

**Ex-chiral-pool-Synthese des  
(11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Diastereomers von (–)-Lytophilippin A**

**DISSERTATION**

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

Fakultät für Chemie und Chemische Biologie  
Technische Universität Dortmund

vorgelegt von  
**M. Sc. André Klüppel**  
geboren am 22.03.1988 in Balve

2019





Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Martin Hiersemann in der Zeit von November 2013 bis April 2019 im Lehrbereich Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund erstellt.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert:

Klüppel, A.; Gille, A.; Karayel, C. E.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2421–2425.

1. Gutachter: Prof. Dr. Martin Hiersemann

2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Eingereicht am:



## Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Klüppel, André

128851

Name, Vorname (Surname, first name)

Matrikel-Nr. (Enrolment number)

<p>Belehrung:</p> <p>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.</p> <p>Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.</p> <p>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.</p> <p>Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Official notification:</p> <p>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.</p> <p>The submission of a false affidavit is punishable.</p> <p>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.</p> <p>I have taken note of the above official notification.</p>
--	---

Dortmund,

Ort, Datum (Place, date)

Unterschrift (Signature)

Titel der Dissertation (Title of the thesis):

**Ex-chiral-pool-Synthese des (11R,13S,14R,15R)-Diastereomers von (-)-Lytophilippin A**

<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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.*</p>
--	---

\*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)



*„Wahrlich es ist nicht das Wissen, sondern das Lernen,  
nicht das Besitzen, sondern das Erwerben, nicht das  
Dasein, sondern das Einkommen, was den größten  
Genuss gewährt.“*

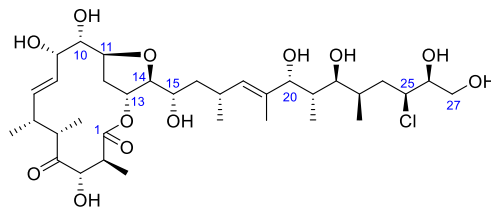
Carl Friederich Gauß (1744–1855)



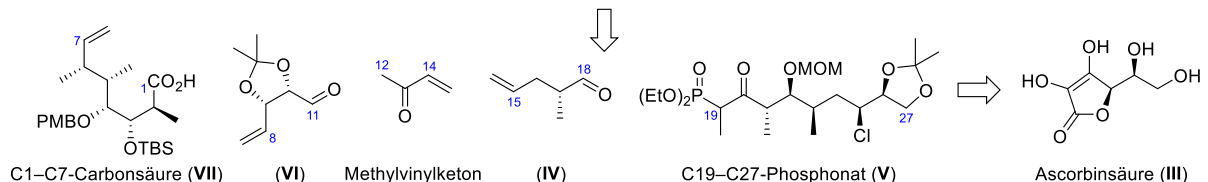
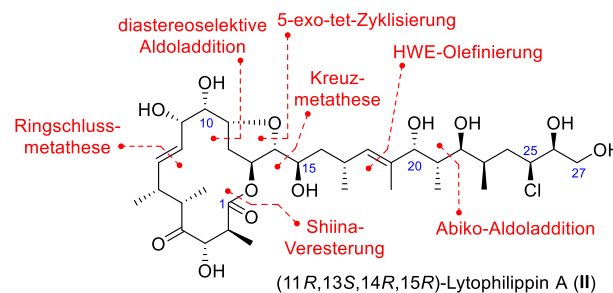
## Ex-chiral-pool-Synthese des (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Diastereomers von (–)-Lytophilippin A

**Schlagwörter:** *Naturstoffsynthese, Polyketid, Lytophilippin A, Strukturaufklärung, Konfigurationsaufklärung, NMR-Daten Vergleich*

Im Jahr 2004 wurde das Polyketid (–)-Lytophilippin A (I), welches eine eindrucksvolle Struktur und große Anzahl von stereogenen Kohlenstoffatomen (17) aufweist, durch Řezanka, Hanuš und Dembitsky aus dem Nesseltier *Macrorhynchia philippina* isoliert und charakterisiert.



2011 veröffentlichten Lee *et al.* die erste Totalsynthese von (–)-Lytophilippin A (I) und stellten dabei über den Vergleich der NMR-Daten fest, dass die von Řezanka *et al.* postulierte Struktur oder Konfiguration fehlerhaft sei. Ein Hinweis von Hodgson und arbeitskreisinterne Untersuchungen der Daten von Řezanka führten zu der Überlegung, dass der Fehler der Konfigurationszuordnung wahrscheinlich im Tetrahydrofuranring-Bereich (C11 bis C15) angesiedelt sei. Aus diesem Grund wurde (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (II) als eines der möglichen Diastereomere identifiziert und über eine Synthesestrategie, welche potenziell alle möglichen Diastereomere des Tetrahydrofuranring-Bereichs des Naturstoffs zugänglich machen kann, hergestellt. Die komplexe vierzehngliedrige Seitenkette (C14 bis C27) wurde dabei ausgehend von *L*-(+)-Ascorbinsäure (III) über eine Abiko–Masamune-*anti*-Aldoladdition, HWE-Olefinierung zwischen dem literaturbekannten Aldehyd (IV) und dem C19–C27-Phosphonat (V) sowie Kreuzmetathese mit Methylvinylketon aufgebaut. Eine diastereoselektive Aldoladdition mit dem literaturbekannten Aldehyd (VI) und eine 5-*exo*-tet-Zyklisierung lieferten das Tetrahydrofuran-Strukturmotiv. Anschließend regioselektive Shiina-Veresterung mit der von Gille synthetisierten C1–C7-Carbonsäure (VII) und Ringschlussmetathese ergaben (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (II).



Der Vergleich der NMR-Daten von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (II) mit den Daten des von Řezanka *et al.* isolierten (–)-Lytophilippin A (I) zeigte umfangreiche globale und lösungsmittelunabhängige Abweichungen der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR chemischen Verschiebungen, was auf eine tiefsitzende und globale Fehlzuzuordnung der Konfiguration des Naturstoffs hinweist.

\*Bild stammt von: Çinar, M. E.; Bilecenoğlu, M.; Öztürk, B.; Can, A. *Aquat. Invasions* **2006**, 1, 84–90.

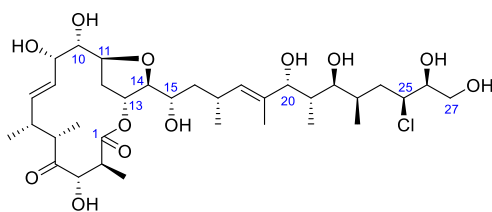




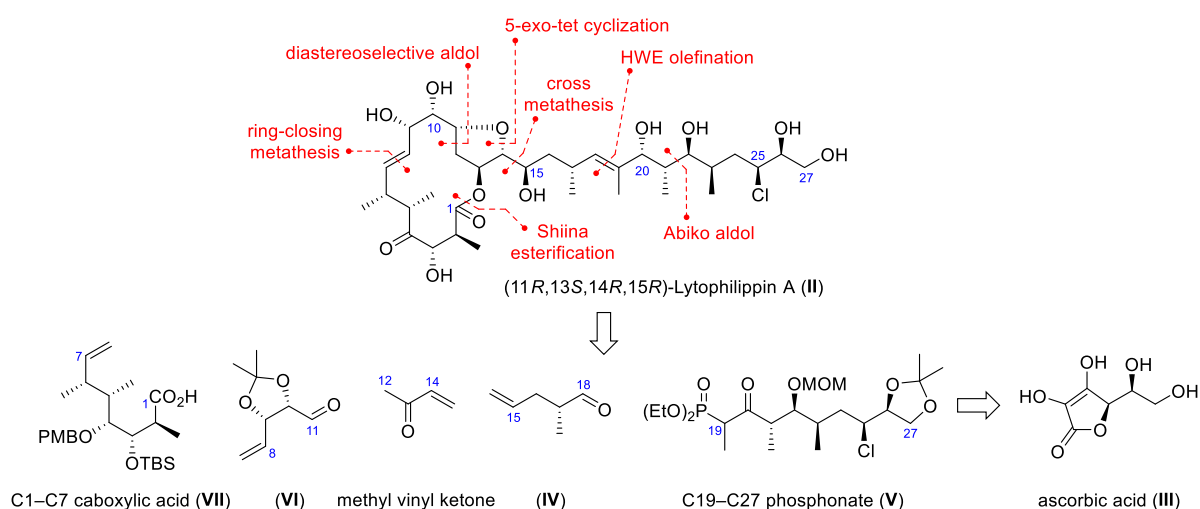
Ex-chiral-pool synthesis of the (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-diastereomer of (–)-lytophilippine A

**Keywords:** natural product synthesis, polyketide, lytophilippine A, structural assignment, configurational assignment, NMR data comparison

In 2004, the polyketide (–)-lytophilippine A (**I**), which has an impressive structure and a large number of stereogenic carbon atoms (17), was isolated and characterized by Řezanka, Hanuš und Dembitsky from the cnidarian *Macrorhynchia philippina*.



In 2011, Lee *et al.* reported the first total synthesis of (–)-lytophilippine A (**I**) and noticed that the structure or configuration postulated by Řezanka *et al.* was erroneous by comparing the NMR data. A hint from Hodgson and in-house investigations of the data from Řezanka led to the consideration that the error of the configuration assignment is probably located in the tetrahydrofuran ring region (C11 to C15). For this reason, (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-lytophilippine A (**II**) has been identified as one of the possible diastereomers and was produced through a synthetic strategy that can potentially access all possible diastereomers of the tetrahydrofuran ring region of the natural product. The complex fourteen-membered side chain (C14 to C27) was prepared starting from *L*-(+)-ascorbic acid (**III**) via an Abiko–Masamune *anti*-aldol reaction, HWE olefination between the literature-known aldehyde (**IV**) and the C19–C27 phosphonate (**V**), as well as cross metathesis with methyl vinyl ketone. A diastereoselective aldol reaction with the literature-known aldehyde (**VI**) and a 5-*exo*-tet cyclization afforded the tetrahydrofuran structural motif. Subsequent regioselective Shiina esterification with Gille's C1–C7 carboxylic acid (**VII**) and ring-closing metathesis yielded (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-lytophilippine A (**II**).



The comparison of the NMR data of (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-lytophilippine A (**II**) with the data of the (–)-lytophilippine A (**I**) isolated by Řezanka *et al.* showed extensive global and solvent independent deviations of the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shifts, indicating a deep-seated and global misallocation of the natural product configuration.



## Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	equiv.	Äquivalent(e)
anal.	analytisch	ESI	Elektrospray-Ionisation
Bn	Benzyl	Et	Ethyl
BOM	Benzyloxymethyl	FT	Fourier-Transformation
br.	breit	GC-MS	Gaschromatographie Massenspektrometrie
Bu	Butyl	h	Stunde(n)
Bz	Benzoyl	Hex	Hexyl
bzw.	beziehungsweise	HFIP	Hexafluorisopropanol
<i>c</i>	<i>cyclo</i> oder Konzentration	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
°C	Grad Celsius	HMDS	Hexamethyldisilazan
CBS	Corey–Bakshi–Shibata	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
CD	Circulardichroismus	HRFABMS	High Resolution Fast-Atom Bombardment Mass Spectrometry
cm	Zentimeter	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
CSA	Campher-10-sulfonsäure	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
COSY	Correlation Spectroscopy	HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
Cy	Cyclohexyl	Hz	Hertz
d	Tag(e) oder Dublett	<i>I</i>	<i>iso</i>
D	Natrium D-Linie (589 nm)	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	IR	Infrarot
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	<i>J</i>	Kopplungskonstante
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- <i>p</i> - benzochinon	kont.	kontaminiert
DEAD	Azodicarbonsäureethylester	konz.	konzentriert
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	L	Liter
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DIPA	Diisopropylamin	LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry
DIPEA	Diisopropylethylamin	LTMP	Lithiumtetramethylpiperidid
DIPT	Diisopropyltartrat	m	Multipllett oder mittel
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin	<i>m</i>	<i>meta</i>
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	M	molar (mol/L)
DMP	Dess–Martin-Periodinan	<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
DMS	Dimethylsulfid		
DMSO	Dimethylsulfoxid		
dr	Diastereomerenverhältnis		
ee	Enantiomerenüberschuss		

Me	Methyl	Rt	Raumtemperatur
Mes	Mesityl	s	Singulett oder stark
MHz	Megahertz	SAE	Sharpless asymmetrische Epoxidierung
min	Minute(n)	SG	Schutzgruppe
<i>m/m</i>	Gewichtsprozent	Smp.	Schmelzpunkt
MM2	Molecular Mechanics Version 2	SUMO	Small Ubiquitin-like Modifier
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid	sxt	Sextett
MOM	Methoxymethyl	t	Triplett
Ms	Methansulfonyl	<i>t</i>	<i>tertiär</i>
MS	Molsieb	T	Temperatur
MTPA	$\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl	TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
<i>n</i>	<i>normal</i>	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
<i>n/n</i>	Stoffmengenverhältnis	TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
NOE	Nuclear Overhauser Effect	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	TEMPO	Tetramethylpiperidinyloxy
<i>p</i>	<i>para</i>	TES	Triethylsilyl
pH	pondus Hydrogenii	<i>tert</i>	<i>tertiär</i>
Ph	Phenyl	Tf	Trifluormethansulfonyl
Piv	Pivaloyl	TFA	Trifluoressigsäure
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	THF	Tetrahydrofuran
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl	THP	2-Tetrahydropyranyl
ppm	parts per million	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat	TMG	1,1,3,3,-Tetramethylguanidin
Pr	Propyl	TMS	Trimethylsilyl
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure	TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
q	Quartett	Tol	Toloyl
quin	Quintett	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
R	Rest	Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor	UV	Ultraviolett
ROESY	Rotating-Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	Vit.	Vitamin
RP-HPLC	Reverse Phase-HPLC	<i>v/v</i>	Volumenverhältnis
r <sub>t</sub>	Retentionszeit	w	schwach
		wässr.	wässrig
		z.B.	zum Beispiel

# Inhaltsverzeichnis

## Einleitung

Marine Naturstoffe .....	1
Nesseltier <i>Macrorhynchia philippina</i> .....	2
Lytophilippine A bis C .....	3
Biologische Aktivität .....	4
Strukturaufklärung der Lytophilippine A bis C durch Řezanka .....	4
Widersprüchliche Aussagen in der Strukturaufklärung .....	7

## Stand der Forschung

Synthese des C1–C18-Fragments (Hiersemann 2007 bis 2011) .....	9
Beiträge zur Synthese des C19–C27-Fragments (Hiersemann 2008 bis 2011) .....	12
Totalsynthese des Polyketids Lytophilippin A (Lee 2011) .....	13
Synthese des Tetrahydrofuranring-Fragments (Hodgson 2012) .....	17
Weitere Studien zur Synthese von Lytophilippin A (Hiersemann 2014/2017) .....	17

## Zielstellung & Syntheseplanung

Ziel der Arbeit .....	19
Strategie und Retrosynthese .....	19

## Eigene Ergebnisse

Synthese des Aldehyds für die geplante <i>anti</i> -Aldoladdition .....	21
Diastereoselektive <i>anti</i> -Aldoladdition .....	25
Synthese des C19–C27-Phosphonats und HWE-Olefinierung .....	30
Synthese des (20 <i>S</i> )-Tetrahydrofurans .....	32
Aufklärung der absoluten Konfiguration des (20 <i>S</i> )-Tetrahydrofurans .....	36
Synthese des (20 <i>R</i> )-Tetrahydrofurans und Aufklärung der absoluten Konfiguration .....	42
Abschließende Synthese von (11 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,15 <i>R</i> )-Lytophilippin A .....	47
Vergleich der NMR-Daten von (11 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,15 <i>R</i> )-Lytophilippin A mit Řezanka und Lee .....	49

## Zusammenfassung & Ausblick

Zusammenfassung .....	53
Ausblick .....	56

## Experimenteller Teil

Allgemeines Vorgehen und verwendete Apparaturen .....	59
Analytik .....	60
Chemikalien, Lösungsmittel und hergestellte Reagenzien.....	60
Syntheseübersicht .....	61
Charakterisierungsübersicht .....	67
Versuchsvorschriften und Charakterisierungen.....	69
Tabellen für den $^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR-Vergleich mit Řezanka und Lee .....	111

## Spektrenanhang

NMR-Spektren .....	116
Elementaranalysen .....	293
Massenspektren.....	296
IR-Spektren.....	310
HPLC-Spektren.....	352

## Einleitung

### Marine Naturstoffe

Schon seit tausenden von Jahren sind Naturstoffe und Medizin durch die Anwendung der sogenannten „traditionellen Medizin“ stark miteinander verbunden.<sup>1</sup> Auch heute in der „modernen Medizin“ sind immer noch viele der verwendeten Wirkstoffe direkt oder indirekt von Naturstoffen abgeleitet.<sup>2,3</sup> Beispielweise handelt es sich bei 85 der 175 in der Zeit zwischen 1940 und 2014 für die Behandlung verschiedener Krebserkrankungen zugelassenen Wirkstoffen entweder um direkte Naturstoffe oder um Naturstoffderivate.<sup>4</sup>

Für neue und medizinisch interessante Naturstoffe sind vor allem marine Invertebraten gute Quellen, da diese mit den nötigen Mechanismen ausgestattet sind, um in lebensfeindlichen Umgebungen zu überleben.<sup>5</sup> Das Ergebnis des Lebens unter extremen chemischen und physikalischen Eigenschaften wie z. B. Druck, Temperatur oder der Änderung des Salzgehalts, ist die Produktion strukturell einzigartiger Moleküle mit außergewöhnlichen biologischen Eigenschaften.<sup>6</sup> So konnte gezeigt werden, dass marine Pilze die Quelle für Naturstoffe gegen Krebs<sup>7</sup> sein können und Naturstoffe mit antimikrobiellen<sup>8</sup> und antiviralen<sup>9</sup> Eigenschaften hervorbringen. Weiterhin besitzen marine Naturstoffe aus verschiedensten Quellen ebenfalls antivirale Eigenschaften<sup>10</sup>. Als ein wichtiges Beispiel ist an dieser Stelle das Molekül Ecteinascidin 743 (Trabectedin bzw. Yondelis<sup>®</sup>) zu erwähnen. Hierbei handelt es sich um ein aus der

Seescheide *Ecteinascidia turbinata* isoliertes Alkaloid<sup>11</sup>, welches zur Behandlung von Weichteilsarkomen verwendet wird. Die eingeschränkte und schwierige Verfügbarkeit der natürlichen Quellen mariner Naturstoffe unterstreicht die Bedeutung der Naturstoffsynthese als wichtigen Teilbereich der Chemie, um präparativen Zugang zu diesen wertvollen Verbindungen zu erhalten.<sup>12</sup> Hierbei stehen jedoch nicht nur die medizinisch-pharmazeutische Industrie und die damit einhergehende Entwicklung von unabhängigen Zugängen zu Naturstoffen im Fokus. Die Motivationen für das Beschäftigen mit einer Naturstoffsynthese können dabei stark variieren. So können Chemiker z. B. mit Hilfe der Synthese eines Naturstoffs die Strukturaufklärung validieren, die Struktur eines Naturstoffs anpassen um seine chemischen und physikalischen Eigenschaften zu verändern oder auch anhand der Naturstoffsynthese neue Methoden, Reaktionen und Synthesestrategien entwickeln.<sup>13</sup> So gelang im Falle von Ecteinascidin 743 Corey im Jahr 1966 die erste industriell angewandte Totalsynthese.<sup>14,15</sup>

Ein vor allem in den letzten beiden Jahren in der Literatur erneut auftretender mariner Invertebrat für biologisch aktive Naturstoffe ist das Nesseltier (Cnidaria) *Macrorhynchia philippina*. So konnte 2017, in Folge eines Zytotoxizitäts-Screenings des Extraktes von *M. philippina* gegenüber der NCI-60 Zelllinie, der neue Naturstoff Macrophilon A isoliert, charakterisiert und anschließend synthetisiert werden.<sup>16</sup> Ein Jahr später konnten aus dem gleichen Nesseltier die weiteren Macrophilone B–G isoliert und charakterisiert werden.<sup>17</sup> Die Macrophilone zeichnen sich dadurch aus, dass sie durch einen oxidativen Mechanismus die SUMO<sup>18</sup>-Bindung inhibieren.<sup>16,17</sup> Drei weitere hoch komple-

<sup>1</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M. Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52–60.

<sup>2</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.

<sup>3</sup> Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141–2153.

<sup>4</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.

<sup>5</sup> Jimeno, J.; Faircloth, G.; Fernández Sousa-Faro, J. M.; Scheuer, P.; Rinehart, K. *Mar. Drugs* **2004**, *2*, 14–29.

<sup>6</sup> Rocha, J.; Peixe, L.; Gomes, N. C. M.; Calado, R. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 1860–1886.

<sup>7</sup> Gomes, N.; Lefranc, F.; Kijjoa, A.; Kiss, R. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 3950–3991.

<sup>8</sup> Xu, L.; Meng, W.; Cao, C.; Wang, J.; Shan, W.; Wang, Q. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 3479–3513.

<sup>9</sup> Moghadamtousi, S.; Nikzad, S.; Kadir, H.; Abubakar, S.; Zandi, K. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4520–4538

<sup>10</sup> Gogineni, V.; Schinazi, R. F.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9655–9706.

<sup>11</sup> Gordon, E. M.; Sankhala, K. K.; Chawla, N. *Adv. Ther.* **2016**, *33*, 1055–1071.

<sup>12</sup> Cuevas, C.; Francesch, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 322–337.

<sup>13</sup> Nicolaou, K. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11928.

<sup>14</sup> Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202–9203.

<sup>15</sup> Martinez, E. J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993–996.

<sup>16</sup> Zlotkowski, K.; Hewitt, W. M.; Yan, P.; Bokesch, H. R.; Peach, M. L.; Nicklaus, M. C.; O’Keefe, B. R.; McMahon, J. B.; Gustafson, K. R.; Schneekloth, J. S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1726–1729.

<sup>17</sup> Yan, P.; Ritt, D. A.; Zlotkowski, K.; Bokesch, H. R.; Reinhold, W. C.; Schneekloth, J. S.; Morrison, D. K.; Gustafson, K. R. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1666–1672.

<sup>18</sup> Small Ubiquitin-like Modifier sind eine Familie von kleinen Proteinen, welche kovalent an andere Proteine gebunden und wieder getrennt werden, um dessen Funktionen zu modifizieren. So regulieren sie verschiedene Zelluläre Prozesse wie z.B. Transport oder DNA Reparatur (Hay, R. T. *Mol. Cell* **2005**, *18*, 1–12).

xe Naturstoffe mit einer großen Dichte an Chiralitätszentren sind die Polyketide Lytophilippin A–C (**1a–3**), welche von Řezanka 2004 aus dem Nesseltier *M. philippina* isoliert wurden.<sup>19</sup> Die vorliegende Dissertation behandelt die geplante Synthese von Lytophilippin A (–)-**1a** und des (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** Diastereomere.

## Nesseltier *Macrorhynchia philippina*

Das stechende Nesseltier *Macrorhynchia philippina* (Abbildung 1), welches durch seine federnartige Gestalt oftmals auf eine Pflanze schließen lässt, wurde zuerst 1872 vom deutschen Juristen und Naturforscher Gustav Heinrich Kirchenpauer beschrieben.<sup>20</sup> Hierbei ordnete Kirchenpauer das auf den Philippinen gefundene Nesseltier taxonomisch in die Hauptgattung *Aglaophenia* und der Untergattung *Macrorhynchia* ein und bezeichnete es somit vollständig als *Aglaophenia (Macrorhynchia) philippina*.<sup>20</sup>



**Abbildung 1:** *Macrorhynchia philippina* Kolonie.<sup>21</sup>

In der Literatur setzte sich jedoch ab den 1920er Jahren aufgrund des Anzweifeln der taxonomischen Klassifizierung von Kirchenpauer durch Stechow<sup>22</sup> die Bezeichnung *Lytocarpus philippinus* durch, welche erst wieder 1987 durch Rees und Vervoort<sup>23</sup> richtiggestellt wurde (Tabelle 1).

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

<sup>20</sup> Kirchenpauer, G. H. *Abhandlung aus dem Gebiete der Naturwissenschaften* **1872**, *5*, 1–52.

<sup>21</sup> <https://static.inaturalist.org/photos/83858/large.jpg>, 22.01.2019.

<sup>22</sup> Stechow, E. *Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München* **1920**, *31*, 9–45.

<sup>23</sup> Rees, W. J.; Vervoort, W. *Zoologische Verhandlungen* **1987**, *237*, 1–209.

**Tabelle 1:** Taxonomische Klassifizierung von *Macrorhynchia philippina*.<sup>24</sup>

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

Aufgrund seines farnartigen Aussehens und der Tatsache, dass schon leichte Berührungen mit *Macrorhynchia philippina* zu juckenden schmerzhaften Schwielen führen können, wird dieses Nesseltier im englischen allgemein als „fire weed“ oder „fire fern“ (dt. Feuerkraut bzw. Feuerfarn) bezeichnet.<sup>25</sup> Sein Vorkommen erstreckt sich über den tropischen und subtropischen Pazifischen Ozean, den Atlantik, den Indischen Ozean und auch Teilen von Australien.<sup>25,26</sup> Weiterhin ist *Macrorhynchia philippina* durch seine große invasive Verbreitung als „Alien-Spezies“ bekannt und ist mittlerweile ebenfalls in der Levantischen See (südlich der Türkei) anzutreffen.<sup>27,28</sup>

Das Nesseltier *M. philippina* besteht aus Polypenkolonien die eine Höhe von 5 bis 40 cm erreichen können.<sup>29</sup> Die federnartige Nesseltierkolonie ist dabei vielfach verzweigt und vielzählig.<sup>29</sup> Der Stamm und seine Zweige sind polysiphonischen<sup>30</sup> und bestehen aus einem oberflächlichen Primärschlauch und einigen Hilfsröhren.<sup>29</sup> Eine Polypenkolonie setzt sich dabei aus verschiedenen Polypen mit unterschiedlichen Spezialisierungen, welche von ihrer Funktion in der Kolonie abhängen, zusammen.<sup>29</sup> Hierbei konnten Gastrozooid

<sup>24</sup> World Register of Marine Species: <http://www.marinespecies.org>, 22.01.2019.

<sup>25</sup> Rifkin, J. F.; Fenner, P. J.; Williamson, J. A. H. *J. Wilderness Med.* **1993**, *4*, 252–260.

<sup>26</sup> Agis, J. A.; Ramill, F.; Vervoort, W. *Zoologische Verhandlungen* **2001**, *333*, 3–286.

<sup>27</sup> Çinar, M. E.; Bilecenoğlu, M.; Öztürk, B.; Can, A. *Aquat. Invasions* **2006**, *1*, 84–90.

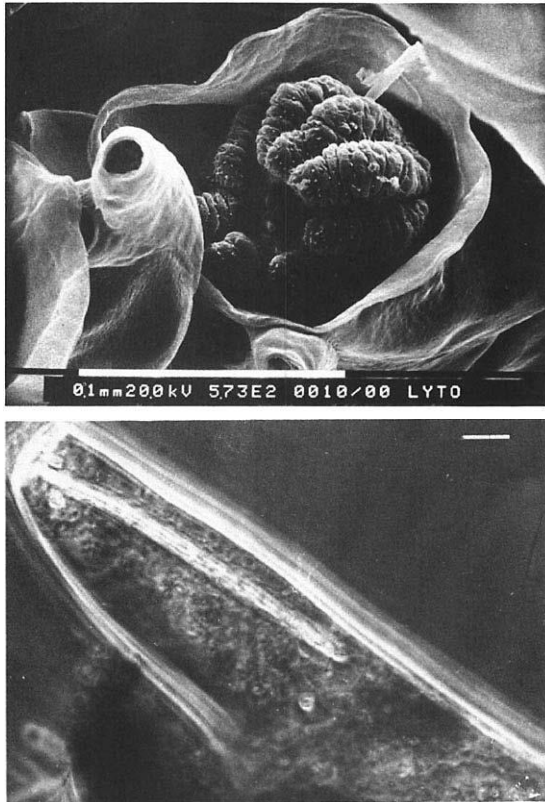
<sup>28</sup> Çinar, M. E.; Bilecenoğlu, M.; Öztürk, B.; Katağan, T.; Yokeş, M. B.; Aysel, V.; Dağlı, E.; Açıık, S.; Özcan, T.; Erdoğan, H. *Mediterr. Mar. Sci.* **2011**, *12*, 257–315.

<sup>29</sup> Schuchert, P. *Streenstrupia* **2003**, *27*, 137–256.

<sup>30</sup> Bestehend aus zwei oder mehr miteinander verschmolzenen Röhren.



(Fresspolypen) (Abbildung 2, oben), Gonozooide (Geschlechtspolypen) und Dactylozooide (Abwehrpolypen) (Abbildung 2, unten) beobachtet werden. Weiterhin besitzt die Kolonie ein chitinhaltiges Exoskelett (Theka), welches vorwiegend dem Schutz dienen soll.<sup>29,31</sup>



**Abbildung 2:** Gastrozooide mit Tentakeln (oben) und Dactylozooide (unten) von *M. philippina* gemessen mittels eines Elektronenmikroskops.<sup>25</sup>

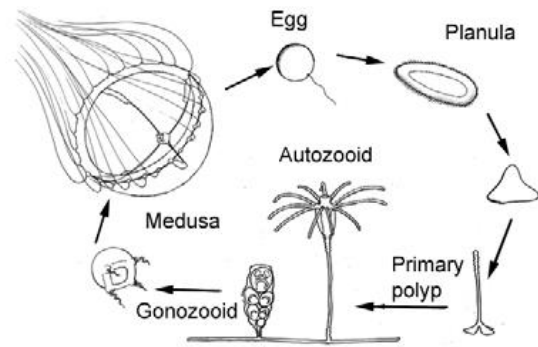
Der Lebenszyklus von *Macrorhynchia philippina* beginnt mit einer Planularlarve, welche sich freischwimmend oder kriechend fortbewegen kann (Abbildung 3).<sup>32</sup> Anschließend setzt sich die Larve ab und es findet eine Metamorphose zum sessilen Polypen statt.<sup>33</sup> Nach der Bildung einer Polypenkolonie gibt diese geschlechtsreife Medusoide<sup>34</sup> an das umliegende Wasser ab.<sup>32,33</sup> Es erfolgt der Laichvorgang und die Selbstbefruchtung.<sup>32</sup> Innerhalb von 24 Stunden bilden sich aus den befruchteten Eiern neue Planularlarven.<sup>32</sup> Bis heute sind die einzigen aus *Macrorhynchia philippina* isolierten Naturstoffe die Macrophilone A–G<sup>16,17</sup> und die Lytophilippine A–C (**1a–3**)<sup>19</sup>.

<sup>31</sup> Leclère, L.; Schuchert, P.; Manuel, M. *Zoologica Scripta* **2007**, *36*, 371–394.

<sup>32</sup> Bourmaud, C.; Graviert-Bonnet, N. *Hydrobiologia* **2004**, *530*, 365–372.

<sup>33</sup> Jouiaei, M.; Yanagihara, A. A.; Madio, B.; Nevalainen, T. J.; Alewood, P. F.; Fry, B. G. *Toxins* **2015**, *7*, 2251–2271

<sup>34</sup> Medusoide sind die kurzlebige Form des Medusenstadiums.



**Abbildung 3:** Allgemeiner Lebenszyklus eines Nesseltiers der Klasse Hydrozoa.<sup>35</sup>

### Lytophilippine A bis C

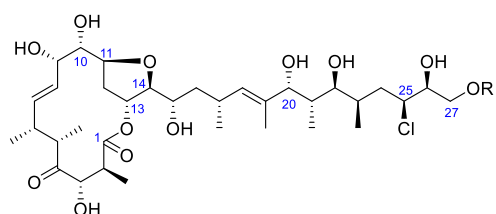
Zum ersten und einzigen Mal in der Literatur wurde die Isolierung der Polyketide Lytophilippin A–C (**1a–3**) (Abbildung 4) aus *Macrorhynchia philippina*<sup>36</sup> von Řezanka, Hanuš und Dembitsky im Jahr 2004 beschrieben.<sup>19</sup> Die Nesseltiere wurden dabei per Hand in einer Tiefe von 10–15 m von Felsen im Roten Meer beim Golf von Akaba, Eilat, Israel gesammelt. Das zusammengetragene Nesseltier wurde bei –10 °C in Ethanol und unter einer Stickstoffatmosphäre gelagert. Die Extraktion von *M. philippina* erfolgte dreimal mit Butanol und das so erhaltene Extrakt wurde zuerst mittels Säulenchromatographie (Sephadex LH-20 Säule, Chloroform–Methanol 7:3) und anschließend mittels RP-HPLC (Discovery C18 Säule von Supelco, Partikelgröße 5 µm, 250x21.2 mm, linearer Gradient von Acetonitril–Wasser 80:20 zu 99:1 über 25 min, Flussrate 9.9 mL/min, UV-Detektor bei 208 nm) aufgetrennt, um Lytophilippin A (–)-**1a** mit 28.9 mg, Lytophilippin B (–)-**2** mit 4.1 mg und Lytophilippin C (–)-**3** mit 3.5 mg zu erhalten.<sup>19</sup>

Im Folgenden wurden sowohl die Strukturen als auch die biologischen Aktivitäten der Lytophilippine dargestellt.<sup>19</sup> Der konstitutionelle Aufbau von Lytophilippin A (–)-**1a** zeichnet sich vor allem durch einen hochsubstituierten, vierzehngliedrigen Makrolactonring (C1 bis C13) und eine verknüpfte, komplexe, vierzehngliedrige Seitenkette (C14 bis C27), welche mit einem Chloratom an 25-CH substituiert ist, aus (Abbildung 4). Zusätzlich sind beide Strukturmodule an C11 und C14 über einen

<sup>35</sup> Technau, U.; Steele, R. E. *Development* **2012**, *139*, 1447–1458.

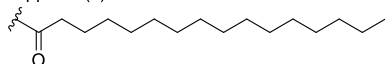
<sup>36</sup> In der Veröffentlichung von Řezanka wird das Nesseltier mit dem Synonym *Lytocarpus philippinus* bezeichnet.

2,5-*cis*-konfigurierten Tetrahydrofuranring verknüpft. Außerdem wird die Struktur durch die Anwesenheit von acht Hydroxyfunktionen, sieben Methylgruppen, zwei isolierten Doppelbindungen (eine di- und eine trisubstituierte) und vier Methyleneinheiten vervollständigt. Ebenfalls besitzt Lytophilippin A (–)-**1a** mit seinen 17 Chiralitätszentren eine hohe chirale Dichte, welche es, zusammen mit den vorher genannten Strukturmotiven, zu einem strukturell bemerkenswerten Naturstoff macht. Die ebenfalls isolierten Naturstoffe Lytophilippin B (–)-**2** und C (–)-**3** unterscheiden sich zu Lytophilippin A (–)-**1a** lediglich in der terminalen Hydroxyfunktion an 27-CH<sub>2</sub>. Lytophilippin B (–)-**2** ist an dieser Position mit Palmitinsäure und Lytophilippin C (–)-**3** mit Ölsäure verestert.

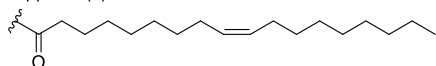


Lytophilippin A (–)-**1a**: R = H

Lytophilippin B (–)-**2**:



Lytophilippin C (–)-**3**:



**Abbildung 4:** Die von Řezanka postulierte Strukturen der Lytophilippine A–C (**1a–3**).<sup>19</sup>

## Biologische Aktivität

Die Bestimmung der biologischen Aktivität der Polyketide Lytophilippin A–C (**1a–3**) zeigte eine Wirkung gegen das gramnegative Bakterium *Escherichia coli* und das Bakterium *Agrobacterium tumefaciens*, welches bei Pflanzen Wurzelhalsgalentumore hervorrufen kann (Tabelle 2). Gegen die grampositiven Bakterien *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* und den Pilz *Saccharomyces cerevisiae* konnte keine Wirkung nachgewiesen werden. Aufgrund der Aktivität gegenüber dem Krebstierchen *Artemia salina* vermuteten die Autoren, dass die Lytophilippine A–C (**1a–3**) zur Abwehr von Fressfeinden dienen und somit möglicherweise Bestandteile des Nesselgift in den Gastrozoiden sein könnten. Eine Aussage über ihre Biosynthese oder über die genaue Zuordnung

der Funktion der Naturstoffe im Nesselstier *M. philippina* konnte von den Autoren nicht getroffen werden.<sup>19</sup>

**Tabelle 2:** Biologische Aktivität der Lytophilippine A–C (**1a–3**).<sup>19</sup>

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

a) Minimum letale Dosis [ $\mu\text{g/mL}$ ].

b) Prozent der Inhibierung ( $\pm$ Standardabweichung).

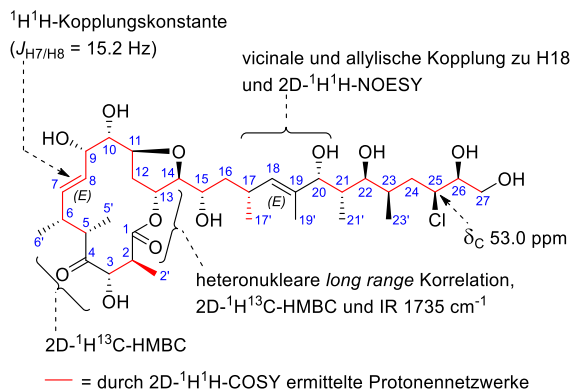
c) Durchmesser der Inhibierungszone [mm].

## Strukturaufklärung der Lytophilippine A bis C durch Řezanka

Im Folgenden wird zuerst die Aufklärung der für diese Arbeit relevanten Struktur von Lytophilippin A (–)-**1a** behandelt und anschließend kurz auf die Strukturaufklärung von Lytophilippin B (–)-**2** und C (–)-**3** eingegangen.

Durch eine durch HRFABMS-Messung erhaltene Masse ( $m/z$   $[M + Na]^+$  715.3751) konnte Řezanka auf eine Summenformel von C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>ClO<sub>12</sub> schließen. Durch erste NMR- und IR-Untersuchungen konnte die Anwesenheit von sieben Hydroxymethingruppen (breite Absorption bei 3490 cm<sup>-1</sup>), eine Oxymethylengruppe, einen gesättigten Ester oder ein Lacton ( $\delta_C$  174.5 ppm; IR 1735 cm<sup>-1</sup>) und eine di- und eine trisubstituierte Doppelbindung bestimmt werden. Zusätzlich konnte die Existenz von einem Keton, 20 Methingruppen (drei davon an Doppelbindungen), vier Methylengruppen und sieben Methylgruppen (eine davon an einer Doppelbindung) ermittelt werden. Diese Informationen erlaubten Rückschlüsse auf ein hoch oxidiertes Makrolacton. Die Analyse von 2D-<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-COSY-Experimenten deckte die Anwesenheit der drei Protonennetzwerke von 2'-CH<sub>3</sub> – 2-CH – 3-CH, 5-CH – 17-CH – 17'-CH und 20-CH – 27-CH<sub>2</sub> auf (Abbildung 5). Zusätzlich konnten die Kopplungen zwischen den acht Hydroxyprotonen und ihren korrespondierenden sieben Methingruppen und

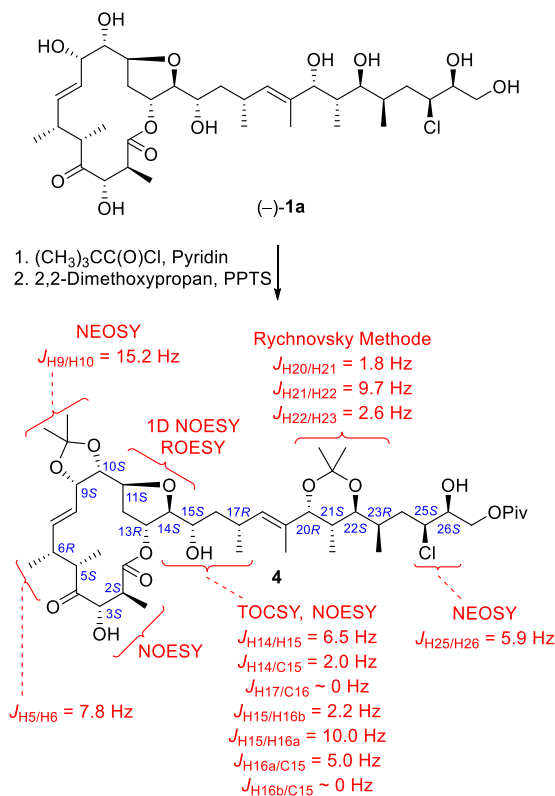
einen Methylengruppe registriert werden. Die Existenz des ungesättigten, vierzehngliedrigen Makrolactonrings wurde durch heteronukleare *long range* Korrelation zwischen H2 ( $\delta_H$  2.53 ppm) und C1 ( $\delta_C$  174.5 ppm), H13 ( $\delta_H$  5.10 ppm) und C1 sowie H2 und C3 ( $\delta_C$  84.0 ppm) enthüllt. Durch 2D- $^1H$  $^{13}C$ -HMBC-Korrelationen zwischen H<sub>3</sub>2' und H13 zu C1 konnte die Anwesenheit einer Estergruppe zwischen C1 und C13 ermittelt werden. Weitere 2D- $^1H$  $^{13}C$ -HMBC-Korrelationen von H2/H3 und H5 zu einem Carbonylkohlenstoffatom ( $\delta_C$  211.3 ppm) deuteten eine Verbindung von 3-CH und 5-CH über ein Keton an Position C4 an. Die Position der Chlor tragenden Methingruppe ( $\delta_C$  53.0 ppm) wurde durch den Vergleich der chemischen Verschiebungen mit den Oxymethin- gruppen ermittelt. Ebenfalls konnte ausgehend vom Vinylproton H18 ( $\delta_H$  5.05 ppm) eine vicinale Kopplung zum Methinproton 17-H ( $\delta_H$  2.81 ppm) und eine allylische Kopplung zu den Protonen der Vinylmethylgruppe H<sub>3</sub>19' beobachtet werden. Außerdem konnte die Konfiguration der disubstituierten 7-CH/8-CH Doppelbindung über die Analyse der  $^1H$  $^1H$ -Kopplungskonstante ( $J_{7-H/8-H} = 15.2$  Hz) als *E* bestimmt werden, während die *E*-Konfiguration der trisubstituierten 18-CH/19-C Doppelbindung über 2D- $^1H$  $^1H$ -NOESY-Experimente (NOE zwischen H17 und H<sub>3</sub>19' sowie H18 und H20) ermittelt wurde.<sup>19</sup>



**Abbildung 5:** Aufklärung der Konstitution von Lytophilippin A (-)-**1a** durch Řezanka mittels IR-, 1D- und 2D-NMR-Spektroskopie.<sup>19</sup>

Um die relative Konfiguration von Lytophilippin A (-)-**1a** zu bestimmen, wurde die endständige 27-CH<sub>2</sub> Hydroxyfunktion in einen Pivalinsäureester überführt und anschließend mittels 2,2-Dimethoxypropan die 1,2- und 1,3-Diol-Einheiten geschützt (Schema 1). Das so erhaltene Bisacetoneid **4** konnten nun mittels 1D- und 2D- $^1H$  $^1H$ -NOESY, 2D- $^1H$  $^1H$ -ROESY, 2D- $^1H$  $^1H$ -TOCSY, dem

Vergleich von  $^1H$ , $^1H$ - und  $^1H$ , $^{13}C$ -Kopplungskonstanten und der Anwendung der  $^{13}C$ -NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> untersucht werden. Die so erhaltenen relativen Konfigurationen der 17 Chiralitätszentren lauteten: 2*S*, 3*S*, 5*S*, 6*R*, 9*S*, 10*S*<sup>39</sup>, 11*S*, 13*R*, 14*S*, 15*S*, 17*R*, 20*R*, 21*S*, 22*S*, 23*R*, 25*S*, 26*S*.<sup>19</sup>



**Schema 1:** Synthese des Bisacetoneids **4** aus Lytophilippin A (-)-**1a** und anschließende Aufklärung der relativen Konfiguration durch Řezanka.<sup>19</sup>

Die absolute Konfiguration von 5-CH und 6-CH wurde über den Vergleich nach chemischem Abbau bestimmt (Schema 2). Hierfür wurde Lytophilippin A (-)-**1a** einer Sequenz von Ozonolyse<sup>40</sup>, Baeyer-Villiger-Oxidation<sup>41</sup>, Hydrolyse der Esterfunktion mit KOH und Umsatz mit einem Überschuss an Diazomethan unterzogen. Der Vergleich des Drehwerts des so isolierten Methylesters (+)-**5** ( $[\alpha]_D = +30.2$ ) mit den Literaturwerten

<sup>37</sup> Rychnovsky, S. D.; Skalizky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945–948.

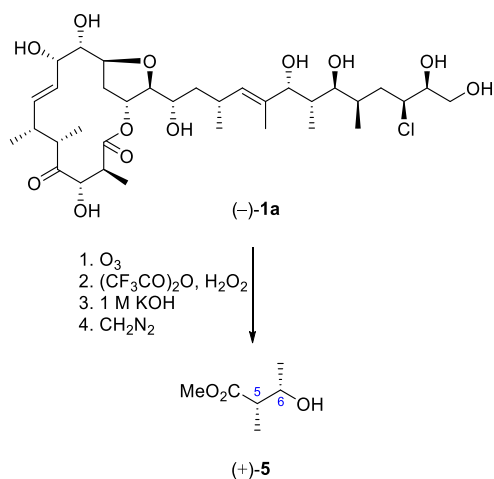
<sup>38</sup> Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9–17.

<sup>39</sup> Bezogen auf Lytophilippin A (-)-**1a** ist hier 10*S* die richtige Konfiguration, da Řezanka speziell von einer *syn*-Beziehung zwischen 9-CH und 10-CH spricht. Wenn jedoch von Bisacetoneid **4** ausgegangen wird, von dem Řezanka an dieser Stelle im Text spricht, müsste es 10*R* lauten.

<sup>40</sup> (a) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 343, 311–344. (b) Harries, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 390, 235–268.

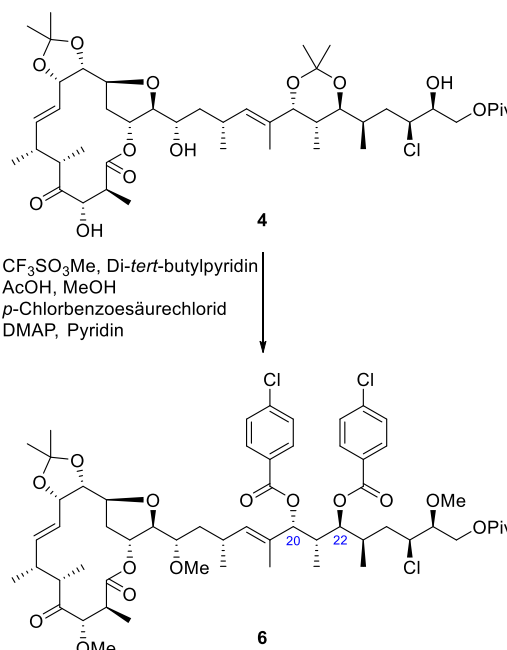
<sup>41</sup> Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3625–3633.

( $[\alpha]_D = +36.8^{42}$  und  $+27.8^{43}$ ) für Methyl-(2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-methylbutanoat (**5**) ergab eine Übereinstimmung, wodurch die (*S*)-Konfiguration für 5-CH und 6-CH<sup>44</sup> angenommen wurde. Zusätzlich dazu wurde der Methylester (+)-**5** ebenfalls mit synthetisierten Methyl-(2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-methylbutanoat (**5**), welches nach der Vorschrift von Frater<sup>45,46</sup> hergestellt wurde, verglichen. Hier konnte eine Übereinstimmung der Retentionszeiten bei GC-MS festgestellt werden.<sup>19</sup>



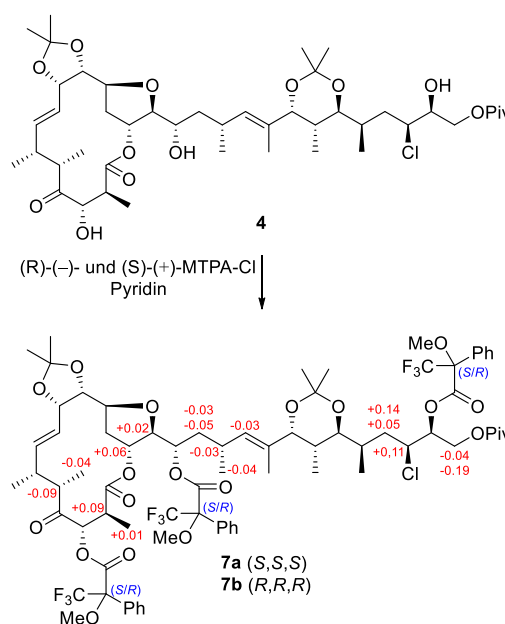
**Schema 2:** Chemischer Abbau von Lytophilippin A (-)-**1a** zum literaturbekannten Methylester (+)-**5**.<sup>19</sup>

Für die Aufklärung der absoluten Konfiguration der Chiralitätszentren von 20-CH und 22-CH wurde das Bisacetonid **4** zuerst methyliert, dann selektiv das Sechsring-Acetonid hydrolysiert<sup>47</sup> und anschließend die freien Hydroxygruppen mit *p*-Chlorbenzoesäurechlorid verestert (Schema 3). Das erhaltene 20,22-Bis-*p*-chlorbenzoat **6** wurde mittels CD-Spektroskopie<sup>48</sup> (Circulardichroismus Extinctions Chiralitäts Methode für azyklische 1,3-Dibenzoat-Systeme) untersucht und die absolute Konfiguration von **6** als 20*R* und 22*S* bestimmt.<sup>19</sup>



**Schema 3:** Aufbau des 20,22-Bis-*p*-chlorbenzoats **6** für CD-spektroskopische Untersuchungen.<sup>19</sup>

Um die absolute Konfiguration der verbleibenden Chiralitätszentren von 3-CH, 15-CH und 26-CH zu bestimmen, wurde das Bisacetonid **4** mit (*R*)-(-) und (*S*)-(+)-MTPA-Cl verestert (Schema 4). Die resultierenden Mosherester **7a** und **7b** konnten anschließend mittels Mosher's Konfigurations-Korrelations-Methode<sup>49</sup> als 3*S*, 15*S* und 26*S* bestimmt werden.<sup>19</sup>



**Schema 4:** Synthese und  $\Delta\delta = (\delta_S - \delta_R)$  Werte (in ppm) der Mosherester **7a** und **7b**.<sup>19</sup>

<sup>42</sup> Tai, A.; Imaida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1114–1117.

<sup>43</sup> Noda, N.; Ono, M.; Miyahara, K.; Kawasaki, T.; Okabe, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3889–3902.

<sup>44</sup> Die Konfiguration von 6*S* an dieser Stelle bedeutet im Naturstoff eine Konfiguration von 6*R*.

<sup>45</sup> Fräter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269–1277.

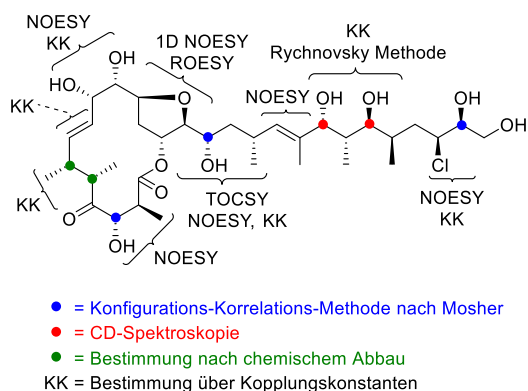
<sup>46</sup> Bei der Literaturvorschrift von Frater wurde der Ethylester synthetisiert und diese Vorschrift dann auf die Synthese des Methylesters **5** übertragen.

<sup>47</sup> Sviridov, A. F.; Yashunskii, D. V.; Ermolenko, M. S.; Borodkin, V. S.; Kochetkov, N. K. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1986**, *35*, 2351–2355.

<sup>48</sup> Harada, N.; Saito, A.; Ono, H.; Gawronski, J.; Gawronska, K.; Sugioka, T.; Uda, H.; Kuriki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3842–3850.

<sup>49</sup> Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512–519.

Diese Ergebnisse, zusammen mit den Ergebnissen von MM2 Kalkulationen und Molekülmodellierung, ergaben laut Řezanka eine abschließende absolute Konfiguration für Lytophilippin A (–)-**1a** von: 2*S*, 3*S*<sup>\*</sup>, 5*S*<sup>\*</sup>, 6*R*<sup>\*</sup>, 7*E*, 9*S*, 10*S*, 11*S*, 13*R*, 14*S*, 15*S*<sup>\*</sup>, 17*R*, 18*E*, 20*S*<sup>50</sup>, 21*S*, 22*S*<sup>\*</sup>, 23*R*, 25*S*, 26*S*<sup>\*</sup> (Abbildung 6).<sup>19</sup> Von sieben der 17 Chiralitätszentren wurde die absolute Konfiguration mit einer direkten Methode bestimmt (im Text mit Sternchen markiert).



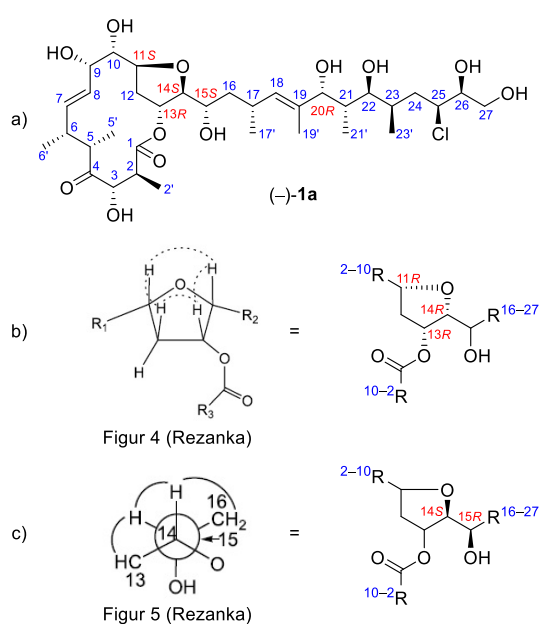
**Abbildung 6:** Zusammenfassung der Methoden zur Bestimmung der relativen (schwarz) und der absoluten Konfiguration (blau, rot, grün) von Lytophilippin A (–)-**1a** durch Řezanka.<sup>19</sup>

Über den Vergleich der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR chemischen Verschiebungen sowie durch 2D-<sup>1</sup>H<sup>13</sup>C-HMBC-Korrelationen, konnte Řezanka an 27-CH<sub>2</sub> für Lytophilippin B (–)-**2** eine Veresterung mit der gesättigten Fettsäure Palmitinsäure (C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>) und für Lytophilippin C (–)-**3** eine Veresterung mit der ungesättigten Fettsäure Ölsäure (C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>) feststellen.<sup>19</sup>

## Widersprüchliche Aussagen in der Strukturaufklärung

Auf den ersten Blick scheint die Strukturaufklärung von Řezanka für das Polyketid Lytophilippin A (–)-**1a** zutreffend und schlüssig, jedoch wird bei genauem Betrachten der Abbildungen und aufmerksamen Lesen des Textes schnell klar, dass in dieser Veröffentlichung eine Vielzahl von Unstimmigkeiten und Widersprüchen zu finden sind, welche die Richtigkeit der Strukturaufklärung stark in Frage stellen. Unstimmigkeiten in der Konstitution von Lytophilippin A (–)-**1a** (S.12192) finden

sich im Text zur Aufklärung der Position der Keto-funktion durch Benennung von 2D-<sup>1</sup>H<sup>13</sup>C-HMBC-Korrelationen zwischen der Keto-funktion, H2/H3 sowie H5/H17 und der anschließenden Angabe der Position der Keto-funktion als **C5**.<sup>19</sup> Weiterhin wird im Text (S.12192) beschrieben, dass die disubstituierte Doppelbindung sich zwischen **9-CH/10-CH** befindet.<sup>19</sup> Auch die Position der Ester-funktion verändert sich und erhält im Text (S.12194) die **12-CH** Position.<sup>19</sup> In der von Řezanka gezeigten Abbildung von Lytophilippin A (–)-**1** (Figur 1, S.12192) (Abbildung 7a) sind diese funktionellen Gruppen an **C4**, **7-CH/8-CH** und **13-CH** gelegen.<sup>19</sup>



**Abbildung 7:** Veranschaulichung der Unstimmigkeiten der Figuren 4 und 5 (S.12194) bei der Konfigurationszuordnung durch Řezanka.<sup>19</sup>

Auch die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Lytophilippin A (–)-**1a** enthält einen gravierenden Widerspruch. So erhält das Chiralitätszentrum an 20-CH nach Durchführung der CD-Spektroskopie<sup>48</sup> die (*R*)-Konfiguration, welche jedoch einige Absätze später (S.12195) ohne Angabe von Gründen auf 20*S* geändert wird.<sup>19</sup> Die von Řezanka im Text (S.12193–12194) erwähnten Kopplungskonstanten, welche er neben 2D-<sup>1</sup>H<sup>1</sup>H-NOESY und 2D-<sup>1</sup>H<sup>13</sup>C-TOSY zur Aufklärung der Konfiguration der Chiralitätszentren an 14-CH und 15-CH verwendet, stimmen nicht mit den Kopplungskonstanten für das Bisacetonid **4** (Tabelle 2, S.12194) überein. So haben die Kopplungskonstanten im Text einen Wert von  $J_{H14,H15} = 6.5$  Hz,  $J_{H15,H16b} = 2.2$  Hz und  $J_{H15,H16a} = 10.0$  Hz, jedoch finden sich in der Tabelle Werte von

<sup>50</sup> Laut CD-Spektroskopie sollte es eigentlich an dieser Stelle 20*R* lauten.



$J_{H14,H15} = 9.0$  Hz,  $J_{H15,H16b} = 10.0$  Hz und  $J_{H15,H16a} = 5.0$  Hz.<sup>19</sup> Was ebenfalls an dieser Stelle auffällt ist, dass alle in den Tabellen (Tabelle 1, S.12193 und Tabelle 2, S.12194) enthaltenen  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten für die jeweiligen Protonen von Lytophilippin A (–)-**1a** und Bisacetonid **4** identisch sind.<sup>19</sup>

Weitere Unstimmigkeiten finden sich in der graphischen Darstellung der Konfiguration des Tetrahydrofuranrings und des benachbarten 15-CH Chiralitätszentrums. So beschreibt Řezanka die Konfiguration im Text (S.12195) als **11S**, **13R**, **14S**, **15S** und versucht diese anhand von Abbildungen (Figur 4 und Figur 5, S.12194), welche die Struktur und die gemessenen NOE-Korrelationen zeigen sollen, zu verdeutlichen (Abbildung 7b und 7c).<sup>19</sup> Figur 4, welche den im Text (S.12193) erwähnten 1D- $^1\text{H}$ -NOESY-Korrelationen entspricht, zeigt den Tetrahydrofuranring als all-*cis*-Konfiguration, welches jedoch eine Konfiguration von **11R**, **13R**, **14R** entsprechen würde. Die Figur 5 zeigt eine Newman-Projektion<sup>51</sup> der 14-CH/15-CH Bindung, welche im Text (S.12194) als *threo* bezeichnet wird, sowie die gemessenen 2D- $^1\text{H}$ -NOESY-Korrelationen.<sup>19</sup> Bestimmt man aus dieser Figur aber die Konfiguration der Chiralitätszentren, gelangt man zu **14S** und **15R**.

Weitere, wenn auch für die Strukturaufklärung von Lytophilippin A (–)-**1a** weniger wichtige Widersprüche, finden sich bei der Methylierung des Bisacetonids **4**, bei der im Text (S.12197) **Methyltriflat** aber in Figur 3 (S.12193) **Dimethylsulfat** zum Einsatz kommt sowie bei der Vorschrift zur Synthese der Mosherester **7a** und **7b**, bei der von „**hydroxy compound (1)**“<sup>52</sup> und nicht von, wie in Figur 3 (S.12193) gezeigt, Bisacetonid **4** ausgegangen wird.<sup>19</sup> Eine letzte Auffälligkeit ist in Tabelle 3 (S.12196) zu finden. Während im Text (S.12196) für Lytophilippin B (–)-**2** von einer Veresterung an 27-CH<sub>2</sub> mit Palmitinsäure (C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>) gesprochen wird, welche eine Länge von **sechzehn** Kohlenstoffatomen aufweist, finden sich in der Tabelle mit den spektroskopischen Daten für Lytophilippin B (–)-**2**  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR chemische Verschiebungen für eine Länge von insgesamt **achtzehn** Kohlenstoffatomen.<sup>19</sup>

Diese Problematik von sich widersprechenden Aussagen und Unstimmigkeiten (Tabelle 3), zu-

sammen mit dem entscheidenden Problem, dass Řezanka kein NMR-Lösungsmittel für seine Messungen angegeben hat, machen den Vergleich eines synthetisierten Naturstoffs, wie aus dieser Arbeit das (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b**, mit dem von Řezanka isolierten Lytophilippin A (–)-**1a**, nahezu unmöglich. Eine nochmalige Untersuchung der Primärdaten oder des Naturstoffs ist ebenfalls nicht möglich, da laut Řezanka diese Daten nicht mehr zur Verfügung stehen.<sup>53</sup>

**Tabelle 3:** Zusammenfassung der wichtigsten Widersprüche und Unstimmigkeiten in der Veröffentlichung von Řezanka im Vergleich zwischen der Strukturaufklärung von Lytophilippin A (–)-**1a** und der gezeigten Struktur von Lytophilippin A (–)-**1a** aus Figur 1 (S.12192) (Abbildung 7a).<sup>19</sup>

Widerspruch in Text/Tabelle/Figur	Struktur von Lytophilippin A (–)- <b>1a</b> (Figur 1)
HMBC-Korrelation zwischen: H17, C5	H17, C5 zu weit entfernt für Korrelation
Ketofunktion: C5	Ketofunktion: C4
Doppelbindung: 9-CH/10-CH	Doppelbindung: 7-CH/8-CH
Esterfunktion: 12-CH	Esterfunktion: 13-CH
im Text: 20S	in Figur 1 und nach CD-Spektroskopie: 20R
Kopplungskonstanten im Text stimmen nicht mit Tabellen überein	-
in Figur 4: all- <i>cis</i> -Konfiguration des Tetrahydrofuranrings 11 <i>R</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>R</i>	in Figur 1 und Text Konfiguration: 11 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i>
in Newman-Projektion (Figur 5) und Text: Bindung 14-CH/15-CH als <i>threo</i>	in Figur 1: Bindung 14-CH/15-CH als <i>erythro</i>

<sup>51</sup> Newman, M. S. *J. Chem. Educ.* **1955**, *32*, 344–347.

<sup>52</sup> Dies würde bedeuten, dass Řezanka die Synthese der Mosherester mit Lytophilippin A (–)-**1a** durchgeführt hätte.

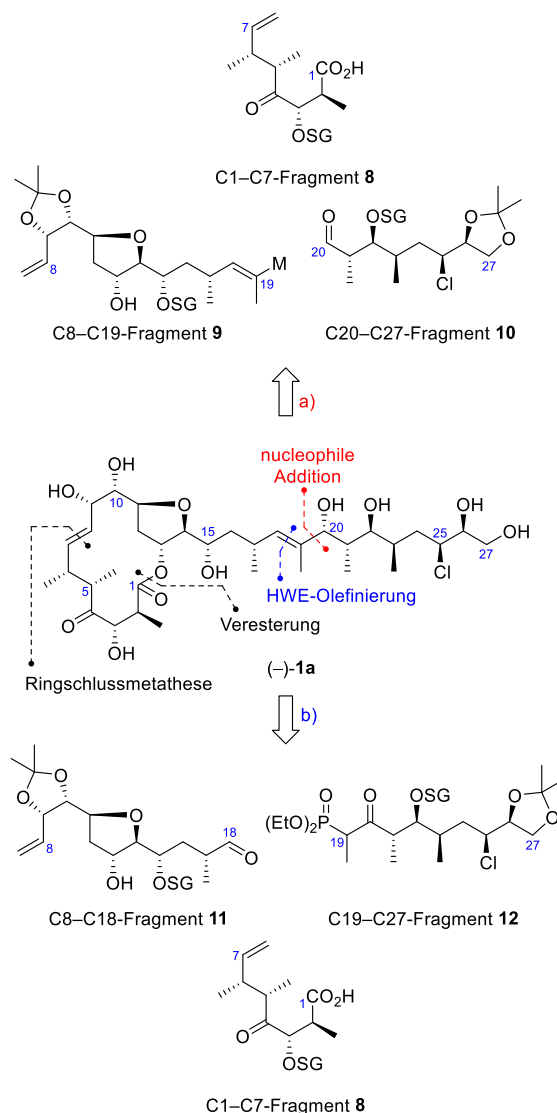
<sup>53</sup> Persönliche E-Mail von Dr. T. Řezanka an Prof. Dr. M. Hiersemann (20.04.2011).

## Stand der Forschung

Die bis dato einzigen Veröffentlichungen und Arbeiten, welche sich explizit mit der Synthese des Lytophilippins A (–)-**1a** beschäftigten, stammen von den Arbeitskreisen Hiersemann (Diplomarbeiten 2007<sup>54</sup> und 2008<sup>55</sup>, Veröffentlichung 2010<sup>56</sup>, Doktorarbeiten 2010<sup>57</sup> und 2011<sup>58</sup>, Masterarbeit 2011<sup>59</sup>, Doktorarbeiten 2014<sup>60</sup>, 2017<sup>61</sup> sowie diese vorliegende Arbeit), Lee (Veröffentlichung 2011<sup>62</sup>) und Hodgson (Veröffentlichung 2011<sup>63</sup>). Auf diese Arbeiten wird im Folgenden, bezogen auf ihre zeitliches Erscheinen, genauer eingegangen.

### Synthese des C1–C18-Fragments (Hiersemann 2007 bis 2011)

Schon in den frühen Studien zur Synthese von Lytophilippin A (–)-**1a** erkannten Gille<sup>54</sup>, Jaschinski<sup>55</sup> und Stiasni<sup>57</sup> aus dem Arbeitskreis Hiersemann, dass sich der Naturstoff retrosynthetisch leicht in drei etwa gleichkomplexe und gleichgroße Synthesebausteine unterteilen lässt (Abbildung 8a). Diese anfängliche retrosynthetische Analyse wurde kurz darauf geringfügig durch die geplante Anwendung einer Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung<sup>64,65</sup>, anstatt einer nucleophilen Addition, angepasst (Abbildung 8b).<sup>56–58</sup> Für eine konvergente Synthesestrategie wurden die Bindungen zwischen 1-C/13-CH, 7-CH/8-CH und 18-CH/19-C als strategisch wichtig erachtet und sollten, nach Aufbau der drei komplexen Fragmente, über eine HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup>, eine Veresterung und eine Ringschlussmetathese<sup>66</sup> miteinander verknüpft werden.<sup>56–58</sup>



**Abbildung 8:** Retrosynthetische Analyse von Lytophilippin A (–)-**1a** durch Gille<sup>54</sup> und Jaschinski<sup>55</sup> (a, rot) sowie Stiasni<sup>57</sup> und Gille<sup>56,58</sup> (b, blau).

Gille versuchte, ausgehend von dem im Arbeitskreis Hiersemann bekannten Allylvinylether (*Z,Z*)-**16**<sup>67</sup>, zunächst das C1–C7-Fragment **8** aufzubauen. Nach anfänglichen Schwierigkeiten durch eine *mismatched*-Situation bei der entscheidenden diastereoface-dia stereoface differenzierenden Evans-*syn*-Aldoladdition<sup>68</sup> zum Aufbau der Chiralitätszentren 2S und 3S durch das benachbarte 4S Chiralitätszentrum (Schema 5), gelang ihr schließlich der Aufbau des C1–C7-Fragments **23** als C4 PMB-Ether über 10 Stufen (Schema 6). Dabei wurde der Allylvinylether (*Z,Z*)-**16**<sup>67</sup> in einer enantio- und diastereoselektiven, katalytisch asymmet-

<sup>54</sup> Gille, A. Diplomarbeit, TU Dresden, 2007.

<sup>55</sup> Jaschinski, T. Diplomarbeit, TU Dortmund, 2008.

<sup>56</sup> Gille, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.

<sup>57</sup> Stiasni, N. Doktorarbeit, TU Dortmund, 2010.

<sup>58</sup> Gille, A. Doktorarbeit, TU Dortmund, 2011.

<sup>59</sup> Börding, S. Masterarbeit, TU Dortmund, 2011.

<sup>60</sup> Mischler, E. Doktorarbeit, TU Dortmund, 2014.

<sup>61</sup> Karayel, C. E. Doktorarbeit, TU Dortmund, 2017.

<sup>62</sup> Jang, K. P.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Lee, E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2476–2479.

<sup>63</sup> Hodgson, D. M.; Salik, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4402–4405.

<sup>64</sup> (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.

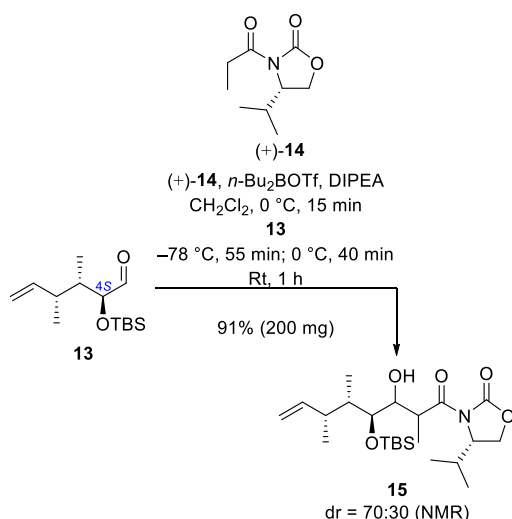
<sup>65</sup> Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.

<sup>66</sup> (a) Villemin, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1715–1718. (b) Tsuji, J.; Hashiguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2955–2958.

<sup>67</sup> Rehbein, J.; Leick, S.; Hiersemann, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1531–1540.

<sup>68</sup> Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.

rischen Gosteli–Claisen-Umlagerung<sup>69,70</sup> zum  $\alpha$ -Ketoester (+)-**17** umgelagert und anschließend durch Corey–Bakshi–Shibata-Reduktion<sup>71</sup> zum ungewollten (4*S*)- $\alpha$ -Hydroxyester (+)-**18** reduziert. Andere Reduktionsreaktionen führten nur zu unzureichenden Diastereoselektivitäten und Ausbeuten. Anschließende Mitsunobu-Inversion<sup>72</sup> und Reduktion mit Lithiumborhydrid<sup>73</sup> konnten dann das gewünschte (4*R*)-Diol (+)-**19** liefern. Ein Sequenz aus Bildung des *p*-Methoxybenzyliden-acetals **20**, reduktive Öffnung zum PMB-Ether und Dess–Martin-Oxidation<sup>74</sup> ergab den  $\alpha$ -chiralen Aldehyd (+)-**21**. Durch die geänderte Konfiguration durch Mitsunobu-Inversion<sup>72</sup> zu 4*R* konnte die entscheidende diastereoface-diastereoface differenzierende Evans-*syn*-Aldoladdition<sup>68</sup> mit guter Diastereoselektivität durchgeführt werden. Das erhaltene Aldoladdukt (+)-**22** wurde anschließend mit einem TBS-Ether<sup>75</sup> geschützt und durch oxidative Abspaltung<sup>76</sup> des Evans-Auxiliars zur C1–C7-Carbonsäure (+)-**23** umgesetzt.<sup>54,56,58</sup>



**Schema 5:** *Mismatched*-Evans-*syn*-Aldoladdition<sup>68</sup> nach Gille.<sup>54</sup>

<sup>69</sup> Gosteli, J. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 451–460.

<sup>70</sup> (a) Claisen, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3157–3166. (b) Claisen, L.; Eisleb, O. *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *401*, 21–119.

<sup>71</sup> (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553. (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.

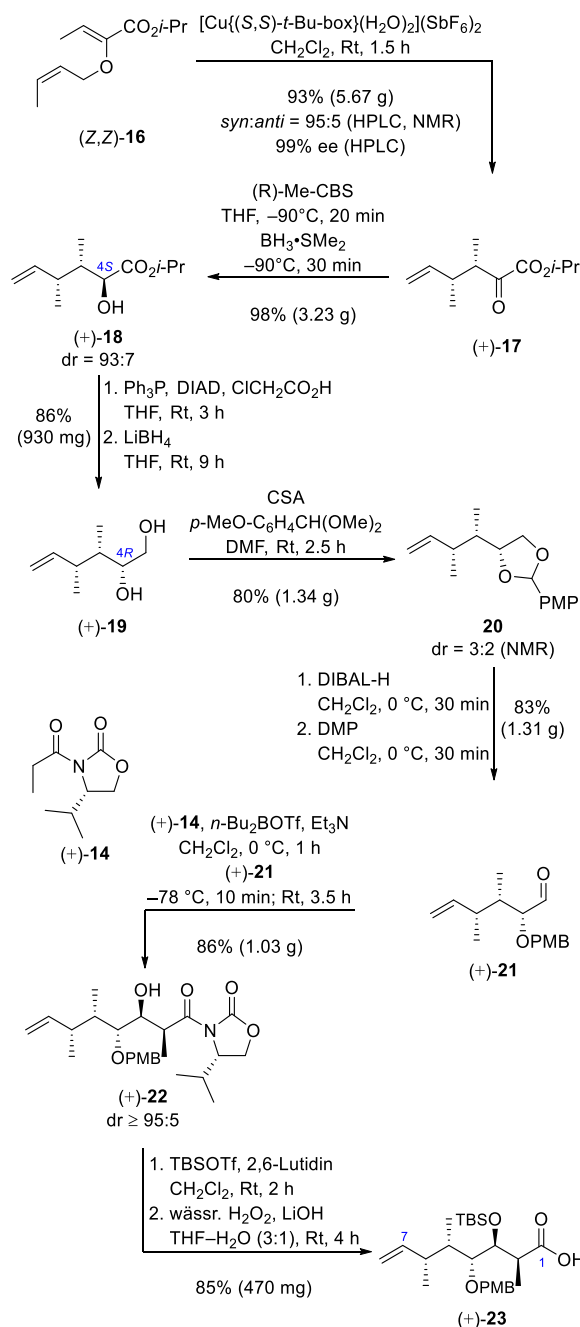
<sup>72</sup> Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.

<sup>73</sup> Nystrom, R. F.; Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3245–2346.

<sup>74</sup> Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.

<sup>75</sup> Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455–3458.

<sup>76</sup> Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395–6397.



**Schema 6:** Synthese der C1–C7-Carbonsäure (+)-**23** nach Gille.<sup>56,58</sup>

Weiterhin gelang es Gille, ausgehend von ex-chiral-pool-Synthesebaustein *D*-(+)-Galactose **24**, die Synthese des C8–C18-Fragment **11** durchzuführen (Schema 7). Nach zweifacher Acetalbildung und Redoxkondensation<sup>77</sup> zum Iodid (–)-**25** erfolgte eine Vitamin B<sub>12</sub>-katalysierte  $\beta$ -Eliminierung<sup>78</sup> und Reduktion zum Diol (+)-**26a**.

<sup>77</sup> Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866–2869.

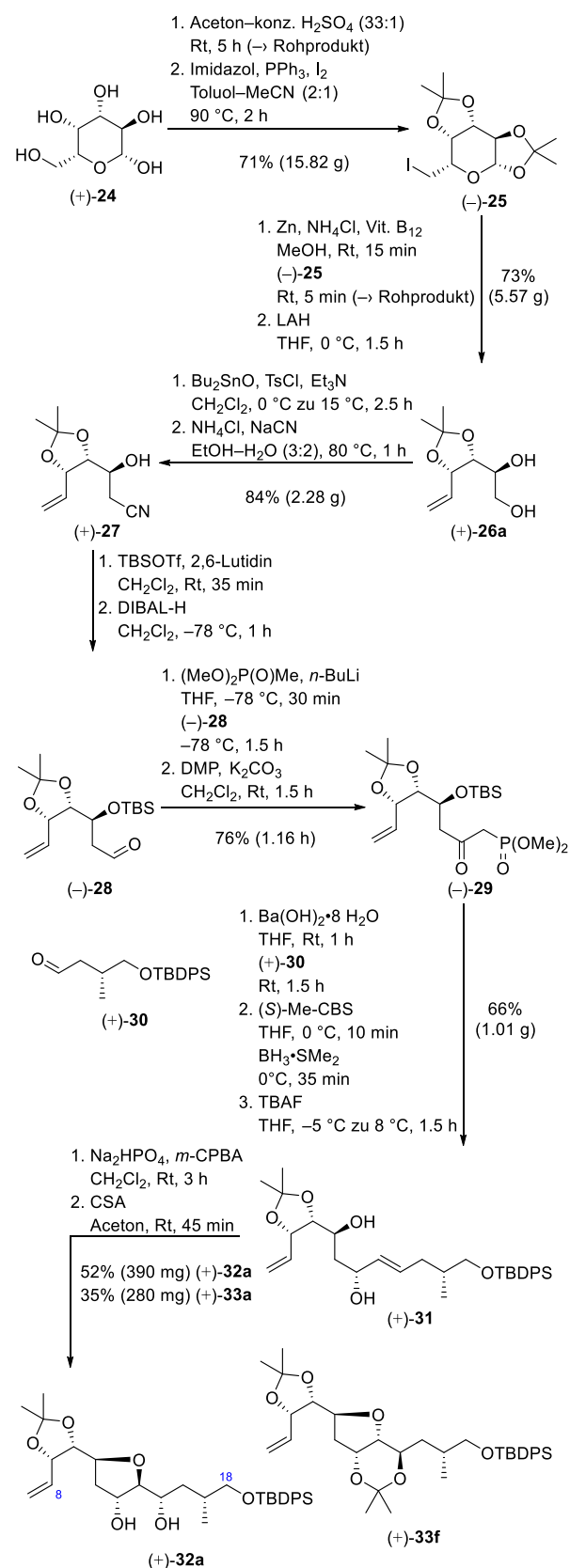
<sup>78</sup> (a) Scheffold, R.; Amble, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 629–630. (b) Kleban, M.; Kautz, U.; Greul, J.; Hilgers, P.; Kugler, R.; Dong, H.-Q.; Jäger, V. *Synthesis* **2000**, *7*, 1027–1033.



Eine Synthesesequenz aus regioselektiver Tosylierung<sup>79</sup>, Kolbe-Nitrilsynthese<sup>80</sup>, TBS-Etherbildung<sup>75</sup> und Nitrilreduktion mit DIBAL-H ergab den Aldehyd (–)-**28**, welcher anschließend über einen zweistufigen Prozess aus Bildung des  $\beta$ -Hydroxyphosphonats und Dess–Martin-Oxidation<sup>74</sup> zum  $\beta$ -Ketophosphonat (–)-**29** umgesetzt wurde. Die HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> nach Paterson<sup>81</sup> mit dem literaturbekannten Aldehyd (+)-**30**<sup>82</sup>, diastereoselektive CBS-Reduktion<sup>71</sup> und chemoselektiver Silyletherspaltung lieferte das Diol (+)-**31**. Eine Prileschajew-Epoxidierung<sup>83</sup> lieferte ein Diastereomergemisch von 3:2 mit sehr guten Ausbeuten von 95%. Der Aufbau des Tetrahydrofuran-Strukturmotivs erfolgte durch säurekatalysierte 5-exo-tet-Zyklisierung in Aceton. Weiterhin kam es dabei zu einer Diastereomer-differenzierenden Acetalbildung, wodurch nach chromatographischer Reinigung sowohl das erwünschte C8–C18-Diol (+)-**32a** als auch das Bisacetonid (+)-**33f** erhalten wurden.<sup>56,58</sup>

Um die Synthese des C1–C18-Makrolactons (+)-**37** abzuschließen, erfolgte die Verknüpfung der C1–C7-Carbonsäure (+)-**23** und des C8–C18-Diols (+)-**32a** durch Gille über eine regioselektive Shiina-Veresterung<sup>85</sup> zum Produkt (+)-**34** (Schema 8). Die Einführung der TBS-Schutzgruppe<sup>75</sup> und anschließende Ringschlussmetathese<sup>66</sup> mit dem Grubbs-Präkatalysator der zweiten Generation **35**<sup>86</sup> zum [14]Makrolacton (+)-**36** konnte mit guten Ausbeuten von 86% durchgeführt werden. Die chemoselektive Abspaltung des TBDPS-Ethers in Anwesenheit zweier TBS-Ether konnte mit Ammoniumfluorid in Hexafluorisopropanol realisiert werden. Nachfolgende Dess–Martin-Oxidation<sup>74</sup> lieferte das C1–C18-Makrolacton (+)-**37**. Für den Abschluss der Synthese von Lytophiliptins A (–)-**1a** sollte nun das C1–C18-Makrolacton (+)-**37** über eine HWE-

Olefinierung<sup>64,65</sup> mit dem hypothetischen C19–C27-Fragment **12** verknüpft werden.<sup>56,58</sup>



**Schema 7:** Synthese des C8–C18-Diols (+)-**32a** nach Gille.<sup>56,58</sup>

<sup>79</sup> (a) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 643–663.  
(b) Martinelli, M. J.; Vaidyanathan, R.; Pawlak, J. M.; Nayer, N. K.; Dhokte, U. P.; Doecke, C. W.; Zollars, L. M. H.; Moher, E. D.; Khau, V. V.; Košmrlj, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3578–3585.

<sup>80</sup> Wöhler, F.; Liebig, J. v. *Liebigs Ann. Chem.* **1832**, *3*, 267–268.

<sup>81</sup> Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Smaill, J. N. *Synlett* **1993**, *10*, 774–776.

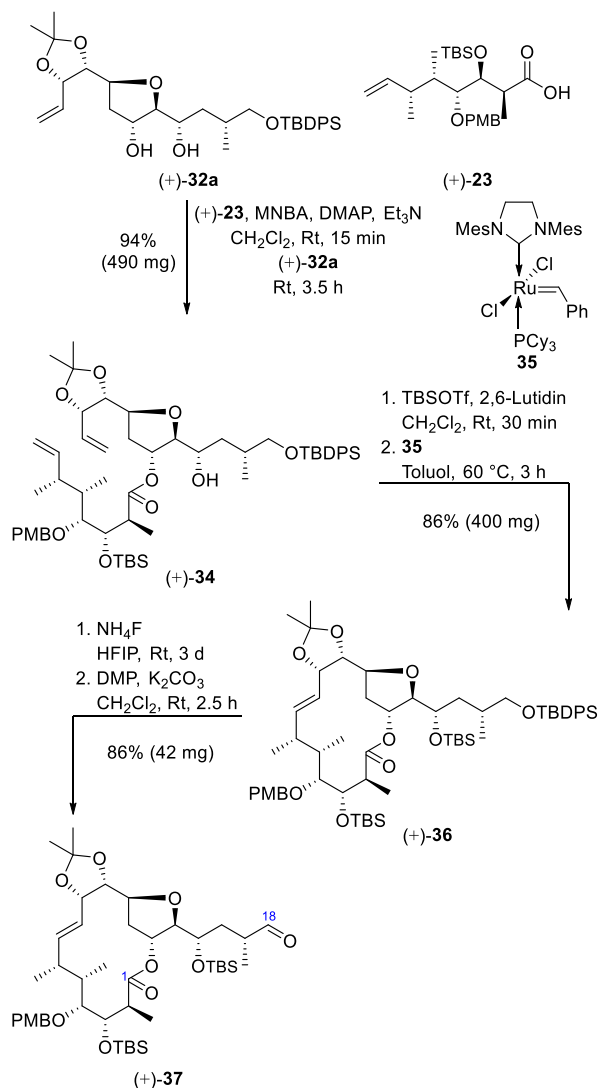
<sup>82</sup> Keyling-Bilger, F.; Schmitt, G.; Beck, A.; Luu, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14891–14904.

<sup>83</sup> Prileschajew, N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4811–4815.

<sup>84</sup> Durch S<sub>N</sub>i-Ringöffnung des nicht gewünschten Diastereomers der Epoxidierung.

<sup>85</sup> Shiina, I.; Kubota, M.; Ibuka, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7535–7539.

<sup>86</sup> Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.

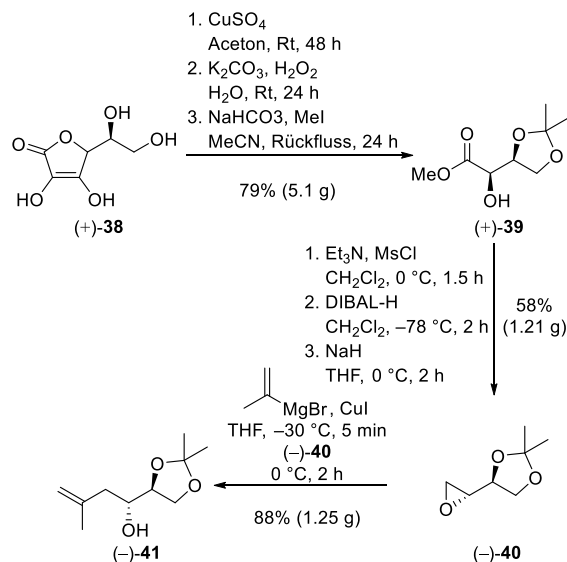


**Schema 8:** Synthese des C1–C18-Aldehyds (+)-37 nach Gille.<sup>56,58</sup>

## Beiträge zur Synthese des C19–C27-Fragments (Hiersemann 2008 bis 2011)

Zur gleichen Zeit wie Gille<sup>54,56,58</sup> arbeiteten Jaschinski<sup>55</sup> und Stiasni<sup>57</sup> an der Synthese des C19–C27-Fragments **12** von Lytophilippins A (–)-**1a**. Ausgehend von *L*-(+)-Ascorbinsäure **38**, einem ex-chiral-pool-Synthesebaustein, wurde eine Sequenz aus Acetalbildung<sup>87</sup>, oxidativer Glycolspaltung<sup>88</sup> und Methylierung mit Iodmethan angewendet, um den  $\alpha$ -Hydroxyester (+)-**39** zu erhalten (Schema 9). Die anschließende Mesylierung<sup>89</sup>,

Reduktion und  $S_N1$ -Reaktion ergaben das literaturbekannte Epoxid (–)-**40**<sup>90</sup>. Jaschinski synthetisierte über eine Cuprataddition<sup>91</sup> von Isopropylidenmagnesiumbromid unter Epoxidöffnung den Homoallylalkohol (–)-**41**, jedoch war es ihm nicht möglich das Chloratom einzuführen oder die anschließende Hydroborierung<sup>92</sup> diastereoselektiv zu gestalten.<sup>55</sup>



**Schema 9:** Synthese des Homoallylalkohols (–)-**41** nach Jaschinski.<sup>55</sup>

Stiasnis Ansatz zur Synthese des C19–C27-Fragments **12** entsprach anfänglich stark der Synthese von Jaschinski<sup>55</sup> und startet ebenfalls mit *L*-(+)-Ascorbinsäure **38**. Die Unterschiede in der Synthese des Epoxids (–)-**40** sind hierbei vor allem ein Eintopf-Verfahren zur oxidativen Glycolspaltung und Einführung des Methylrestes über Dimethylsulfat<sup>93</sup> sowie die Reduktion mit Natriumborhydrid. Ausgehend von Epoxid (–)-**40** erfolgte eine Sequenz aus Cuprataddition<sup>91</sup> von Vinylmagnesiumbromid unter Epoxidöffnung, Einführung eines Benzylethers als Schutzgruppe und Hydroborierung<sup>92</sup> zum Alkohol (–)-**42** (Schema 10). Nachfolgende Oxidation mit TEMPO und Diacetoxyiodbenzol<sup>94</sup> zur Carbonsäure und Umsetzung mit dem Evans-Auxiliar **43** ergab das Imid (–)-**44**.

