde für zwanzig Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der Feststoff über eine mit einer Schicht Kieselgel und Celite® gefüllte Fritte abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit Dichlormethan (300 mL) gespült und die Lösemittel im Vakuum (40 °C, 350 mbar) entfernt. Das braune Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 20:1 zu 10:1) gereinigt. Der Ester **153** ($C_9H_{16}O_3$, 172.22 g/mol, 9.433 g, 54.77 mmol, 79% über zwei Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.33 (Cyclohexan–Ethylacetat 10:1); 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.68 (dt, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.16 (dd, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 2H), 5.11 (sep, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.73 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 120 MHz) δ 13.1 (CH_3), 21.8 ($2 \times CH_3$), 66.3 (CH_2), 67.2 (CH_2), 68.4 (CH), 125.8 (CH), 129.2 (CH), 170.1 (C); IR ν 2890 (m), 2930 (m), 1745 (s), 1700 (m), 1450 (m), 1375 (m), 1275 (m), 1205 (s), 1135 (s), 1105 (s), 950 (m), 820 (m), 705 (m), 590 (m), 410 (w) cm^{-1} .



β -Hydroxyester 154⁶⁰: Zur Herstellung von LDA wurde zu einer Lösung von *N,N*-Diisopropylamin (DIPA, $C_6H_{15}N$, 101.19 g/mol, 0.72 g/mL, 6.8 mL, 4.901 g, 48.43 mmol, 1.3 equiv) in THF (120 mL) bei -78 °C *n*-Butyllithium (*n*-BuLi, C_4H_9Li , 2.5 M in Hexan, 18.5 mL, 46.26 mmol, 1.2 equiv) getropft und für vierzig Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Ester **153** ($C_9H_{16}O_3$, 172.22 g/mol, 6.417 g, 37.26 mmol, 1 equiv) in THF (19 mL) wurde bei -78 °C zu der hellgelben Lösung getropft und nach 15 Minuten wurde Acetaldehyd (C_2H_4O , 44.1 g/mol, 0.78 g/mL, 6.3 mL, 4.928 g, 111.75 mmol, 3 equiv) zu der Lösung gegeben.

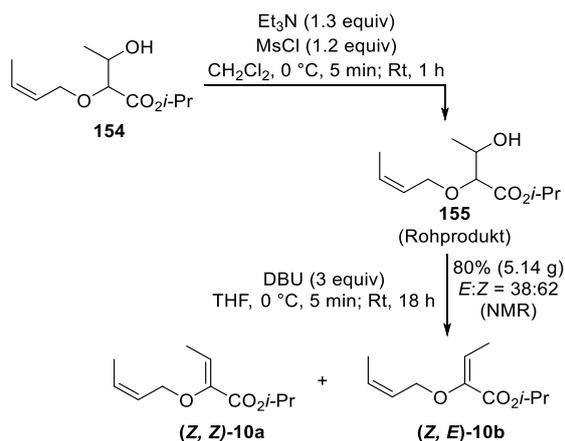
²²¹ Uchikawa, M.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4581–4582.

²²² Bedford, S. B.; Bell, K., E.; Bennett, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2143–2154

²²³ Nakai, T.; Mikami, K.; Taya, S.; Kimura, Y.; Mimura, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 69–72.

Die Lösung wurde für eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (75 mL) verdünnt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösemittel wurde im Vakuum ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 620 mbar) entfernt. Das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1 zu 2:1) gereinigt. β -Hydroxyester **154** ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 216.28 g/mol, 5.47 g, 25.29 mmol, 68%, dr = 75:25) wurde als farbloses Öl erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ^1H NMR-Signale bei 2.32 ppm und 2.50 ppm bestimmt.

R_f 0.48 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, dr = 75:25) δ 1.21 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 3H^{haupt}) überlagert von 1.22 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, $3\text{H}^{\text{minder}}$), 1.28 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 6H^{haupt}) überlagert von 1.28 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, $6\text{H}^{\text{minder}}$), 1.66 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H^{haupt} , $3\text{H}^{\text{minder}}$), 2.32 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H^{haupt}), 2.50 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 3.67 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 3.86 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1H^{haupt}), 3.97 (sym. m, $1\text{H}^{\text{minder}}$), 4.07 (m, 2H^{haupt} , $1\text{H}^{\text{minder}}$), 4.25 (m, 1H^{haupt} , $1\text{H}^{\text{minder}}$), 5.13 (sept, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H^{haupt} , $1\text{H}^{\text{minder}}$), 5.57 (m, 1H^{haupt} , $1\text{H}^{\text{minder}}$), 5.72 (m, 1H^{haupt} , $1\text{H}^{\text{minder}}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, dr = 75:25) δ 13.13/13.14 (CH_3), 18.2/18.7 (CH_3), 21.75 (CH_3), 21.82/21.85 (CH_3), 65.76/65.87 (CH_2), 68.3/68.4 (CH), 68.69/68.72 (CH), 81.41/81.42 (CH), 125.6/125.8 (CH), 129.2/129.4 (CH), 170.3 (C); IR ν 3435 (br m), 2980 (m), 2935 (m), 1725 (m), 1455 (m), 1375 (m), 1265 (m), 1190 (m), 1145 (m), 1100 (s), 970 (m), 835 (w), 710 (w) cm^{-1} .



Allylvinylether (Z, Z)-10a⁶⁰ und (Z, E)-10b⁶⁰: β -Hydroxyester **154** ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 216.28 g/mol, 7.056 g, 32.62 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (65 mL) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zunächst mit Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.73 g/mL, 5.9 mL, 4.292 g, 42.42 mmol, 1.3 equiv), dann mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl , $\text{CH}_3\text{ClO}_2\text{S}$, 114.55 g/mol, 1.48 g/mL, 3 mL, 4.485 g,

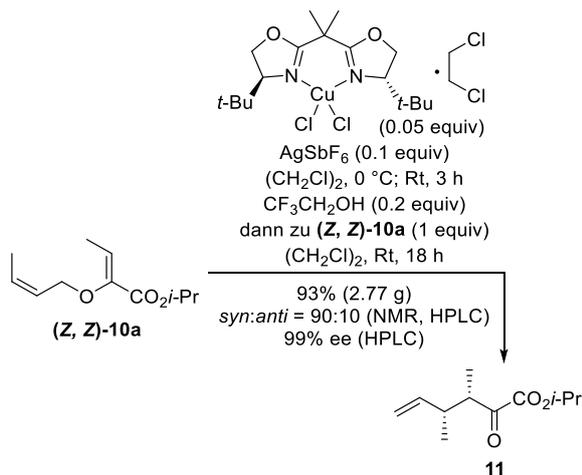
39.15 mmol, 1.2 equiv) versetzt. Die Lösung wurde für fünf Minuten bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und danach auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach einer Stunde wurde die Lösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) verdünnt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösemittel wurde im Vakuum ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 620 mbar) entfernt.