<sup>90</sup> Yamagata, K.; Yamagiwa, Y.; Kamikawa, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, 3355–3357.

<sup>91</sup> Huynh, C.; Derguini-Boumechal, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 17, 1503–1506.

<sup>92</sup> Brown, H. C.; Rao, B. C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5694–5695.

<sup>93</sup> Cho, B. H.; Kim, J. H.; Jeon, H. B.; Kim, K. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4341–4346.

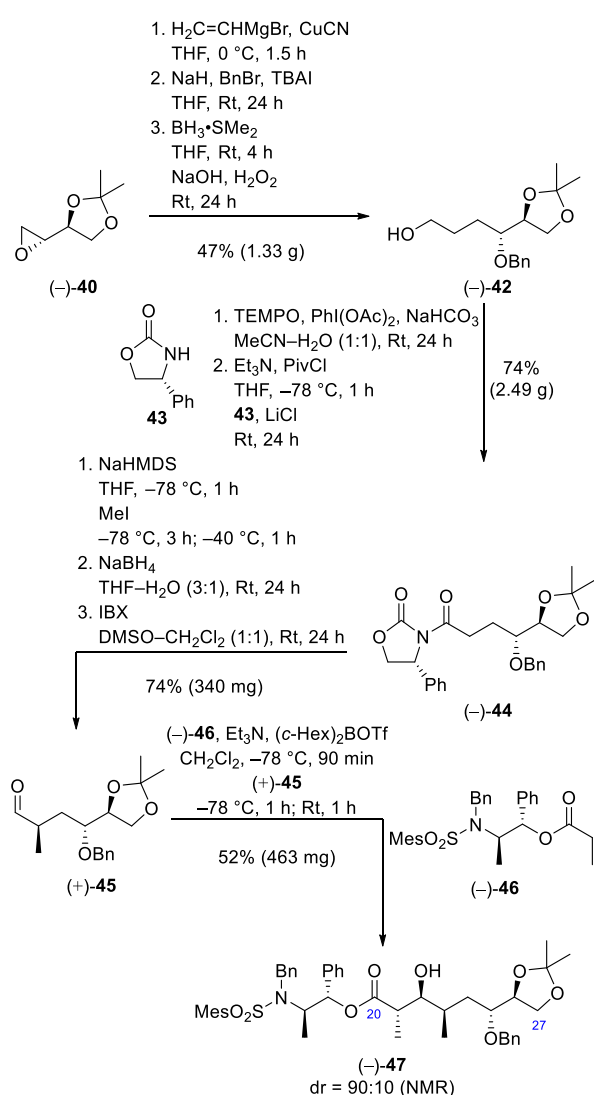
<sup>94</sup> (a) Mico, A. D.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974–6977. (b) Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 293–395.

<sup>87</sup> Abushanab, E.; Vemishetti, P.; Leiby, R. W.; Singh, H. K.; Mikkilineni, A. B.; Wu, D. C.-J.; Saibaba, R.; Panzica, R. P. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2598–2602.

<sup>88</sup> Wei, C. C.; Bernardo, S. D.; Teng, J. P.; Borgese, J.; Weigle, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3462–3467.

<sup>89</sup> Tanaka, A.; Yamashita, K. *Synthesis* **1987**, 6, 570–573.

Anschließende diastereoselektive Methylierung<sup>95</sup>, Abspaltung des Evans-Auxiliars mit Natriumborhydrid und IBX-Oxidation<sup>96</sup> lieferte den Aldehyd (+)-45. Um die Chiralitätszentren an C21 und C22 einzuführen, verwendete Stiasni die diastereoselektive *anti*-Aldoladdition nach Abiko und Masamune<sup>97</sup>, welche jedoch nur moderate Ausbeuten lieferte, und gelangte so zum C20–C27-Ester (–)-47. Arbeiten zur Bildung des für die HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> benötigten Phosphonats oder der Einführung des Chloratoms wurden nicht mehr von Stiasni durchgeführt.<sup>57</sup>



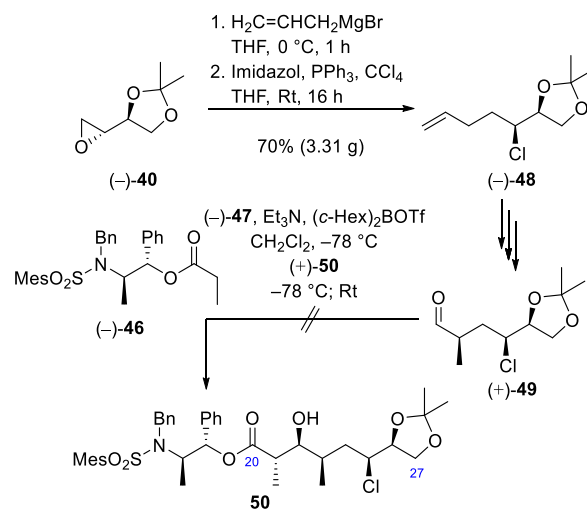
**Schema 10:** Synthese des C20–C27-Esters (–)-47 nach Stiasni.<sup>57</sup>

<sup>95</sup> Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.

<sup>96</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.

<sup>97</sup> (a) Abiko, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 387–395. (b) Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586–2587. (c) Abiko, A.; Flamme, E. M.; Roush, W. R. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 103.

Kurze Zeit später gelang es Börding mit einer sehr ähnlichen Synthese wie Stiasni<sup>57</sup> über die Öffnung des Epoxids (–)-40 mit dem Grignard-Reagenz<sup>98</sup> Allylmagnesiumchlorid und anschließender Appel-Reaktion<sup>99</sup> das Chloratom schon vor der diastereoselektiven Methylierung<sup>95</sup> einzuführen (Schema 11). Die spätere diastereoselektive *anti*-Aldoladdition des chlorierten Aldehyds (+)-49 nach Abiko und Masamune<sup>97</sup> konnte jedoch nicht von Börding realisiert werden.<sup>59</sup>



**Schema 11:** Synthese des Chlorids (–)-48 durch Appel-Reaktion<sup>99</sup> nach Börding.<sup>59</sup>

## Totalsynthese des Polyketids Lytophilippin A (Lee 2011)

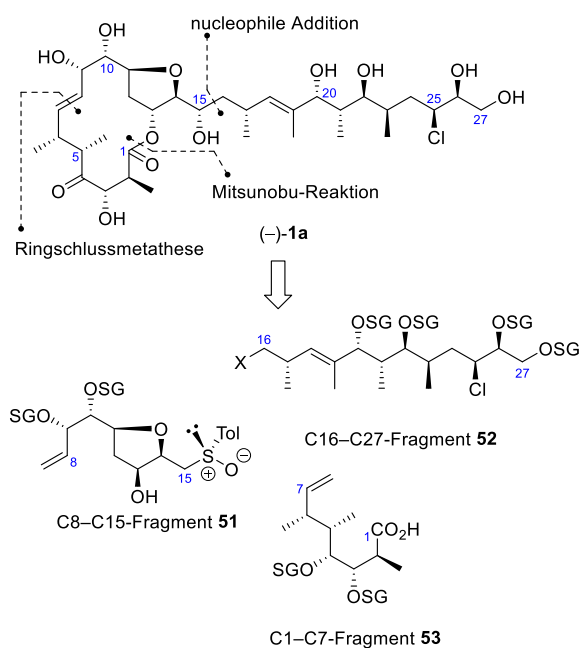
Etwa zurzeit als Börding<sup>59</sup> die erfolgreiche Chlorierung nach Appel-Bedingungen<sup>99</sup> durchführte, veröffentlichte Lee die erste Totalsynthese des Polyketids Lytophilippins A (–)-1a. Auch er unterteilte hierbei den Naturstoff in drei Fragmente, bei denen es sich um das C1–C7-Fragment **53**, welches verglichen mit der C1–C7-Carbonsäure (+)-23 von Gille<sup>56,58</sup> später nur eine TES- anstatt einer TBS-Schutzgruppe an 3-CH trägt, das C8–C15-Fragment **51**, welches über eine von Lee entwickelte Samariumdiodid vermittelte 5-exo-tet-Zyklisierung<sup>100</sup> zugänglich sein sollte, und das C16–C27-Fragment **52**, welches in seiner später gezeigten Synthese an die Arbeiten von Jaschinski<sup>55</sup>, Stiasni<sup>57</sup> und Börding<sup>59</sup> erinnert, handelt (Abbildung 9). Die Zusammensetzung der Frag-

<sup>98</sup> (a) Grignard, V. C. *R. Acad. Sci.* **1900**, 1322–1324. (b) Grignard, V. *Ann. Chim.* **1901**, *7*, 433–490.

<sup>99</sup> Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *12*, 801–811.

<sup>100</sup> Jung, J. H.; Kim, Y. W.; Kim, M. A.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Kim, T.-R.; Shin, S.; Lee, E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3225–3288.

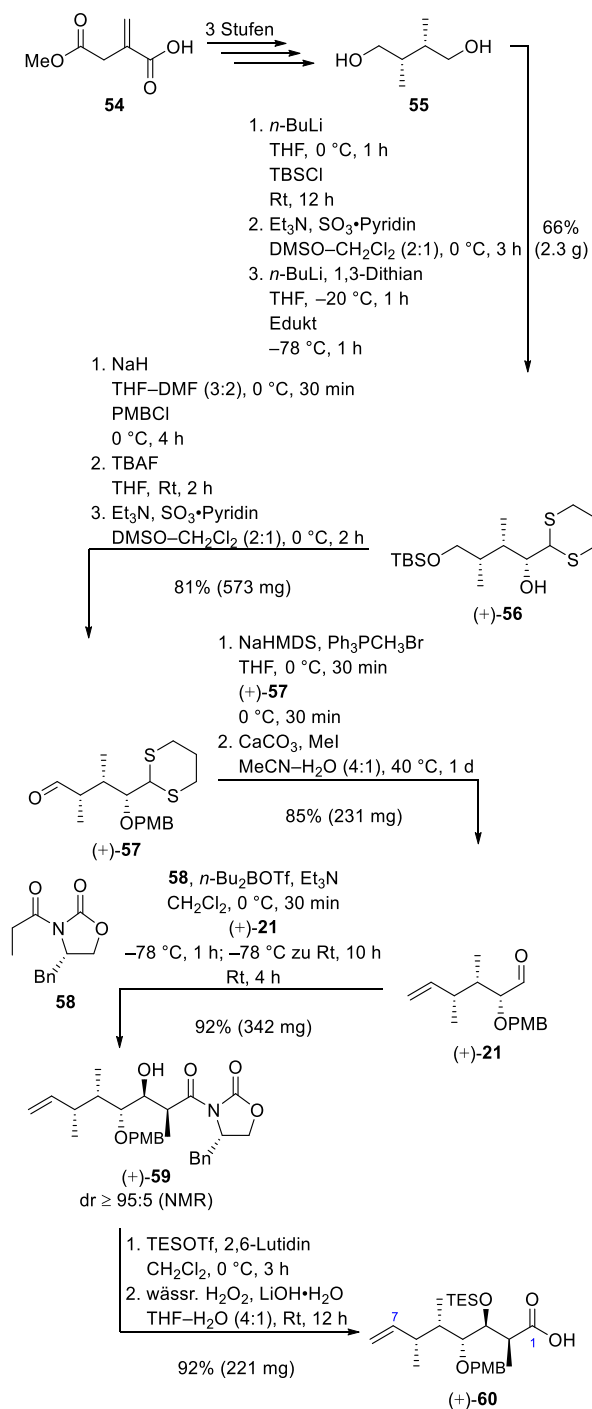
mente sollte über nucleophile Addition, Ringchlussmetathese<sup>66</sup> und Mitsunobu-Reaktion<sup>72</sup> erfolgen.<sup>62</sup>



**Abbildung 9:** Retrosynthetische Analyse von Lytophilin A (**(-)-1a**) durch Lee.<sup>62</sup>

Für die Synthese des C1–C7-Fragments **53** startete Lee mit dem achiralen Itaconsäuremonomethylester **54**, welchen er in drei Stufen zum literaturbekannten Diol **55**<sup>101</sup> umsetzen konnte (Schema 12). Anschließende Bildung des einfachen TBS-Ethers, Parikh–Doering-Oxidation<sup>102</sup> und nucleophile Addition von 1,3-Dithian lieferte den Alkohol **(+)-56**, welcher in einer Sequenz aus PMB-Ether-Bildung, TBS-Ether-Spaltung und erneuter Parikh–Doering-Oxidation<sup>102</sup> zum Aldehyd **(+)-57** umgesetzt wurde. Es folgten eine Wittig-Reaktion<sup>103</sup> mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und die Hydrolyse des Thioacetals zum bereits von Gille etablierten Aldehyd **(+)-21**<sup>56,58</sup>. Entsprechend der Synthese von Gille<sup>56,58</sup> folgte nun eine Sequenz aus diastereoface-differentierender Evans-*syn*-Aldoladdition<sup>68</sup>, Bildung des TES-Ethers und oxi-

dative Abspaltung<sup>76</sup> des Evans-Auxiliars zur C1–C7-Carbonsäure **(+)-60**.<sup>62</sup>



**Schema 12:** Synthese der C1–C7-Carbonsäure **(+)-60** nach Lee.<sup>62</sup>

Lee begann die Synthese des C8–C15-Fragment **51** mit dem ex-chiral-pool-Synthesebaustein *D*-(–)-Ribose **61**, welchen er über zwei Stufen zum literaturbekannten Diol **26b**<sup>104</sup> umsetzen konnte (Schema 13). Eine Sequenz aus regioselektiver

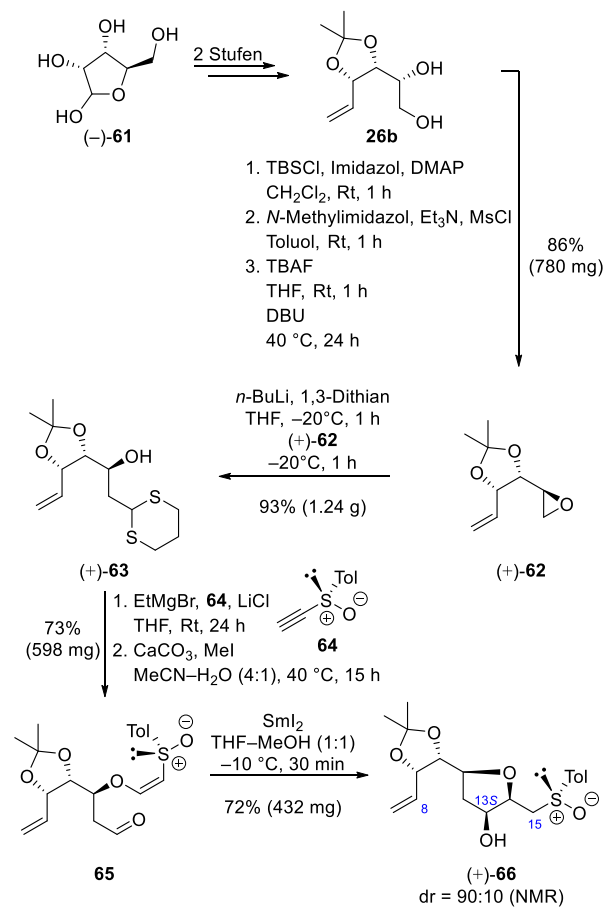
<sup>101</sup> Für die angewendete asymmetrische Hydrierung: Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889–3890. Für die angewendete diastereoselektive Methylierung und Reduktion: Betche, H.-J.; Irdam, E. A.; Padilla, A. G.; Pearlman, B.; Perrault, W. R.; Vanalsten, J.; Franczyk, T. S. WO 2007/010387 A2.

<sup>102</sup> Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.

<sup>103</sup> (a) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57. (b) Wittig, G.; Schollkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *97*, 1318–1330. (c) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.

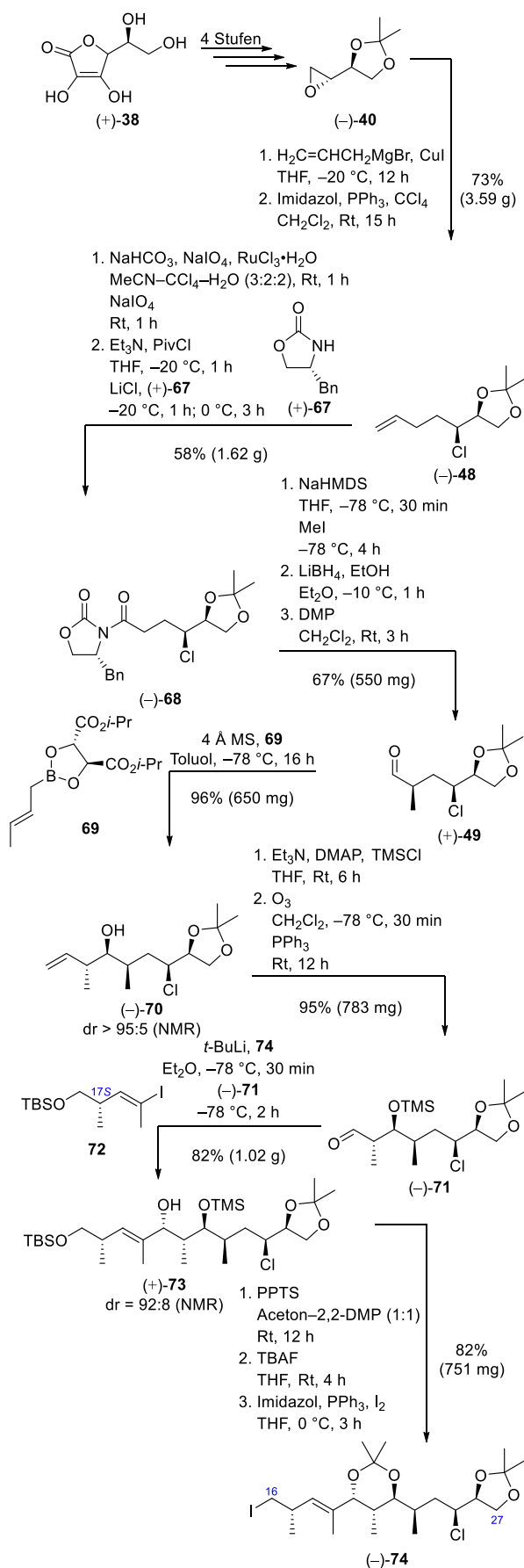
<sup>104</sup> Moon, H. R.; Choi, W. J.; Kim, H. O.; Jeong, L. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1189–1193.

TBS-Ether-Bildung, Mesylierung und TBS-Ether-Spaltung mit gleichzeitiger basischer Epoxidbildung lieferte das Epoxid (+)-**62**. Anschließend erfolgte eine nucleophile Addition von 1,3-Dithian an das Epoxid (+)-**63**, die Umsetzung mit dem Alkynylsulfoxid **64** und die Hydrolyse des Thioacetals zum Aldehyd **65**. Die Bildung des Tetrahydrofuranring-Strukturmotivs gelang über die von Lee entwickelte Samariumdiodid vermittelte 5-exo-tet-Zyklisierung<sup>100</sup>, wodurch er den C8–C15-Alkohol (+)-**66** mit einem Diastereomerenverhältnis von 90:10 erhalten konnte.<sup>62</sup>



**Schema 13:** Synthese des C8–C15-Alkohols (+)-**66** nach Lee.<sup>62</sup>

Die Synthese des C16–C27-Fragments **52** startete mit dem gleichen Ansatz, welchen Jaschinski<sup>55</sup>, Stiasni<sup>57</sup> und Börding<sup>59</sup> für ihre Synthese der Seitenkette von Lytophilippins A (–)-**1a** wählten. Ausgehend von *L*-(+)-Ascorbinsäure **38** konnte über vier Stufen<sup>93,105</sup> das Epoxid (–)-**40** zugänglich gemacht werden (Schema 14). Nachfolgende Synthesesequenz aus Öffnung des Epoxids (–)-**40** durch Cuprataddition<sup>91</sup> mit Allylmagnesiumchlorid



**Schema 14:** Synthese des C16–C27-Iodids (–)-**74** nach Lee.<sup>62</sup>

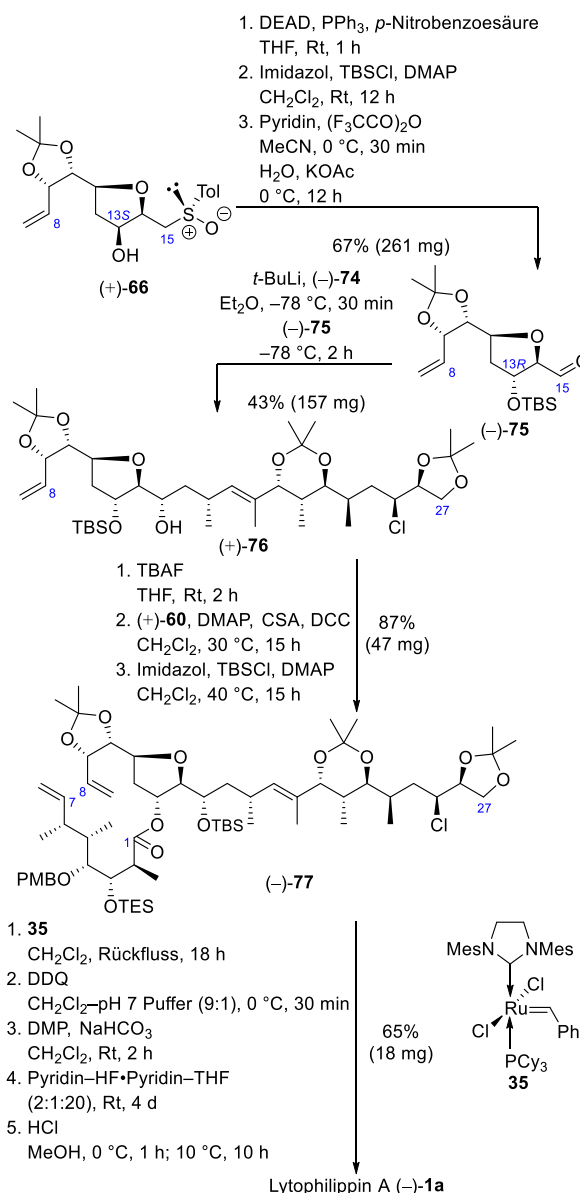
<sup>105</sup> Laut der von Lee angegebenen Literaturstelle sollte es "über fünf Stufen" heißen, jedoch spricht Lee in seiner Abbildung von vier Stufen.



und anschließender Appel-Reaktion<sup>99</sup> lieferte das Chlorid (–)-**48**, welches ebenfalls Börding in ihrer Arbeit<sup>59</sup> beschrieb. Die anschließende Durchführung einer Variante der Lemieux–von-Rudloff-Oxidation<sup>106</sup> direkt zu Säure und, wie schon durch die Arbeiten von Stiasni<sup>57</sup> bekannte, Umsetzung mit dem Evans-Auxiliar (+)-**67**<sup>107</sup>, ergab das Imid (–)-**68**. Anschließend diastereoselektive Methylierung<sup>95</sup>, Abspaltung des Evans-Auxiliars mit Lithiumborhydrid und Dess–Martin-Oxidation<sup>74</sup> ergab den  $\alpha$ -chiralen Aldehyd (+)-**49**. Um die Chiralitätszentren an C21 und C22 einzuführen, verwendete Lee die diastereoselektive asymmetrische Crotylierung nach Roush<sup>108</sup>. Es schlossen sich die Bildung eines TMS-Ethers als Schutzgruppe und eine Ozonolyse<sup>40</sup> zum  $\alpha$ -chiralen Aldehyd (+)-**71** an. Zur Kettenverlängerung verwendete Lee eine nucleophile Addition des literaturbekannten (S)-Iodids **72**<sup>109</sup> an den Aldehyd (+)-**71**. Der so synthetisierte Alkohol (+)-**73**, welcher mit guter Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 92:8 erhalten wurde, konnte in einer Sequenz aus Bildung des Bisacetonids, TBS-Ether-Spaltung und Redoxkondensation nach Mukaiyama<sup>110</sup> zum C16–C27-Iodid (–)-**74** umgesetzt werden.<sup>62</sup>

Nach der Fertigstellung der drei benötigten Fragmente erfolgte die Verknüpfung des C8–C15-Alkohols (+)-**66** mit der C1–C7-Carbonsäure (+)-**60** über eine Mitsunobu-Reaktion<sup>72</sup>, bei der gleichzeitig die Konfiguration des Chiralitätszentrums von 13S auf 13R geändert wurde. Jedoch gelang die anschließende nucleophile Addition des C16–C27-Iodids (–)-**74** mit nur geringer Ausbeute von 8% und einem Diastereomerenverhältnis von 4:1. Darauf passte Lee die Synthese soweit an, dass zuerst die Konfiguration des Chiralitätszentrums des C8–C15-Alkohols (+)-**66** mittels Mitsunobu-Inversion<sup>72</sup> auf 13R geändert und dann

ein TBS-Ether eingeführt wurde (Schema 15). Durch eine Pummerer-Umlagerung<sup>111</sup> wurde der C8–C15-Aldehyd (–)-**75** erhalten. Anschließende Synthesesequenz aus nucleophiler Addition des C16–C27-Iodids (–)-**74** an den C8–C15-Aldehyd (–)-**75**, TBS-Ether-Spaltung, regioselektiver Keck-Veresterung<sup>112</sup> mit der C1–C7-Carbonsäure (+)-**61** und TBS-Ether-Bildung lieferte den Ester (–)-**77**. Zum Abschluss der Synthese von Lytophilippin A (–)-**1a** folgten eine Ringschlussmetathese<sup>66</sup>, die Entfernung der PMB-Schutzgruppe, eine Dess–Martin-Oxidation<sup>74</sup> sowie die Abspaltung der Silylether und Acetonide.<sup>62</sup>



**Schema 15:** Abschluss der Synthese des Polyketids Lytophilippin A (–)-**1a** nach Lee.<sup>62</sup>

<sup>106</sup> (a) Lemieux, R. U.; Rudloff, E. v. *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1701–1079. (b) Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.

<sup>107</sup> Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757–6761.

<sup>108</sup> (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**, *29*, 5579–5582.

<sup>109</sup> In der von Lee angegebenen Literaturstelle wird nicht das benötigte (S)-Iodid **72**, sondern das (R)-Iodid synthetisiert: Kalesse, M.; Chary, K. P.; Quitschalle, M.; Burzlaff, A.; Kasper, C.; Scheper, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129–1136. Ob dies zu einem Fehler in Lees Synthese geführt hat kann nicht gesagt werden. Für die Synthese des (S)-Iodid **72**: Bhatt, U.; Christmann, M.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885–1893.

<sup>110</sup> Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 94–103.

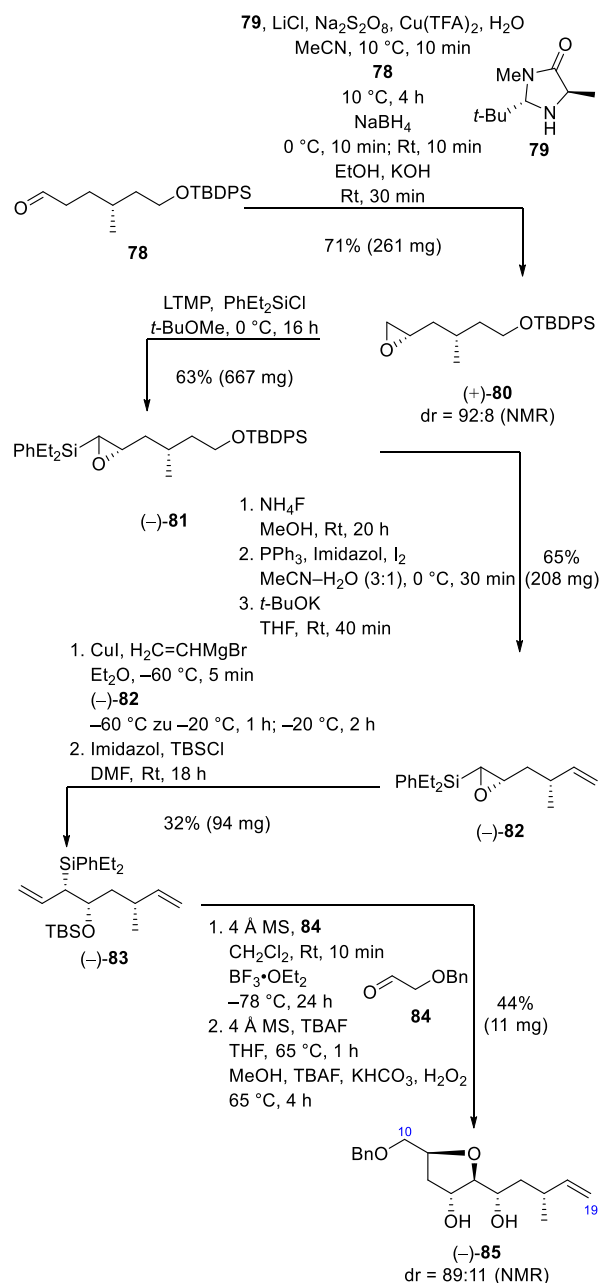
<sup>111</sup> (a) Pummerer, R. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 2282–2291. (b) Pummerer, R. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 1401–1412.

<sup>112</sup> Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395.

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen des synthetisierten Lytophilippin A (–)-**1a** durch Lee erfolgten in den deuterierten Lösungsmitteln Methanol-*d*<sub>4</sub>, Aceton-*d*<sub>6</sub>, THF-*d*<sub>8</sub>, Acetonitril-*d*<sub>3</sub>, Pyridin-*d*<sub>5</sub>, CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub>–DMSO-*d*<sub>6</sub> (4:1) und D<sub>2</sub>O, wobei jedoch nur die aufgenommenen Spektren in Methanol-*d*<sub>4</sub> in den *Supporting Information* angegeben sind.<sup>62</sup> Ebenfalls fehlen für eine genauere Untersuchung der Struktur des synthetisierten Naturstoffs 2D-<sup>1</sup>H<sup>13</sup>C-HSQC- und HMBC-Spektren und dadurch eine genaue Zuordnung der Kohlenstoffatome. Aus dem Vergleich mit Řezankas NMR-Daten, welche keine Übereinstimmung zeigten, folgerte Lee, dass die angegebene Struktur von Řezanka für Lytophilippin A (–)-**1a** fehlerhaft sei.<sup>62</sup>

## Synthese des Tetrahydrofuranring-Fragments (Hodgson 2012)

Ein Jahr nach Lees<sup>62</sup> Totalsynthese veröffentlichte Hodgson die Synthese eines C10–C19-Fragments von Lytophilippin A (–)-**1a**, welches den fertigen Tetrahydrofuranring-Bereich beinhaltet. Hierbei verwendete er eine selbstentwickelte Methode zur Synthese<sup>113</sup> und anschließenden regio- und diastereoselektiven Ringöffnung<sup>63</sup> von *trans*- $\alpha,\beta$ -Epoxyasilanen sowie eine [3+2]-Anellierung<sup>114</sup> des Allylsilans (–)-**83** mit Benzyloxyacetaldehyd **84**. Die Synthese startete mit einem Eintopf-Verfahren zur organokatalysierten und asymmetrischen  $\alpha$ -Chlorierung, Reduktion und  $\beta$ -Eliminierung<sup>115</sup> des literaturbekannten Aldehyds **78**<sup>116</sup> zum Epoxid (+)-**80** (Schema 16). Anschließend wurde dieses mit der von Hodgson entwickelten  $\alpha$ -Silylierung<sup>63</sup> zum Epoxyasilan (–)-**81** umgesetzt. Es folgten eine Sequenz aus TBDPS-Ether-Spaltung, Redoxkondensation nach Mukaiyama<sup>110</sup> und  $\beta$ -Eliminierung. Das so erhaltene Epoxid (–)-**82** konnte dann durch Cuprataddition<sup>91</sup> von Vinylmagnesiumchlorid geöffnet und zum TBS-Ether (–)-**83** geschützt werden. Daraufhin folgte die [3+2]-Anellierung<sup>114</sup> von Benzyloxyacetaldehyd **84** und eine Tamao-Oxidation<sup>117</sup> mit gleichzeitiger TBS-Ether-Spaltung zum C10–C19-Diol (–)-**85**.<sup>63</sup>



**Schema 16:** Synthese des C10–C19-Diol (–)-**85** nach Hodgson.<sup>63</sup>

## Weitere Studien zur Synthese von Lytophilippin A (Hiersemann 2014/2017)

Nach dem Abschluss der Synthese des C1–C18-Aldehyds (+)-**37** durch Gille<sup>56,58</sup> und der nicht erfolgreichen Synthese des C19–C27-Fragments **12** durch Jaschinski<sup>55</sup>, Stiasni<sup>57</sup> und Börding<sup>59</sup> versuchte Mischler<sup>60</sup> aus dem Arbeitskreis Hiersemann die Synthese von Lytophilippin A (–)-**1a** abzuschließen. Durch den Nachteil der hohen Stufenzahl der vorangegangenen Arbeiten versuchte sie ausgehend vom literaturbekannten

<sup>113</sup> Hodgson, D. M.; Reynolds, N. J.; Coote, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7895–7897.

<sup>114</sup> Lira, R.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4315–4318.

<sup>115</sup> Amatore, M.; Beeson, T. D.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121–5124.

<sup>116</sup> Chandrasekhar, S.; Yaragorla, S. R.; Sreelakshmi, L.; Reddy, C. R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5174–5183.

<sup>117</sup> Akiyama, T.; Hoshi, E.; Fujiyoshi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2121–2122.





## Zielstellung & Syntheseplanung

### Ziel der Arbeit

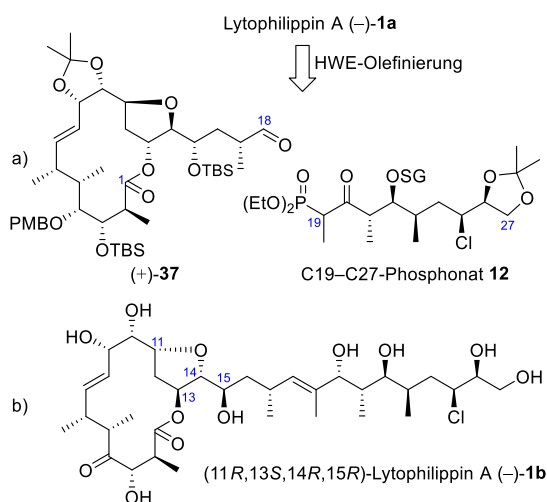
Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Synthese des C19–C27-Phosphonats **12** abgeschlossen und damit die vollständige Synthese von Lytophilippin A (–)-**1a** über eine HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> mit dem von Gille<sup>56,58</sup> synthetisierten C1–C18-Makrolacton (+)-**37** realisiert werden (Abbildung 10a). Weiterhin sollte nach erfolgreicher Synthese des C19–C27-Phosphonats **12** eine Synthesestrategie entwickelt werden, welche potenziell alle möglichen Diastereomere des Tetrahydrofuranring-Bereichs (C11 bis C15) von Lytophilippin A (–)-**1a** zugänglich machen sollte. Als eines dieser Diastereomere wurde (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** identifiziert und als erstes Zielmolekül gewählt (Abbildung 10b).

Nach der Fertigstellung des (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** sollte dieses durch Vergleich der NMR-Daten mit dem synthetisierten (–)-**1a** von Lee<sup>62</sup> und dem isolierten Lytophilippin A **1a** von Řezanka<sup>19</sup> zu neuen Erkenntnissen über die wahre Konfiguration des Naturstoffs führen. Dabei sollten vor allem am Anfang der Synthese schon bekannte Methoden, welche in den Arbeiten von Jaschinski<sup>55</sup>, Stiasni<sup>57</sup>, Börding<sup>59</sup>, Lee<sup>62</sup> und Karayel<sup>61</sup> erfolgreich eingesetzt werden konnten, Anwendung finden, um eine möglichst schnellen Zugang zu Lytophilippin A (–)-**1a** und dem Diastereomer (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** zu gewährleisten.

### Strategie und Retrosynthese

Bei der Syntheseplanung zum Aufbau des C19–C27-Phosphonats **12** wurde schnell klar, dass der Einsatz von schon im Arbeitskreis etablierten Methoden den vielversprechendsten Ansatz zur Fertigstellung darstellte, da diese durch die Anwendung in Synthesen von Vorstufen des Phosphonats **12** ausgiebig untersucht waren. So sollten auch in dieser Synthese die Chiralitätszentren 21*S* und 22*S* mittels diastereoselektiver *anti*-Aldoladdition, wie z.B. durch die Bedingungen

nach Paterson<sup>124</sup>, Evans<sup>125</sup>, oder Abiko<sup>97</sup> aufgebaut werden. Da in den vorherigen Arbeiten<sup>60</sup> sich der spätere Einbau des Chloratoms als schwierig herausstellte, sollte dieses schon möglichst früh, wie in der Synthese von Börding<sup>59</sup>, eingebracht werden.



**Abbildung 10:** HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> zum Aufbau von Lytophilippin A (–)-**1a** (a, oben) und Struktur von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** (b, unten).

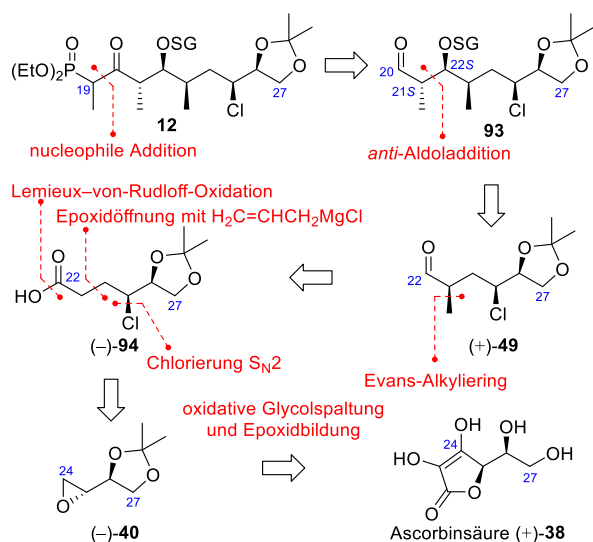
Die Einführung des Phosphonats sollte durch eine nucleophile Addition von Diethylethylphosphonat an den Aldehyd **93** erfolgen (Abbildung 11). Die Chiralitätszentren 21*S* und 22*S* sollten über eine diastereoselektive *anti*-Aldoladdition des Aldehyds (+)-**49** gewonnen werden. Für die Methylierung an der C23-Position sollte eine Auxiliar-induzierte Evans-Alkylierung<sup>95</sup> Anwendung finden. Die Carbonsäure-Funktion, welche für die Anbringung des Evans-Auxiliars benötigt wird, sollte über einer Variante der Lemieux–von-Rudloff-Oxidation<sup>106</sup>, welche Lee<sup>62</sup> schon erfolgreich in seiner Synthese einsetzen konnte, auf ein endständigen Olefin zurückzuführen sein. Um das Chloratom einzubringen, sollte eine unter S<sub>N</sub>2-Bedingungen ablaufende Chlorierung, unter Inversion des C25-Chiralitätszentrums, wie z.B. die Appel-Reaktion<sup>99</sup> oder die Chlorierung mit Phosgeniminiumchlorid<sup>126</sup>, eingesetzt werden. Unter Anwendung des Synthesetransforms einer Epoxidöffnung mit Al-

<sup>124</sup> (a) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velázquez, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083–9086. (b) Paterson, I.; Doughty, V. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 393–394.

<sup>125</sup> Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127–1130.

<sup>126</sup> (a) Klemmer, A.; Brandt, B.; Hofmeister, U.; Rüter, E. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1920–1929. (b) Mak, S. Y. F.; Curtis, N. R.; Payne, A. N.; Congreve, M. S.; Wildsmith, A. J.; Francis, C. L.; Davies, J. E.; Pascu, S. I.; Burton, J. W.; Holmes, A. B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2867–2885.

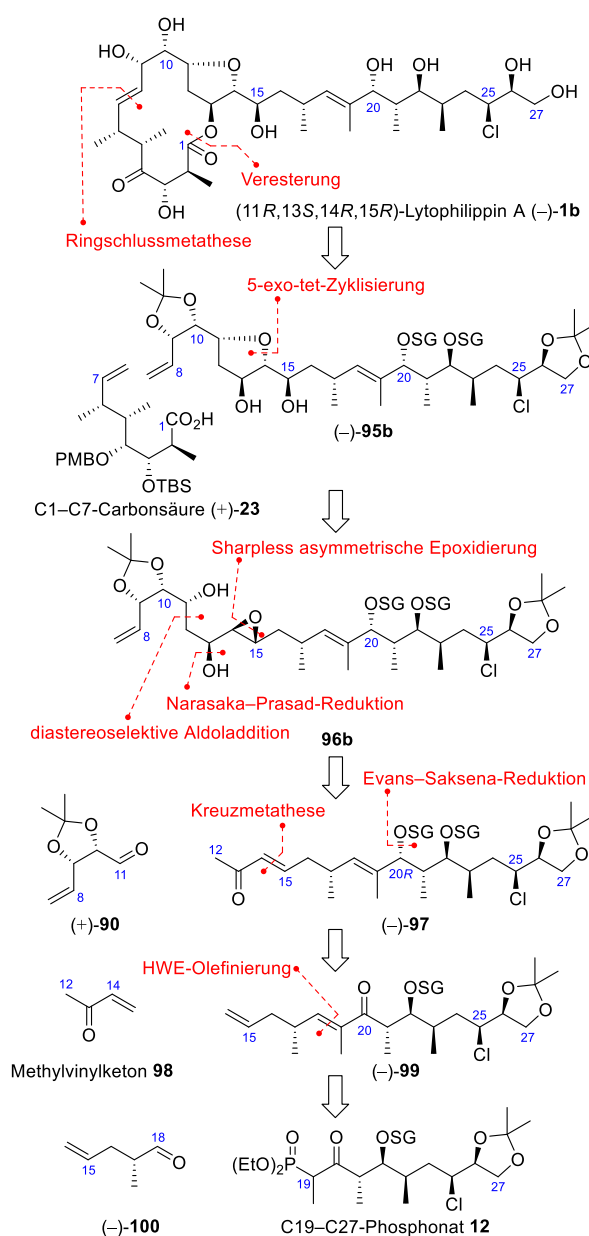
lylmagnesiumchlorid sollte die Carbonsäure (–)-**94** aus dem schon durch vorherige Synthesen bekannten Epoxid (–)-**40** zugänglich sein, welches wiederum über eine oxidative Glycolspaltung<sup>93</sup> aus dem geschützten ex-chiral-pool-Synthesebaustein *L*-(+)-Ascorbinsäure **38** gewonnen werden sollte.



**Abbildung 11:** Retrosynthetische Analyse des C19–C27-Phosphonats **12**.

Die Bildung des vierzehngliedrigen Makrolactonrings sollte über eine Ringschlussmetathese<sup>66</sup> der an C7 und C8 gelegenen endständigen Olefine und über eine regioselektive Veresterung, wie z.B. nach Shiina<sup>85</sup>, Steglich<sup>127</sup> oder Yamaguchi<sup>128</sup>, der C13-Hydroxyfunktion mit der von Gille<sup>54,56,58</sup> synthetisierten C1–C7-Carbonsäure (+)-**23** erfolgen (Abbildung 12). Der Tetrahydrofuranring des Diols (–)-**95b** sollte über die Anwendung eines 5-exo-tet-Zyklisierungstransforms aus dem Epoxid **96b** zugänglich sein, welches wiederum aus einer Sharpless asymmetrischen Epoxidierung (SAE)<sup>129</sup> gewonnen werden könnte. Die 1,3-syn-Diol-Einheit an C11 und C13 könnte über eine diastereoselektive Aldoladdition mit dem literaturbekannten Aldehyd (+)-**90**<sup>104</sup> und einer anschließenden diastereoface-differenzierenden 1,3-syn-Reduktion nach Narasaka und Prasad<sup>122</sup> auf das Enon (–)-**97** zurückgeführt werden. Die Synthese der Enon-Einheit sollte über eine Kreuzmetathese der Enon-Einheit sollte über eine Kreuzmetathese

se<sup>130</sup> mit Methylvinylketon **98** und die Einführung des Chiralitätszentrums 20R sollte über eine diastereoselektive 1,3-*anti*-Reduktion nach Evans und Saksena<sup>131</sup> erfolgen. Das Enon (–)-**99** sollte, parallel zu den retrosynthetischen Analysen der vorangegangenen Arbeiten, über eine HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> aus dem C19–C27-Phosphonat **12** und dem literaturbekannten Aldehyd (–)-**100**<sup>132</sup> synthetisiert werden.



**Abbildung 12:** Retrosynthetische Analyse von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b**.

<sup>127</sup> Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.

<sup>128</sup> Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.

<sup>129</sup> Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.

<sup>130</sup> Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *34*, 3327–3329.

<sup>131</sup> (a) Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273–276. (b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.

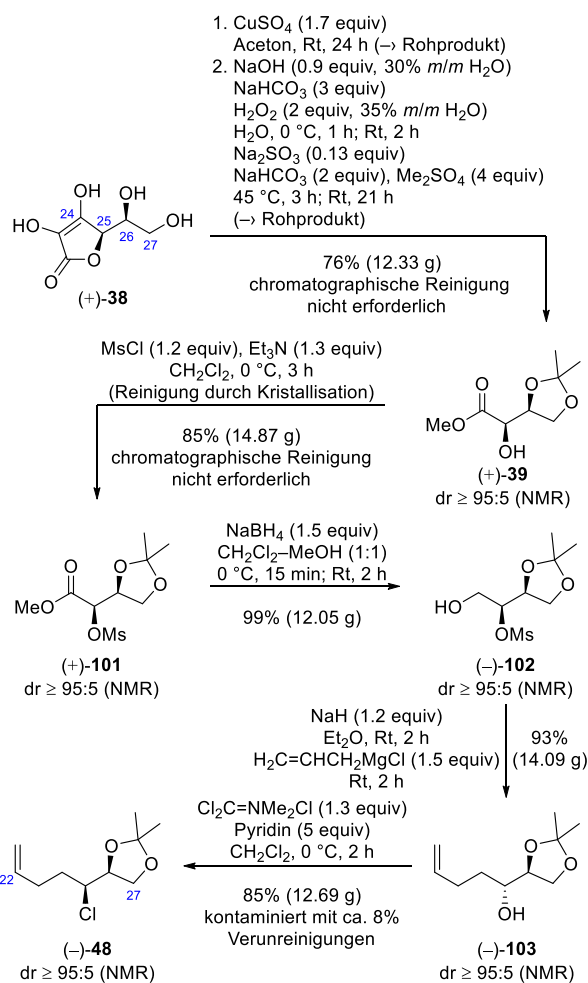
<sup>132</sup> Lin, N.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H.; Robinson, L. A.; Sharp, M. J.; Zablocki, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9062–9072.

## Eigene Ergebnisse

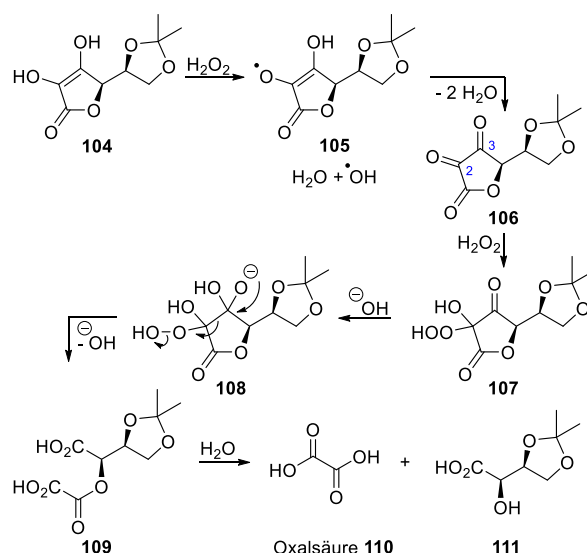
### Synthese des Aldehyds für die geplante *anti*-Aldoladdition

Entsprechend der geplanten Synthese (Abbildung 11, Kapitel 3) sollte zuerst der literaturbekannte Aldehyd (+)-**49**<sup>62</sup>, über die in der Synthese von Teilfragmenten des C19–C27-Phosphonats **12** bewährten Methoden, zugänglich gemacht werden. Hierfür wurde *L*-(+)-Ascorbinsäure **38**, welche als ex-chiral-pool-Synthesebaustein die (26*S*)- und (25*R*)<sup>133</sup>-konfigurierten Chiralitätszentren in die Synthese einbringt, im 15 g Maßstab zuerst durch die Vorschrift von Panzica<sup>87</sup> mittels 1.7 Äquivalenten Kupfer(II)-sulfat in Aceton zum entsprechenden Acetonid geschützt (Schema 19). Der so erhaltene weiße Feststoff konnte anschließend, ohne vorherige NMR-Untersuchung, in einem Eintopf-Verfahren nach Cho<sup>93</sup> zur oxidativen Glycolspaltung durch wässrige Natriumhydroxid-Lösung, Natriumhydrogencarbonat und Wasserstoffperoxid in das geschützte Natriumcarboxylat überführt und dann durch die Zugabe von Dimethylsulfat sofort zum  $\alpha$ -Hydroxyester (+)-**39** umgesetzt werden. Ausgehend von *L*-(+)-Ascorbinsäure **38** konnte (+)-**39** ohne chromatographischer Reinigung mit guter Ausbeute von 76% erhalten werden.

Laut Isbell und Frush<sup>134</sup> verläuft die Spaltung der olefinischen Glycoleinheit der geschützten Ascorbinsäure **104** mechanistisch über die Reduktion eines Moleküls Wasserstoffperoxid hin zum geschützten Ascorbinsäure-Radikal **105**, Wasser und einem Hydroxyl-Radikal, welches anschließend, unter der Bildung von Wasser, **105** zu **106** oxidiert (Schema 20). Im zweiten Schritt des Mechanismus wird Wasserstoffperoxid an der C2-Position (oder der C3-Position) addiert, um das Addukt **107** (oder das C3-Addukt) zu erhalten. Der Zerfall von Addukt **107** findet über die Addition eines Hydroxylions an die entsprechende angrenzende Carbonyl-Gruppe und Bildung der Verbindung **108** sowie die Eliminierung eines Hydroxylions aus der Hydroperoxid-Gruppe von **108** und



**Schema 19:** Synthese des Chlorids (-)-**48** ausgehend von *L*-(+)-Ascorbinsäure **38**.<sup>135</sup>



**Schema 20:** Mechanismus der oxidativen Spaltung der olefinischen Glycoleinheit der geschützten Ascorbinsäure **104** zur geschützten *L*-Threonsäure **111**.<sup>134</sup>

<sup>133</sup> Das (25*R*)-Chiralitätszentrum wird im Laufe der Synthese zweimal durch eine S<sub>N</sub>2-Reaktion invertiert.

<sup>134</sup> Isbell, H. S.; Frush, H. L. *Carbohydr. Res.* **1979**, *72*, 301–304.

<sup>135</sup> Die unter 2. oder 3. auf einem Pfeil beschriebenen Äquivalente beziehen sich auf die als Minderkomponente eingesetzt Substanz aus 1. für den gleichen Pfeil.

gleichzeitiger Spaltung der C2/C3-Bindung statt. Anschließend wird das so erhaltene Intermediat **109** zu Oxalsäure **110** und der geschützten *L*-Threonsäure **111** hydrolysiert. Unter den basischen Reaktionsbedingungen liegt die Säure **111** als Natriumcarboxylat vor.<sup>134</sup>

Nach der Bildung des  $\alpha$ -Hydroxyesters (+)-**39** sollte die sekundäre Hydroxyfunktion in eine bessere Fluchtgruppe überführt werden. Dafür wurde, entgegen der Tosylierung in der Vorschrift von Cho<sup>93</sup>, diese mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin bei guten Ausbeuten von 85% in ein Mesylat überführt (Schema 19). Bei dem durch angepasste Bedingungen von Tanaka<sup>89</sup> erhaltenen Mesylat (+)-**101** handelte es sich um einen weißen Feststoff, welcher über eine Ausfällung bei 0 °C in Cyclohexan entstand und anschließend über eine Fritte mit Cyclohexan und kaltem Ethanol zum sauberen Produkt gewaschen werden konnte. Durch diese Prozedur war es möglich, vollständig auf eine säulenchromatographische Reinigung zu verzichten. Der weiteren Vorschrift von Cho<sup>93</sup> folgend, schloss sich eine Reduktion des Methylesters von (+)-**101** zum primären Alkohol an. Obwohl Natriumborhydrid oftmals aufgrund seiner geringen Aktivität gegenüber Estern in der Reduktion von selbigen nur selten eingesetzt wird<sup>136</sup> und oftmals Additive wie Iod<sup>137</sup>, Zink(II)-chlorid<sup>138</sup> oder Methanol<sup>139,140</sup> zugegeben werden, um eine Reaktion zu erzielen, konnte die Reduktion in sehr guten Ausbeuten von 99% mittels Natriumborhydrid in einem Dichlormethan-Methanol-Gemisch über zwei Stunden durchgeführt werden. Eine wichtige Rolle dabei soll vor allem die benachbarte Hydroxyfunktion spielen, welche die Reduktion des Esters vereinfachen soll.<sup>141</sup> Ein wichtiges Kriterium für die sehr gute Ausbeute ist der Einsatz von genügend Lösungsmittel (3 mL/mmol), da ansonsten die Möglichkeit besteht, dass kein vollständiger Umsatz des Eduktes stattfindet.

Das darauf folgende Eintopf-Verfahren der intramolekularen Bildung des Epoxids (–)-**40** und

<sup>136</sup> Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567–607.

<sup>137</sup> Prasad, A. S. B.; Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4623–4628.

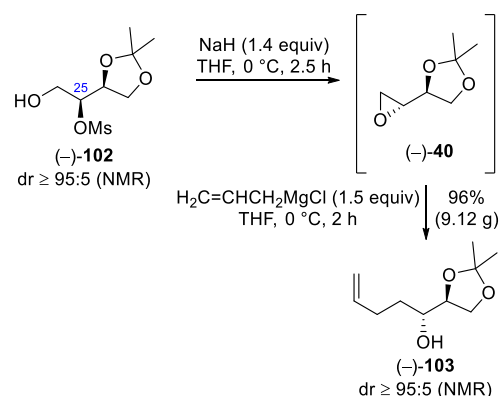
<sup>138</sup> Yamakawa, T.; Sasaki, M.; Nohira, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2730–2734.

<sup>139</sup> Soai, K.; Oyamada, H.; Takase, M.; Ookawa, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1948–1953.

<sup>140</sup> Boechat, N.; Costa, J. C. S. d.; Mendonça, J. d. S.; Oliveira, P. S. M. d.; Souza, M. V. N. d. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6021–6022.

<sup>141</sup> Schenker, E. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 81–124.

der direkten Öffnung mit Allylmagnesiumchlorid zum Bishomoallylalkohol (–)-**103** nach Börding<sup>59</sup> wurde anfänglich als zweistufiger Prozess durchgeführt (Schema 21). Zur Entfernung des Mineralöls wurden 1.4 Äquivalente Natriumhydrid<sup>142</sup> dreimal mit trockenem *n*-Hexan gewaschen und dann das Mesylat (–)-**102** (gelöst in THF) bei 0 °C zugegeben. Nach 2.5 Stunden wurde die Reaktion abgebrochen, die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das synthetisierte, flüchtige und nicht isolierte Epoxid (–)-**40** wurde daraufhin unverzüglich erneut in THF gelöst. Bei 0 °C wurde Allylmagnesiumchlorid-Lösung zugegeben. Nach zwei Stunden Reaktionszeit wurde die Epoxidöffnung durch die oben genannten Aufarbeitungsschritte abgebrochen. Der Bishomoallylalkohol (–)-**103** konnte durch diesen zweistufigen Prozess mit sehr guten Ausbeuten von 96% erhalten werden.



**Schema 21:** Zweistufiges Verfahren zur Synthese des Bishomoallylalkohol (–)-**103**.

Der große Nachteil dieser Reaktionsführung war jedoch, dass sie sowohl zeit- als auch lösungsmittelintensiv war. Durch die Untersuchungen von Schüler<sup>143</sup> konnte der zweistufige Prozess<sup>144</sup> jedoch erfolgreich zu einem Eintopf-Verfahren<sup>145</sup> mit guten Ausbeuten von 93% und gleichzeitig geringerem Reagenzienverbrauch optimiert werden (Schema 19). Die Bildung des Epoxids (–)-**40**

<sup>142</sup> 60% *m/m* Dispersion in Mineralöl.

<sup>143</sup> Schüler, D. Bachelorarbeit, TU Dortmund, 2016.

<sup>144</sup> Für Beispiele zum zweistufigen Verfahren der Bildung eines Epoxids und Öffnung mit einem Grignard-Reagenz siehe: (a) Maram, L.; Kumar, C. G.; Poornachandra, Y.; Das, B. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4631–4633. (b) Gobishetty, B.; Gogoi, S.; Dutta, A. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1081–1086. (c) Hanamoto, T.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6191–6194.

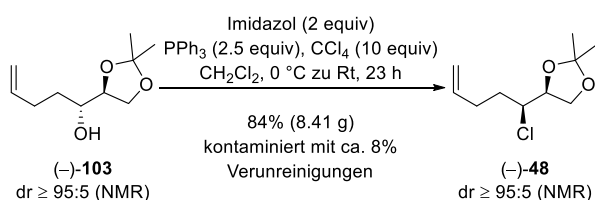
<sup>145</sup> Für Beispiele zum Eintopf-Verfahren der Bildung eines Epoxids und Öffnung mit einem Grignard-Reagenz bzw. Cuprat siehe: (a) Cink, R. D.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8122–8123. (b) Hertweck, C.; Šebek, P.; Svatoš, A. *Synlett* **2001**, *12*, 1965–1967.



verläuft dabei über einen  $S_N2$ -Mechanismus und damit über die Inversion der Konfiguration des C25-Chiralitätszentrums.

Um die Hydroxyfunktion in ein Chlorid zu überführen und dabei gleichzeitig die benötigte (S)-Konfiguration an C25 zu etablieren, musste die Chlorierung ebenfalls über einen  $S_N2$ -Mechanismus verlaufen. Hierfür sollte zuerst, parallel zu Börding<sup>59</sup>, eine Appel-Reaktion<sup>99</sup> mit Imidazol, Triphenylphosphin sowie dem hochgiftigen und ozonschädigenden Tetrachlormethan<sup>146</sup> Anwendung finden, welche mit guten Ausbeuten von 84% und einer Reaktionszeit von 23 Stunden durchgeführt werden konnte (Schema 22). Aufgrund der langen Reaktionszeit und der hochgiftigen und ozonschädigenden Eigenschaften des benötigten Tetrachlormethans, wurde jedoch nach einem alternativen Prozess gesucht.

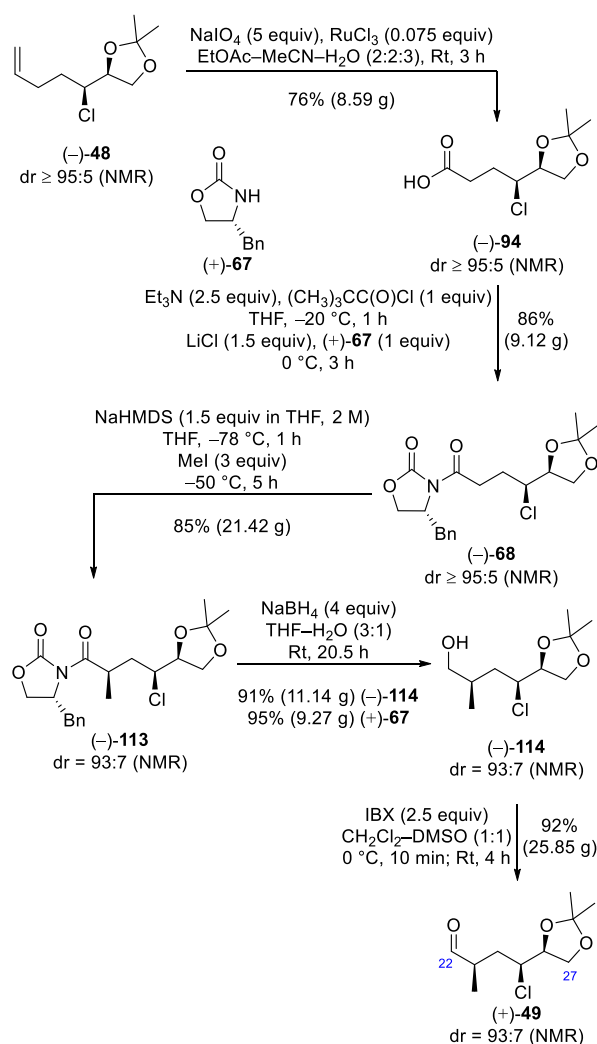
Untersuchungen durch Dahlhoff<sup>147</sup> zeigten, dass die Chlorierung ebenfalls mit dem weniger umweltschädlichen Trichloracetonitril<sup>148</sup> durchgeführt werden konnte, wenn auch mit geringeren Ausbeuten. Erst durch die Verwendung von Phosgeniminiumchlorid<sup>126</sup> durch Podlesny<sup>149</sup> konnte vollständig auf Tetrachlormethan verzichtet und gleichbleibende Ausbeuten des Chlorids (–)-**48** von 85% erzielt werden (Schema 19).



**Schema 22:** Chlorierung des Bishomoallylalkohol (–)-**103** unter Appel-Bedingungen<sup>99</sup>.

Die Überführung der Olefineinheit des Chlorids (–)-**48** in die für die Auxiliar-induzierte Evans-Alkylierung benötigte Carbonsäure konnte ähnlich den Bedingungen von Lee<sup>62</sup> durchgeführt werden. Auch hier wurde versucht auf das ozonschädigende Tetrachlormethan<sup>146</sup> als Teil des Lösungs-

mittelgemischs<sup>150,151</sup>, welches bei Lee<sup>62</sup> Verwendung findet, zu verzichten. So konnte die Carbonsäure (–)-**94** über eine Variante der Lemieux-von-Rudloff-Oxidation<sup>106</sup> mit Natriumperodat und katalytischen Mengen Ruthenium(III)-chlorid in einem Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat, Acetonitril und Wasser<sup>152</sup> sowie einer moderaten Ausbeute von 76% synthetisiert werden (Schema 23). Ebenfalls wurde bei der Reaktion auf die Verwendung von Natriumhydrogencarbonat verzichtet, da basische Bedingungen die Deprotonierung der entstandenen Carbonsäure (–)-**94** förderten und erhebliche Ausbeuteverluste bei der Extraktion bewirkten.



**Schema 23:** Synthese des literaturbekannten Aldehyds (+)-**49**<sup>62</sup> ausgehend von Chlorid (–)-**48**.

<sup>146</sup> Tetrachlormethan fällt in Deutschland unter die „Chemikalien-Ozonschichtverordnung - ChemOzonSchichtV“ und ist damit nur noch zu Forschungszwecken erlaubt. GESTIS-Stoffdatenbank: [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_de/001480.xml?f=templates&fn=default.htm\\$3.0,01.03.2019](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/001480.xml?f=templates&fn=default.htm$3.0,01.03.2019).

<sup>147</sup> Dahlhoff, P. Bachelorarbeit, TU Dortmund, 2016.

<sup>148</sup> Pluemanupat, W., Chantarasriwong, O., Taboonpong, P.; Jang, D. O.; Chavasiri, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *48*, 223–226.

<sup>149</sup> Podlesny, A. D. Bachelorarbeit, TU Dortmund, 2018.

<sup>150</sup> Das Lösungsmittelgemisch, welches Lee verwendete, bestand aus  $CCl_4$ -MeCN- $H_2O$  (2:3:2).

<sup>151</sup> Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.

<sup>152</sup> (a) Zimmermann, F.; Meux, E.; Mieloszynski, J.-L.; Lecuire, J.-M.; Oget, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3201–3203. (b) Rup, S.; Zimmermann, F.; Meux, E.; Schneider, M.; Sindt, M.; Oget, N. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 266–272.



guten Ausbeute erhalten wurde (Schema 23). Ebenfalls konnten 95% des Evans-Auxiliars (+)-**67**<sup>107</sup> zurückgewonnen werden. Die Oxidation zum literaturbekannten  $\alpha$ -chiralen Aldehyd (+)-**49**<sup>62</sup> erfolgte zunächst mit guten Ausbeuten über eine Dess–Martin-Oxidation<sup>74</sup> mit drei Äquivalenten Dess–Martin-Periodinan (DMP)<sup>159</sup> und fünf Äquivalenten Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur in Dichlormethan (Tabelle 4, Eintrag 1). Die Ausbeuten hingen jedoch stark von der Qualität des hergestellten DMPs ab und da diese von Charge zu Charge großen Schwankungen unterlag<sup>160</sup>, kam es immer wieder zu starken Ausbeuteverlusten bei großen Ansätzen. Dem zur Folge war die Etablierung einer neuen Methode für die Oxidation des Alkohols (–)-**114** erforderlich. Die Verwendung der Ley-Oxidation<sup>161</sup> (Tabelle 4, Eintrag 2) führte in diesem Zusammenhang zu starker Nebenproduktbildung und die Swern-Oxidation<sup>162</sup> (Tabelle 4, Eintrag 3) erbrachte bei Ansätzen größer als 1 g nur eine Verschlechterung des Diastereomerenverhältnisses auf 83:17. Erst die Oxidation mit IBX<sup>96</sup> (Tabelle 4, Eintrag 4) lieferte reproduzierbar gute Ausbeuten von 92% bei Ansatzgrößen von 5.7 g mit einem gleichbleibenden Diastereomerenverhältnis von 93:7.

**Tabelle 4:** Untersuchte Oxidationsmethoden des Alkohols (–)-**114** zum  $\alpha$ -chiralen Aldehyd (+)-**49**<sup>62</sup>.

	Bedingungen	Ergebnis
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5 equiv), DMP (3 equiv) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Rt, 1.5 h	68% dr = 94:6
2	4 Å MS, TPAP (0.035 equiv) NMO (2.5 equiv) MeCN, Rt, 17 h	Nebenprodukte
3	(COCl) <sub>2</sub> (1.1 equiv) DMSO (2.2 equiv), (–)- <b>114</b> (1 equiv) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , –78 °C, 20 min Et <sub>3</sub> N (5 equiv) –78 °C, 5 min; –78 °C zu –40 °C, 2 h	93% dr = 83:17
4	IBX (2.5 equiv) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> –DMSO (1:1) 0 °C, 10 min; Rt, 4 h	92% dr = 93:7

<sup>159</sup> Dess–Martin-Periodinan (DMP) wurde über zwei Stufen durch die literaturbekannten Verfahren von Dess und Martin (Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156) und im zweiten Schritt von Ireland und Liu (Ireland, R.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899) hergestellt.

<sup>160</sup> Für jede Charge DMP musste zuerst ein Testansatz durchgeführt werden, um die Qualität zu bestimmen.

<sup>161</sup> (a) Dengel, A. C.; Hudson, R. A.; Griffith, W. P. *Transition Met. Chem.* **1985**, *10*, 98–99. (b) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitecombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.

<sup>162</sup> Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.

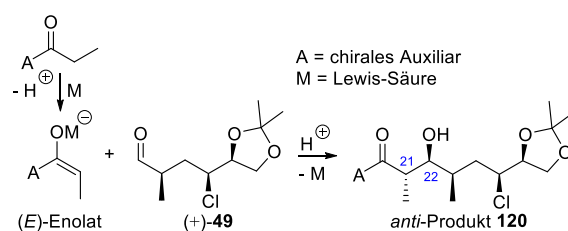
Der Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Signale des in dieser Arbeit synthetisierten  $\alpha$ -chiralen Aldehyds (+)-**49** mit dem von Lee<sup>62</sup> hergestellten Aldehyd (+)-**49** zeigt, dass es sich bei beiden Verbindungen um das gleiche Molekül handelt (Tabelle 5). Die Signalmultiplizitäten und die chemischen Verschiebungen stimmen sehr gut überein und liegen bei Lee<sup>62</sup> bei jedem Signal lediglich um 0.01 bis 0.02 ppm höher. Auch die Kopplungskonstanten stimmen gut überein und weichen maximal um 0.3 Hz voneinander ab.

**Tabelle 5:** <sup>1</sup>H-NMR-Vergleich zwischen den synthetisierten Aldehyden (+)-**49** von Lee<sup>62</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) und dieser Arbeit (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Lee	diese Arbeit
1.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)	1.19 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)
1.38 (s, 3H)	1.36 (s, 3H)
1.47 (s, 3H)	1.46 (s, 3H)
1.75 (ddd, <i>J</i> = 14.6, 11.6, 3.2 Hz, 1H)	1.74 (ddd, <i>J</i> = 14.5, 11.3, 3.2 Hz, 1H)
2.15 (ddd, <i>J</i> = 14.5, 9.8, 2.6 Hz, 1H)	2.14 (ddd, <i>J</i> = 14.6, 9.8, 2.6 Hz, 1H)
2.80–2.88 (m, 1H)	2.77–2.87 (m, 1H)
3.93 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.2 Hz, 1H)	3.91 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.3 Hz, 1H)
4.04 (ddd, <i>J</i> = 11.4, 4.6, 2.6 Hz, 1H)	4.02 (ddd, <i>J</i> = 11.1, 4.6, 2.5 Hz, 1H)
4.09 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.7 Hz, 1H)	4.07 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.7 Hz, 1H)
4.28 (td, <i>J</i> = 6.4, 4.8 Hz, 1H)	4.26 (scheinbar td, <i>J</i> = 6.2, 4.6 Hz, 1H)
9.69 (s, 1H)	9.67 (scheinbar s, 1H)

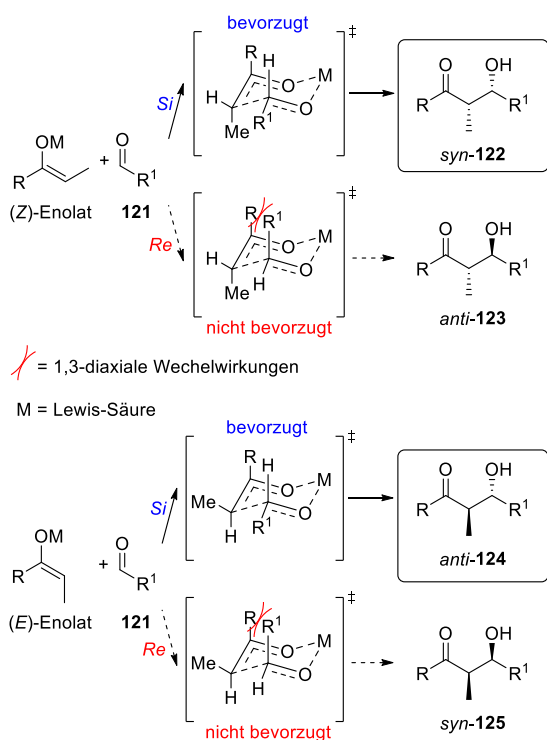
## Diastereoselektive *anti*-Aldoladdition

Mit dem zuvor synthetisierten  $\alpha$ -chiralen Aldehyd (+)-**49**, sollte nun eine diastereoface-diastereoface differenzierende *anti*-Aldoladdition mit einem chiralen Auxiliar zur Einführung der Chiralitätszentren an C21 und C22 eingesetzt werden (Schema 26).



**Schema 26:** Beispielhafte *anti*-Aldoladdition zum gewünschten *anti*-Produkt **120**.

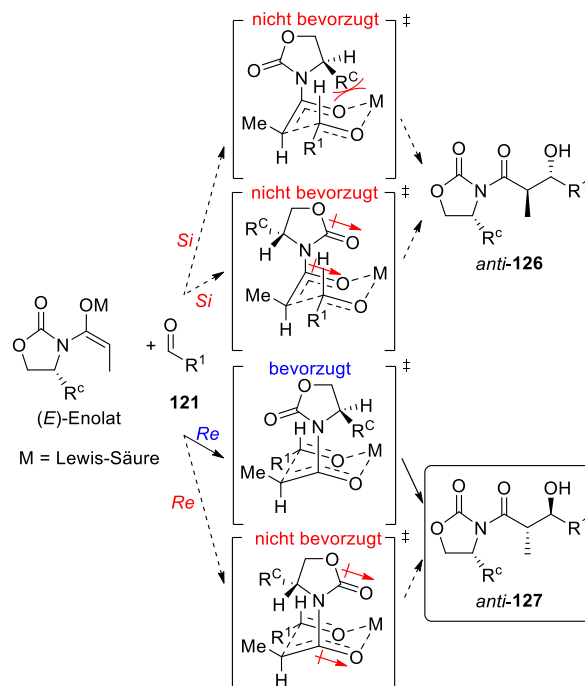
Die relative Konfiguration der zwei bei der Aldoladdition neu gebildeten Chiralitätszentren ist in erster Linie von der Doppelbindungskonfiguration des nach der Deprotonierung gebildeten Enolat-Intermediats abhängig. So ergeben (*Z*)-Enolate eine *syn*-Konfiguration und (*E*)-Enolate eine (wie für Lytophilippin A (–)-**1a** benötigt) *anti*-Konfiguration (Schema 27). Diese Selektivität wird durch die Vermeidung von destabilisierenden 1,3-diaxialen Wechselwirkungen im Übergangszustand gesteuert. Verdeutlicht wird dies durch die Betrachtung des sechsgliedrigen zyklischen Zimmerman–Traxler-Übergangszustandes<sup>163</sup> der Aldoladdition. Somit sollten für die Synthese von Lytophilippin A (–)-**1a** nur Bedingungen eingesetzt werden, die ein (*E*)-Enolat erzeugen.<sup>164</sup>



**Schema 27:** Durch das Zimmerman–Traxler-Modell<sup>163</sup> erklärtes Auftreten der verschiedenen relativen Konfigurationen einer Aldoladdition.

Wird nun ein chirales Auxiliär bei der Aldoladdition eingesetzt, steuert dieses in Abhängigkeit vom gebildeten Enolat, welches der beiden möglichen *syn*- bzw. *anti*-Diastereomere gebildet wird (Schema 28). Hierbei sind für ein enantiomeres Auxiliär vier verschiedene sechsgliedrige zyklische Zimmerman–Traxler-Übergangszustände<sup>163</sup>

möglich, von denen zwei zu jeweils einem Diastereomer führen. Dabei ist der Übergangszustand bevorzugt, bei dem sowohl die Dipole in unterschiedliche Richtungen zeigen als auch die sterischen Wechselwirkungen zwischen dem Auxiliarrest  $R^C$  und dem sechsgliedrigen Übergangszustand minimal sind<sup>165, 166</sup>. Für die Synthese von Lytophilippin A (–)-**1a** sollte ein Auxiliär eingesetzt werden, welches den *Re*-Seiten Angriff bevorzugt. Das andere Enantiomer des Auxiliärs würde entsprechend das *anti*-Diastereomer **126** bilden.



**Schema 28:** Durch das Zimmerman–Traxler-Modell<sup>163</sup> erklärtes Auftreten der Auxiliärinduktion einer Aldoladdition mit einem Evans-Auxiliär.

Da der Aldehyd (+)-**49** durch die an C21 befindliche Methylgruppe  $\alpha$ -chiral ist, musste bei der geplanten *anti*-Aldoladdition ebenfalls eine Substratinduktion bezüglich der Diastereoselektivität des bei der Reaktion neu gebildeten Chiralitätszentrums an C22 berücksichtigt werden. Diese Induktion wird durch das Cram–Felkin–Anh-Modell<sup>167</sup> vorausgesagt (Schema 29). Demnach findet der Angriff des für eine *anti*-Aldoladdition benötigten

<sup>163</sup> Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.

<sup>164</sup> Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1. Ausgabe Elsevier Inc.: Oxford, 2005, 8–9.

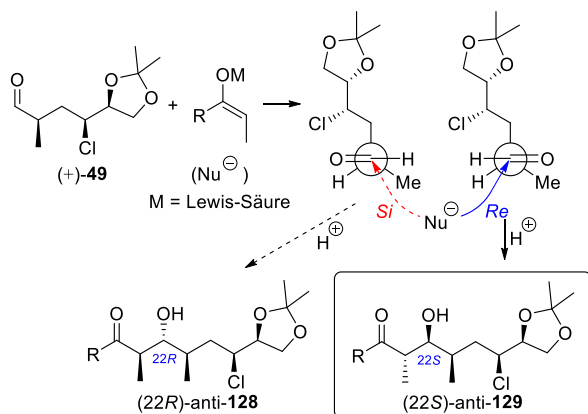
<sup>165</sup> Evans schrieb, dass eine *exo*-Orientierung des Auxiliarrestes  $R^C$  zum sechsgliedrigen Übergangszustand sterisch weniger beansprucht ist als eine *endo*-Orientierung.

<sup>166</sup> Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure and Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109–1127.

<sup>167</sup> (a) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828–5838. (b) Cram, D. J.; Kopecy, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748–2755. (c) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199–2204. (d) Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J. M.; Dau, M. E. T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146–6147.



(*Z*)-Enolats (Nucleophil, Nu) an den  $\alpha$ -chiralen Aldehyd (+)-**49** im Bürgi–Dunitz-Winkel<sup>168</sup> (107° bezogen auf die Carbonyl-Achse) und über das räumlich kleinere Proton statt, was wiederum ein *Re*-Seiten-Angriff des Enolats bedeuten würde. Aus diesem Angriff sollte das (2*S*)-*anti*-Produkt **129** hervorgehen, welches, verglichen mit Lytophiliplin A (–)-**1a**, die gleiche Konfiguration an C22 trägt. Somit sollte das Substrat die richtige Induktion für die Aldoladdition besitzen.



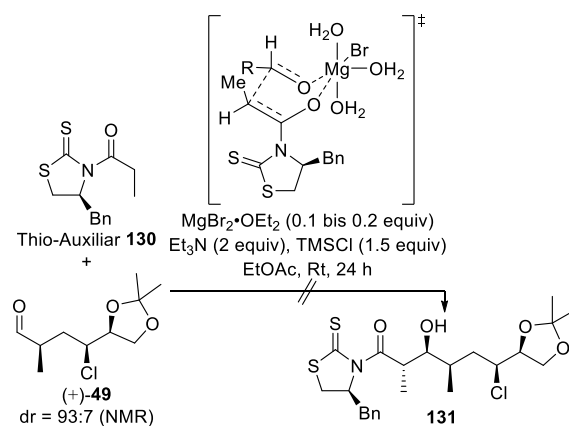
**Schema 29:** Substratinduktion erklärt durch das Cram-Felkin-Anh-Modell<sup>167</sup>.

Durch die Kombination aus  $\alpha$ -chiralen Aldehyd (+)-**49**, welcher durch Substratinduktion einen *Re*-Seiten Angriff zu 2*S* bevorzugt, und einem chiralem Auxiliar, welches ebenfalls einen *Re*-Seiten Angriff zum *anti*-Produkt einleitet und zusätzlich ein (*E*)-Enolat bildet, sollte bei der geplanten diastereoface-dia stereoface differenzierenden *anti*-Aldoladdition eine *matched*-Situation herbeigeführt werden. Zusätzlich könnte die Reaktion auch über eine durch Evans<sup>125</sup> entwickelte *anti*-Aldoladdition mit Magnesiumbromid und einem Thio-Auxiliar durchgeführt werden. Dabei sollte sich zwar ein (*Z*)-Enolat bilden, jedoch postulierte Evans einen sechsgliedrigen Boot-Übergangszustand mit einem sechsfach koordinierten Magnesium<sup>125</sup>, durch den das *anti*-Produkt zugänglich sein sollte (Schema 30). Mit diesen Bedingungen<sup>169</sup> sowie der Verwendung von Magnesium-

<sup>168</sup> (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.

<sup>169</sup> Die Herstellung des Thio-Auxiliars **130** erfolgte über eine Aminosäure-Reduktion (McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571), anschließender Ringbildung nach Corre (Delaunay, D.; Toupet, L.; Corre, M. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604–6607) und der Acylierung mit Propionsäurechlorid nach Crimmins (Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894–902). Trimethylsilylchlorid wurde vor der Verwendung destilliert (65 °C).

chlorid<sup>170</sup> als Lewis-Säure, wurden verschiedene Testansätze (auch mit einfachen Aldehyden wie Acetaldehyd, Isobutyraldehyd und Zimtaldehyd) durchgeführt (Tabelle 6). Es zeigte sich jedoch, dass die *anti*-Aldoladdition unter diesen Bedingungen nicht realisierbar war.



**Schema 30:** Von Evans postulierter Übergangszustand der *anti*-Aldoladdition mit Magnesiumbromid bezogen auf die Reaktion mit dem Aldehyd (+)-**49**.<sup>125</sup>

**Tabelle 6:** Untersuchte *anti*-Aldoladditionen mit Magnesiumbromid und -chlorid.

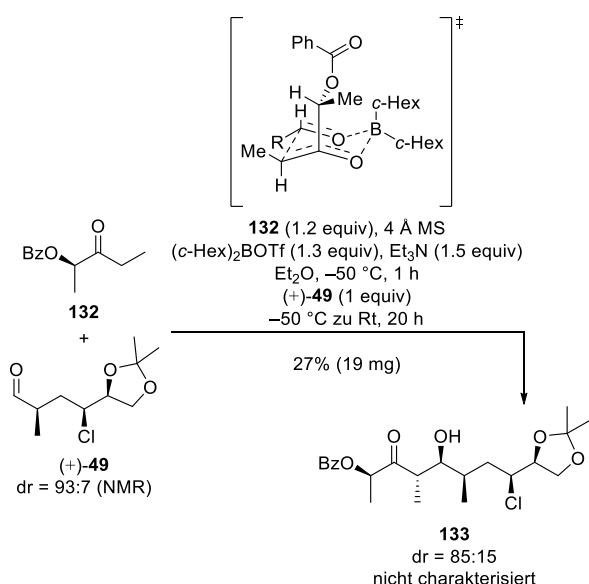
	Bedingungen
1	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.1 equiv), <b>130</b> (1 equiv) <sup>a)</sup> (+)- <b>49</b> (1.1 equiv), Et <sub>3</sub> N (2 equiv) TMSCl (1.5 equiv) EtOAc, Rt, 3.5 h
	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.1 equiv), <b>130</b> (1.1 equiv) <sup>b)</sup> (+)- <b>49</b> (1 equiv), Et <sub>3</sub> N (2 equiv) TMSCl (1.1 equiv) EtOAc, Rt, 4 d
2	MgCl <sub>2</sub> (0.1 equiv), <b>130</b> (1.1 equiv) <sup>b)</sup> (+)- <b>49</b> (1 equiv) Et <sub>3</sub> N (2 equiv), TMSCl (1.1 equiv) EtOAc, Rt, 4 d
3	MgCl <sub>2</sub> (1.5 equiv), <b>130</b> (1.5 equiv) <sup>a)</sup> (+)- <b>49</b> (1 equiv), Et <sub>3</sub> N (2.5 equiv) EtOAc, Rt, 4.5 h
4	MgCl <sub>2</sub> (0.1 equiv), <b>130</b> (1.1 equiv) <sup>a)</sup> Acetaldehyd <sup>b)</sup> oder Isobutyraldehyd <sup>a)</sup> (1 equiv) Et <sub>3</sub> N (2 equiv), TMSCl (1.5 equiv) EtOAc, Rt, 42 h
5	MgCl <sub>2</sub> (0.1 equiv), <b>130</b> (1.1 equiv) <sup>b)</sup> Zimtaldehyd (1 equiv), Et <sub>3</sub> N (2 equiv) TMSCl (1.5 equiv) EtOAc, Rt, 22.5 h

a) Zersetzung der Startmaterialien.

b) Keine Reaktion mittels analytischer Dünnschichtchromatographie zu erkennen.

<sup>170</sup> Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392–393.

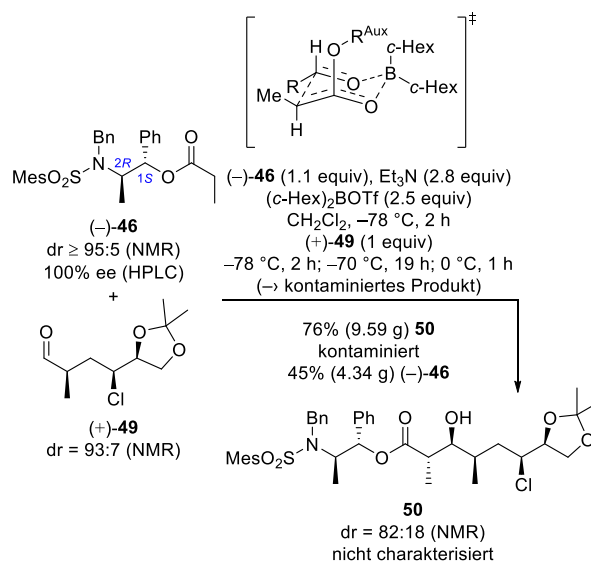
Eine weitere Methode zur Synthese des *anti*-Produktes **120** stellte die diastereoface-diastereoface differenzierende Aldoladdition nach Paterson<sup>124</sup> dar, bei dem ein chirales Milchsäurederivat **132**<sup>171</sup> eingesetzt wird, welches die Funktion des Auxiliars übernimmt und einen *Re*-Seiten Angriff einleiten sollte (Schema 31). Dieses wird jedoch nach der Reaktion vollständig abgebaut und kann damit nicht reisoliert werden. Als Lewis-Säure diente hier kurz vor der Reaktion hergestelltes Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat<sup>172,173</sup>, welches die Bildung eines (*E*)-Enolats begünstigen sollte.<sup>124</sup> Die Reaktion konnte mit schlechten Ausbeuten von nur 27% und einem Diastereomerenverhältnis von 85:15<sup>174</sup> durchgeführt werden. Obwohl es zu Produktbildung kam, wurde diese Methode verworfen, da die zum gleichen Zeitpunkt untersuchte Abiko–Masamune-*anti*-Aldoladdition<sup>97</sup> höhere Ausbeuten bei gleichbleibendem Diastereomerenverhältnis hervorbrachte.



**Schema 31:** *Anti*-Aldoladdition nach Paterson mit dem Aldehyd (+)-**49** und gezeigtem Übergangszustand.<sup>124,125</sup>

Die letzte Methode, welche in dieser Arbeit untersucht wurde, ist die Abiko–Masamune-*anti*-Aldoladdition<sup>97</sup>. Bei dieser Reaktion wird als chirales Auxiliar ein aus (1*S*,2*R*)-(+)-Norephedrin syn-

thetisierter Ester (-)-**46**<sup>175</sup> eingesetzt, welcher zusammen mit der sterisch anspruchsvollen Lewis-Säure Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat<sup>172,173</sup> ein (*Z*)-Enolat bilden soll.<sup>97</sup> Ein wichtiger Faktor hierbei soll laut Abiko vor allem die räumliche Größe des Esters einnehmen, welche die Bildung des (*Z*)-Enolats begünstigt.<sup>97</sup> Der (1*S*,2*R*)-(-)-Ester **46**<sup>176</sup> soll dabei einen *Re*-Seiten Angriff bevorzugen (Schema 32).<sup>97</sup>



**Schema 32:** *Anti*-Aldoladdition nach Abiko mit dem Aldehyd (+)-**49** und gezeigtem Übergangszustand.<sup>125</sup>

Die große Problematik der durchgeführten Abiko–Masamune-*anti*-Aldoladdition<sup>97</sup> war, dass eine Vielzahl von Testansätzen<sup>177</sup> zur Verbesserung des Umsatzes durchgeführt wurden, die Reaktion aber immer nur unvollständig mit einer Ausbeute von 40% bis 60% stattfand und sich zudem das Diastereomerenverhältnis von 93:7 auf 82:18 verschlechterte. Vor allem bei großen Ansätzen verblieb ein Teil des unverbrauchten Aldehyds (+)-**49** nach der versuchten säulenchromatographischen Reinigung im Produkt und konnte selbst nach der darauffolgenden Schützung<sup>178</sup> nicht entfernt werden. Erst nach der Abspaltung des chiralen Auxiliars konnte das Produkt wieder sauber erhalten werden. Der Grund der Verschlechterung des

<sup>171</sup> Das chirale Milchsäurederivat würde über die Methode von Paterson synthetisiert: Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, S1, 639–652.

<sup>172</sup> Die genaue Beschreibung der Synthese von Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat befindet sich im Experimentellen Teil – Kapitel 6.

<sup>173</sup> Abiko, A. *Org. Synth.* **2002**, 79, 103.

<sup>174</sup> Es ist an dieser Stelle nicht klar warum sich das Diastereomerenverhältnis so stark verschlechtert, obwohl eine *matched*-Situation vorliegen sollte. Diese Problematik tritt ebenfalls bei der nachfolgenden Abiko–Masamune-*anti*-Aldoladdition auf.

<sup>175</sup> Abiko, A. *Org. Synth.* **2002**, 79, 109.

<sup>176</sup> Die genaue Beschreibung der Synthese des (1*S*,2*R*)-(-)-Ester **46** befindet sich im Experimentellen Teil – Kapitel 6.

<sup>177</sup> Es wurden insgesamt 32 Testansätze mit verschiedenen Äquivalenten an Ester (-)-**46**, Aldehyd (+)-**49**, Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat und Triethylamin, bei verschiedenen Temperaturen und Reaktionszeiten sowie mit verschiedenen Chargen von Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat durchgeführt. Die Reaktion mit der besten Ausbeute ist in Schema 32 zu sehen und im Experimentellen Teil – Kapitel 6 beschrieben.

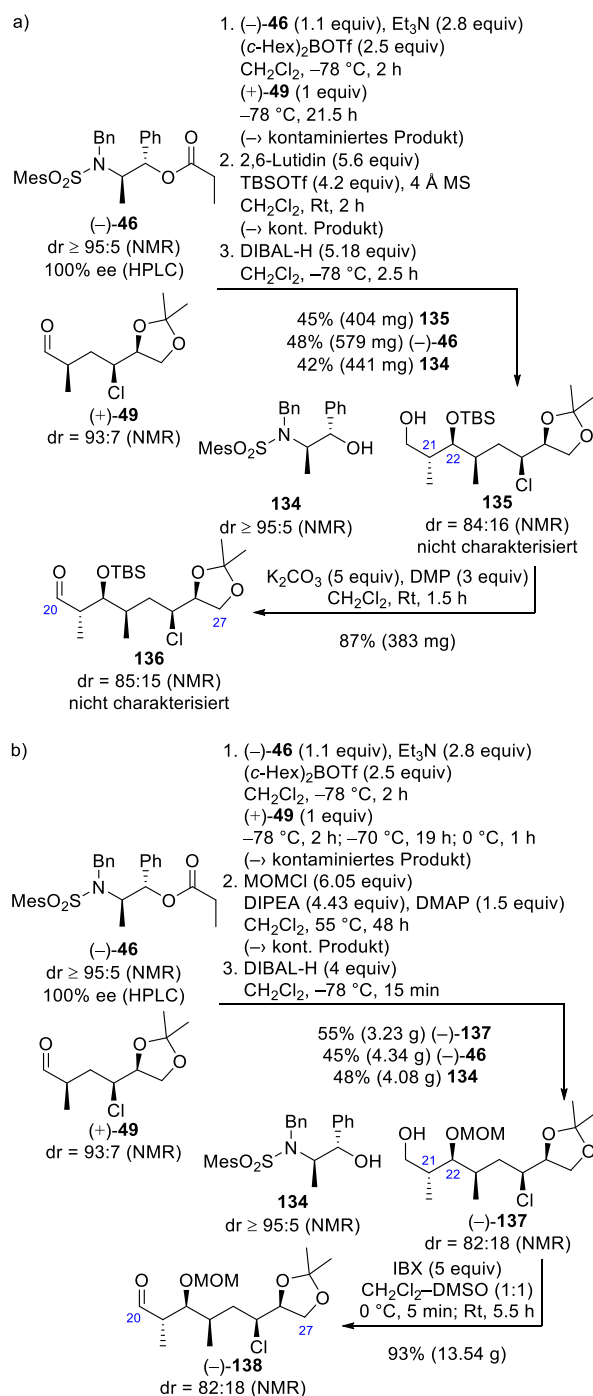
<sup>178</sup> Der freie Alkohol wurde sowohl zum TBS- als auch zum MOM-Ether geschützt.

Diastereomenverhältnisses auf 82:18 kann an dieser Stelle nicht erklärt werden, da laut der Theorie der diastereoface-diastereoface differenzierende Aldoladdition mit dem eingesetzten (1*S*,2*R*)-Auxiliar<sup>179</sup> (–)-**46** ein *Re*-Seiten Angriff (zum Vergleich Schema 28) bevorzugt sein sollte und der  $\alpha$ -chirale Aldehyd (+)-**49** durch seine Substratinduktion ebenfalls das (2*S*)-*anti*-Produkt **129** (zum Vergleich Schema 29) bevorzugt bilden sollte. Somit sollte es sich laut Theorie um eine *matched*-Situation handeln, welche sich jedoch nicht im tatsächlich beobachteten Diastereomenverhältnis des Produkts widerspiegelt.

Nichtsdestotrotz konnte die Abiko–Masamune-*anti*-Aldoladdition<sup>97</sup> mit moderaten Ausbeuten durchgeführt werden. Das Produkt **50** wurde anschließend, aufgrund der Kontamination mit unverbrauchtem Aldehyd (+)-**49**, sofort mittels TBSOTf und 2,6-Lutidin nach Corey und Cho<sup>75</sup> geschützt (Schema 33a). Das Produkt war jedoch auch nach der versuchten säulenchromatographischen Reinigung weiterhin mit unverbrauchtem Aldehyd (+)-**49** kontaminiert, aufgrund dessen sofort eine reduktive Abspaltung des Auxiliars mit DIBAL-H<sup>180</sup> folgte. Der Alkohol **135** konnte über insgesamt drei Stufen mit einer schlechten Ausbeute von 45% erhalten werden. Ebenfalls konnten 42% des eingesetzten Auxiliars **134** reisoliert werden. Die nachfolgende Oxidation zum  $\alpha$ -chiralen Aldehyd **136** konnte mit einer Dess–Martin-Oxidation<sup>74</sup> und guten Ausbeuten durchgeführt werden.

Da sich im späteren Verlauf der Synthese die TBS-Schutzgruppe als nachteilig erwies, sollte das Aldolprodukt **50** mit einer räumlich kleineren Schutzgruppe versehen werden. So konnte die freie Hydroxyfunktion mittels MOMCl, DIPEA und DMAP<sup>181</sup> zum MOM-Ether geschützt werden (Schema 33b). Jedoch verblieb auch nach der versuchten säulenchromatographischen Reinigung weiterhin der aus der *anti*-Aldoladdition stammende, unverbrauchte Aldehyd (+)-**49** im Produkt, aufgrund dessen ebenfalls sofort eine Reduktion mit DIBAL-H<sup>180</sup> zum Alkohol (–)-**137** durchgeführt wurde. Die anschließende Oxidation

erfolgte in diesem Fall mit einem großen Überschuss von fünf Äquivalenten IBX<sup>96</sup>. Dabei erzielte die Reaktion auch besseren Ausbeuten des  $\alpha$ -chiralen Aldehyds (–)-**138** von 93% und es konnten die schon aus der Synthese des Aldehyds (+)-**49** bekannten Probleme der Dess–Martin-Oxidation<sup>74</sup> umgangen werden. Die absolute Konfiguration von 21-CH und 22-CH wurde vorläufig zugewiesen und später durch die Interpretation eines NOE-Experiments bestätigt.



**Schema 33:** Synthese der  $\alpha$ -chiralen Aldehyde **136** und (–)-**138**.<sup>135</sup>

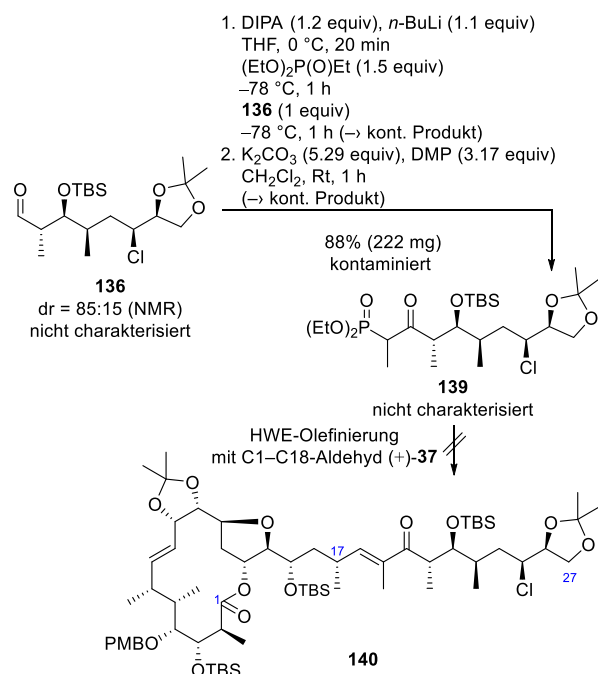
<sup>179</sup> Das (1*S*,2*R*)-Auxiliar (–)-**46** liegt zusätzlich dazu enantiomerenrein vor.

<sup>180</sup> Die reduktive Abspaltung des Auxiliars konnte nicht mit den Reagenzien Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid durchgeführt werden.

<sup>181</sup> (a) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731–3734. (b) Yadav, J. S.; Reddy, M. S.; Purushothama, P.; Prasad, A. R. *Synthesis* **2006**, *23*, 4005–4012. (c) Krishna, P. R.; Narsingam, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8721–8724.

## Synthese des C19–C27-Phosphonats und HWE-Olefinierung

Mit der Fertigstellung des TBS-Ethers **136** musste nun zum Abschluss des C19–C27-Phosphonats **12** noch Diethylethylphosphonat nucleophil an die Aldehydfunktion addiert und die entstehende Hydroxyfunktion zum  $\beta$ -Ketophosphonat oxidiert werden. Dies erfolgte zunächst über die Deprotonierung von Diethylethylphosphonat durch Lithiumdiisopropylamin<sup>182</sup> (LDA) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und die anschließende Zugabe des TBS-Ether **136** (Schema 34). Das so erhaltene farblose Produkt zeigte jedoch bei der NMR-Analyse erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen und das farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung direkt in der folgenden Dess–Martin-Oxidation<sup>74</sup> zum  $\beta$ -Ketophosphonat **139** umgesetzt. Versuchte Reinigung des leicht gelben Öls durch Säulenchromatographie und anschließende NMR-Analyse zeigte auch hier erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen. Aufgrund der Annahme, dass der Großteil des Produktes das gewünschte  $\beta$ -Ketophosphonat **139** sei, wurde die nachfolgende HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> mit dem von Gille<sup>56,58</sup> synthetisierten C1–C18-Aldehyd (+)-**37**<sup>183</sup> getestet.



**Schema 34:** Synthese des  $\beta$ -Ketophosphonats **139** und versuchte HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> mit dem C1–C18-Aldehyds (+)-**37**.<sup>135</sup>

<sup>182</sup> LDA wurde *in situ* über die Reaktion von DIPA mit *n*-BuLi bei 0 °C hergestellt. Die Deprotonierung von Diethylethylphosphonat konnte ebenfalls mit *t*-BuLi durchgeführt werden.

<sup>183</sup> Der C1–C18-Aldehyd (+)-**37** wurde aus den Restbeständen des Arbeitskreises Hiersemann entnommen.

Es zeigte sich jedoch, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen<sup>184</sup> keine Produktbildung auftrat und lediglich eine Epimerisierung des (17*R*)-Chiralitätszentrums stattfand (Tabelle 7, Eintrag 1 bis 5). Mit Isobutyraldehyd (Tabelle 7, Eintrag 6) konnte lediglich eine Ausbeute von 30% und mit Acetaldehyd (Tabelle 7, Eintrag 7), welches die geringste sterische Hinderung aufweisen sollte, eine Ausbeute von 97% erzielt werden. Dies führte zu der Annahme, dass das  $\beta$ -Ketophosphonat **139** sterisch sehr anspruchsvoll ist und nur mit sterisch leicht zugänglichen Aldehyden reagiert.

**Tabelle 7:** Untersuchte HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> des  $\beta$ -Ketophosphonats **139**.

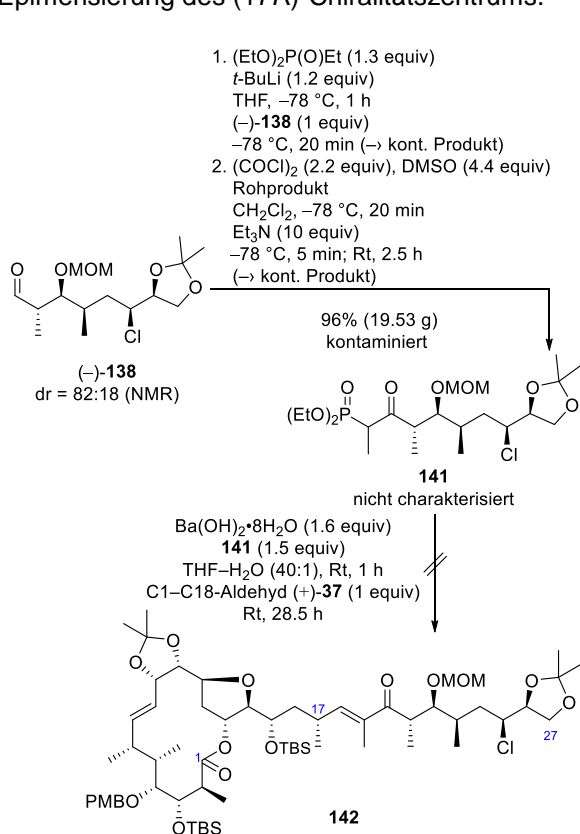
	Bedingungen	Ergebnis
1	Ba(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O (8 equiv), <b>139</b> (1 equiv) THF–H <sub>2</sub> O (40:1), Rt, 1 h (+)- <b>37</b> (1 equiv) 50 °C zu 75 °C, 46.5 h	Edukt <sup>a)</sup> reisoliert
2	NaHMDS (1.5 equiv), <b>139</b> (2 equiv) THF, 0 °C, 30 min (+)- <b>37</b> (1 equiv) 50 °C, 20 h	Edukt <sup>a)</sup> reisoliert
3	NaH (2 equiv), <b>139</b> (2 equiv) THF, 0 °C, 1 h (+)- <b>37</b> (1 equiv) 55 °C, 25.5 h	Edukt <sup>a)</sup> reisoliert
4	LiOH oder NaOH (15 equiv) <b>139</b> (5 equiv) THF–H <sub>2</sub> O (40:1), Rt, 1 h (+)- <b>37</b> (1 equiv) Rt, 4 d	Edukt <sup>a)</sup> reisoliert
5	<i>n</i> -BuLi (10 equiv), <b>139</b> (10.5 equiv) THF, 0 °C, 45 min (+)- <b>37</b> (1 equiv) Rt, 5 d	Edukt <sup>a)</sup> reisoliert
6	Ba(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O (8 equiv), <b>139</b> (1 equiv) THF, Rt, 1 h Isobutyraldehyd (2 equiv) Rt, 45.5 h	30%
7	Ba(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O (1 equiv), <b>139</b> (1 equiv) THF–H <sub>2</sub> O (40:1), Rt, 1 h Acetaldehyd (1.5 equiv) Rt, 21.5 h	97%

a) Aldehyds (+)-**37** epimerisierte am (17*R*)-Chiralitätszentrum.

<sup>184</sup> Beispiele für Ba(OH)<sub>2</sub>·8 H<sub>2</sub>O: Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Smaill, J. N. *Synlett* **1993**, 10, 774–776. NaHMDS: Ruder, S. M.; Ding, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1771–1776. NaH: Tomas, L.; Gennäs, G. B. a.; Hiebel, M. A.; Hampson, P.; Gueyrard, D.; Pelotier, B.; Yli-Kauhaluoma, J.; Piva, O.; Lord, J. M.; Goekjian, P. G. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7452–7466. LiOH: Blackwell, C. M.; Davidson, A. H.; Launchbury, S. B.; Lewis, C. N.; Morrice, E. M.; Reeve, M. M.; Roffey, J. A. R.; Tipping, A. S.; Todd, R. S. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1935–1937. *n*-BuLi: Ichihara, A.; Miki, S.; Kawagishi, H.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4551–4554.



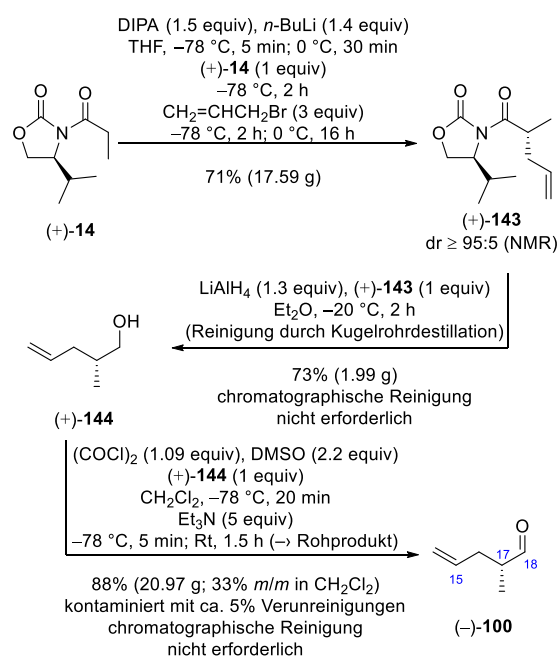
Durch diese Ergebnisse wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass die HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> zwischen dem  $\beta$ -Ketophosphonat **139** und dem C1–C18-Aldehyd (+)-**37** aufgrund ihrer sterischen Ansprüche nicht durchführbar sei und das eventuell eine kleinere Schutzgruppe als TBS zum Zielmolekül führen würde. Somit wurde aus dem achiralen Aldehyd (–)-**138**, über eine ähnliche Reaktionsfolge wie zuvor, das  $\beta$ -Ketophosphonat **141** synthetisiert (Schema 35). Zuerst wurde Diethylphosphonat nucleophil an die Aldehydfunktion addiert und anschließend das  $\beta$ -Ketophosphonat **141** direkt durch eine Swern-Oxidation<sup>162</sup> synthetisiert. Auch hier zeigte die NMR-Analyse erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen. Die anschließende Olefinierung mit Barium(II)-hydroxid Octahydrat und dem C1–C18-Aldehyd (+)-**37** führte jedoch auch mit der räumlich kleineren Schutzgruppe nicht zum gewünschten Produkt **142**, sondern nur erneut zur Epimerisierung des (17*R*)-Chiralitätszentrums.



**Schema 35:** Synthese des  $\beta$ -Ketophosphonats **141** und versuchte HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> mit dem C1–C18-Aldehyds (+)-**37**.<sup>135</sup>

An diesem Punkt der Arbeit wurde klar, dass die Synthese von Lytophilippin A (–)-**1a** über eine HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> mit dem C1–C18-Aldehyd (+)-**37** nicht realisierbar ist und wenn doch, nur unter starker Epimerisierung. Daher wurde sich

nun vollständig auf die Synthese des (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Diastereomers (–)-**1b** konzentriert. Hierfür sollte zunächst der literaturbekannte C15–C18-Aldehyd (–)-**100**<sup>132</sup> synthetisiert werden, welcher über eine Auxiliar-induzierte Evans-Alkylierung<sup>95,185</sup> mit Allylbromid (über *S*-Seiten Angriff; zum Vergleich Schema 25), Abspaltung des Evans-Auxiliars mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>56</sup> und Swern-Oxidation<sup>162</sup> im Multiogramm-Maßstab und mit ca. 5% Verunreinigungen erhalten werden konnte (Schema 36). Die absolute Konfiguration von 17-CH wurde in Übereinstimmung mit dem akzeptierten stereochemischen Modell für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar als (17*R*)-konfiguriert zugeordnet. Zusätzlich dazu stimmte der erhaltene Drehwert des Alkohols (+)-**144** ( $[\alpha]_D^{20} = +3.4$ ) mit den Literaturwerten ( $[\alpha]_D = +2.6$ <sup>132</sup>;  $+2.8$ <sup>56</sup>;  $+4.3$ <sup>186</sup> und für das Enantiomer  $[\alpha]_D = -2.3$ <sup>187</sup>) überein.



**Schema 36:** Synthese des literaturbekannten und achiralen C15–C18-Aldehyds (–)-**100**.

Daraufhin wurde die HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> mit dem C15–C18-Aldehyd (–)-**100** getestet. Hierbei wurden sowohl das MOM-geschützte Phosphonat **141** als auch das TBS-geschützte Phosphonat **139** eingesetzt, um die Reaktivität zu bestimmen. Hierbei viel auf, dass das TBS-geschützte Phos-

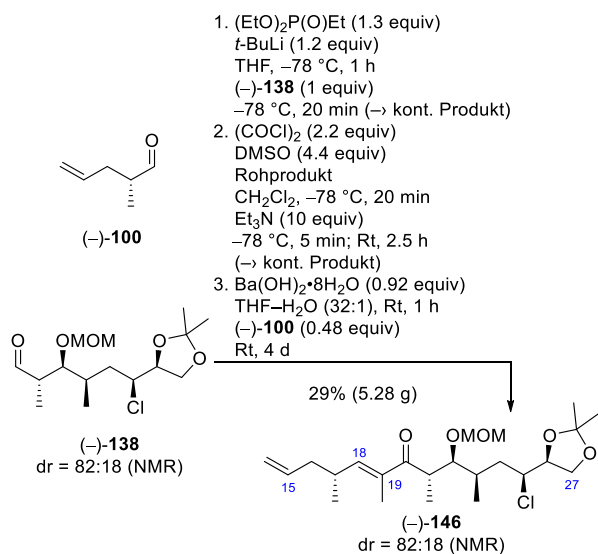
<sup>185</sup> Die genaue Beschreibung der Synthese des Auxiliars (+)-**14** befindet sich im Experimentellen Teil – Kapitel 6.

<sup>186</sup> Meiries, S.; Bartoli, A.; Decostanzi, M.; Parrain, J.-L.; Commeiras, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4882–4890.

<sup>187</sup> Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506–2526.

phonat **139** zwar mit dem Aldehyd (–)-**100** reagiert, jedoch erst bei erhöhter Temperatur von 60 °C, was wahrscheinlich, durch Epimerisierung des (17*R*)-Chiralitätszentrums unter den basischen Bedingungen, für das schlechte Diastereomerenverhältnis verantwortlich ist (Tabelle 8, Eintrag 1 und 2). Mit dem MOM-geschützte Phosphonat **141** konnte schon bei Raumtemperatur eine moderate Ausbeute erzielt werden (Tabelle 8, Eintrag 3 bis 5). Eine Olefinierung nach den Bedingungen von Helquist<sup>188</sup> zeigte keine Produktbildung (Tabelle 8, Eintrag 6) und die HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> unter Masamune–Roush-Bedingungen<sup>189</sup> führte nur unter Verschlechterung des Diastereomerenverhältnisses zum Produkt (Tabelle 8, Eintrag 7).

Da keine der durchgeführten Reaktionen einen vollständigen Umsatz des Phosphonats zeigte und vor allem bei größeren Ansätzen die Ausbeuten im sehr schlechten Bereich lagen, sollte letztendlich eine Olefinierung mit zwei Äquivalenten des MOM-geschützten Phosphonats **141** durchgeführt werden. Anschließend sollte das nicht verbrauchte Phosphonat **141** nach der Reaktion reisoliert und erneut unter analogen Bedingungen umgesetzt werden (Schema 37). Mit diesem Verfahren konnte nach der Durchführung von drei analogen Olefinierungen das Enon (–)-**146** in einer schlechten Ausbeute von 29%, über drei Stufen ausgehend von Aldehyd (–)-**138**, erhalten werden.



**Schema 37:** Synthese des Enons (–)-**146**.<sup>135</sup>

<sup>188</sup> Schauer, D. J.; Helquist, P. *Synthesis* **2006**, 21, 3654–3660.

<sup>189</sup> Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183–2186.

**Tabelle 8:** Untersuchte HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> der β-Ketophosphonate **139** und **141** mit dem C15–C18-Aldehyd (–)-**100**.

	Bedingungen	Ergebnis
1	Ba(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O (1.1 equiv) <b>139</b> (1 equiv) THF–H <sub>2</sub> O (40:1), Rt, 1 h (–)- <b>100</b> (1.5 equiv) Rt, 45.5 h	keine Reaktion
	Ba(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O (1.1 equiv) <b>139</b> (1 equiv) THF–H <sub>2</sub> O (40:1), 60 °C, 1 h (–)- <b>100</b> (3 equiv) 60 °C, 4.5 h	48% dr = 60:40
3	Ba(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O (1.1 equiv) <b>141</b> (1 equiv) THF–H <sub>2</sub> O (40:1), Rt, 1 h (–)- <b>100</b> (3 equiv) Rt, 4.5 h	51% dr = 82:18
	Ba(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O (1.8 equiv) <b>141</b> (2 equiv) THF–H <sub>2</sub> O (40:1), Rt, 1 h (–)- <b>100</b> (1 equiv) Rt, 92 h	80% <sup>a)</sup> dr = 82:18
5	Ba(OH) <sub>2</sub> ·8H <sub>2</sub> O (1.1 equiv) <sup>b)</sup> <b>141</b> (1 equiv) THF–H <sub>2</sub> O (40:1), Rt, 1.5 h (–)- <b>100</b> (1 equiv) Rt, 4 d	49% dr = 82:18
	TMEDA (1.5 equiv), Et <sub>3</sub> N (5 equiv) Zn(OTf) <sub>2</sub> (2.75 equiv) THF, Rt, 15 min <b>141</b> (1 equiv) Rt, 30 min (–)- <b>100</b> (5 equiv) Rt, 21 h	keine Reaktion
7	<b>141</b> (1 equiv), LiCl (1.1 equiv) THF, 0 °C, 15 min TMG (1.1 equiv), (–)- <b>100</b> (5 equiv) Rt, 91 h	47% dr = 67:33

a) Die Ausbeute bezieht sich in diesem Fall auf den mit einem Äquivalent eingesetzten Aldehyd (–)-**100**. Bezogen auf das Phosphonat **141** wäre es eine Ausbeute von 40%.

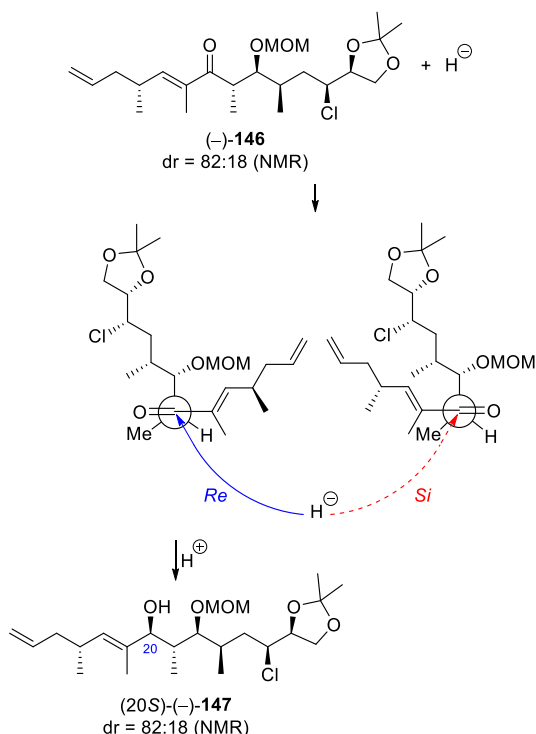
b) Nach zwei Tagen wurde erneut Ba(OH)<sub>2</sub>·8 H<sub>2</sub>O (1.1 equiv) und (–)-**100** (1 equiv) zugegeben.

Die Konfiguration der 18-CH/19-C Doppelbindung wurde vorläufig als (*E*)-konfiguriert zugewiesen und später durch die Interpretation eines NOE-Experiments bestätigt.

## Synthese des (20*S*)-Tetrahydrofurans

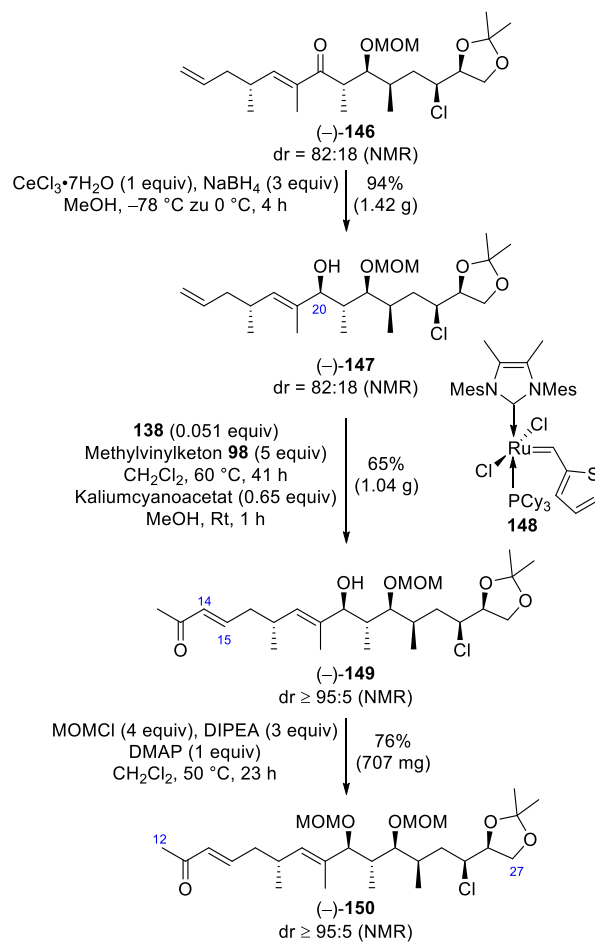
Durch die erfolgreiche Synthese des C15–C27-Enons (–)-**146** sollte als nächste Stufe auf dem Weg zum (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-

**1b** eine diastereoselektive Reduktion der Keto-funktion zum (20*R*)-Allylalkohol stattfinden. Zuerst wurde versucht, die Reaktion über eine Corey–Bakshi–Shibata-Reduktion<sup>71</sup> mit dem (*R*)-Me-CBS-Katalysator und  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  Komplex durchzuführen, was jedoch zur Zersetzung des Eduktes führte. Eine 1,3-*anti*-Reduktion nach Evans und Saksena<sup>131</sup> mit dem an 22-CH gebundenen MOM-Ether führte lediglich zur Reisolierung des Eduktes (-)-**146**. Erst über eine Luche-Reduktion<sup>190</sup> konnte mit guten Ausbeuten von 94% ein neues Produkt erhalten werden (Schema 39). Jedoch zeigte die Betrachtung des Cram–Felkin–Anh-Modells<sup>167</sup>, dass sich wahrscheinlich über einen *Re*-Seiten Angriff der nicht gewünschte (20*S*)-Allylalkohol (-)-**147** gebildet hatte (Schema 38). Die absolute Konfiguration von 20-CH wurde daraufhin vorläufig zugewiesen und später durch die Konfigurations-Korrelations-Methode von Mosher<sup>49</sup> bestätigt. An dieser Stelle der Arbeit wurde zunächst darauf verzichtet, das 20-CH Chiralitätszentrum in der für (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (-)-**1b** benötigten (20*R*)-Konfiguration einzufügen und es wurde nachfolgend zunächst mit dem (20*S*)-Allylalkohol (-)-**147** weitergearbeitet.



**Schema 38:** Cram–Felkin–Anh-Modell<sup>167</sup> der Luche-Reduktion<sup>190</sup> des Enons (-)-**146**.

<sup>190</sup> (a) Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227. (b) Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.



**Schema 39:** Synthese des C12–C27-Enons (-)-**150**.

Nach der Synthese des (20*S*)-Allylalkohol (-)-**137** sollte eine Metathese<sup>130</sup> mit Methylvinylketon **98** folgen, um die Kohlenstoffe C12 bis C14 einzubringen. Es zeigte sich, dass die Reaktion mit den gängigen Metathese-Katalysatoren, wie dem Grubbs-Katalysator der 2. Generation **35**<sup>86</sup>, dem Hoveyda–Grubbs-Katalysator der 2. Generation<sup>191</sup> oder dem Zhan-1B Katalysator<sup>192</sup>, durchgeführt werden kann. Die besten Ergebnisse lieferte jedoch catMETium® RF3 **148**<sup>193</sup>, welches mit 0.051 Äquivalenten die Kreuzmetathese<sup>130,194</sup> katalysierte (Schema 39). Es konnten dabei moderate Ausbeuten von 65% erzielt werden, was jedoch darauf zurückzuführen ist, dass das falsche Diastereomer an diesem Punkt der Synthese über die säulenchromatographische Reinigung vollständig entfernt werden konnte. Die Konfiguration der 14-

<sup>191</sup> Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. I.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.

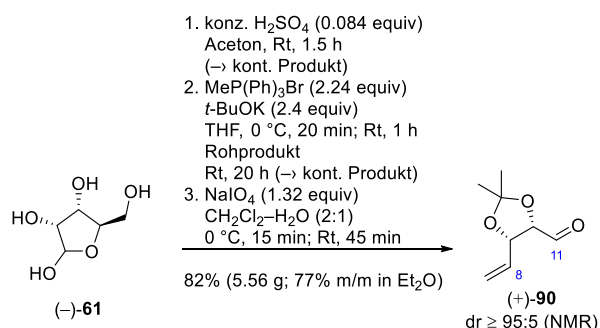
<sup>192</sup> Zhan, Z.-Y. *J. CN* 2005180379.

<sup>193</sup> Kadyrov, R.; Azap, C.; Weidlich, S.; Wolf, D. *Top. Catal.* **2012**, *55*, 538–542.

<sup>194</sup> Kaliumcyanoacetat wurde nach der Reaktion zugegeben, um eine bessere säulenchromatographische Abtrennung des Katalysators zu gewährleisten. Galan, B. R.; Kalbarczyk, K. P.; Szczepankiewicz, S.; Keister, J. B.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1203–1206.

CH/15-CH Doppelbindung wurde durch Analyse der Kopplungskonstanten zugewiesen: 6.75 (scheinbar dt,  $J = 15.7, 7.3$  Hz, 1H). Anschließend erfolgte die Schützung der freien Hydroxyfunktion zum Bis(methoxymethyl)ether (–)-**150** über die schon zuvor angewendeten Bedingungen<sup>181</sup> zur MOM-Ether Synthese. Es konnten dabei moderate Ausbeuten von 76% erhalten werden.

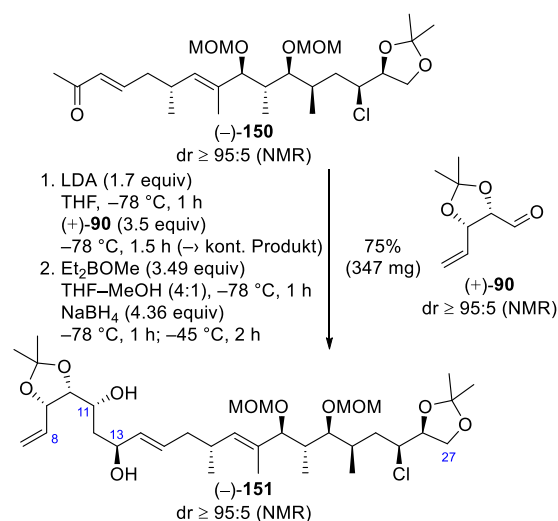
Als nächste Synthesestufe sollte die geplante diastereoselektive Aldoladdition mit dem literaturbekannten Aldehyd (+)-**90**<sup>104</sup> erfolgen, welcher über drei Stufen aus dem ex-chiral-pool-Synthesebaustein *D*(–)-Ribose **61** zugänglich war (Schema 40). Über diesen Aldehyd würden zusätzlich die Chiralitätszentren 9-CH und 10-CH in das Molekül mit eingebracht werden. Über eine mit konzentrierter Schwefelsäure säurekatalysierte Schützung von *D*(–)-Ribose **61** in Aceton wurden die Hydroxyfunktionen an 9-CH und 10-CH zu einem Acetonid geschützt. Die NMR-Analyse des Produkts zeigte jedoch erhebliche, aber abtrennbare Verunreinigungen und das farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Anschließende Wittig-Olefinierung<sup>103</sup> mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und Kalium-*tert*-butoxid führte zu einem 1,2-Diol, welches jedoch selbst nach mehrmaliger säulenchromatographischen Reinigung mit großen Mengen Triphenylphosphin kontaminiert war. Aufgrund dessen würde auch hier mit dem viskosen gelben Produkt ohne weitere Aufreinigung weitergearbeitet. Eine Natriumperiodat induzierte Diolsplaltung des kontaminierten Edukts lieferte letztendlich den gewünschten Aldehyd (+)-**90**<sup>104</sup> sauber nach säulenchromatographischer Reinigung<sup>195</sup> in guten Ausbeuten von 82% über drei Stufen.



**Schema 40:** Synthese des C8–C11-Aldehyds (+)-**90** für die diastereoselektive Aldoladdition.<sup>104,135</sup>

<sup>195</sup> Triphenylphosphin konnte aufgrund seiner hohen Polarität auf der Stufe des relativ unpolaren Aldehyds (+)-**90** besser abgetrennt werden. Andere Methoden wie das Ausfällen von Triphenylphosphin und anschließendes Abtrennen über eine Fritte führten nur zu teilweisen Erfolg.

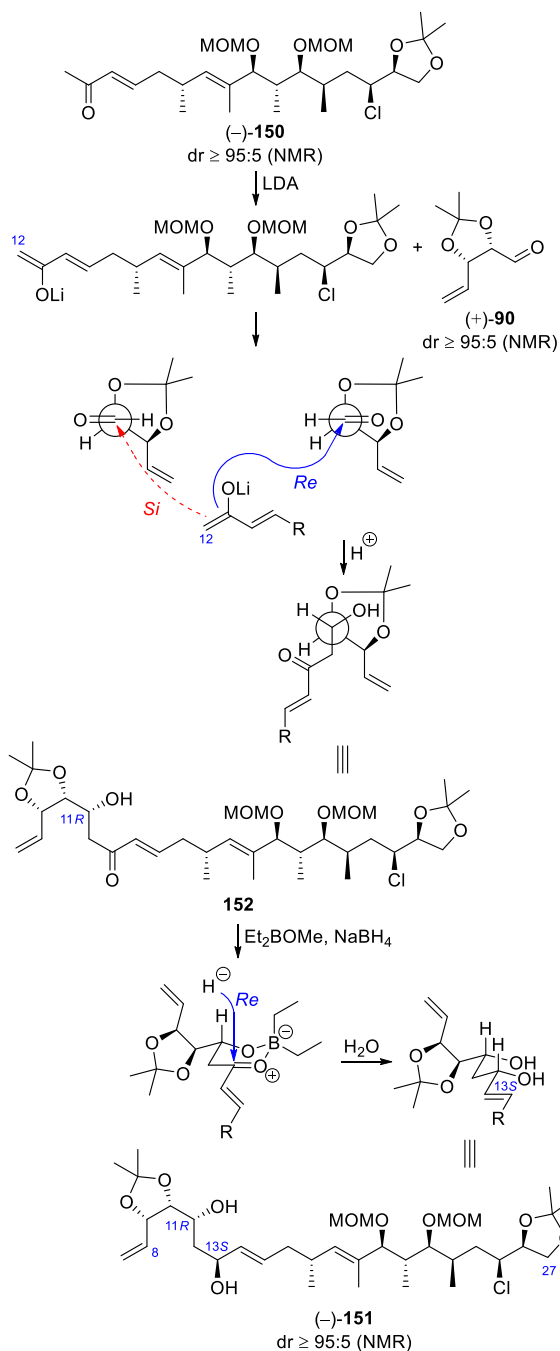
Die darauf folgende diastereoselektive Aldoladdition<sup>196</sup> zwischen dem Bis(methoxymethyl)ether (–)-**150** und dem literaturbekannten Aldehyd (+)-**90**<sup>104</sup> konnte mittels der Brønsted-Base Lithiumdiisopropylamin bei –78 °C durchgeführt werden (Schema 41). Das Produkt zeigte jedoch in der NMR-Analyse erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen mit unverbrauchtem Aldehyd (+)-**90** und, um Zersetzung durch umfangreiche Säulenchromatographie zu vermeiden, das farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Das dabei laut der Betrachtung des Cram–Felkin–Anh-Modells<sup>167</sup> entstehende (11*R*)-konfigurierte Chiralitätszentrum, welches durch einen *Re*-Seiten Angriff bevorzugt gebildet werden sollte, wurde daraufhin genutzt, um mittels der entstandenen Hydroxyfunktion die anschließende diastereoface-differenzierende 1,3-*syn*-Reduktion nach Narasaka und Prasad<sup>122</sup> mit Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid zu lenken (Schema 42). Das durch einen *Re*-Seiten Angriff erhaltene *syn*-11,13-(2*S*)-Diol (–)-**151** konnte mit guten Ausbeuten von 75% über zwei Stufen und als ein einzelnes Diastereomer erhaltene werden. Die absolute Konfiguration von 11-CH und 13-CH wurde vorläufig zugewiesen und zu einem späteren Zeitpunkt durch die Konfigurations-Korrelations-Methode von Mosher<sup>49</sup> und der <sup>13</sup>C-NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> bestätigt.



**Schema 41:** Synthese des (2*S*)-Diols (–)-**151** über Aldoladdition<sup>196</sup> und Narasaka–Prasad-Reduktion<sup>122,135</sup>

<sup>196</sup> Beispiele für diastereoselektive Aldoladditionen mit LDA: (a) Arseniyadis, S.; Hernando, J. I. M.; Moral, J. Q. d.; Ferreira, M. d. R. R.; Birlirakis, N.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9011–9014. (b) Lv, C.; Yan, X.; Tu, Q.; Di, Y.; Yuan, C.; Fang, X.; Ben-David, Y.; Xia, L.; Gong, J.; Shen, Y.; Yang, Z.; Hao, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7539–7543. (c) Holmes, M. T.; Britton, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12649–12652.

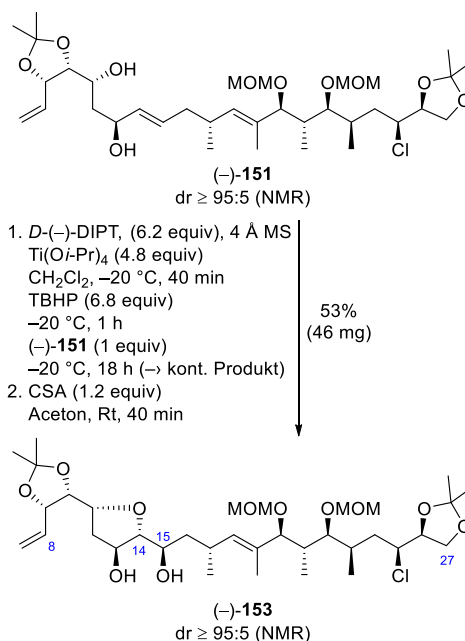




**Schema 42:** Cram–Felkin–Anh-Modell<sup>167</sup> der Aldoladdition<sup>196</sup> und stereochemischer Verlauf der Narasaka–Prasad-Reduktion<sup>122</sup>.

Um die Hydroxyfunktion sowie das Chiralitätszentrum an C15 selektiv als (*R*)-konfiguriert aufzubauen und den Tetrahydrofuranring, bezogen auf C11 und C14, *cis*-konfiguriert zu erhalten, sollte die C14/C15 Doppelbindung diastereoselektiv zum (14*R*,15*R*)-Produkt epoxidiert<sup>197</sup> werden und das Epoxid anschließend, unter Bildung des Tetrahyd-

<sup>197</sup> Die Reaktion mittels *m*-CPBA führte zur Epoxidierung von weiteren Doppelbindungen des Diols (-)-151. Mit Vanadylacetylacetonat wurden beide diastereomeren Epoxide erhalten, jedoch in nur geringer Ausbeute.

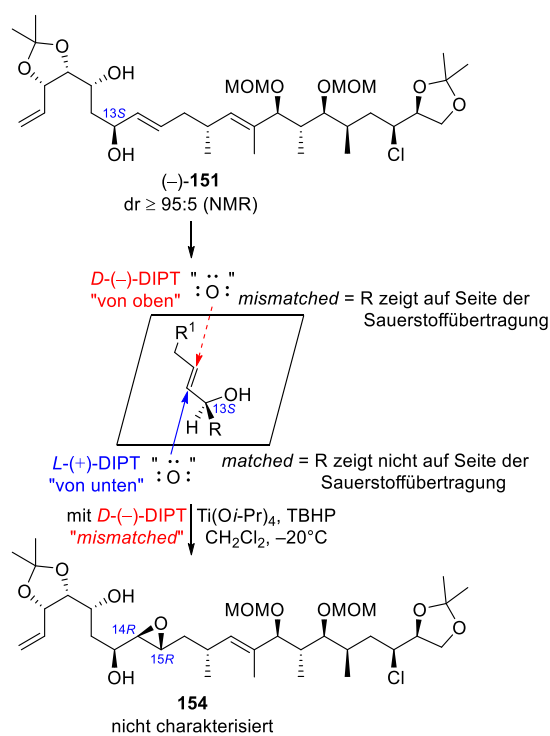


**Schema 43:** Synthese des C8–C27-(20*S*)-Tetrahydrofurans (-)-153.<sup>135</sup>

rofuranrings, geöffnet werden. Die Methode, die hierbei Anwendung fand, war die Sharpless asymmetrische Epoxidierung (SAE)<sup>129</sup> mit *D*-(-)-Diisopropyltartrat, Titan(IV)-isopropoxid und *tert*-Butylhydroperoxid, bei der Allylalkohole diastereoselektiv in ein Epoxyalkohol überführt werden können (Schema 43). Nach Abschluss der Reaktion und NMR-Analyse des Produktes zeigte sich jedoch, dass das entstandene Epoxid stark mit einem Überschuss an *D*-(-)-DIPT und Ti(*Oi*-Pr)<sub>4</sub> verunreinigt war, welches sich selbst nach mehrmaliger säulenchromatographischer Reinigung nicht besserte. Daher wurde das entstandene Epoxid nicht charakterisiert und sofort in der nachfolgenden säurekatalysierten 5-*exo*-tet-Zyklisierung in Aceton mit moderaten Ausbeuten von 53% über zwei Stufen zum Tetrahydrofuran (-)-153 umgesetzt. Das diastereomere (14*S*,15*S*)-Produkt der Zyklisierung, welches über das nicht gewünschte Epoxid verlaufen sollte, wurde bei dieser Reaktion nicht isoliert. Es ist jedoch aufgrund der niedrigen Ausbeuten wahrscheinlich, dass das Diastereomer des Tetrahydrofurans bei der säulenchromatographischen Reinigung entfernt wurde. Ein Grund der ebenfalls dafür spricht ist, dass es sich bei der angewendeten Sharpless asymmetrischen Epoxidierung<sup>129</sup> durch das (13*S*)-konfigurierte Chiralitätszentrum um eine *mis-matched*-Situation<sup>198</sup> handelt, welche die Dias-

<sup>198</sup> (a) Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1–30. (b) Kolodiazhnyi, O. I. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5953–6018.

tereoselektivität der Epoxidierung verschlechtern sollte. Dies kommt daher zustande, dass der große Rest am (13S)-Chiralitätszentrum auf die gleiche Seite zeigt, von der auch die Übertragung des Sauerstoffs stattfinden soll (Schema 44). Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von 14-CH und 15-CH erfolgte durch die Interpretation eines NOE-Experiments, auf welches im nächsten Abschnitt der Arbeit genauer eingegangen wird.



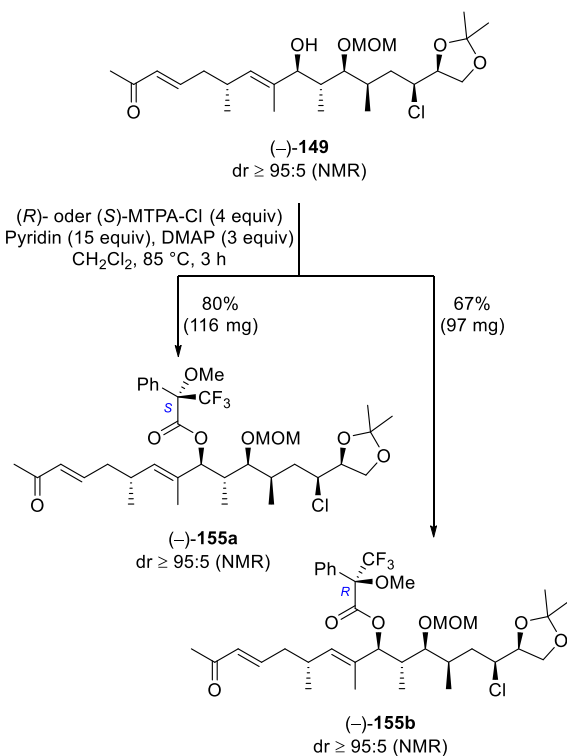
**Schema 44:** Schematische Erklärung für die *mismatched*-Situation der Sharpless asymmetrische Epoxidierung.<sup>129</sup>

## Aufklärung der absoluten Konfiguration des (20S)-Tetrahydrofurans

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration der in den letzten Abschnitten gezeigten und neu aufgebauten Chiralitätszentren nahm eine wichtige Stelle in dieser Arbeit ein, da nur nach der genauen und sicheren Bestimmung ein Vergleich mit den NMR-Daten von Řezanka<sup>19</sup> und Lee<sup>62</sup> zulässig wäre. Somit wurden an strategisch wichtigen Stellen der Synthese des C8–C27-(20S)-Tetrahydrofurans (-)-153 die beiden an neugebildeten Chiralitätszentren gelegenen Hydroxyfunktionen an C20 (nach Luche-Reduktion<sup>190</sup>) und C11 (nach Aldoladdition mit dem literaturbekannten Aldehyd (+)-90<sup>104</sup>) durch die Konfigurations-Korrelations-Methode von Mosher<sup>49</sup> untersucht.

Dabei müssten die freien Hydroxyfunktionen zuerst mit (S)-(+)- und (R)-(-)-MTPA-Cl verestert werden und anschließend könnte über den Vergleich der chemischen Verschiebungen der beiden so entstandenen Diastereomere im <sup>1</sup>H-NMR eine Aussage über die genaue Konfiguration des jeweiligen Chiralitätszentrums gemacht werden.

Zuerst wurde über diese Methode der Allylalkohol (-)-149 nach der Kreuzmetathese<sup>130</sup> untersucht. Dafür wurde dieser mit vier Äquivalenten MTPA-Cl, 15 Äquivalenten Pyridin und drei Äquivalenten DMAP in Dichlormethan bei hohen Temperaturen von 85 °C umgesetzt (Schema 45).<sup>199</sup> Bei beiden Reaktionen konnten gute bzw. moderate Ausbeuten der Mosherester (-)-155a und (-)-155b erzielt werden. Es ist wichtig zu erwähnen, dass sich bei der Veresterung die vormalige Priorität des Säurechlorids ändert und z.B. mit dem (R)-(-)-MTPA-Cl der (S)-konfigurierte Mosherester (-)-155a zugänglich ist.



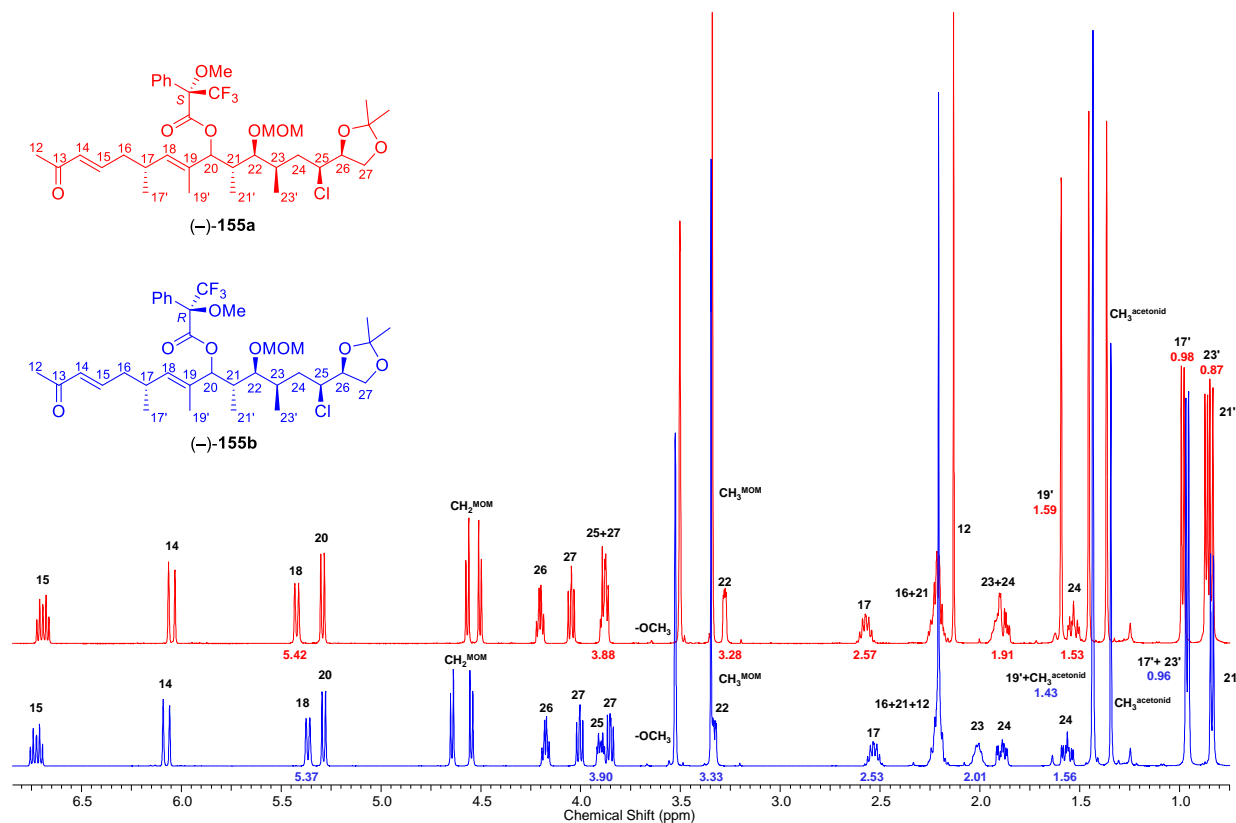
**Schema 45:** Synthese der Mosherester (S)-(-)-155a und (R)-(-)-155b über Veresterung mit MTPA-Cl.

Nach der Synthese der beiden Mosherester (S)-(-)-155a und (R)-(-)-155b und der Messung der

<sup>199</sup> Beispiele für Veresterungen mit MTPA-Cl: (a) Ishihara, J.; Tsuru, H.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5908–5913. (b) Li, P.; Li, J.; Arikian, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429–2444. (c) Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181–185.

jeweiligen 1D- und 2D-NMR-Spektren, konnten die <sup>1</sup>H-NMR chemischen Verschiebungen der beiden Verbindungen verwendet werden, um die für die Konfigurations-Korrelations-Methode von Mosher<sup>49</sup> benötigten Differenzen der chemischen Verschiebungen  $\Delta\delta = \delta(20?,S) - \delta(20?,R)$  zu berechnen (Abbildung 13 und Tabelle 9). Die Diffe-

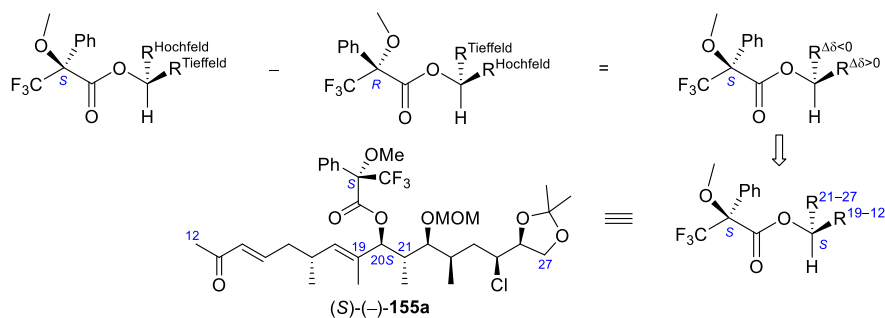
renzen der chemischen Verschiebungen von (S)-(-)-**155a** und (R)-(-)-**155b** im Bereich der Esterfunktion legen dabei, nach Anwendung der Konfigurations-Korrelations-Methode von Mosher<sup>49</sup>, eine (20S)-Konfiguration nahe (Abbildung 14) und bestätigen damit den angenommenen stereochemischen Verlauf der Luche-Reduktion<sup>190</sup>.



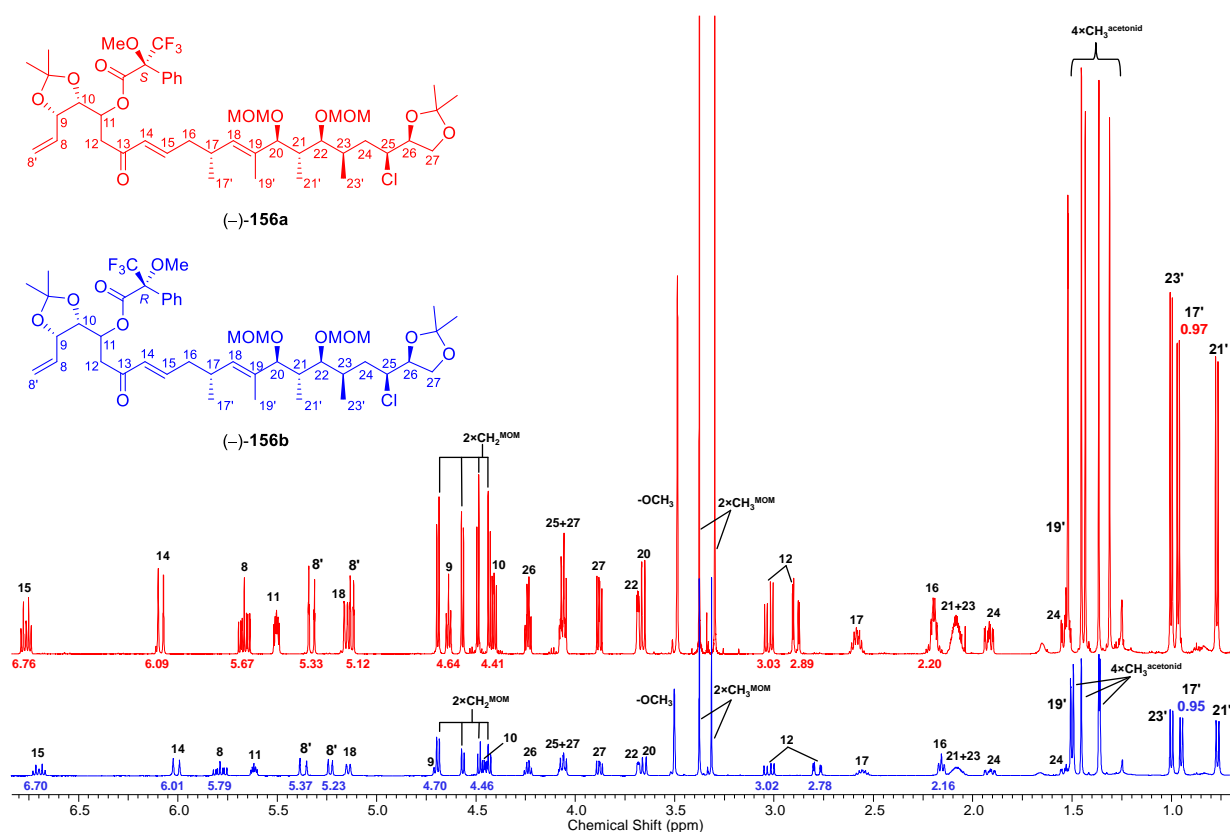
**Abbildung 13:** Zuordnung der <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz für (S)-(-)-**155a**, 600 MHz für (R)-(-)-**155b**) chemischen Verschiebungen für (S)-(-)-**155a** und (R)-(-)-**155b**.

**Tabelle 9:** Berechnungen der Differenzen der chemischen Verschiebungen  $\Delta\delta = \delta(20?,S) - \delta(20?,R)$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz für (-)-**155a** (20?,S), 600 MHz für (-)-**155b** (20?,R)).

$\delta$ [ppm]	18-CH	25-CH	22-CH	17-CH	23-CH	24-CH <sub>2</sub>	19'-CH <sub>3</sub>	17'-CH <sub>3</sub>	23'-CH <sub>3</sub>
(-)- <b>155a</b> (20?,S)	5.42	3.88	3.28	2.57	1.91	1.53	1.59	0.98	0.87
(-)- <b>155b</b> (20?,R)	5.37	3.90	3.33	2.53	2.01	1.56	1.43	0.96	0.96
$\Delta\delta = \delta(S) - \delta(R)$	+0.05	-0.02	-0.05	+0.04	-0.1	-0.03	+0.16	+0.02	-0.09



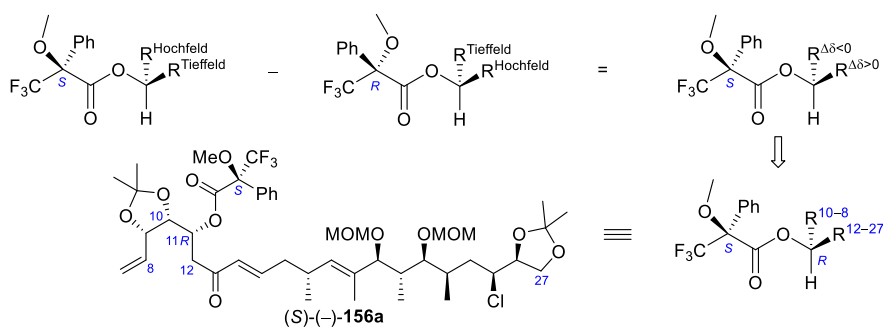
**Abbildung 14:** Anwendung von Moshers Konfigurations-Korrelations-Methode<sup>49</sup> für 20-CH unter Verwendung der in Tabelle 9 tabellierten Datenbasis.



**Abbildung 15:** Zuordnung der  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz für (S)-(-)-**156a**, 500 MHz für (R)-(-)-**156b**) chemischen Verschiebungen für (S)-(-)-**156a** und (R)-(-)-**156b**.

**Tabelle 10:** Berechnungen der Differenzen der chemischen Verschiebungen  $\Delta\delta = \delta(11?,S) - \delta(11?,R)$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz für (-)-**156a** (11?,S), 500 MHz für (-)-**156b** (11?,R)).

$\delta$ [ppm]	15-CH	14-CH	8-CH	8'-CH <sub>2</sub>	8''-CH <sub>2</sub>	9-CH	10-CH	12-CH <sub>2</sub>	12-CH <sub>2</sub>	16-CH <sub>2</sub>	17'-CH <sub>3</sub>
(-)- <b>156a</b> (11?,S)	6.76	6.09	5.67	5.33	5.12	4.64	4.41	3.03	2.89	2.20	0.97
(-)- <b>156b</b> (11?,R)	6.70	6.01	5.79	5.37	5.23	4.70	4.46	3.02	2.78	2.16	0.95
$\Delta\delta = \delta(S) - \delta(R)$	+0.06	+0.08	-0.12	-0.04	-0.11	-0.06	-0.05	+0.01	+0.11	+0.04	+0.02

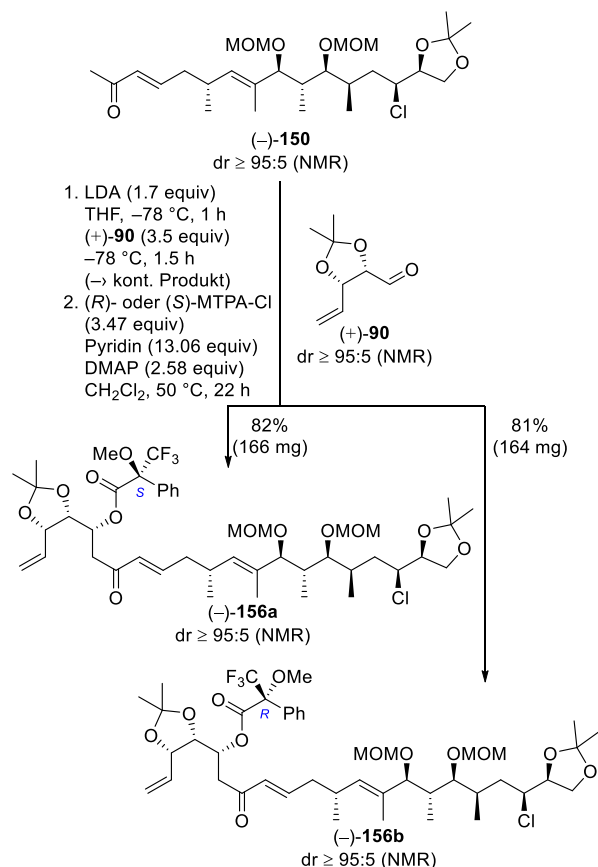


**Abbildung 16:** Anwendung von Mosher's Konfigurations-Korrelations-Methode<sup>49</sup> für 11-CH unter Verwendung der in Tabelle 10 tabellierten Datenbasis.

Ebenfalls wurde das nicht charakterisierte Aldolprodukt, welches durch die Reaktion des Bis(methoxymethyl)ethers (-)-**150** mit dem literaturbekannten Aldehyd (+)-**90**<sup>104</sup> entstand, über die Konfigurations-Korrelations-Methode von Mosher<sup>49</sup> untersucht. Hierfür wurde das Edukt (-)-**150**

zuerst mit den gleichen Bedingungen wie im vorherigen Abschnitt der Arbeit beschrieben, zum Aldolprodukt umgesetzt, und anschließend, angesichts der gleichen Verunreinigungen wie zuvor, sofort zum jeweiligen Mosherester (-)-**156a** und (-)-**156b** verestert (Schema 46). Auch hier wurden

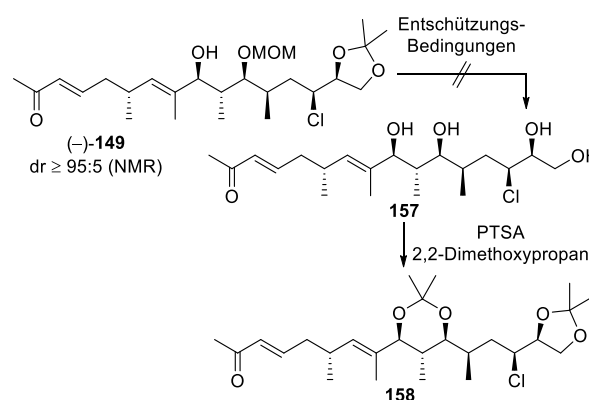
die  $^1\text{H-NMR}$  chemischen Verschiebungen der beiden Verbindungen verwendet, um die Differenzen der chemischen Verschiebungen  $\Delta\delta = \delta(11?,S) - \delta(11?,R)$  zu berechnen (Abbildung 15 und Tabelle 10). Die Differenzen der chemischen Verschiebungen von (*S*)-(-)-**156a** und (*R*)-(-)-**156b** im Bereich der Esterfunktion legen dabei eine (*11R*)-Konfiguration nahe (Abbildung 16) und bestätigen damit den angenommenen stereochemischen Verlauf der Aldoladdition.



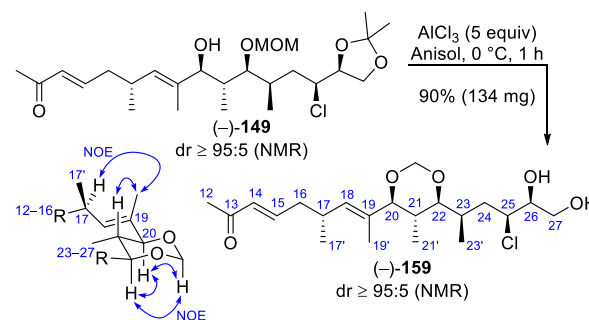
**Schema 46:** Synthese der Mosherester (*S*)-(-)-**156a** und (*R*)-(-)-**156b** über Aldoladdition mit dem literaturbekannten Aldehyd (+)-**90**<sup>104</sup> und Veresterung mit MTPA-Cl.<sup>135</sup>

Ausgehend von der absoluten Konfiguration von 20-CH, sollte als nächstes die Bestimmung der absoluten Konfiguration der 20-CH, 21-CH und 22-CH Stereotriade erfolgen. Hierfür sollte zuerst das Enon (-)-**149** vollständig entschützt und anschließend mittels *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und 2,2-Dimethoxypropan in das Bisacetonid **158** überführt werden (Schema 47). Dadurch würde die Möglichkeit bestehen, über  $^{13}\text{C-NMR}$ -Acetonid-Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> und der schon bestimmten (2*S*)-Konfiguration die genaue Konfiguration von 22-CH zu ermitteln. Jedoch gelang es unter den verwendeten Bedingun-

gen<sup>200,201,202,203</sup> nicht, die Entschützung durchzuführen (Tabelle 11). Unerwarteterweise konnte jedoch das Enon (-)-**149** mittels Aluminium(III)-chlorid in Anisol<sup>204</sup> zum Methylenacetal (-)-**159** umgesetzt werden (Tabelle 11, Eintrag 5), welches dann, zur Bestimmung der absoluten Konfiguration, über ein NOE-Experiment untersucht wurde (Schema 48). Die Zuordnung der absoluten Konfiguration von 21-CH und 22-CH sowie der (*E*)-Konfiguration der 18-CH/19-C Doppelbindung beruht auf der Interpretation der Ergebnisse dieses NOE-Experiments. Es konnten NOE-Korrelationen zwischen Acetal- $\text{CH}_2^{\text{Re}}$  und 20-CH, Acetal- $\text{CH}_2^{\text{Re}}$  und 22-CH, 20-CH und 22-CH, 20-CH und 21'- $\text{CH}_3$ , 22-CH und 21'- $\text{CH}_3$ , 18-CH und 20-CH, 17-CH und 19'- $\text{CH}_3$  sowie 21-CH und 19'- $\text{CH}_3$  beobachtet werden.



**Schema 47:** Versuchte Überführung des Enons (-)-**149** in das Bisacetonid **158**.



**Schema 48:** Überführung des Enons (-)-**149** in das Methylenacetal (-)-**159** und Darstellung der beobachteten NOEs.

<sup>200</sup>  $\text{ZnBr}_2$  und *n*-BuSH: Sohn, J.-H.; Waizumi, N.; Zhong, H. M.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7290–7291.

<sup>201</sup> konz. HCl: Auerbach, J.; Weinreb, S. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 298–299.

<sup>202</sup> TBAB und  $\text{Me}_2\text{SiCl}_2$ : Ghosh, A. K.; Liu, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7908–7909.

<sup>203</sup>  $\text{BCl}_3\cdot\text{SMe}_2$  (in Analogie zu BOM): Burton, J. W.; Clark, J. S.; Derrer, S.; Stork, T. C.; Bendall, J. G.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7483–7498.

<sup>204</sup> Terayama, N.; Yasui, E.; Mizukami, M.; Miyashita, M.; Nagumo, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2794–2797.

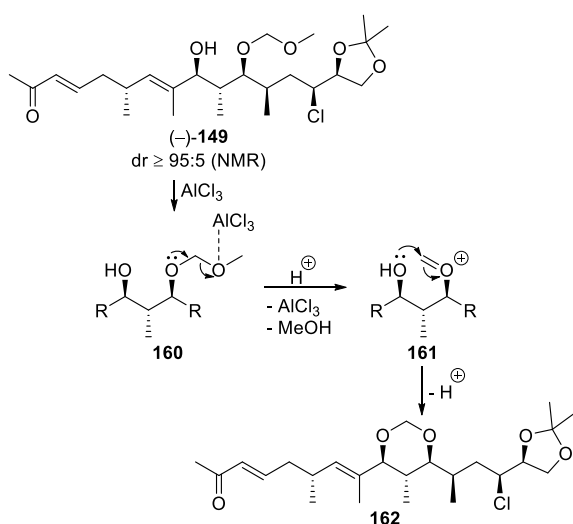
**Tabelle 11:** Untersuchte Methoden zur Entschützung des Enons (–)-**149**.

Bedingungen	
1	ZnBr <sub>2</sub> (6 equiv), <i>n</i> -BuSH (12 equiv) <sup>a)</sup> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 70 min
2	konz. HCl (3 Tropfen), MeOH, 0 °C, 4 h <sup>a)</sup>
3	TBAB (2 equiv), Me <sub>2</sub> SiCl <sub>2</sub> (5 equiv), 4 Å MS <sup>a)</sup> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 3 h
4	BCl <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> (4 equiv), Et <sub>2</sub> O, 0 °C, 2 h; Rt, 1 h <sup>a)</sup>
5	AlCl <sub>3</sub> (5 equiv), Anisol, 0 °C, 1 h <sup>b)</sup>

a) Zersetzung des Startmaterials.

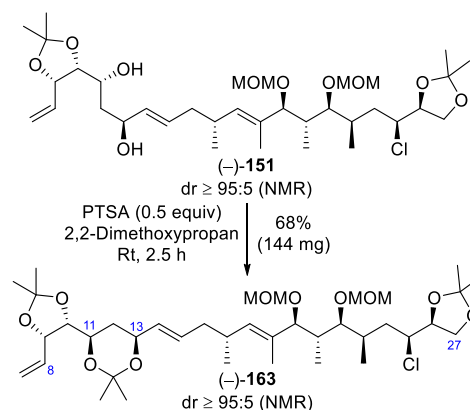
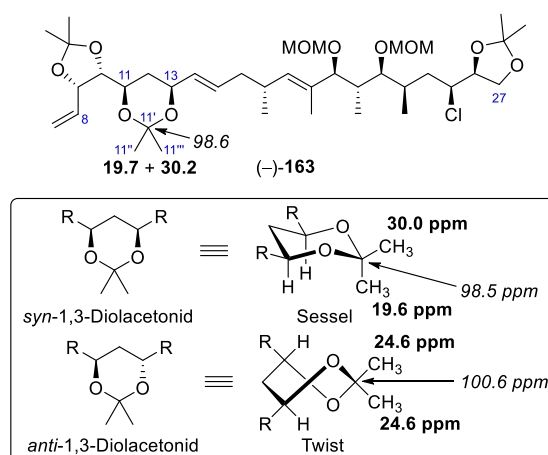
b) Nur Methylenacetal (–)-**159** als Produkt.

Mechanistisch könnte die Bildung des Methylenacetals (–)-**159** auf ähnliche Art und Weise verlaufen, wie der von Ryu vorgeschlagene Mechanismus<sup>205</sup> zur MOM-Entschützung mit 1-Propanthiol und Zink(II)-bromid (Schema 49). Hierbei koordiniert eines der beiden Sauerstoffatome des MOM-Ethers an Aluminium(III)-chlorid, welches die Spaltung des Ethers unter Abspaltung von Methanol einleitet. Das sich gebildete Oxocarbeniumion **161** wird anschließend intramolekular von der noch freien Hydroxyfunktion angegriffen und es bildet sich das Methylenacetal **162**. Unter diesen Reaktionsbedingungen wird ebenfalls das Acetonid gespalten.

**Schema 49:** Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung des Methylenacetals **162**.<sup>205</sup>

Als nächstes sollte die absolute Konfiguration des 13-CH Chiralitätszentrums, welches über die 1,3-*syn*-Reduktion nach Narasaka und Prasad<sup>122</sup> entstanden war, nachgewiesen werden. Da über die Konfigurations-Korrelations-Methode von Mos-

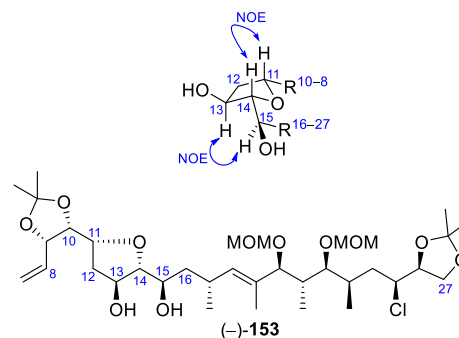
her<sup>49</sup> schon die (*R*)-Konfiguration von 11-CH bekannt war, sollte über die <sup>13</sup>C-NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> die relative Konfiguration zwischen 11-CH und 13-CH bestimmt und daraus die absolute Konfiguration von 13-CH abgeleitet werden. Hierfür wurde das *syn*-11,13-(2*S*)-Diol (–)-**151** mittels *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und 2,2-Dimethoxypropan<sup>206</sup> zum Trisacetonid (–)-**163** umgesetzt (Schema 50) und anschließend die <sup>13</sup>C-NMR chemischen Verschiebungen der neu gebildeten Acetonidfunktion gemäß der Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> untersucht. Hierbei deuteten die Methylgruppen 11'- und 11'''-CH<sub>3</sub> mit 19.7 und 30.2 ppm sowie das quartäre Kohlenstoff 11'-C mit 98.6 ppm, durch den Vergleich mit den Werten von Rychnovsky<sup>37,38</sup>, auf eine 11,13-*syn*-Konfiguration hin (Abbildung 17), welches den *syn*-Verlauf der Narasaka–Prasad-Reduktion<sup>122</sup> bestätigt.

**Schema 50:** Synthese des Trisacetonids (–)-**163**.**Abbildung 17:** Rychnovsky Analyse des Trisacetonids (–)-**163**.<sup>37,38</sup><sup>205</sup> Han, J. H.; Kwon, Y. E.; Sohn, J.-H.; Ryu, D. H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673–1677.<sup>206</sup> Beispiele für die Acetonidbildung mit PTSA und 2,2-Dimethoxypropan: (a) Howe, G. P.; Wang, S.; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2629–2632. (b) Parker, K. A.; Katsoulis, I. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1413–1416.



Anschließend wurde das (20S)-Tetrahydrofuran (–)-**153** über ein 2D- $^1\text{H}^1\text{H}$ -NOESY-Experimente untersucht, um mit Hilfe der schon bekannten absoluten Konfiguration von 11-CH und 13-CH die noch ausstehende absolute Konfiguration des Tetrahydrofuranring-Bereichs zu ermitteln. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration von 14-CH und 15-CH beruht auf der Interpretation der Ergebnisse dieses NOE-Experiments sowie der angewendeten asymmetrischen Synthese durch Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Tetrahydrofuranringbildung. Durch das Experiment konnten NOE-Korrelationen zwischen 15-CH und 13-CH, 13-CH und  $12\text{-CH}_2^{\text{Si}}$ , 14-CH und 11-CH sowie 11-CH und  $12\text{-CH}_2^{\text{Re}}$  beobachtet werden (Abbildung 18). Die genaue Zuordnung der abso-

luten Konfiguration aller Chiralitätszentren des (20S)-Tetrahydrofurans (–)-**153** ist in Tabelle 12 zu sehen.



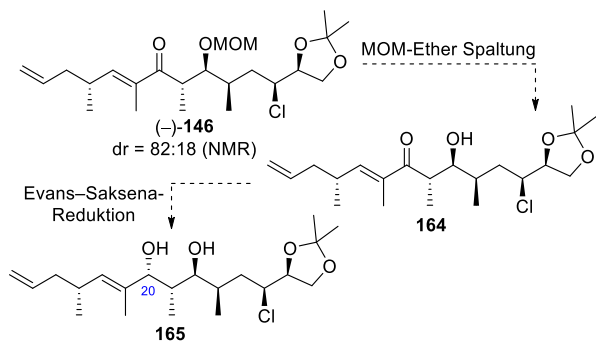
**Abbildung 18:** Darstellung der beobachteten NOEs des C8–C27-(20S)-Tetrahydrofurans (–)-**153**.

**Tabelle 12:** Zusammengefasste Zuordnung der absoluten Konfiguration aller Chiralitätszentren des synthetisierten (20S)-Tetrahydrofurans (–)-**153**.

Kohlenstoffatom	Grundlage der Zuordnung
9-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (–)- <b>90</b> (Schema 40)
10-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (–)- <b>90</b> (Schema 40)
11-CH	Mosher's Konfigurations-Korrelations-Methode für die Ester (S)-(–)- <b>156a</b> und (R)-(–)- <b>156b</b> (Abbildung 15 und 16)
13-CH	$^{13}\text{C}$ -NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky für das Trisacetonid (–)- <b>163</b> (Abbildung 17)
14-CH	asymmetrische Synthese des (20S)-Tetrahydrofurans (–)- <b>153</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte $\text{S}_{\text{N}}1$ -Ringöffnung des Epoxides (Schema 43); NMR-Spektroskopie: NOE-Korrelationen konnten experimentell zwischen 15-CH und 13-CH, 13-CH und $12\text{-CH}_2^{\text{Si}}$ , 14-CH und 11-CH, 11-CH und $12\text{-CH}_2^{\text{Re}}$ beobachtet werden (Abbildung 18)
15-CH	asymmetrische Synthese des (20S)-Tetrahydrofurans (–)- <b>153</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte $\text{S}_{\text{N}}1$ -Ringöffnung des Epoxides (Schema 43); NMR-Spektroskopie: NOE-Experiment (Abbildung 18)
17-CH	asymmetrische Synthese des Aldehyd (–)- <b>100</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 36); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
20-CH	Mosher's Konfigurations-Korrelations-Methode für die Ester (S)-(–)- <b>155a</b> und (R)-(–)- <b>155b</b> (Abbildung 13 und 14)
21-CH	NMR-Spektroskopie des Methylenacetals (–)- <b>159</b> : NOE-Korrelationen konnten experimentell zwischen Acetal- $\text{CH}_2^{\text{Re}}$ und 20-CH, Acetal- $\text{CH}_2^{\text{Re}}$ und 22-CH, 20-CH und 22-CH, 20-CH und 21'- $\text{CH}_3$ , 22-CH und 21'- $\text{CH}_3$ , 18-CH und 20-CH, 17-CH und 19'- $\text{CH}_3$ sowie 21-CH und 19'- $\text{CH}_3$ beobachtet werden (Schema 48)
22-CH	NMR-Spektroskopie des Methylenacetals (–)- <b>159</b> : NOE-Experiment (Schema 48)
23-CH	asymmetrische Synthese des Methylierten Imids (–)- <b>113</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 25); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
25-CH	ex-chiral-pool-Synthese und diastereospezifische $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zum Chlorid (–)- <b>48</b> (Schema 19); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
26-CH	ex-chiral-pool-Synthese des $\alpha$ -Hydroxyester (+)- <b>39</b> (Schema 19)

## Synthese des (20R)-Tetrahydrofurans und Aufklärung der absoluten Konfiguration

Nach dem Abschluss der Synthese des (20S)-Tetrahydrofurans (–)-153 und der genauen Aufklärung seiner absoluten Konfiguration, wurde nun die Synthese des gewollten (20R)-Tetrahydrofurans (–)-179b vorangetrieben. So sollte dieses, nach dem Aufbau des (20R)-konfigurierten Chiralitätszentrums, über die gleichen Reaktionsbedingungen, wie zuvor das (20S)-Tetrahydrofuran (–)-153, synthetisiert werden. Die 1,3-*anti*-Reduktion nach Evans und Saksena<sup>131</sup> mit Tetramethylammonium-triacetoxyborhydrid sollte hierbei zum Aufbau des 20-CH Chiralitätszentrums angewendet werden. Frühere Ergebnisse zeigten jedoch, dass eine vorherige Spaltung des MOM-Ethers zwingen nötig war (Schema 51), um mittels der freien Hydroxyfunktion die 1,3-*anti*-Reduktion zu dirigieren. Daher wurden verschiedene Bedingungen zur Spaltung des MOM-Ethers von Enon (–)-146 getestet (Tabelle 13), bei denen alle auch eine Spaltung des Acetonids mit sich brachten. Sowohl die Verwendung des BCl<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> Komplexes<sup>203</sup> (Tabelle 13, Eintrag 1 und 2) als auch von konzentrierter Salzsäure<sup>201</sup> führte zu Produktbildung (Tabelle 13, Eintrag 3), zeigten jedoch nach NMR-Analyse auch eine unabtrennbare Verunreinigung. Mit Bromwasserstoff<sup>207</sup> konnte lediglich eine Zersetzung des Enons (–)-146 festgestellt werden (Tabelle 13, Eintrag 4). Die besten Ergebnisse im kleinen Maßstab wurden durch die Verwendung von Zink(II)-bromid und 1-Butanthiol<sup>200</sup> bei 0 °C erzielt (Tabelle 13, Eintrag 5), dessen Produkt jedoch ebenfalls eine Verunreinigung enthielt.



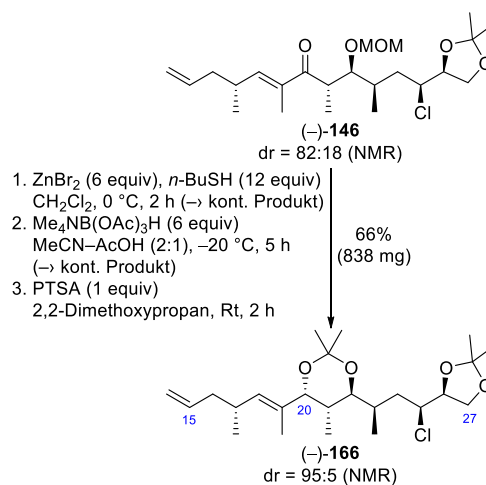
**Schema 51:** Geplante Spaltung des MOM-Ethers mit gefolgter Evans-Saksena-Reduktion<sup>131</sup>.

<sup>207</sup> Bromwasserstoff wurde an dieser Stelle in Analogie zu HCl verwendet und sollte als stärkere Säure mit weniger Äquivalenten eingesetzt werden.

**Tabelle 13:** Untersuchte Bedingungen zur Spaltung des MOM-Ethers von Enon (–)-146.

	Bedingungen	Ergebnis
1	BCl <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> (6 equiv) Et <sub>2</sub> O, 0 °C zu Rt, 1 h	94% <sup>a)</sup>
2	BCl <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub> (5 equiv) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , –78 °C zu Rt, 4 h	Zersetzung
3	konz. HCl (61 equiv) MeOH, Rt, 2.5 h	95% <sup>a)</sup>
4	HBr (35.6 equiv), MeCN, Rt, 1 h	Zersetzung
5	ZnBr <sub>2</sub> (3 equiv), <i>n</i> -BuSH (6 equiv) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 1.25 h	98% <sup>a)</sup>

a) Mit unabtrennbarer Verunreinigung kontaminiert.