Das Rohprodukt **155** ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$, 294.36 g/mol, 9.514 g, 32.62 mmol, 1 equiv) wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt. Es wurde in THF (64 mL) gelöst und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU, $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$, 152.24 g/mol, 1.02 g/mL, 14.6 mL, 14.892 g, 97.82 mmol, 3 equiv) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu der Lösung getropft. Nach dem Entfernen des Eisbads nach fünf Minuten wurde die Lösung für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein Feststoff entstand. Dieser wurde durch die Zugabe von Dichlormethan (32 mL) gelöst und die Lösung wurde anschließend mit Wasser gewaschen ($3 \times 32\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen wurde getrocknet (MgSO_4) und die Lösemittel wurden im Vakuum ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 600 mbar) entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 100:1) gereinigt und der Allylvinylether **10** ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 198.26 g/mol, 5.149 g, 25.97 mmol, 80%) wurde als Gemisch der vinylichen Doppelbindungsisomere mit einem Verhältnis von $E:Z = 38:62$ erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ^1H NMR Signale des Spektrums des Rohprodukts bei 5.41 ppm und 6.63 ppm bestimmt.

Die Doppelbindungsisomere wurden durch präparative HPLC (Säule: Nucleosil 50–5, $32 \times 237\text{ mm}$ ID, $5\text{ }\mu\text{m}$, Laufmittel: *n*-Heptan–Ethylacetat 99:1, Fluss: 40 mL/min , R_t (**Z,Z**)-**10a** = 22.5 min, R_t (**Z,E**)-**10b** = 25.4 min, λ (**Z,Z**)-**10a** = 234 nm, λ (**Z,E**)-**10b** = 236 nm, Basislinientrennung) getrennt.

R_f 0.75 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 1.28 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 6H), 1.67 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.77 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H), 4.42 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H), 5.09 (sep, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 5.67 (m, 2H), 6.33 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) 11.4 (CH_3), 13.1 (CH_3), 21.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 66.9 (CH_2), 68.2 (CH), 124.1 (CH), 125.8 (CH), 129.1 (CH), 145.8 (CH), 163.5 (C) IR ν 2980 (m), 1715 (s), 1650 (m), 1455 (m), 1375 (m), 1355 (m), 1325 (m), 1260 (s), 1180 (m), 1140 (s), 1105 (s), 1075 (m), 1020 (m), 965 (m), 915 (m), 845 (m), 775 (m), 770 (m), 680 (m), 595 (w), 425 (w) cm^{-1} .

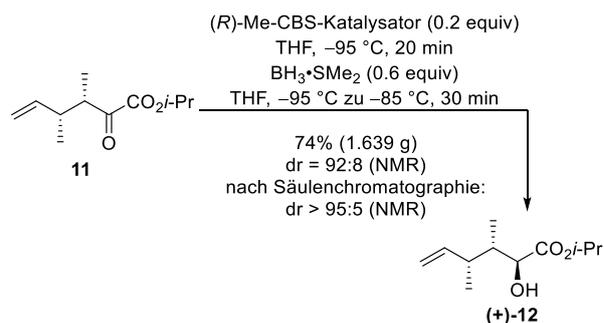
R_f 0.75 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.67 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.94 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 4.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.14 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 5.40 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 12.6 (CH₃), 13.2 (CH₃), 21.8 (2xCH₃), 65.0 (CH₂), 68.4 (CH), 112.5 (CH), 125.7 (CH), 128.1 (CH), 145.6 (CH), 163.6 (C) IR v 2980 (m), 2935 (m), 1715 (s), 1640 (m), 1455 (m), 1370 (m), 1245 (s), 1175 (s), 1105 (s), 1010 (m), 980 (m), 915 (m), 850 (m), 815 (m), 790 (m), 670 (m) cm⁻¹.



α-Ketoester 11⁶⁰ durch Gosteli⁶¹–Claisen⁶²-Umlagerung: Eine hellgrüne Lösung von [Cu{(S,S)-tert-Butyl-box}Cl₂](CH₂Cl)₂¹⁷³ (C₁₉H₃₄Cl₄CuN₂O₂, 527.84 g/mol, 400 mg, 0.76 mmol, 0.05 equiv) in Dichlorethan (20 mL) wurde bei 0 °C und unter Lichtausschluss mit AgSbF₆ (343.62 g/mol, 519 mg, 1.51 mmol, 0.1 equiv) versetzt und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde eine halbe Stunde ruhen gelassen, um anschließend die dunkelgrüne Lösung abzunehmen und in einen weiteren Kolben zu überführen. Zu der Lösung wurde bei Raumtemperatur 2,2,2-Trifluorethanol (C₂H₃F₃O, 100.04 g/mol, 1.38 g/mL, 0.2 mL, 303 mg, 3.03 mmol, 0.2 equiv) gegeben. Die dunkelgrüne Lösung von [Cu{(S,S)-tert-Butyl-box}(CF₃CH₂OH)₂](SbF₆)₂¹⁷⁴ in Dichlorethan wurde anschließend umgehend zu Allylvinylother 10a (C₁₁H₁₈O₃, 198.26 g/mol, 3 g, 15.13 mmol, 1 equiv) in Dichlorethan (50 mL) getropft und für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 160 mbar) entfernt. Die Lösung wurde zur Abtrennung des Katalysators über Kieselgel filtriert und das Filtrat mit einer Lösung aus Cyclohexan–Ethylacetat in einem Verhältnis von 20:1 (30 mL) versetzt. Nach dem Entfernen der Lösemittel im Vakuum (40 °C, 180 mbar) wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 100:1 zu 50:1) gereinigt. α-Ketoester 11 (C₁₁H₁₈O₃, 198.26 g/mol, 2.778 g,

14.01 mmol, 93%, dr = 90:10, 99% ee) wurde als farbloses Öl erhalten. Nach Gille lässt sich die Bildung von 5,6-anti-11 darauf zurückführen, dass bei der Lindlar-Hydrierung¹⁶⁷ auch die E-konfigurierte Allyleinheit von (E)-151 entsteht und sich (E, Z)-10c im Gegensatz zu (Z, E)-10b nicht durch Säulenchromatographie von (Z, Z)-10a abtrennen lässt.⁵⁶ Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der ¹H NMR Signale des Rohspektrums bei 3.17 ppm und 3.27 ppm ermittelt. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch analytische HPLC (Phenomenex Cellulose-1, 250 x 4.6 mm ID, 5 μm, Heptan-*i*-PrOH 99.95:0.05, Fluss 1 mL/min, r_t((5S, 6R)-11) = 5.8 min, r_t((5R, 6S)-11) = 6.4 min) bestimmt.

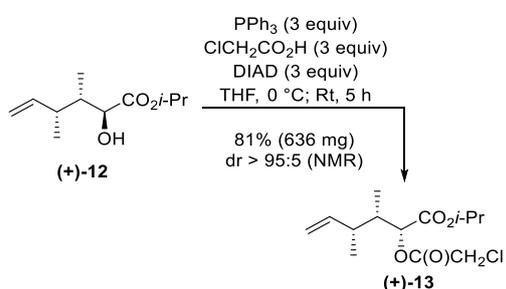
R_f 0.61 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, dr = 90:10) δ 0.98 (d, J = 7 Hz, 3H^{syn}), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H^{anti}), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3H^{anti}) überlagert von 1.07 (d, J = 7 Hz, 3H^{syn}), 1.33 (d, J = 6.1 Hz, 3H^{syn}, 3H^{anti}), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3H^{syn}, 3H^{anti}), 2.57 (ddq, J₁ = J₂ = J₃ = 6.8 Hz, 1H^{syn}, 1H^{anti}), 3.17 (dq, J₁ = J₂ = 6.7 Hz, 1H^{anti}), 3.27 (dq, J₁ = J₂ = 6.8 Hz, 1H^{syn}), 5.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H^{syn}, 1H^{anti}), 5.01 (d, J = 17.1 Hz, 1H^{syn}, 1H^{anti}), 5.13 (spt, J = 6.3 Hz, 1H^{syn}, 1H^{anti}), 5.63 (ddd, J₁ = 16.7 Hz, J₂ = 10.7 Hz, J₃ = 8.2 Hz, 1H^{anti}), 5.75 (ddd, J₁ = 17.3 Hz, J₂ = 10.1 Hz, J₃ = 7.3 Hz, 1H^{syn}); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) 11.4 (CH₃), 15.8 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.6 (CH₃), 39.1 (CH), 46.4 (CH), 70.4 (CH), 114.9 (CH₂), 141.1 (CH), 161.5 (C), 198.1 (C); IR v 2980 (m), 1720 (s), 1640 (w), 1455 (m), 1375 (m), 1265 (m), 1180 (m), 1145 (m), 1105 (m), 1030 (m), 1010 (m), 915 (m), 850 (m), 720 (m), 675 (w) cm⁻¹.



α-Hydroxyester (+)-12^{53,56} durch CBS-Reduktion⁶⁴: Eine Lösung von α-Ketoester 11 (C₁₁H₁₈O₃, 198.26 g/mol, 2.179 g, 10.99 mmol, 1 equiv) in THF (2.2 mL) wurde bei -95 °C mit (R)-Me-CBS-Katalysator⁶⁴ (C₁₈H₂₀BNO, 277.17 g/mol, 1M in Toluol, 2.2 mL, 2.2 mmol, 0.2 equiv) versetzt und für zwanzig Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde zu der orangenen Lösung Boran-Dimethylsulfid-Komplex (75.97 g/mol, 94%-ig in THF, 0.8 g/mL, 0.7 mL, 537 mg, 6.64 mmol, 0.6 equiv) getropft. Die Lösung wurde für eine weitere halbe Stunde gerührt, wobei das Kühlbad von -95 zu -85 °C auftaute. Danach

wurde Methanol (12 mL) zu der Lösung getropft, die daraufhin auf Raumtemperatur aufgetaut wurde, dabei kam es zu einer starken Gasentwicklung. Im Anschluss wurde die Lösung mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (12 mL) verdünnt und das Ende der daraus resultierenden Gasentwicklung abgewartet, ehe die Phasen getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel wurden im Vakuum (40 °C, 620 zu 300 mbar) entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 100:1 zu 50:1) gereinigt. Es wurde der α -Hydroxyester **(+)-12** (C₁₁H₂₀O₃, 200.28 g/mol, 1.068 g, 5.33 mmol, 48%, dr (4S:4R) > 95:5) als farbloses Öl, sowie eine Mischfraktion der 4S:4R-Diastereomere (C₁₁H₂₀O₃, 200.28 g/mol, 738 mg, 3.68 mmol, 33%, dr = 80:20) als farbloses Öl erhalten. Wiederholte Reinigung der Mischfraktion durch Säulenchromatographie lieferte schließlich insgesamt 1.639 g (8.18 mmol, 74%, dr (4S:4R) > 95:5) an α -Hydroxyester **(+)-12**.

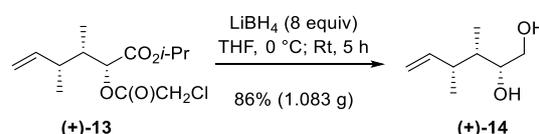
Rf 0.39 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz, (4S:4R) > 95:5, dr (5,6-*syn:anti*) = 93:7²²⁴) δ 0.90 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.78 (sym m, 1H), 2.41 (sym m, 1H), 2.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J₁ = J₂ = 5.4 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.10 (spt, J = 6.2 Hz, 1H), 5.72 (ddd, J₁ = 17.4 Hz, J₂ = 10.1 Hz, J₃ = 8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) 12.1 (CH₃), 16.5 (CH₃), 21.8 (CH₃), 21.9 (CH₃), 38.6 (CH), 42.3 (CH), 69.5 (CH), 73.5 (CH), 114.2 (CH₂), 143.2 (CH), 174.5 (C); IR v 3950 (m), 2975 (m), 2880 (m), 1720 (s), 1640 (m), 1455 (m), 1375 (m), 1260 (m), 1210 (m), 1145 (m), 1105 (s), 1000 (m), 910 (m), 820 (m), 745 (m), 680 (m), 425 (w) cm⁻¹; [α]_D²⁰ +42.0 (c 1, CHCl₃); Lit.^{53,56}: [α]_D²⁰ +41.6 (c 1.165, CHCl₃).



Ester (+)-13^{53,56} durch Mitsunobu⁶⁵-Inversion: Zu einer Lösung von α -Hydroxyester **(+)-12** (C₁₁H₂₀O₃, 200.28 g/mol, 571 mg, 2.85 mmol, 1 equiv) in THF (29 mL) wurden nacheinander bei 0 °C Triphenyl-

phosphan (C₁₈H₁₅P, 262.28 g/mol, 2.243 g, 8.55 mmol, 3 equiv), Chloressigsäure²²⁵ (C₂H₃ClO₂, 94.50 g/mol, 804 mg, 8.51 mmol, 3 equiv) und Azodicarbonyldiisopropylester²²⁵ (DIAD, C₈H₁₄N₂O₄, 202.21 g/mol, 1.03 g/mL, 1.7 mL, 1.728 g, 8.55 mmol, 3 equiv) gegeben. Die gelbe Lösung wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dabei fiel ein weißer Feststoff aus. Anschließend wurde die weiße Suspension mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (15 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und die Lösemittel wurden im Vakuum entfernt (40 °C, 620 zu 300 mbar). Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 100:1 zu 50:1) gereinigt. Mitsunobu-Ester **(+)-13** (C₁₃H₂₁ClO₄, 276.76 g/mol, 636 mg, 2.30 mmol, 81%, dr > 95:5) wurde als farbloses Öl erhalten.

Rf 0.54 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) δ 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.96 (dq, J₁ = 9.7 Hz, J₂ = 7.1 Hz, J₃ = 3 Hz, 1H), 2.14 (ddq, J₁ = J₂ = 8.8 Hz, J₃ = 7.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.96 (dd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1H), 5.02 (dd, J₁ = 10.2 Hz, J₂ = 1.0 Hz, 1H), 5.06 (spt, J = 6.2 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.67 (ddd, J₁ = 17 Hz, J₂ = J₃ = 9.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 176 MHz) 11.7 (CH₃), 18.1 (CH₃), 21.6 (CH₃), 21.7 (CH₃), 39.5 (CH), 40.5 (CH₂), 40.8 (CH), 69.3 (CH), 75.4 (CH), 115.2 (CH₂), 142.0 (CH), 166.7 (C), 169.0 (C); IR v 2980 (m), 1740 (s), 1640 (w), 1455 (m), 1415 (m), 1375 (m), 1275 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1145 (m), 1105 (s), 1015 (m), 980 (m), 920 (m), 835 (m), 795 (m), 680 (m), 510 (w), 425 (w) cm⁻¹; [α]_D²⁰ +11.6 (c 1, CHCl₃); Lit.^{53,56}: [α]_D²⁰ +15.8 (c 1.2, CHCl₃).