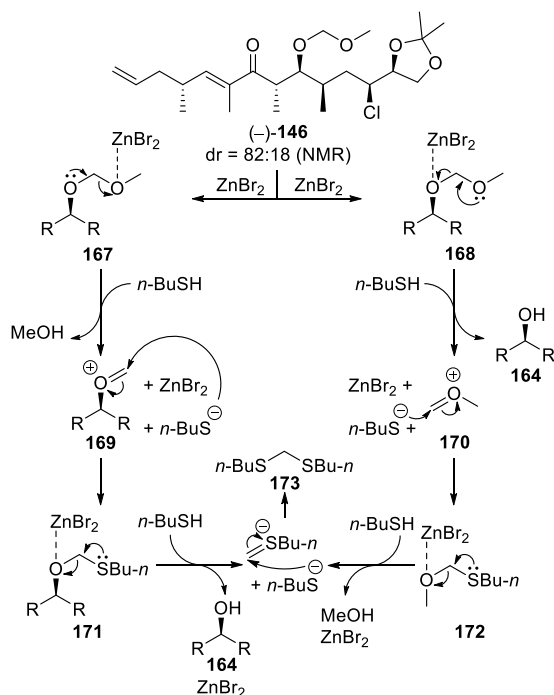
**Schema 52:** Synthese des Bisacetonids (–)-166 über eine Sequenz aus Ether- und Acetonid-Spaltung, Evans-Saksena-Reduktion<sup>131</sup> und zweifacher Acetonidbildung.<sup>135</sup>

Vor allem im größeren Maßstab war bei der Spaltung des MOM-Ethers aufgrund von Nebenproduktbildung entscheidend, dass die Reaktionszeit nicht über zwei Stunden lag. Darum wurden die doppelten Äquivalente an Zink(II)-bromid und 1-Butanthiol eingesetzt (Schema 52). Die NMR-Analyse des Produktes zeigte unabtrennbare Verunreinigungen und das erhaltene farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung in der Evans-Saksena-Reduktion<sup>131</sup> eingesetzt. Hierbei konnte mittels Tetramethylammonium-triacetoxyborhydrid in einem Acetonitril und Essigsäure Gemisch das gewünschte *anti*-Produkt erhalten werden. Auch hier zeigte sich erneut, dass nach der versuchten säulenchromatographischen Reinigung das Produkt weiterhin mit einer erheblichen, aber unabtrennbaren Verunreinigung kontaminiert war. Aus diesem Grund wurde erneut das erhaltene farblose Öl ohne weitere Reinigung in der anschließenden Bildung des Bisacetonids (–)-166<sup>206</sup> eingesetzt. Es konnte dabei über alle drei Stufen eine



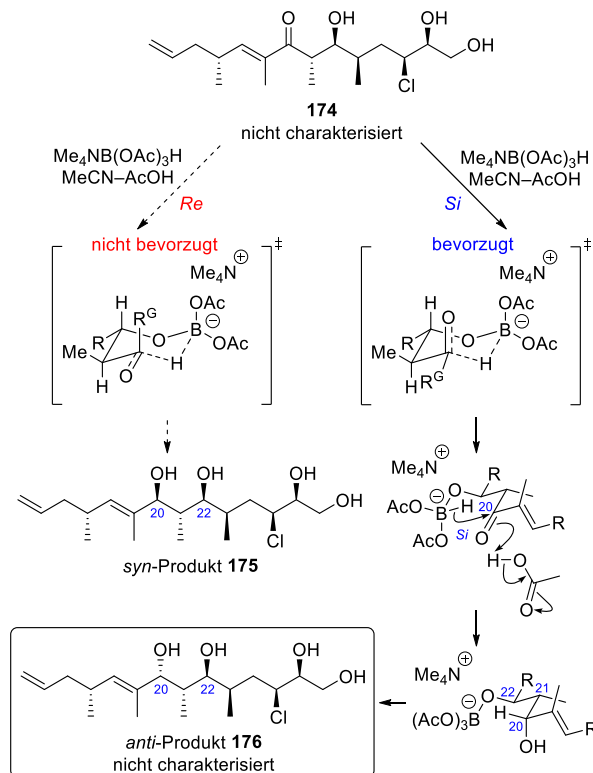
moderate Ausbeute von 66% erzielt werden. Ebenfalls fiel auf, dass sich das Diastereomerenverhältnis über die drei Reaktionen von anfänglichen 82:18 auf 95:5 verbesserte. Dies könnte eventuell dadurch erklärt werden, dass nach der Bildung der Acetonide ein Großteil des falschen Diastereomers säulenchromatographisch abgetrennt wurde, da bei der analytischen Dünnschichtchromatographie eindeutig zwei Produkte zu erkennen waren. Die absolute Konfiguration von 20-CH wurde vorläufig zugewiesen und später durch die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> bestätigt.

Mechanistisch sollte die Spaltung des MOM-Ethers auf gleiche Art und Weise verlaufen, wie der von Ryu vorgeschlagene Mechanismus<sup>205</sup> zur Spaltung mit Zink(II)-bromid und 1-Propanthiol und kann über zwei mögliche Pfade verlaufen (Schema 53). Hierbei koordiniert zuerst eines der beiden Sauerstoffatome des MOM-Ethers an Zink(II)-bromid, welches die Spaltung des Ethers unter Abspaltung von Methanol bzw. des Alkohols **164** einleitet. Das sich gebildete Oxocarbeniumion **169** bzw. **170** wird anschließend vom Thiolat angegriffen und das gebildete Monothioacetal **171** bzw. **172** wird nun erneut durch Zink(II)-bromid gespalten. Es entsteht erneut Methanol bzw. der Alkohol **164**. Das Thiocarbeniumion wird ebenfalls von einem Thiolat angegriffen und es bildet sich Bis(butylthio)methan **173**.



**Schema 53:** Vorgeschlagener Mechanismus für die Spaltung des MOM-Ethers.<sup>205</sup>

Der stereochemische Verlauf der Evans-Saksena-Reduktion<sup>131</sup> mit Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid sollte über einen intramolekularen *Si*-Seiten Angriff des Hydrids verlaufen und damit das *anti*-Diol zugänglich machen (Schema 54). Die Betrachtung der beiden möglichen Übergangszustände zeigt, dass die Reaktion bevorzugt verläuft, wenn der an der Carbonyl-Gruppe gelegene große Rest ( $\text{R}^G$ ) äquatorial und damit energetisch günstiger steht. Dieser Verlauf sollte zum gewünschten *anti*-Produkt **176** führen.<sup>208</sup>

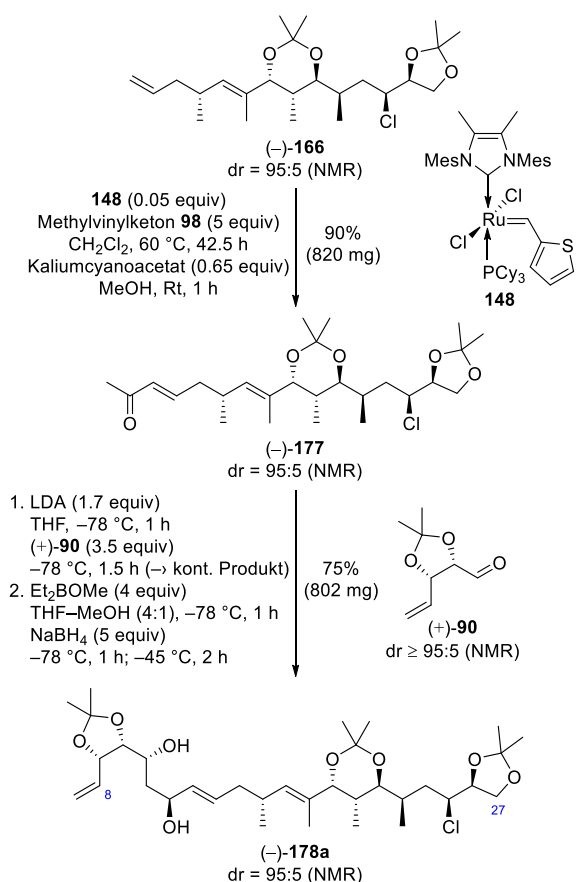


**Schema 54:** Stereochemischer Verlauf der Evans-Saksena-Reduktion<sup>131, 208</sup>

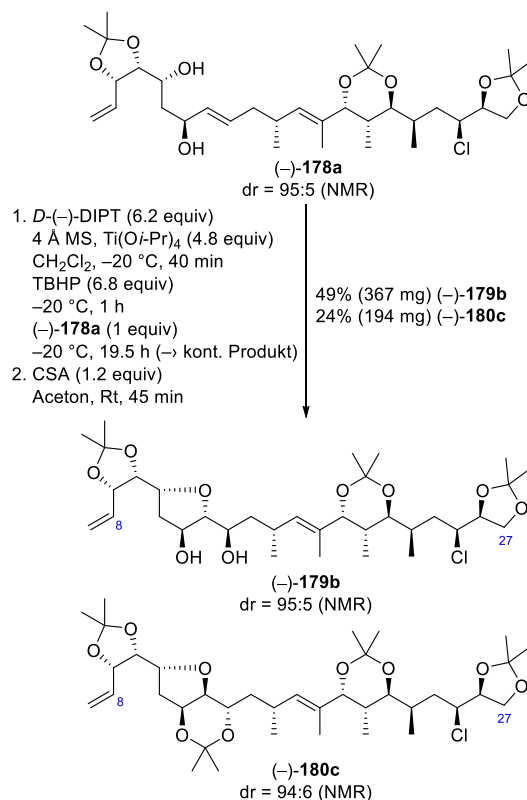
Nach der Synthese des Bisacetonids (–)-**166** folgte, analog zur Synthese des (20*S*)-Tetrahydrofurans (–)-**153**, die Kreuzmetathese<sup>130,194</sup> mit dem C12–C14-Synthesebaustein Methylvinylketon **98** (Schema 55). Erneut wurde der Katalysator catMETium® RF3 **148**<sup>193</sup> mit 0.05 Äquivalenten eingesetzt, um in einer guten Ausbeute von 90% das Enon (–)-**177** zu erhalten. Die Konfiguration der 14-CH/15-CH Doppelbindung wurde durch Analyse der Kopplungskonstanten zugewiesen: 6.74 (scheinbar *dt*,  $J = 15.1, 7.4$  Hz, 1H). Anschließend erfolgte die diastereoselektive Aldoladdition<sup>196</sup> mit dem literaturbekannten Aldehyd (+)-**90**<sup>104</sup>. Als Brønsted-Base fand auch hier

<sup>208</sup> Evans, D. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5939–5942.

Lithiumdiisopropylamin bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  Anwendung. Das Produkt zeigte ebenfalls nach NMR-Analyse erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen mit unverbrauchtem Aldehyd (+)-**90** und das klare farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet, um eine Zersetzung durch umfangreiche säulenchromatographische Reinigung zu verhindern. Auch sollte der stereochemische Verlauf der Aldoladdition ebenfalls über einen *Re*-Seiten Angriff verlaufen (zum Vergleich Schema 42) und damit das neu entstandene Chiralitätszentrum die (11*R*)-Konfiguration aufweisen. Die gebildete Hydroxyfunktion wurde anschließend genutzt, um eine diastereoface-differenzierende 1,3-*syn*-Reduktion nach Narasaka und Prasad<sup>122</sup> durchzuführen. Die Reaktion mit Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid lieferte das *syn*-11,13-(20*R*)-Diol (–)-**178a** über zwei Stufen mit 75% Ausbeute. Es wurde dabei ebenfalls ein *Re*-Seiten Angriff des Hydrids, wie bei der Synthese des *syn*-11,13-(20*S*)-Diols (–)-**151**, angenommen (zum Vergleich Schema 42). Die absolute Konfiguration von 11-CH und 13-CH wurde in Analogie zum stereochemischen Verlauf der Synthese des *syn*-11,13-(20*S*)-Diols (–)-**151** übernommen.



**Schema 55:** Synthese des (20*R*)-Diols (–)-**178a** über Aldoladdition<sup>196</sup> und Narasaka–Prasad-Reduktion<sup>122, 135</sup>.



**Schema 56:** Synthese des C8–C27-(20*R*)-Tetrahydrofurans (–)-**179b** und des Tetrakisacetons (–)-**180c**.<sup>135</sup>

Nach der Synthese des *syn*-11,13-(20*R*)-Diols (–)-**178a** sollte erneut eine Sharpless asymmetrische Epoxidierung (SAE)<sup>129</sup> angewendet werden, um die C14/C15 Doppelbindung diastereoselektiv zum (14*R*,15*R*)-Produkt zu epoxidieren (Schema 56). Dadurch würde die Möglichkeit bestehen, in der nachfolgenden Bildung des Tetrahydrofuranrings über 5-*exo*-tet-Zyklisierung, C15 selektiv als (*R*)-konfiguriert und den Tetrahydrofuranring, bezogen auf C11 und C14, *cis*-konfiguriert zu erhalten. Nach der Reaktion und NMR-Analyse zeigte sich auch an dieser Stelle der Synthese erneut, dass das Epoxid stark mit einem Überschuss an *D*-(-)-DIPT und  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  kontaminiert war. Analytische Dünnschichtchromatographie zeigte eindeutig das Vorhandensein von zwei neuen Produkten, bei denen es sich wahrscheinlich um die beiden möglichen diastereomeren Epoxide handelte, welche durch die *mismatched*-Situation der Sharpless asymmetrische Epoxidierung entstanden sind (zum Vergleich Schema 44). Auch mehrfache säulenchromatographische Reinigung beseitigte diese Verunreinigungen nicht, aufgrund dessen das Epoxid nicht charakterisiert und ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt wurde.

Die anschließende Diastereomer-differenzierende Acetalisierung<sup>56</sup> konnte erneut mit Camphersulfonsäure in Aceton durchgeführt werden. Die Verwendung von Aceton als Lösungsmittel beruhte dabei darauf, dass das nicht gewünschte (14*S*,15*S*)-Epoxid durch die angenommene 5-exo-tet-Zyklisierung ein 13-CH/15-CH *anti*-Diol bilden würde, welches (unter den sauren Reaktionsbedingungen) mit Aceton schneller zum Acetonid abreagieren sollte, als das aus dem (14*R*,15*R*)-Epoxid gebildete Tetrahydrofuran (–)-**179b**.<sup>123</sup> Anschließend sollten die beiden Produkte aufgrund ihrer unterschiedlichen Polarität gut voneinander getrennt werden können. Über zwei Stufen konnte so das (20*R*)-Tetrahydrofuran (–)-**179b** mit 49% und das Tetrakisacetonid (–)-**180c** mit 24% Ausbeute synthetisiert werden. Die erhaltenen Ausbeuten der beiden Verbindungen spiegeln dabei in gewisser Weise die Diastereoselektivität der Sharpless asymmetrischen Epoxidierung<sup>129</sup>

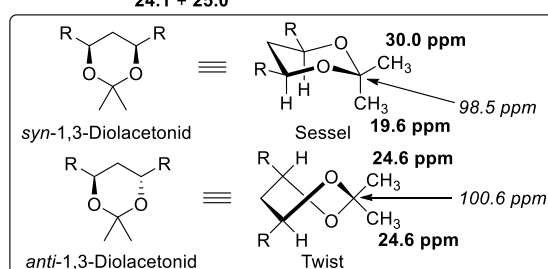
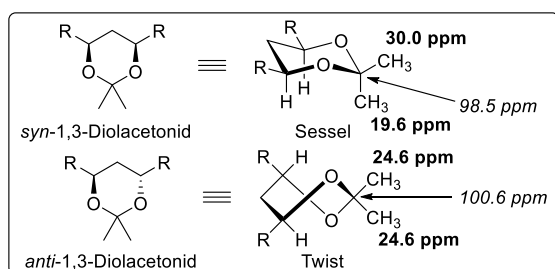
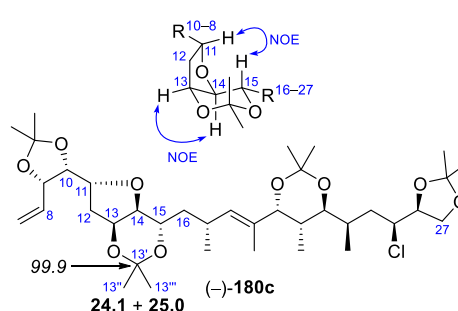
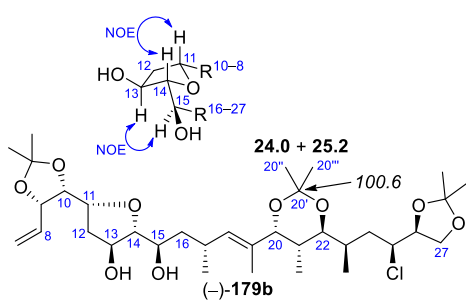
wieder. Das Tetrakisacetonid (–)-**180c** könnte, falls die selektive Spaltung des 11-CH/13-CH Acetonids durchführbar wäre, in der Synthese des (11*R*,13*S*,14*S*,15*S*)-Lytophilippin A Diastereomers **1c** eingesetzt werden. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von 14-CH und 15-CH für das (20*R*)-Tetrahydrofuran (–)-**179b** und das Tetrakisacetonid (–)-**180c** beruht auf der Interpretation der Ergebnisse von NOE-Experimenten, zusammen mit der Anwendung der asymmetrischen Synthese durch Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Tetrahydrofuranringbildung. Durch das Experiment für (20*R*)-Tetrahydrofuran (–)-**179b** konnten NOE-Korrelationen zwischen 13-CH und 15-CH, 12-CH<sub>2</sub><sup>Si</sup> und 13-CH, 14-CH und 11-CH sowie 12-CH<sub>2</sub><sup>Re</sup> und 11-CH (Abbildung 19) und für das Tetrakisacetonid (–)-**180c** zwischen 13-CH und 14-CH, 13-CH und 12-CH<sub>2</sub><sup>Re</sup>, 11-CH und 15-CH sowie 11-CH und 12-CH<sub>2</sub><sup>Si</sup> (Abbildung 20) beobachtet werden.

**Tabelle 14:** Zusammengefasste Zuordnung der absoluten Konfiguration aller Chiralitätszentren des synthetisierten (20*R*)-Tetrahydrofurans (–)-**179b**.

Kohlenstoffatom	Grundlage der Zuordnung
9-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (–)- <b>90</b> (Schema 40)
10-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (–)- <b>90</b> (Schema 40)
11-CH	Analog zum (20 <i>S</i> )-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
13-CH	Analog zum (20 <i>S</i> )-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
14-CH	asymmetrische Synthese des (20 <i>R</i> )-Tetrahydrofurans (–)- <b>179b</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte S <sub>N</sub> i-Ringöffnung des Epoxides (Schema 56); NMR-Spektroskopie: NOE-Korrelationen konnten experimentell zwischen 13-CH und 15-CH, 12-CH <sub>2</sub> <sup>Si</sup> und 13-CH, 14-CH und 11-CH, 12-CH <sub>2</sub> <sup>Re</sup> und 11-CH beobachtet werden (Abbildung 19)
15-CH	asymmetrische Synthese des (20 <i>R</i> )-Tetrahydrofurans (–)- <b>179b</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte S <sub>N</sub> i-Ringöffnung des Epoxides (Schema 56); NMR-Spektroskopie: NOE-Experiment (Abbildung 19)
17-CH	asymmetrische Synthese des Aldehyd (–)- <b>100</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 36); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
20-CH	<sup>13</sup> C-NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky für das (20 <i>R</i> )-Tetrahydrofuran (–)- <b>179b</b> (Abbildung 19)
21-CH	Analog zum (20 <i>S</i> )-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
22-CH	Analog zum (20 <i>S</i> )-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
23-CH	asymmetrische Synthese des Methylierten Imids (–)- <b>113</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 25); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
25-CH	ex-chiral-pool-Synthese und diastereospezifische S <sub>N</sub> 2-Reaktion zum Chlorid (–)- <b>48</b> (Schema 19); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
26-CH	ex-chiral-pool-Synthese des α-Hydroxyester (+)- <b>39</b> (Schema 19)

**Tabelle 15:** Zusammengefasste Zuordnung der absoluten Konfiguration aller Chiralitätszentren des synthetisierten Tetrakisacetonid (–)-**180c**.

Kohlenstoffatom	Grundlage der Zuordnung
9-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (–)- <b>90</b> (Schema 40)
10-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (–)- <b>90</b> (Schema 40)
11-CH	Analog zum (20S)-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
13-CH	Analog zum (20S)-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
14-CH	asymmetrische Synthese des Tetrakisacetonid (–)- <b>180c</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte S <sub>N</sub> i-Ringöffnung des Epoxides (Schema 56); NMR-Spektroskopie: NOE-Korrelationen konnten experimentell zwischen 13-CH und 14-CH, 13-CH und 12-CH <sub>2</sub> <sup>Re</sup> , 11-CH und 15-CH, 11-CH und 12-CH <sub>2</sub> <sup>Si</sup> beobachtet werden (Abbildung 20)
15-CH	asymmetrische Synthese des Tetrakisacetonid (–)- <b>180c</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte S <sub>N</sub> i-Ringöffnung des Epoxides (Schema 56); NMR-Spektroskopie: NOE-Experiment (Abbildung 20); <sup>13</sup> C-NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky für das Tetrakisacetonid (–)- <b>180c</b> (Abbildung 20)
17-CH	asymmetrische Synthese des Aldehyd (–)- <b>100</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 36); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
20-CH	Analog zum (20R)-Tetrahydrofuran (–)- <b>179b</b> (Tabelle 14)
21-CH	Analog zum (20S)-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
22-CH	Analog zum (20S)-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
23-CH	asymmetrische Synthese des Methylierten Imids (–)- <b>113</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 25); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
25-CH	ex-chiral-pool-Synthese und diastereospezifische S <sub>N</sub> 2-Reaktion zum Chlorid (–)- <b>48</b> (Schema 19); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
26-CH	ex-chiral-pool-Synthese des α-Hydroxyester (+)- <b>39</b> (Schema 19)



**Abbildung 19:** Darstellung der beobachteten NOEs und Rychnovsky Analyse<sup>37,38</sup> des (20R)-Tetrahydrofurans (–)-**179b**.

**Abbildung 20:** Darstellung der beobachteten NOEs und Rychnovsky Analyse<sup>37,38</sup> des Tetrakisacetonids (–)-**180c**.



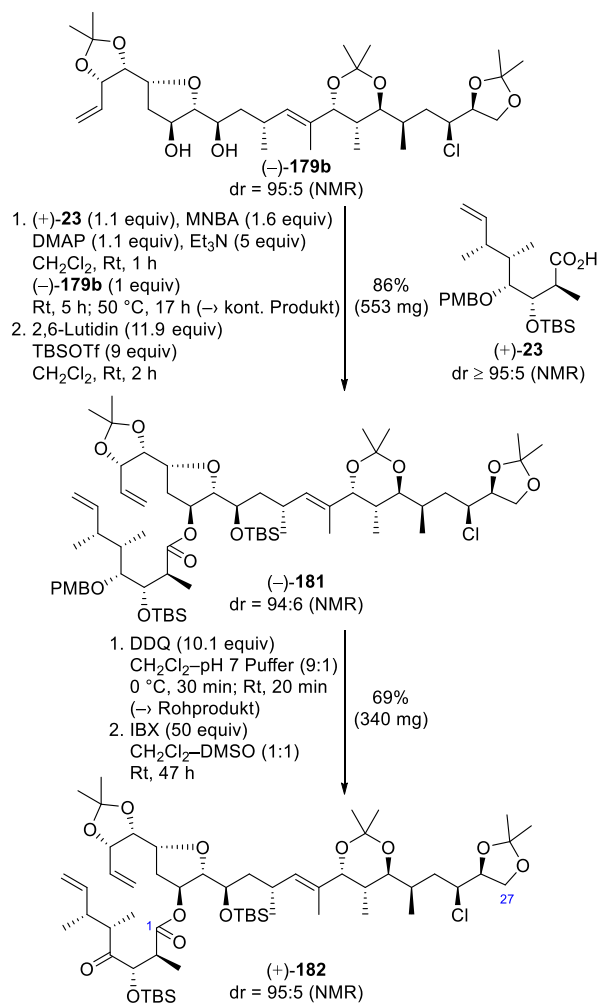
Zusätzlich wurden die  $^{13}\text{C}$ -NMR chemischen Verschiebungen der 20-CH/22-CH Acetonidfunktion des (20*R*)-Tetrahydrofurans (–)-**179b** gemäß der Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> untersucht. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR chemischen Verschiebungen der Methylgruppen 20"- und 20'''-CH<sub>3</sub> mit 24.0 und 25.2 ppm sowie des quartären Kohlenstoffs 20'-C mit 100.6 ppm, deuten, durch Vergleich mit den Werten von Rychnovsky<sup>37,38</sup>, auf eine 20,22-*anti*-Konfiguration hin (Abbildung 19). Dies würde den *anti*-Verlauf der Evans–Saksena-Reduktion<sup>131</sup> bestätigen. Die Ermittlung der  $^{13}\text{C}$ -NMR chemischen Verschiebungen der 13-CH/15-CH Acetonidfunktion des Tetrakisacetonids (–)-**180c** zeigte, dass die Methylgruppen 13"- und 13'''-CH<sub>3</sub> eine chemische Verschiebung von 24.1 und 25.0 ppm und das quartäre Kohlenstoff 13'-C von 99.9 ppm besitzen. Gemäß der Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> deutete dies auf eine 13,15-*anti*-Konfiguration hin (Abbildung 20). Die genaue Zuordnung der absoluten Konfigurationen aller Chiralitätszentren des (20*R*)-Tetrahydrofurans (–)-**179b** ist in Tabelle 14 und des Tetrakisacetonid (–)-**180c** in Tabelle 15 zu sehen.

## Abschließende Synthese von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A

Durch die Synthese des (20*R*)-Tetrahydrofurans (–)-**179b** bestand nun die Möglichkeit, über eine regioselektive Veresterung mit der literaturbekannten und von Gille synthetisierten C1–C7-Carbonsäure (+)-**23**<sup>56,209</sup> alle benötigten Kohlenstoffatome, zusammen mit allen nötigen Chiralitätszentren, einzubringen. Die Veresterung konnte unter Shiina-Bedingungen<sup>85</sup> mit MNBA, DMAP und Triethylamin, analog zu den vorangegangenen Arbeiten von Gille<sup>56</sup>, durchgeführt werden (Schema 57).<sup>210</sup> Durch NMR-Analyse zeigte sich, dass nur ein Regioisomer entstanden war, jedoch ebenfalls, dass das Produkt unabtrennbar mit unverbrauchter Carbonsäure (+)-**23**<sup>56</sup> verunreinigt war. Aus diesem Grund wurde darauf verzichtet, das Produkt zu charakterisieren und das erhaltene

<sup>209</sup> Die C1–C7-Carbonsäure (+)-**23** wurde zum einen aus den Restbeständen des Arbeitskreises Hiersemann entnommen und zum anderen von Frau Carayel synthetisiert (Karayel, C. E. Doktorarbeit, TU Dortmund, 2017).

<sup>210</sup> Eine Veresterung unter Steglich-Bedingungen (Steglich, W.; Neises, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524) zeigte keine Produktbildung und unter Yamaguchi-Bedingungen (Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993) konnten nur moderate Ausbeuten erzielt werden.



Schema 57: Synthese des Ketons (–)-**182**.<sup>135</sup>

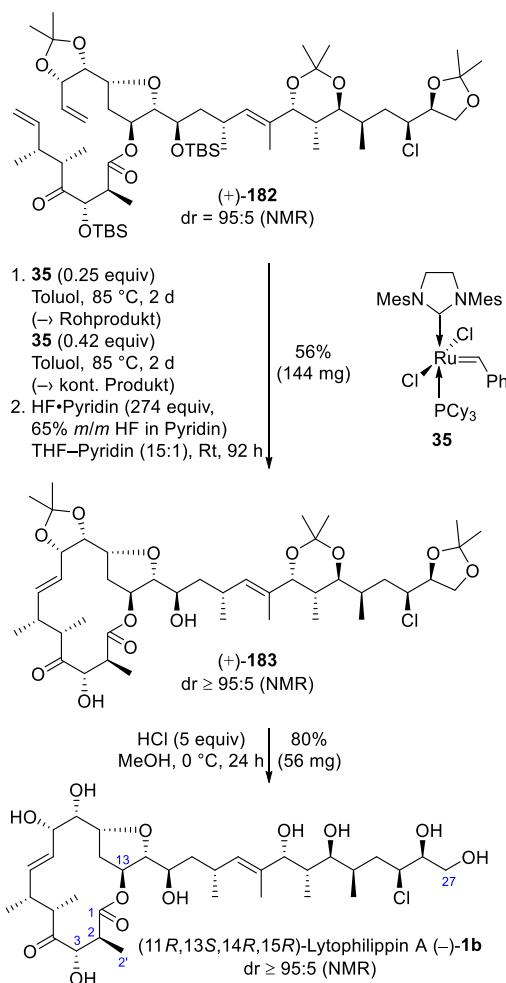
farblose, viskose Öl wurde ohne weitere Reinigung in der Bildung des TBS-Ethers<sup>75</sup> eingesetzt. Damit konnte über zwei Stufen in einer guten Ausbeute von 86% der Ester (–)-**181** erhalten werden. Die Regioselektivität der Veresterung wurde vorläufig zugewiesen und später durch die Interpretation eines HMBC-Experiments von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** bestätigt. Eine genaue Erklärung, außer durch sterische Gründe, für die überraschend gute Regioselektivität konnte bis jetzt nicht gefunden werden. Eine anschließende Ringschlussmetathese<sup>66</sup> mit dem Grubbs-Präkatalysator der zweiten Generation **35**<sup>86</sup>, catMETium<sup>®</sup> RF3 **148**<sup>193</sup> oder dem Stewart-Grubbs-Katalysator<sup>211</sup> zeigte keine Produktbildung. Aufgrund dessen wurde versucht den PMB-Ether mit DDQ zu spalten<sup>212</sup> und anschließend

<sup>211</sup> Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Brubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589–1592.

<sup>212</sup> Beispiele für die PMB-Ether-Spaltung mit DDQ: (a) Fuwa, H.; Saito, A.; Sasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3041–3044. (b) Paek, S.-M.; Seo, S.-Y.; Kim, S.-H.; Jung, J.-W.; Lee, Y.-S.; Jung, J.-K.; Suh, Y.-G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3159–3162.

eine Ringschlussmetathese<sup>66</sup> durchzuführen. Nach erfolgreicher Spaltung des Ethers zeigte sich jedoch bei den Versuchen zur Metathese mit dem Grubbs-Präkatalysator der zweiten Generation **35**<sup>86</sup> und catMETium® RF3 **148**<sup>193</sup> bei 75 °C durch analytische Dünnschichtchromatographie, dass sich bei den erhöhten Temperaturen das Edukt zersetzte und sich zwei neue Produkte bildeten. Hierbei wurde angenommen, dass durch eine intramolekulare Umesterung der freien Hydroxyfunktion zum  $\gamma$ -Lacton die beiden Zersetzungsprodukte entstanden. Eine genaue Charakterisierung wurde nicht durchgeführt. Aufgrund dieser Instabilität, wurde das Produkt der PMB-Ether-Spaltung noch am gleichen Tag und ohne Charakterisierung mittels einem großen Überschuss IBX<sup>96</sup> über 47 Stunden zum Keton (+)-**182** umgesetzt. Insgesamt konnte dabei über zwei Stufen eine moderate Ausbeute von 69% erzielt werden.

Nach der Synthese des Ketons (+)-**182** sollte nun, vor der Spaltung der Acetonide und TBS-Ether durch die schon bekannten Methoden<sup>62</sup>, die Ringschlussmetathese<sup>66</sup> erfolgen. Diese konnte im kleinen Maßstab (21 mg) mit 0.2 Äquivalenten des Grubbs-Präkatalysators der zweiten Generation **35**<sup>86</sup> in Toluol bei 85 °C und über zwei Tage mit einer guten Ausbeute von 86% durchgeführt werden. Im größeren Maßstab (120 mg und 170 mg) mit 0.25 Äquivalenten Katalysator zeigten sich jedoch erheblich Probleme bei der Durchführung dieser Reaktion (Schema 58).<sup>213</sup> So war es aufgrund der gleichen Polarität des Ketons (+)-**182** und des Metatheseproduktes nicht möglich, die Reaktion durch analytische Dünnschichtchromatographie zu überprüfen und sie wurde daher, analog zum durchgeführten Testansatz, nach zwei Tagen abgebrochen. <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchung des Produktes zeigte jedoch nur einen unvollständigen Umsatz von 50%. Um vollständigen Umsatz zu gewährleisten, wurde das Produktgemisch einer zweiten Ringschlussmetathese<sup>66</sup> unter gleichen Bedingungen und mit 0.42 Äquivalenten Katalysator, basierend auf dem Substrat des ersten Zyklus, unterzogen. Nach dem zweiten Zyklus zeigte die NMR-Analyse einen vollständigen Umsatz des Ketons (+)-**182** zum Metatheseprodukt, aber ebenfalls unabtrennbare Verunreinigungen von unbekannter Konstitution. Deswegen wurde das erhaltene farblose Öl ohne weitere Reinigung in



**Schema 58:** Synthese von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (-)-**1b** durch Ringschlussmetathese<sup>66</sup> und Abspaltung der Schutzgruppen.<sup>135</sup>

der nachfolgenden Reaktion zur Spaltung der TBS-Ether eingesetzt, welche mit HF·Pyridin Komplex<sup>214</sup> über 92 Stunden durchgeführt wurde. Es konnte eine moderate Ausbeute von 56% über beide Stufen für das [14]Makrolacton (+)-**183**<sup>215</sup> erreicht werden. Ebenfalls konnte das Diastereomerenverhältnis durch säulenchromatographische Abtrennung des falschen Diastereomers auf  $\geq 95:5$  verbessert werden. Die Konfiguration der 7-CH/8-CH Doppelbindung wurde vorläufig gemäß des erwarteten Ergebnisses der Ringschlussmetathese zugewiesen und später durch Analyse der Kopplungskonstanten von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (-)-**1b** bestätigt. Als letzte Reaktionsstufe erfolgte die Abspal-

<sup>213</sup> Die Ringschlussmetathese im kleinen Maßstab wurde einmal und im größeren Maßstab zweimal durchgeführt und ist nicht optimiert.

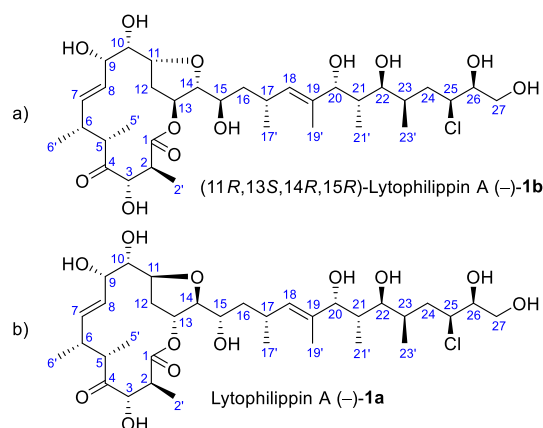
<sup>214</sup> Beispiele für TBS-Ether-Spaltungen mit HF·Pyridin Komplex: (a) Hu, Z.; Jiang, X.; Han, W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5192–5195. (b) Cachoux, F.; Isarno, T.; Wartmann, M.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7469–7473.

<sup>215</sup> Bei der Verbindung handelt es sich um einen weißen Feststoff, welcher unter den verwendeten Bedingungen keinen Kristall für eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse hervorbrachte.

tung der drei Acetonidfunktionen mit Salzsäure in Methanol<sup>216</sup>, bei der eine Ausbeute von 80% für das (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** erzielt werden konnte. Die Konfiguration der 7-CH/8-CH Doppelbindung wurde durch Analyse der Kopplungskonstanten zugewiesen: 5.46 (ddd,  $J = 16.0, 3.3, 0.6$  Hz, 1H, 8-CH), 6.08 (ddd,  $J = 15.9, 8.8, 1.9$  Hz, 1H, 7-CH). Der Vorschlag eines [14]Makrolids, anstatt der Alternative eines [16]Makrolids, wurde durch die Interpretation der Ergebnisse eines 2D-<sup>1</sup>H<sup>13</sup>C-HMBC-Experiments unterstützt. Es konnten dabei HMBC-Korrelationen zwischen 13-CH und 1-C, 3-CH und 1-C, 2-CH und 1-C, 2'-CH<sub>3</sub> und 1-C, 2-CH und 13-CH sowie 2'-CH<sub>3</sub> und 13-CH beobachtet werden (Schema 58). Insgesamt wurde eine Gesamtmasse von 84 mg des (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b**<sup>215</sup> während der Bearbeitung dieses Themas synthetisiert.

### Vergleich der NMR-Daten von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A mit Řezanka und Lee

Nach der erfolgreichen Synthese von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** (Abbildung 21a) und der vollständigen Aufklärung der absoluten Konfiguration aller Chiralitätszentren, folgten umfangreiche NMR-Untersuchungen, um neue Erkenntnisse über die wahre Konfiguration des Naturstoffs zu erhalten. Bei dem Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Daten von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** (CD<sub>3</sub>OD) mit dem von Lee synthetisierten Lytophilippin A (–)-**1a** (CD<sub>3</sub>OD) (Abbildung 21b) konnten sehr gute Übereinstimmungen der chemischen Verschiebungen für die Seitenkette ab C18 beobachtet werden ( $\Delta\delta \leq 0.03$  ppm), welches im Einklang mit den Erwartungen war, da beide Seitenketten identisch seien sollten (Abbildung 22). Große Abweichungen ( $\Delta\delta \geq 0.14$  bis 0.60 ppm) wurden vor allem für Protonen der unterbrochenen und überbrückten Polyol-Region (C9 bis C15) beobachtet, mit der bemerkenswerten Ausnahme von H13 ( $\Delta\delta = 0.01$  ppm). Diese Ergebnisse entsprechen ebenfalls den Erwartungen, da dies der Bereich ist, in dem die Chiralitätszentren variiert wurden. Ein Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR chemischen Verschieb-



**Abbildung 21:** Struktur von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** (a, oben) und des von Lee<sup>62</sup> synthetisierten und Řezanka<sup>19</sup> isolierten Naturstoffs Lytophilippin A (–)-**1a** (b, unten).

ungen mit den NMR-Daten von Lee<sup>62</sup> konnte nicht durchgeführt werden, da dieser keine genaue Zuordnung der Signale durch 2D-<sup>1</sup>H<sup>13</sup>C-HSQC-Spektren vermerkte. Beim Vergleich der NMR-Daten von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** mit dem von Řezanka<sup>19</sup> isolierten Naturstoff Lytophilippin A (–)-**1a** fiel schwer ins Gewicht, dass Řezanka<sup>19</sup> in seiner Veröffentlichung ein nicht benanntes Lösungsmittel oder Lösungsmittelsystem verwendete. Somit wurden für diese Vergleiche verschiedene deuterierte Lösungsmittel zur Messung der NMR-Daten eingesetzt. Für die Lösungsmittel CD<sub>3</sub>CN, CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> und D<sub>2</sub>O konnte nur unzureichende Löslichkeit von (–)-**1b** festgestellt werden. In den Lösungsmitteln CD<sub>3</sub>OD, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO<sup>217</sup>, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N-CD<sub>3</sub>OD (1:1)<sup>218</sup>, (CD<sub>3</sub>)SO<sup>219</sup> und C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N<sup>220</sup> konnten <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten aufgenommen werden und anschließend mit den von Řezanka<sup>19</sup> publizierten Daten von Lytophilippinen A (–)-**1a** verglichen werden (<sup>1</sup>H-NMR-Vergleich: Abbildung 23 und <sup>13</sup>C-NMR-Vergleich: Abbildung 24). Bei der Betrachtung der beiden Diagramme wird schnell klar, dass die Abweichungen in den chemischen Verschieb-

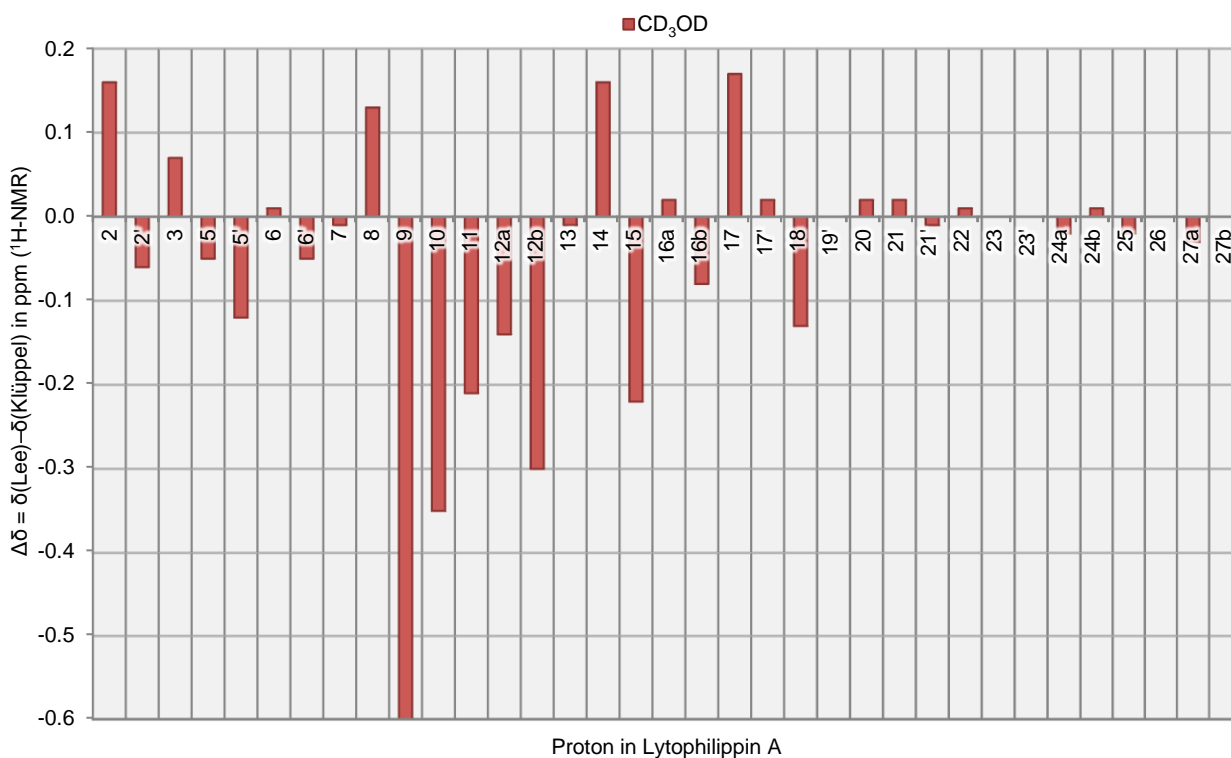
<sup>217</sup> <sup>1</sup>H-NMR  $\Delta\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-CD<sub>3</sub>OD] im Bereich von –0.05 zu +0.10 ppm. <sup>13</sup>C-NMR  $\Delta\delta$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-CD<sub>3</sub>OD] im Bereich von –1.8 zu +0.7 ppm.

<sup>218</sup> Von Řezanka verwendetes NMR Lösungsmittelsystem: Řezanka, T.; Hanus, L.; Dembitsky, V. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4073–4079. <sup>1</sup>H-NMR  $\Delta\delta$  [(C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N-CD<sub>3</sub>OD (1:1))-CD<sub>3</sub>OD] im Bereich von –0.11 zu +0.28 ppm. <sup>13</sup>C-NMR  $\Delta\delta$  [(C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N-CD<sub>3</sub>OD (1:1))-CD<sub>3</sub>OD] im Bereich von –0.7 zu +0.9 ppm.

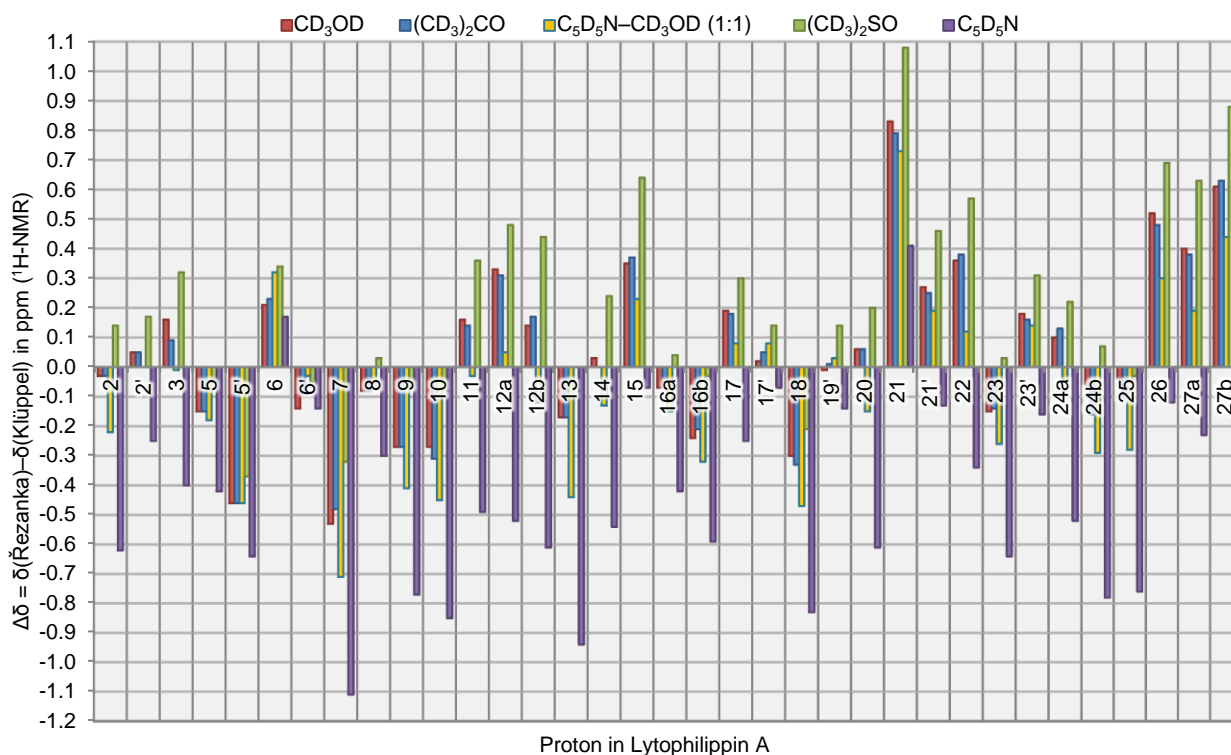
<sup>219</sup> <sup>1</sup>H-NMR  $\Delta\delta$  [(CD<sub>3</sub>)SO-CD<sub>3</sub>OD] im Bereich von –0.30 zu –0.01 ppm; generelle Hochfeld-Verschiebung. <sup>13</sup>C-NMR  $\Delta\delta$  [(CD<sub>3</sub>)SO-CD<sub>3</sub>OD] im Bereich von –3.4 zu –0.2 ppm; generelle Hochfeld-Verschiebung mit einer Ausnahme (25-CH).

<sup>220</sup> <sup>1</sup>H-NMR  $\Delta\delta$  [C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N-CD<sub>3</sub>OD] im Bereich von 0 zu +0.85 ppm; signifikante und generelle Tieffeld-Verschiebung mit einer Ausnahme (6'-CH). <sup>13</sup>C-NMR  $\Delta\delta$  [C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N-CD<sub>3</sub>OD] im Bereich von –1.2 zu +1.8 ppm.

<sup>216</sup> Beispiele für die Acetonid-Spaltung mit HCl: (a) Solladié, G.; Gressot-Kempf, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2371–2379. (b) Enders, D.; Breuer, I.; Nühling, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2677–2683.

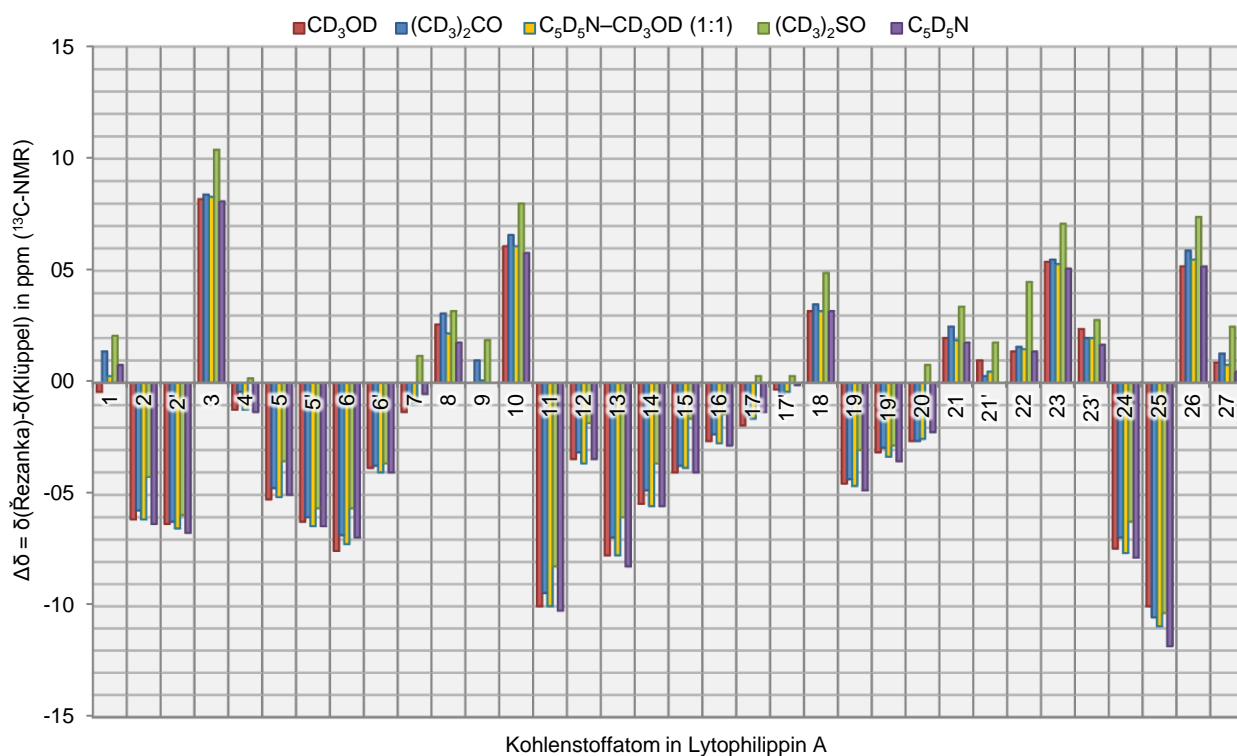


**Abbildung 22:** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR chemischen Verschiebungen für Lytophilippin A (–)-**1a** (Lee) mit (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** in CD<sub>3</sub>OD unter Verwendung der in Tabelle 16 (Kapitel 6) tabellierten Datenbasis:  $\Delta\delta$  [ppm] =  $\delta(\text{Lee}, 600 \text{ MHz}) - \delta(\text{Kluppel}, 600 \text{ MHz})$ .

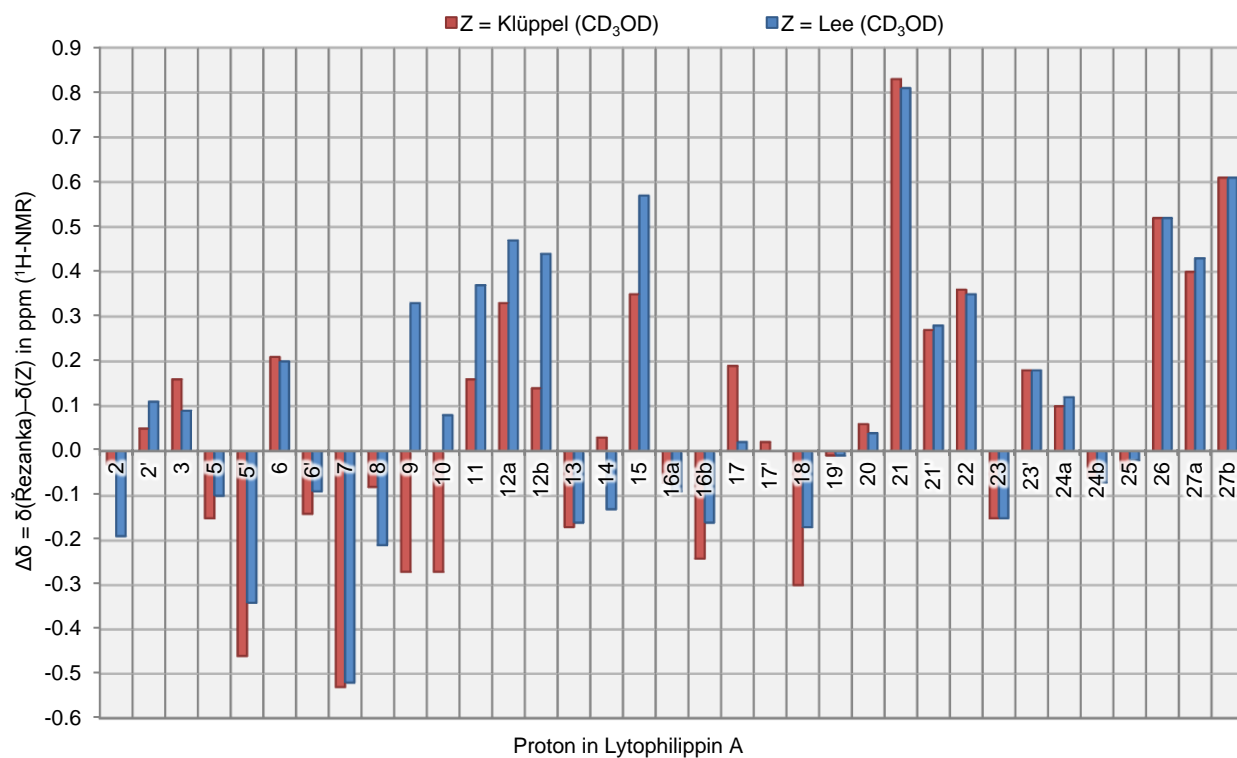


**Abbildung 23:** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR chemischen Verschiebungen für Lytophilippin A (–)-**1a** (Řezanka) mit (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** in verschiedenen Lösungsmitteln unter Verwendung der in Tabelle 16 (Kapitel 6) tabellierten Datenbasis:  $\Delta\delta$  [ppm] =  $\delta(\text{Řezanka}, 500 \text{ MHz}) - \delta(\text{Kluppel}, 600 \text{ MHz}, 500 \text{ MHz}, 600 \text{ MHz}, 500 \text{ MHz})$ . Das verwendete Lösungsmittel für Řezankas NMR-Experimente ist nicht angegeben.





**Abbildung 24:** Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR chemischen Verschiebungen für Lytophilippin A (–)-**1a** (Řezanka) mit (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** in verschiedenen Lösungsmitteln unter Verwendung der in Tabelle 18 (Kapitel 6) tabellierten Datenbasis:  $\Delta\delta$  [ppm] =  $\delta$ (Řezanka, 126 MHz) –  $\delta$ (Hiersemann, 151 MHz, 126 MHz, 151 MHz, 126 MHz, 126 MHz). Das verwendete Lösungsmittel für Řezankas NMR-Experimente ist nicht angegeben.



**Abbildung 25:** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR chemischen Verschiebungen für Lytophilippin A (–)-**1a** (Řezanka) mit (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** und Lytophilippin A (–)-**1a** (Lee) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  unter Verwendung der in Tabelle 16 (Kapitel 6) tabellierten Datenbasis:  $\Delta\delta$  [ppm] =  $\delta$ (Řezanka, 500 MHz) –  $\delta$ (Klüppel, 600 MHz) and  $\Delta\delta$  [ppm] =  $\delta$ (Řezanka, 500 MHz) –  $\delta$ (Lee, 600 MHz). Das verwendete Lösungsmittel für Řezankas NMR-Experimente ist nicht angegeben.

ungen nicht auf einen Molekülbereich beschränkt sind, sondern umfangreiche globale und lösungsmittelunabhängige Abweichungen zwischen den gemessenen  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR chemischen Verschiebungen der Lytophilippine vorliegen. Zusätzlich zeigten die intensiven NMR-Studien, dass die Differenzen der chemischen Verschiebungen von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** für die verschiedenen NMR Lösungsmittel  $\Delta\delta$  (Lösungsmittel- $\text{CD}_3\text{OD}$ ) generell weit weniger ausgeprägt sind ( $^1\text{H}$ -NMR-Vergleich: Tabelle 17, Kapitel 6 und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Vergleich: Tabelle 19, Kapitel 6) als die direkten Differenzen der chemischen Verschiebungen von (–)-**1a** und (–)-**1b**  $\Delta\delta$  (Řezanka-Klüppel). Daher beruhen die Unterschiede in den  $^1\text{H}$ -NMR chemischen Verschiebungen für das isolierte (–)-**1a** und das synthetisierte (–)-**1a**  $\Delta\delta$  (Řezanka-Lee), von denen Lee ebenfalls in seiner Veröffentlichung<sup>62</sup> spricht, wahrscheinlich nicht auf NMR-Lösungsmittelleffekte (Abbildung 25). Durch diese Erkenntnisse und die von Řezanka gemachten widersprüchlichen Aussagen in der Strukturklärung (Kapitel 1) muss eine tiefsitzende und globale Fehlzuordnung der Konfiguration<sup>221</sup> von Lytophilippin A (–)-**1a** angenommen werden. Daher haben zukünftige Versuche, die genau Konfiguration von Lytophilippin A (–)-**1a** durch Total-synthese zu ermitteln, wahrscheinlich keinen Ausblick auf Erfolg. Aus diesem Grund wurde nicht weiter an der Synthese der anderen geplanten Lytophilippin A Diastereomere, wie z.B. (11*R*,13*S*,14*S*,15*S*)-Lytophilippin A **1c** aus dem Tetrakisacetonid (–)-**180c**, gearbeitet.

---

<sup>221</sup> Es wird zunächst nur eine Fehlzuordnung der Konfiguration und nicht der Konstitution angenommen. Um die wahre Konfiguration von Lytophilippin A (–)-**1a** eindeutig zuzuordnen, wäre der Zugang zu den Primärdaten nötig. Ansonsten wäre die nochmalige Isolierung des Naturstoffs aus der natürlichen Quelle unvermeidlich.

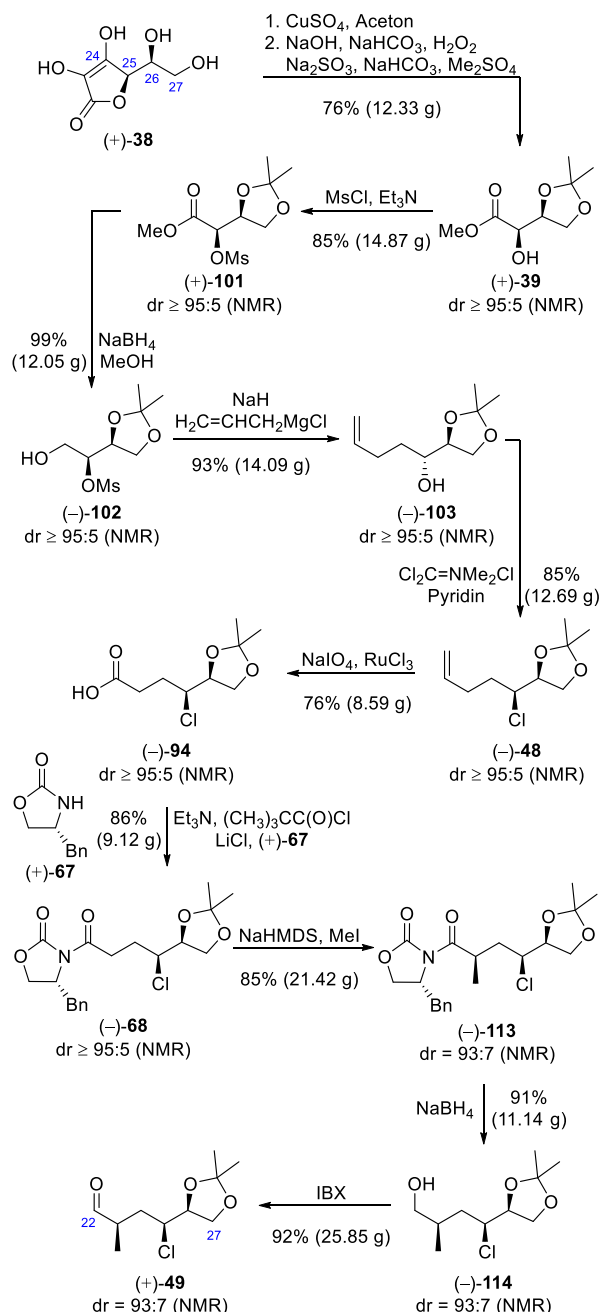
## Zusammenfassung & Ausblick

### Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das C19–C27-Phosphonat **12** synthetisiert und versucht dieses über eine HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> mit dem von Gille synthetisierten C1–C18-Makrolacton (+)-**37**<sup>56,58</sup> zu verknüpfen. Da dies nicht zum Erfolg führte, wurde das (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Diastereomer (–)-**1b** der von Řezanka postulierten Struktur des marinen Polyketids Lytophilippin A (–)-**1a**<sup>19</sup> über 33 Stufen, ausgehend von ex-chiral-pool-Synthesebaustein *L*-(+)-Ascorbinsäure **38**<sup>222</sup>, zugänglich gemacht. Ebenfalls wurde durch die Verwendung von Moshers Konfigurations-Korrelations-Methode<sup>49</sup> und der <sup>13</sup>C-NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> sowie durch die Messung von 2D-<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-NOESY-Experimenten die absolute Konfiguration des synthetisierten Diastereomers (–)-**1b** zugewiesen. Zusätzlich konnten durch weitreichende NMR-Untersuchungen und Vergleiche mit dem von Lee<sup>62</sup> synthetisierten Lytophilippin A (–)-**1a** und den von Řezanka<sup>19</sup> zur Verfügung gestellten NMR-Daten weitere Erkenntnisse in der Aufklärung der wahren Konfiguration von Lytophilippin A (–)-**1a** gewonnen werden. Die Vergleiche mit den Werten von Řezanka<sup>19</sup> zeigten umfangreiche globale und lösungsmittelunabhängige Abweichungen der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR chemischen Verschiebungen, was auf tiefsitzende und globale Fehlzuordnungen der Konfiguration des Naturstoffs hinweist. Diese Problematik kann ohne die Primärdaten nicht gelöst werden, weswegen eine erneute Isolierung des Naturstoffs aus der natürlichen Quelle unvermeidlich ist, um die wahre Konfiguration dieses Naturstoffs zu ermitteln. Die Totalsynthese weiterer Diastereomere von Lytophilippin A (–)-**1a** ist dabei sehr wahrscheinlich nicht zielführend für die Aufklärung der Konfiguration.

Die Synthese von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** begann mit der Schützung von *L*-(+)-Ascorbinsäure **38** als Acetonid<sup>87</sup> und einem Eintopf-Verfahren zur oxidativen Glycolspaltung sowie Umsetzung zum α-Hydroxy-

<sup>222</sup> Über 22 Stufen synthetisiert ausgehend vom literaturbekannten Aldehyd (+)-**49**.



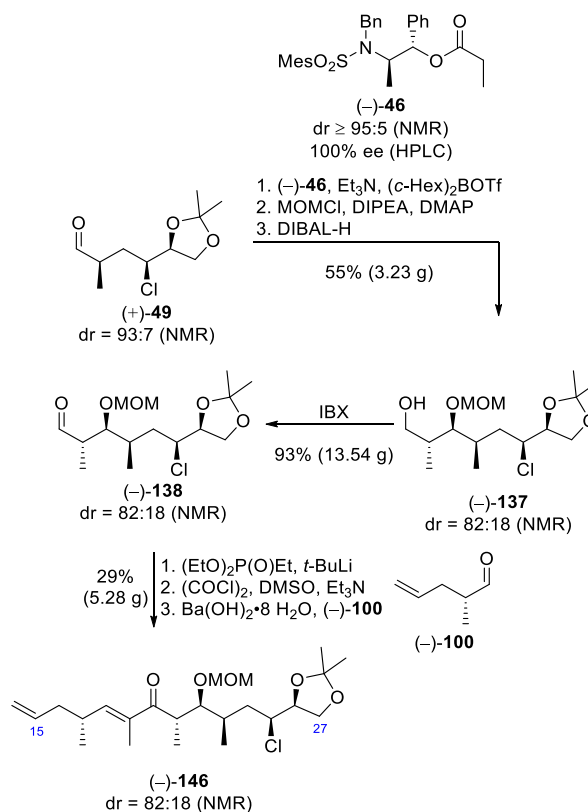
**Schema 59:** Synthese des literaturbekannten α-chiralen Aldehyds (+)-**49**<sup>62</sup> ausgehend von *L*-(+)-Ascorbinsäure **38**.

ester (+)-**39** mit Dimethylsulfat<sup>93</sup> (Schema 59). Anschließend erfolgte eine Sequenz aus Überführung der freien Hydroxyfunktion in ein Mesylat<sup>89</sup> und Reduktion des Methylesters<sup>93</sup> zum primären Alkohol. Ein Eintopf-Verfahren zur intramolekularen Bildung des Epoxides (–)-**40** und anschließender Öffnung mit dem Grignard-Reagenz Allylmagnesiumchlorid lieferte den Bishomoallylalkohol (–)-**103**. Darauf folgte eine Chlorierung mittels Phosgeniminiumchlorid und Pyridin<sup>126</sup> sowie eine Variante der Lemieux–von-Rudloff-Oxidation<sup>106</sup> mit einem Lösungsmittelgemisch

bestehend aus Ethylacetat, Acetonitril und Wasser<sup>152</sup>. Über diese Reaktion konnte das Olefin zur Carbonsäure (–)-**94** oxidiert werden. Anschließend erfolgte die Bildung<sup>154</sup> des Imids (–)-**68** mit dem Evans-Auxiliar (+)-**67**<sup>107</sup> und eine diastereoface-differenzierende Alkylierung nach Evans<sup>95</sup> mit Natriumhexamethyldisilazid und Iodmethan, welche das Produkt (–)-**113** mit einem Diastereomerenverhältnis von 93:7 hervorbrachte. Abspaltung des Evans-Auxiliars (+)-**67**<sup>107</sup> unter reduktiven Bedingungen<sup>158</sup> und Oxidation mittels IBX<sup>96</sup> lieferte den literaturbekannten  $\alpha$ -chiralen Aldehyd (+)-**49**<sup>62</sup> über elf Stufen ausgehend von *L*-(+)-Ascorbinsäure **38**. Der Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR chemischen Verschiebungen mit der Literatur<sup>62</sup> zeigte eine eindeutige Übereinstimmung der Signale.

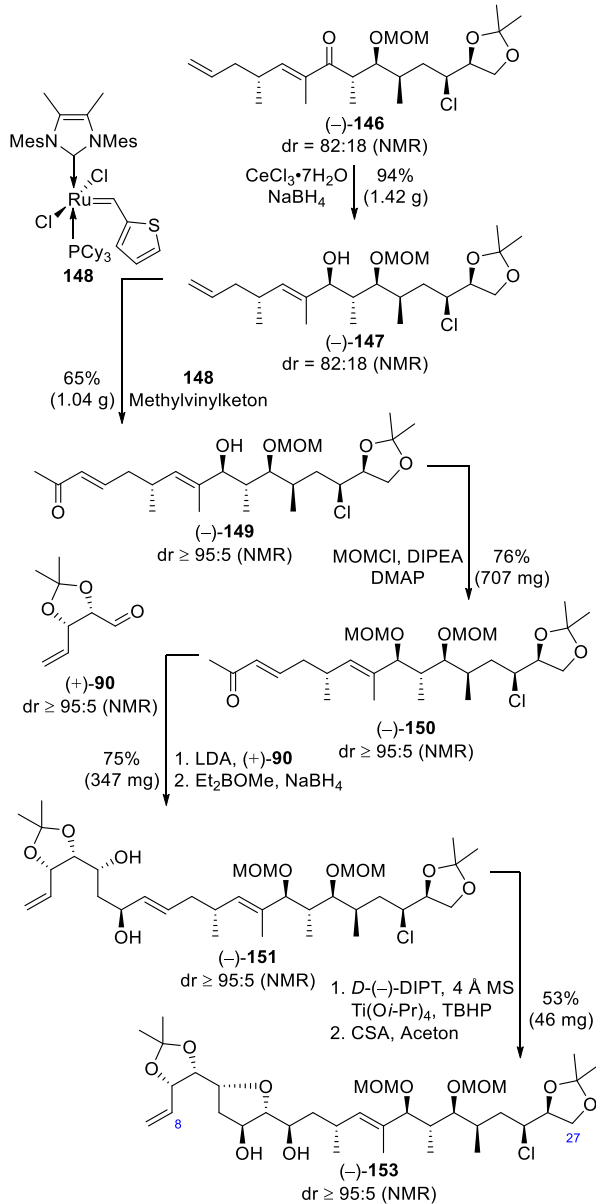
Ausgehend von Aldehyd (+)-**49** konnte, in einer diastereoface-differenzierenden *Abiko–Masamune-anti*-Aldoladdition<sup>97</sup> sowie der anschließenden MOM-Ether-Bildung<sup>181</sup> und reduktiven Abspaltung des chiralen Auxiliars mittels DIBAL-H, der Alkohol (–)-**137** mit einem Diastereomerenverhältnis von 82:18 synthetisiert werden (Schema 60). Eine Erklärung für das verschlechterte Diastereomerenverhältnis konnte nicht gefunden werden. Das Diastereomeregemisch wurde anschließend mittels IBX<sup>96</sup> zum  $\alpha$ -chiralen Aldehyd (–)-**138** oxidiert. Die Synthese des  $\beta$ -Ketophosphonats **141** konnte mit einer nucleophilen Addition von Diethylethylphosphonat und nachfolgender Swern-Oxidation<sup>162</sup> durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich jedoch, dass das  $\beta$ -Ketophosphonat **141** mit unabtrennbaren Verunreinigungen kontaminiert war und deswegen ohne genaue Charakterisierung in der nachfolgenden HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup> eingesetzt werden musste. Die Olefinierungsversuche mit dem von Gille synthetisierten C1–C18-Makrolacton (+)-**37**<sup>56,58</sup> waren aufgrund der Epimerisierung des (17*R*)-Chiralitätszentrums nicht erfolgreich. Daraufhin wurde die HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup>, wenn auch mit schlechten Ausbeuten von nur 29% über drei Stufen, mit dem kleineren  $\alpha$ -chiralen C15–C18-Aldehyd (–)-**100** zum Enon (–)-**146** realisiert.

Es folgte eine Luche-Reduktion<sup>190</sup>, welche jedoch nach Betrachtung des Cram–Felkin–Anh-Modells<sup>167</sup> und der Untersuchung durch Moshers Konfigurations-Korrelations-Methode<sup>49</sup> eine ungewünschte (2*S*)-Konfiguration zeigte (Schema 61). Der so erhaltene (2*S*)-Allylalkohol (–)-**147**



**Schema 60:** Synthese des Enons (–)-**146** über *anti*-Aldoladdition<sup>97</sup> und HWE-Olefinierung<sup>64,65</sup>.

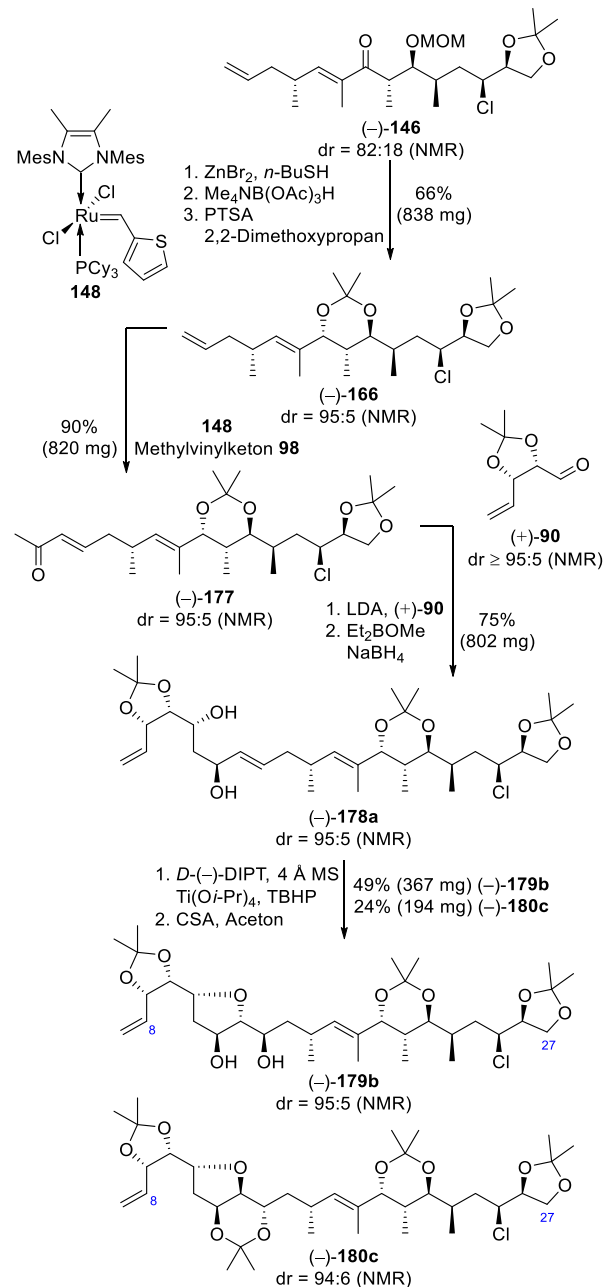
wurde daraufhin über eine Kreuzmetathese<sup>130</sup> mittels catMETium<sup>®</sup> RF3 **148**<sup>193</sup> und Methylvinylketon zum Enon (–)-**149** umgesetzt. Durch säulenchromatographische Reinigung konnte zusätzlich das unerwünschte Diastereomer abgetrennt werden. Die Schützung der freien Hydroxyfunktion zum MOM-Ether erfolgte analog zu den zuvor verwendeten Bedingungen<sup>181</sup>. Eine Sequenz aus diastereoselektiver Aldoladdition mit dem literaturbekannten Aldehyd (+)-**90**<sup>104</sup> und 1,3-*syn*-Reduktion nach Narasaka und Prasad<sup>122</sup> lieferte das *syn*-11,13-(2*S*)-Diol (–)-**151**. Anschließend wurde der Allylalkohol durch eine *mismatched*-Sharpless asymmetrische Epoxidierung (SAE)<sup>129</sup> mit *D*-(–)-DIPT, Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> und TBHP epoxidiert und das entstandene Produkt in einer nachfolgenden säurekatalysierten 5-*exo*-tet-Zyklisierung in Aceton zum C8–C27-(2*S*)-Tetrahydrofuran (–)-**153** umgesetzt. Es erfolgte eine ausgiebige Aufklärung der absoluten Konfiguration des (2*S*)-Tetrahydrofurans (–)-**153** über Moshers Konfigurations-Korrelations-Methode<sup>49</sup>, der <sup>13</sup>C-NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> und der Messungen von 2D-<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-NOESY-Experimenten verschiedener, für die Strukturaufklärung synthetisierter, Verbindungen.



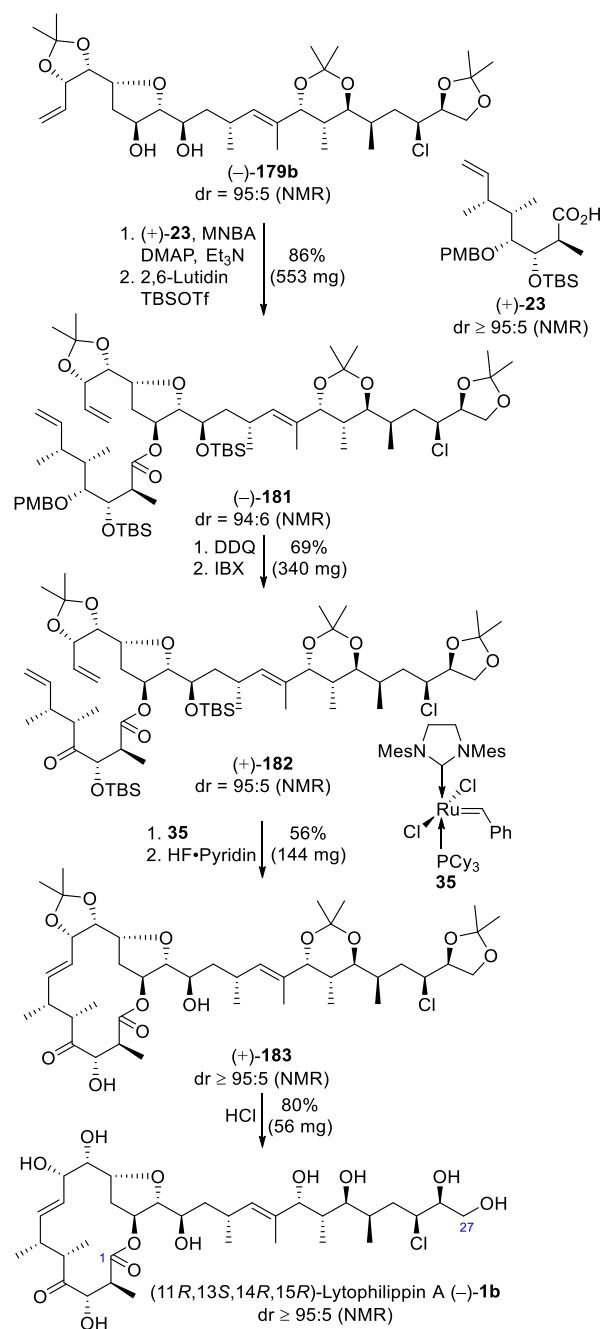
**Schema 61:** Synthese des (20*S*)-Tetrahydrofurans (–)-153 über 7 Stufen ausgehend von Enon (–)-146.

Für die Synthese des gewünschten (20*R*)-Tetrahydrofurans (–)-179b wurde das Enon (–)-146 einer Sequenz aus Spaltung des MOM-Ethers<sup>200</sup>, diastereoselektiver 1,3-*anti*-Reduktion nach Evans und Saksena<sup>131</sup> mit Tetramethylammonium-triacetoxyborhydrid zur gewünschten (20*R*)-Konfiguration und vollständiger Schützung des Produktes<sup>206</sup> zum Bisacetonid (–)-166 unterzogen (Schema 62). Dabei konnte durch säulenchromatographische Abtrennung des falschen Diastereomers das Diastereomerenverhältnis auf 95:5 verbessert werden. Anschließend erfolgte, analog zur Synthese des (20*S*)-Tetrahydrofurans (–)-153, die Kreuzmetathese<sup>130</sup> mit Methylvinylketon 98 und catMETium® RF3 148<sup>193</sup>, die diastereoselekti-

ve Aldoladdition mit dem literaturbekannten Aldehyd (+)-90<sup>104</sup> und die 1,3-*syn*-Reduktion nach Narasaka und Prasad<sup>122</sup>. Diese Sequenz lieferte das *syn*-11,13-(20*R*)-Diol (–)-178a, welches daraufhin über eine *mismatched*-Sharpless asymmetrische Epoxidierung<sup>129</sup> und Diastereomerdifferenzierender Acetalisierung<sup>56</sup> zum (20*R*)-Tetrahydrofuran (–)-179b und Tetrakisacetonid (–)-180c umgesetzt wurde. Über <sup>13</sup>C-NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky<sup>37,38</sup> und der Auswertung von 2D-<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-NOESY-Experimenten konnte auch hier die absolute Konfiguration beider Verbindungen bestimmt werden.



**Schema 62:** Synthese des (20*R*)-Tetrahydrofurans (–)-179b und des Tetrakisacetonids (–)-180c.



**Schema 63:** Synthese von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (-)-**1b**.

Nach der Synthese des (20*R*)-Tetrahydrofurans (-)-**179b** folgte die regioselektive Shiina-Veresterung<sup>85</sup> mit der von Gille synthetisierten C1–C7-Carbonsäure (+)-**23**<sup>56</sup> und die Bildung eines TBS-Ethers<sup>75</sup>, um alle benötigten Kohlenstoffe einzubringen und den Ester (-)-**181** zu erhalten (Schema 63). Es folgte die Abspaltung des PMB-Ethers mittels DDQ<sup>212</sup> und, aufgrund der Zersetzung des Produktes, die direkte Oxidation der freien Hydroxyfunktion mittels eines großen Überschusses IBX<sup>96</sup> zum Keton (+)-**182**. Bei der Ringschlussmetathese<sup>66</sup> mit dem Grubbs-Präkatalysator der zweiten Generation **35**<sup>86</sup> zeigt

ten sich jedoch Probleme bei der Durchführung. So ergab die Reaktion im großen Maßstab nur einen Umsatz von 50% und das erhaltene Gemisch musste für einen vollständigen Umsatz erneut in einer zweiten Ringschlussmetathese<sup>66</sup> umgesetzt werden. Aufgrund dieser Reaktionsführung zeigte das Produkt in der NMR-Analyse unabtrennbare Verunreinigungen von unbekannter Konstitution, weswegen sofort die Abspaltung der TBS-Ether mittels HF·Pyridin Komplex<sup>214</sup> erfolgte. Das [14]Makrolacton (+)-**183** konnte so mit einem Diastereomerenverhältnis von ≥ 95:5 erhalten werden. Anschließend erfolgte die Abspaltung der Acetonid-Schutzgruppen mittels Salzsäure in Methanol und das (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (-)-**1b** konnte als weißer Feststoff erhalten werden. Studien zur biologischen Aktivität des Diastereomers von Lytophilippin A (-)-**1b** wurden bis jetzt nicht durchgeführt.

## Ausblick

Obwohl die Aussage getätigt wurde, dass die Totalsynthese weiterer Diastereomere von Lytophilippin A (-)-**1a** wahrscheinlich nicht zielführend für die Aufklärung der Konfiguration ist, sollen an dieser Stelle der Arbeit kurz die verschiedenen Möglichkeiten gezeigt werden, Lytophilippin A (-)-**1a** und die restlichen Diastereomere des Tetrahydrofuranring-Bereichs (C11 bis C15) zugänglich zu machen. Dafür müsste die Möglichkeit geschaffen werden, alle vier Chiralitätszentren in diesem Bereich sowohl in der (*S*)- als auch in der (*R*)-Konfiguration aufzubauen<sup>223</sup>. Das erste Chiralitätszentrum, welches in der Synthese aufgebaut wird, ist das an Position C11. Dieses in der (*S*)-Konfiguration aufzubauen, würde eventuell über eine Chelat kontrollierte Mukaiyama Aldoladdition<sup>224</sup> des Enons (-)-**177** mit dem Aldehyd (+)-**90**<sup>104</sup> möglich sein, durch die die Substratinduktion von einem *Re*-Seiten Angriff (zum Vergleich Schema 42) zu einem *Si*-Seiten Angriff, durch die Koordination einer chelatisierenden Lewis-Säure, verändert wird (Schema 64a). Dies wird durch das Cram-Chelat-Modell<sup>225</sup> vorausgesagt. Hierbei

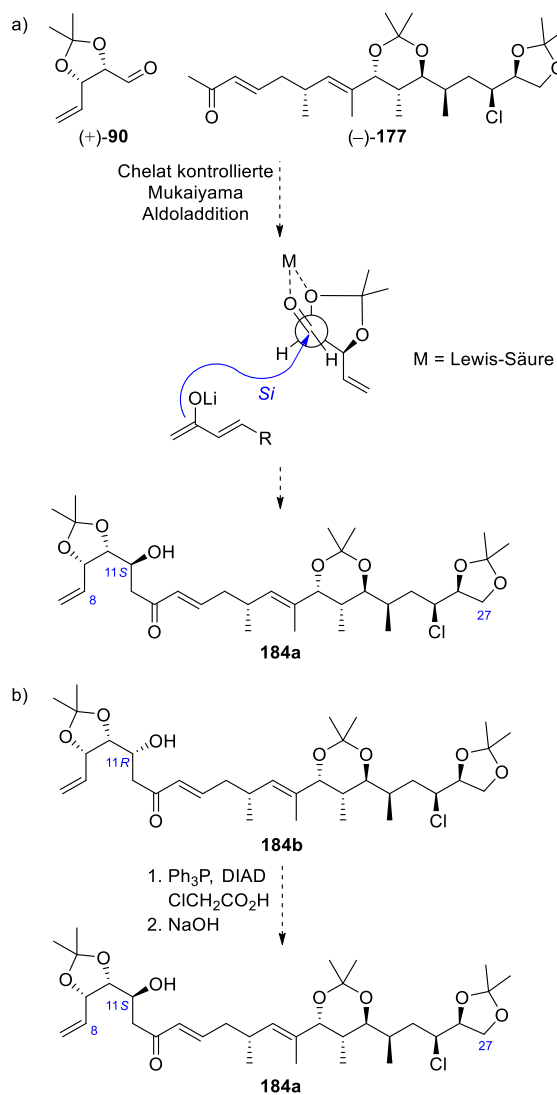
<sup>223</sup> Bei vier Chiralitätszentren bedeutet dies eine Anzahl von insgesamt 16 Diastereomeren.

<sup>224</sup> (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 2, 1011–1014. (b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503–7509.

<sup>225</sup> Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828–5835.



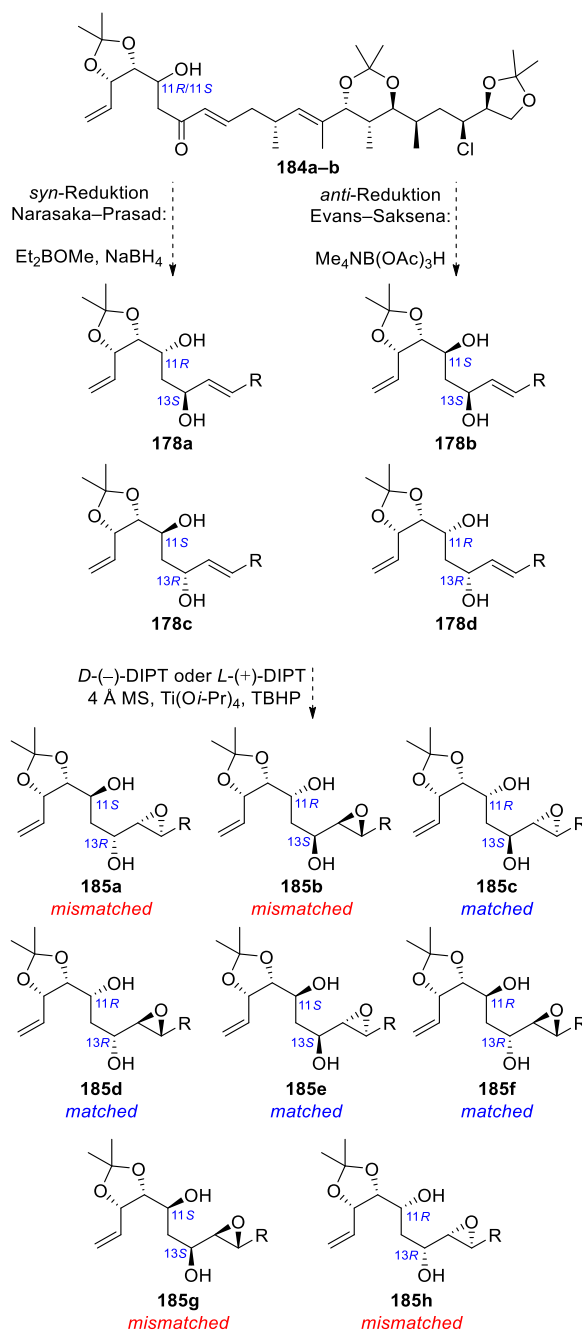
könnten z.B. die Lewis-Säuren  $\text{TiCl}_4$ <sup>226</sup> oder  $\text{SnCl}_4$ <sup>227</sup> Verwendung finden. Sollte dies nicht möglich sein, könnte auch über eine Mitsunobu-Inversion<sup>72,228</sup> des nicht charakterisierten, aber in dieser Arbeit synthetisierten, Aldolprodukts **184b** (zum Vergleich Schema 55) das (11*S*)-konfigurierte Chiralitätszentrum zugänglich gemacht werden (Schema 64b).



**Schema 64:** Mögliche Synthesen des (11*S*)-β-Hydroxyketons **184a**.

Die Einführung des (13*S*)- bzw. des (13*R*)-konfigurierten Chiralitätszentrums könnte, gesteuert durch die Hydroxyfunktion an C11, über eine 1,3-*syn*-Reduktion nach Narasaka und Prasad<sup>122</sup> oder eine 1,3-*anti*-Reduktion nach Evans und

Saksena<sup>131</sup> erfolgen (Schema 65). Die Wahl der benötigten Reaktion ist dabei von der Konfiguration des C11 Chiralitätszentrums abhängig. Danach könnte über eine Sharpless asymmetrische Epoxidierung<sup>129</sup>, analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit, und der Wahl von *D*-(-)-DIPT oder *L*-(+)-DIPT alle acht möglichen Epoxide **185a–h** zugänglich gemacht werden (Schema 65).



**Schema 65:** Bildung der vier Diole **178a–d** durch 1,3-Reduktion und der acht diastereomeren Epoxide **185a–h** durch Sharpless asymmetrischen Epoxidierung<sup>129</sup>.

Die Öffnung der Epoxide durch 5-*exo*-tet-Zyklisierung könnte erneut über die Verwendung der Säure CSA erfolgen (Schema 66). Hierbei

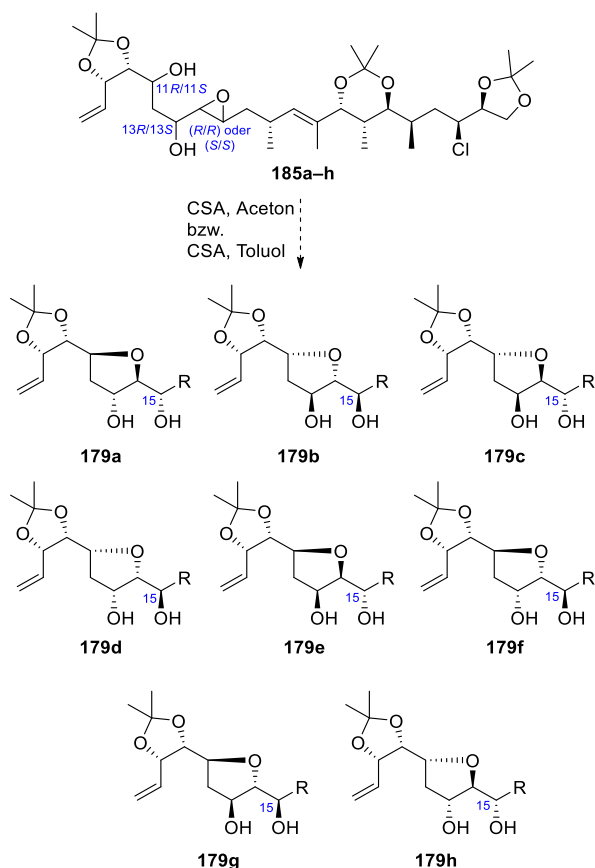
<sup>226</sup> Reetz, M. T.; Raguse, B.; Marth, C. F.; Hügel, H. M.; Bach, T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5731–5742.

<sup>227</sup> Reetz, M. T.; Kessler, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5436–5438.

<sup>228</sup> Mitsunobu-Inversion mit 4-(Diphenylphosphino)benzoesäure: Muramoto, N.; Yoshino, K.; Misaki, T.; Sugimura, T. *Synthesis* **2013**, *45*, 931–935.



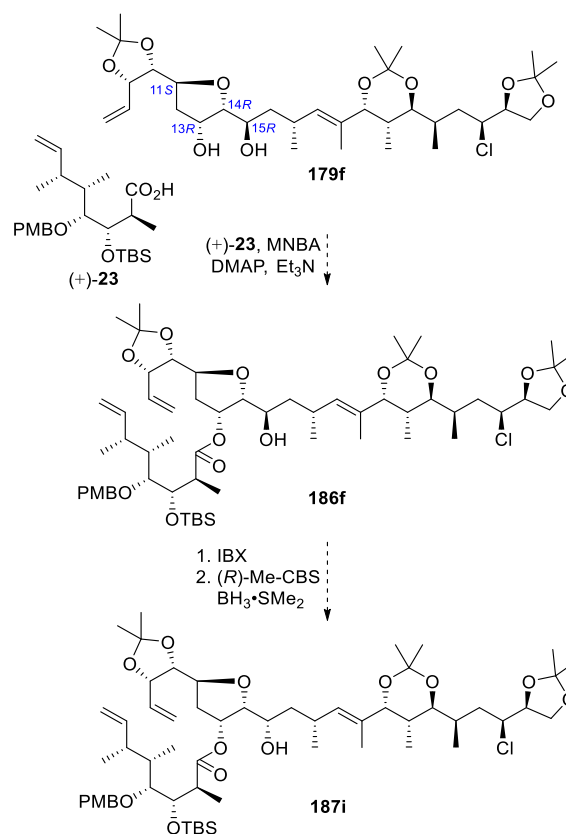
sollte jedoch, um ein Acetalisierung der *anti*-11,13-Diole zu vermeiden, z.B. Toluol<sup>229</sup> als Lösungsmittel eingesetzt werden. Nach der Bildung des Tetrahydrofuranrings könnte dann zusätzlich Aceton zugegeben werden, um bei einer *mismatched*-Situation der Epoxidierung und der Bildung beider diastereomeren Epoxide, diese über eine Diastereomer-differenzierende Acetalisierung<sup>56</sup>, wie sie auch in dieser Arbeit angewendet wurde, zu trennen. Die *syn*-11,13-Diole könnten, analog zu dieser Arbeit, mit Aceton als Lösungsmittel umgesetzt werden, da die Bildung der *syn*-Acetonide langsamer verlaufen sollte als die Bildung des Tetrahydrofuranrings. Auch hier sollten bei einer *mismatched*-Situation der Epoxidierung durch die Diastereomer-differenzierende Acetalisierung<sup>56</sup> die Produkte voneinander getrennt werden können. Eine *matched*-Situation der SAE sollte selektiv nur ein Epoxide bilden.



**Schema 66:** Die Bildung der acht Tetrahydrofuranring-Diastereomere **179a–h** durch 5-exo-tet-Zyklisierung.

Mit der Bildung der acht Tetrahydrofuranring-Diastereomere **179a–h** würde als nächster Schritt die regioselektive Shiina-Veresterung<sup>85</sup> mit der

von Gille synthetisierten C1–C7-Carbonsäure (+)-**23**<sup>56</sup> folgen, welche selektiv mit der Hydroxyfunktion an C13 reagieren sollte. Um nun alle möglichen 16 Diastereomere des Tetrahydrofuranring-Bereichs **179a–p** zugänglich zu machen, könnten die Hydroxyfunktionen an C15 über eine Synthesesequenz aus Oxidation mit z.B. IBX<sup>96</sup> und einer anschließenden diastereoselektiven Reduktion, wie z.B. der Corey–Bakshi–Shibata-Reduktion<sup>71</sup> mit dem (*R*)-Me-CBS oder dem (*S*)-Me-CBS Katalysator invertiert werden (Schema 67).



**Schema 67:** Beispiel der Shiina-Veresterung<sup>85</sup> von **179f** und anschließenden Inversion an C15.

Anschließend könnten alle erhaltenen 16 Diastereomere des Tetrahydrofuranring-Bereichs **179a–p** (C11 bis C15) über die in dieser Arbeit entwickelten Reaktionsbedingungen (zum Vergleich Schema 57 und 58) zu Lytophilippin A (–)-**1a**<sup>19</sup>, (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** und den weiteren 14 Diastereomeren **1c–p** umgesetzt und mit den NMR-Daten von Lee<sup>62</sup> und Řezanka<sup>19</sup> verglichen werden.

<sup>229</sup> Im Rahmen dieser Arbeit wurde Toluol bereits erfolgreich als alternatives Lösungsmittel zu Aceton für die 5-exo-tet-Zyklisierung getestet.

## Experimenteller Teil

### Allgemeines Vorgehen und verwendete Apparaturen

Falls nicht anderes beschrieben, erfolgten die feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen in Normalschliffglasapparaturen unter Argon-Atmosphäre und in absoluten Lösungsmitteln. Vor Reaktionsbeginn wurden die benötigten Glasapparaturen, inklusive Magnetrührkern, unter steter Zufuhr von Argon mittels eines Heißluftföhns (630 °C) mehrere Minuten lang ausgeheizt. Anschließend wurde die noch heiße Normalschliffglasapparatur mit einem Septum verschlossen und unter steter Zufuhr von Argon abgekühlt. Die Ausnahmen sind die Reaktionen in wässrigen Lösungen, die durchgeführte Luche-Reduktion und die Reaktionen unter Verwendung von Flusssäure, welche in verschließbaren Polypropylen-Reaktionsgefäßen durchgeführt wurde. Lösungsmittel und flüssige Chemikalien wurden mittels Einweg- oder Glasspritze entnommen und in die Apparatur überführt. Feststoffe wurden zuerst abgewogen und anschließend im Argon-Gegenstrom in die Apparatur gegeben.

Auftretende Prozentangaben beziehen sich auf das Gewichtsprozent der verwendeten Chemikalien und sind mit *m/m* abgekürzt. Die Mischungsverhältnisse der verwendeten Lösungsmittelgemische beziehen sich auf die eingesetzten Volumina der einzelnen Lösungsmittel. Volumenprozent beschreiben das Verhältnis des Volumens von zwei oder mehreren flüssigen Chemikalien und sind mit *v/v* abgekürzt. Das Stoffmengenverhältnis bei verunreinigten Produkten ist in Prozent angegeben und mit *n/n* abgekürzt. Die berechneten Ausbeuten beziehen sich immer auf die als Minderkomponente eingesetzt Substanz.

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mittels vorbeschichteten Kieselgel-Platten von Typ 60 F<sub>254</sub> (4 cm) der Firma Merck durchgeführt. Als mobile Phasen dienten verschiedene Lösungsmittelgemische aus Cyclohexan und Ethylacetat oder Dichlormethan und Methanol. Die Visualisierung erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht (254 nm) sowie anschließendem Anfärben mit dem Kägi-Miescher Reagenz<sup>230</sup> (*p*-Anisaldehyd 2.53% *v/v*, Essigsäure 0.96% *v/v*, Ethanol 93.06% *v/v*, konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3.45% *v/v*) oder dem Kaliumpermanganat Reagenz: KMnO<sub>4</sub> (3 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 g), NaOH (0.25 g in 5 mL H<sub>2</sub>O), H<sub>2</sub>O (300 mL).

Die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte orientierte sich an den von Still, Kahn und Mitra ermittelten Parametern.<sup>231</sup> Als stationäre Phase diente Kieselgel (Partikelgröße 40–63 µm, Porendurchmesser 60 Å) und als mobile Phase wurden verschiedene Lösungsmittelgemische aus Cyclohexan und Ethylacetat, Dichlormethan und Methanol oder *n*-Pentan und Diethylether verwendet. Alle hierfür verwendeten technischen Lösungsmittel wurden vor der Verwendung am Rotationsverdampfer bei 40 °C destilliert.

Kugelrohr-Destillationen wurde im Feinvakuum (0.05 mbar) mittels einer Pumpe der Firma Pfeiffer (Duo 5 M), einem Druckregler der Firma Pfeiffer (RVC 300) und einem Glasofen der Firma Büchi (GRK-51) durchgeführt. Die Vorlagen wurden mit Trockeneis gekühlt

Für die Entfernung der Lösungsmittel wurden Rotationsverdampfer der Firma Büchi (Rotavapor R-200) mit einer Vakuumpumpe von Büchi (V-700) und Heidolph (Hei-VAP Value Digital) mit einer Vakuumpumpe von Vacuubrand (PC 520 NT) bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C und entsprechendem Unterdruck verwendet. Die vollständige Entfernung des Lösungsmittels erfolgte im Feinvakuum (0.05 mbar) bei 20 °C bis 50 °C mittels der gleichen Apparaturen wie zur Kugelrohr-Destillation.

<sup>230</sup> (a) Miescher, K. *Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 743–752. (b) Miescher, K.; Kägi, H. *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 761–769. (c) Stahl, E.; Kaltenbach, U. *J. Chromatogr.* **1961**, 5, 351–355.

<sup>231</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923–2925.

## Analytik

Die Messung der  $^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR-,  $^{19}\text{F}$ -NMR- und 2D-NMR-Spektren erfolgte mit Spektrometern des Typs DRX 300 oder AV 400, 500, 600 und 700 Avance der Firma Bruker, dem Inova 500 der Firma Varian oder dem Agilent Technologies DD2 500. Durch die NMR-Analysesoftware ACD/NMR Processor Academic Edition 12.01 wurden die gemessenen Spektren ausgewertet. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden bei 300, 400, 500, 600 oder 700 MHz aufgenommen und die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in ppm relativ zum eingesetzten Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3$  (7.26 ppm) oder  $\text{CD}_3\text{OD}$  (3.31 ppm) angegeben.<sup>232</sup> Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: br. s = breites Singulett, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, sxt = Sextett, m = Multiplett oder Überlappung nicht äquivalenter Resonanzen. Die auftretenden Kopplungskonstanten ( $J$ ) werden in Hertz (Hz) angegeben. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden bei 75, 101, 126, 151 oder 176 MHz aufgenommen und die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in ppm relativ zum eingesetzten Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3$  (77.16 ppm) oder  $\text{CD}_3\text{OD}$  (49.00 ppm) angegeben.<sup>232</sup> Aufgrund von identischen chemischen Verschiebungen kann, selbst bei konstitutopen oder diastereotopen Kohlenstoffatomen, die Gesamtzahl der angegebenen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale unter der erwarteten Zahl liegen. Die  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren wurden bei 471 oder 565 MHz aufgenommen und sind in ppm angegeben. Die Zuordnung der NMR-Signale basiert auf der Interpretation von  $^{13}\text{C}$ -DEPT-,  $^1\text{H}^1\text{H}$ -COSY-,  $^1\text{H}^1\text{H}$ -NOESY-,  $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HMBC- und  $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC-Experimenten.

Die Messung der FT-IR-Spektren erfolgte entweder mit einem Nicolet Avatar E.S.P. als dünner Film einer Reinsubstanz zwischen KBr-Platten oder als Reinsubstanz auf einem Diamantenkristall mittels eines Bruker Tensor 27 (PLATINUM Diamond ATR). Die infraroten Absorptionsbanden sind in reziproken Wellenlängen  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) und in einem Bereich von 4000 bis  $400\text{ cm}^{-1}$  angegeben sowie auf 0 oder  $5\text{ cm}^{-1}$  auf- bzw. abgerundet. Die relativen Intensitäten der gemessenen Absorptionsbanden sind, abhängig von ihrer Stärke, mit den folgenden Abkürzungen gekennzeichnet: s = stark, m = mittel, w = schwach.

Die Messung der Elementaranalysen zum Nachweis der elementaren Zusammensetzung der synthetisierten Verbindungen erfolgte mit einem Elementaranalysator des Typs Leco CHNS-932 oder einem Elementar Vario Micro Cube. Die Messung der niedrigaufgelösten Massenspektren (LRMS) erfolgte mittels eines Acquity QDa Detektors, welcher mit einem Waters Alliance e2695 Separations Module gekoppelt war. Die hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) wurden entweder durch eine LTQ Orbitrap der Firma Thermo Electron oder eines Bruker timsTOF Massenspektrometers und mittels Elektrospray Ionisation (ESI) aufgenommen.

Der spezifische Drehwert der synthetisierten Verbindungen wurde mittels eines Polarimeters der Typs P8000-T der Firma A. Krüss Optronic GmbH an der Natrium D-Linie (589 nm) aufgenommen und sind die Mittelwerte aus 15 Messungen. Verwendet wurde eine 1 mL Quarzglas-Küvette und die spezifischen Drehwerte sind wie folgt angegeben:  $[\alpha]_D^{25}$  (Konzentration in g/100 mL, Lösungsmittel).

Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte entweder mit einem Büchi B-540 oder mit einem Büchi M-560 Schmelzpunktgerät und sind unkorrigiert angegeben.

## Chemikalien, Lösungsmittel und hergestellte Reagenzien

Alle verwendeten Reagenzien, Katalysatoren und Lösungsmittel wurden, falls nicht anders angegeben, ohne vorherige Aufreinigung oder Behandlung eingesetzt. Toluol (PhMe), Tetrahydrofuran (THF), Dichlormethan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), Diethylether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) und Acetonitril (MeCN) wurden vor der Verwendung durch eine kommerziell erwerbliche MBraun MB SPS 800 Lösungsmittel Trocknungsanlage getrocknet. Die Entnahme erfolgte mittels Glasspritze im Stickstoff-Gegenstrom über eine zuvor dreimal evakuierte Glasvorlage.

Das Molsieb wurde durch Ausheizen bei 220 bis 240 °C und bei reduziertem Druck von  $5 \cdot 10^{-2}$  mbar über einen Zeitraum von drei Stunden aktiviert. Triethylamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) und Diisopropylamin wurden vor der Ver-

<sup>232</sup> Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

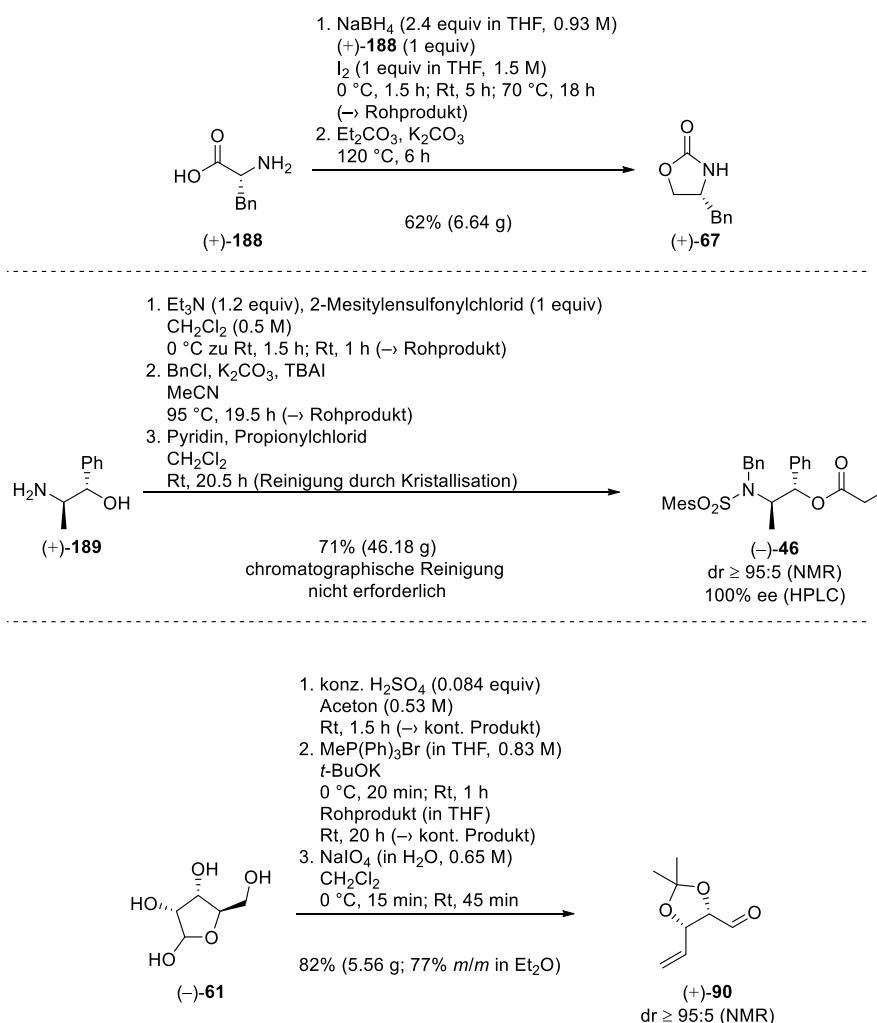
wendung durch Destillation über aktiviertem 4 Å Molsieb getrocknet und unter Argon Atmosphäre gelagert. Pyridin und *n*-Hexan wurden ebenfalls vor der Verwendung durch Destillation über aktiviertem 4 Å Molsieb getrocknet und dann über aktiviertem 4 Å Molsieb und unter Argon Atmosphäre gelagert. Methanol (MeOH) wurde durch die Destillation über Magnesium getrocknet und über aktiviertem 4 Å Molsieb und unter Argon Atmosphäre gelagert. Deuteriertes Chloroform (CDCl<sub>3</sub>) für NMR-Messungen wurde über aktiviertem 4 Å Molsieb gelagert.

Zur Herstellung von 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) wurde das literaturbekannte Verfahren von Frigerio, Santagostino und Sputore angewandt und das Produkt darauf im Kühlschrank gelagert.<sup>233</sup> Die Synthese von *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf) erfolgte über das literaturbekannte Verfahren von Corey und Cho und wurde anschließend bei -30 °C gelagert.<sup>75</sup> Wässrige Phosphat-Puffer Lösung (pH 7) wurde durch das Zugeben von wässriger Natriumdihydrogenphosphat-Lösung (0.1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 433 mL) zu wässriger Natriumhydrogenphosphat-Lösung (0.1 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1000 mL) hergestellt.

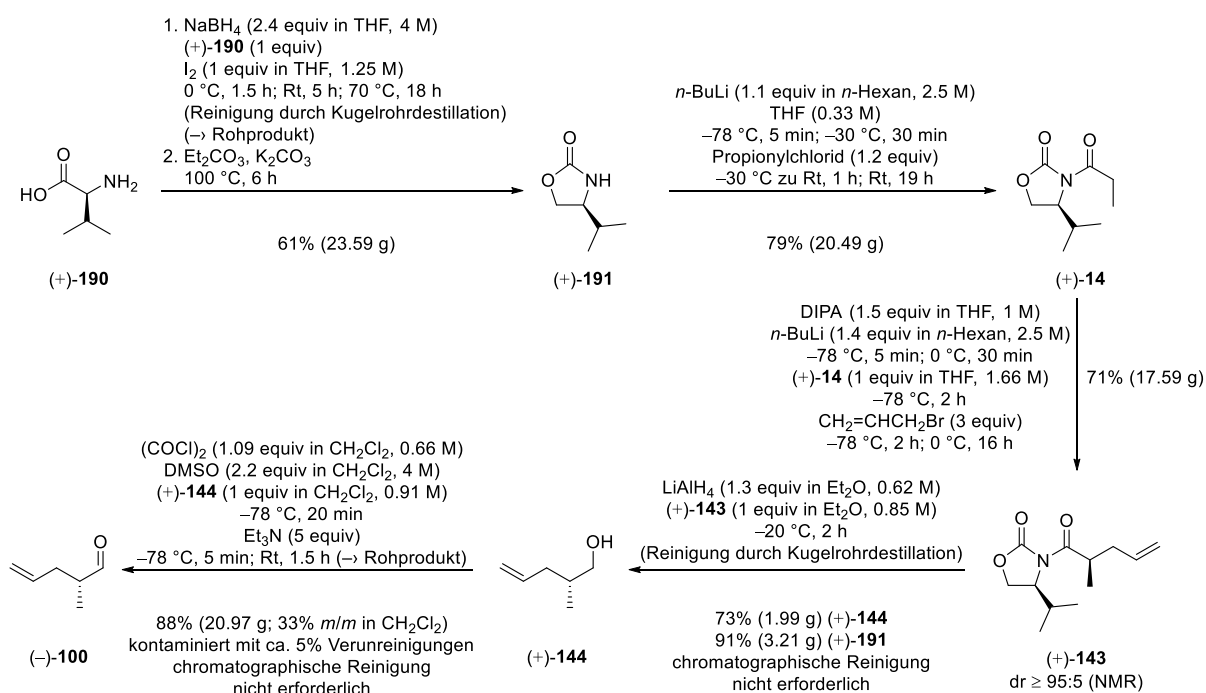
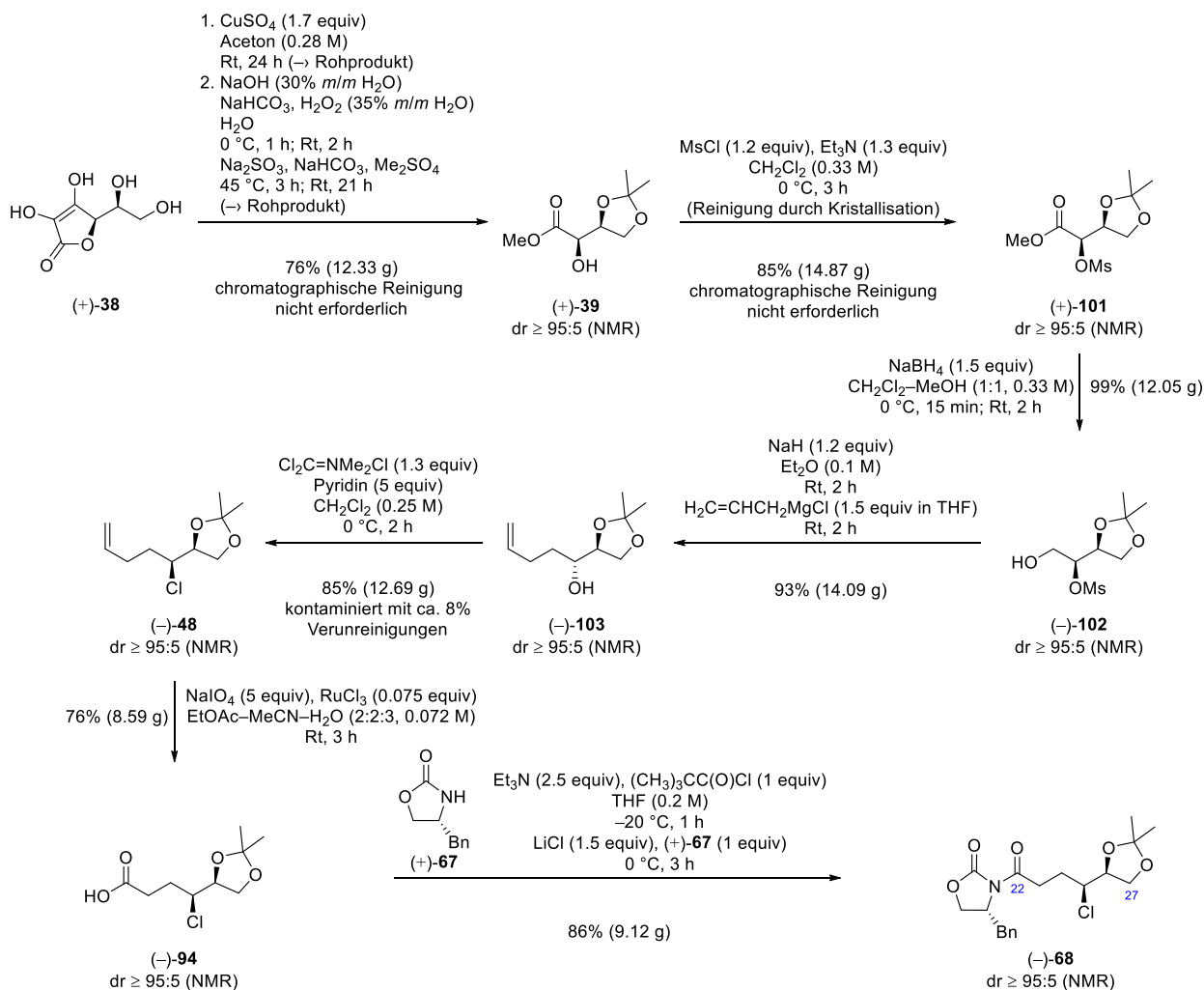
## Syntheseübersicht

Alle angegebenen Massen beziehen sich auf die isolierten Massen nach der Reinigung durch Chromatographie. Die Diastereoselektivitäten wurden durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektren bestimmt.

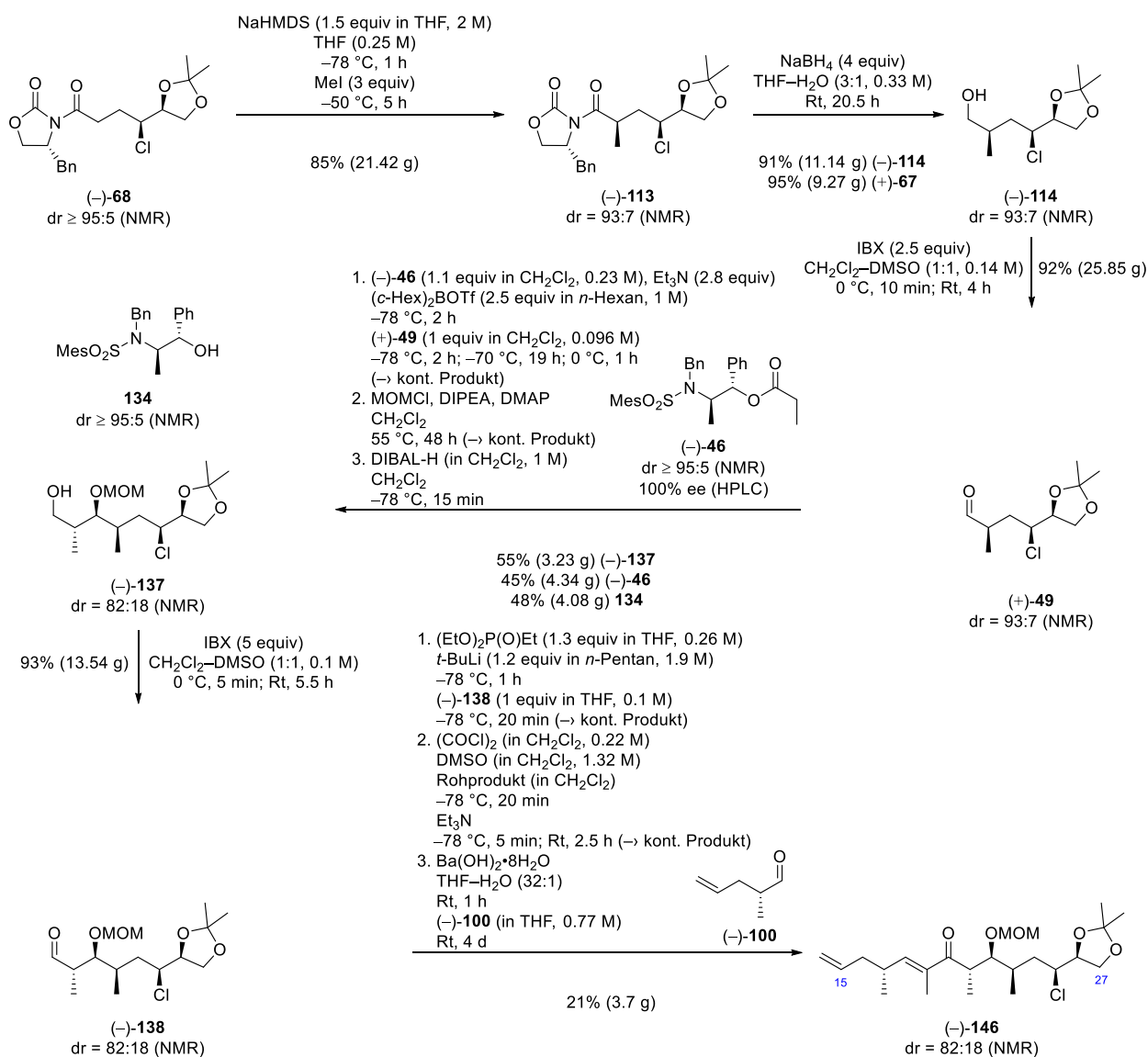
Synthese der Auxiliare (+)-**67** und (-)-**46** sowie der Aldehyde (+)-**90** und (-)-**100**



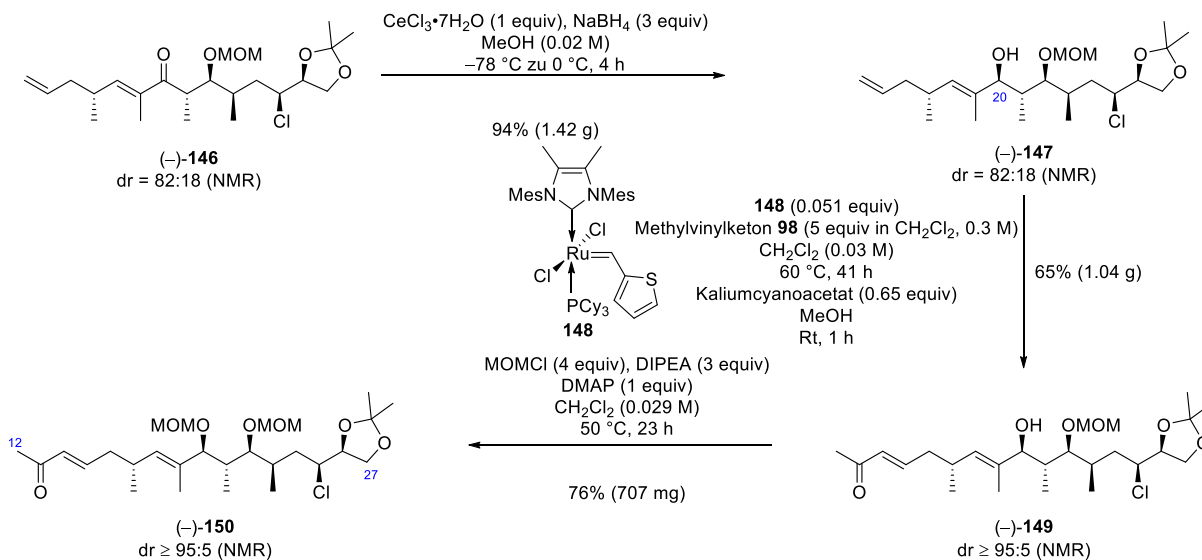
<sup>233</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.

Synthese der Auxiliare (+)-**67** und (-)-**46** sowie der Aldehyde (+)-**90** und (-)-**100** (Fortsetzung)Ausarbeitung der (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A Seitenkette: 22-CH bis 27-CH<sub>2</sub>

Ausarbeitung der (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A Seitenkette: 14-CH bis 27-CH<sub>2</sub>

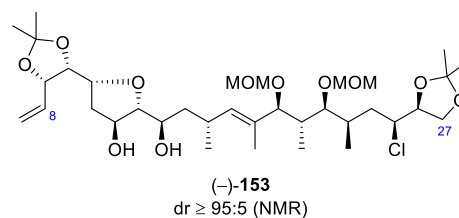
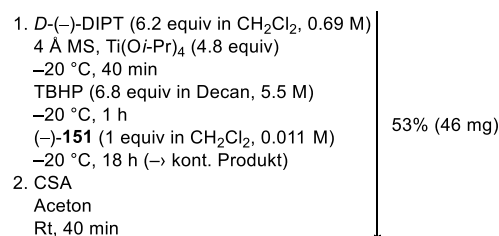
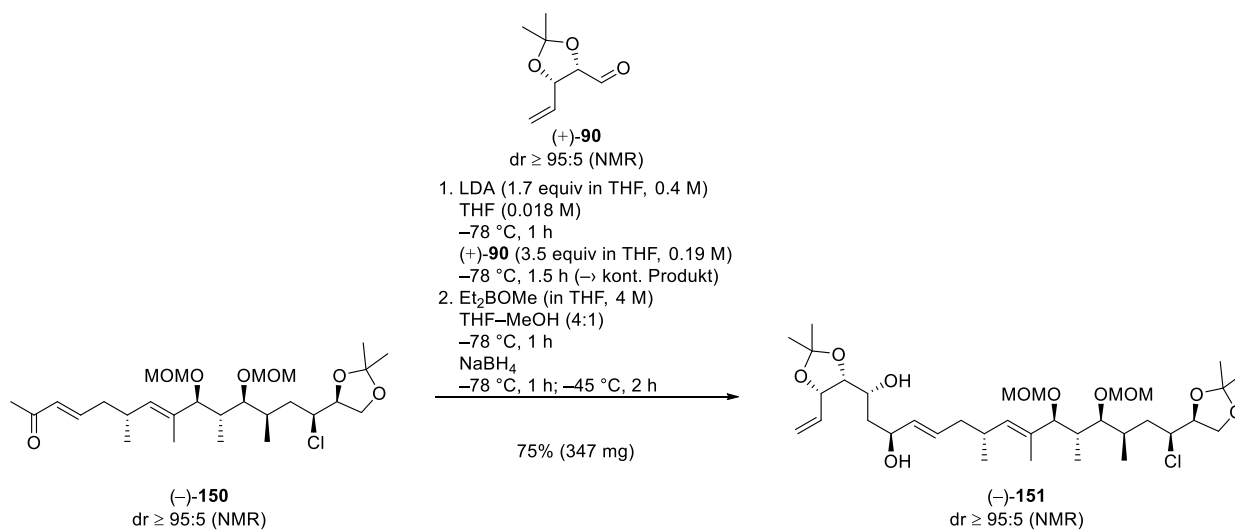


Ausarbeitung der (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A Seitenkette mit falscher Konfiguration an 20-CH und anfänglicher Aufbau des vierzehngliedrigen Makrolactons: 12-CH<sub>2</sub> bis 27-CH<sub>2</sub>

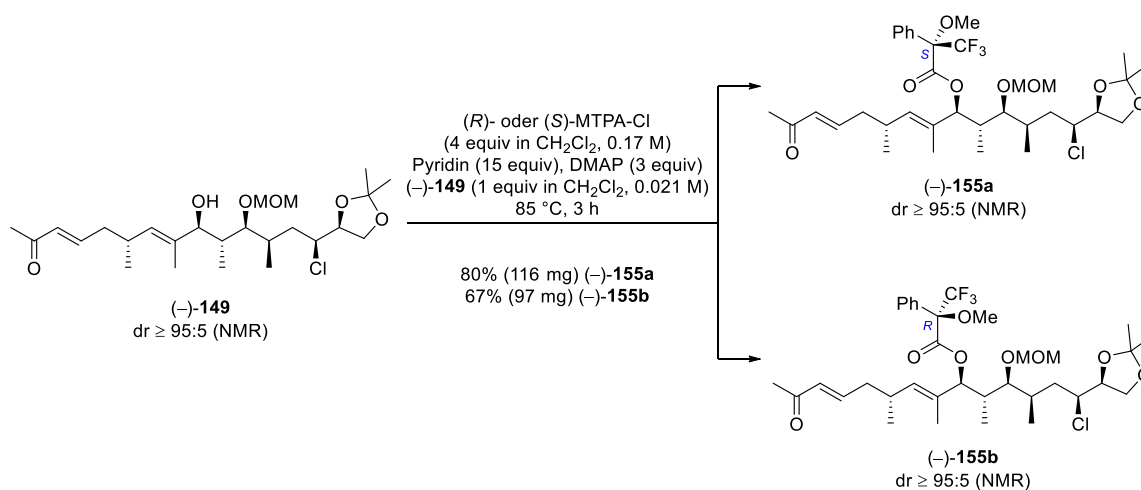




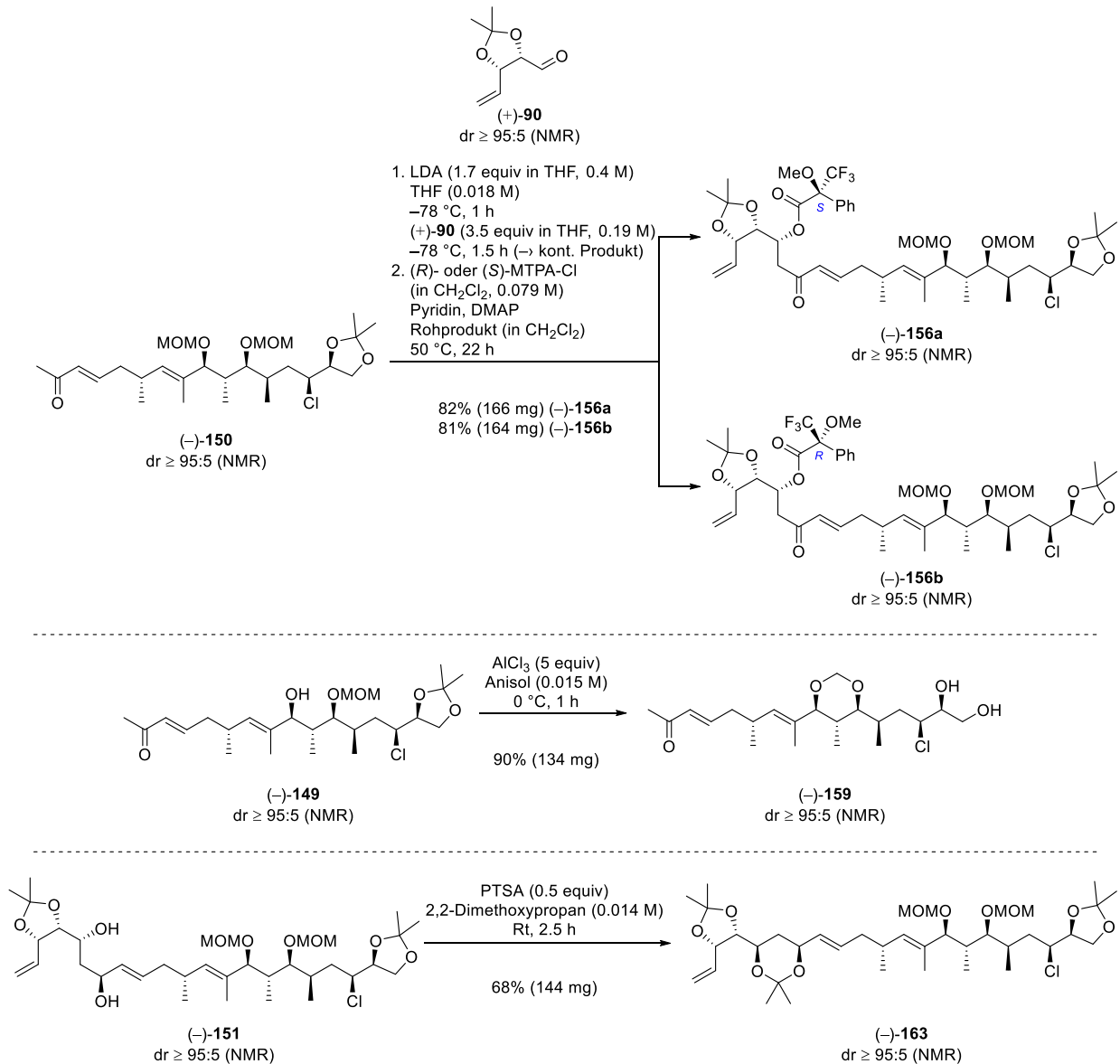
Ausarbeitung der (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A Seitenkette mit falscher Konfiguration an 20-CH und anfänglicher Aufbau des vierzehngliedrigen Makrolactons: 8-CH bis 27-CH<sub>2</sub>



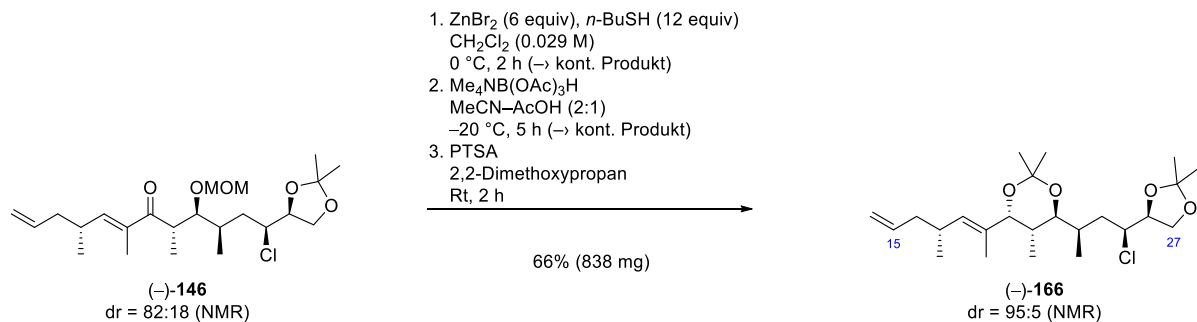
Aufklärung der absoluten Konfiguration der Seitenkette mit falscher Konfiguration an 20-CH: Synthese der Mosherester (-)-155a, (-)-155b, (-)-156a und (-)-156b sowie des Methylenacetals (-)-159 und dem Trisacetonid (-)-163



Aufklärung der absoluten Konfiguration der Seitenkette mit falscher Konfiguration an 20-CH: Synthese der Mosherester (-)-155a, (-)-155b, (-)-156a und (-)-156b sowie des Methylenacetals (-)-159 und dem Trisacetonid (-)-163 (Fortsetzung)

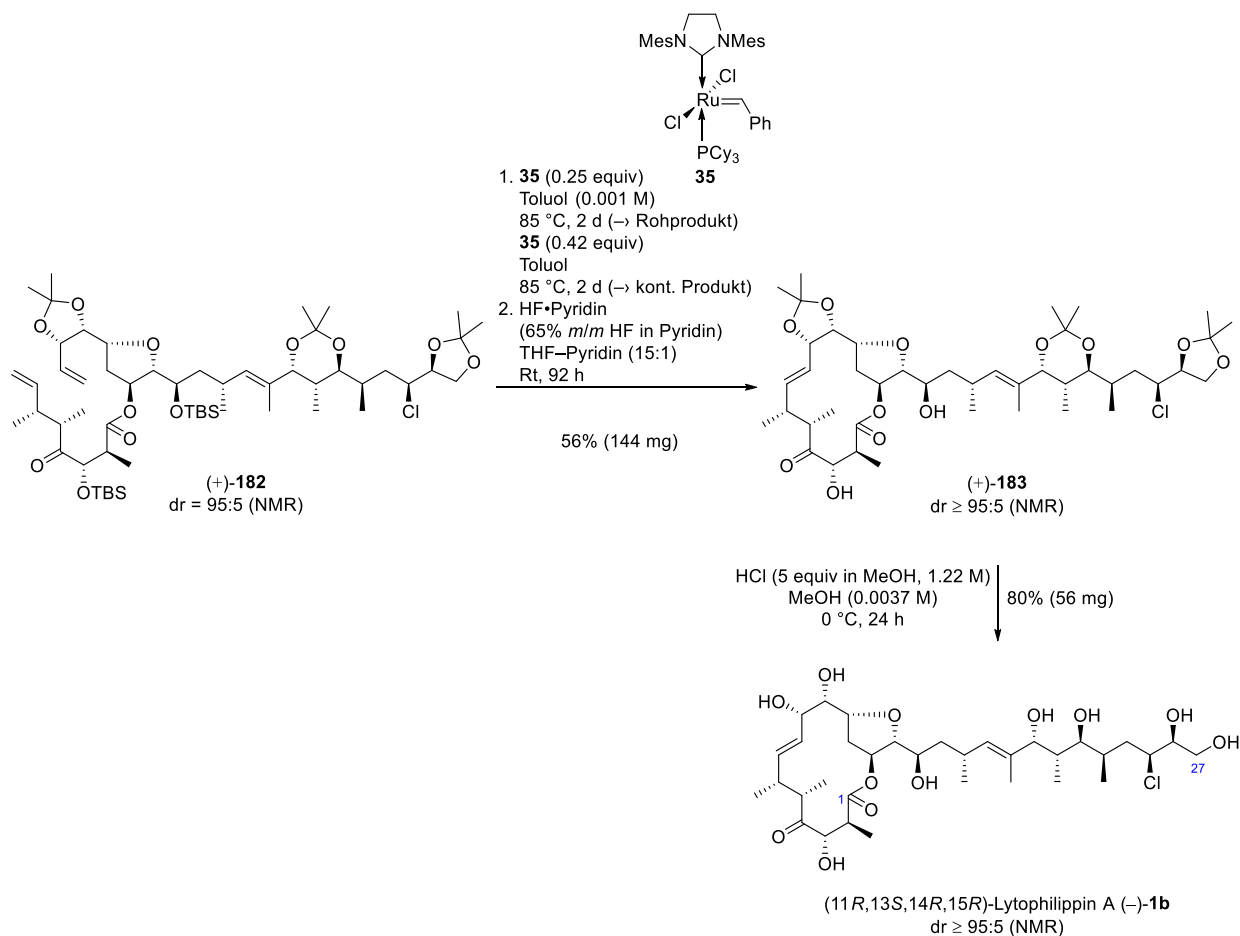


Ausarbeitung der (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophillipin A Seitenkette mit richtiger Konfiguration an 20-CH: 14-CH bis 27-CH<sub>2</sub>





Aufbau des Makrolactonrings und Synthese von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A: 1-C bis 27-CH<sub>2</sub>  
(Fortsetzung)

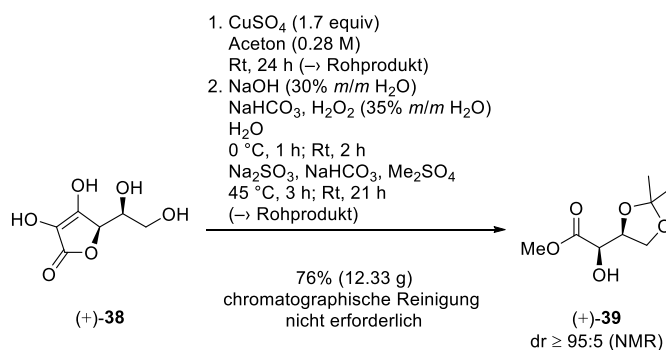


Charakterisierungsübersicht

Verbindung	Verbindung		Identität								Reinheit		
	neu	bekannt	Schmelzpunkt	Siedepunkt	IR	<sup>1</sup> H-NMR	<sup>13</sup> C-NMR	<sup>13</sup> C-DEPT	2D-NMR	HRMS	Drehwert	NMR-Kopien	Elementaranalyse
α-Hydroxyester (+)- <b>39</b>		X			X	X	X	X			X	X	
Mesylat (+)- <b>101</b>		X	X		X	X	X	X			X	X	
Alkohol (-)- <b>102</b>	X				X	X	X	X			X	X	X
Bishomoallylalkohol (-)- <b>103</b>		X			X	X	X	X			X	X	
Chlorid (-)- <b>48</b>		X			X	X	X	X			X	X	
Carbonsäure (-)- <b>94</b>		X	X		X	X	X	X			X	X	
Imid (-)- <b>68</b>		X	X		X	X	X	X			X	X	
Oxazolidinon (+)- <b>67</b>		X	X		X	X	X	X			X	X	
Methyliertes Imid (-)- <b>113</b>		X			X	X	X	X			X	X	
Alkohol (-)- <b>114</b>		X			X	X	X	X			X	X	

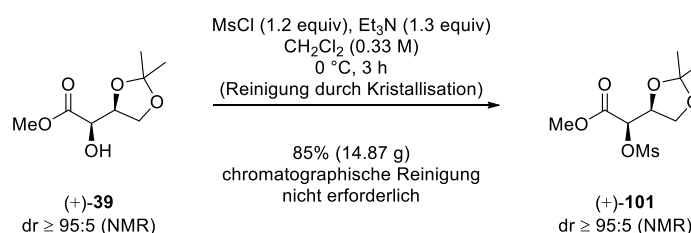


## Versuchsvorschriften und Charakterisierungen



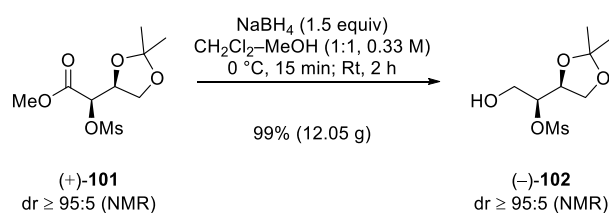
**α-Hydroxyester (+)-39.**<sup>93</sup> Zu einer Suspension von *L*-(+)-Ascorbinsäure **38** (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, 176.12 g/mol, 15 g, 85.17 mmol, 1 equiv) in Aceton (300 mL, 0.28 M) wurde bei Raumtemperatur in einer Portion wasserfreies Kupfer(II)-sulfat (CuSO<sub>4</sub>, 159.6 g/mol, 23.11 g, 144.8 mmol, 1.7 equiv) zugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die graue Suspension gefiltert und der feste, graue Rückstand mit Aceton (4×) gewaschen. Durch Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck wurde ein weißer Feststoff (18.33 g), vermutlich das entsprechende Acetonid, erhalten, welcher ohne Beweis von Struktur oder Reinheit weiterverwendet wurde.

Zu einer Suspension des weißen Feststoffes (18.33 g) in Wasser (85 mL) wurde bei Raumtemperatur NaOH (30% *m/m* in Wasser, 1.33 g/mL, 7.66 mL, 10.19 g enthalten 3.06 g NaOH, 39.997 g/mol, 76.43 mmol) zugegeben. Die weiße Suspension wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis eine homogene gelbliche Lösung erhalten wurde. Anschließend wurde bei Raumtemperatur Natriumhydrogencarbonat (NaHCO<sub>3</sub>, 84.01 g/mol, 21.46 g, 255.45 mmol) zugegeben. Die resultierende weiße Suspension wurde auf 0 °C abgekühlt und Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 35% *m/m* in Wasser, 16.55 g enthalten 5.79 g H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 34.01 g/mol, 170.32 mmol) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 1 h hinzugefügt. Die Bildung eines weißen Schaums konnte beobachtet werden. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde Natriumsulfid (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, 126.04 g/mol, 1.4 g, 11.11 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (NaHCO<sub>3</sub>, 84.01 g/mol, 14.31 g, 170.34 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde in einem vorgeheizten Ölbad (45 °C) platziert. Dimethylsulfat (Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 126.13 g/mol, 1.33 g/mL, 32.3 mL, 42.96 g, 340.6 mmol) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 2 h bei 45 °C hinzugefügt und das Rühren wurde für 1 h bei 45 °C fortgesetzt. Die resultierende weiße Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Rühren für 21 h bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von Wasser und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:2) verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck ergab (+)-**39** (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>, 190.2 g/mol, 12.33 g, 64.82 mmol, 76%, dr ≥ 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als ein leicht gelbliches Öl und ausreichend rein für die Charakterisierung. R<sub>f</sub> 0.34 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +15.9 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1.35 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 4.38 (scheinbar td, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz) δ 25.4 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 65.7 (CH<sub>2</sub>), 70.5 (CH), 76.4 (CH), 110.2 (C), 172.6 (C); IR ν 3470 (w), 2990 (w), 1745 (s), 1440 (m), 1375 (m), 1265 (m), 1215 (s), 1135 (s), 1070 (s), 1000 (w), 975 (w), 890 (w), 845 (w), 510 (w) cm<sup>-1</sup>. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

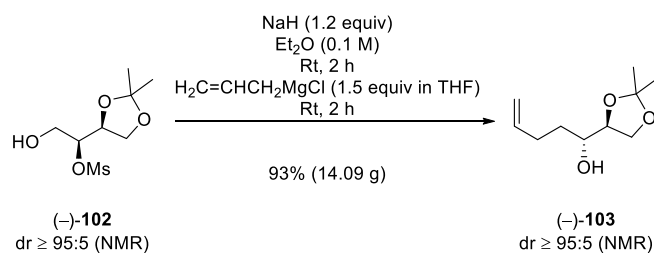




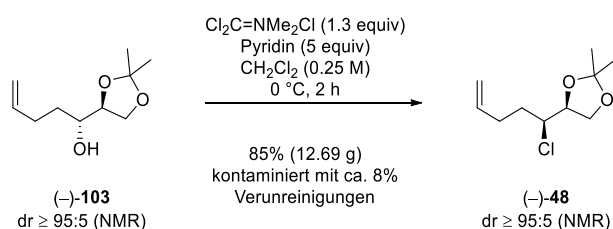
**Mesylat (+)-101.**<sup>89</sup> Zu einer Lösung von  $\alpha$ -Hydroxyester (+)-**39** ( $C_8H_{14}O_5$ , 190.2 g/mol, 12.33 g, 64.83 mmol, 1 equiv) in  $CH_2Cl_2$  (195 mL, 0.33 M) wurde bei 0 °C tropfenweise Triethylamin ( $Et_3N$ , 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 11.82 mL, 8.58 g, 84.79 mmol, 1.3 equiv) und Methansulfonylchlorid (MsCl,  $CH_3ClO_2S$ , 114.54 g/mol, 1.48 g/mL, 6.02 mL, 8.91 g, 77.79 mmol, 1.2 equiv) zugegeben. Es wurde eine trübe gelbe Suspension erhalten. Nach 3 h Rühren bei 0 °C wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von gesättigter wässriger  $NH_4Cl$  Lösung verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels  $CH_2Cl_2$  in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3 $\times$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ). Die Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck ergab einen leicht gelben Feststoff, welcher in einer kleinen Menge Ethylacetat (50 mL) gelöst wurde. Anschließendes verdünnen mit Cyclohexan (700 mL) löste die Fällung eines gelblichen Feststoffes aus. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und anschließend mit Cyclohexan (4 $\times$ ) und kaltem Ethanol (2 $\times$ ) gewaschen. Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck ergab (+)-**101** ( $C_9H_{16}O_7S$ , 268.28 g/mol, 14.87 g, 55.43 mmol, 85%, dr  $\geq$  95:5 gemäß NMR-Auswertung) als einen weißen Feststoff und ausreichend rein für die Charakterisierung.  $R_f$  0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); Smp. 113.8 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +34.4$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1.35 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.03 (dd,  $J = 8.9, 5.5$  Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J = 8.9, 6.7$  Hz, 1H), 4.54 (scheinbar dt,  $J = 6.6, 5.3$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 126 MHz)  $\delta$  25.4 ( $CH_3$ ), 26.2 ( $CH_3$ ), 39.3 ( $CH_3$ ), 53.2 ( $CH_3$ ), 65.6 ( $CH_2$ ), 74.7 (CH), 77.4 (CH), 110.8 (C), 167.3 (C); IR  $\nu$  2990 (m), 1755 (s), 1440 (m), 1370 (s), 1335 (s), 1275 (m), 1220 (s), 1175 (s), 1110 (m), 1060 (m), 990 (m), 970 (m), 865 (m), 785 (m), 540 (s), 515 (s)  $cm^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.



**Alkohol (-)-102.** Zu einer Lösung von Mesylat (+)-**101** ( $C_9H_{16}O_7S$ , 268.28 g/mol, 26.49 g, 98.74 mmol, 1 equiv) in  $CH_2Cl_2$  (150 mL) und Methanol (150 mL) (insgesamt: 0.33 M) wurde bei 0 °C Natriumborhydrid ( $NaBH_4$ , 37.83 g/mol, 5.6 g, 148.03 mmol, 1.5 equiv) in drei Portionen über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Eine starke Gasentwicklung konnte beobachtet werden und das Rühren wurde für weitere 15 min bei 0 °C fortgesetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das leicht gelbe Reaktionsgemisch durch Zugabe von gesättigter wässriger  $NH_4Cl$  Lösung verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels  $CH_2Cl_2$  in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 $\times$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des leicht gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 1:1) ergab (-)-**102** ( $C_8H_{16}O_6S$ , 240.27 g/mol, 23.47 g, 97.68 mmol, 99%, dr  $\geq$  95:5 gemäß NMR-Auswertung) als ein farbloses Öl.  $R_f$  0.17 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -3.4$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1.35 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.44 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.78–3.88 (m, 2H), 3.90 (dd,  $J = 8.9, 6.2$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 8.7, 6.7$  Hz, 1H), 4.35 (scheinbar q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.67 (scheinbar td,  $J = 5.7, 3.7$  Hz, 1H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 126 MHz)  $\delta$  25.3 ( $CH_3$ ), 26.3 ( $CH_3$ ), 38.8 ( $CH_3$ ), 62.5 ( $CH_2$ ), 65.6 ( $CH_2$ ), 74.8 (CH), 82.9 (CH), 110.2 (C); IR  $\nu$  3475 (m), 2990 (m), 2940 (m), 2895 (m), 1460 (m), 1355 (s), 1260 (s), 1215 (s), 1175 (s), 1120 (m), 1075 (s), 970 (s), 925 (s), 850 (s), 815 (m), 525 (m)  $cm^{-1}$ ; Anal. berechnet für  $C_8H_{16}O_6S$ : C, 40.0; H, 6.7; gefunden: C, 39.9; H, 6.6.

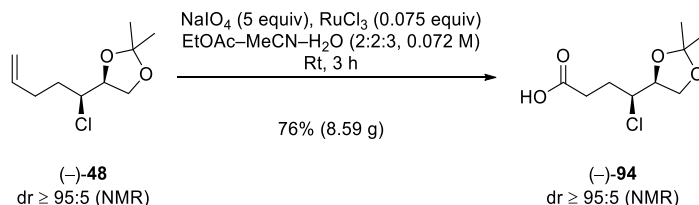


**Bishomoallylalkohol ( $(-)\text{-103}$ ).**<sup>62</sup> *Anmerkung: Diese Ein-Topf-Prozedur verbindet Epoxidbildung und Epoxidöffnung.* Zu einer Lösung von Alkohol ( $(-)\text{-102}$  ( $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$ , 240.27 g/mol, 19.56 g, 81.4 mmol, 1 equiv) in Diethylether (814 mL, 0.1 M) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (NaH, 60% *m/m* Dispersion in Mineralöl, 3.9 g enthalten 2.34 g NaH, 24 g/mol, 97.5 mmol, 1.2 equiv) zugegeben. Es wurde eine orangene Suspension erhalten. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die orangene Suspension auf 0 °C gekühlt und Allylmagnesiumchlorid ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClMg}$ , 1.7 M in THF, 71.8 mL, 122.06 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die gräuliche orangene Suspension durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan–Diethylether, 50:1 zu 2:1) ergab flüchtiges ( $(-)\text{-103}$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ , 186.25 g/mol, 14.09 g, 75.65 mmol, 93%,  $\text{dr} \geq 95:5$  gemäß NMR-Auswertung) als ein farbloses Öl.  $R_f$  0.29 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -18.4$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1.36 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.43–1.50 (m, 1H), 1.52–1.61 (m, 1H), 2.02 (br. s, 1H), 2.10–2.21 (m, 1H), 2.23–2.33 (m, 1H), 3.78 (scheinbar dt,  $J = 8.0, 3.4$  Hz, 1H), 3.90 (scheinbar t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.97 (scheinbar t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.02 (scheinbar td,  $J = 7.0, 4.2$  Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J = 10.1, 1.0$  Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H), 5.82 (scheinbar ddt,  $J = 17.1, 10.3, 6.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 64.8 ( $\text{CH}_2$ ), 70.5 (CH), 78.8 (CH), 109.1 (C), 115.3 ( $\text{CH}_2$ ), 138.2 (CH); IR  $\nu$  3460 (s), 3075 (w), 2985 (s), 2935 (s), 1640 (m), 1455 (m), 1415 (w), 1370 (s), 1255 (s), 1215 (s), 1160 (s), 1070 (s), 995 (m), 915 (s), 855 (s), 515 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

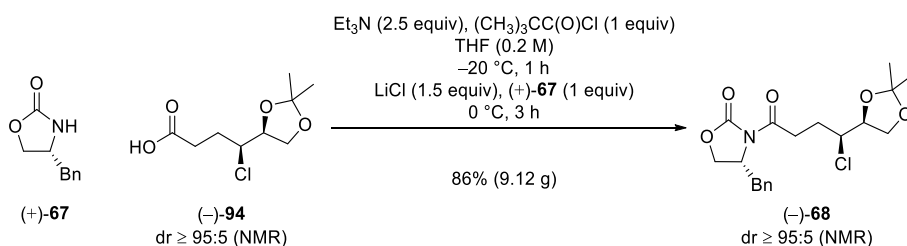


**Chlorid ( $(-)\text{-48}$ ).**<sup>62</sup> Zu einer Lösung von Bishomoallylalkohol ( $(-)\text{-103}$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ , 186.25 g/mol, 13.55 g, 72.75 mmol, 1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (291 mL, 0.25 M) wurde bei 0 °C Pyridin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ , 79.1 g/mol, 0.98 g/mL, 29.36 mL, 28.77 g, 363.72 mmol, 5 equiv) und Phosgeniminiumchlorid ( $\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}_3\text{N}$ , 162.44 g/mol, 15.36 g, 94.56 mmol, 1.3 equiv) zugegeben. Nach 45 min Rühren bei 0 °C wurde das gelbe Reaktionsgemisch durch Zugabe von Methanol (364 mL) verdünnt und das Rühren für weitere 30 min bei 0 °C fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weiter durch die Zugabe von wässriger 1 M NaOH Lösung verdünnt und das Rühren für weitere 1 h bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan–Diethylether, 500:1 zu 50:1) ergab flüchtiges ( $(-)\text{-48}$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ , 204.69 g/mol, 12.69 g, 62 mmol, 85%,  $\text{dr} \geq 95:5$  gemäß NMR-Auswertung) als ein leicht gelbes Öl, kontaminiert mit NMR-sichtbaren aber unabtrennbaren Verunreinigungen (ca. 8% *n/n*).  $R_f$  0.49 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -31.0$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.36 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.71–1.90 (m, 2H), 2.14–2.26 (m, 1H), 2.31–2.43 (m, 1H), 3.87 (dd,  $J = 8.6, 6.3$  Hz, 1H), 3.87–3.93 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J = 8.6, 6.7$  Hz, 1H), 4.28 (scheinbar td,  $J = 6.4, 5.2$  Hz, 1H), 4.99–5.04 (m,

1H), 5.08 (scheinbar dq,  $J = 17.1, 1.6$  Hz, 1H), 5.77 (dddd,  $J = 17.1, 10.3, 7.2, 6.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 61.8 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 78.4 (CH), 110.1 (C), 116.1 ( $\text{CH}_2$ ), 137.0 (CH); IR  $\nu$  3080 (w), 2985 (s), 2935 (s), 2890 (m), 1640 (m), 1455 (m), 1380 (s), 1370 (s), 1265 (s), 1215 (s), 1155 (s), 1065 (s), 1000 (m), 915 (s), 855 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

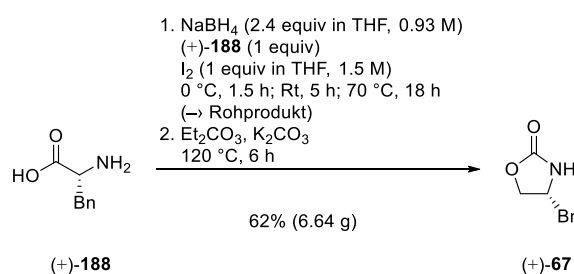


**Carbonsäure (-)-94.**<sup>62</sup> *Anmerkung: Diese Vorschrift wurde dahingehend optimiert, dass  $\text{CCl}_4$  im Lösungsmittelsystem durch EtOAc ersetzt werden konnte.* Zu einer Lösung von Chlorid (-)-48 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ , 204.69 g/mol, 10.36 g, 50.61 mmol, 1 equiv) in Ethylacetat (202 mL), Acetonitril (202 mL) und Wasser (303 mL) (insgesamt: 0.072 M) wurde bei Raumtemperatur Natriumperodat ( $\text{NaIO}_4$ , 213.89 g/mol, 54.1 g, 252.93 mmol, 5 equiv) zugegeben. Es wurde eine farblose Emulsion erhalten. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wurde wasserfreies Ruthenium(III)-chlorid ( $\text{RuCl}_3$ , 207.42 g/mol, 0.79 g, 3.81 mmol, 0.075 equiv) beigefügt. Kräftiges Rühren des schwarzen zweiphasigen Gemisches bei Raumtemperatur wurde für weitere 3 h fortgesetzt und es konnte beobachtet werden, dass ein weißer Feststoff ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung und Wasser ( $v/v = 1:1$ ) verdünnt. Das resultierende violette zweiphasige Gemisch wurde mittels Ethylacetat in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des schwarzen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat, 20:1 zu 2:1) ergab (-)-94 ( $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ , 222.67 g/mol, 8.59 g, 38.58 mmol, 76%, dr  $\geq$  95:5 gemäß NMR-Auswertung) als einen farblosen amorphen Feststoff.  $R_f$  0.51 (Cyclohexan-Ethylacetat, 1:2); Smp. 38.1 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -27.5$  ( $c = 1, \text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.97 (dddd,  $J = 14.5, 10.9, 7.8, 5.5$  Hz, 1H), 2.16 (scheinbar dtd,  $J = 14.8, 7.5, 2.7$  Hz, 1H), 2.53–2.75 (m, 2H), 3.91 (dd,  $J = 8.7, 6.2$  Hz, 1H), 3.99 (ddd,  $J = 10.8, 4.8, 3.0$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 8.5, 6.8$  Hz, 1H), 4.29 (scheinbar td,  $J = 6.3, 4.8$  Hz, 1H), *Anmerkung:  $\text{CO}_2\text{H}$  Signal konnte nicht detektiert werden;*  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.3 (CH), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 78.2 (CH), 110.4 (C), 178.9 (C); IR  $\nu$  2985 (w), 1710 (s), 1445 (m), 1370 (m), 1260 (m), 1210 (m), 1160 (m), 1070 (s), 915 (m), 845 (s), 800 (m), 685 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.



**Imid (-)-68.**<sup>62</sup> Zu einer Lösung von Carbonsäure (-)-94 ( $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ , 222.67 g/mol, 6.18 g, 27.75 mmol, 1 equiv) in THF (140 mL, 0.2 M) wurde bei -20 °C Triethylamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ , 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 9.72 mL, 7.06 g, 69.77 mmol, 2.5 equiv) und Pivalinsäurechlorid ( $\text{C}_5\text{H}_9\text{ClO}$ , 120.58 g/mol, 0.98 g/mL, 3.41 mL, 3.34 g, 27.7 mmol, 1 equiv) zugegeben. Es wurde eine weiße Suspension erhalten. Nach 1 h Rühren bei -20 °C wurde die weiße Suspension auf 0 °C aufgewärmt. Getrocknetes (0.05 mbar, 175 °C, 1 h) Lithiumchlorid ( $\text{LiCl}$ , 42.39 g/mol, 1.76 g, 41.52 mmol, 1.5 equiv) und (+)-67<sup>107</sup> ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ , 177.2 g/mol, 4.92 g, 27.77 mmol, 1 equiv) wurden zugegeben. Es wurde eine weiße Suspension erhalten. Nach 3 h Rühren bei 0 °C wurde die weiße Suspension durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetri-

cher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 1:1) ergab (–)-**68** ( $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5$ , 381.85 g/mol, 9.12 g, 23.88 mmol, 86%, dr  $\geq$  95:5 gemäß NMR-Auswertung) als einen weißen Feststoff.  $R_f$  0.31 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); Smp. 59.2 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -57.5$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.38 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.02 (dddd,  $J = 14.6, 10.7, 6.9, 5.9$  Hz, 1H), 2.25 (scheinbar dtd,  $J = 14.8, 7.5, 2.7$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 13.4, 9.7$  Hz, 1H), 3.10–3.26 (m, 2H), 3.30 (dd,  $J = 13.2, 3.3$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 8.4, 6.2$  Hz, 1H), 4.05 (ddd,  $J = 10.7, 5.0, 2.9$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 8.4, 6.6$  Hz, 1H), 4.15–4.26 (m, 2H), 4.32 (scheinbar td,  $J = 6.6, 5.1$  Hz, 1H), 4.66 (scheinbar dtd,  $J = 10.0, 6.9, 3.3$  Hz, 1H), 7.17–7.23 (m, 2H), 7.24–7.39 (m, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 (CH), 61.6 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 78.4 (CH), 110.3 (C), 127.5 (CH), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 135.3 (C), 153.5 (C), 172.3 (C); IR  $\nu$  3015 (w), 2975 (w), 2925 (w), 1785 (s), 1695 (s), 1480 (w), 1455 (m), 1385 (s), 1280 (m), 1210 (s), 1065 (m), 1025 (m), 975 (m), 840 (m), 745 (m), 700 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

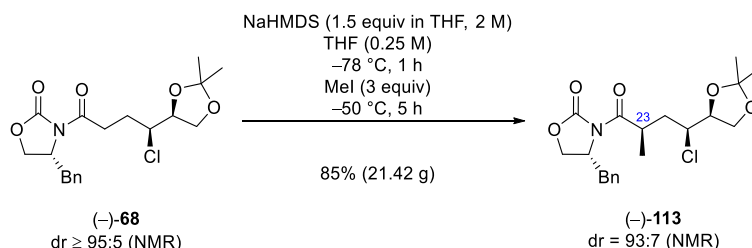


**Oxazolidinon (+)-67.**<sup>107,234</sup> *Anmerkung: Leicht modifizierte und optimierte Vorschrift.* Zu einer Lösung von Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ , 37.83 g/mol, 5.5 g, 145.39 mmol, 2.4 equiv) in THF (157 mL, 0.93 M) wurde bei 0 °C *D*-(+)-Phenylalanin **188** ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$ , 165.19 g/mol, 10 g, 60.54 mmol, 1 equiv) in einer Portion zugegeben. Es wurde eine weiße Suspension erhalten. Nach 5 min Rühren bei 0 °C wurde über einen Zeitraum von 1.5 h bei 0 °C tropfenweise eine violette Lösung von Iod ( $\text{I}_2$ , 253.81 g/mol, 15.37 g, 60.56 mmol, 1 equiv) in THF (42.5 mL, 1.5 M) (insgesamt: 0.3 M Phenylalanin in THF) zugegeben. Es wurde eine weiße Suspension erhalten. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die weiße Suspension in einem vorgeheizten Ölbad (70 °C) platziert und das Rühren für 18 h bei 70 °C fortgesetzt. Die resultierende weiße Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und langsam durch die Zugabe von Methanol verdünnt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck ergab eine weiße Paste, welche durch die Zugabe von KOH (20% *m/m* in Wasser, 85 mL) verdünnt wurde. Die resultierende klare Lösung wurde für 16.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck ergab einen weißen Feststoff (9.99 g), vermutlich *D*-(+)-Phenylalaninol, welcher ohne Beweis von Struktur oder Reinheit weiterverwendet wurde.

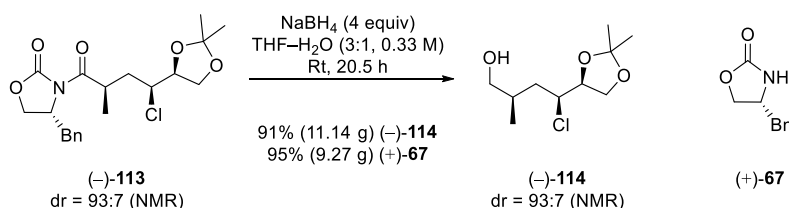
Zu einer Lösung des weißen Feststoffes (9.99 g) in Diethylcarbonat ( $\text{Et}_2\text{CO}_3$ , 118.13 g/mol, 0.975 g/mL, 8.8 mL, 8.58 g, 72.63 mmol) wurde Kaliumcarbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 138.2 g/mol, 0.84 g, 6.08 mmol) zugegeben und eine weiße Suspension erhalten. Die Suspension wurde in einem vorgeheizten Ölbad (120 °C) platziert. Entstehendes Ethanol wurde mittels Destillation entfernt. Nach 6 h Rühren bei 120 °C wurde die weiße Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt und durch die Zugabe von Diethylether verdünnt. Filtration durch Celite® und anschließendes Waschen mit Diethylether (6x) ergab eine klare Lösung. Nach Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck (40 °C, 400 mbar) wurde Wasser zugegeben und das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (3x) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des klaren Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohe-

<sup>234</sup> McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568–3571.

xan–Ethylacetat, 5:1 zu 1:1) ergab (+)-**67** ( $C_{10}H_{11}NO_2$ , 177.2 g/mol, 6.64 g, 37.47 mmol, 62%) als einen weißen Feststoff.  $R_f$  0.31 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:2); Smp. 86.5 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +61.0$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.81–2.94 (m, 2H), 4.04–4.17 (m, 2H), 4.43 (scheinbar t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.94 (br. s, 1H), 7.15–7.20 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.30–7.37 (m, 2H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 101 MHz)  $\delta$  41.5 ( $CH_2$ ), 53.9 (CH), 69.7 ( $CH_2$ ), 127.3 (CH), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 136.0 (C), 159.6 (C); IR  $\nu$  3280 (m), 2925 (w), 1960 (w), 1750 (s), 1710 (s), 1455 (w), 1405 (m), 1365 (w), 1245 (m), 1095 (m), 1065 (m), 1020 (s), 945 (m), 900 (w), 760 (m), 710 (s), 615 (m), 525 (m)  $cm^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

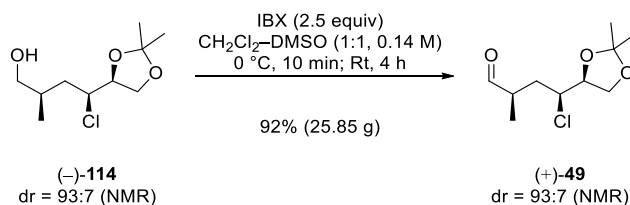


**Methyliertes Imid (-)-113.**<sup>62</sup> Zu einer Lösung des Imids (-)-**68** ( $C_{19}H_{24}ClNO_5$ , 381.85 g/mol, 24.21 g, 63.4 mmol, 1 equiv) in THF (254 mL, 0.25 M) wurde bei -78 °C Natriumhexamethyldisilazan ( $NaHMDS$ ,  $C_6H_{18}NNaSi_2$ , 2 M in THF, 47.55 mL, 95.1 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Es wurde eine gelbe Lösung erhalten. Nach 1 h Rühren bei -78 °C wurde die resultierende weiße Suspension zu -50 °C aufgewärmt. Iodmethan ( $CH_3I$ , 141.94 g/mol, 2.28 g/mL, 11.84 mL, 27 g, 190.22 mmol, 3 equiv) wurde bei -50 °C zugegeben und eine gelbe Lösung wurde erhalten. Nach 5 h Rühren bei -50 °C wurde das gelbe Reaktionsgemisch durch die Zugabe von gesättigter wässriger  $NH_4Cl$  Lösung verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 20:1) ergab eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (-)-**113** ( $C_{20}H_{26}ClNO_5$ , 395.88 g/mol, 21.42 g, 54.11 mmol, 85%, dr = 93:7 gemäß NMR-Auswertung) als ein viskoses klares Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der  $^1H$ -NMR-Signale bei 2.71 ppm (minder) und 2.79 ppm (haupt) ermittelt. Die absolute Konfiguration von 23-CH wurde in Übereinstimmung mit dem akzeptierten stereochemischen Modell für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar zugeordnet.  $R_f$  0.38 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -64.5$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1.30 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.73–1.82 (m, 1H), 2.24–2.32 (m, 1H), 2.79 (dd,  $J = 13.4, 9.4$  Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J = 13.3, 2.3$  Hz, 1H), 3.84–3.94 (m, 2H), 4.01–4.13 (m, 2H), 4.13–4.21 (m, 1H), 4.21–4.28 (m, 2H), 4.65–4.73 (m, 1H), 7.16–7.24 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.30–7.36 (m, 2H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 126 MHz)  $\delta$  18.8 ( $CH_3$ ), 25.3 ( $CH_3$ ), 26.3 ( $CH_3$ ), 35.7 (CH), 37.0 ( $CH_2$ ), 38.0 ( $CH_2$ ), 55.3 (CH), 60.7 (CH), 66.3 ( $CH_2$ ), 66.6 ( $CH_2$ ), 78.7 (CH), 110.2 (C), 127.5 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 135.2 (C), 152.8 (C), 176.0 (C); IR  $\nu$  3085 (m), 3060 (m), 3030 (s), 2985 (s), 1790 (s), 1695 (s), 1605 (m), 1480 (s), 1455 (s), 1385 (s), 1220 (s), 1055 (s), 970 (s), 920 (m), 850 (s), 760 (s), 705 (s), 665 (m), 565 (m)  $cm^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.



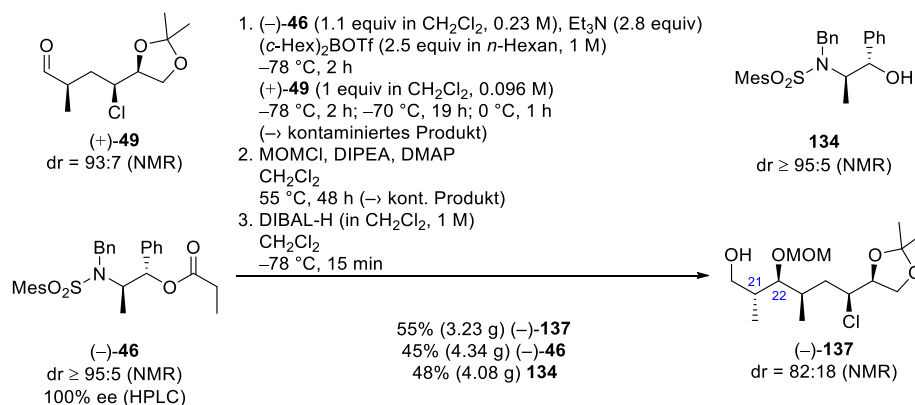
**Alkohol (-)-114.**<sup>62</sup> Zu einer Lösung eines Diastereomeregemisches (dr = 93:7) des Methylierten Imids (-)-**113** ( $C_{20}H_{26}ClNO_5$ , 395.88 g/mol, 21.69 g, 54.79 mmol, 1 equiv) in Wasser (41.5 mL) und THF (124.5 mL) (insgesamt: 0.33 M) wurde bei Raumtemperatur Natriumborhydrid ( $NaBH_4$ , 37.83 g/mol,

8.36 g, 220.99 mmol, 4 equiv) in drei Portionen über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Es wurde eine farblose trübe Lösung erhalten. Nach 20.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das trübe Reaktionsgemisch durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) ergab eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (–)-**114** ( $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClO}_3$ , 222.71 g/mol, 11.14 g, 50.02 mmol, 91%, dr = 93:7 gemäß NMR-Auswertung) als ein klares farbloses Öl und (+)-**67** ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ , 177.2 g/mol, 9.27 g, 52.31 mmol, 95% Auxiliär-Rückgewinnung) als einen weißen Feststoff. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale bei 0.94 ppm (minder) und 1.00 ppm (haupt) ermittelt.  $R_f$  0.31 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -32.3$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.57 (br. s, 1H), 1.64 (ddd,  $J = 14.7, 10.6, 4.5$  Hz, 1H), 1.82 (ddd,  $J = 14.5, 9.1, 3.2$  Hz, 1H), 1.97–2.07 (m, 1H), 3.48–3.60 (m, 2H), 3.88 (dd,  $J = 8.5, 5.3$  Hz, 1H), 4.04–4.11 (m, 2H), 4.26 (scheinbar td,  $J = 6.4, 5.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  17.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 32.6 (CH), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 60.8 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 78.6 (CH), 110.2 (C); IR  $\nu$  3440 (s), 2985 (s), 2960 (s), 2935 (s), 1455 (s), 1370 (s), 1215 (s), 1055 (s), 855 (s), 680 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.



**Aldehyd (–)-49.**<sup>62</sup> *Anmerkung: Die Reaktion wurde in fünf parallelen Ansätzen durchgeführt.* Zu jeder der fünf Lösungen eines Diastereomeregemisches (dr = 93:7) des Alkohols (–)-**114** ( $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClO}_3$ , 222.71 g/mol, 28.5 g [5x5.7 g], 127.97 mmol, 1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (450 mL [5x90 mL]) und DMSO (450 mL [5x90 mL]) (insgesamt: 0.14 M) wurde bei 0 °C 2-Iodoxybenoesäure (IBX,  $\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4$ , 280.02 g/mol, 89.6 g [5x17.92 g], 319.98 mmol, 2.5 equiv) zugegeben. Es wurden fünf weiße Suspensionen erhalten. Nach 10 min Rühren bei 0 °C und anschließend 4 h bei Raumtemperatur wurden die fünf weißen Suspensionen durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Lösung bei 0 °C verdünnt. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur wurden die resultierenden fünf klaren farblosen zweiphasigen Gemische mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen einzelnen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden in einen Scheidetricher überführt und mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$  Lösung (2x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des leicht gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) ergab eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (+)-**49** ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$ , 220.69 g/mol, 25.85 g, 117.13 mmol, 91%, dr = 93:7 gemäß NMR-Auswertung) als ein klares farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale bei 1.66 ppm (minder) und 1.74 ppm (haupt) ermittelt.  $R_f$  0.46 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = +16.3$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1.19 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.74 (ddd,  $J = 14.5, 11.3, 3.2$  Hz, 1H), 2.14 (ddd,  $J = 14.6, 9.8, 2.6$  Hz, 1H), 2.77–2.87 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J = 8.5, 6.3$  Hz, 1H), 4.02 (ddd,  $J = 11.1, 4.6, 2.5$  Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 8.5, 6.7$  Hz, 1H), 4.26 (scheinbar td,  $J = 6.2, 4.6$  Hz, 1H), 9.67 (scheinbar s, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 43.4 (CH), 60.4 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 78.4 (CH), 110.3 (C), 203.8 (CH); IR  $\nu$  2985 (s), 2935 (s), 2885 (m), 2720 (w), 1725 (s), 1455 (m), 1370 (s), 1215 (s), 1065 (s), 855 (s), 500 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.