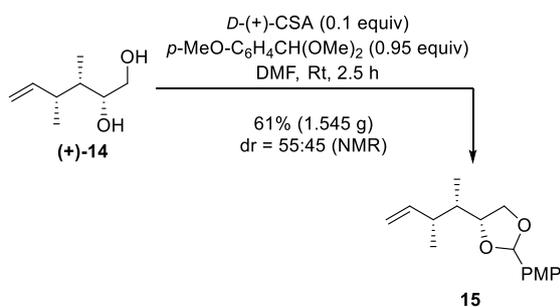
Diol (+)-14^{53,56}: Mitsunobu-Ester **(+)-13** (C₁₃H₂₁ClO₄, 276.76 g/mol, 2.408 g, 8.70 mmol, 1 equiv) in THF (5.5 mL) wurde bei 0 °C mit Lithiumborhydrid^{56,66} (21.78 g/mol, 1.516 g, 69.61 mmol, 8 equiv) versetzt. Die Lösung wurde für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig mit Wasser (4 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (4 mL) verdünnt. Nachdem 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (5x5 mL) extrahiert. Die vereinigten

²²⁴ Die Charakterisierung erfolgte für das Hauptmengen-diastereomer.

²²⁵ Trost, B. M.; Jiang, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1563–1565.

organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), die Lösemittel wurden im Vakuum ($40\text{ }^\circ\text{C}$, 180 mbar) entfernt und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1 zu 2:1) gereinigt. Diol **(+)-14** ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$, 144.21 g/mol, 1.083 g, 7.51 mmol, 86%) wurde als farbloses Öl erhalten.

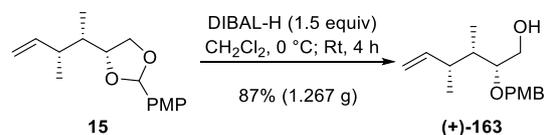
Rf 0.23 (Cyclohexan–Ethylacetat 1:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.91 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.46 (ddq, $J_1 = J_2 = 6.8$ Hz, $J_3 = 3.9$ Hz, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.94 (br s, 1H), 2.21 (ddq, $J_1 = J_2 = 7$ Hz, $J_3 = 6.6$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 5.79 (ddd, $J_1 = 17.4$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, $J_3 = 7.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) 10.9 (CH₃), 16.8 (CH₃), 40.1 (CH), 40.4 (CH), 65.7 (CH₂), 73.4 (CH), 114.0 (CH₂), 143.4 (CH); IR v 2980 (m), 1740 (s), 1640 (w), 1455 (m), 1415 (m), 1375 (m), 1275 (m), 1215 (m), 1165 (m), 1145 (m), 1105 (s), 1015 (m), 980 (m), 920 (m), 835 (m), 795 (m), 680 (m), 510 (w), 425 (w) cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +16.1$ (c 1, CHCl_3), Lit.⁵⁶: +35.1 (c 1.255, CHCl_3).



***p*-Methoxybenzylidenacetal 15**⁵⁶: Eine Lösung von Diol **(+)-14** ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$, 144.21 g/mol, 1.387 g, 9.62 mmol, 1 equiv) in DMF (10 mL) wurde mit *D*-(+)-Campher-10-sulfonsäure (CSA, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$, 232.2 g/mol, 223 mg, 0.96 mmol, 0.1 equiv) und Anisaldehyddimethylacetal¹⁷⁸ ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 182.22 g/mol, 1.07 g/mL, 1.6 mL, 1.663 g, 9.13 mmol, 0.95 equiv) versetzt und für 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Lösung durch Zugabe von gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4 mL) und Wasser (4 mL) verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2x10 mL) gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO_4). Nach dem Entfernen der Lösemittel im Vakuum ($40\text{ }^\circ\text{C}$, 620 zu 250 mbar) wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan zu Cyclohexan–Ethylacetat 100:1) gereinigt. Das *p*-Methoxybenzylidenacetal **15** ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$, 262.35 g/mol, 1.545 g, 5.89 mmol, 61%, dr = 55:45) konnte als farbloses Öl gewonnen werden. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration

der ^1H NMR Signale bei 5.72 ppm und 5.86 ppm bestimmt.

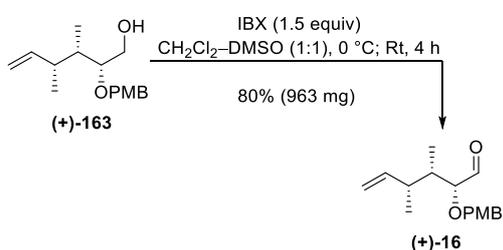
Rf 0.61 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz, dr = 55:45) δ 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H^{minder}), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H^{haupt}), 1.016 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H^{minder}), 1.023 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H^{haupt}), 1.67 (ddq, $J_1 = J_2 = 6.9$ Hz, $J_3 = 5$ Hz, 1H^{haupt}, 1H^{minder}), 2.20 (m, 1H^{haupt}, 1H^{minder}), 3.70 (dd, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 1H^{minder}), 3.75 (dd, $J_1 = J_2 = 7.4$ Hz, 1H^{haupt}), 3.80 (s, 3H^{minder}), 3.81 (s, 3H^{haupt}), 4.06 (dd, $J_1 = J_2 = 7.3$ Hz, 1H^{haupt}), 4.12 (m, 1H^{haupt}, 1H^{minder}), 4.23 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 1H^{minder}), 5.02 (m, 2H^{haupt}, 2H^{minder}), 5.72 (s, 1H^{haupt}), 5.77 (m, 1H^{haupt}, 1H^{minder}), 5.86 (s, 1H^{minder}), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H^{minder}) überlagert von 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H^{haupt}), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H^{minder}), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H^{haupt}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz, dr = 55:45) 11.3/11.5 (CH₃), 15.2/15.7 (CH₃), 39.8/40.3 (CH), 40.95/41.0 (CH), 55.3 (CH₃), 69.0/69.8 (CH₂), 79.0/79.5 (CH), 103.4/103.7 (CH), 113.727/113.733 (2xCH), 113.8/113.9 (CH₂), 127.8/128.2 (2xCH), 130.0/130.8 (C), 143.03/143.06 (CH), 160.2/160.4 (C); IR v 2965 (m), 2880 (m), 1615 (m), 1515 (m), 1460 (m), 1380 (m), 1305 (m), 1245 (s), 1170 (m), 1075 (s), 1030 (s), 1010 (m), 965 (m), 910 (m), 870 (m), 830 (s), 780 (m), 735 (w), 680 (w), 630 (w), 585 (m), 540 (w) cm^{-1} .



Alkohol (+)-163^{53,56}: *p*-Methoxybenzylidenacetal **15** ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$, 262.35 g/mol, 1.441 g, 5.49 mmol, 1 equiv) wurde mit Dichlormethan (17 mL) verdünnt und im Eisbad auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, anschließend wurde Diisobutylaluminiumhydrid¹⁷⁹ (DIBAL-H, $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{Al}$, 142.22 g/mol, 1 M in CH_2Cl_2 , 8.3 mL, 8.3 mmol, 1.5 equiv) zu der Lösung gegeben und die Lösung bei Raumtemperatur für vier Stunden gerührt. Es folgte bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ die Zugabe von Methanol (2.2 mL). Nach dem Auftauen auf Raumtemperatur wurde gesättigte wässrige Seignettesalz-Lösung (20 mL) zu der Lösung gegeben. Die Phasen wurde getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Die Lösemittel wurden im Vakuum ($40\text{ }^\circ\text{C}$, 620 mbar) entfernt und das gelbe Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 20:1 zu 10:1) gereinigt. Alkohol **(+)-163** ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$, 264.37 g/mol, 1.267 g, 4.79 mmol, 87%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Rf 0.43 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz,