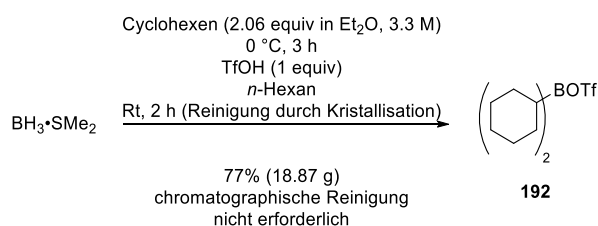


**Alkohol (-)-137.** Zu einer Lösung des weißen Feststoffes (-)-**46** (C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S, 479.64 g/mol, 9.56 g, 19.93 mmol, 1.1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85 mL, 0.23 M) wurde bei Raumtemperatur Triethylamin (Et<sub>3</sub>N, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 7.08 mL, 5.14 g, 50.8 mmol, 2.8 equiv) zugegeben. Es wurde eine farblose Lösung erhalten. Die Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat ((c-Hex)<sub>2</sub>BOTf, C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>BF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 1 M in *n*-Hexan, 45.31 mL, 45.31 mmol, 2.5 equiv, wie unten beschrieben hergestellt) tropfenweise zugegeben. Es wurde eine leicht gelbe Lösung erhalten. Das Rühren wurde für 2 h bei -78 °C fortgesetzt. Anschließend wurde eine Lösung eines Diastereomergemisches (dr = 93:7) des Aldehyds (+)-**49** (C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>3</sub>, 220.69 g/mol, 4 g, 18.12 mmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (189 mL, 0.096 M; insgesamt: 0.066 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) bei -78 °C über einen Zeitraum von 1 h zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -78 °C, 19 h bei -70 °C und 1 h bei 0 °C gerührt. Das resultierende leicht gelbe Reaktionsgemisch wurde bei -78 °C durch die Zugabe von wässriger Phosphat-Puffer Lösung (pH 7, 80 mL), Methanol (80 mL) und Wasserstoffperoxid (35% *m/m* in Wasser, 54 mL) verdünnt. Dem leicht gelben zweiphasigen Gemisch wurde ermöglicht, sich auf Raumtemperatur aufzuwärmen. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das zweiphasige Gemisch mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in ein Becherglas überführt. Das leicht gelbe zweiphasige Gemisch wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lösung bei 0 °C verdünnt. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde das resultierende leicht gelbe zweiphasige Gemisch mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des leicht gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 1:1) ergab unverbrauchtes (-)-**46** (C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S, 479.64 g/mol, 4.34 g, 9.05 mmol, 45% Substrat-Rückgewinnung) als einen weißen Feststoff und ein klares farbloses Öl (9.6 g). NMR-Analyse des klaren farblosen Öls zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen mit unverbrauchtem Aldehyd (+)-**49** und das klare farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ein verschließbares Glasdruckgefäß wurde mit dem klaren farblosen Öl (9.6 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (185 mL) befüllt und eine farblose Lösung wurde erhalten. Methoxymethylchlorid (MOMCl, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ClO, 80.51 g/mol, 1.06 g/mL, 4.16 mL, 4.41 g, 54.78 mmol), *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA, C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N, 129.25 g/mol, 0.742 g/mL, 6.99 mL, 5.19 g, 40.15 mmol) und *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>, 122.17 g/mol, 1.67 g, 13.67 mmol) wurden bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde eine klare Lösung erhalten. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (55 °C) platziert. Nach 19 h Rühren bei 55 °C wurde die resultierende orangene Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. MOMCl (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ClO, 80.51 g/mol, 1.06 g/mL, 4.16 mL, 4.41 g, 54.78 mmol), DIPEA (C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N, 129.25 g/mol, 0.742 g/mL, 6.99 mL, 5.19 g, 40.15 mmol) und DMAP (C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>, 122.17 g/mol, 1.67 g, 13.67 mmol) wurden bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde eine orangene Lösung erhalten. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (55 °C) platziert. Nach 29 h Rühren bei 55 °C wurde die orangene Lösung durch Zugabe von wässriger Phosphat-Puffer Lösung (pH 7) und gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung (*v/v* = 1:1) bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende orangene zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des orangenen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–

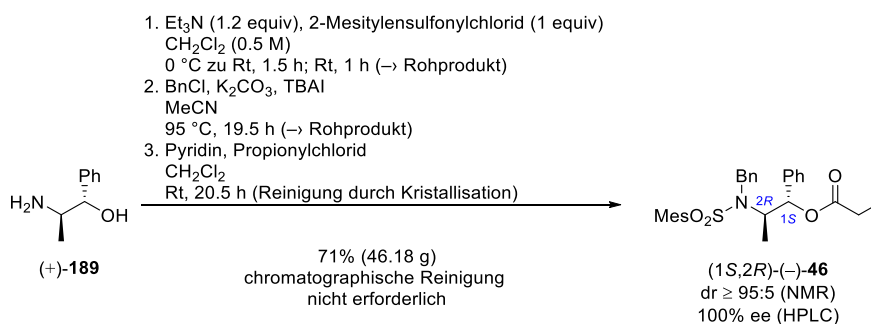
Ethylacetat, 20:1 zu 5:1) ergab ein leicht gelbes Öl (9.04 g). NMR-Analyse des leicht gelben Öls zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen mit unverbrauchtem Aldehyd (+)-**49** und das leicht gelbe Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Zu einer Lösung des leicht gelben Öls (9.04 g) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (364 mL) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H,  $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{Al}$ , 1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 72.87 mL, 72.87 mmol) zugegeben und eine farblose Lösung wurde erhalten. Nach 15 min Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde die Lösung durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung und gesättigter wässriger Kaliumnatriumtartrat Lösung ( $v/v = 1:2$ ) bei  $-78^\circ\text{C}$  verdünnt. Das Kühlbad wurde entfernt und dem farblosen zweiphasigen Gemisch wurde ermöglicht, sich auf Raumtemperatur aufzuwärmen. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das resultierende farblose zweiphasige Gemisch mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:2) ergab eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (–)-**137** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{ClO}_5$ , 324.84 g/mol, 3.23 g, 9.94 mmol, 55%, dr = 82:18 gemäß NMR-Auswertung) als ein klares farbloses Öl und **134**<sup>175</sup> ( $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$ , 423.57 g/mol, 4.08 g, 9.63 mmol, 48% Auxiliar-Rückgewinnung, dr  $\geq$  95:5 gemäß NMR-Auswertung) als einen weißen Feststoff. (–)-**137**: Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale bei 0.95 ppm (haupt) und 1.00 ppm (minder) ermittelt. Die absolute Konfiguration von 21-CH und 22-CH wurde vorläufig zugewiesen und später durch die Interpretation eines NOE-Experiments bestätigt.  $R_f$  0.17 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = -27.1$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  0.93–0.97 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.59 (ddd,  $J = 15.3, 11.0, 3.9$  Hz, 1H), 1.80–1.88 (m, 1H), 1.91 (ddd,  $J = 14.0, 10.2, 3.9$  Hz, 1H), 2.06–2.15 (m, 1H), 2.48 (br. s, 1H), 3.38–3.42 (m, 4H), 3.55–3.60 (m, 1H), 3.71–3.76 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J = 8.5, 6.4$  Hz, 1H), 4.04–4.10 (m, 2H), 4.26 (scheinbar td,  $J = 6.5, 6.0$  Hz, 1H), 4.65–4.70 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  14.7 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.9 (CH), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 (CH), 56.2 ( $\text{CH}_3$ ), 60.5 (CH), 65.7 ( $\text{CH}_2$ ), 66.3 ( $\text{CH}_2$ ), 78.7 (CH), 83.5 (CH), 99.0 ( $\text{CH}_2$ ), 110.1 (C); IR  $\nu$  3475 (w), 2935 (w), 1455 (w), 1370 (m), 1255 (w), 1215 (m), 1145 (m), 1030 (s), 985 (m), 915 (m), 850 (m), 795 (m), 685 (w), 555 (w), 510 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{ClO}_5$ : C, 55.5; H, 9.0; gefunden: C, 55.6; H, 9.1. **134**:  $R_f$  0.69 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1);  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.13 (br. s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 3.84 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.08 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.17–7.26 (m, 4H), 7.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  10.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 49.3 ( $\text{CH}_2$ ), 59.9 (CH), 76.8 (CH), 125.7 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 132.3 (CH), 133.7 (C), 138.8 (C), 140.4 (C), 142.3 (C), 142.8 (C); IR  $\nu$  3505 (m), 3060 (w), 2980 (w), 2930 (w), 1600 (m), 1455 (m), 1305 (s), 1145 (s), 1020 (s), 855 (m), 660 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten für **134** stimmen mit den Literaturdaten überein.



**Dicyclohexylbortrifluormethansulfonat 192.**<sup>173</sup> *Anmerkung: Alle Handlungen müssen vorsichtig unter einer Schutzgas Atmosphäre durchgeführt werden.* Zu einer Lösung von Cyclohexen ( $\text{C}_6\text{H}_{10}$ , 82.15 g/mol, 0.81 g/mL, 15.67 mL, 12.69 g, 154.47 mmol, 2.06 equiv) in Diethylether (47 mL, 3.3 M) wurde bei  $0^\circ\text{C}$  Boran-Dimethylsulfid Komplex ( $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ ,  $\text{C}_2\text{H}_9\text{BS}$ , 75.96 g/mol, 0.801 g/mL, 7.57 mL, 6.06 g, 94% Reinheit, 5.7 g, 75.04 mmol, 1 equiv) über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Es wurde eine weiße Suspension erhalten. Nach 3 h Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  wurden die Lösungsmittel bei vermindertem Druck ( $0^\circ\text{C}$ , 100 mbar zu 50 mbar) entfernt und der Reaktionskolben mit Argon geflutet. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten. Zu einer Lösung des weißen Feststoffes in  $n$ -Hexan (47 mL, 3.3 M) wurde bei Raumtemperatur Trifluormethansulfonsäure (TfOH,  $\text{CHF}_3\text{O}_3\text{S}$ , 150.07 g/mol, 1.71 g/mL, 6.62 mL, 11.32 g, 75.43 mmol, 1 equiv) mittels einer Glasspritze über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Es wurde eine farblose

Lösung erhalten. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Rühren beendet und die farblose Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die obere Phase des resultierenden zweiphasigen Gemisches wurde mittels einer Spritze in einen gewogenen Rundkolben transferiert. Der Rundkolben wurde mit einem Glasstopfen verschlossen, mit Parafilm versiegelt und in einer Tiefkühltruhe ( $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) für 16 h gelagert. Die Bildung von farblosen Kristallen konnte beobachtet werden. Anschließend wurde das Lösungsmittel mittels einer Spritze entfernt. Verbleibende Lösungsmittel wurden bei vermindertem Druck (Raumtemperatur, 0.05 mbar) entfernt um **192** (angenommen es ist  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BF}_3\text{O}_3\text{S}$ , 326.18 g/mol, 18.87 g, 57.85 mmol, 77%) als weiße Kristalle zu erhalten. Die Kristalle wurden in *n*-Hexan (58 mL) gelöst, um eine Lösung (1 M) zu erhalten, welche sofort, wie oben beschrieben, eingesetzt wurde.

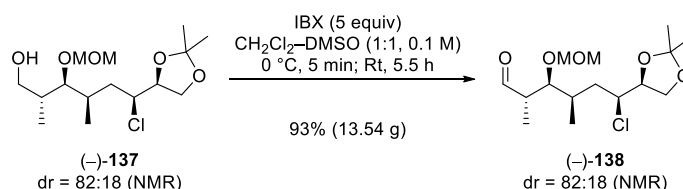


**Propylpropionat (-)-46.**<sup>175</sup> *Anmerkung: Leicht modifizierte und optimierte Vorschrift. Die Reaktionssequenz wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt.* Zu jeder der zwei farblosen Lösungen von (1S,2R)-(+)-Norephedrin **189** ( $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ , 151.21 g/mol, 20.56 g [ $2 \times 10.28$  g], 135.97 mmol, 1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (272 mL [ $2 \times 136$  mL], 0.5 M) wurde bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  Triethylamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ , 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 22.74 mL [ $2 \times 11.37$  mL], 16.51 g [ $2 \times 8.255$  g], 163.16 mmol, 1.2 equiv) und 2-Mesitylsulfonylchlorid ( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{S}$ , 218.7 g/mol, 29.74 g [ $2 \times 14.87$  g], 135.99 mmol, 1 equiv) zugegeben. Es wurden zwei weiße Suspensionen erhalten. Den zwei weißen Suspensionen wurde ermöglicht, sich über einen Zeitraum von 1.5 h auf Raumtemperatur aufzuwärmen und anschließend wurden sie für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die zwei weißen Suspensionen wurden durch die Zugabe von Diethylether bei Raumtemperatur verdünnt. Die resultierenden zwei klaren farblosen Lösungen wurden mittels Diethylether in einen einzelnen Scheidetrichter überführt und mit Wasser, 1 M wässrige HCl Lösung, Wasser, gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  Lösung und gesättigter wässriger NaCl Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck ergab ein hoch viskoses farbloses Öl (45.34 g), vermutlich das entsprechende Sulfonamid, welches ohne Beweis von Struktur oder Reinheit weiterverwendet wurde.

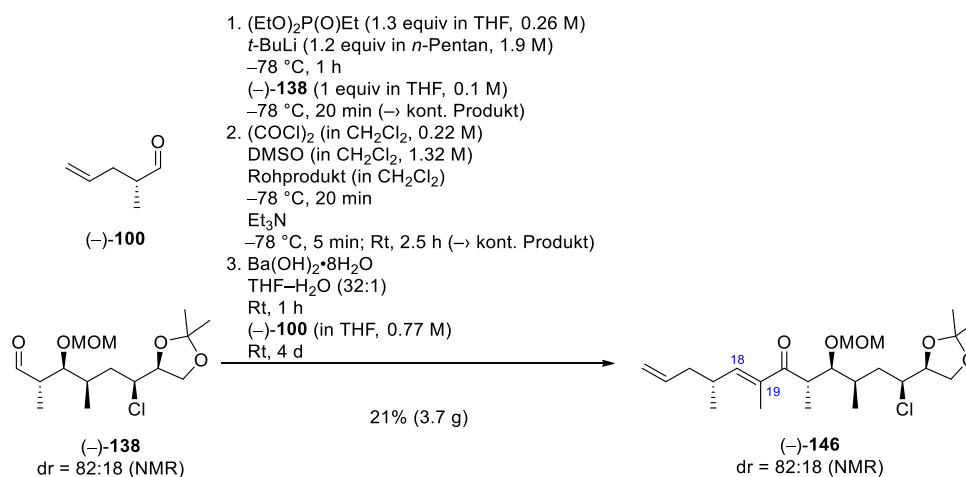
Zu jeder der zwei farblosen Lösungen des hoch viskosen farblosen Öls (45.34 g [ $2 \times 22.67$  g]) in Acetonitril (258 mL [ $2 \times 129$  mL]) wurde bei Raumtemperatur Benzylchlorid ( $\text{BnCl}$ , 126.58 g/mol, 1.1 g/mL, 18.78 mL [ $2 \times 9.39$  mL], 20.66 g [ $2 \times 10.33$  g], 163.22 mmol), Kaliumcarbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 138.2 g/mol, 22.56 g [ $2 \times 11.28$  g], 163.24 mmol) und Tetrabutylammoniumiodid (TBAI,  $\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{IN}$ , 369.38 g/mol, 0.5 g [ $2 \times 0.25$  g], 1.35 mmol) zugegeben. Es wurden zwei weiße Suspensionen erhalten. Die zwei Reaktionsgefäße wurden in vorgeheizten Ölbädern ( $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) platziert. Nach 19.5 h Rühren bei  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde den beiden weißen Suspensionen ermöglicht, sich auf Raumtemperatur abzukühlen. Die zwei weißen Suspensionen wurden durch die Zugabe von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Raumtemperatur verdünnt. Die beiden Suspensionen wurden gefiltert und der feste weiße Rückstand mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 $\times$ ) gewaschen. Durch Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck wurden zwei weiße Feststoffe (52.05 g [ $26.18$  g +  $25.87$  g]), vermutlich die entsprechenden *N*-Benzylsulfonamide, erhalten, welche ohne Beweis von Struktur oder Reinheit weiterverwendet wurden.

Zu jeder der zwei farblosen Lösungen der beiden weißen Feststoffe (52.05 g [ $26.18$  g +  $25.87$  g]) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (760 mL [ $2 \times 380$  mL]) wurden bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  Pyridin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ , 79.1 g/mol, 0.98 g/mL, 14.26 mL [ $2 \times 7.13$  mL], 13.97 g [ $2 \times 6.985$  g], 176.61 mmol) und frisch destilliertes ( $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) Propionylchlorid ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}$ , 92.52 g/mol, 1.06 g/mL, 14.24 mL [ $2 \times 7.12$  mL], 15.09 g [ $2 \times 7.545$  g], 163.1 mmol) zugegeben. Es wurde zwei leicht gelbe Lösungen erhalten. Nach 20.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurden die beiden resultierenden gelben Reaktionsgemische durch die Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung verdünnt. Die resultierenden zwei gelben zweiphasigen Gemische wurden mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen einzelnen Scheidetrichter

ter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck löste das Ausfallen eines gelben Feststoffs aus. Der Feststoff wurde mittels Filtration gesammelt und mit Cyclohexan (6x) gewaschen. Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck ergab (–)-**46** ( $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$ , 479.64 g/mol, 46.18 g, 96.28 mmol, 71%, dr  $\geq$  95:5 gemäß NMR-Auswertung) als einen weißen Feststoff und ausreichend rein für die Charakterisierung. Der Enantiomerenüberschuss wurde durch analytische HPLC bestimmt (Chiralpak IC, 4.6x250 mm, *n*-Heptan-*iso*-Propanol, 90:10, Flussrate 1 mL/min,  $r_t$  (1*S*,2*R*)-(–)-**46** = 22.6 min,  $r_t$  (1*R*,2*S*)-**46** = 15.06 min).  $R_f$  0.63 (Cyclohexan-Ethylacetat, 1:1); Smp. 148.7 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -9.5$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.08–2.24 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 4.06 (scheinbar qd,  $J = 6.9$ , 4.1 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.90–6.95 (m, 2H), 7.16–7.23 (m, 4H), 7.23–7.29 (m, 2H), 7.33 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  8.9 ( $\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 48.3 ( $\text{CH}_2$ ), 56.9 (CH), 78.1 (CH), 126.1 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 132.3 (CH), 133.5 (C), 138.8 (C), 138.8 (C), 140.3 (C), 142.6 (C), 172.7 (C); IR  $\nu$  2980 (m), 1750 (s), 1605 (m), 1455 (m), 1320 (s), 1165 (s), 1020 (m), 935 (m), 860 (s), 765 (s), 650 (m), 570 (m), 525 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.



**Aldehyd (–)-138.** Anmerkung: Die Reaktion wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt. Zu jeder der zwei Lösungen eines Diastereomergemisches (dr = 82:18) des Alkohols (–)-**137** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{ClO}_5$ , 324.84 g/mol, 14.64 g [2x7.32 g], 45.07 mmol, 1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (225 mL [2x112.5 mL]) und DMSO (225 mL [2x112.5 mL]) (insgesamt: 0.1 M) wurde bei 0 °C 2-Iodoxybenoesäure (IBX,  $\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4$ , 280.02 g/mol, 63.08 g [2x31.54 g], 225.27 mmol, 5 equiv) zugegeben. Es wurden zwei weiße Suspensionen erhalten. Nach 5 min Rühren bei 0 °C und anschließend 5.5 h bei Raumtemperatur wurden die zwei weißen Suspensionen durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Lösung bei 0 °C verdünnt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurden die resultierenden zwei klaren farblosen zweiphasigen Gemische mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen einzelnen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden in einen Scheidetricher überführt und mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$  Lösung (2x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des leicht gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) ergab eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (–)-**138** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClO}_5$ , 322.83 g/mol, 13.54 g, 41.94 mmol, 93%, dr = 82:18 gemäß NMR-Auswertung) als ein klares farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der  $^1\text{H-NMR}$ -Signale bei 3.66 ppm (minder) und 3.72 ppm (haupt) ermittelt.  $R_f$  0.4 (Cyclohexan-Ethylacetat, 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -38.4$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.61 (ddd,  $J = 14.0$ , 11.7, 4.7 Hz, 1H), 1.94 (ddd,  $J = 14.0$ , 9.8, 3.9 Hz, 1H), 2.07–2.18 (m, 1H), 2.69 (scheinbar quind,  $J = 7.4$ , 3.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.72 (dd,  $J = 8.3$ , 2.0 Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 8.3$ , 6.4 Hz, 1H), 4.03–4.12 (m, 2H), 4.25 (scheinbar td,  $J = 6.4$ , 4.9 Hz, 1H), 4.56–4.71 (m, 2H), 9.72 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  11.8 ( $\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.8 (CH), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 49.6 (CH), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 60.5 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 78.7 (CH), 81.1 (CH), 98.2 ( $\text{CH}_2$ ), 110.1 (C), 204.1 (CH); IR  $\nu$  2940 (w), 1725 (m), 1455 (w), 1370 (w), 1260 (w), 1215 (m), 1150 (m), 1030 (s), 920 (m), 850 (m), 685 (w), 510 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClO}_5$ : C, 55.8; H, 8.4; gefunden: C, 55.7; H, 8.4.

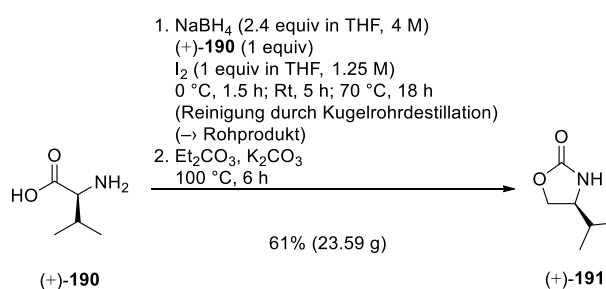


**Enon  $(-)\text{-146}$ .** Anmerkung: Die Reaktionssequenz wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt. Zu jeder der beiden farblosen Lösungen von Diethylethylphosphonat ( $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_3\text{P}$ , 166.16 g/mol, 1.024 g/mL, 8.79 mL [2x4.395 mL], 9 g [2x4.5 g], 54.16 mmol, 1.3 equiv) in THF (208 mL [2x104 mL], 0.26 M) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  *tert*-Butyllithium ( $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ , 1.9 M in  $n\text{-Pentan}$ , 26.32 mL [2x13.16 mL], 50.01 mmol, 1.2 equiv) zugegeben. Es wurden zwei leicht gelbe Lösungen erhalten. Nach 1 h Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  zu jeder Lösung ein Diastereomengemisch (dr = 82:18) des Aldehyds  $(-)\text{-138}$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClO}_5$ , 322.83 g/mol, 13.44 g [2x6.72 g], 41.63 mmol, 1 equiv) in THF (418 mL [2x209 mL], 0.1 M; insgesamt: 0.067 M in THF) tropfenweise zugegeben um zwei leicht gelbe Lösungen zu erhalten. Nach 20 min Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurden die beiden resultierenden leicht gelben Reaktionsgemische bei  $-78^\circ\text{C}$  durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung verdünnt. Die Kühlbäder wurden entfernt und den beiden leicht gelben zweiphasigen Gemischen wurde ermöglicht, sich auf Raumtemperatur aufzuwärmen. Die zwei resultierenden gelben zweiphasigen Gemische wurden mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen einzelnen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des leicht gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 0:1) ergab ein farbloses Öl (22.62 g). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen und das farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Das farblose Öl (22.62 g) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (278 mL) gelöst. Zu jeder der zwei farblosen Lösungen von Oxalylchlorid ( $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$ , 126.92 g/mol, 1.5 g/mL, 7.76 mL [2x3.88 mL], 11.64 g [2x5.82 g], 91.71 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (417 mL [2x208.5 mL], 0.22 M) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  Dimethylsulfoxid (DMSO,  $\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$ , 78.13 g/mol, 1.1 g/mL, 13.04 mL [2x6.52 mL], 14.34 g [2x7.17 g], 183.54 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (139 mL [2x69.5 mL], 1.32 M) über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Es wurden zwei gelbe Lösungen erhalten. Nach 5 min Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde eine Hälfte (139 mL) der Lösung des farblosen Öls in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tropfenweise zu jeder der beiden gelben Lösungen bei  $-78^\circ\text{C}$  zugegeben. Es wurden zwei gelbe Reaktionsgemische erhalten. Nach 20 min Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde zu jedem Reaktionsgemisch Triethylamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ , 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 58.1 mL [2x29.05 mL], 42.18 g [2x21.09 g], 416.84 mmol) über einen Zeitraum von 5 min bei  $-78^\circ\text{C}$  zugegeben. Es wurden zwei gelbe trübe Reaktionsgemische erhalten. Nach 5 min Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurden die Kühlbäder entfernt und das Rühren bei Raumtemperatur fortgesetzt. Nach 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurden die beiden resultierenden gelben Lösungen durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung bei Raumtemperatur verdünnt. Die zwei resultierenden gelben zweiphasigen Gemische wurden mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen einzelnen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des leicht gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 0:1) ergab ein gelbes Öl (19.53 g). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen und das gelbe Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Zu jeder der zwei gelben Lösungen des gelben Öls (19.53 g [2x9.765 g]) in THF (514 mL [2x257 mL]) und Wasser (16 mL [2x8 mL]) wurde bei Raumtemperatur Barium(II)-hydroxid Octahydrat ( $\text{BaH}_{18}\text{O}_{10}$ ,

315.46 g/mol, 12.02 g [2×6.01 g], 38.1 mmol) zugegeben und zwei gelbe Suspensionen wurden erhalten. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde zu jeder Suspension der flüchtige Aldehyd (–)-**100** (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O, 33% *m/m* in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5.96 g [2×2.98 g] enthalten 1.97 g [2×0.985 g] (–)-**100**, 98.15 g/mol, 20.07 mmol) in THF (128 mL [2×64 mL], 0.77 M) zugegeben und zwei gelbe Suspensionen wurden erhalten. Nach 4 d Rühren bei Raumtemperatur wurden die beiden resultierenden gelben Reaktionsgemische durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung und Diethylether (*v/v* = 3:1) bei Raumtemperatur verdünnt. Die zwei resultierenden gelben zweiphasigen Gemische wurden mittels Diethylether in einen einzelnen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 0:1 und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–Methanol, 250:1 zu 50:1) ergab ein gelbes Öl (8.21 g) und eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (–)-**146** (C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>ClO<sub>5</sub>, 431.01 g/mol, 3.7 g, 8.58 mmol, 21%, *dr* = 82:18 gemäß NMR-Auswertung) als ein farbloses Öl. *Anmerkung: Wurde das wiedergewonnene gelbe Öl den analogen Bedingungen noch zweimal unterworfen, führte dies zur Isolierung von zusätzlichem (–)-146 (insgesamt: 5.28 g, 12.25 mmol, 29%).* Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der <sup>1</sup>H-NMR-Signale bei 3.57 ppm (minder) und 3.80 ppm (haupt) ermittelt. Die Konfiguration der 18-CH/19-C Doppelbindung wurde vorläufig zugewiesen und später durch die Interpretation eines NOE-Experiments bestätigt. *R<sub>f</sub>* 0.6 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –52.7 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 0.97–1.00 (m, 6H), 1.05–1.07 (m, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.59 (ddd, *J* = 14.3, 11.8, 3.6 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.94 (ddd, *J* = 14.2, 10.6, 2.6 Hz, 1H), 2.10–2.20 (m, 3H), 2.68 (scheinbar dq, *J* = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.52 (scheinbar dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 9.5, 1.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 11.8, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 4.22 (scheinbar td, *J* = 6.6, 5.1 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.99–5.06 (m, 2H), 5.72 (scheinbar ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 9.5, 1.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) δ 12.1 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH), 33.7 (CH), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 60.9 (CH), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 79.2 (CH), 82.1 (CH), 98.9 (CH<sub>2</sub>), 110.0 (C), 116.6 (CH<sub>2</sub>), 136.0 (C), 136.2 (CH), 147.7 (CH), 205.3 (C); IR  $\nu$  2970 (w), 1665 (m), 1640 (w), 1455 (w), 1370 (m), 1260 (w), 1215 (m), 1155 (m), 1030 (s), 965 (w), 915 (m), 855 (m), 795 (w), 740 (w), 685 (w), 555 (w), 510 (w), 425 (w); Anal. berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>ClO<sub>5</sub>: C, 64.1; H, 9.1; gefunden: C, 63.9; H, 9.1.

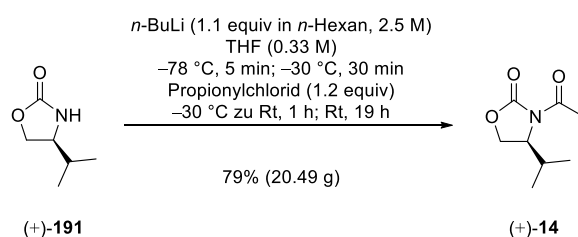


**Oxazolidinon (+)-191.**<sup>107,234</sup> *Anmerkung: Leicht modifizierte und optimierte Vorschrift.* Zu einer Lösung von Natriumborhydrid (NaBH<sub>4</sub>, 37.83 g/mol, 27.13 g, 717.16 mmol, 2.4 equiv) in THF (179 mL, 4 M) wurde bei 0 °C *L*-(+)-Valin **190** (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, 117.15 g/mol, 35 g, 298.76 mmol, 1 equiv) in einer Portion zugegeben und eine weiße Suspension wurde erhalten. Nach 5 min Rühren bei 0 °C wurde über einen Zeitraum von 1.5 h bei 0 °C tropfenweise eine violette Lösung von Iod (I<sub>2</sub>, 253.81 g/mol, 75.83 g, 298.77 mmol, 1 equiv) in THF (239 mL, 1.25 M) (insgesamt: 0.71 M Valin in THF) zugegeben. Es wurde eine weiße Suspension erhalten. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die weiße Suspension in einem vorgeheizten Ölbad (70 °C) platziert und das Rühren für 18 h bei 70 °C fortgesetzt. Die resultierende weiße Suspension wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und langsam durch die Zugabe von Methanol verdünnt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck ergab eine weiße Paste, welche durch die Zugabe von KOH (20% *m/m* in Wasser, 269 mL) verdünnt wurde. Die resultierende klare Lösung wurde für 16.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit

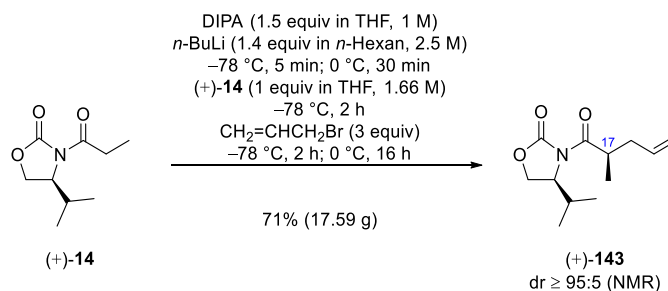


$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 $\times$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Kugelrohrdestillation (85 °C, 0.8 mbar) des klaren Öls ergab einen weißen Feststoff (24.5 g), vermutlich *L*-(+)-Valinol, welcher ohne Beweis von Struktur oder Reinheit weiterverwendet wurde.

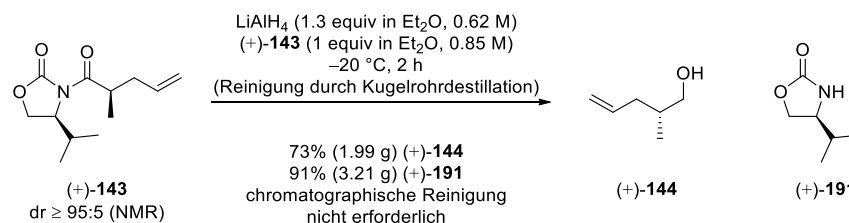
Zu einer Lösung des weißen Feststoffes (24.5 g) in Diethylcarbonat ( $\text{Et}_2\text{CO}_3$ , 118.13 g/mol, 0.975 g/mL, 29.74 mL, 29 g, 245.49 mmol) wurde Kaliumcarbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 138.2 g/mol, 0.84 g, 6.08 mmol) zugegeben und eine weiße Suspension wurde erhalten. Die Suspension wurde in einem vorgeheizten Ölbad (100 °C) platziert. Entstehendes Ethanol wurde mittels Destillation entfernt. Nach 6 h Rühren bei 100 °C wurde die weiße Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt und durch die Zugabe von Diethylether verdünnt. Filtration durch Celite® und anschließendes Waschen mit Diethylether (6 $\times$ ) ergab eine klare Lösung. Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des klaren Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 1:1) ergab (+)-**191** ( $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ , 129.16 g/mol, 23.59 g, 182.64 mmol, 61%) als einen weißen Feststoff.  $R_f$  0.49 (Ethylacetat); Smp. 72.3 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +7.5$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.72 (scheinbar dsxt,  $J = 13.5$ , 6.8 Hz, 1H), 3.60 (scheinbar dt,  $J = 8.1$ , 6.8 Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 8.6$ , 6.4 Hz 1H), 4.43 (scheinbar t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.67 (br. s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 32.8 (CH), 58.5 (CH), 68.7 ( $\text{CH}_2$ ), 160.6 (C); IR  $\nu$  3260 (m), 2960 (w), 1720 (s), 1470 (w), 1405 (m), 1385 (m), 1360 (w), 1325 (w), 1245 (s), 1180 (w), 1135 (w), 1090 (m), 1050 (m), 1010 (s), 980 (w), 935 (s), 900 (w), 770 (m), 680 (m), 550 (w), 460 (w), 415 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.



**N-Propionyloxazolidinon (+)-14.**<sup>68</sup> *Anmerkung: Leicht modifizierte und optimierte Vorschrift.* Zu einer Lösung von Oxazolidinon (+)-**191** ( $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ , 129.16 g/mol, 18.06 g, 139.83 mmol, 1 equiv) in THF (419 mL, 0.33 M) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium ( $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ , 2.5 M in *n*-Hexan, 61.52 mL, 153.8 mmol, 1.1 equiv) zugegeben. Es wurde eine leicht gelbe Lösung erhalten. Nach 5 min Rühren bei -78 °C wurde die Lösung auf -30 °C erwärmt und das Rühren für 30 min bei -30 °C fortgesetzt. Frisch destilliertes (90 °C) Propionylchlorid ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}$ , 92.52 g/mol, 1.06 g/mL, 14.64 mL, 15.52 g, 167.75 mmol, 1.2 equiv) wurde bei -30 °C zugegeben und eine leicht gelbe Lösung wurde erhalten. Das leicht gelbe Reaktionsgemisch wurde ermöglicht, sich über einen Zeitraum von 1 h auf Raumtemperatur aufzuwärmen. Nach 19 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das gelbe Reaktionsgemisch durch die Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 $\times$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 5:1) ergab (+)-**14** ( $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$ , 185.22 g/mol, 20.49 g, 110.63 mmol, 79%) als ein klares farbloses Öl.  $R_f$  0.29 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +97.9$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.89 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.72 (scheinbar dqind,  $J = 14.0$ , 7.0, 3.9 Hz, 1H), 2.85–3.04 (m, 2H), 4.18–4.30 (m, 2H), 4.43 (scheinbar dt,  $J = 8.3$ , 3.5 Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  8.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.5 (CH), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 58.6 (CH), 63.5 ( $\text{CH}_2$ ), 154.3 (C), 174.2 (C); IR  $\nu$  2965 (w), 2880 (w), 1775 (s), 1700 (s), 1485 (w), 1460 (w), 1375 (s), 1300 (m), 1245 (m), 1205 (s), 1145 (m), 1120 (m), 1070 (m), 1025 (m), 985 (m), 945 (m), 895 (w), 805 (w), 775 (m), 760 (m), 700 (m), 600 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

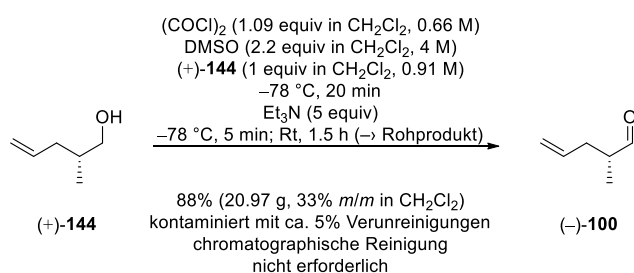


**(S)-4-Isopropyl-3-((R)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (+)-143.**<sup>95</sup> *Anmerkung: Leicht modifizierte und optimierte Vorschrift.* Zu einer Lösung von Diisopropylamin (DIPA, C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N, 101.19 g/mol, 0.722 g/mL, 23.14 mL, 16.71 g, 165.13 mmol, 1.5 equiv) in THF (164 mL, 1 M) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>Li, 2.5 M in *n*-Hexan, 61.46 mL, 153.65 mmol, 1.4 equiv) zugegeben. Es wurde eine farblose Lösung erhalten. Nach 5 min Rühren bei -78 °C wurde dem Reaktionsgemisch ermöglicht, sich auf 0 °C aufzuwärmen und das Rühren wurde für 30 min bei 0 °C fortgesetzt. Eine Lösung von *N*-Propionyloxazolidinon (+)-**14** (C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>, 185.22 g/mol, 20.33 g, 109.76 mmol, 1 equiv) in THF (66 mL, 1.66 M; insgesamt: 0.48 M in THF) wurde bei -78 °C zugegeben und eine leicht gelbe Lösung wurde erhalten. Nach 2 h Rühren bei -78 °C wurde bei -78 °C Allylbromid (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>Br, 120.98 g/mol, 1.398 g/mL, 28.45 mL, 39.77 g, 328.76 mmol, 3 equiv) zugegeben. Es wurde eine gelbe Lösung erhalten. Nach 2 h Rühren bei -78 °C und anschließend 16 h bei 0 °C wurde das gelbe Reaktionsgemisch durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung bei 0 °C verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 2:1) ergab (+)-**143** (C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 225.29 g/mol, 17.59 g, 78.08 mmol, 71%, dr ≥ 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als ein gelbes Öl. Die absolute Konfiguration von 17-CH wurde in Übereinstimmung mit dem akzeptierten stereochemischen Modell für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar zugeordnet. R<sub>f</sub> 0.29 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +62.6 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.20 (scheinbar dt, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.32 (scheinbar dq, *J* = 14.0, 7.0, 3.8 Hz, 1H), 2.50 (scheinbar dt, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 3.88 (scheinbar sxt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.26 (scheinbar t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.45 (scheinbar dt, *J* = 8.4, 3.4 Hz, 1H), 5.03 (scheinbar dt, *J* = 10.1, 0.9 Hz, 1H), 5.04–5.09 (m, 1H), 5.79 (scheinbar ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz) δ 14.8 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH), 37.3 (CH), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 58.6 (CH), 63.2 (CH<sub>2</sub>), 117.3 (CH<sub>2</sub>), 135.4 (CH), 153.9 (C), 176.6 (C); IR ν 2970 (w), 2930 (w), 1770 (s), 1695 (s), 1640 (w), 1485 (w), 1455 (w), 1385 (s), 1300 (m), 1240 (m), 1200 (s), 1140 (w), 1120 (m), 1090 (s), 1055 (m), 1015 (w), 990 (s), 965 (m), 915 (m), 775 (w), 745 (w), 705 (w), 690 (w), 645 (w), 460 (w) cm<sup>-1</sup>. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

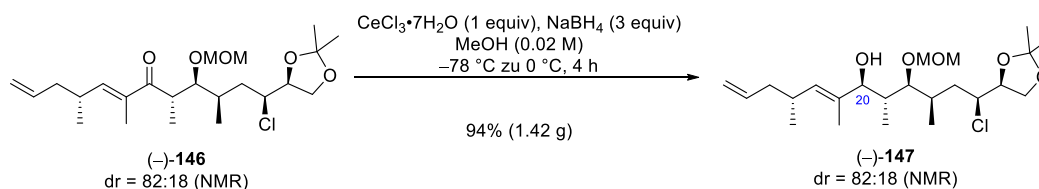


**Alkohol (+)-144.**<sup>56</sup> *Anmerkung: Leicht modifizierte und optimierte Vorschrift.* Zu einer grauen Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH<sub>4</sub>, 37.95 g/mol, 1.35 g, 35.57 mmol, 1.3 equiv) in Diethylether (57 mL, 0.62 M) wurde bei -20 °C eine Lösung von (*S*)-4-Isopropyl-3-((*R*)-2-methylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-on (+)-**143** (C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 225.29 g/mol, 6.16 g, 27.34 mmol, 1 equiv) in Diethylether (32 mL, 0.85 M; insgesamt: 0.31 M in Diethylether) zugegeben. Es wurde eine leicht gelb graue Suspension erhalten. Nach 2 h Rühren bei -20 °C wurde die leicht gelb graue Suspension durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger Kaliumnatriumtartrat Lösung bei -20 °C verdünnt. Das Kühlbad wurde entfernt und dem farblos-

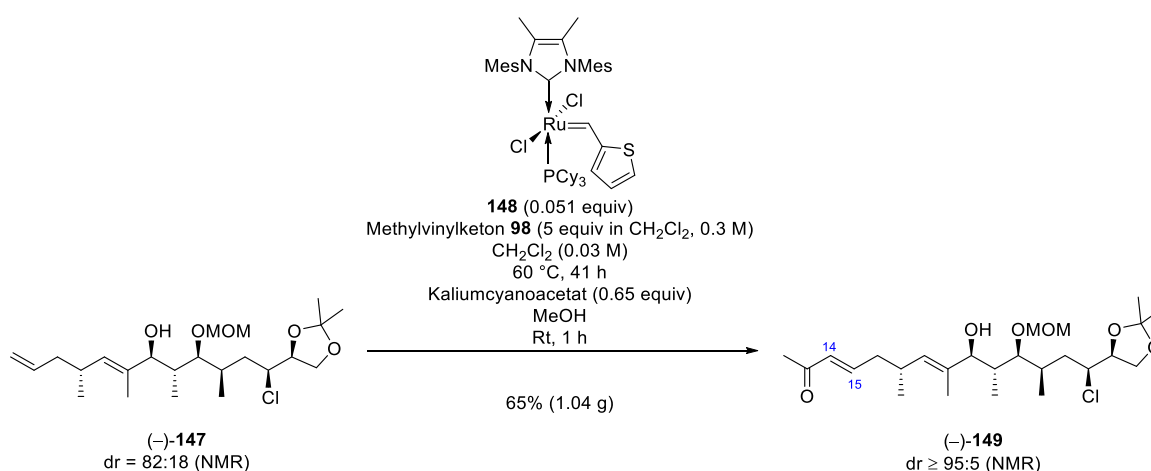
sen zweiphasigen Gemisch wurde ermöglicht, sich zu Raumtemperatur aufzuwärmen. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das resultierende farblose zweiphasige Gemisch mittels Diethylether in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck (40 °C, 600 mbar) und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Kugelrohrdestillation (90 °C, 5 mbar) ergab flüchtiges (+)-**144** ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$ , 100.16 g/mol, 1.99 g, 19.87 mmol, 73%) als ein farbloses Öl und (+)-**191** ( $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ , 129.16 g/mol, 3.21 g, 24.85 mmol, 91% Auxiliär-Rückgewinnung) als einen leicht gelben Feststoff.  $R_f$  0.26 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +3.4$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.35 (br. s, 1H), 1.74 (scheinbar dsxt,  $J = 13.3, 6.6$  Hz, 1H), 1.95 (scheinbar dt,  $J = 14.1, 7.2$  Hz, 1H), 2.17 (scheinbar dt,  $J = 13.7, 6.6$  Hz, 1H), 3.43–3.55 (m, 2H), 4.99–5.08 (m, 2H), 5.81 (scheinbar ddt,  $J = 17.1, 10.0, 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  16.5 ( $\text{CH}_3$ ), 35.7 (CH), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 68.1 ( $\text{CH}_2$ ), 116.3 ( $\text{CH}_2$ ), 137.1 (CH); IR  $\nu$  3330 (m), 3075 (w), 2955 (m), 2910 (m), 2875 (m), 1640 (m), 1455 (m), 1440 (m), 1380 (m), 1100 (w), 1040 (s), 990 (s), 910 (s), 630 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.



**Aldehyd (-)-100.**<sup>132</sup> *Anmerkung: Die Reaktion wurde in vier parallelen Ansätzen und genau nach Literaturvorschrift durchgeführt. Zu jeder der vier farblosen Lösungen von Oxalylchlorid ( $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$ , 126.92 g/mol, 1.5 g/mL, 7.52 mL [4x1.88 mL], 11.28 g [2x2.82 g], 86.82 mmol, 1.09 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (132 mL [4x33 mL], 0.66 M) wurde bei -78 °C Dimethylsulfoxid (DMSO,  $\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$ , 78.13 g/mol, 1.1 g/mL, 12.48 mL [4x3.12 mL], 13.72 g [4x3.43 g], 175.6 mmol, 2.2 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (44 mL [4x11 mL], 4 M) über einen Zeitraum von 5 min zugegeben. Es wurden vier weiße Suspensionen erhalten. Nach 5 min Rühren bei -78 °C wurde zu jeder Suspension der flüchtige Alkohol (+)-**144** ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$ , 100.16 g/mol, 8 g [4x2 g], 79.87 mmol, 1 equiv) gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (88 mL [4x22 mL], 0.91 M; insgesamt: 0.3 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) tropfenweise bei -78 °C zugegeben. Es wurden vier weiße Suspensionen erhalten. Nach 20 min Rühren bei -78 °C wurde zu jeder Suspension Triethylamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ , 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 55.36 mL [4x13.84 mL], 40.2 g [4x10.05 g], 397.27 mmol, 5 equiv) über einen Zeitraum von 5 min bei -78 °C zugegeben. Es wurden vier gelb weiße Suspensionen erhalten. Nach 5 min Rühren bei -78 °C wurden die Kühlbäder entfernt und das Rühren bei Raumtemperatur fortgesetzt. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurden die vier resultierenden gelb weißen Suspensionen durch die langsame Zugabe von Wasser bei 0 °C verdünnt. Die vier resultierenden gelben zweiphasigen Gemische wurden mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen einzelnen Scheidetrichter überführt und mit 1 M wässriger HCl Lösung (4x), gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  Lösung und gesättigter wässriger NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck (40 °C, 640 mbar) zu einem Endvolumen von 15 mL ergab eine gelbe Lösung (20.97 g).  $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchung einer definierten Menge zeigte, dass die gelbe Lösung aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und flüchtigem (-)-**100** ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ , 33% *m/m* in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20.97 g enthalten 6.92 g (-)-**100**, 98.15 g/mol, 70.5 mmol, 88%) kontaminiert mit NMR-sichtbaren aber abtrennbaren Verunreinigungen (ca. 5% *n/n*) bestand. Die Lösung wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.  $[\alpha]_D^{20} = -7.2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.11 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.10–2.20 (m, 1H), 2.39–2.52 (m, 2H), 5.04–5.12 (m, 2H), 5.30 (s,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 5.75–5.82 (m, 1H), 9.66 (scheinbar s, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz)  $\delta$  13.2 ( $\text{CH}_3$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0 (CH), 53.6 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 117.4 ( $\text{CH}_2$ ), 135.1 (CH), 204.8 (C); IR  $\nu$  2965 (m), 2930 (m), 2875 (m), 2605 (w), 2500 (w), 1725 (s), 1640 (m), 1440 (m), 1395 (m), 1245 (m), 1160 (m), 1035 (m), 995 (m), 915 (s), 875 (m), 810 (m), 765 (m), 710 (m), 470 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.*

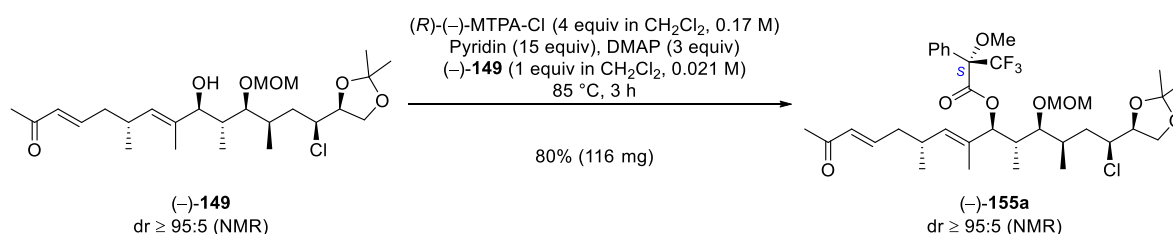


**Allylkohol (–)-147.** Zu einer Lösung eines Diastereomergemisches (dr = 82:18) des Enons (–)-**146** ( $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{ClO}_5$ , 431.01 g/mol, 1.5 g, 3.48 mmol, 1 equiv) in Methanol (174 mL, 0.02 M) wurde bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  Cer(III)-chlorid Heptahydrat ( $\text{CeCl}_3\text{H}_{14}\text{O}_7$ , 372.58 g/mol, 1.3 g, 3.49 mmol, 1 equiv) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist. Die farblose Lösung wurde auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt und Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ , 37.83 g/mol, 395 mg, 10.44 mmol, 3 equiv) wurde zugegeben. Es wurde ein farbloses Reaktionsgemisch erhalten. Dem farblosen Reaktionsgemisch wurde ermöglicht, sich über einen Zeitraum von 4 h auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  aufzuwärmen. Die farblose Lösung wurde durch die Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $v/v = 1:1$ ) bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des leicht gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) ergab eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (–)-**147** ( $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{ClO}_5$ , 433.03 g/mol, 1.42 g, 3.28 mmol, 94%, dr = 82:18 gemäß NMR-Auswertung) als ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale bei 0.92 ppm (haupt) und 0.98 ppm (minder) ermittelt. Die absolute Konfiguration von 20-CH wurde vorläufig zugewiesen und später durch die Konfigurations-Korrelations-Methode von Mosher bestätigt.  $R_f$  0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -39.2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  0.71 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.58 (ddd,  $J = 14.6, 11.2, 3.3$  Hz, 1H), 1.62 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.84–1.97 (m, 2H), 1.97–2.17 (m, 3H), 2.48 (scheinbar dq,  $J = 9.3, 6.8$  Hz, 1H), 3.14 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.56 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 8.5, 6.5$  Hz, 1H), 4.04–4.12 (m, 2H), 4.24 (scheinbar td,  $J = 6.4, 5.5$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.95–5.04 (m, 2H), 5.18 (dd,  $J = 9.5, 0.9$  Hz, 1H), 5.78 (scheinbar ddt,  $J = 17.1, 10.0, 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  11.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 31.9 (CH), 32.1 (CH), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.7 (CH), 41.6 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 ( $\text{CH}_3$ ), 61.1 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 79.0 (CH), 81.8 (CH), 84.5 (CH), 98.1 ( $\text{CH}_2$ ), 110.1 (C), 115.8 ( $\text{CH}_2$ ), 134.3 (C), 134.8 (CH), 137.3 (CH); IR  $\nu$  3485 (w), 2960 (w), 1640 (w), 1455 (w), 1370 (m), 1255 (w), 1215 (m), 1155 (m), 1035 (s), 910 (m), 855 (m), 685 (w), 510 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{ClO}_5$ : C, 63.8; H, 9.5; gefunden: C, 63.9; H, 9.6.



**Enon (–)-149.** Anmerkung: Die Reaktion wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt. Zwei verschließbare Glasdruckgefäße wurden mit einer Lösung eines Diastereomergemisches (dr = 82:18) des Allylkohols (–)-**147** ( $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{ClO}_5$ , 433.03 g/mol, 1.46 g [2x 730 mg], 3.37 mmol, 1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (113 mL [2x56.5 mL], 0.03 M, entgast durch drei freeze–pump–thaw–Zyklen) befüllt und zwei farblose

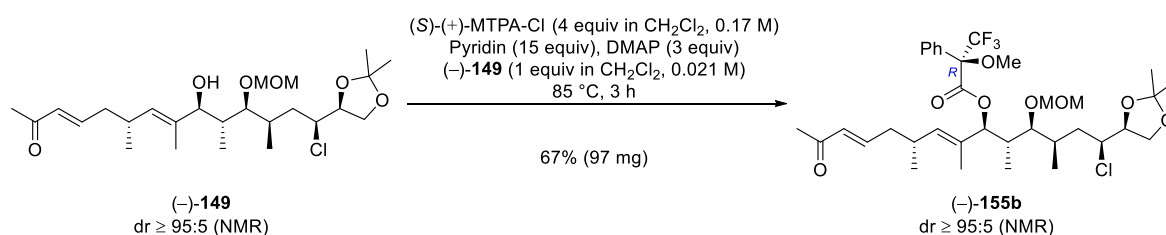
Lösungen wurden erhalten. Eine Lösung von frisch destilliertem (95 °C) Methylvinylketon **98** (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O, 70.09 g/mol, 0.864 g/mL, 1.38 mL [2×690 µL], 1.19 g [2×595 mg], 16.98 mmol, 5 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (56 mL [2×28 mL], 0.3 M, entgast durch drei freeze–pump–thaw–Zyklen) (insgesamt: 0.02 M (–)-**147** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) und catMETium® RF3 **148** (C<sub>46</sub>H<sub>65</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>PRuS, 881.04 g/mol, 150 mg [2×75 mg], 170 µmol, 0.051 equiv) wurden bei Raumtemperatur zu jeder Lösung zugegeben. Es wurden zwei braune Lösungen erhalten. Die Gefäße wurden mit Teflon-Schraubverschlüssen verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (60 °C) platziert. Nach 41 h Rühren bei 60 °C wurden die beiden resultierenden dunkel braunen Reaktionsgemische auf Raumtemperatur abgekühlt und mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen einzelnen Rundkolben überführt. Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck (40 °C, 640 mbar) ergab eine schwarze Flüssigkeit. Methanol (68 mL) und Kaliumcyanoacetat (C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>KNO<sub>2</sub>, 123.15 g/mol, 318 mg, 85% Reinheit, 270 mg, 2.19 mmol, 0.65 equiv) wurden zugegeben und das Rühren für 1 h bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des schwarzen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 2:1) ergab (–)-**149** (C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>ClO<sub>6</sub>, 475.06 g/mol, 1.04 g, 2.19 mmol, 65%, dr ≥ 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als viskoses farbloses Öl. Die Konfiguration der 14-CH/15-CH Doppelbindung wurde durch Analyse der Kopplungskonstanten zugewiesen: 6.75 (scheinbar dt, *J* = 15.7, 7.3 Hz, 1H). R<sub>f</sub> 0.34 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –40.8 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.58 (ddd, *J* = 14.8, 11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.85–1.97 (m, 2H), 2.08–2.16 (m, 1H), 2.16–2.29 (m, 5H), 2.59 (scheinbar dsxt, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 4.04–4.11 (m, 2H), 4.24 (scheinbar td, *J* = 6.6, 5.4 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.75 (scheinbar dt, *J* = 15.7, 7.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz) δ 11.2 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>), 31.8 (CH), 32.0 (CH), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 61.1 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 78.9 (CH), 81.7 (CH), 84.8 (CH), 98.2 (CH<sub>2</sub>), 110.1 (C), 132.7 (CH), 133.6 (CH), 135.4 (C), 146.8 (CH), 198.9 (C); IR ν 2965 (w), 1630 (s), 1560 (w), 1455 (w), 1370 (m), 1255 (m), 1215 (m), 1155 (m), 1095 (m), 1065 (m), 1035 (s), 980 (w), 915 (w), 855 (w), 745 (s), 700 (w), 665 (w) cm<sup>–1</sup>; Anal. berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>ClO<sub>6</sub>: C, 63.2; H, 9.1; gefunden: C, 63.0; H, 9.1.



**(S)-Mosherester (–)-155a.** Ein verschließbares Glasdruckgefäß wurde mit (R)-(-)-α-Methoxy-α-(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid ((R)-(-)-MTPA-Cl, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 252.62 g/mol, 1.35 g/mL, 158 µL, 213 mg, 842 µmol, 4 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL, 0.17 M) befüllt und eine farblose Lösung wurde erhalten. Pyridin (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, 79.1 g/mol, 0.98 g/mL, 255 µL, 250 mg, 3.16 mmol, 15 equiv), *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>, 122.17 g/mol, 77 mg, 630 µmol, 3 equiv) und Enon (–)-**149** (C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>ClO<sub>6</sub>, 475.06 g/mol, 100 mg, 210 µmol, 1 equiv) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL, 0.021 M; insgesamt: 0.014 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurden bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde ein farbloses Reaktionsgemisch erhalten. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (85 °C) platziert. Nach 3 h Rühren bei 85 °C wurde die resultierende gelb trübe Lösung durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende gelbe zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 2:1) ergab (–)-**155a** (C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>8</sub>, 691.22 g/mol, 116 mg, 168 µmol, 80%, dr ≥ 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als ein farbloses Öl. R<sub>f</sub> 0.43 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –32.9 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 23'-CH<sub>3</sub>), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 17'-CH<sub>3</sub>), 1.37



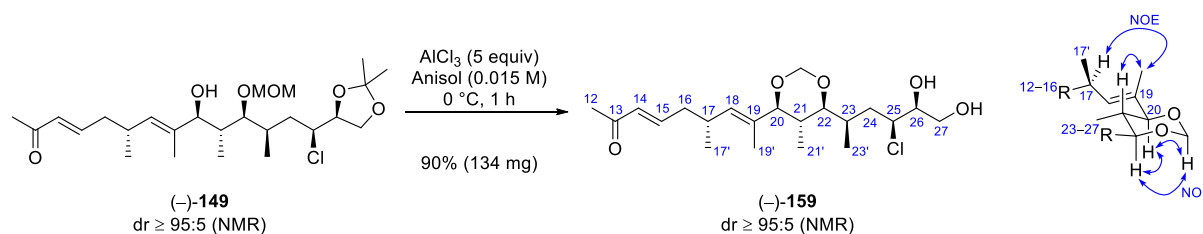
(s, 3H, Acetonid-CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, Acetonid-CH<sub>3</sub>), 1.53 (ddd,  $J = 13.4, 9.6, 4.1$  Hz, 1H, 24-CH<sub>2</sub>), 1.59 (s, 3H, 19'-CH<sub>3</sub>), 1.85–1.96 (m, 2H, 24-CH<sub>2</sub>+23-CH), 2.13 (s, 3H, 12-CH<sub>3</sub>), 2.15–2.27 (m, 3H, 16-CH<sub>2</sub>+21-CH), 2.57 (scheinbar dsxt,  $J = 9.1, 6.9$  Hz, 1H, 17-CH), 3.28 (dd,  $J = 4.9, 2.3$  Hz, 1H, 22-CH), 3.34 (s, 3H, MOM-CH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.85–3.91 (m, 2H, 25-CH+27-CH<sub>2</sub>), 4.05 (dd,  $J = 8.3, 6.8$  Hz, 1H, 27-CH<sub>2</sub>), 4.20 (scheinbar td,  $J = 6.5, 4.8$  Hz, 1H, 26-CH<sub>2</sub>), 4.50 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, MOM-CH<sub>2</sub>), 4.57 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, MOM-CH<sub>2</sub>), 5.29 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, 20-CH), 5.42 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, 18-CH), 6.05 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, 14-CH), 6.69 (scheinbar dt,  $J = 15.5, 7.3$  Hz, 1H, 15-CH), 7.34–7.41 (m, 3H, 3×Ph-CH), 7.49 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, 2×Ph-CH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz)  $\delta$  12.4 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 32.1 (CH), 32.2 (CH), 38.5 (CH), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 60.7 (CH), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 78.2 (CH), 82.2 (CH), 83.7 (CH), 84.5 (q,  $J = 27.9$  Hz, C), 98.1 (CH<sub>2</sub>), 110.0 (C), 123.6 (q,  $J = 288.3$  Hz, C), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 129.7 (CH), 130.7 (C), 132.3 (C), 132.8 (CH), 137.3 (CH), 146.0 (CH), 165.6 (C), 198.9 (C); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 565 MHz)  $\delta$  -71.0; IR  $\nu$  2955 (w), 1745 (m), 1675 (m), 1630 (w), 1455 (w), 1370 (w), 1250 (s), 1165 (s), 1120 (m), 1070 (m), 1030 (s), 985 (s), 915 (m), 855 (w), 765 (w), 720 (m), 700 (w), 510 (w) cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>ClF<sub>3</sub>NaO<sub>8</sub>: 713.30385; gefunden: 713.30332.



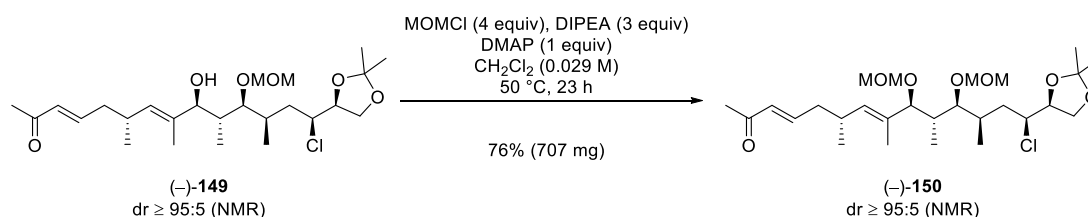
**(R)-Mosherester (-)-155b.** Ein verschließbares Glasdruckgefäß wurde mit (S)-(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid ((S)-(+)-MTPA-Cl, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 252.62 g/mol, 1.35 g/mL, 158  $\mu$ L, 213 mg, 843  $\mu$ mol, 4 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL, 0.17 M) befüllt und eine farblose Lösung wurde erhalten. Pyridin (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, 79.1 g/mol, 0.98 g/mL, 255  $\mu$ L, 250 mg, 3.16 mmol, 15 equiv), *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>, 122.17 g/mol, 77 mg, 630  $\mu$ mol, 3 equiv) und Enon (-)-149 (C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>ClO<sub>6</sub>, 475.06 g/mol, 100 mg, 210  $\mu$ mol, 1 equiv) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL, 0.021 M; insgesamt: 0.014 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurden bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde ein farbloses Reaktionsgemisch erhalten. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (85 °C) platziert. Nach 3 h Rühren bei 85 °C wurde die resultierende gelb trübe Lösung durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende gelbe zwei-phasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 2:1) ergab (-)-155b (C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>8</sub>, 691.22 g/mol, 97 mg, 140  $\mu$ mol, 67%, dr  $\geq$  95:5 gemäß NMR-Auswertung) als ein farbloses Öl.  $R_f$  0.43 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -2.9$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  0.84 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, 23'-CH<sub>3</sub>+17'-CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, Acetonid-CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 6H, Acetonid-CH<sub>3</sub>+19'-CH<sub>3</sub>), 1.56 (ddd,  $J = 14.9, 10.5, 4.7$  Hz, 1H, 24-CH<sub>2</sub>), 1.89 (ddd,  $J = 13.4, 9.6, 4.1$  Hz, 1H, 24-CH<sub>2</sub>), 1.96–2.06 (m, 1H, 23-CH), 2.15–2.27 (m, 6H, 16-CH<sub>2</sub>+21-CH+12-CH<sub>3</sub>), 2.53 (scheinbar dsxt,  $J = 9.1, 7.0$  Hz, 1H, 17-CH), 3.33 (dd,  $J = 6.0, 2.3$  Hz, 1H, 22-CH), 3.35 (s, 3H, MOM-CH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.85 (dd,  $J = 8.4, 6.4$  Hz, 1H, 27-CH<sub>2</sub>), 3.90 (scheinbar dt,  $J = 10.6, 4.1$  Hz, 1H, 25-CH), 4.00 (dd,  $J = 8.3, 6.8$  Hz, 1H, 27-CH<sub>2</sub>), 4.18 (scheinbar td,  $J = 6.3, 4.9$  Hz, 1H, 26-CH), 4.55 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, MOM-CH<sub>2</sub>), 4.64 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, MOM-CH<sub>2</sub>), 5.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, 20-CH), 5.37 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, 18-CH), 6.07 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, 14-CH), 6.73 (scheinbar dt,  $J = 15.4, 7.4$  Hz, 1H, 15-CH), 7.33–7.41 (m, 3H, 3×Ph-CH), 7.53 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, 2×Ph-CH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz)  $\delta$  12.0 (CH<sub>3</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 15.8 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 32.0 (CH), 32.4 (CH), 38.2 (CH), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 60.8 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 78.3 (CH), 83.0 (CH), 84.0 (CH), 84.6 (q,  $J = 27.6$  Hz, C), 98.4 (CH<sub>2</sub>), 110.0 (C), 123.5 (q,  $J = 289.0$  Hz, C), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 129.7 (CH), 130.7 (C), 132.3 (C), 132.8 (CH), 137.1 (CH), 146.1 (CH), 165.7 (C), 198.9 (C); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 565 MHz)  $\delta$  -71.2; IR  $\nu$  2955 (w), 1745 (m), 1675 (m), 1630 (w), 1455 (w), 1370 (w), 1255 (s),



1165 (s), 1120 (m), 1070 (m), 1030 (s), 915 (m), 855 (w), 765 (w), 720 (m), 700 (w), 545 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + \text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{ClF}_3\text{NaO}_8$ : 713.30385; gefunden: 713.30337.

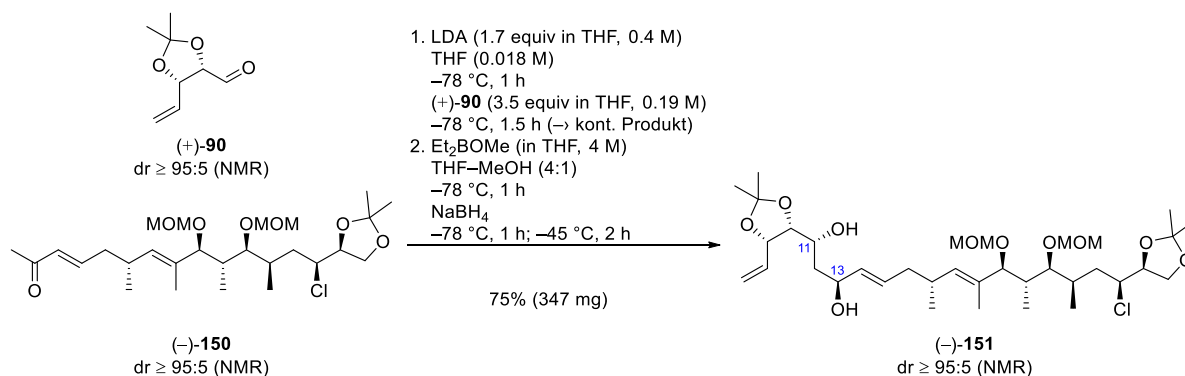


**Methylenacetal ( $(-)\text{-159}$ .** Zu einer Lösung von Enon ( $(-)\text{-149}$ ) ( $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{ClO}_6$ , 475.06 g/mol, 175 mg, 368  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv) in Anisole (25 mL, 0.015 M) wurde bei 0 °C wasserfreies Aluminium(III)-chlorid ( $\text{AlCl}_3$ , 133.34 g/mol, 246 mg, 1.84 mmol, 5 equiv) zugeben und eine leicht gelbe Suspension wurde erhalten. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde die gelbe Suspension durch die Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  Lösung bei 0 °C verdünnt. Das resultierende gelbe zweiphasige Gemisch wurde mittels Ethylacetat in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (6x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 1:2) ergab ( $(-)\text{-159}$ ) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{ClO}_5$ , 402.96 g/mol, 134 mg, 333  $\mu\text{mol}$ , 90%,  $dr \geq 95:5$  gemäß NMR-Auswertung) als ein farbloses Öl. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration von 20-CH, 21-CH und 22-CH beruht auf der Interpretation der Ergebnisse eines NOE-Experiments und den  $^1\text{H}$ -NMR-Daten der Mosherester ( $S$ )-( $(-)\text{-155a}$ ) und ( $R$ )-( $(-)\text{-155b}$ ). Die  $^1\text{H}$ -NMR chemischen Verschiebungen von ( $S$ )-( $(-)\text{-155a}$ ) und ( $R$ )-( $(-)\text{-155b}$ ) legen eine (20*S*)-Konfiguration (Abbildung 14) nahe. NOE-Korrelationen zwischen Acetal- $\text{CH}_2^{\text{Re}}$  und 20-CH, Acetal- $\text{CH}_2^{\text{Re}}$  und 22-CH, 20-CH und 22-CH, 20-CH und 21'- $\text{CH}_3$  sowie 22-CH und 21'- $\text{CH}_3$  konnten beobachtet werden. Die Zuordnung der Konfiguration der 18-CH/19-C Doppelbindung beruht auf der Interpretation der Ergebnisse eines NOE-Experiments. NOE-Korrelationen zwischen 18-CH und 20-CH, 17-CH und 19'- $\text{CH}_3$  sowie 21-CH und 19'- $\text{CH}_3$  konnten beobachtet werden.  $R_f$  0.4 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –Methanol, 10:1);  $[\alpha]_D^{25} = -57.5$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.64 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 21'- $\text{CH}_3$ ), 0.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, 23'- $\text{CH}_3$ ), 0.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 17'- $\text{CH}_3$ ), 1.66 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H, 19'- $\text{CH}_3$ ), 1.71–1.89 (m, 2H, 21-CH+24- $\text{CH}_2$ ), 1.96 (ddd,  $J = 14.1$ , 9.9, 3.5 Hz, 1H, 24- $\text{CH}_2$ ), 2.08–2.17 (m, 1H, 23-CH), 2.17–2.29 (m, 6H, 16- $\text{CH}_2$ +12- $\text{CH}_3$ +OH), 2.55–2.66 (m, 2H, 17-CH+OH), 3.25 (dd,  $J = 9.7$ , 2.2 Hz, 1H, 22-CH), 3.52 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, 20- $\text{CH}_2$ ), 3.66–3.77 (m, 3H, 26-CH+27- $\text{CH}_2$ ), 4.11 (scheinbar dt,  $J = 11.1$ , 3.6 Hz, 1H, 25-CH), 4.73 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, Acetal- $\text{CH}_2^{\text{Re}}$ ), 5.08 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, Acetal- $\text{CH}_2^{\text{Si}}$ ), 5.24 (dd,  $J = 9.3$ , 1.3 Hz, 1H, 18-CH), 6.06 (scheinbar dt,  $J = 15.9$ , 1.3 Hz, 1H, 14-CH), 6.73 (scheinbar dt,  $J = 15.9$ , 7.4 Hz, 1H, 15-CH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  11.7 ( $\text{CH}_3$ ), 12.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.4 (CH), 31.8 (CH), 33.4 (CH), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 63.3 (CH), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 74.7 (CH), 81.5 (CH), 89.2 (CH), 93.5 ( $\text{CH}_2$ ), 132.6 (C), 132.7 (CH), 135.3 (CH), 146.6 (CH), 199.0 (C); IR  $\nu$  3420 (w), 2965 (w), 1670 (m), 1360 (w), 1255 (m), 1175 (m), 1040 (s), 980 (m), 940 (w), 860 (w), 705 (w), 560 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + \text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{ClO}_5$ : 403.22458; gefunden: 403.22456,  $m/z$   $[M + \text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{ClNaO}_5$ : 425.20652; gefunden: 425.20621.



**Bis(methoxymethyl)ether ( $(-)\text{-150}$ .** Ein verschließbares Glasdruckgefäß wurde mit Enon ( $(-)\text{-149}$ ) ( $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{ClO}_6$ , 475.06 g/mol, 854 mg, 1.8 mmol, 1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (63 mL, 0.029 M) befüllt und eine farblose Lösung wurde erhalten. Methoxymethylchlorid (MOMCl,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ClO}$ , 80.51 g/mol, 1.06 g/mL, 546  $\mu\text{L}$ , 579 mg, 7.19 mmol, 4 equiv), *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA,  $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}$ , 129.25 g/mol, 0.742 g/mL, 939  $\mu\text{L}$ , 697 mg, 5.39 mmol, 3 equiv) und *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP,  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$ , 122.17 g/mol,

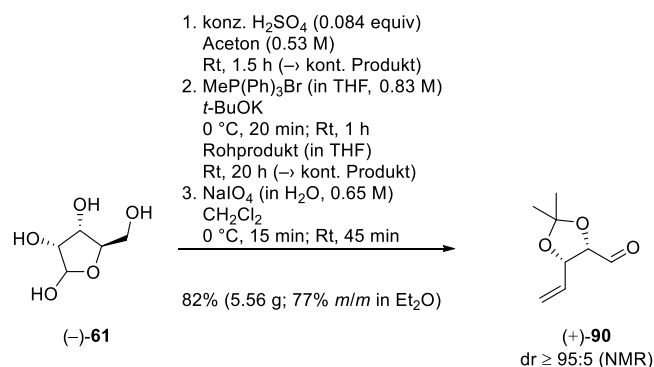
220 mg, 1.8 mmol, 1 equiv) wurden bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde eine klare Lösung erhalten. Das Gefäß wurde mit einem Teflon-Schraubverschluss verschlossen und einem vorgeheizten Ölbad (50 °C) platziert. Nach 23 h Rühren bei 50 °C wurde das resultierende orangene Reaktionsgemisch durch die Zugabe von wässriger Phosphat-Puffer Lösung (pH 7) bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende orangene zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des orangenen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 5:1) ergab (–)-**150** (C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>ClO<sub>7</sub>, 519.12 g/mol, 707 mg, 1.36 mmol, 76%, dr ≥ 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als ein viskoses farbloses Öl. R<sub>f</sub> 0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –36.8 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 0.78 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.50–1.57 (m, 4H), 1.92 (ddd, J = 14.4, 9.2, 2.9 Hz, 1H), 2.05–2.13 (m, 2H), 2.15–2.28 (m, 5H), 2.57–2.65 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 4.1, 2.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 4.04–4.09 (m, 2H), 4.24 (scheinbar td, J = 6.5, 5.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 9.5, 1.0 Hz, 1H), 6.06 (scheinbar dt, J = 15.9, 1.3, Hz, 1H), 6.74 (scheinbar dt, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) δ 11.4 (CH<sub>3</sub>), 12.6 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH), 32.2 (CH), 39.0 (CH), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 61.5 (CH), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 78.8 (CH), 79.9 (CH), 85.6 (CH), 94.9 (CH<sub>2</sub>), 96.9 (CH<sub>2</sub>), 110.0 (C), 132.5 (CH), 133.1 (C), 135.5 (CH), 146.8 (CH), 198.8 (C); IR ν 2930 (w), 1675 (m), 1630 (w), 1455 (w), 1370 (m), 1250 (m), 1215 (m), 1155 (m), 1025 (s), 920 (m), 855 (w), 545 (w) cm<sup>-1</sup>; Anal. berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>ClO<sub>7</sub>: C, 62.5; H, 9.1; gefunden: C, 62.5; H, 9.2.



**syn-11,13-(20S)-Diol (–)-151.** Zu einer Lösung von Diisopropylamin (DIPA, C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N, 101.19 g/mol, 0.722 g/mL, 570 µL, 412 mg, 4.07 mmol) in THF (7.5 mL) wurde bei –78 °C *n*-Butyllithium (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>Li, 2.5 M in *n*-Hexan, 1.53 mL, 3.83 mmol) zugegeben und eine farblose Lösung wurde erhalten. Nach 5 min Rühren bei –78 °C wurde die Lösung auf 0 °C aufgewärmt und das Rühren für 30 min bei 0 °C fortgesetzt. Ein Teil der so erhaltenen Lithiumdiisopropylamin Lösung (LDA, C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>LiN, angenommen es ist 0.4 M in THF–*n*-Hexan {5:1}) wurde sofort in der folgenden Prozedur eingesetzt: Bis(methoxymethyl)ether (–)-**150** (C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>ClO<sub>7</sub>, 519.12 g/mol, 726 mg, 1.4 mmol, 1 equiv) wurde in THF (79 mL, 0.018 M) gelöst und auf –78 °C gekühlt. LDA (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>LiN, angenommen es ist 0.4 M in THF–*n*-Hexan {5:1}, 5.95 mL, 2.38 mmol, 1.7 equiv) wurde bei –78 °C zugegeben und ein farbloses Reaktionsgemisch wurde erhalten. Nach 1 h Rühren bei –78 °C wurde eine frisch hergestellte Lösung von Aldehyd (+)-**90** (C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 80% *m/m* in Diethylether, 960 mg enthalten 768 mg (+)-**90**, 156.18 g/mol, 4.92 mmol, 3.5 equiv) in THF (26 mL, 0.19 M) (insgesamt: 0.013 M (–)-**150** in THF) tropfenweise bei –78 °C zugegeben. Es wurde ein farbloses Reaktionsgemisch erhalten. Nach 1.5 h Rühren bei –78 °C wurde die farblose Lösung durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung bei –78 °C verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) ergab ein klares farbloses Öl (824 mg). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen mit unver-

brauchtem Aldehyd (+)-**90** und, um Zersetzung durch umfangreiche Säulenchromatographie zu vermeiden, wurde das klare farblose Öl ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

*Anmerkung: Die Reaktion wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt.* Zu zwei Lösungen des klaren farblosen Öls (400 mg [2×200 mg]; 48.5% *m/m* des gesamten Produkts) in THF (48 mL [2×24 mL]) und Methanol (12 mL [2×6 mL]) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  Diethylmethoxyboran ( $\text{Et}_2\text{BOMe}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{BO}$ , 4 M in THF, 592  $\mu\text{L}$  [2×296  $\mu\text{L}$ ], 2.37 mmol) zugegeben. Es wurden zwei farblose Lösungen erhalten. Nach 1 h Rühren bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ , 37.83 g/mol, 112 mg [2×56 mg], 2.96 mmol) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu beiden Lösungen zugegeben und zwei farblose Reaktionsgemische wurden erhalten. Nach 1 h Rühren bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließend 2 h bei  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurden die zwei farblosen Reaktionsgemische durch die Zugabe von wässriger Phosphat-Puffer Lösung (pH 7, 40 mL [2×20 mL]), Methanol (40 mL [2×20 mL]) und Wasserstoffperoxid (35% *m/m* in Wasser, 20 mL [2×10 mL]) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  verdünnt. Den zwei farblosen zweiphasigen Gemischen wurde ermöglicht, sich auf Raumtemperatur aufzuwärmen und wurden anschließend sofort mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in ein einzelnes Becherglas überführt. Das farblose zweiphasige Gemisch wurde durch die sehr langsame Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Lösung (80 mL) bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1 zu 1:2) ergab (–)-**151** ( $\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{ClO}_{10}$ , 677.31 g/mol, 347 mg, 512  $\mu\text{mol}$ , 75% berücksichtigt das 48.5% *m/m* des gesamten Produkt der Aldol-Reaktion verwendet wurde,  $\text{dr} \geq 95:5$  gemäß NMR-Auswertung) als ein viskoses farbloses Öl. Die absolute Konfiguration von 11-CH und 13-CH wurde vorläufig zugewiesen und später durch die Konfigurations-Korrelations-Methode von Mosher und der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky bestätigt.  $R_f$  0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -11.2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.77 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.51–1.64 (m, 2H), 1.80–1.97 (m, 3H), 2.03–2.20 (m, 3H), 2.45–2.58 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.64–3.71 (m, 2H), 3.76 (br. s, 1H), 3.83–3.90 (m, 2H), 3.95 (dd,  $J = 8.5, 6.2$  Hz, 1H), 3.99–4.09 (m, 3H), 4.21–4.28 (m, 2H), 4.50–4.59 (m, 3H), 4.65–4.71 (m, 2H), 5.07 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.37–5.47 (m, 3H), 6.07 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  11.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.7 (CH), 32.5 (CH), 38.4 (CH), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 40.2 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ), 61.3 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 70.9 (CH), 74.2 (CH), 78.7 (CH), 79.0 (CH), 79.9 (CH), 80.8 (CH), 86.7 (CH), 94.4 ( $\text{CH}_2$ ), 96.9 ( $\text{CH}_2$ ), 108.6 (C), 110.0 (C), 117.6 ( $\text{CH}_2$ ), 130.5 (CH), 131.6 (C), 134.1 (CH), 134.8 (CH), 137.3 (CH); IR  $\nu$  2925 (w), 1740 (w), 1455 (w), 1370 (m), 1245 (m), 1215 (m), 1155 (m), 1030 (s), 920 (m), 875 (m), 515 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{ClO}_{10}$ : C, 62.1; H, 9.1; gefunden: C, 62.0; H, 9.3.

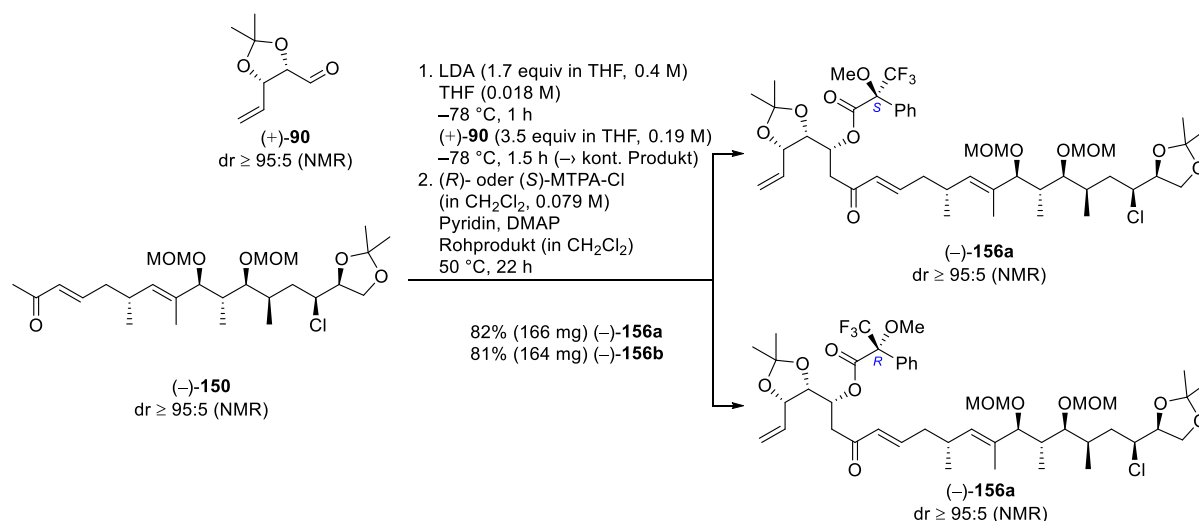


**Aldehyd (+)-90.**<sup>104</sup> *Anmerkung: Leicht modifizierte und optimierte Vorschrift.* Zu einer Lösung von *D*-(–)-Ribose **61** ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$ , 150.13 g/mol, 20 g, 133.22 mmol, 1 equiv) in Aceton (250 mL, 0.53 M) wurde bei Raumtemperatur konzentrierte Schwefelsäure ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 98.08 g/mol, 1.84 g/mL, 598  $\mu\text{L}$ , 1.1 g, 11.22 mmol, 0.084 equiv) zugegeben. Es wurde eine gelbe Suspension erhalten. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde festes  $\text{KHCO}_3$  zugegeben, bis keine weitere Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Die gelbe Suspension wurde gefiltert und der weiße Rückstand mit Aceton (3×) gewaschen. Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des gelben Öls durch

Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) ergab ein farbloses Öl (20.27 g). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen und das farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Zu einer Lösung von Methyltriphenylphosphoniumbromid ( $C_{19}H_{18}BrP$ , 357.22 g/mol, 106.63 g, 298.5 mmol) in THF (359 mL, 0.83 M) bei 0 °C wurde Kalium-*tert*-butoxid ( $C_4H_9KO$ , 112.21 g/mol, 35.88 g, 319.76 mmol) zugegeben und eine leicht gelbe Lösung wurde erhalten. Nach 20 min Rühren bei 0 °C wurde das Kühlbad entfernt. Die leicht gelbe Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und eine Lösung des farblosen Öls (20.27 g) in THF (233 mL) bei 0 °C wurde zugegeben. Es wurde ein gelbes Reaktionsgemisch erhalten. Das Kühlbad wurde entfernt und das Rühren für 20 h bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde durch die Zugabe von Wasser bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende gelbe zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 1:1) ergab ein viskoses gelbes Öl (71.24 g). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen von Triphenylphosphin ( $Ph_3PO$ ) und das viskose gelbe Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Zu einer Lösung des viskosen gelben Öls (17.81 g; 25% *m/m* des gesamten Produkts, verunreinigt mit  $Ph_3PO$ ) in  $CH_2Cl_2$  (132 mL) wurde bei 0 °C Natriumperiodat ( $NaIO_4$ , 213.89 g/mol, 9.43 g, 44.09 mmol) gelöst in Wasser (68 mL, 0.65 M) zugegeben. Es wurde ein leicht gelbes zweiphasiges Gemisch erhalten. Nach 15 min Rühren bei 0 °C und, nach Entfernung des Kühlbades, anschließenden 45 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das leicht gelbe zweiphasige Gemisch durch die Zugabe von Wasser und  $CH_2Cl_2$  (*v/v* = 1:1) bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende gelbe zweiphasige Gemisch wurde mittels  $CH_2Cl_2$  in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck (40 °C, 600 mbar) ergab ein leicht gelbes Öl. Reinigung des leicht gelben Öls durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan–Diethylether, 10:1 zu 2:1) und anschließende Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck (40 °C, 500 mbar) zu einem Endvolumen von 5 mL ergab eine farblose Lösung (5.56 g).  $^1H$ -NMR-Untersuchung einer definierten Menge zeigte, dass die farblose Lösung aus Diethylether und flüchtigem (+)-**90** ( $C_8H_{12}O_3$ , 77% *m/m* in Diethylether, 5.56 g enthalten 4.28 g (+)-**90**, 156.18 g/mol, 27.4 mmol, 82% berücksichtigt das 25% *m/m* des gesamten Produkt der Wittig-Reaktion verwendet wurde, *dr*  $\geq$  95:5 gemäß NMR-Auswertung) besteht. Die Lösung wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.  $R_f$  0.14 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +0.6$  (*c* = 1,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1.44 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.42 (dd, *J* = 7.5, 3.1 Hz, 1H), 4.86 (scheinbar t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.33 (scheinbar dt, *J* = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 5.47 (scheinbar dt, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 7.0 Hz, 1H), 9.56 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 126 MHz)  $\delta$  25.5 ( $CH_3$ ), 27.5 ( $CH_3$ ), 79.2 (CH), 82.4 (CH), 111.4 (C), 120.0 ( $CH_2$ ), 131.3 (CH), 200.9 (CH); IR  $\nu$  2990 (w), 2940 (w), 1735 (s), 1455 (w), 1430 (w), 1375 (s), 1245 (m), 1215 (s), 1160 (m), 1110 (m), 1060 (s), 1015 (m), 990 (m), 935 (m), 870 (s), 795 (w), 640 (w), 515 (w)  $cm^{-1}$ . Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.