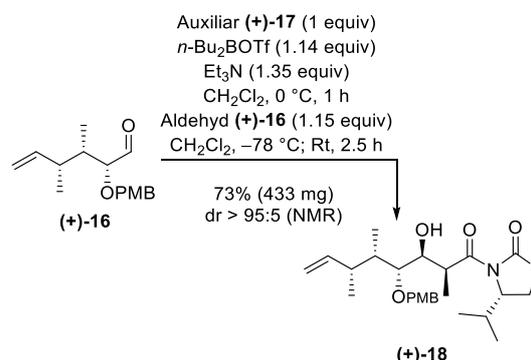
3H), 1.67 (dq, $J_1 = J_2 = 7.1$ Hz, $J_3 = 5.4$ Hz, 1H), 1.73 (dd, $J_1 = J_2 = 6$ Hz, 1H), 2.30 (ddq, $J_1 = J_2 = J_3 = 6.8$ Hz, 1H), 3.53 (dt, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.55 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 4.98 (m, 2H), 5.76 (ddd, $J_1 = 17.3$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 7.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) 11.2 (CH₃), 16.0 (CH₃), 39.47 (CH), 39.50 (CH), 55.3 (CH₃), 63.1 (CH₂), 72.6 (CH₂), 81.7 (CH), 113.6 (CH₂), 113.9 (2xCH), 129.3 (2xCH), 130.9 (C), 144.0 (CH), 159.2 (C); IR ν 3420 (br m), 2965 (m), 1640 (w), 1615 (m), 1585 (w), 1515 (s), 1455 (m), 1420 (w), 1375 (w), 1350 (w), 1300 (m), 1245 (s), 1175 (m), 1060 (s), 1035 (s), 910 (m), 820 (m), 755 (w), 680 (w), 570 (m), 515 (m) cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +9.4$ (c 1, CHCl_3), Lit.^{53,56}: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15.3$ (c 1, CHCl_3).



Aldehyd (+)-16^{53,56}: Alkohol (+)-163 (C₁₆H₂₄O₃, 264.37 g/mol, 1.21 g, 4.58 mmol, 1 equiv) wurde in Dichlormethan (23 mL) und DMSO (23 mL) gelöst und bei 0 °C mit 2-Iodoxybenzoesäure⁸⁴ (IBX, C₇H₅O₄, 280.02 g/mol, 1.922 g, 6.86 mmol, 1.5 equiv) versetzt. Die weiße Suspension wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (20 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Nachdem die Lösemittel im Vakuum (40 °C, 670 mbar) entfernt wurden, wurde das farblose Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan) gereinigt. Aldehyd (+)-16 (C₁₆H₂₂O₃, 262.35 g/mol, 963 mg, 3.67 mmol, 80%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.6 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz) δ 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.81 (dq, $J_1 = J_2 = 7.2$ Hz, $J_3 = 3.4$ Hz, 1H), 2.28 (ddq, $J_1 = J_2 = J_3 = 7.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (dd, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 9.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) 11.4 (CH₃), 17.5 (CH₃), 40.0 (CH), 40.3 (CH), 55.3 (CH₃), 72.5 (CH₂), 85.2 (CH), 113.8 (2xCH), 114.6 (CH₂), 129.7 (2xCH), 129.8 (C), 143.2 (CH), 159.4 (C), 205.8 (CH); IR ν 2965 (m), 2835 (m), 1730 (s), 1610 (m), 1585 (m), 1515 (s), 1455 (m), 1380 (m), 1300 (m), 1245 (ss),

1175 (m), 1130 (m), 1070 (m), 1035 (s), 915 (m), 820 (s), 750 (m), 680 (m), 565 (m), 515 (m) cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +44.9$ (c 1, CHCl_3), Lit.^{53,56}: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50.7$ (c 1.18, CHCl_3).

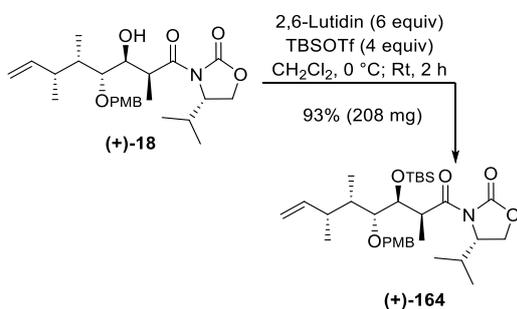


Aldoladdukt (+)-18^{53,56} durch Evans-Aldoladdition⁶³:

Zu Oxazolidinon (+)-17 (C₉H₁₅NO₃, 185.22 g/mol, 245 mg, 1.32 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (5.5 mL) wurde bei 0 °C Dibutylbortrifluormethansulfonat (*n*-Bu₂BOTf, C₉H₁₈BF₃O₃S, 274.11 g/mol, 1 M in CH₂Cl₂, 1.5 mL, 1.5 mmol, 1.14 equiv) und Triethylamin (C₆H₁₅N, 101.19 g/mol, 0.73 g/mL, 0.25 mL, 180 mg, 1.78 mmol, 1.35 equiv) getropft. Nach einer Stunde bei 0 °C wurde die gelbe Lösung im Kühlbad auf –78 °C gekühlt und Aldehyd (+)-16 (C₁₆H₂₂O₃, 262.35 g/mol, 400 mg, 1.52 mmol, 1.15 equiv) in Dichlormethan (2.6 mL) zu der Lösung getropft. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und für 2.5 Stunden gerührt. Bei 0 °C wurde die orange Lösung mit Phosphatpuffer (pH 7) (6.6 mL), Methanol (13.25 mL) und wässriger H₂O₂-Lösung (30% m/v, 6.6 mL) verdünnt und für dreißig Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung vorsichtig bei –40 °C versetzt, dabei kam es zu einer sehr starken Gasentwicklung. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄). Im Vakuum (40 °C, 660 mbar) wurde das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 10:1 zu 5:1) gereinigt. Aldoladdukt (+)-18 (C₂₅H₃₇NO₆, 447.57 g/mol, 433 mg, 0.97 mmol, 73%, dr > 95:5) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.57 (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.86 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.81 (dq, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.32 (qd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (dd, $J_1 = J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.11 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 4.30 (ddd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = J_3 = 3.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J =$

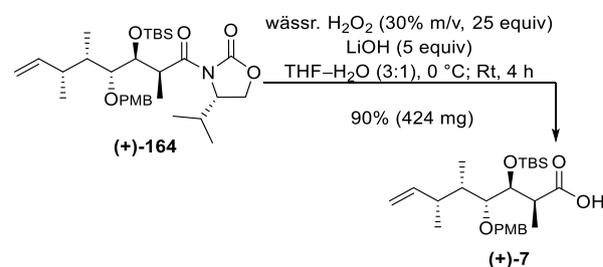
10.6 Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.76 (ddd, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10$ Hz, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) 11.0 (CH₃), 12.2 (CH₃), 14.7 (CH₃), 17.9 (CH₃), 19.2 (CH₃), 28.3 (CH), 39.1 (CH), 39.4 (CH), 41.9 (CH), 55.3 (CH₃), 58.1 (CH), 63.1 (CH₂), 71.5 (CH), 73.3 (CH₂), 79.6 (CH), 113.7 (2xCH), 114.2 (CH₂), 129.2 (2xCH), 130.8 (C), 144.8 (CH), 153.2 (C), 159.1 (C), 177.9 (C); IR ν 3485 (br m), 2965 (m), 2930 (m), 2880 (m), 1775 (s), 1695 (m), 1615 (w), 1515 (m), 1485 (m), 1455 (m), 1385 (s), 1300 (m), 1205 (ss), 1140 (m), 1100 (m), 1040 (m), 1015 (m), 990 (m), 965 (m), 895 (w), 820 (w), 760 (m), 710 (m), 645 (w), 520 (w) cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +52.2$ (c 1, CHCl_3); Lit.^{53,56}: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +62.0$ (c 0.62, CHCl_3).