**(S)- und (R)-Mosherester (-)-156a und (-)-156b.** Zu einer Lösung von Diisopropylamin (DIPA, C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N, 101.19 g/mol, 0.722 g/mL, 570 µL, 412 mg, 4.07 mmol) in THF (7.5 mL) wurde bei -78 °C *n*-Butyllithium (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>Li, 2.5 M in *n*-Hexan, 1.53 mL, 3.83 mmol) zugegeben und eine farblose Lösung wurde erhalten. Nach 4 min Rühren bei -78 °C wurde die Lösung auf 0 °C aufgewärmt und das Rühren für 30 min bei 0 °C fortgesetzt. Ein Teil der so erhaltenen Lithiumdiisopropylamin Lösung (LDA, C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>LiN, angenommen es ist 0.4 M in THF-*n*-Hexan {5:1}) wurde sofort in der folgenden Prozedur eingesetzt: Bis(methoxymethyl)ether (-)-**150** (C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>ClO<sub>7</sub>, 519.12 g/mol, 726 mg, 1.4 mmol, 1 equiv) wurde in THF (79 mL, 0.018 M) gelöst und auf -78 °C gekühlt. LDA (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>LiN, angenommen es ist 0.4 M in THF-*n*-Hexan {5:1}, 5.95 mL, 2.38 mmol, 1.7 equiv) wurde bei -78 °C zugegeben und ein farbloses Reaktionsgemisch wurde erhalten. Nach 1 h Rühren bei -78 °C wurde eine frisch hergestellte Lösung von Aldehyd (+)-**90** (C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, 80% *m/m* in Diethylether, 960 mg enthalten 768 mg (+)-**90**, 156.18 g/mol, 4.92 mmol, 3.5 equiv) in THF (26 mL, 0.19 M) (insgesamt: 0.013 M (-)-**150** in THF) tropfenweise bei -78 °C zugegeben. Es wurde ein farbloses Reaktionsgemisch erhalten. Nach 1.5 h Rühren bei -78 °C wurde die farblose Lösung durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung bei -78 °C verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) ergab ein klares farbloses Öl (824 mg). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen mit unverbrauchtem Aldehyd (+)-**90** und, um Zersetzung durch umfangreiche Säulenchromatographie zu vermeiden, wurde das klare farblose Öl ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

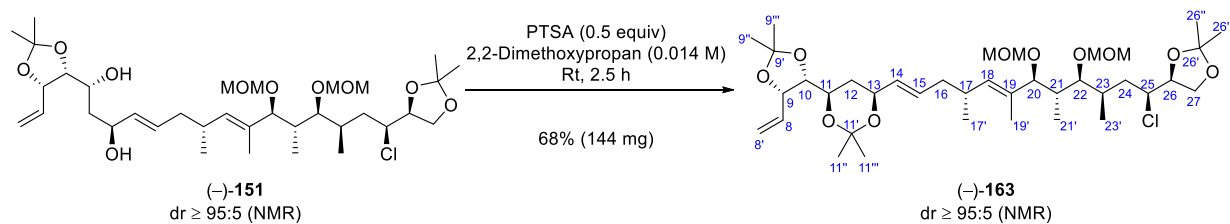
*Anmerkung:* Die Reaktion wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt. Zwei verschließbare Glasdruckgefäße wurden mit (*R*)-(-)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid ((*R*)-(-)-MTPA-Cl, C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 252.62 g/mol, 1.35 g/mL, 148 µL [2×74 µL], 200 mg [2×100 mg], 792 µmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL [2×5 mL], 0.079 M) befüllt und zwei farblose Lösungen wurden erhalten. Pyridin (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N, 79.1 g/mol, 0.98 g/mL, 241 µL [2×120.5 µL], 236 mg [2×118 mg], 2.98 mmol), *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>, 122.17 g/mol, 72 mg [2×36 mg], 589 µmol) und eine Lösung des farblosen Öls von oben (134 mg [2×67 mg]; 16.3% *m/m* des gesamten Produkts) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL [2×5 mL]) wurden bei Raumtemperatur zu beiden Lösungen zugegeben. Es wurden zwei leicht gelbe Lösungen erhalten. Die Gefäße wurden mit Teflon-Schraubverschlüssen verschlossen und einem vorgeheizten Ölbad (50 °C) platziert. Nach 22 h Rühren bei 50 °C wurden die beiden resultierenden gelben Reaktionsgemische durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung bei Raumtemperatur verdünnt. Die beiden resultierenden leicht gelben zweiphasigen Gemische wurden mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen einzelnen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des leicht gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat, 20:1 zu 5:1) ergab (-)-**156a** (C<sub>45</sub>H<sub>66</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>12</sub>, 891.46 g/mol, 166 mg,

186  $\mu\text{mol}$ , 82% berücksichtigt das 16.3% *m/m* des gesamten Produkt der Aldol-Reaktion verwendet wurde,  $d_r \geq 95:5$  gemäß NMR-Auswertung) als ein viskoses farbloses Öl.  $R_f$  0.51 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1);  $[\alpha]_D^{25} = -39.9$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  0.77 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, 21'- $\text{CH}_3$ ), 0.97 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 17'- $\text{CH}_3$ ), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, 23'- $\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.50–1.56 (m, 4H, 19'- $\text{CH}_3$ +24- $\text{CH}_2$ ), 1.92 (ddd,  $J = 14.4, 9.2, 2.8$  Hz, 1H, 24- $\text{CH}_2$ ), 2.04–2.13 (m, 2H, 21- $\text{CH}$ +23- $\text{CH}$ ), 2.15–2.24 (m, 2H, 16- $\text{CH}_2$ ), 2.58 (scheinbar dsxt,  $J = 9.2, 7.0$  Hz, 1H, 17- $\text{CH}$ ), 2.89 (dd,  $J = 17.3, 3.5$  Hz, 1H, 12- $\text{CH}_2$ ), 3.03 (dd,  $J = 17.4, 7.4$  Hz, 1H, 12- $\text{CH}_2$ ), 3.30 (s, 3H, MOM- $\text{CH}_3$ ), 3.38 (s, 3H, MOM- $\text{CH}_3$ ), 3.49 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, 20- $\text{CH}$ ), 3.68 (dd,  $J = 4.1, 2.0$  Hz, 1H, 22- $\text{CH}$ ), 3.88 (dd,  $J = 8.5, 6.5$  Hz, 1H, 27- $\text{CH}_2$ ), 4.04–4.08 (m, 2H, 25- $\text{CH}$ +27- $\text{CH}_2$ ), 4.24 (scheinbar td,  $J = 6.5, 5.3$  Hz, 1H, 26- $\text{CH}$ ), 4.41 (dd,  $J = 6.8, 5.4$  Hz, 1H, 10- $\text{CH}$ ), 4.43 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, MOM- $\text{CH}_2$ ), 4.49 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, MOM- $\text{CH}_2$ ), 4.57 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, MOM- $\text{CH}_2$ ), 4.64 (scheinbar tt,  $J = 6.7, 1.1$  Hz, 1H, 9- $\text{CH}$ ), 4.69 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, MOM- $\text{CH}_2$ ), 5.12 (scheinbar dt,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H, 8'- $\text{CH}_2$ ), 5.15 (dd,  $J = 9.5, 1.1$  Hz, 1H, 18- $\text{CH}$ ), 5.33 (scheinbar dt,  $J = 17.1, 1.4$  Hz, 1H, 8'- $\text{CH}_2$ ), 5.50 (ddd,  $J = 7.4, 5.3, 3.6$  Hz, 1H, 11- $\text{CH}$ ), 5.67 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.6$  Hz, 1H, 8- $\text{CH}$ ), 6.09 (scheinbar dt,  $J = 15.8, 1.3$  Hz, 1H, 14- $\text{CH}$ ), 6.76 (scheinbar dt,  $J = 15.7, 7.3$  Hz, 1H, 15- $\text{CH}$ ), 7.34–7.40 (m, 3H, 3 $\times$ Ph- $\text{CH}$ ), 7.48–7.52 (m, 2H, 2 $\times$ Ph- $\text{CH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz)  $\delta$  11.3( $\text{CH}_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ ), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}$ ), 32.1 ( $\text{CH}$ ), 38.9 ( $\text{CH}$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 40.2 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.6 ( $\text{CH}_3$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 56.2 ( $\text{CH}_3$ ), 61.5 ( $\text{CH}$ ), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 71.7 ( $\text{CH}$ ), 77.7 ( $\text{CH}$ ), 78.0 ( $\text{CH}$ ), 78.8 ( $\text{CH}$ ), 79.9 ( $\text{CH}$ ), 84.2 (q,  $J = 27.6$  Hz, C), 85.5 ( $\text{CH}$ ), 94.8 ( $\text{CH}_2$ ), 96.8 ( $\text{CH}_2$ ), 109.0 (C), 110.0 (C), 119.1 ( $\text{CH}_2$ ), 123.3 (q,  $J = 288.3$  Hz, C), 127.6 ( $\text{CH}$ ), 128.4 ( $\text{CH}$ ), 129.7 ( $\text{CH}$ ), 131.4 ( $\text{CH}$ ), 132.1 (C), 132.4 ( $\text{CH}$ ), 133.0 (C), 135.5 ( $\text{CH}$ ), 146.5 ( $\text{CH}$ ), 165.8 (C), 195.8 (C);  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 565 MHz)  $\delta$  -71.4; IR  $\nu$  2930 (w), 1745 (m), 1675 (w), 1630 (w), 1455 (w), 1375 (m), 1255 (m), 1215 (m), 1165 (s), 1025 (s), 920 (m), 855 (m), 765 (w), 720 (m), 515 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{45}\text{H}_{66}\text{ClF}_3\text{NaO}_{12}$ : 913.40871; gefunden: 913.40864.

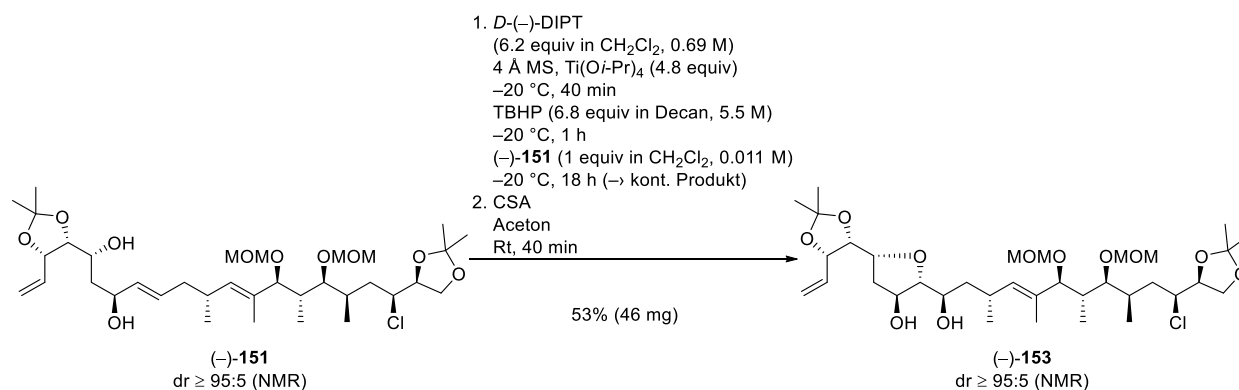
In Analogie zum Verfahren zur Herstellung des (*S*)-Mosherester (–)-**156a** wurde das farblose Öl von oben (134 mg [2 $\times$ 67 mg]; 16.3% *m/m* des gesamten Produkts) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL [2 $\times$ 5 mL]) mit (*S*)-(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetylchlorid ((*S*)-(+)-MTPA-Cl,  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_2$ , 252.62 g/mol, 1.35 g/mL, 148  $\mu\text{L}$  [2 $\times$ 74  $\mu\text{L}$ ], 200 mg [2 $\times$ 100 mg], 792  $\mu\text{mol}$ ), Pyridin ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ , 79.1 g/mol, 0.98 g/mL, 241  $\mu\text{L}$  [2 $\times$ 120.5  $\mu\text{L}$ ], 236 mg [2 $\times$ 118 mg], 2.98 mmol) und *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP,  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$ , 122.17 g/mol, 72 mg [2 $\times$ 36 mg], 589  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL [2 $\times$ 5 mL]) umgesetzt um (–)-**156b** ( $\text{C}_{45}\text{H}_{66}\text{ClF}_3\text{O}_{12}$ , 891.46 g/mol, 164 mg, 184  $\mu\text{mol}$ , 81% berücksichtigt das 16.3% *m/m* des gesamten Produkt der Aldol-Reaktion verwendet wurde,  $d_r \geq 95:5$  gemäß NMR-Auswertung) als viskoses farbloses Öl zu erhalten.  $R_f$  0.51 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1);  $[\alpha]_D^{25} = -6.2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zeigen Rückstände von Chloroform:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  0.77 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, 21'- $\text{CH}_3$ ), 0.95 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 17'- $\text{CH}_3$ ), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, 23'- $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.49 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.50–1.57 (m, 4H, 19'- $\text{CH}_3$ +24- $\text{CH}_2$ ), 1.91 (ddd,  $J = 14.4, 9.3, 2.8$  Hz, 1H, 24- $\text{CH}_2$ ), 2.02–2.13 (m, 2H, 21- $\text{CH}$ +23- $\text{CH}$ ), 2.16 (scheinbar t,  $J = 7.1, 2\text{H}$ , 16- $\text{CH}_2$ ), 2.58 (scheinbar dsxt,  $J = 9.6, 6.9$  Hz, 1H, 17- $\text{CH}$ ), 2.78 (dd,  $J = 17.4, 3.3$  Hz, 1H, 12- $\text{CH}_2$ ), 3.02 (dd,  $J = 17.4, 8.0$  Hz, 1H, 12- $\text{CH}_2$ ), 3.31 (s, 3H, MOM- $\text{CH}_3$ ), 3.38 (s, 3H, MOM- $\text{CH}_3$ ), 3.50 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, 20- $\text{CH}$ ), 3.68 (dd,  $J = 4.0, 1.9$  Hz, 1H, 22- $\text{CH}$ ), 3.88 (dd,  $J = 8.4, 6.5$  Hz, 1H, 27- $\text{CH}_2$ ), 4.03–4.09 (m, 2H, 25- $\text{CH}$ +27- $\text{CH}_2$ ), 4.24 (scheinbar td,  $J = 6.5, 5.3$  Hz, 1H, 26- $\text{CH}$ ), 4.43 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, MOM- $\text{CH}_2$ ), 4.46 (dd,  $J = 7.1, 4.5$  Hz, 1H, 10- $\text{CH}$ ), 4.48 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, MOM- $\text{CH}_2$ ), 4.57 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, MOM- $\text{CH}_2$ ), 4.67–4.73 (m, 2H, 9- $\text{CH}$ +MOM- $\text{CH}_2$ ), 5.14 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, 18- $\text{CH}$ ), 5.23 (scheinbar dt,  $J = 10.5, 1.1$  Hz, 1H, 8'- $\text{CH}_2$ ), 5.37 (scheinbar dt,  $J = 17.1, 1.3$  Hz, 1H, 8'- $\text{CH}_2$ ), 5.62 (ddd,  $J = 7.8, 4.3, 3.4$  Hz, 1H, 11- $\text{CH}$ ), 5.79 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.8$  Hz, 1H, 8- $\text{CH}$ ), 6.01 (d,  $J = 15.9, 1\text{H}$ , 14- $\text{CH}$ ), 6.70 (scheinbar dt,  $J = 15.6, 7.4$  Hz, 1H, 15- $\text{CH}$ ), 7.33–7.40 (m, 3H, 3 $\times$ Ph- $\text{CH}$ ), 7.48–7.53 (m, 2H, 2 $\times$ Ph- $\text{CH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  11.3( $\text{CH}_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ ), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}$ ), 32.0 ( $\text{CH}$ ), 38.9 ( $\text{CH}$ ), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ), 56.2 ( $\text{CH}_3$ ), 61.5 ( $\text{CH}$ ), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 71.8 ( $\text{CH}$ ), 77.8 ( $\text{CH}$ ), 78.0 ( $\text{CH}$ ), 78.8 ( $\text{CH}$ ), 79.8 ( $\text{CH}$ ), 84.3 (q,  $J = 27.4$  Hz, C), 85.5 ( $\text{CH}$ ), 94.7 ( $\text{CH}_2$ ), 96.8 ( $\text{CH}_2$ ), 109.1 (C), 110.0 (C), 119.4 ( $\text{CH}_2$ ), 123.3 (q,  $J = 287.2$  Hz, C), 127.7 ( $\text{CH}$ ), 128.4 ( $\text{CH}$ ), 129.6 ( $\text{CH}$ ), 131.4 ( $\text{CH}$ ), 132.0 (C), 132.4 ( $\text{CH}$ ), 133.0 (C), 135.5 ( $\text{CH}$ ), 146.4 ( $\text{CH}$ ), 165.6 (C), 195.5 (C);  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 471 MHz)  $\delta$  -71.6; IR  $\nu$  2935 (w), 1750 (m), 1675 (w), 1455 (w), 1380 (m), 1255 (m), 1210 (m), 1165 (m), 1025 (s), 920 (m),



855 (m), 765 (w), 720 (m), 510 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{45}\text{H}_{66}\text{ClF}_3\text{NaO}_{12}$ : 913.40871; gefunden: 913.40861.



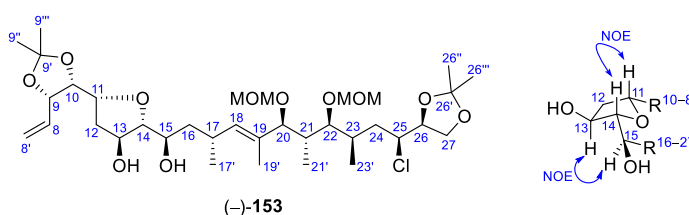
**Trisacetonid  $(-)\text{-163}$ .** Zu einer Lösung von *syn*-11,13-(20*S*)-Diol  $(-)\text{-151}$  ( $\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{ClO}_{10}$ , 677.31 g/mol, 200 mg, 295  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv) in 2,2-Dimethoxypropan (20.7 mL, 0.014 M) wurde bei Raumtemperatur *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (PTSA,  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$ , 190.21 g/mol, 28 mg, 147  $\mu\text{mol}$ , 0.5 equiv) zugegeben. Es wurde eine klare farblose Lösung erhalten. Nach 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die klare farblose Lösung durch die Zugabe von wässriger Phosphat-Puffer Lösung (pH 7) bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen Scheidetricher überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 10:1) ergab  $(-)\text{-163}$  ( $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{ClO}_{10}$ , 717.38 g/mol, 144 mg, 201  $\mu\text{mol}$ , 68%,  $dr \geq 95:5$  gemäß NMR-Auswertung) als ein klares farbloses Öl. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration von 11-CH und 13-CH beruht auf den Interpretationen der  $^1\text{H}$ -NMR-Daten der Mosherester (*S*)- $(-)\text{-156a}$  und (*R*)- $(-)\text{-156b}$  sowie der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten des Trisacetonids  $(-)\text{-163}$ . Die  $^1\text{H}$ -NMR chemischen Verschiebungen von (*S*)- $(-)\text{-156a}$  und (*R*)- $(-)\text{-156b}$  legen eine (11*R*)-Konfiguration (Abbildung 16) nahe. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR chemischen Verschiebungen von  $(-)\text{-163}$  für das Acetonid an 11-CH und 13-CH legen eine 11,13-*syn*-Konfiguration (Abbildung 17) nahe und unterstützen damit die Annahme einer (13*S*)-Konfiguration.  $R_f$  0.69 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -51.0$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.78 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, 21'- $\text{CH}_3$ ), 0.92 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 17'- $\text{CH}_3$ ), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, 23'- $\text{CH}_3$ ), 1.33–1.36 (m, 6H, 11''- $\text{CH}_3$  oder 11'''- $\text{CH}_3$ +9''- $\text{CH}_3$  oder 9'''- $\text{CH}_3$ ), 1.36–1.42 (m, 7H, 26''- $\text{CH}_3$  oder 26'''- $\text{CH}_3$ +11''- $\text{CH}_3$  oder 11'''- $\text{CH}_3$ +12- $\text{CH}_2$ ), 1.45 (s, 3H, 26''- $\text{CH}_3$  oder 26'''- $\text{CH}_3$ ), 1.47 (s, 3H, 9''- $\text{CH}_3$  oder 9'''- $\text{CH}_3$ ), 1.49–1.58 (m, 4H, 19'- $\text{CH}_3$ +24- $\text{CH}_2$ ), 1.72 (scheinbar dt,  $J = 13.0$ , 2.4 Hz, 1H, 12- $\text{CH}_2$ ), 1.92 (ddd,  $J = 14.4$ , 9.2, 2.8 Hz, 1H, 24- $\text{CH}_2$ ), 2.01 (scheinbar t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, 16- $\text{CH}_2$ ), 2.04–2.15 (m, 2H, 21- $\text{CH}$ +23- $\text{CH}$ ), 2.47 (scheinbar dsxt,  $J = 9.3$ , 6.9 Hz, 1H, 17- $\text{CH}$ ), 3.35 (s, 3H, MOM- $\text{CH}_3$ ), 3.37 (s, 3H, MOM- $\text{CH}_3$ ), 3.64–3.70 (m, 2H, 20- $\text{CH}$ +22- $\text{CH}$ ), 3.83–3.91 (m, 2H, 11- $\text{CH}$ +27- $\text{CH}_2$ ), 3.94 (dd,  $J = 8.5$ , 6.3 Hz, 1H, 10- $\text{CH}$ ), 4.03–4.11 (m, 2H, 25- $\text{CH}$ +27- $\text{CH}_2$ ), 4.21–4.32 (m, 2H, 13- $\text{CH}$ +26- $\text{CH}$ ), 4.47 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, MOM- $\text{CH}_2$ ), 4.54 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, MOM- $\text{CH}_2$ ), 4.57 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, MOM- $\text{CH}_2$ ), 4.63–4.71 (m, 2H, MOM- $\text{CH}_2$ +9- $\text{CH}$ ), 5.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 18- $\text{CH}$ ), 5.20 (scheinbar dt,  $J = 10.5$ , 1.4 Hz, 1H, 8'- $\text{CH}_2$ ), 5.36 (scheinbar dt,  $J = 17.2$ , 1.6 Hz, 1H, 8'- $\text{CH}_2$ ), 5.44 (dd,  $J = 15.4$ , 6.4 Hz, 1H, 14- $\text{CH}$ ), 5.64 (scheinbar dt,  $J = 14.9$ , 7.5 Hz, 1H, 15- $\text{CH}$ ), 5.89 (ddd,  $J = 17.0$ , 10.7, 6.1 Hz, 1H, 8- $\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)  $\delta$  11.3 (19'- $\text{CH}_3$ ), 12.7 (21'- $\text{CH}_3$ ), 16.8 (23'- $\text{CH}_3$ ), 19.7 (11''- $\text{CH}_3$  oder 11'''- $\text{CH}_3$ ), 20.6 (17'- $\text{CH}_3$ ), 25.4 (26''- $\text{CH}_3$  oder 26'''- $\text{CH}_3$ ), 25.4 (9''- $\text{CH}_3$  oder 9'''- $\text{CH}_3$ ), 26.3 (26''- $\text{CH}_3$  oder 26'''- $\text{CH}_3$ ), 27.8 (9''- $\text{CH}_3$  oder 9'''- $\text{CH}_3$ ), 30.2 (11''- $\text{CH}_3$  oder 11'''- $\text{CH}_3$ ), 30.7 (23- $\text{CH}$ ), 32.5 (17- $\text{CH}$ ), 34.7 (12- $\text{CH}_2$ ), 39.1 (21- $\text{CH}$ ), 40.0 (24- $\text{CH}_2$ ), 40.1 (16- $\text{CH}_2$ ), 55.8 (MOM- $\text{CH}_3$ ), 56.3 (MOM- $\text{CH}_3$ ), 61.5 (25- $\text{CH}$ ), 66.6 (27- $\text{CH}_2$ ), 67.6 (11- $\text{CH}$ ), 70.0 (13- $\text{CH}$ ), 78.7 (9- $\text{CH}$ ), 78.8 (26- $\text{CH}$ ), 80.0 (10- $\text{CH}$ ), 80.0 (22- $\text{CH}$ ), 85.3 (20- $\text{CH}$ ), 94.7 (MOM- $\text{CH}_2$ ), 96.8 (MOM- $\text{CH}_2$ ), 98.6 (11'- $\text{C}$ ), 108.7 (9'- $\text{C}$ ), 110.0 (26'- $\text{C}$ ), 116.8 (8'- $\text{CH}_2$ ), 131.0 (15- $\text{CH}$ ), 131.8 (19- $\text{C}$ ), 131.9 (14- $\text{CH}$ ), 134.2 (8- $\text{CH}$ ), 136.8 (18- $\text{CH}$ ); IR  $\nu$  2930 (w), 1455 (w), 1370 (m), 1250 (m), 1205 (m), 1155 (m), 1030 (s), 965 (m), 920 (m), 855 (m), 515 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. berechnet für  $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{ClO}_{10}$ : C, 63.6; H, 9.1; gefunden: C, 63.7; H, 9.2; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{ClNaO}_{10}$ : 739.41585; gefunden: 739.41570.



**(20S)-Tetrahydrofuran (-)-153.** Zu einer farblosen Lösung von frisch destilliertem (0.05 mbar, 150 °C) *D*(-)-Diisopropyltartrat (*D*(-)-DIPT, C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>, 234.25 g/mol, 1.119 g/mL, 163 µL, 182 mg, 777 µmol, 6.2 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.25 mL, 0.69 M) wurde bei Raumtemperatur gemörstertes 4 Å Molsieb (340 mg, 4 mg/mg (-)-**151**) zugegeben und eine leicht orangene Suspension wurde erhalten. Die Suspension wurde auf -20 °C abgekühlt und frisch destilliertes Titan(IV)-isopropoxid (Ti(*Oi*-Pr)<sub>4</sub>, C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Ti, 284.22 g/mol, 0.96 g/mL, 178 µL, 171 mg, 602 µmol, 4.8 equiv) wurde zugegeben. Es wurde eine leicht orangene Suspension erhalten. Nach 40 min Rühren bei -20 °C wurde *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP, C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>, 5.5 M in Decan, 155 µL, 853 µmol, 6.8 equiv) tropfenweise bei -20 °C zugegeben und das Rühren bei -20 °C für 1 h fortgesetzt. Eine Lösung von *syn*-11,13-(20S)-Diol (-)-**151** (C<sub>35</sub>H<sub>61</sub>ClO<sub>10</sub>, 677.31 g/mol, 85 mg, 125 µmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.25 mL, 0.011 M; insgesamt: 0.006 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde bei -20 °C tropfenweise zugegeben und eine orangene Suspension wurde erhalten. Nach 18 h Rühren bei -20 °C wurde die orangene Suspension durch die Zugabe von wässriger NaOH Lösung (3 N) bei -20 °C verdünnt. Dem resultierenden orangenen zweiphasigen Gemisch wurde ermöglicht, sich auf Raumtemperatur aufzuwärmen. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde gesättigte wässrige Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lösung zugegeben und das Rühren für 15 min bei Raumtemperatur fortgesetzt. Festes Kaliumnatriumtartrat wurde zugegeben und das Rühren für 15 min bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das resultierende orangene zweiphasige Gemisch wurde weiter durch die Zugabe von Methanol (1.2 mL) bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende orangene zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des trüben farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) ergab ein klares farbloses Öl (105 mg). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen mit *D*(-)-DIPT und Ti(*Oi*-Pr)<sub>4</sub> und das farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Zu einer Lösung des klaren farblosen Öls (105 mg) in Aceton (12.5 mL) wurde bei Raumtemperatur (+)-Campher-10-sulfonsäure (CSA, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S, 232.3 g/mol, 35 mg, 151 µmol) zugegeben und eine klare farblose Lösung wurde erhalten. Nach 40 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die klare farblose Lösung durch die Zugabe von wässriger Phosphat-Puffer Lösung (pH 7) bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:2) ergab (-)-**153** (C<sub>35</sub>H<sub>61</sub>ClO<sub>11</sub>, 693.31 g/mol, 46 mg, 66 µmol, 53%, dr ≥ 95:5 gemäß NMR-Auswertung; *Anmerkung: Das diastereomere Epoxid konnte nicht isoliert werden*) als ein klares farbloses Öl. R<sub>f</sub> 0.14 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -20.9 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 17'-CH<sub>3</sub>), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 23'-CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, Acetonid-CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, Acetonid-CH<sub>3</sub>), 1.38–1.44 (m, 1H, 16-CH<sub>2</sub>), 1.44–1.53 (m, 7H, Acetonid-CH<sub>3</sub>+Acetonid-CH<sub>3</sub>+24-CH<sub>2</sub>), 1.59 (s, 3H, 19'-CH<sub>3</sub>), 1.66 (ddd, *J* = 14.0, 5.3, 3.1 Hz, 1H, 16-CH<sub>2</sub>), 1.84–1.94 (m, 2H, 24-CH<sub>2</sub>+12-CH<sub>2</sub>), 2.04–2.11 (m, 2H, 21-CH+23-CH), 2.15 (scheinbar dt, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.31 (br. s, 1H, -OH), 2.56–2.66 (m, 1H, 17-CH), 3.36 (s, 3H, MOM-CH<sub>3</sub>), 3.37 (s, 3H, MOM-CH<sub>3</sub>), 3.40 (br. s, 1H, -OH), 3.49 (dd, *J* = 5.6, 3.8 Hz, 1H, 14-CH), 3.56–3.62 (m, 2H, 15-CH+20-CH), 3.72 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, 22-CH), 3.87 (dd, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 1H, 27-CH<sub>2</sub>), 4.01 (ddd, *J* = 11.1, 5.3, 2.3

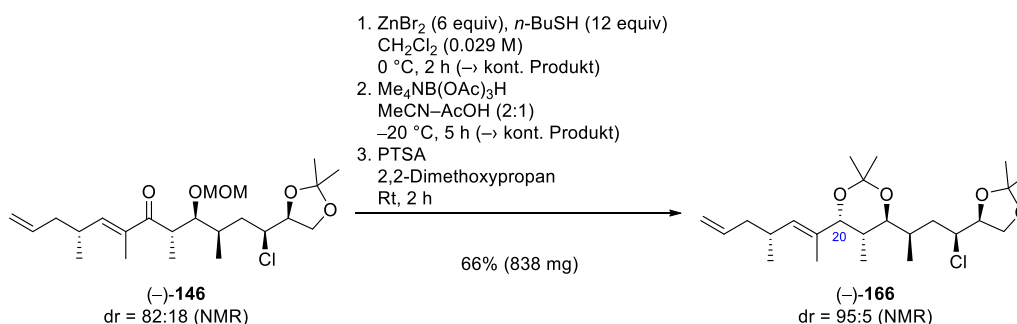
Hz, 1H, 25-CH), 4.06 (dd,  $J = 8.4, 6.8$  Hz, 1H, 27-CH<sub>2</sub>), 4.10–4.16 (m, 1H, 11-CH), 4.20–4.25 (m, 2H, 10-CH+26-CH), 4.32 (scheinbar dt,  $J = 6.8, 3.4$  Hz, 1H, 13-CH), 4.54–4.61 (m, 3H, MOM-CH<sub>2</sub>), 4.64–4.70 (m, 2H, MOM-CH<sub>2</sub>+9-CH), 5.23–5.28 (m, 2H, 8'-CH<sub>2</sub>+18-CH), 5.37 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H, 8'-CH<sub>2</sub>), 5.85 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.8$  Hz, 1H, 8-CH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz)  $\delta$  11.4 (CH<sub>3</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (CH), 30.7 (CH), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 56.4 (CH<sub>3</sub>), 61.4 (CH), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 72.5 (CH), 73.7 (CH), 77.1 (CH), 78.3 (CH), 78.8 (CH), 78.8 (CH), 79.9 (CH), 88.0 (CH), 88.9 (CH), 96.3 (CH<sub>2</sub>), 96.5 (CH<sub>2</sub>), 108.8 (C), 110.0 (C), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 132.2 (C), 133.7 (CH), 136.4 (CH); IR  $\nu$  3460 (w), 2930 (w), 1740 (w), 1455 (w), 1370 (m), 1245 (m), 1215 (m), 1155 (m), 1090 (m), 1030 (s), 920 (m), 875 (m), 515 (w) cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>61</sub>ClNaO<sub>11</sub>: 715.37946; gefunden: 715.37948,  $m/z$  [M + K]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>61</sub>ClKO<sub>11</sub>: 731.35340; gefunden: 731.35336,  $m/z$  [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> berechnet C<sub>35</sub>H<sub>65</sub>ClNO<sub>11</sub>: 710.42407; gefunden: 710.42435.



**Tabelle 12:** Zusammengefasste Zuordnung der absoluten Konfiguration aller Chiralitätszentren des synthetisierten (20S)-Tetrahydrofurans (-)-153.

Kohlenstoffatom	Grundlage der Zuordnung
9-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (-)-90 (Schema 40)
10-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (-)-90 (Schema 40)
11-CH	Mosher's Konfigurations-Korrelations-Methode für die Ester (S)-(-)-156a und (R)-(-)-156b (Abbildung 15 und 16)
13-CH	<sup>13</sup> C-NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky für das Trisacetonid (-)-163 (Abbildung 17)
14-CH	asymmetrische Synthese des (20S)-Tetrahydrofurans (-)-153: Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte S <sub>N</sub> i-Ringöffnung des Epoxides (Schema 43); NMR-Spektroskopie: NOE-Korrelationen konnten experimentell zwischen 15-CH und 13-CH, 13-CH und 12-CH <sub>2</sub> <sup>Si</sup> , 14-CH und 11-CH, 11-CH und 12-CH <sub>2</sub> <sup>Re</sup> beobachtet werden (Abbildung 18)
15-CH	asymmetrische Synthese des (20S)-Tetrahydrofurans (-)-153: Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte S <sub>N</sub> i-Ringöffnung des Epoxides (Schema 43); NMR-Spektroskopie: NOE-Experiment (Abbildung 18)
17-CH	asymmetrische Synthese des Aldehyd (-)-100: Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 36); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
20-CH	Mosher's Konfigurations-Korrelations-Methode für die Ester (S)-(-)-155a und (R)-(-)-155b (Abbildung 13 und 14)
21-CH	NMR-Spektroskopie des Methylenacetals (-)-159: NOE-Korrelationen konnten experimentell zwischen Acetal-CH <sub>2</sub> <sup>Re</sup> und 20-CH, Acetal-CH <sub>2</sub> <sup>Re</sup> und 22-CH, 20-CH und 22-CH, 20-CH und 21'-CH <sub>3</sub> , 22-CH und 21'-CH <sub>3</sub> , 18-CH und 20-CH, 17-CH und 19'-CH <sub>3</sub> sowie 21-CH und 19'-CH <sub>3</sub> beobachtet werden (Schema 48)
22-CH	NMR-Spektroskopie des Methylenacetals (-)-159: NOE-Experiment (Schema 48)
23-CH	asymmetrische Synthese des Methylierten Imids (-)-113: Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 25); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie

25-CH	ex-chiral-pool-Synthese und diastereospezifische S <sub>N</sub> 2-Reaktion zum Chlorid (–)- <b>48</b> (Schema 19); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
26-CH	ex-chiral-pool-Synthese des α-Hydroxyester (+)- <b>39</b> (Schema 19)



**Bisacetonid (–)-166.** Zu einer Lösung eines Diastereomerengemisches (dr = 82:18) des Enons (–)-**146** (C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>ClO<sub>5</sub>, 431.01 g/mol, 1.27 g, 2.95 mmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (103 mL, 0.029 M) wurde bei 0 °C 1-Butanthiol (*n*-BuSH, C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>S, 90.18 g/mol, 0.842 g/mL, 1.9 mL, 1.6 g, 17.74 mmol, 6 equiv) und getrocknetes Zink(II)-bromid (ZnBr<sub>2</sub>, 225.2 g/mol, 1.99 g, 8.84 mmol, 3 equiv) zugegeben. Es wurde eine graue Suspension erhalten. Nach 45 min Rühren bei 0 °C wurde zusätzliches *n*-BuSH (C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>S, 90.18 g/mol, 0.842 g/mL, 950 µL, 800 mg, 8.87 mmol, 3 equiv) und getrocknetes ZnBr<sub>2</sub> (225.2 g/mol, 1 g, 4.44 mmol, 1.5 equiv) zugegeben. Die resultierende gelb graue Suspension wurde für 45 min bei 0 °C gerührt. Zusätzliches *n*-BuSH (C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>S, 90.18 g/mol, 0.842 g/mL, 950 µL, 800 mg, 8.87 mmol, 3 equiv) und getrocknetes ZnBr<sub>2</sub> (225.2 g/mol, 1 g, 4.44 mmol, 1.5 equiv) wurden bei 0 °C zugegeben. Es wurde eine gelb graue Suspension erhalten. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurde die gelb graue Suspension durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub> Lösung und gesättigter wässriger Kaliumnatriumtartrat Lösung (v/v = 2:1) bei 0 °C verdünnt. Das resultierende zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des trüben gelben Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1 zu 1:2) ergab ein farbloses Öl (1.2 g). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen und das farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

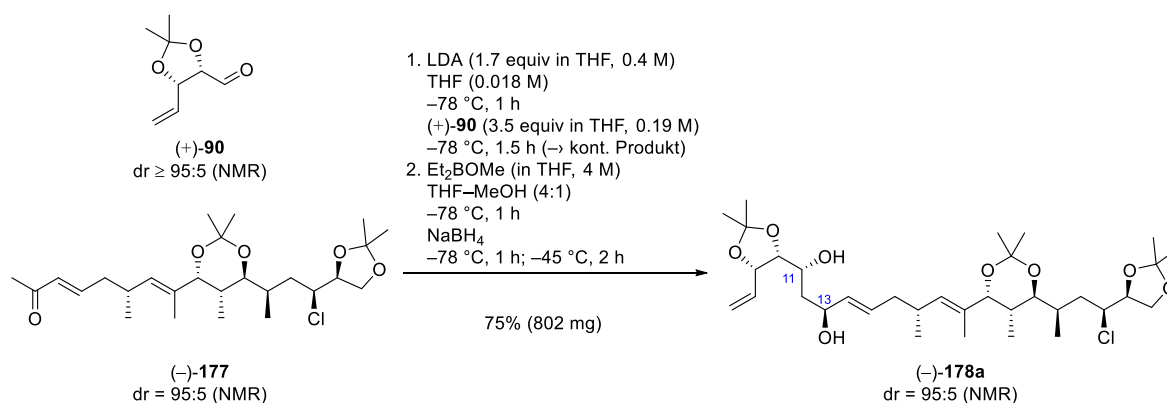
Zu einer Lösung des farblosen Öls (1.2 g) in Acetonitril (207 mL) und Essigsäure (103 mL) wurde bei –20 °C Tetramethylammonium-triacetoxyborhydrid (Me<sub>4</sub>NB(OAc)<sub>3</sub>H, 263.1 g/mol, 4.31 g, 90% Reinheit, 3.88 g, 14.75 mmol) zugegeben und eine farblose Suspension wurde erhalten. Nach 2.5 h Rühren bei –20 °C wurde zusätzliches Me<sub>4</sub>NB(OAc)<sub>3</sub>H (263.1 g/mol, 862 mg, 90% Reinheit, 776 mg, 2.95 mmol) bei –20 °C zugegeben und das Rühren bei –20 °C für 2.5 h fortgesetzt. Das farblose Reaktionsgemisch wurde durch die sehr langsame Zugabe von gesättigter wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Lösung und Wasser (v/v = 10:1) bei 0 °C verdünnt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wurde. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels Ethylacetat in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (6x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–Methanol, 250:1 zu 10:1) ergab ein farbloses Öl (1.12 g). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen und das farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Zu einer Lösung des farblosen Öls (1.12 g) in 2,2-Dimethoxypropan (88.5 mL) wurde bei Raumtemperatur *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (PTSA, C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S, 190.21 g/mol, 561 mg, 2.95 mmol) zugegeben und eine klare farblose Lösung wurde erhalten. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die farblose Lösung durch die Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub> Lösung bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 500:1





1.86 (ddd,  $J = 14.1, 9.7, 2.6$  Hz, 1H), 1.90–2.00 (m, 2H), 2.18–2.24 (m, 5H), 2.57 (scheinbar dsxt,  $J = 9.4, 6.8$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 8.5, 6.4$  Hz, 1H), 3.94 (ddd,  $J = 11.3, 5.7, 2.6$  Hz, 1H), 4.05–4.11 (m, 2H), 4.22 (scheinbar q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.05 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.74 (scheinbar dt,  $J = 15.1, 7.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  12.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 31.8 (CH), 32.2 (CH), 35.7 (CH), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.2 (CH), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 72.1 (CH), 74.2 (CH), 79.0 (CH), 100.6 (C), 110.1 (C), 129.0 (CH), 131.7 (C), 132.3 (CH), 147.4 (CH), 198.9 (C); IR  $\nu$  2985 (w), 1657 (m), 1625 (w), 1455 (w), 1380 (m), 1250 (m), 1220 (s), 1170 (m), 1055 (m), 1020 (m), 980 (m), 885 (m), 855 (m), 695 (w), 545 (w), 510 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{ClO}_5$ : C, 66.3; H, 9.2; gefunden: C, 66.6; H, 9.1.

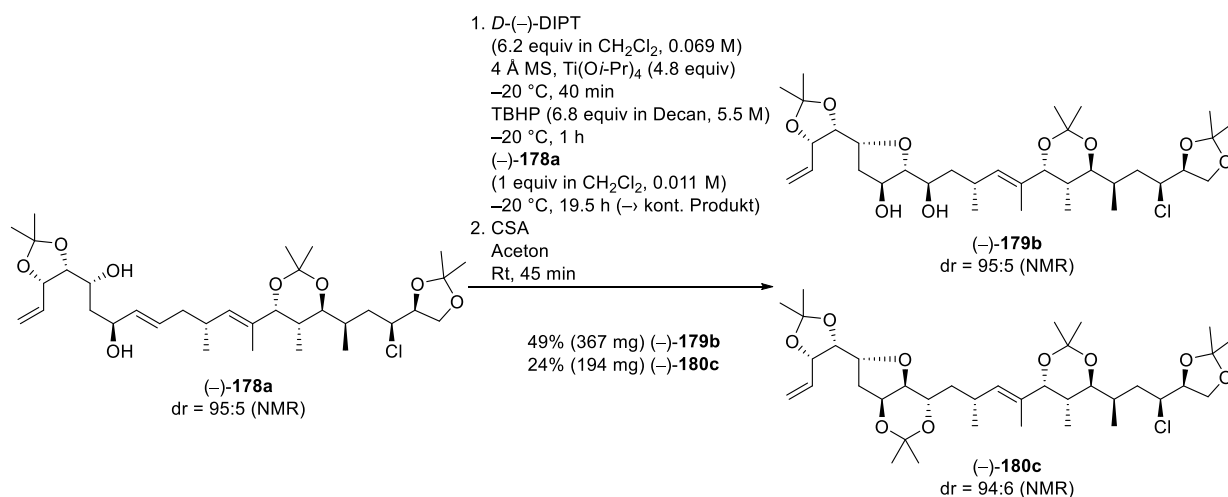


**syn-11,13-(20R)-Diol (-)-178a.** Zu einer Lösung von Diisopropylamin (DIPA,  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$ , 101.19 g/mol, 0.722 g/mL, 570  $\mu\text{L}$ , 412 mg, 4.07 mmol) in THF (7.5 mL) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  *n*-Butyllithium ( $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ , 2.5 M in *n*-Hexan, 1.53 mL, 3.83 mmol) zugegeben und eine farblose Lösung wurde erhalten. Nach 5 min Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde die Lösung auf  $0^\circ\text{C}$  aufgewärmt und das Rühren für 30 min bei  $0^\circ\text{C}$  fortgesetzt. Ein Teil der so erhaltenen Lithiumdiisopropylamin Lösung (LDA,  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{LiN}$ , angenommen es ist 0.4 M in THF–*n*-Hexan {5:1}) wurde sofort in der folgenden Prozedur eingesetzt: Ein Diastereomergemisch (dr = 95:5) des Enons **(-)-177** ( $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{ClO}_5$ , 471.08 g/mol, 798 mg, 1.69 mmol, 1 equiv) wurde in THF (95 mL, 0.018 M) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. LDA ( $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{LiN}$ , angenommen es ist 0.4 M in THF–*n*-Hexan {5:1}, 7.2 mL, 2.88 mmol, 1.7 equiv) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  zugegeben und ein farbloses Reaktionsgemisch wurde erhalten. Nach 1 h Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde eine frisch hergestellte Lösung von Aldehyd **(+)-90** ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ , 77% *m/m* in Diethylether, 1.21 g enthalten 932 mg **(+)-90**, 156.18 g/mol, 5.97 mmol, 3.5 equiv) in THF (32 mL, 0.19 M) (insgesamt: 0.013 M **(-)-177** in THF) tropfenweise bei  $-78^\circ\text{C}$  zugegeben und ein farbloses Reaktionsgemisch wurde erhalten. Nach 1.5 h Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde die farblose Lösung durch die langsame Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung bei  $-78^\circ\text{C}$  verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels Diethylether in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 $\times$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 50:1 zu 5:1) ergab ein farbloses Öl (1.08 g). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen mit unverbrauchtem Aldehyd **(+)-90** und, um Zersetzung durch umfangreiche Säulenchromatographie zu vermeiden, wurde das farblose Öl ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

**Anmerkung:** Die Reaktion wurde in vier parallelen Ansätzen durchgeführt. Zu vier Lösungen des farblosen Öls (1.08 g [4 $\times$ 270 mg]) in THF (134 mL [4 $\times$ 33.5 mL]) und Methanol (34 mL [4 $\times$ 8.5 mL]) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  Diethylmethoxyboran ( $\text{Et}_2\text{BOMe}$ ,  $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{BO}$ , 4 M in THF, 1.696 mL [4 $\times$ 424  $\mu\text{L}$ ], 6.78 mmol) zugegeben und vier farblose Lösungen wurden erhalten. Nach 1 h Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ , 37.83 g/mol, 320 mg [4 $\times$ 80 mg], 8.46 mmol) bei  $-78^\circ\text{C}$  zu jeder Lösung zugegeben und vier farblose Reaktionsgemische wurden erhalten. Nach 1 h Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  und anschließend 2 h bei  $-45^\circ\text{C}$  wurden die vier farblosen Reaktionsgemische durch die Zugabe von wässriger Phosphat-Puffer Lösung (pH 7, 108 mL [4 $\times$ 27 mL]), Methanol (108 mL [4 $\times$ 27 mL]) und Wasserstoffperoxid (35% *m/m* in Wasser, 54 mL [4 $\times$ 13.5 mL]) bei  $-78^\circ\text{C}$  verdünnt. Den vier farblosen zweiphasigen Gemischen wurde ermöglicht, sich auf Raumtemperatur aufzuwärmen und wurden anschließend sofort mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in ein einzelnes Becherglas überführt. Das farblose zweiphasige Gemisch wurde durch die sehr langsame Zu-



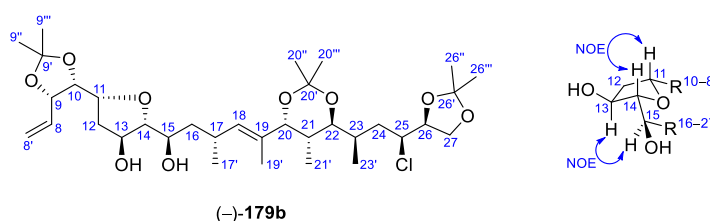
gabe von gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Lösung (216 mL) bei 0 °C verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 5:1) ergab eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (–)-**178a** ( $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{ClO}_8$ , 629.27 g/mol, 802 mg, 1.27 mmol, 75%, dr = 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als ein viskoses farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale bei 4.22 ppm (haupt) und 4.28 ppm (minder) ermittelt. Die absolute Konfiguration von 11-CH und 13-CH wurde in Analogie zum stereochemischen Verlauf der Synthese des *syn*-11,13-(20*S*)-Diols (–)-**151** bestimmt.  $R_f$  0.51 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -7.7$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  0.67 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.49–1.58 (m, 4H), 1.63 (scheinbar dt,  $J = 14.6$ , 10.0 Hz, 1H), 1.86 (ddd,  $J = 13.6$ , 9.9, 2.4 Hz, 1H), 1.90–2.06 (m, 5H), 2.37 (br. s, 1H), 2.44 (scheinbar dsxt,  $J = 9.2$ , 6.9 Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 7.8$ , 1.5 Hz, 1H), 3.33 (br. s, 1H), 3.80 (dd,  $J = 8.5$ , 6.4 Hz, 1H), 3.89 (ddd,  $J = 9.8$ , 8.5, 1.1 Hz, 1H), 3.92–3.98 (m, 2H), 4.05–4.10 (m, 2H), 4.22 (scheinbar q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.35 (ddd,  $J = 9.6$ , 6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.67 (scheinbar t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 5.43 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J = 15.4$ , 6.9 Hz, 1H), 5.62 (scheinbar dt,  $J = 14.7$ , 7.0 Hz, 1H), 6.05 (ddd,  $J = 17.2$ , 10.3, 7.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  12.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.9 ( $\text{CH}_3$ ), 32.1 (CH), 32.3 (CH), 35.7 (CH), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 61.2 (CH), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 70.9 (CH), 72.2 (CH), 74.0 (CH), 74.2 (CH), 78.9 (CH), 79.1 (CH), 80.6 (CH), 100.6 (C), 108.8 (C), 110.1 (C), 118.2 ( $\text{CH}_2$ ), 129.9 (CH), 130.8 (C), 130.8 (CH), 133.6 (CH), 134.6 (CH); IR  $\nu$  3430 (w), 2985 (m), 2915 (w), 2875 (w), 1740 (w), 1455 (w), 1370 (s), 1220 (s), 1170 (m), 1120 (m), 1055 (s), 970 (m), 925 (m), 875 (m), 855 (m), 695 (w), 510 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{ClNaO}_8$ : 651.36342; gefunden: 651.36350.



**(20*R*)-Tetrahydrofuran (–)-179b und Tetrakisacetonid (–)-180c.** Anmerkung: Die Reaktion wurde in vier parallelen Ansätzen durchgeführt. Zu vier farblosen Lösungen von frisch destilliertem (0.05 mbar, 150 °C) *D*-(–)-Diisopropyltartrat (*D*-(–)-DIPT,  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6$ , 234.25 g/mol, 1.119 g/mL, 1.524 mL [4x381  $\mu\text{L}$ ], 1.705 g [4x426 mg], 7.27 mmol, 6.2 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (105 mL [4x26.25 mL], 0.069 M) wurde bei Raumtemperatur gemörsertes 4 Å Molsieb (2.944 g [4x736 mg], 4 mg/mg (–)-**178a**) zugegeben. Es wurde eine leicht orangene Suspension erhalten. Die vier Suspensionen wurden auf –20 °C abgekühlt und frisch destilliertes Titan(IV)-isopropoxid ( $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Ti}$ , 284.22 g/mol, 0.96 g/mL, 1.654 mL [4x413.5  $\mu\text{L}$ ], 1.59 g [4x397 mg], 5.59 mmol, 4.8 equiv) wurde zu jeder Suspension zugegeben. Es wurden vier leicht orangene Suspensionen erhalten. Nach 40 min Rühren bei –20 °C wurde *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP,  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2$ , 5.5 M in Decan, 1.444 mL [4x361  $\mu\text{L}$ ], 7.94 mmol, 6.8 equiv) tropfenweise bei –20 °C zu jeder Suspension zugegeben und das Rühren bei –20 °C für 1 h fortgesetzt. Ein Diastereomergemisch (dr = 95:5) des *syn*-11,13-(20*R*)-Diols (–)-**178a** ( $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{ClO}_8$ , 629.27 g/mol,

736 mg [4×184 mg], 1.17 mmol, 1 equiv) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (105 mL [4×26.25 mL], 0.011 M; insgesamt: 0.006 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde bei –20 °C tropfenweise zu jeder Suspension zugegeben. Es wurden vier orangene Suspensionen erhalten. Nach 19.5 h Rühren bei –20 °C wurde die vier orangenen Suspensionen durch die Zugabe von wässriger NaOH Lösung (3 N) bei –20 °C verdünnt. Den vier resultierenden orangenen zweiphasigen Gemischen wurde ermöglicht, sich auf Raumtemperatur aufzuwärmen. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde gesättigte wässrige Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lösung zugegeben und das Rühren für 15 min bei Raumtemperatur fortgesetzt. Festes Kaliumnatriumtartrat wurde zugegeben und das Rühren für 15 min bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die vier resultierenden orangenen zweiphasigen Gemische wurden weiter durch die Zugabe von Methanol (10.4 mL [4×2.6 mL]) bei Raumtemperatur verdünnt. Die vier resultierenden orangenen zweiphasigen Gemische wurden mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen einzelnen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des trüben farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) ergab ein klares farbloses Öl (1.07 g). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen mit *D*-(–)-DIPT und Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> und das farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Zu einer Lösung des klaren farblosen Öls (1.07 g) in Aceton (117 mL) wurde bei Raumtemperatur (+)-Campher-10-sulfonsäure (CSA, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S, 232.3 g/mol, 325 mg, 1.4 mmol) zugegeben und eine klare farblose Lösung wurde erhalten. Nach 40 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die klare farblose Lösung durch die Zugabe von wässriger Phosphat-Puffer Lösung (pH 7) bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 10:1 zu 1:1) ergab eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (–)-**179b** (C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>ClO<sub>9</sub>, 645.27 g/mol, 367 mg, 569 μmol, 49%, dr = 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als ein klares farbloses Öl und eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (–)-**180c** (C<sub>37</sub>H<sub>61</sub>ClO<sub>9</sub>, 685.34 g/mol, 194 mg, 283 μmol, 24%, dr = 94:6 gemäß NMR-Auswertung) als ein klares farbloses Öl.

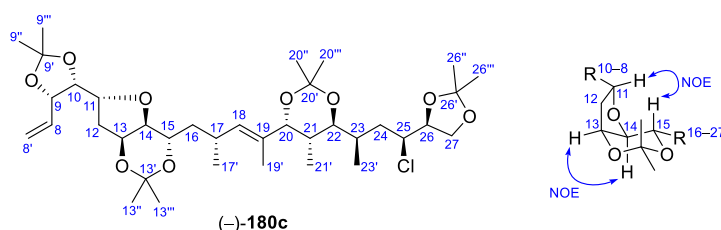


**Tabelle 14:** Zusammengefasste Zuordnung der absoluten Konfiguration aller Chiralitätszentren des synthetisierten (20*R*)-Tetrahydrofurans (–)-**179b**.

Kohlenstoffatom	Grundlage der Zuordnung
9-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (–)- <b>90</b> (Schema 40)
10-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (–)- <b>90</b> (Schema 40)
11-CH	Analog zum (20 <i>S</i> )-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
13-CH	Analog zum (20 <i>S</i> )-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
14-CH	asymmetrische Synthese des (20 <i>R</i> )-Tetrahydrofurans (–)- <b>179b</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte S <sub>N</sub> i-Ringöffnung des Epoxides (Schema 56); NMR-Spektroskopie: NOE-Korrelationen konnten experimentell zwischen 13-CH und 15-CH, 12-CH <sub>2</sub> <sup>Si</sup> und 13-CH, 14-CH und 11-CH, 12-CH <sub>2</sub> <sup>Re</sup> und 11-CH beobachtet werden (Abbildung 19)
15-CH	asymmetrische Synthese des (20 <i>R</i> )-Tetrahydrofurans (–)- <b>179b</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte S <sub>N</sub> i-Ringöffnung des Epoxides (Schema 56); NMR-Spektroskopie: NOE-Experiment (Abbildung 19)

17-CH	asymmetrische Synthese des Aldehyd (–)- <b>100</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 36); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
20-CH	<sup>13</sup> C-NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky für das (20 <i>R</i> )-Tetrahydrofuran (–)- <b>179b</b> (Abbildung 19)
21-CH	Analog zum (20 <i>S</i> )-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
22-CH	Analog zum (20 <i>S</i> )-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
23-CH	asymmetrische Synthese des Methylierten Imids (–)- <b>113</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 25); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
25-CH	ex-chiral-pool-Synthese und diastereospezifische S <sub>N</sub> 2-Reaktion zum Chlorid (–)- <b>48</b> (Schema 19); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
26-CH	ex-chiral-pool-Synthese des α-Hydroxyester (+)- <b>39</b> (Schema 19)

(–)-**179b** (C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>ClO<sub>9</sub>): Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der <sup>1</sup>H-NMR-Signale bei 3.13 ppm (minder) und 3.23 ppm (haupt) ermittelt. R<sub>f</sub> 0.37 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –1.5 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 0.94–1.00 (m, 6H, 17'-CH<sub>3</sub>+23'-CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3H, 20''-CH<sub>3</sub> oder 20'''-CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, 20''-CH<sub>3</sub> oder 20'''-CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, 26''-CH<sub>3</sub> oder 26'''-CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, 9''-CH<sub>3</sub> oder 9'''-CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, 26''-CH<sub>3</sub> oder 26'''-CH<sub>3</sub>), 1.46–1.52 (m, 4H, 9''-CH<sub>3</sub> oder 9'''-CH<sub>3</sub>+16-CH<sub>2</sub>), 1.52–1.62 (m, 5H, 19'-CH<sub>3</sub>+16-CH<sub>2</sub>+24-CH<sub>2</sub>), 1.82–2.01 (m, 4H, 12-CH<sub>2</sub>+24-CH<sub>2</sub>+21-CH+23-CH), 2.03–2.18 (m, 2H, 12-CH<sub>2</sub>+OH), 2.65 (scheinbar dsxt, *J* = 9.4, 7.1 Hz, 1H, 17-CH), 2.75 (br. s, 1H, -OH), 3.23 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, 22-CH), 3.58 (dd, *J* = 4.4, 3.2 Hz, 1H, 14-CH), 3.71 (scheinbar dt, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H, 15-CH), 3.80 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H, 27-CH<sub>2</sub>), 3.94 (ddd, *J* = 11.2, 5.7, 2.7 Hz, 1H, 25-CH), 4.03–4.10 (m, 2H, 27-CH+20-CH), 4.15 (ddd, *J* = 8.6, 6.5, 4.7 Hz, 1H, 11-CH), 4.22 (scheinbar q, *J* = 6.3 Hz, 1H, 26-CH), 4.31 (dd, *J* = 7.2, 4.7 Hz, 1H, 10-CH), 4.39 (scheinbar dt, *J* = 6.3, 2.7 Hz, 1H, 13-CH), 4.68 (scheinbar t, *J* = 7.0 Hz, 1H, 9-CH), 5.25 (scheinbar dt, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H, 8'-CH), 5.33 (scheinbar dt, *J* = 9.8, 1.4 Hz, 1H, 18-CH), 5.38 (scheinbar dt, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H, 8'-CH), 5.83 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.8 Hz, 1H, 8-CH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ 12.6 (21'-CH<sub>3</sub>), 14.5 (19'-CH<sub>3</sub>), 14.9 (23'-CH<sub>3</sub>), 21.1 (17'-CH<sub>3</sub>), 24.0 (20''-CH<sub>3</sub> oder 20'''-CH<sub>3</sub>), 25.1 (9''-CH<sub>3</sub> oder 9'''-CH<sub>3</sub>), 25.2 (20''-CH<sub>3</sub> oder 20'''-CH<sub>3</sub>), 25.4 (26''-CH<sub>3</sub> oder 26'''-CH<sub>3</sub>), 26.4 (26''-CH<sub>3</sub> oder 26'''-CH<sub>3</sub>), 27.0 (9''-CH<sub>3</sub> oder 9'''-CH<sub>3</sub>), 29.4 (17-CH), 32.3 (23-CH), 35.5 (21-CH), 37.1 (12-CH<sub>2</sub> oder 24-CH<sub>2</sub>), 37.2 (12-CH<sub>2</sub> oder 24-CH<sub>2</sub>), 41.0 (16-CH<sub>2</sub>), 61.1 (25-CH), 66.6 (27-CH<sub>2</sub>), 71.8 (15-CH), 72.1 (20-CH), 73.1 (13-CH), 74.3 (22-CH), 77.4 (11-CH), 78.1 (9-CH), 79.0 (26-CH), 79.7 (10-CH), 89.4 (14-CH), 100.6 (20'-C), 108.8 (9'-C), 110.1 (26'-C), 118.5 (8'-CH<sub>2</sub>), 130.4 (18-CH), 131.4 (19-C), 133.6 (8-CH); IR ν 3460 (w), 2930 (m), 1740 (w), 1455 (w), 1370 (s), 1220 (s), 1170 (m), 1055 (s), 930 (m), 875 (m), 695 (w), 515 (w) cm<sup>-1</sup>; Anal. berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>ClO<sub>9</sub>: C, 63.3; H, 8.9; gefunden: C, 63.3; H, 9.1; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>ClNaO<sub>9</sub>: 667.35833; gefunden: 667.35823.

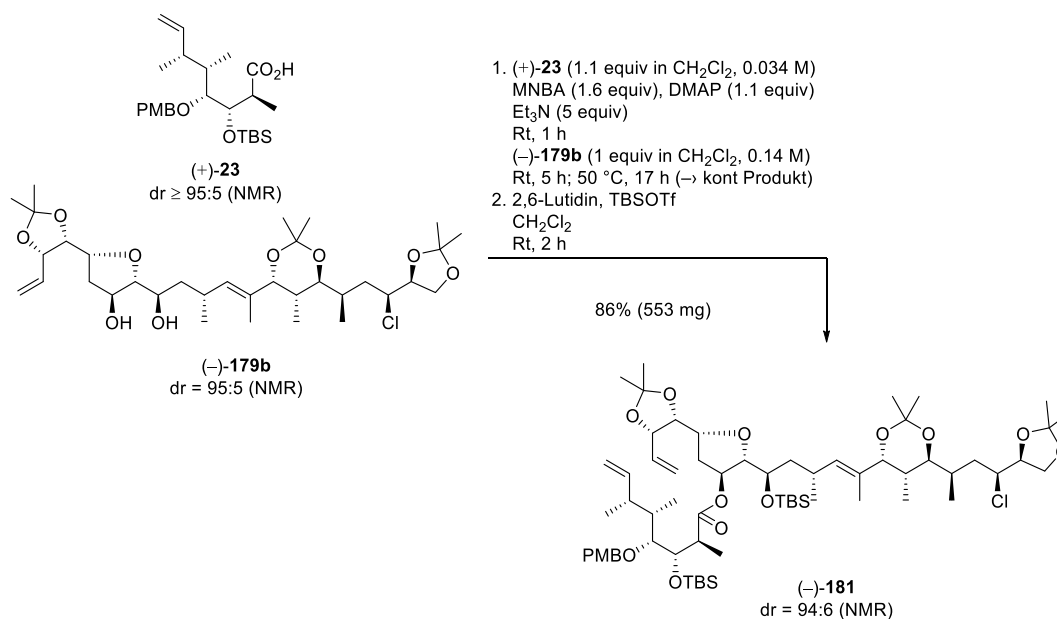


**Tabelle 15:** Zusammengefasste Zuordnung der absoluten Konfiguration aller Chiralitätszentren des synthetisierten Tetrakisacetoneid (–)-**180c**.

Kohlenstoffatom	Grundlage der Zuordnung
9-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (–)- <b>90</b> (Schema 40)

10-CH	ex-chiral-pool-Synthese des Aldehyds (–)- <b>90</b> (Schema 40)
11-CH	Analog zum (20S)-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
13-CH	Analog zum (20S)-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
14-CH	asymmetrische Synthese des Tetrakisacetonid (–)- <b>180c</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte S <sub>N</sub> i-Ringöffnung des Epoxides (Schema 56); NMR-Spektroskopie: NOE-Korrelationen konnten experimentell zwischen 13-CH und 14-CH, 13-CH und 12-CH <sub>2</sub> <sup>Re</sup> , 11-CH und 15-CH, 11-CH und 12-CH <sub>2</sub> <sup>Si</sup> beobachtet werden (Abbildung 20)
15-CH	asymmetrische Synthese des Tetrakisacetonid (–)- <b>180c</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die Sharpless asymmetrische Epoxidierung und Annahme einer diastereospezifischen 5-exo-tet-Tetrahydrofuranring-Bildung durch eine konzertierte S <sub>N</sub> i-Ringöffnung des Epoxides (Schema 56); NMR-Spektroskopie: NOE-Experiment (Abbildung 20); <sup>13</sup> C-NMR-Acetonid-Analyse von Rychnovsky für das Tetrakisacetonid (–)- <b>180c</b> (Abbildung 20)
17-CH	asymmetrische Synthese des Aldehyd (–)- <b>100</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 36); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
20-CH	Analog zum (20R)-Tetrahydrofuran (–)- <b>179b</b> (Tabelle 14)
21-CH	Analog zum (20S)-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
22-CH	Analog zum (20S)-Tetrahydrofuran (–)- <b>153</b> (Tabelle 12)
23-CH	asymmetrische Synthese des Methylierten Imids (–)- <b>113</b> : Anwendung des akzeptierten stereochemischen Modells für die asymmetrische Induktion durch das chirale Auxiliar (Schema 25); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
25-CH	ex-chiral-pool-Synthese und diastereospezifische S <sub>N</sub> 2-Reaktion zum Chlorid (–)- <b>48</b> (Schema 19); in Übereinstimmung mit der Literatur; keine unabhängige Verifizierung durch Spektroskopie oder Kristallographie
26-CH	ex-chiral-pool-Synthese des α-Hydroxyester (+)- <b>39</b> (Schema 19)

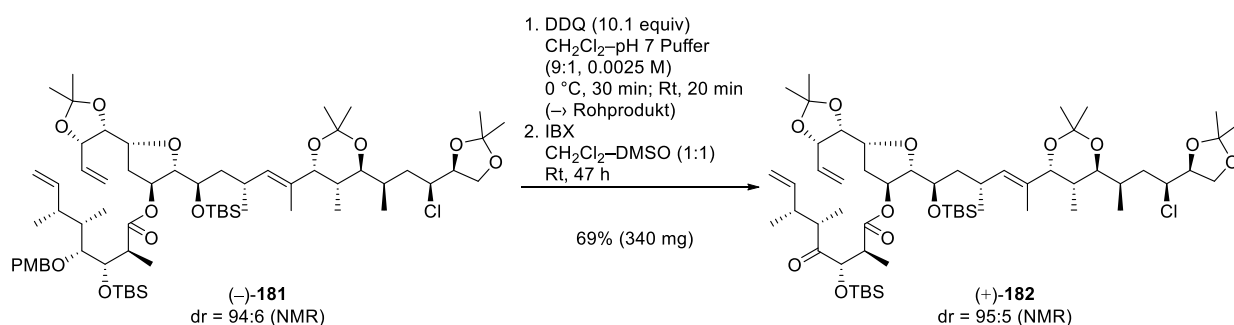
(–)-**180c** (C<sub>37</sub>H<sub>61</sub>ClO<sub>9</sub>): Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der <sup>1</sup>H-NMR-Signale bei 4.22 ppm (haupt) und 4.28 ppm (minder) ermittelt. R<sub>f</sub> 0.77 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –3.3 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 0.68 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 17'-CH<sub>3</sub>), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 23'-CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, 13''-CH<sub>3</sub> oder 13'''-CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, 20''-CH<sub>3</sub> oder 20'''-CH<sub>3</sub>), 1.30–1.33 (m, 6H, 13''-CH<sub>3</sub> oder 13'''-CH<sub>3</sub>+20''-CH<sub>3</sub> oder 20'''-CH<sub>3</sub>), 1.35–1.38 (m, 6H, 9''-CH<sub>3</sub> oder 9'''-CH<sub>3</sub>+26''-CH<sub>3</sub> oder 26'''-CH<sub>3</sub>), 1.41–1.50 (m, 7H, 9''-CH<sub>3</sub> oder 9'''-CH<sub>3</sub>+26''-CH<sub>3</sub> oder 26'''-CH<sub>3</sub>+16-CH<sub>2</sub>), 1.50–1.61 (m, 5H, 19'-CH<sub>3</sub>+16-CH<sub>2</sub>+24-CH<sub>2</sub>), 1.82–1.90 (m, 2H, 12-CH<sub>2</sub>+24-CH<sub>2</sub>), 1.90–2.00 (m, 2H, 21-CH+23-CH), 2.09 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.60–2.71 (m, 1H, 17-CH), 3.24 (dd, J = 6.7, 1.0 Hz, 1H, 22-CH), 3.38 (scheinbar td, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H, 15-CH), 3.77–3.85 (m, 2H, 14-CH+27-CH<sub>2</sub>), 3.94 (ddd, J = 11.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H, 25-CH), 3.99–4.04 (m, 2H, 10-CH+, 11-CH), 4.05–4.09 (m, 2H, 20-CH+27-CH<sub>2</sub>), 4.22 (scheinbar q, J = 6.2 Hz, 1H, 26-CH), 4.38 (scheinbar t, J = 5.4 Hz, 1H, 13-CH), 4.65 (scheinbar t, J = 6.1 Hz, 1H, 9-CH), 5.18–5.25 (m, 1H, 18-CH), 5.25–5.32 (m, 1H, 8'-CH), 5.39 (d, J = 17.1 Hz, 1H, 8'-CH), 5.90 (ddd, J = 17.2, 10.2, 7.2 Hz, 1H, 8-CH); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz) δ 12.5 (21'-CH<sub>3</sub>), 14.4 (19'-CH<sub>3</sub>), 14.9 (23'-CH<sub>3</sub>), 21.9 (17'-CH<sub>3</sub>), 24.1 (20''-CH<sub>3</sub> oder 20'''-CH<sub>3</sub>), 24.1 (13''-CH<sub>3</sub> oder 13'''-CH<sub>3</sub>), 24.9 (13''-CH<sub>3</sub> oder 13'''-CH<sub>3</sub>), 25.0 (20''-CH<sub>3</sub> oder 20'''-CH<sub>3</sub>), 25.3 (9''-CH<sub>3</sub> oder 9'''-CH<sub>3</sub>), 25.4 (26''-CH<sub>3</sub> oder 26'''-CH<sub>3</sub>), 26.4 (26''-CH<sub>3</sub> oder 26'''-CH<sub>3</sub>), 27.7 (9''-CH<sub>3</sub> oder 9'''-CH<sub>3</sub>), 28.1 (17-CH), 32.3 (23-CH), 35.6 (21-CH), 37.1 (12-CH<sub>2</sub> oder 24-CH<sub>2</sub>), 37.2 (12-CH<sub>2</sub> oder 24-CH<sub>2</sub>), 41.3 (16-CH<sub>2</sub>), 61.2 (25-CH), 66.6 (27-CH<sub>2</sub>), 67.6 (15-CH), 71.6 (13-CH), 72.2 (20-CH), 74.3 (22-CH), 76.3 (10-CH oder 11-CH), 79.0 (9-CH oder 26-CH), 79.1 (9-CH oder 26-CH), 80.2 (10-CH oder 11-CH), 83.8 (14-CH), 99.9 (13'-C), 100.6 (20'-C), 108.9 (9'-C), 110.1 (26'-C), 118.4 (8'-CH<sub>2</sub>), 129.6 (18-CH), 131.1 (19-C), 133.8 (8-CH); IR ν 2985 (m), 2930 (m), 1740 (w), 1455 (w), 1370 (s), 1220 (s), 1160 (s), 1120 (m), 1055 (m), 925 (m), 875 (m), 695 (w), 515 (w) cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): m/z [M + H]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>62</sub>ClO<sub>9</sub>: 685.4077; gefunden: 685.4081, m/z [M + Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>61</sub>ClNaO<sub>9</sub>: 707.3896; gefunden: 707.3896.



**Ester (-)-181.** *Anmerkung:* Die Reaktion wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt. Zwei verschließbare Glasdruckgefäße wurden mit der bekannten Carbonsäure (+)-**23**<sup>56</sup> (C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>Si, 450.69 g/mol, 268 mg [142 mg+126 mg], 595 μmol, 1.1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17.45 mL [9.25 mL+8.2 mL], 0.034 M) bei Raumtemperatur befüllt. Es wurden zwei farblose Lösungen erhalten. 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (MNBA, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 344.28 g/mol, 298 mg [158 mg+140 mg], 866 μmol, 1.6 equiv), *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP, C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>, 122.17 g/mol, 72 mg [38 mg+34 mg], 589 μmol, 1.09 equiv) und Triethylamin (Et<sub>3</sub>N, 101.19 g/mol, 0.726 g/mL, 374 μL [198 μL+176 μL], 272 mg [144 mg+128 mg], 2.69 mmol, 5 equiv) wurden bei Raumtemperatur zu beiden Lösungen zugegeben. Es wurden zwei tief gelbe Reaktionsgemische erhalten. Die Gefäße wurden mit Teflon-Schraubverschlüssen verschlossen. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde eine Lösung eines Diastereomergemisches (dr = 95:5) des Tetrahydrofurans (-)-**179b** (C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>ClO<sub>9</sub>, 645.27 g/mol, 349 mg [185 mg+164 mg], 541 μmol, 1 equiv) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.8 mL [2 mL+1.8 mL], 0.14 M) mittels Pasteurpipette zu jedem Reaktionsgemisch zugegeben. Die Pipetten wurden mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31.1 mL [16.5 mL+14.6 mL]) (insgesamt: 0.011 M (-)-**179b** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) nachgespült. Die Gefäße wurden mit Teflon-Schraubverschlüssen verschlossen und das Rühren der beiden gelben Reaktionsgemische wurde für 5 h bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die Gefäße wurden in einem vorgeheizten Ölbad (50 °C) platziert. Nach 17 h Rühren bei 50 °C wurden die zwei resultierenden gelben Reaktionsgemische durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung bei Raumtemperatur verdünnt. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurden die zwei resultierenden gelben Reaktionsgemische mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen einzelnen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des trüben farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 5:1) ergab ein farbloses viskoses Öl (546 mg). NMR-Analyse zeigte erhebliche, aber unabtrennbare Verunreinigungen mit unverbrauchter Carbonsäure (+)-**23** und das farblose viskose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Zu einer Lösung des farblosen viskosen Öls (546 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) wurde bei Raumtemperatur 2,6-Lutidin (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N, 107.15 g/mol, 0.92 g/mL, 750 μL, 690 mg, 6.44 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SSi, 264.34 g/mol, 1.151 g/mL, 1.12 mL, 1.29 g, 4.88 mmol) zugegeben. Es wurde eine farblose Lösung erhalten. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das farblose Reaktionsgemisch durch die Zugabe von gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl Lösung bei Raumtemperatur verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 10:1) ergab eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (-)-**181**

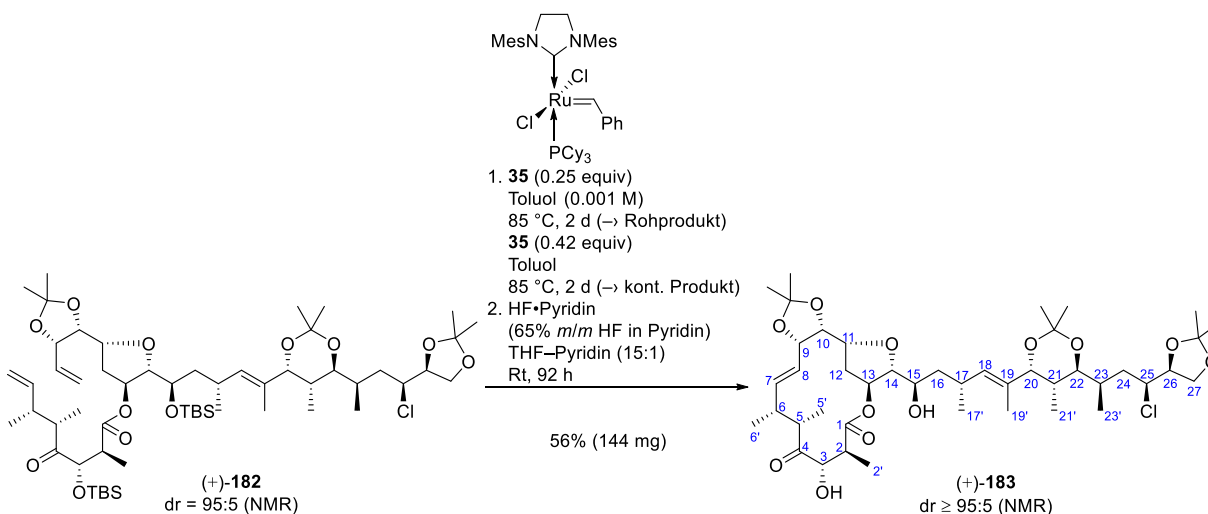
( $C_{65}H_{111}ClO_{13}Si_2$ , 1192.21 g/mol, 553 mg, 464  $\mu$ mol, 86%, dr = 94:6 gemäß NMR-Auswertung) als ein klares farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der  $^1H$ -NMR-Signale bei 3.06 ppm (minder) und 3.38 ppm (haupt) ermittelt. Die Regioselektivität der Veresterung wurde vorläufig zugewiesen und später durch die Interpretation eines HMBC-Experiments von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** bestätigt.  $R_f$  0.66 (Cyclohexan–Ethylacetat, 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -14.8$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben:  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  –0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.67 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.88–0.91 (m, 12H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.96–1.00 (m, 6H), 1.21 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.33–1.39 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.47–1.56 (m, 4H), 1.63 (ddd,  $J = 13.7, 9.7, 4.3$  Hz, 1H), 1.71 (scheinbar quind,  $J = 6.7, 4.1$  Hz, 1H), 1.87 (ddd,  $J = 13.8, 9.6, 2.5$  Hz, 1H), 1.90–2.03 (m, 4H), 2.28 (scheinbar dq,  $J = 13.9, 6.8$  Hz, 1H), 2.32–2.41 (m, 1H), 2.73 (scheinbar qd,  $J = 7.1, 4.7$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 3.38 (scheinbar t,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.59–3.64 (m, 1H), 3.78–3.83 (m, 4H), 3.85 (scheinbar t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.87–3.92 (m, 1H), 3.94 (ddd,  $J = 11.3, 5.7, 2.6$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 7.9, 6.5$  Hz, 1H), 4.06–4.11 (m, 2H), 4.23 (scheinbar q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.27 (scheinbar t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.60–4.67 (m, 2H), 4.96 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.20 (scheinbar t,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 5.25 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.31–5.41 (m, 1H), 5.72 (ddd,  $J = 17.7, 10.4, 7.8$  Hz, 1H), 5.92 (ddd,  $J = 17.0, 10.5, 6.3$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.23–7.27 (m, 2H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 126 MHz)  $\delta$  –4.3 (CH<sub>3</sub>), –4.2 (CH<sub>3</sub>), –4.1 (CH<sub>3</sub>), –3.9 (CH<sub>3</sub>), 11.6 (CH<sub>3</sub>), 12.6 (CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (C), 18.4 (C), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>), 25.1 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 27.8 (CH<sub>3</sub>), 28.9 (CH), 32.3 (CH), 35.8 (CH), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (CH), 40.9 (CH), 42.0 (CH), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 61.2 (CH), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 70.9 (CH), 72.1 (CH), 73.4 (CH), 73.5 (CH<sub>2</sub>), 74.3 (CH), 75.1 (CH), 76.5 (CH), 78.9 (CH), 79.1 (CH), 80.3 (CH), 83.4 (CH), 86.9 (CH), 100.5 (C), 108.8 (C), 110.1 (C), 113.7 (CH), 114.1 (CH<sub>2</sub>), 117.3 (CH<sub>2</sub>), 129.1 (CH), 130.2 (CH), 131.0 (C), 131.3 (C), 134.2 (CH), 144.2 (CH), 159.1 (C), 175.0 (C); IR  $\nu$  2930 (m), 1730 (w), 1615 (w), 1515 (w), 1460 (w), 1380 (m), 1250 (s), 1220 (s), 1170 (m), 1060 (s), 915 (m), 835 (s), 775 (s), 670 (w), 510 (w)  $cm^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[M + H]^+$  berechnet für  $C_{65}H_{112}ClO_{13}Si_2$ : 1191.73245; gefunden: 1191.73508,  $m/z$   $[M + NH_4]^+$  berechnet für  $C_{65}H_{115}ClNO_{13}Si_2$ : 1208.75900; gefunden: 1208.76067,  $m/z$   $[M + Na]^+$  berechnet für  $C_{65}H_{111}ClNaO_{13}Si_2$ : 1213.71440; gefunden: 1213.71564.



**Keton (+)-182.** Zu einem farblosen zweiphasigen Gemisch eines Diastereomergemisches (dr = 94:6) des Esters (–)-**181** ( $C_{65}H_{111}ClO_{13}Si_2$ , 1192.21 g/mol, 548 mg, 460  $\mu$ mol, 1 equiv) in  $CH_2Cl_2$  (165.6 mL, 0.0028 M) und wässriger Phosphat-Puffer Lösung (pH 7, 18.4 mL) (insgesamt: 0.0025 M) wurde bei 0 °C 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzochinon (DDQ,  $C_8Cl_2N_2O_2$ , 227 g/mol, 1.05 g, 4.63 mmol, 10.1 equiv) zugegeben. Es wurde ein dunkel rotes zweiphasiges Gemisch erhalten. Nach 30 min Rühren bei 0 °C und anschließenden 20 min bei Raumtemperatur wurde das dunkel rote zweiphasige Gemisch durch die Zugabe von gesättigter wässriger  $NaHCO_3$  Lösung bei 0 °C verdünnt. Das resultierende rote zweiphasige Gemisch wurde mittels  $CH_2Cl_2$  in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $MgSO_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck (25 °C, 450 mbar) ergab ein rotes Öl. Reinigung des roten Öls durch Säulenchromatographie (*n*-Pentan–Diethylether, 20:1 zu 5:1) und anschließende Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck (25 °C, 450 mbar) ergab ein farbloses Öl, welches, um Zersetzung zu verhindern (wahrscheinlich durch intramolekulare Umesterung), sofort in nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wurde.



Zu einer Lösung des farblosen Öls in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (92 mL) und DMSO (92 mL) wurde bei 0 °C 2-Iodoxybenoesäure (IBX,  $\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4$ , 280.02 g/mol, 3.22 g, 11.5 mmol) zugegeben und eine weiße Suspension wurde erhalten. Nach 5 min Rühren bei 0 °C und anschließenden 24 h bei Raumtemperatur wurde zusätzliches IBX ( $\text{C}_7\text{H}_5\text{IO}_4$ , 280.02 g/mol, 3.22 g, 11.5 mmol) bei 0 °C zum nun klaren farblosen Reaktionsgemisch zugegeben und eine weiße Suspension wurde erhalten. Nach 23 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das resultierende klare farblose Reaktionsgemisch durch die Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  Lösung bei 0 °C verdünnt und das Rühren für 30 min bei 0 °C fortgesetzt. Das resultierende klare farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden in einen Scheidetrichter überführt und mit gesättigter wässriger NaCl Lösung (2x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 50:1) ergab eine untrennbare Mischung von Diastereomeren von (+)-**182** ( $\text{C}_{57}\text{H}_{101}\text{ClO}_{12}\text{Si}_2$ , 1070.04 g/mol, 340 mg, 318  $\mu\text{mol}$ , 69%, dr = 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als ein farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde durch Integration der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale bei 3.06 ppm (minder) und 3.24 ppm (haupt) ermittelt.  $R_f$  0.54 (Cyclohexan–Ethylacetat, 5:1);  $[\alpha]_D^{20} = +12.8$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); NMR-Daten sind für das Hauptmengendiastereomer angegeben:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  –0.00 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.68 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.89–0.94 (m, 12H), 0.95–1.00 (m, 9H), 1.08 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.34–1.39 (m, 7H), 1.44–1.47 (m, 6H), 1.51–1.61 (m, 4H), 1.66 (ddd,  $J = 13.6, 9.6, 4.2$  Hz, 1H), 1.87 (ddd,  $J = 14.1, 9.7, 2.5$  Hz, 1H), 1.91–2.05 (m, 4H), 2.37–2.46 (m, 1H), 2.51 (scheinbar sxt,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.84–2.95 (m, 2H), 3.24 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 3.63 (scheinbar dt,  $J = 9.2, 3.4$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 8.4, 6.5$  Hz, 1H), 3.88 (scheinbar t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.89–3.97 (m, 2H), 4.04 (dd,  $J = 7.9, 6.4$  Hz, 1H), 4.06–4.12 (m, 2H), 4.23 (scheinbar q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.59–4.66 (m, 2H), 4.97–5.03 (m, 2H), 5.19–5.25 (m, 2H), 5.27–5.31 (m, 1H), 5.37 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.73 (ddd,  $J = 17.3, 10.2, 7.3$  Hz, 1H), 5.94 (ddd,  $J = 17.0, 10.6, 6.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz)  $\delta$  –4.6 ( $\text{CH}_3$ ), –4.3 ( $\text{CH}_3$ ), –4.2 ( $\text{CH}_3$ ), –4.2 ( $\text{CH}_3$ ), 11.4 ( $\text{CH}_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}_3$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 15.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 (C), 18.4 (C), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.8 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 (CH), 32.3 (CH), 35.8 (CH), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.5 (CH), 42.6 ( $\text{CH}_2$ ), 42.9 (CH), 45.1 ( $\text{CH}_2$ ), 61.2 (CH), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 70.9 (CH), 72.1 (CH), 74.3 (CH), 75.5 (CH), 76.5 (CH), 78.9 (CH), 79.0 (CH), 79.1 (CH), 80.3 (CH), 86.9 (CH), 100.5 (C), 108.8 (C), 110.1 (C), 114.9 ( $\text{CH}_2$ ), 117.4 ( $\text{CH}_2$ ), 130.3 (CH), 131.0 (C), 134.1 (CH), 141.8 (CH), 173.2 (C), 213.3 (C); IR  $\nu$  2930 (w), 1730 (w), 1460 (w), 1380 (m), 1250 (m), 1220 (s), 1170 (m), 1065 (s), 920 (m), 835 (s), 775 (s), 735 (w), 675 (w), 510 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{57}\text{H}_{102}\text{ClO}_{12}\text{Si}_2$ : 1069.65929; gefunden: 1069.66103,  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{57}\text{H}_{101}\text{ClNaO}_{12}\text{Si}_2$ : 1091.64123; gefunden: 1091.64213.



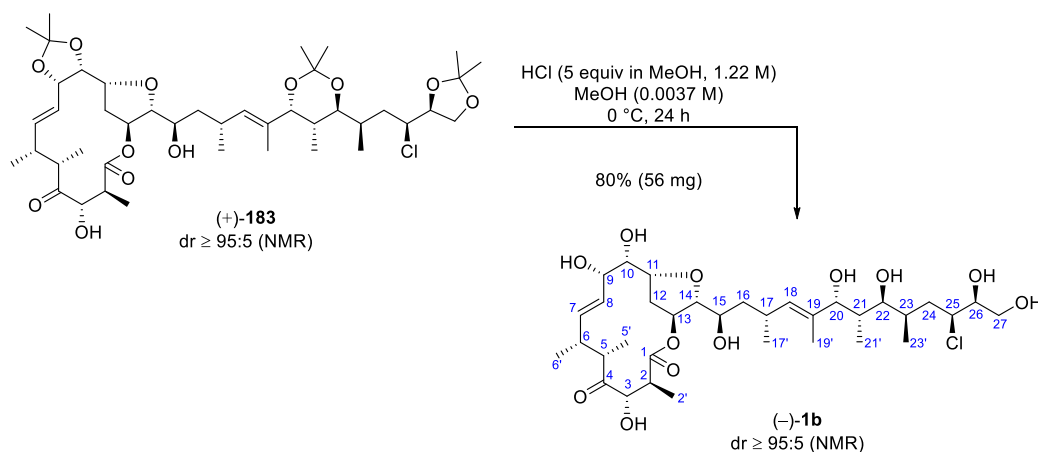
**[14]Makrolacton (+)-183.** Anmerkung: Die Reaktion wurde in zwei parallelen Ansätzen durchgeführt und benötigte zwei Zyklen für den vollständigen Umsatz des Startmaterials. Die Prozedur ist nicht optimiert.

Die Reaktion war nicht durch analytische Dünnschichtchromatographie überprüfbar. Zwei verschließbare Glasdruckgefäße wurden mit einem Diastereomeregemisches ( $dr = 95:5$ ) des Ketons (+)-**182** ( $C_{57}H_{101}ClO_{12}Si_2$ , 1070.04 g/mol, 340 mg [2×170 mg], 318  $\mu$ mol, 1 equiv) in Toluol (318 mL [2×159 mL], 0.001 M, entgast durch drei freeze–pump–thaw–Zyklen) befüllt und zwei farblose Lösungen wurden erhalten. Grubbs-Katalysator der 2. Generation **35** ( $C_{46}H_{65}Cl_2N_2PRu$ , 848.97 g/mol, 27.2 mg [2×13.6 mg], 32  $\mu$ mol, 0.1 equiv) wurde bei Raumtemperatur zu beiden Lösungen zugegeben und zwei pinke Lösungen wurden erhalten. Die Gefäße wurden mit Teflon-Schraubverschlüssen verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (85 °C) platziert. Nach 15 h Rühren bei 85 °C wurden beide resultierenden braunen Reaktionsgemische mittels eines Wasserbads auf Raumtemperatur abgekühlt. Zusätzlicher Metathese Prä-Katalysator **35** ( $C_{46}H_{65}Cl_2N_2PRu$ , 848.97 g/mol, 13.6 mg [2×6.8 mg], 16  $\mu$ mol, 0.05 equiv) wurde zu beiden Reaktionsgemischen zugegeben und die beiden braunen Reaktionsgemische wurden in einem vorgeheizten Ölbad (85 °C) platziert. Nach 9 h Rühren bei 85 °C wurden beide resultierenden braunen Reaktionsgemische mittels eines Wasserbads auf Raumtemperatur abgekühlt. Zusätzlicher Katalysator **35** ( $C_{46}H_{65}Cl_2N_2PRu$ , 848.97 g/mol, 13.6 mg [2×6.8 mg], 16  $\mu$ mol, 0.05 equiv) wurde zu beiden Reaktionsgemischen zugegeben und die beiden braunen Reaktionsgemische wurden in einem vorgeheizten Ölbad (85 °C) platziert. Nach 15 h Rühren bei 85 °C wurden beide resultierenden braunen Reaktionsgemische mittels eines Wasserbads auf Raumtemperatur abgekühlt. Zusätzlicher Katalysator **35** ( $C_{46}H_{65}Cl_2N_2PRu$ , 848.97 g/mol, 13.6 mg [2×6.8 mg], 16  $\mu$ mol, 0.05 equiv) wurde zu beiden Reaktionsgemischen zugegeben und die beiden braunen Reaktionsgemische wurden in einem vorgeheizten Ölbad (85 °C) platziert. Nach 9 h Rühren bei 85 °C wurden beide resultierenden braunen Reaktionsgemische mittels eines Wasserbads auf Raumtemperatur abgekühlt und mittels  $CH_2Cl_2$  in einen einzelnen Rundkolben überführt. Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des schwarzen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 10:1) ergab ein viskoses farbloses Öl (280 mg).  $^1H$ -NMR-Untersuchung des Öls zeigte 50% Umsatz. Um vollständigen Umsatz zu gewährleisten, wurde das Öl einer zweiten Ringschlussmetathese unterzogen.