Silylether (+)-164⁵⁶: Eine Lösung von Aldoladdukt **(+)-18** ($\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_6$, 447.57 g/mol, 177 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (2 mL) wurde nacheinander bei 0 °C mit 2,6-Lutidin¹¹⁵ ($\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$, 107.16 g/mol, 0.92 g/mL, 0.28 mL, 255 mg, 2.38 mmol, 6 equiv) und mit TBSOTf¹¹⁵ ($\text{C}_7\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3\text{SSi}$, 264.34 g/mol, 1.15 g/mL, 0.36 mL, 417 mg, 1.58 mmol, 4 equiv) versetzt. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung verdünnt (3 mL). Nach der Extraktion der wässrigen Phase mit Dichlormethan (3x4 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 660 mbar) entfernt. Das gelbe viskose Rohprodukt wurde auf Kieselgel aufgezogen und dann durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 100:1 zu 50:1) gereinigt. Silylether **(+)-164** ($\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_6\text{Si}$, 561.84 g/mol, 208 mg, 0.37 mmol, 93%) wurde als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.48 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.78 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.68 (ddq, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, $J_3 = 0.7$ Hz, 1H), 2.12 (ddq, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 1H), 2.27 (dq, $J_1 = 2 = 6.9$ Hz, $J_3 = 4.2$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J_1 = J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 3.96 (dq, $J_1 =$

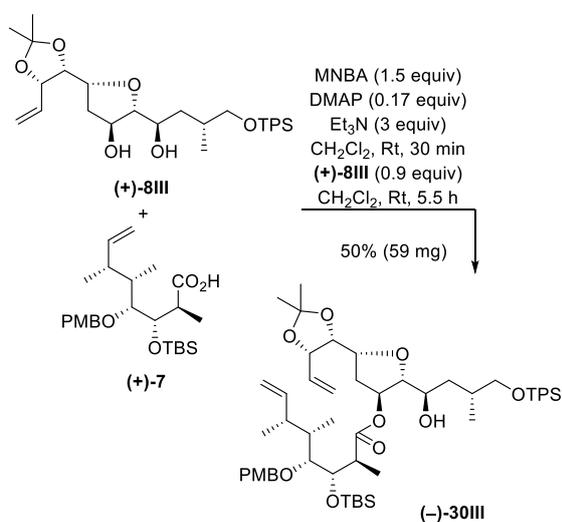
8.4 Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, 1H), 4.04 (ddd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = J_3 = 3.2$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.87 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 5.67 (ddd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 9.9$ Hz, $J_3 = 8.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) -3.61 (CH₃), -3.58 (CH₃), 11.6 (CH₃), 14.5 (CH₃), 15.7 (CH₃), 17.9 (CH₃), 18.3 (C), 18.8 (CH₃), 26.2 (3xCH₃), 28.1 (CH), 39.2 (CH), 41.2 (CH), 42.4 (CH), 55.3 (CH₃), 58.3 (CH), 62.5 (CH₂), 72.5 (CH₂), 73.7 (CH), 83.5 (CH), 113.5 (2xCH), 114.1 (CH₂), 127.9 (2xCH), 131.5 (C), 144.5 (CH), 153.5 (C), 158.8 (C), 175.4 (C), IR ν 2960 (m), 2930 (m), 2855 (m), 1775 (ss), 1700 (m), 1615 (m), 1515 (m), 1460 (m), 1385 (m), 1300 (m), 1250 (s), 1205 (s), 1100 (m), 1055 (s), 1035 (m), 990 (m), 965 (m), 910 (m), 835 (s), 775 (m), 700 (m) cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +33.4$ (c 0.57, CHCl_3); Lit.^{53,56}: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +48.6$ (c 1.625, CHCl_3).



Carbonsäure (+)-7^{53,56}: Eine Lösung von Silylether **(+)-164** ($\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{NO}_6\text{Si}$, 561.84 g/mol, 588 mg, 1.05 mmol, 1 equiv) in THF (14.2 mL) und Wasser (4.7 mL) wurde bei 0 °C nacheinander mit wässriger H_2O_2 -Lösung⁶⁹ (34.01 g/mol, 30% m/v, 2.98 mL, 26.25 mmol, 25 equiv) und Lithiumhydroxid⁶⁹ (23.95 g/mol, 125 mg, 5.22 mmol, 4.97 equiv) versetzt. Die Lösung wurde für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bei 0 °C mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung (10 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Nach Entfernen der Lösemittel im Vakuum (40 °C, 620 zu 350 mbar) wurde das hellgelbe Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 20:1 zu 10:1) gereinigt. Carbonsäure **(+)-7** ($\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$, 450.69 g/mol, 424 mg, 0.94 mmol, 90%) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten.

R_f 0.43 (Cyclohexan–Ethylacetat 2:1); ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz, Proton der Carbonsäure nicht beobachtet) δ 0.03 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.71 (dq, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, $J_3 = 3.2$ Hz, 1H), 2.26 (ddq, $J_1 = J_2 = 7.7$ Hz, $J_3 = 6.9$ Hz, 1H), 2.83 (qd, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 3.80 (s,

3H), 4.25 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J_1 = 10.3$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1H), 5.71 (ddd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, $J_3 = 8.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 175 MHz) δ -4.33 (CH_3), -4.29 (CH_3), 10.8 (CH_3), 11.3 (CH_3), 17.7 (CH_3), 18.2 (C), 26.0 ($3\times\text{CH}_3$), 39.0 (CH), 41.4 (CH), 41.6 (CH), 55.3 (CH_3), 73.55 (CH_2), 73.57 (CH), 82.2 (CH), 113.7 ($2\times\text{CH}$), 114.1 (CH_2), 129.0 ($2\times\text{CH}$), 131.1 (C), 144.3 (CH), 159.0 (C), 180.2 (C); IR ν 2930 (m), 2855 (m), 1705 (m), 1615 (m), 1515 (m), 1460 (m), 1390 (w), 1300 (m), 1245 (s), 1175 (m), 1125 (m), 1065 (m), 1035 (m), 910 (m), 835 (ss), 775 (ss), 680 (m), 570 (m), 515 (m) cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.7$ (c 1, CHCl_3), Lit.^{53,56}: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.8$ (c 1, CHCl_3).



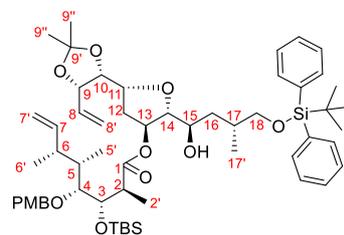
Ester (-)-30III: Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Carbonsäure **(+)-7** ($\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$, 450.69 g/mol, 52 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) in Dichlormethan (1 mL) nacheinander mit 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid⁷⁵ (MNBA, $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7$, 344.28 g/mol, 61 mg, 0.18 mmol, 1.5 equiv), *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (DMAP, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$, 122.17 g/mol, 2 mg, 0.02 mmol, 0.17 equiv) und Triethylamin ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 101.19 g/mol, 0.73 g/mL, 0.05 mL, 36 mg, 0.36 mmol, 3 equiv) versetzt. Nach einer halben Stunde wurde die Lösung zu einer Lösung von Diol **(+)-8III** ($\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$, 554.80 g/mol, 62 mg, 0.11 mmol, 0.9 equiv) in Dichlormethan (0.12 mL) getropft. Nach 5.5 Stunden wurde die Lösung mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x1 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 630 mbar) entfernt. Das orange Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat 20:1 zu 10:1) gereinigt. Ester **(-)-30III** ($\text{C}_{57}\text{H}_{86}\text{O}_{10}\text{Si}_2$,

987.48 g/mol, 59 mg, 0.06 mmol, 50%) wurde als farbloses Wachs erhalten.

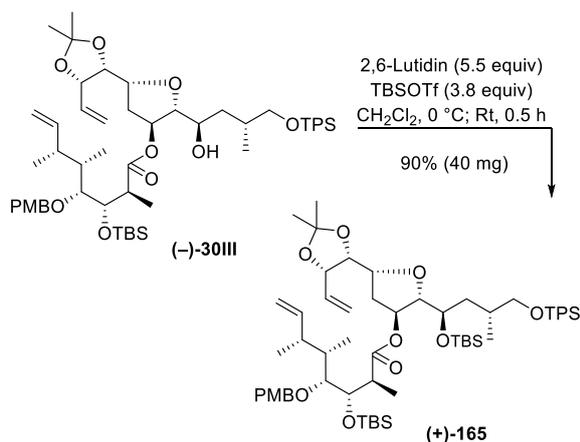
R_f 0.57 (Cyclohexan–Ethylacetat 5:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch $2\text{D}[^1\text{H}, ^1\text{H}]\text{COSY}$ -, $2\text{D}[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]\text{HSQC}$ - und $2\text{D}[^1\text{H}, ^{13}\text{C}]\text{HMBC}$ -Experimente. Signifikante HMBC-Korrelation: C1/13-H; Signifikante

NOE-Korrelationen: 11-H/14-H, 13-H/15-H. ^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz, verunreinigt mit MNBA) δ -0.004 (s, 3H, TBS- CH_3), -0.06 (s, 3H, TBS- CH_3),

0.89 (s, 9H, TBS-*t*-Bu), 0.92 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, 5'- CH_3), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 17'- CH_3), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.04 (s, 9H, TPS-*t*-Bu), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 1.32 (ddd, $J_1 = 14.3$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, $J_3 = 2.6$ Hz, 1H, 16- CH_2), 1.38 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.50 (s, 3H, 9''- CH_3), 1.63 (ddd, $J_1 = 14.5$ Hz, $J_2 = 9.8$ Hz, $J_3 = 4.9$ Hz, 1H, 16- CH_2), 1.68 (dq, $J_1 = J_2 = 6.9$ Hz, $J_3 = 3.8$ Hz, 1H, 5-CH), 1.94 (dd, $J_1 = 13.7$ Hz, $J_2 = 5.7$ Hz, 1H, 12- CH_2) überlagert von 1.91–1.96 (m, 1H, 17-CH), 2.16 (ddd, $J_1 = 13.9$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, $J_3 = 6$ Hz, 1H, 12- CH_2), 2.25 (ddq, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1H, 6-CH), 2.74 (qd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1H, 2-CH), 3.39 (dd, $J_1 = 4.9$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, 1H, 4-CH), 3.45 (dd, $J_1 = 9.9$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H, 18- CH_2), 3.55 (dd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 5.9$ Hz, 1H, 18- CH_2), 3.75 (ddd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = J_3 = 3.1$ Hz, 1H, 15-CH), 3.78 (s, 3H, PMB-O CH_3) überlagert von 3.781–3.787 (m, 1H, 14-CH), 3.80 (s, 1H, 15-OH), 4.08 (ddd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = J_3 = 5.2$ Hz, 1H, 11-CH), 4.24 (dd, $J_1 = J_2 = 4.7$ Hz, 1H, 3-CH), 4.35 (dd, $J_1 = 7.1$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H, 10-CH), 4.44 (d, $J = 11$ Hz, 1H, PMB- CH_2), 4.62 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PMB- CH_2), 4.69 (dd, $J_1 = J_2 = 6.9$ Hz, 1H, 9-CH), 4.94 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H, 7'- E-CH_2), 4.98 (dd, $J_1 = 10.1$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H, 7'- Z-CH_2), 5.23 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 1.1$ Hz, 1H, 8'- Z-CH_2), 5.26 (br d, $J = 5.8$ Hz, 1H, 13-CH), 5.37 (dd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1H, 8'- E-CH_2), 5.69 (ddd, $J_1 = 17.5$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, $J_3 = 7.9$ Hz, 1H, 7-CH), 5.80 (ddd, $J_1 = 17.2$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 6.7$ Hz, 1H, 8-CH), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, *o*-PMB- CH_{ar}), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, *m*-PMB- CH_{ar}), 7.38 (m, 6H, TPS- CH_{ar}), 7.66 (m, 4H, TPS- CH_{ar}). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 176 MHz) δ -4.2 (TBS- CH_3), -4.1 (TBS- CH_3), 11.3 (5'- CH_3), 11.9 (2'- CH_3), 16.8 (17'- CH_3), 17.1 (6'- CH_3), 19.1 (TBS-*t*-Bu-C), 19.3 (TPS-*t*-Bu-C), 24.9 (9''- CH_3), 26.1 ($3\times\text{TBS-}t\text{-Bu-CH}_3$), 26.82 ($3\times\text{TPS-}t\text{-Bu-CH}_3$), 26.85 (9''- CH_3), 32.9 (17-CH), 34.8 (12- CH_2), 36.7 (16- CH_2), 39.0 (5-CH), 40.9 (6-CH), 41.8 (2-CH), 55.2 (PMB-O CH_3), 69.6 (18- CH_2), 70.6 (15-CH), 73.4 (3-CH), 73.5 (PMB- CH_2), 76.3 (13-CH), 77.7 (11-CH), 77.9 (9-CH), 79.5 (10-CH), 83.0 (4-CH), 88.2 (14-CH), 108.9 (9'-C), 113.6 ($2\times o\text{-PMB-CH}_{\text{ar}}$), 114.0 (7'- CH_2),

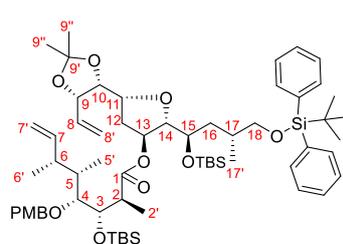


118.3 (8'-CH₂), 127.59 (2xTPS-CH_{ar}), 127.60 (2xTPS-CH_{ar}), 127.8 (2xm-PMB-CH_{ar}), 128.9 (2xTPS-CH_{ar}), 130.6 (PMB-C), 133.4 (8-CH), 133.8 (2xTPS-C_{ar}), 135.63 (2xTPS-CH_{ar}), 135.64 (2xTPS-CH_{ar}), 144.2 (7-CH), 160.4 (PMB-C), 175 (1-C); IR ν 2930 (m), 2855 (m), 1820 (m), 1730 (m), 1675 (m), 1610 (m), 1535 (m), 1515 (m), 1460 (m), 1430 (m), 1360 (m), 1250 (m), 1205 (m), 1110 (s), 1090 (s), 1010 (m), 980 (m), 865 (m), 825 (m), 775 (m), 740 (s), 700 (s), 645 (w), 615 (m), 505 (s) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₅₇H₈₆O₁₀Si₂ ([M+H]⁺): 987.58323; gefunden: 987.58469; $[\alpha]_D^{25}$ -3.8 (c 0.35, CHCl₃).



TBS-Ether (+)-165: Zu dem in Dichlormethan (0.7 mL) gelösten Ester (-)-30III (C₅₇H₈₆O₁₀Si₂, 987.48 g/mol, 40 mg, 0.04 mmol, 1 equiv) wurde bei 0 °C erst 2,6-Lutidin (C₇H₉N, 107.16 g/mol, 0.92 g/mL, 26 μ L, 24 mg, 0.22 mmol, 5.5 equiv), dann frisch destilliertes TBSOTf¹¹⁵ (C₇H₁₅F₃O₃SSi, 264.34 g/mol, 1.15 g/mL, 34 μ L, 39 mg, 0.15 mmol, 3.8 equiv) getropft. Die Lösung wurde aufgetaut und für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt, ehe sie mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) verdünnt wurde. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3x2mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösemittel wurde im Vakuum (40 °C, 630 mbar) entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat 100:1 zu 50:1) konnte der TBS-Ether (+)-165 (C₆₃H₁₀₀O₁₀Si₃, 1101.74 g/mol, 40 mg, 0.036 mmol, 90%) als farbloses Wachs erhalten werden.

R_f 0.71 (Cyclohexan-Ethylacetat 5:1); Die Zuordnung der NMR-Signale erfolgte durch 2D[¹H,¹H]COSY-, 2D[¹H,¹³C]HSQC- und 2D[¹H,¹³C]HMBC-Experimente. Signifikante HMBC-Korrelation: C1/13-H; Signifikante NOE-Korrelation: 2-H/13-H. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 0.01 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.02 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.03 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.05 (s, 3H, TBS-CH₃), 0.87 (s, 9H, TBS-*t*-Bu), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 17'-CH₃) überlagert von



0.89 (s, 9H, TBS-*t*-Bu), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 5'-CH₃), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 6'-CH₃), 1.04 (s, 9H, TPS-*t*-Bu), 1.20 (d, J = 7 Hz, 3H, 2'-CH₃), 1.25 (m, 1H, 16-CH₂), 1.34 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.44 (s, 3H, 9''-CH₃), 1.58 (m, 1H, 16-CH₂), 1.68 (dq, J₁ = J₂ = 7 Hz, J₃ = 4 Hz, 1H, 5-CH), 1.82 (sym m, 1H, 17-CH), 1.95 (ddd, J₁ = 13.9 Hz, J₂ = 7.7 Hz, J₃ = 3.3 Hz, 1H, 12-CH₂) überlagert von 1.99 (ddd, J₁ = 13.9 Hz, J₂ = 7.3 Hz, J₃ = 5.5 Hz, 1H, 12-CH₂), 2.25 (ddq, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = J₃ = 7 Hz, 1H, 6-CH), 2.72 (qd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 4.6 Hz, 1H, 2-CH), 3.37 (dd, J₁ = J₂ = 4.4 Hz, 1H, 4-CH) überlagert von 3.40 (dd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.47 (dd, J₁ = 9.9 Hz, J₂ = 5.5 Hz, 1H, 18-CH₂), 3.78 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.83 (m, 2H, 14-CH, 15-CH), 3.91 (ddd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 8 Hz, J₃ = 5.1 Hz, 1H, 11-CH), 4.03 (dd, J₁ = 7.7 Hz, J₂ = 6.6 Hz, 1H, 10-CH), 4.25 (dd, J₁ = J₂ = 4.6 Hz, 1H, 3-CH), 4.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H, PMB-CH₂), 4.62 (d, J = 11.0 Hz, 1H, PMB-CH₂) überlagert von 4.63 (dd, J₁ = J₂ = 6.2 Hz, 1H, 9-CH), 4.94 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 7'*E*-CH₂), 4.97 (d, J = 10.3 Hz, 1H, 7'*Z*-CH₂), 5.20 (m, 2H, 8'*Z*-CH₂, 13-CH), 5.36 (dd, J₁ = 17.2 Hz, J₂ = 1.1 Hz, 1H, 8'*E*-CH₂), 5.69 (ddd, J₁ = 17.4 Hz, J₂ = 10.1 Hz, J₃ = 8.1 Hz, 1H, 7-CH), 5.91 (ddd, J₁ = 17.1 Hz, J₂ = 10.6 Hz, J₃ = 6.4 Hz, 1H, 8-CH), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H, *o*-PMB-CH_{ar}), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H, *m*-PMB-CH_{ar}), 7.38 (m, 6H, TPS-CH_{ar}), 7.64 (m, 4H, TPS-CH_{ar}); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ -4.3 (TBS-CH₃), -4.2 (TBS-CH₃), -4.1 (TBS-CH₃), -4.0 (TBS-CH₃), 11.4 (5'-CH₃), 12.4 (2'-CH₃), 16.8 (6'-CH₃), 17.3 (17'-CH₃), 18.0 (TBS-*t*-Bu-C), 18.2 (TBS-*t*-Bu-C), 19.2 (TPS-*t*-Bu-C), 25.3 (9''-CH₃), 25.9 (3xTBS-*t*-Bu-CH₃), 26.1 (3xTBS-*t*-Bu-CH₃), 26.8 (3xTPS-*t*-Bu-CH₃), 27.7 (9''-CH₃), 32.2 (17-CH), 37.5 (12-CH₂), 38.1 (16-CH₂), 39.0 (5-CH), 40.8 (6-CH), 41.8 (2-CH), 55.2 (PMB-OCH₃), 69.4 (18-CH₂), 70.4 (15-CH), 73.2 (3-CH), 73.4 (PMB-CH₂), 75.0 (13-CH), 76.4 (11-CH), 78.6 (9-CH), 80.2 (10-CH), 83.2 (4-CH), 87.4 (14-CH), 108.6 (9'-C), 113.6 (2xo-PMB-CH_{ar}), 113.9 (7'-CH₂), 117.4 (8'-CH₂), 127.6 (4xTPS-CH_{ar}), 128.9 (2xm-PMB-CH_{ar}), 129.4 (2xTPS-CH_{ar}), 131.2 (PMB-C), 133.81 (8-CH), 133.83 (2xTPS-C_{ar}), 135.6 (4xTPS-CH_{ar}), 144.1 (7-CH), 158.9 (PMB-C), 174.8 (1-C); IR ν 3070 (w), 2955 (m), 2930 (m), 2895 (m), 2855 (m), 1730 (m), 1615 (w), 1590 (w), 1515 (m), 1460 (m), 1430 (m), 1380 (m), 1300 (w), 1250 (s), 1215 (w), 1170 (m), 1110 (m), 1060 (s), 1010 (m), 915 (m), 875 (m), 835 (s), 810 (m), 775 (s), 740 (m), 700 (s), 615 (m), 570 (w), 505 (m), 425 (w) cm⁻¹; HRMS (ESI) berechnet für C₆₃H₁₀₀O₁₀Si₃ ([M+H]⁺): 1101.66971; gefunden: 1101.67127; $[\alpha]_D^{20}$ +9.1 (c 0.60, CHCl₃).