Zwei verschließbare Glasdruckgefäße wurden mit dem viskosen farblosen Öl (280 mg [2×140 mg]) in Toluol (262 mL [2×131 mL], entgast durch drei freeze–pump–thaw–Zyklen) befüllt und zwei farblose Lösungen wurden erhalten. Metathese Prä-Katalysator **35** ( $C_{46}H_{65}Cl_2N_2PRu$ , 848.97 g/mol, 56 mg [2×28 mg], 66  $\mu$ mol, 0.21 equiv basierend auf dem Substrat des ersten Zyklus) wurde bei Raumtemperatur zu beiden Lösungen zugegeben und zwei pinke Lösungen wurden erhalten. Die Gefäße wurden mit Teflon-Schraubverschlüssen verschlossen und in einem vorgeheizten Ölbad (85 °C) platziert. Nach 24 h Rühren bei 85 °C wurden beide resultierenden braunen Reaktionsgemische mittels eines Wasserbads auf Raumtemperatur abgekühlt. Zusätzlicher Katalysator **35** ( $C_{46}H_{65}Cl_2N_2PRu$ , 848.97 g/mol, 56 mg [2×28 mg], 66  $\mu$ mol, 0.21 equiv basierend auf dem Substrat des ersten Zyklus) wurde zu beiden Reaktionsgemischen zugegeben und die beiden braunen Reaktionsgemische wurden in einem vorgeheizten Ölbad (85 °C) platziert. Nach 24 h Rühren bei 85 °C wurden beide resultierenden braunen Reaktionsgemische mittels eines Wasserbads auf Raumtemperatur abgekühlt und mittels  $CH_2Cl_2$  in einen einzelnen Rundkolben überführt. Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und versuchte Reinigung des schwarzen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 100:1 zu 10:1) ergab ein viskoses farbloses Öl (253 mg).  $^1H$ -NMR-Untersuchung zeigte vollständigen Umsatz, aber ebenfalls unabtrennbare Verunreinigungen von unbekannter Konstitution. Das viskose farblose Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

Ein verschließbares Polypropylen-Reaktions-Gefäß wurde mit dem viskosen farblosen Öl (253 mg) in THF (24 mL) und Pyridin (1.6 mL) bei Raumtemperatur befüllt. Fluorwasserstoff-Pyridin Komplex (HF·Pyridin,  $C_5H_6FN$ , 65%  $m/m$  HF in Pyridin, 1.1 g/mL, 813  $\mu$ L, 894 mg enthalten 581 mg HF, 20.01 g/mol, 29.04 mmol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Es wurde eine gelbe Lösung erhalten und das Reaktionsgefäß wurde mit einem Polypropylen-Schraubverschluss verschlossen. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde zusätzliches HF·Pyridin ( $C_5H_6FN$ , 65%  $m/m$  HF in Pyridin, 1.1 g/mL, 813  $\mu$ L, 894 mg enthalten 581 mg HF, 20.01 g/mol, 29.04 mmol) zugegeben. Nach weiteren 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde erneut zusätzliches HF·Pyridin ( $C_5H_6FN$ , 65%  $m/m$  HF in Pyridin, 1.1 g/mL, 813  $\mu$ L, 894 mg enthalten 581 mg HF, 20.01 g/mol, 29.04 mmol) zugegeben. Nach 44 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das resultierende gelbe Reaktionsgemisch durch die sehr langsame Zugabe von gesättigter wässriger  $K_2CO_3$  Lösung bei 0 °C verdünnt. Das resultierende farblose zweiphasige Gemisch wurde mittels Ethylacetat in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt und die wässri-

ge Phase mit Ethylacetat (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ). Die Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck und anschließende Reinigung des farblosen Öls durch Säulenchromatographie (Cyclohexan–Ethylacetat, 20:1 zu 2:1) ergab (+)-**183** ( $\text{C}_{43}\text{H}_{69}\text{ClO}_{12}$ , 813.46 g/mol, 144 mg, 177  $\mu\text{mol}$ , 56%,  $\text{dr} \geq 95:5$  gemäß NMR-Auswertung) als einen weißen Feststoff. Die Konfiguration der 7-CH/8-CH Doppelbindung wurde vorläufig gemäß des erwarteten Ergebnisses der Ringschlussmetathese zugewiesen und später durch die Analyse der Kopplungskonstanten von (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** bestätigt.  $R_f$  0.34 (Cyclohexan–Ethylacetat, 1:1); Smp. 59.5 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +41.2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz)  $\delta$  0.66 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 21'- $\text{CH}_3$ ), 0.96 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, 17'- $\text{CH}_3$ ), 0.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, 23'- $\text{CH}_3$ ), 1.02 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, 6'- $\text{CH}_3$ ), 1.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, 5'- $\text{CH}_3$ ), 1.27 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H, 2'- $\text{CH}_3$ ), 1.36–1.38 (m, 6H, 2xAcetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 3H, Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.46–1.51 (m, 5H, 16- $\text{CH}_2$ +Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 1.52–1.57 (m, 4H, 24- $\text{CH}_2$ +19'- $\text{CH}_3$ ), 1.75 (dd,  $J = 13.9, 4.0$  Hz, 1H, 12- $\text{CH}_2$ ), 1.87 (ddd,  $J = 14.1, 9.6, 2.6$  Hz, 1H, 24- $\text{CH}_2$ ), 1.91–1.99 (m, 3H, 12- $\text{CH}_2$ +21- $\text{CH}$ +23- $\text{CH}$ ), 2.45 (scheinbar sxt,  $J = 7.3$  Hz, 1H, 6- $\text{CH}$ ), 2.49 (br. s, 1H, -OH), 2.60 (scheinbar dsxt,  $J = 9.3, 6.9$  Hz, 1H, 17- $\text{CH}$ ), 2.69 (scheinbar qd,  $J = 7.0, 5.4$  Hz, 1H, 2- $\text{CH}$ ), 2.83 (scheinbar quin,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 5- $\text{CH}$ ), 3.23 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H, 22- $\text{CH}$ ), 3.75 (scheinbar dt,  $J = 8.1, 4.1$  Hz, 1H, 15- $\text{CH}$ ), 3.80 (dd,  $J = 8.5, 6.5$  Hz, 1H, 27- $\text{CH}_2$ ), 3.83 (scheinbar dt,  $J = 11.5, 3.5$  Hz, 1H, 11- $\text{CH}$ ), 3.93–3.98 (m, 2H, 25- $\text{CH}$ +OH), 4.00 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, 14- $\text{CH}$ ), 4.05–4.08 (m, 2H, 20- $\text{CH}$ +27- $\text{CH}_2$ ), 4.13 (dd,  $J = 10.2, 5.1$  Hz, 1H, 3- $\text{CH}$ ), 4.22 (scheinbar q,  $J = 6.3$  Hz, 1H, 26- $\text{CH}$ ), 4.48 (dd,  $J = 7.4, 3.1$  Hz, 1H, 10- $\text{CH}$ ), 4.79 (dd,  $J = 7.4, 2.1$  Hz, 1H, 9- $\text{CH}$ ), 5.17 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, 13- $\text{CH}$ ), 5.30 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, 18- $\text{CH}$ ), 5.51–5.58 (m, 2H, 7- $\text{CH}$ +8- $\text{CH}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz)  $\delta$  12.6 (21'- $\text{CH}_3$ ), 13.9 (2'- $\text{CH}_3$ ), 14.3 (5'- $\text{CH}_3$  oder 19'- $\text{CH}_3$ ), 14.3 (5'- $\text{CH}_3$  oder 19'- $\text{CH}_3$ ), 14.9 (23'- $\text{CH}_3$ ), 18.0 (6'- $\text{CH}_3$ ), 20.9 (17'- $\text{CH}_3$ ), 24.1 (Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 24.9 (Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 25.2 (Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 25.4 (Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 26.4 (Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 26.4 (Acetonid- $\text{CH}_3$ ), 29.1 (17- $\text{CH}$ ), 32.4 (23- $\text{CH}$ ), 32.9 (12- $\text{CH}_2$ ), 35.6 (21- $\text{CH}$ ), 37.2 (24- $\text{CH}_2$ ), 38.9 (6- $\text{CH}$ ), 40.2 (16- $\text{CH}_2$ ), 44.0 (2- $\text{CH}$ ), 47.5 (5- $\text{CH}$ ), 61.2 (25- $\text{CH}$ ), 66.7 (27- $\text{CH}_2$ ), 70.6 (15- $\text{CH}$ ), 72.1 (20- $\text{CH}$ ), 74.4 (22- $\text{CH}$ ), 75.5 (9- $\text{CH}$ ), 77.3 (3- $\text{CH}$  oder 10- $\text{CH}$ ), 77.3 (3- $\text{CH}$  oder 10- $\text{CH}$ ), 78.3 (11- $\text{CH}$  oder 13- $\text{CH}$ ), 78.5 (11- $\text{CH}$  oder 13- $\text{CH}$ ), 79.0 (26- $\text{CH}$ ), 85.2 (14- $\text{CH}$ ), 100.6 (Acetonid-C), 109.0 (Acetonid-C), 110.1 (Acetonid-C), 124.8 (8- $\text{CH}$ ), 130.0 (18- $\text{CH}$ ), 131.1 (19-C), 134.2 (7- $\text{CH}$ ), 174.9 (1-C), 212.9 (4-C); IR  $\nu$  3445 (w), 2925 (m), 2360 (w), 1715 (m), 1575 (w), 1455 (m), 1380 (s), 1220 (s), 1025 (s), 885 (m), 855 (m), 685 (w), 510 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{43}\text{H}_{70}\text{ClO}_{12}$ : 813.45503; gefunden: 813.45550,  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  berechnet für  $\text{C}_{43}\text{H}_{69}\text{ClNaO}_{12}$ : 835.43698; gefunden: 835.43717.



**(11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b**. Anmerkung:** Insgesamt wurde eine Gesamtmasse von 84 mg während der Bearbeitung dieses Themas synthetisiert. Eine farblose Lösung von Chlorwasserstoffsäure (HCl, 35%  $m/m$  in Wasser, 1.18 g/mL, 100  $\mu\text{L}$ , 118 mg enthalten 41 mg HCl, 36.46 g/mol, 1.12 mmol) in Methanol (820  $\mu\text{L}$ ) wurde hergestellt. Ein Teil dieser Chlorwasserstoffsäure Lösung (HCl, angenommen es ist 1.22 M in Methanol–Wasser {8:1}) wurde sofort in der folgenden Prozedur eingesetzt: [14]Makrolacton (+)-**183** ( $\text{C}_{43}\text{H}_{69}\text{ClO}_{12}$ , 813.46 g/mol, 82 mg, 101  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv) wurde in Methanol (27.2 mL, 0.0037 M) gelöst und die entstehende Lösung auf 0 °C abgekühlt. Chlorwasserstoffsäure Lösung (HCl, angenommen es ist 1.22 M in Methanol–Wasser {8:1}, 403  $\mu\text{L}$ , 492  $\mu\text{mol}$ , 4.9 equiv) wurde bei

0 °C zugegeben und ein farbloses Reaktionsgemisch wurde erhalten. Nach 24 h Rühren bei 0 °C wurden langsam festes NaHCO<sub>3</sub> (847 mg) und Kieselgel (ca. 500 mg) bei 0 °C zugegeben. Es wurde ein weißer Brei erhalten. Anschließend Entfernung der Lösungsmittel bei vermindertem Druck ergab einen pulverartigen weißen Feststoff, welcher auf eine Kieselgelsäule gegeben wurde. Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–Methanol, 20:1 zu 5:1) ergab (–)-**1b** (C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>ClO<sub>12</sub>, 693.27 g/mol, 56 mg, 81 μmol, 80%, dr ≥ 95:5 gemäß NMR-Auswertung) als einen weißen Feststoff. Die Konfiguration der 7-CH/8-CH Doppelbindung wurde durch Analyse der Kopplungskonstanten zugewiesen: 5.46 (ddd, *J* = 16.0, 3.3, 0.6 Hz, 1H, 8-CH), 6.08 (ddd, *J* = 15.9, 8.8, 1.9 Hz, 1H, 7-CH). Der Vorschlag eines [14]Makrolids, anstatt der Alternative eines [16]Makrolids, wurde durch die Interpretation der Ergebnisse eines HMBC-Experiments unterstützt. HMBC-Korrelationen zwischen 13-CH und 1-C, 3-CH und 1-C, 2-CH und 1-C, 2'-CH<sub>3</sub> und 1-C, 2-CH und 13-CH sowie 2'-CH<sub>3</sub> und 13-CH konnten beobachtet werden. R<sub>f</sub> 0.54 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–Methanol, 5:1); Smp. 128.5 °C; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –4.6 (*c* = 1, MeOH); IR ν 3360 (m), 2930 (m), 2495 (m), 1715 (s), 1455 (m), 1380 (m), 1255 (m), 1045 (s), 975 (s) cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>ClNaO<sub>12</sub>: 715.34308; gefunden: 715.34290.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz) δ 0.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 23'-CH<sub>3</sub>), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 17'-CH<sub>3</sub>), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 1.42–1.51 (m, 2H, 16-CH<sub>2</sub>), 1.61 (s, 3H, 19'-CH<sub>3</sub>), 1.69–1.82 (m, 4H, 12-CH<sub>2</sub>+21-CH+24-CH<sub>2</sub>), 1.95–2.04 (m, 2H, 23-CH+24-CH<sub>2</sub>), 2.23–2.30 (m, 1H, 6-CH), 2.56 (scheinbar dq, *J* = 9.6, 7.2 Hz, 1H, 2-CH), 2.62 (scheinbar dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 1H, 17-CH), 2.99 (scheinbar qd, *J* = 7.6, 3.1 Hz, 1H, 5-CH), 3.59–3.73 (m, 6H, 14-CH+15-CH+22-CH+26-CH+27-CH<sub>2</sub>), 3.79 (ddd, *J* = 11.4, 3.9, 2.8 Hz, 1H, 11-CH), 4.01 (scheinbar t, *J* = 3.2 Hz, 1H, 10-CH), 4.23 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, 3-CH), 4.25–4.30 (m, 1H, 25-CH), 4.37–4.41 (m, 2H, 9-CH+20-CH), 5.27 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, 13-CH), 5.35 (scheinbar dt, *J* = 9.7, 1.4 Hz, 1H, 18-CH), 5.46 (ddd, *J* = 16.0, 3.3, 0.6 Hz, 1H, 8-CH), 6.08 (ddd, *J* = 15.9, 8.8, 1.9 Hz, 1H, 7-CH), *Anmerkung: Die Alkohol Signale (8x) konnten nicht detektiert werden;* <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 151 MHz) δ 9.4 (21'-CH<sub>3</sub>), 13.3 (23'-CH<sub>3</sub>), 14.6 (19'-CH<sub>3</sub>), 14.8 (2'-CH<sub>3</sub>), 17.8 (5'-CH<sub>3</sub>), 20.9 (6'-CH<sub>3</sub>), 21.0 (17'-CH<sub>3</sub>), 29.8 (17-CH), 33.0 (23-CH), 33.2 (12-CH<sub>2</sub>), 39.6 (21-CH), 40.0 (24-CH<sub>2</sub>), 41.3 (6-CH), 41.8 (16-CH<sub>2</sub>), 44.6 (2-CH), 50.1 (5-CH), 63.0 (25-CH), 64.6 (27-CH<sub>2</sub>), 70.3 (15-CH), 71.9 (10-CH), 72.4 (9-CH), 73.4 (22-CH), 75.1 (20-CH), 75.1 (26-CH), 75.8 (3-CH), 77.3 (13-CH), 79.8 (11-CH), 86.5 (14-CH), 128.0 (8-CH), 131.1 (18-CH), 134.7 (7-CH), 136.2 (19-C), 174.9 (1-C), 212.5 (4-C).

<sup>1</sup>H-NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 500 MHz) δ 0.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 23'-CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 17'-CH<sub>3</sub>), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 1.42–1.48 (m, 2H, 16-CH<sub>2</sub>), 1.59 (s, 3H, 19'-CH<sub>3</sub>), 1.70 (dd, *J* = 13.7, 4.6 Hz, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 1.72–1.85 (m, 3H, 12-CH<sub>2</sub>+21-CH+24-CH<sub>2</sub>), 1.94–2.02 (m, 1H, 23-CH), 2.06–2.10 (m, 1H, 24-CH<sub>2</sub>), 2.21–2.29 (m, 1H, 6-CH), 2.53–2.60 (m, 1H, 2-CH), 2.60–2.67 (m, 1H, 17-CH), 2.97–3.02 (m, 1H, 5-CH), 3.58–3.69 (m, 5H, 14-CH+15-CH+22-CH+27-CH<sub>2</sub>), 3.71–3.78 (m, 2H, 26-CH+OH), 3.78–3.86 (m, 3H, 11-CH+OH+OH), 3.93 (br. s, 1H, -OH), 4.00 (br. s, 1H, -OH), 4.02–4.07 (m, 2H, 10-CH+OH), 4.15 (br. s, 1H, -OH), 4.30 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, 3-CH), 4.32–4.36 (m, 1H, 25-CH), 4.37–4.42 (m, 2H, 9-CH+20-CH), 5.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, -OH), 5.27 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, 13-CH), 5.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, 18-CH), 5.46 (dd, *J* = 15.9, 3.1 Hz, 1H, 8-CH), 6.03 (ddd, *J* = 15.9, 8.9, 1.8 Hz, 1H, 7-CH); <sup>13</sup>C-NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 126 MHz) δ 10.1 (21'-CH<sub>3</sub>), 13.7 (23'-CH<sub>3</sub>), 14.4 (19'-CH<sub>3</sub>), 14.7 (2'-CH<sub>3</sub>), 17.6 (5'-CH<sub>3</sub>), 20.8 (6'-CH<sub>3</sub>), 21.2 (17'-CH<sub>3</sub>), 29.4 (17-CH), 32.9 (12-CH), 32.9 (23-CH<sub>2</sub>), 39.1 (21-CH), 39.5 (24-CH<sub>2</sub>), 40.6 (6-CH), 41.5 (16-CH<sub>2</sub>), 44.2 (2-CH), 49.6 (5-CH), 63.5 (25-CH), 64.2 (27-CH<sub>2</sub>), 70.0 (15-CH), 71.4 (10-CH), 71.4 (9-CH), 73.2 (22-CH), 74.4 (26-CH), 75.1 (20-CH), 75.6 (3-CH), 76.5 (13-CH), 79.2 (11-CH), 85.9 (14-CH), 127.5 (8-CH), 130.8 (18-CH), 134.0 (7-CH), 136.0 (19-C), 173.1 (1-C), 211.7 (4-C).

<sup>1</sup>H-NMR (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N–CD<sub>3</sub>OD (1:1), 600 MHz) δ 0.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 17'-CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 23'-CH<sub>3</sub>), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 1.51–1.56 (m, 2H, 16-CH<sub>2</sub>), 1.57 (s, 3H, 19'-CH<sub>3</sub>), 1.80–1.87 (m, 1H, 21-CH), 1.93–2.01 (m, 2H, 24-CH<sub>2</sub>+12-CH<sub>2</sub>), 2.03–2.08 (m, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.08–2.13 (m, 1H, 23-CH), 2.14–2.18 (m, 1H, 6-CH), 2.21 (ddd, *J* = 13.6, 8.4, 4.4 Hz, 1H, 24-CH<sub>2</sub>), 2.69–2.79 (m, 2H, 17-CH+2-CH), 3.02 (scheinbar dq, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H, 5-CH), 3.77–3.81 (m, 2H, 14-CH+15-CH), 3.82 (dd, *J* = 5.8, 4.1 Hz, 2H, 27-CH<sub>2</sub>), 3.88 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H, 22-CH), 3.92 (scheinbar td, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 1H, 26-CH), 3.98 (scheinbar dt, *J* = 11.4, 3.2 Hz, 1H, 11-CH), 4.19 (scheinbar t, *J* = 2.8 Hz, 1H, 10-CH), 4.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, 3-CH), 4.50–4.55 (m, 2H, 25-CH+9-CH), 4.60 (scheinbar s, 1H, 20-CH), 5.45 (dd, *J* = 15.9, 3.2 Hz, 1H, 8-CH), 5.50–5.55 (m, 2H, 18-CH+13-CH), 6.26 (ddd, *J* = 15.9, 8.7, 1.2 Hz, 1H, 7-CH), *Anmerkung:*

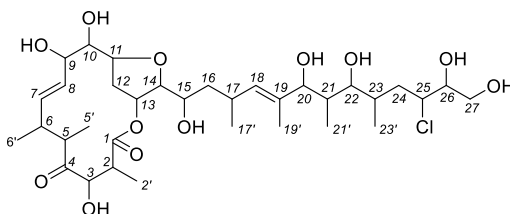
Die Alkohol Signale (8x) konnten nicht detektiert werden;  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N-CD}_3\text{OD}$  (1:1), 151 MHz)  $\delta$  9.9 (21'-CH<sub>3</sub>), 13.7 (23'-CH<sub>3</sub>), 14.8 (19'-CH<sub>3</sub>), 15.0 (2'-CH<sub>3</sub>), 18.0 (5'-CH<sub>3</sub>), 21.1 (6'-CH<sub>3</sub>), 21.1 (17'-CH<sub>3</sub>), 29.5 (17-CH), 33.1 (23-CH), 33.4 (12-CH<sub>2</sub>), 39.7 (21-CH), 40.2 (24-CH<sub>2</sub>), 41.0 (6-CH), 41.9 (16-CH<sub>2</sub>), 44.6 (2-CH), 50.0 (5-CH), 63.9 (25-CH), 64.7 (27-CH<sub>2</sub>), 70.1 (15-CH), 71.9 (10-CH), 72.3 (9-CH), 73.3 (22-CH), 74.8 (26-CH), 75.0 (20-CH), 75.7 (3-CH), 77.3 (13-CH), 79.8 (11-CH), 86.6 (14-CH), 128.4 (8-CH), 131.1 (18-CH), 134.3 (7-CH), 136.3 (19-C), 174.2 (1-C), 212.5 (4-C).

$^1\text{H}$ -NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 500 MHz)  $\delta$  0.52 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 0.77 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, 23'-CH<sub>3</sub>), 0.85 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, 17'-CH<sub>3</sub>), 1.09–1.17 (m, 6H, 6'-CH<sub>3</sub>+2'-CH<sub>3</sub>), 1.23–1.27 (m, 1H, 16-CH<sub>2</sub>), 1.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 1.33–1.40 (m, 1H, 16-CH<sub>2</sub>), 1.40–1.53 (m, 5H, 12-CH<sub>2</sub>+19'-CH<sub>3</sub>+21-CH), 1.59–1.71 (m, 2H, 12-CH<sub>2</sub>+24-CH<sub>2</sub>), 1.75–1.89 (m, 2H, 23-CH+24-CH<sub>2</sub>), 2.10–2.19 (m, 1H, 6-CH), 2.39 (ddd,  $J = 14.2, 9.6, 7.3$  Hz, 1H, 2-CH), 2.51–2.54 (m, 1H, 17-CH), 2.88 (dd,  $J = 7.7, 2.6$  Hz, 1H, 5-CH), 3.38–3.46 (m, 5H, 14-CH+15-CH+22-CH+27-CH<sub>2</sub>), 3.53 (scheinbar q,  $J = 6.2$  Hz, 1H, 26-CH), 3.56–3.63 (m, 1H, 11-CH), 3.82 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, 10-CH), 4.07 (scheinbar t,  $J = 9.3$  Hz, 1H, 3-CH), 4.14–4.21 (m, 1H, 9-CH), 4.23–4.29 (m, 2H, 20-CH+25-CH), 4.31–4.38 (m, 2H, -OH+-OH), 4.48 (br. s, 1H, -OH), 4.56 (br. s, 1H, -OH), 4.60 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, -OH), 4.75 (br. s, 1H, -OH), 4.98 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, -OH), 5.10 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, 13-CH), 5.26 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, 18-CH), 5.35 (dd,  $J = 15.9, 2.9$  Hz, 1H, 8-CH), 5.87 (ddd,  $J = 15.9, 8.8, 1.7$  Hz, 1H, 7-CH), 6.13 (br. s, 1H, -OH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , 126 MHz)  $\delta$  8.6 (21'-CH<sub>3</sub>), 12.9 (23'-CH<sub>3</sub>), 14.3 (19'-CH<sub>3</sub>), 14.4 (2'-CH<sub>3</sub>), 17.2 (5'-CH<sub>3</sub>), 20.4 (17'-CH<sub>3</sub>), 20.7 (6'-CH<sub>3</sub>), 27.6 (17-CH), 31.3 (23-CH), 31.6 (12-CH<sub>2</sub>), 38.2 (21-CH), 38.8 (24-CH<sub>2</sub>), 39.4 (6-CH), 40.6 (16-CH<sub>2</sub>), 42.7 (2-CH), 48.4 (5-CH), 63.0 (27-CH), 63.3 (25-CH<sub>2</sub>), 67.9 (15-CH), 70.0 (10-CH), 70.3 (22-CH), 70.5 (9-CH), 71.7 (20-CH), 72.9 (26-CH), 73.6 (3-CH), 75.6 (13-CH), 78.0 (11-CH), 84.7 (14-CH), 127.4 (8-CH), 129.4 (18-CH), 132.2 (7-CH), 134.7 (19-C), 172.4 (1-C), 211.1 (4-C).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 500 MHz)  $\delta$  1.06 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, 17'-CH<sub>3</sub>), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, 21'-CH<sub>3</sub>), 1.21 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, 6'-CH<sub>3</sub>), 1.24 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, 23'-CH<sub>3</sub>), 1.56 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.58 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>), 1.74 (s, 3H, 19'-CH<sub>3</sub>), 1.78–1.84 (m, 2H, 16-CH<sub>2</sub>), 2.12–2.21 (m, 1H, 21-CH), 2.27–2.35 (m, 1H, 6-CH), 2.36–2.44 (m, 1H, 24-CH<sub>2</sub>), 2.45–2.53 (m, 2H, 23-CH+12-CH<sub>2</sub>), 2.59–2.67 (m, 1H, 12-CH<sub>2</sub>), 2.70 (ddd,  $J = 13.6, 8.2, 5.0$  Hz, 1H, 24-CH<sub>2</sub>), 3.01–3.11 (m, 1H, 17-CH), 3.15 (scheinbar dq,  $J = 9.5, 7.2$  Hz, 1H, 2-CH), 3.26 (scheinbar qd,  $J = 7.5, 2.9$  Hz, 1H, 5-CH), 4.07–4.12 (m, 1H, 15-CH), 4.20 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, 14-CH), 4.22–4.28 (m, 2H, 27-CH<sub>2</sub>), 4.30–4.38 (m, 2H, 22-CH+26-CH), 4.44 (scheinbar dt,  $J = 11.3, 3.4$  Hz, 1H, 11-CH), 4.59 (scheinbar t,  $J = 2.9$  Hz, 1H, 10-CH), 4.79 (scheinbar t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, 3-CH), 4.89 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, 9-CH), 5.00 (ddd,  $J = 9.3, 4.9, 2.0$  Hz, 1H, 25-CH), 5.06 (scheinbar s, 1H, 20-CH), 5.68 (dd,  $J = 15.7, 2.9$  Hz, 1H, 8-CH), 5.84–5.96 (m, 2H, 18-CH+-OH), 5.99–6.12 (m, 3H, 13-CH+-OH+-OH), 6.37 (br. s, 2H, -OH+-OH), 6.54–6.72 (m, 2H, 7-CH+-OH), 6.90 (br. s, 1H, -OH), 7.81 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, -OH);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , 126 MHz)  $\delta$  10.4 (21'-CH<sub>3</sub>), 14.0 (23'-CH<sub>3</sub>), 15.0 (19'-CH<sub>3</sub>), 15.2 (2'-CH<sub>3</sub>), 18.0 (5'-CH<sub>3</sub>), 20.8 (17'-CH<sub>3</sub>), 21.1 (6'-CH<sub>3</sub>), 29.2 (17-CH), 33.2 (12-CH), 33.3 (23-CH<sub>2</sub>), 39.8 (21-CH), 40.4 (24-CH<sub>2</sub>), 40.7 (6-CH), 42.0 (16-CH<sub>2</sub>), 44.8 (2-CH), 49.9 (5-CH), 64.8 (25-CH), 65.0 (27-CH<sub>2</sub>), 70.3 (15-CH), 72.2 (10-CH), 72.4 (9-CH), 73.4 (22-CH), 74.7 (20-CH), 75.1 (26-CH), 75.9 (3-CH), 77.8 (13-CH), 80.0 (11-CH), 86.6 (14-CH), 128.8 (8-CH), 131.1 (18-CH), 133.9 (7-CH), 136.5 (19-C), 173.7 (1-C), 212.6 (4-C).

## Tabellen für den $^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR-Vergleich mit Řezanka und Lee

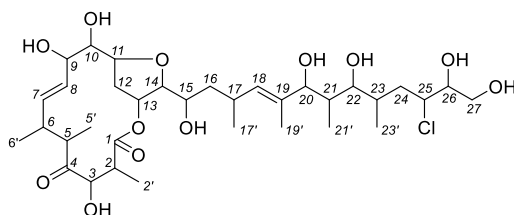
**Tabelle 16:**  $^1\text{H}$ -NMR-Daten für die Lytophilippine A (–)-**1a** isoliert durch Řezanka *et al.* (2004)<sup>19</sup> und synthetisiert durch Lee *et al.* (2011)<sup>62</sup> sowie dem (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** aus dieser Arbeit. Das NMR-Lösungsmittel für Řezankas Messung ist nicht bekannt und die Primärdaten stehen nicht mehr zur Verfügung. Die Protonenzuordnungen nach Lee wurden aus einem  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum, welches in den *Supporting Information* angegeben war, abgeleitet. (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** war unlöslich in  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , and  $\text{D}_2\text{O}$ .



Proton an Kohlenstoff	$\delta$ [ppm] 500 MHz Řezanka unbekannt	$\delta$ [ppm] 600 MHz Lee $\text{CD}_3\text{OD}$	$\delta$ [ppm] 600 MHz Klüppel $\text{CD}_3\text{OD}$	$\delta$ [ppm] 500 MHz Klüppel $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	$\delta$ [ppm] 600 MHz Klüppel $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}-\text{CD}_3\text{OD}$ (1:1)	$\delta$ [ppm] 500 MHz Klüppel $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	$\delta$ [ppm] 500 MHz Klüppel $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$
2	2.53	2.72	2.56	2.56	2.75	2.39	3.15
2'	1.31	1.20	1.26	1.26	1.31	1.14	1.56
3	4.39	4.30	4.23	4.30	4.40	4.07	4.79
5	2.84	2.94	2.99	2.99	3.02	2.88	3.26
5'	0.94	1.28	1.40	1.40	1.40	1.31	1.58
6	2.48	2.28	2.27	2.25	2.16	2.14	2.31
6'	1.07	1.16	1.21	1.16	1.10	1.12	1.21
7	5.55	6.07	6.08	6.03	6.26	5.87	6.66
8	5.38	5.59	5.46	5.46	5.45	5.35	5.68
9	4.12	3.79	4.39	4.39	4.53	4.19	4.89
10	3.74	3.66	4.01	4.05	4.19	3.82	4.59
11	3.95	3.58	3.79	3.81	3.98	3.59	4.44
12a	2.11	1.64	1.78	1.80	2.06	1.63	2.63
12b	1.87	1.43	1.73	1.70	1.99	1.43	2.48
13	5.10	5.26	5.27	5.27	5.54	5.10	6.04
14	3.66	3.79	3.63	3.66	3.79	3.42	4.20
15	4.02	3.45	3.67	3.65	3.79	3.38	4.09
16a	1.39	1.48	1.46	1.43	1.54	1.35	1.81
16b	1.22	1.38	1.46	1.43	1.54	1.25	1.81
17	2.81	2.79	2.62	2.63	2.73	2.51	3.06
17'	0.99	0.99	0.97	0.94	0.91	0.85	1.06
18	5.05	5.22	5.35	5.38	5.52	5.26	5.88
19'	1.60	1.61	1.61	1.59	1.57	1.46	1.74
20	4.45	4.41	4.39	4.39	4.60	4.25	5.06
21	2.57	1.76	1.74	1.78	1.84	1.49	2.16
21'	0.98	0.70	0.71	0.73	0.79	0.52	1.11
22	4.00	3.65	3.64	3.62	3.88	3.43	4.34
23	1.84	1.99	1.99	1.98	2.10	1.81	2.48
23'	1.08	0.90	0.90	0.92	0.94	0.77	1.24
24a	1.88	1.76	1.78	1.75	1.96	1.66	2.40
24b	1.92	1.99	1.98	2.08	2.21	1.85	2.70
25	4.24	4.26	4.28	4.34	4.52	4.27	5.00
26	4.22	3.70	3.70	3.74	3.92	3.53	4.34
27a	4.01	3.58	3.61	3.63	3.82	3.38	4.24
27b	4.26	3.65	3.65	3.63	3.82	3.38	4.24

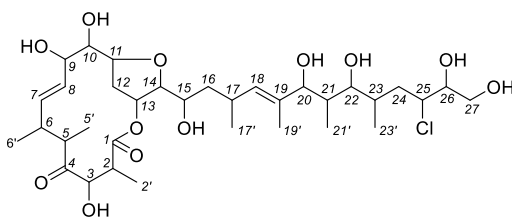


**Tabelle 17:** Abweichungen der  $^1\text{H-NMR}$  chemische Verschiebungen ( $\Delta\delta$ ) in verschiedenen Lösungsmitteln für das synthetisierte (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b**.  $^1\text{H-NMR}$   $\Delta\delta$  [( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ – $\text{CD}_3\text{OD}$ ];  $^1\text{H-NMR}$   $\Delta\delta$  [( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ – $\text{CD}_3\text{OD}$  [1:1])– $\text{CD}_3\text{OD}$ ];  $^1\text{H-NMR}$   $\Delta\delta$  [( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ – $\text{CD}_3\text{OD}$ ];  $^1\text{H-NMR}$   $\Delta\delta$  [ $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ – $\text{CD}_3\text{OD}$ ].



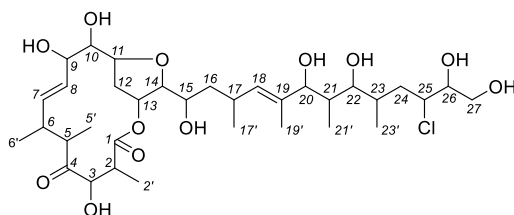
Proton an Kohlenstoff	$\delta$ [ppm] 600 MHz (–)- <b>1b</b> $\text{CD}_3\text{OD}$	$\Delta\delta$ [ppm] 500 MHz (–)- <b>1b</b> ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$	$\Delta\delta$ [ppm] 600 MHz (–)- <b>1b</b> $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ – $\text{CD}_3\text{OD}$ (1:1)	$\Delta\delta$ [ppm] 500 MHz (–)- <b>1b</b> ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$	$\Delta\delta$ [ppm] 500 MHz (–)- <b>1b</b> $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$
2	2.56	0	+0.19	–0.17	+0.59
2'	1.26	0	+0.05	–0.12	+0.30
3	4.23	+0.07	+0.17	–0.16	+0.56
5	2.99	0	+0.03	–0.11	+0.27
5'	1.40	0	0	–0.09	+0.18
6	2.27	–0.02	–0.11	–0.13	+0.04
6'	1.21	–0.05	–0.11	–0.09	0
7	6.08	–0.05	+0.18	–0.21	+0.58
8	5.46	0	–0.01	–0.11	+0.22
9	4.39	0	+0.14	–0.20	+0.50
10	4.01	+0.04	+0.18	–0.19	+0.58
11	3.79	+0.02	+0.19	–0.20	+0.65
12a	1.78	+0.02	+0.28	–0.15	+0.85
12b	1.73	–0.03	+0.26	–0.30	+0.75
13	5.27	0	+0.27	–0.17	+0.77
14	3.63	+0.03	+0.16	–0.21	+0.57
15	3.67	–0.02	+0.12	–0.29	+0.42
16a	1.46	–0.03	+0.08	–0.11	+0.35
16b	1.46	–0.03	+0.08	–0.21	+0.35
17	2.62	+0.01	+0.11	–0.11	+0.44
17'	0.97	–0.03	–0.06	–0.12	+0.09
18	5.35	+0.03	+0.17	–0.09	+0.53
19'	1.61	–0.02	–0.04	–0.15	+0.13
20	4.39	0	+0.21	–0.14	+0.67
21	1.74	+0.04	+0.10	–0.25	+0.42
21'	0.71	+0.02	+0.08	–0.19	+0.40
22	3.64	–0.02	+0.24	–0.21	+0.70
23	1.99	–0.01	+0.11	–0.18	+0.49
23'	0.90	+0.02	+0.04	–0.13	+0.34
24a	1.78	–0.03	+0.18	–0.12	+0.62
24b	1.98	+0.10	+0.23	–0.13	+0.72
25	4.28	+0.06	+0.24	–0.01	+0.72
26	3.70	+0.04	+0.22	–0.17	+0.64
27a	3.61	+0.02	+0.21	–0.23	+0.63
27b	3.65	–0.02	+0.17	–0.27	+0.59

**Tabelle 18:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten für die Lytophilippine A (–)-**1a** isoliert durch Řezanka *et al.* (2004)<sup>19</sup> sowie dem (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** aus dieser Arbeit. Das NMR-Lösungsmittel für Řezankas Messung ist nicht bekannt und die Primärdaten stehen nicht mehr zur Verfügung. Lee gab in seiner Veröffentlichung keine Zuordnung der Kohlenstoffatome an.<sup>62</sup> (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b** war unlöslich in  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , and  $\text{D}_2\text{O}$ .



Kohlenstoff	$\delta$ [ppm] 126 Mhz Řezanka unbekannt	$\delta$ [ppm] 151 MHz Klüppel $\text{CD}_3\text{OD}$	$\delta$ [ppm] 126 MHz Klüppel $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	$\delta$ [ppm] 151 MHz Klüppel $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}-\text{CD}_3\text{OD}$ (1:1)	$\delta$ [ppm] 126 MHz Klüppel $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	$\delta$ [ppm] 126 MHz Klüppel $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$
1	174.5	174.9	173.1	174.2	172.4	173.7
2	38.5	44.6	44.2	44.6	42.7	44.8
2'	8.5	14.8	14.7	15.0	14.4	15.2
3	84.0	75.8	75.6	75.7	73.6	75.9
4	211.3	212.5	211.7	212.5	211.1	212.6
5	44.9	50.1	49.6	50.0	48.4	49.9
5'	11.6	17.8	17.6	18.0	17.2	18.0
6	33.8	41.3	40.6	41.0	39.4	40.7
6'	17.1	20.9	20.8	21.1	20.7	21.1
7	133.4	134.7	134.0	134.3	132.2	133.9
8	130.6	128.0	127.5	128.4	127.4	128.8
9	72.4	72.4	71.4	72.3	70.5	72.4
10	78.0	71.9	71.4	71.9	70.0	72.2
11	69.8	79.8	79.2	79.8	78.0	80.0
12	29.8	33.2	32.9	33.4	31.6	33.2
13	69.6	77.3	76.5	77.3	75.6	77.8
14	81.1	86.5	85.9	86.6	84.7	86.6
15	66.3	70.3	70.0	70.1	67.9	70.3
16	39.2	41.8	41.5	41.9	40.6	42.0
17	27.9	29.8	29.4	29.5	27.6	29.2
17'	20.7	21.0	21.2	21.1	20.4	20.8
18	134.3	131.1	130.8	131.1	129.4	131.1
19	131.7	136.2	136.0	136.3	134.7	136.5
19'	11.5	14.6	14.4	14.8	14.3	15.0
20	72.5	75.1	75.1	75.0	71.7	74.7
21	41.6	39.6	39.1	39.7	38.2	39.8
21'	10.4	9.4	10.1	9.9	8.6	10.4
22	74.8	73.4	73.2	73.3	70.3	73.4
23	38.4	33.0	32.9	33.1	31.3	33.3
23'	15.7	13.3	13.7	13.7	12.9	14.0
24	32.6	40.0	39.5	40.2	38.8	40.4
25	53.0	63.0	63.5	63.9	63.3	64.8
26	80.3	75.1	74.4	74.8	72.9	75.1
27	65.5	64.6	64.2	64.7	63.0	65.0

**Tabelle 19:** Abweichungen der  $^{13}\text{C}$ -NMR chemische Verschiebungen ( $\Delta\delta$ ) in verschiedenen Lösungsmitteln für das synthetisierte (11*R*,13*S*,14*R*,15*R*)-Lytophilippin A (–)-**1b**.  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\Delta\delta$  [( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ – $\text{CD}_3\text{OD}$ ];  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\Delta\delta$  [( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ – $\text{CD}_3\text{OD}$  [1:1])– $\text{CD}_3\text{OD}$ ];  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\Delta\delta$  [( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ – $\text{CD}_3\text{OD}$ ];  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\Delta\delta$  [ $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ – $\text{CD}_3\text{OD}$ ].

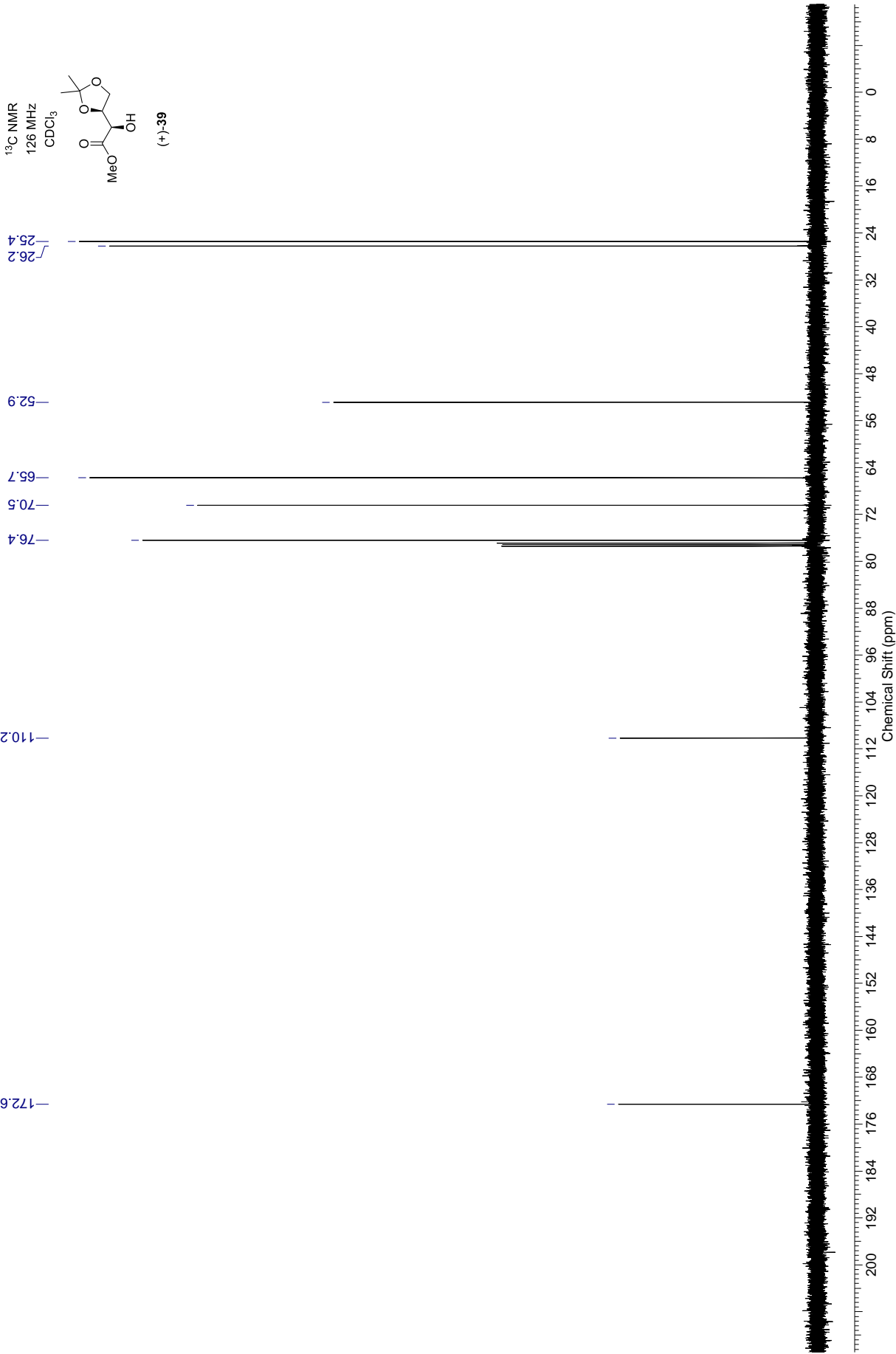


Kohlenstoff	$\delta$ [ppm] 151 MHz (–)- <b>1b</b> $\text{CD}_3\text{OD}$	$\Delta\delta$ [ppm] 126 MHz (–)- <b>1b</b> ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$	$\Delta\delta$ [ppm] 151 MHz (–)- <b>1b</b> $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ – $\text{CD}_3\text{OD}$ (1:1)	$\Delta\delta$ [ppm] 126 MHz (–)- <b>1b</b> ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$	$\Delta\delta$ [ppm] 126 MHz (–)- <b>1b</b> $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$
1	174.9	–1.8	–0.7	–2.5	–1.2
2	44.6	–0.4	0	–1.9	+0.2
2'	14.8	–0.1	+0.2	–0.4	+0.4
3	75.8	–0.2	–0.1	–2.2	+0.1
4	212.5	–0.8	0	–1.4	+0.1
5	50.1	–0.5	–0.1	–1.7	–0.2
5'	17.8	–0.2	+0.2	–0.6	+0.2
6	41.3	–0.7	–0.3	–1.9	–0.6
6'	20.9	–0.1	+0.2	–0.2	+0.2
7	134.7	–0.7	–0.4	–2.5	–0.8
8	128.0	–0.5	+0.4	–0.6	+0.8
9	72.4	–1.0	–0.1	–1.9	0
10	71.9	–0.5	0	–1.9	+0.3
11	79.8	–0.6	0	–1.8	+0.2
12	33.2	–0.3	+0.2	–1.6	0
13	77.3	–0.8	0	–1.7	+0.5
14	86.5	–0.6	+0.1	–1.8	+0.1
15	70.3	–0.3	–0.2	–2.4	0
16	41.8	–0.3	+0.1	–1.2	+0.2
17	29.8	–0.4	–0.3	–2.2	–0.6
17'	21.0	+0.2	+0.1	–0.6	–0.2
18	131.1	–0.3	0	–1.7	0
19	136.2	–0.2	+0.1	–1.5	+0.3
19'	14.6	–0.2	+0.2	–0.3	+0.4
20	75.1	0	–0.1	–3.4	–0.4
21	39.6	–0.5	+0.1	–1.4	+0.2
21'	9.4	+0.7	+0.5	–0.8	+1.0
22	73.4	–0.2	–0.1	–3.1	0
23	33.0	–0.1	+0.1	–1.7	+0.3
23'	13.3	+0.4	+0.4	–0.4	+0.7
24	40.0	–0.5	+0.2	–1.2	+0.4
25	63.0	+0.5	+0.9	+0.3	+1.8
26	75.1	–0.7	–0.3	–2.2	0
27	64.6	–0.4	+0.1	–1.6	+0.4

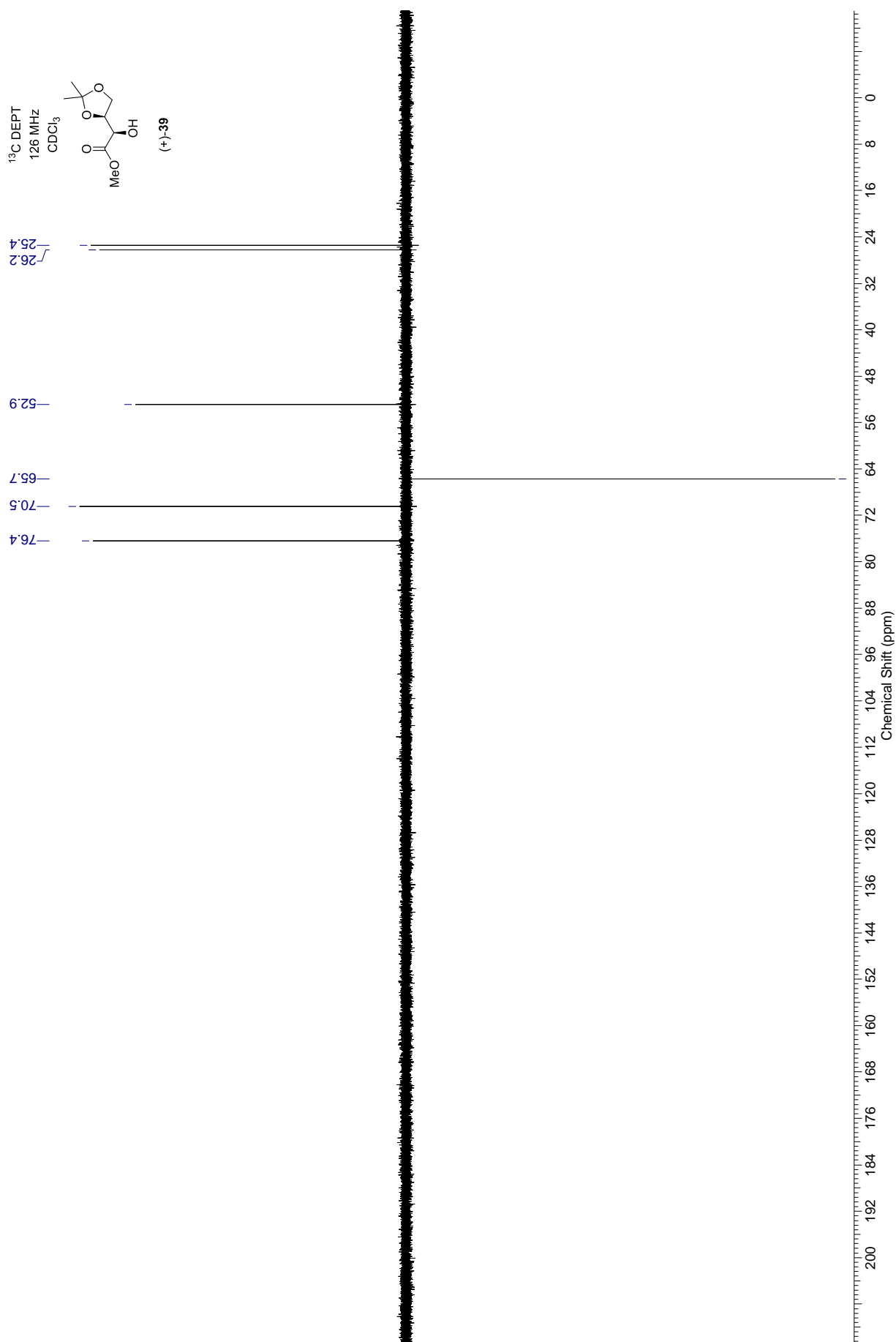
## Spektrenanhang

Seite 116 bis 292	NMR-Spektren
Seite 293 bis 295	Elementaranalysen
Seite 296 bis 309	Massenspektren
Seite 310 bis 351	IR-Spektren
Seite 352 bis 353	HPLC-Spektren

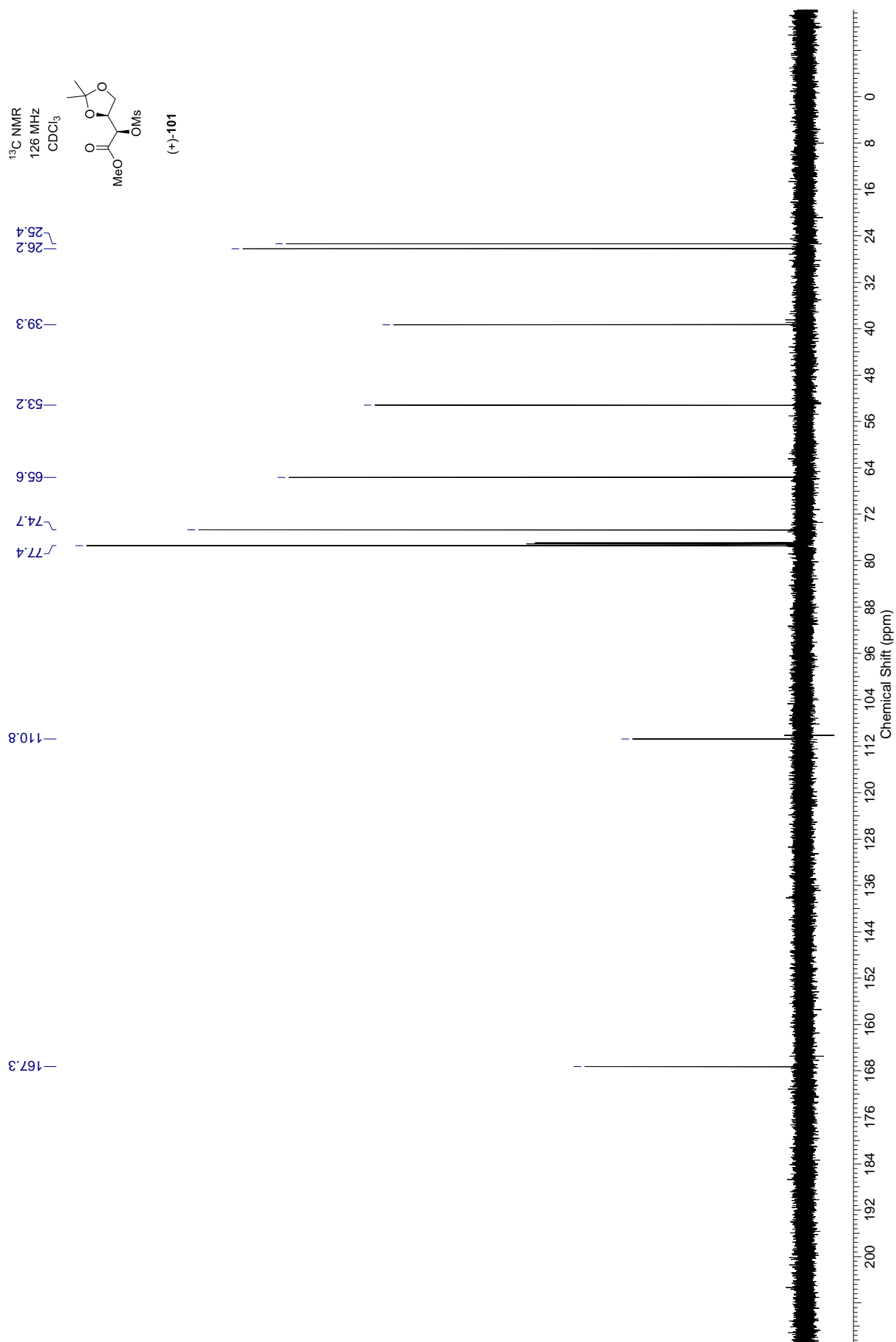


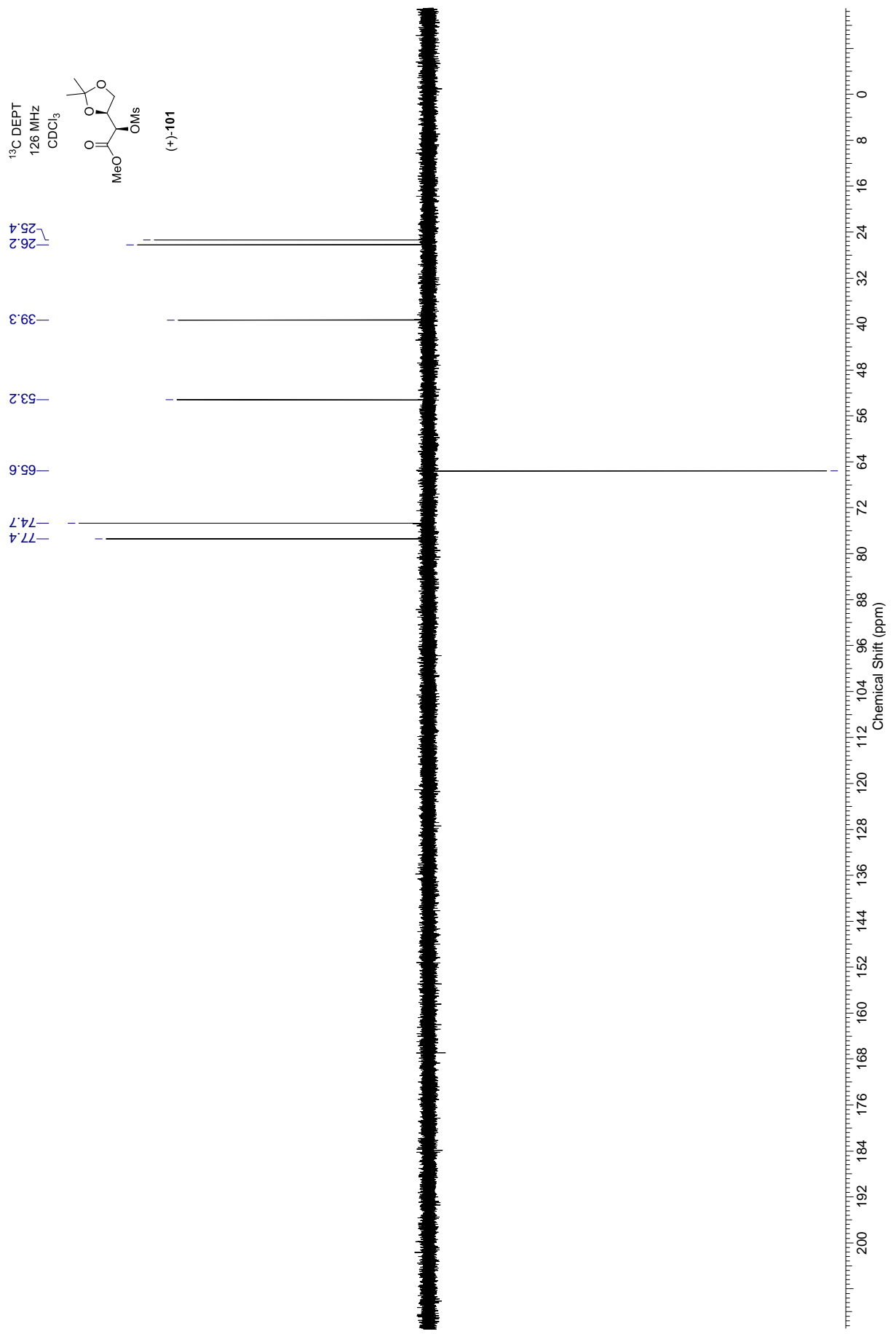




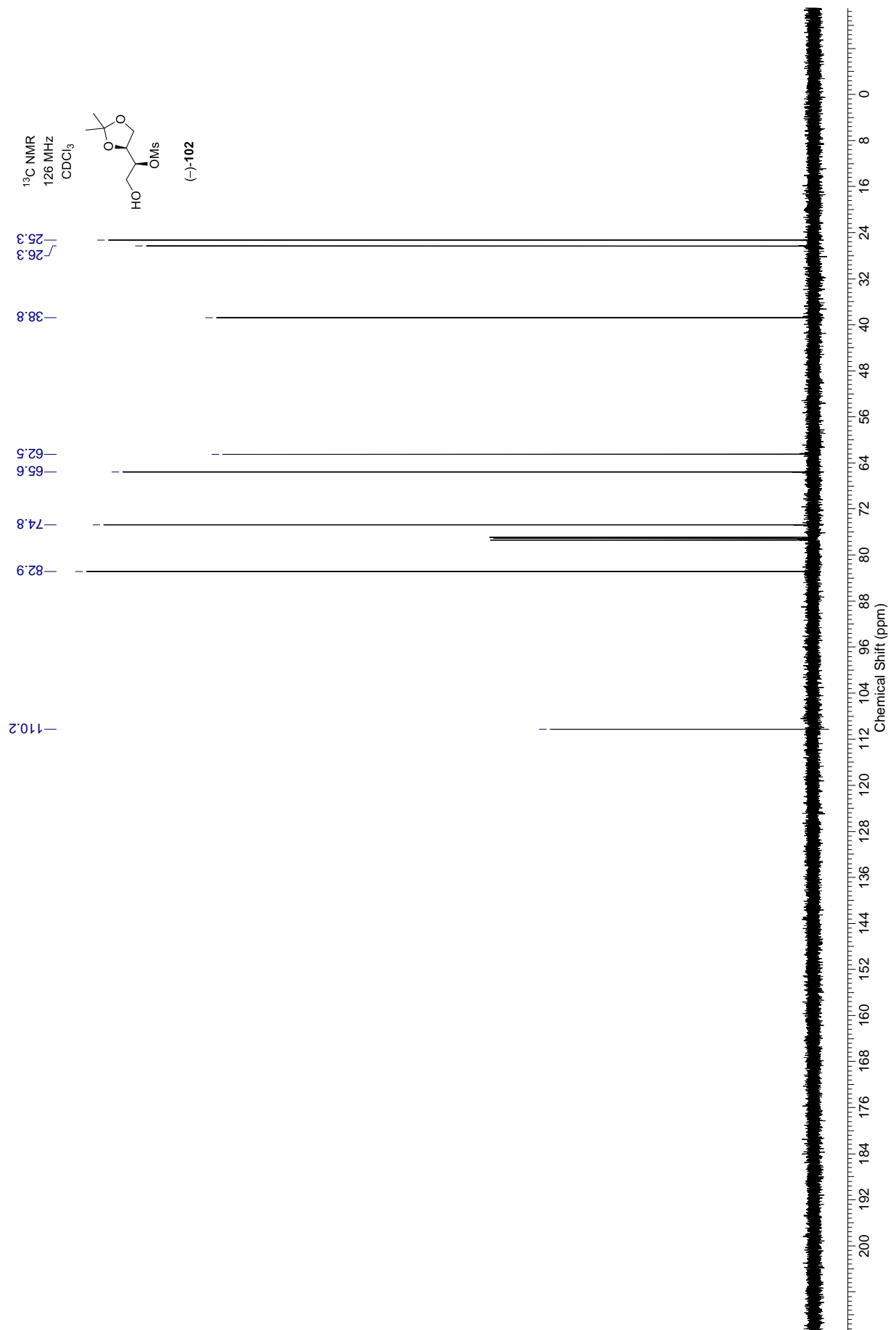


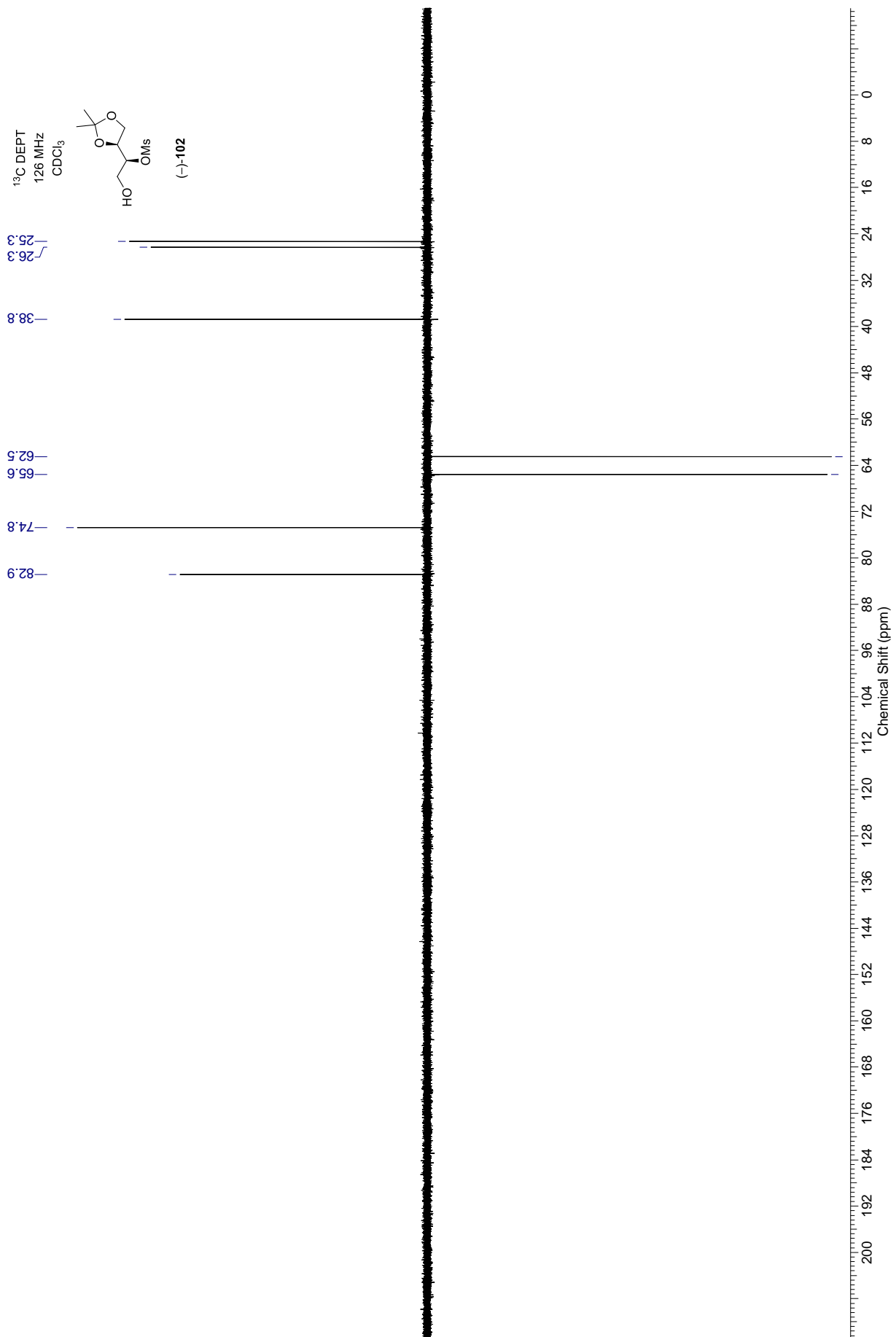






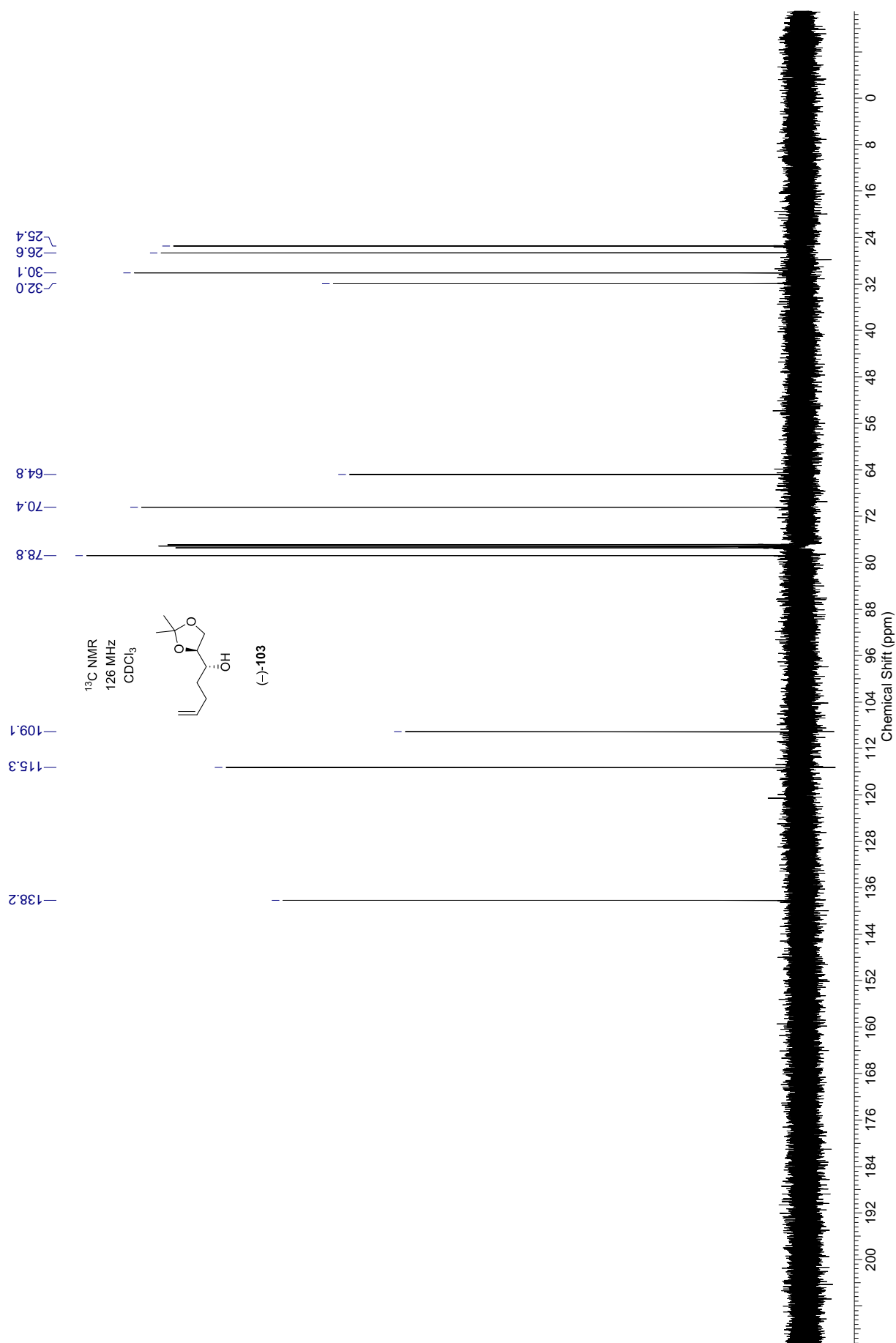


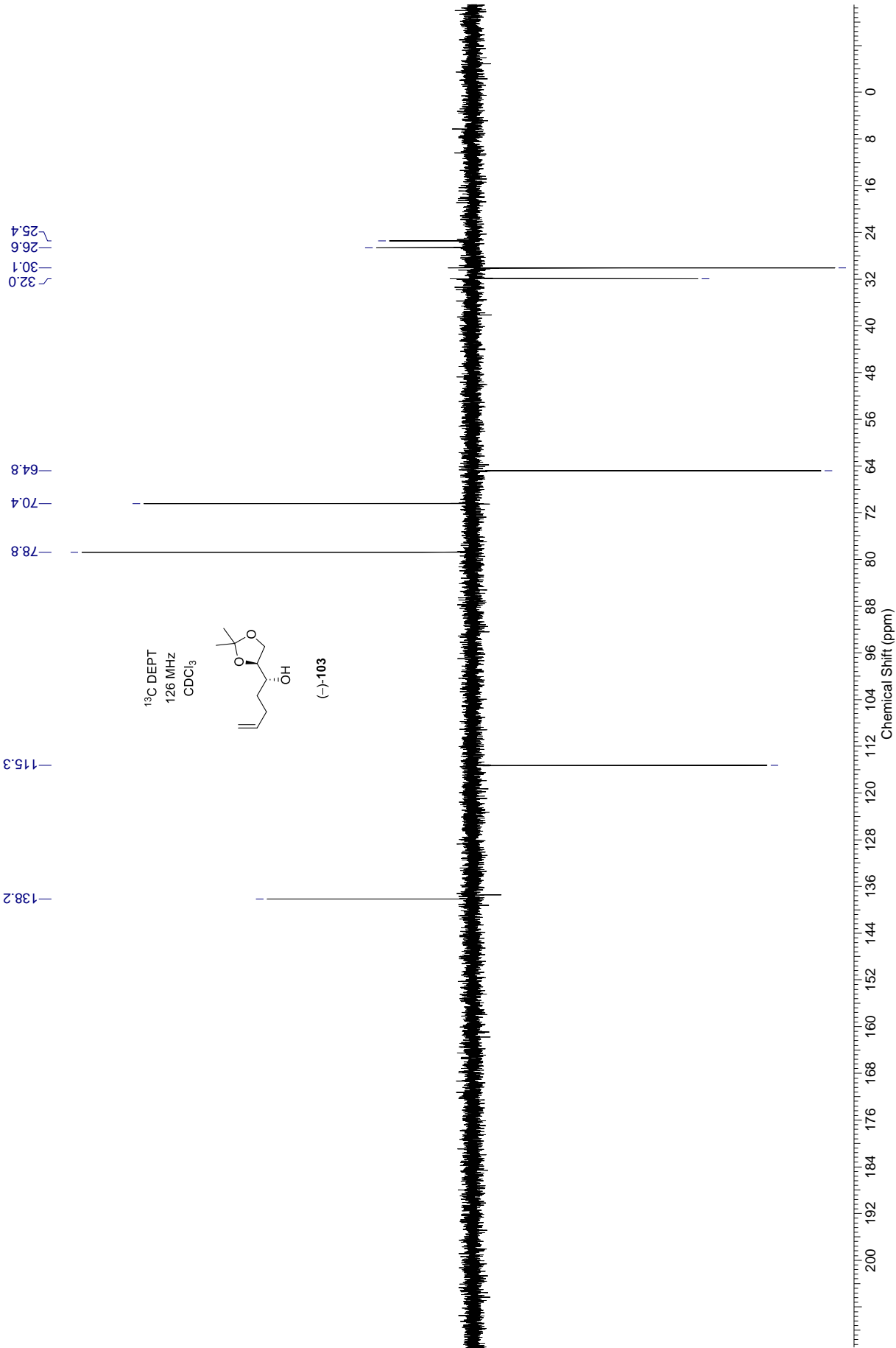




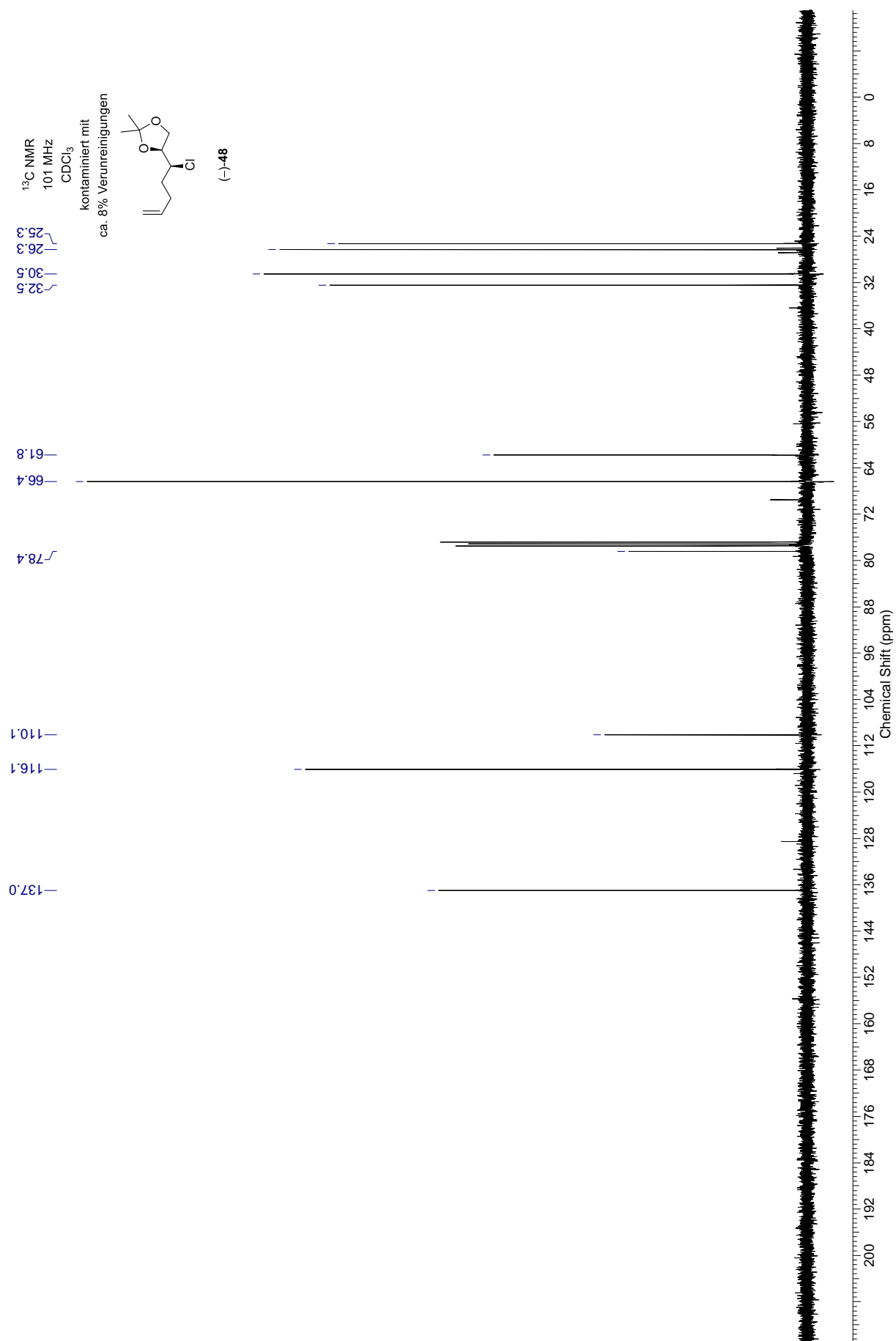


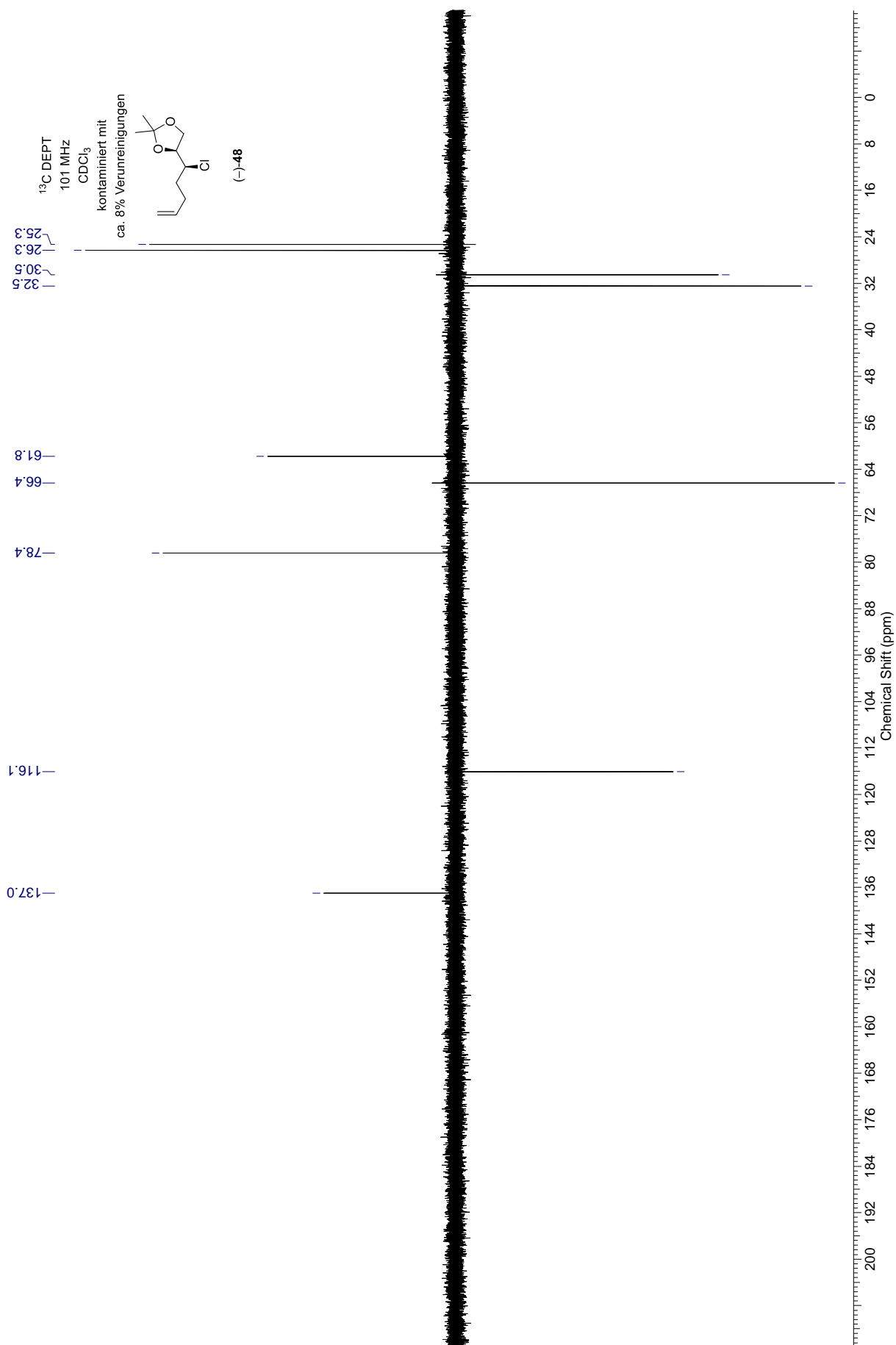






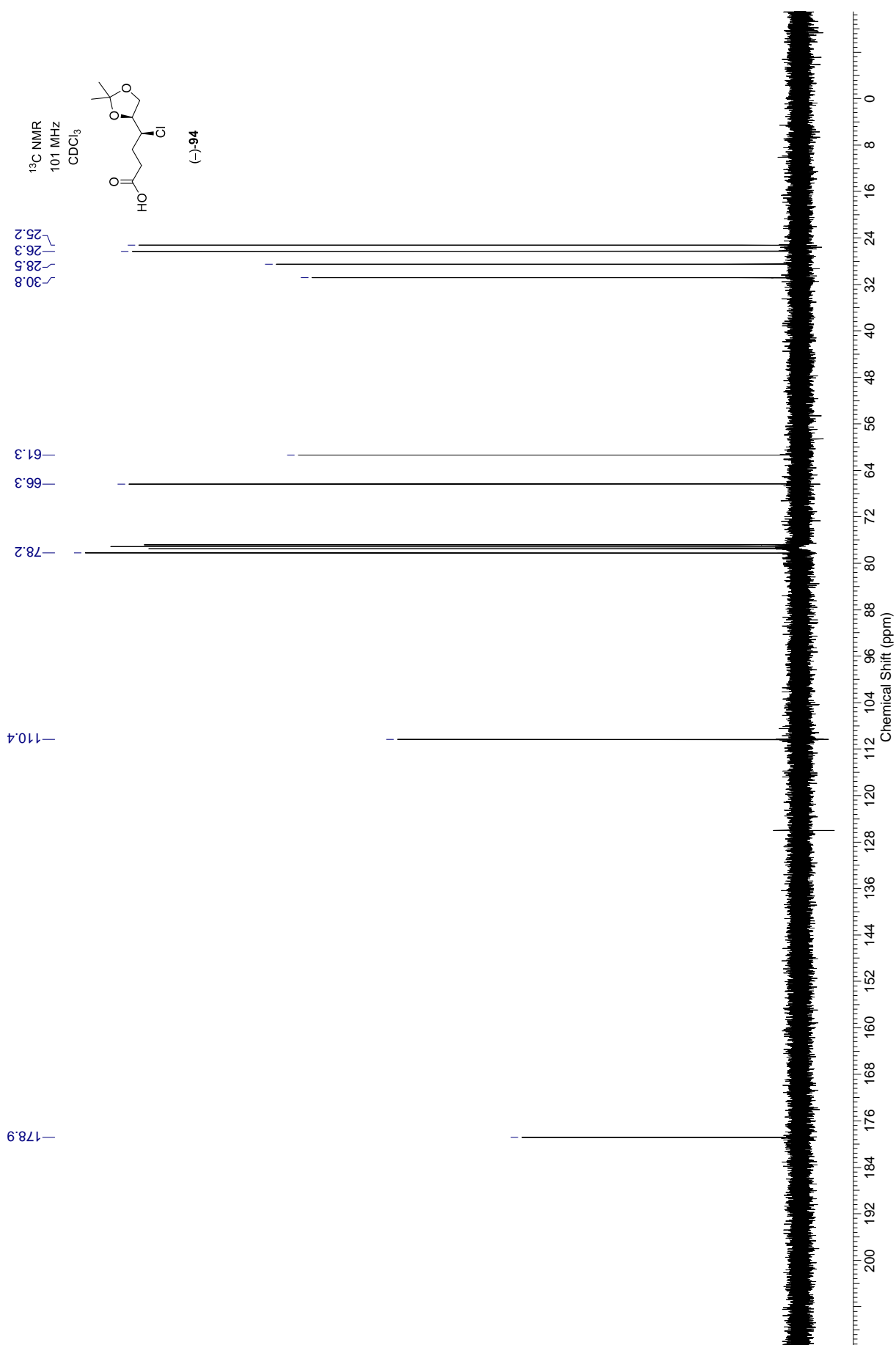


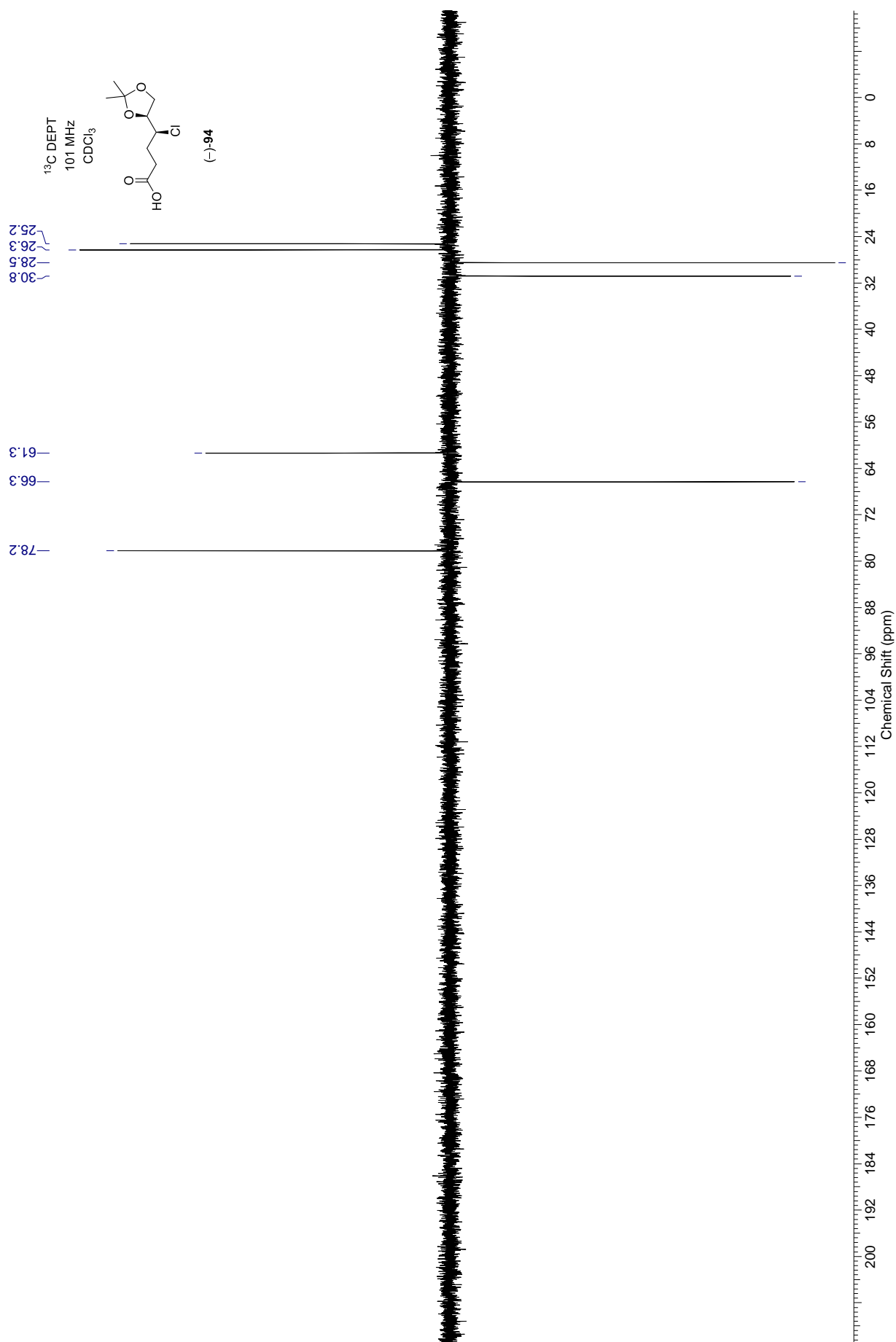


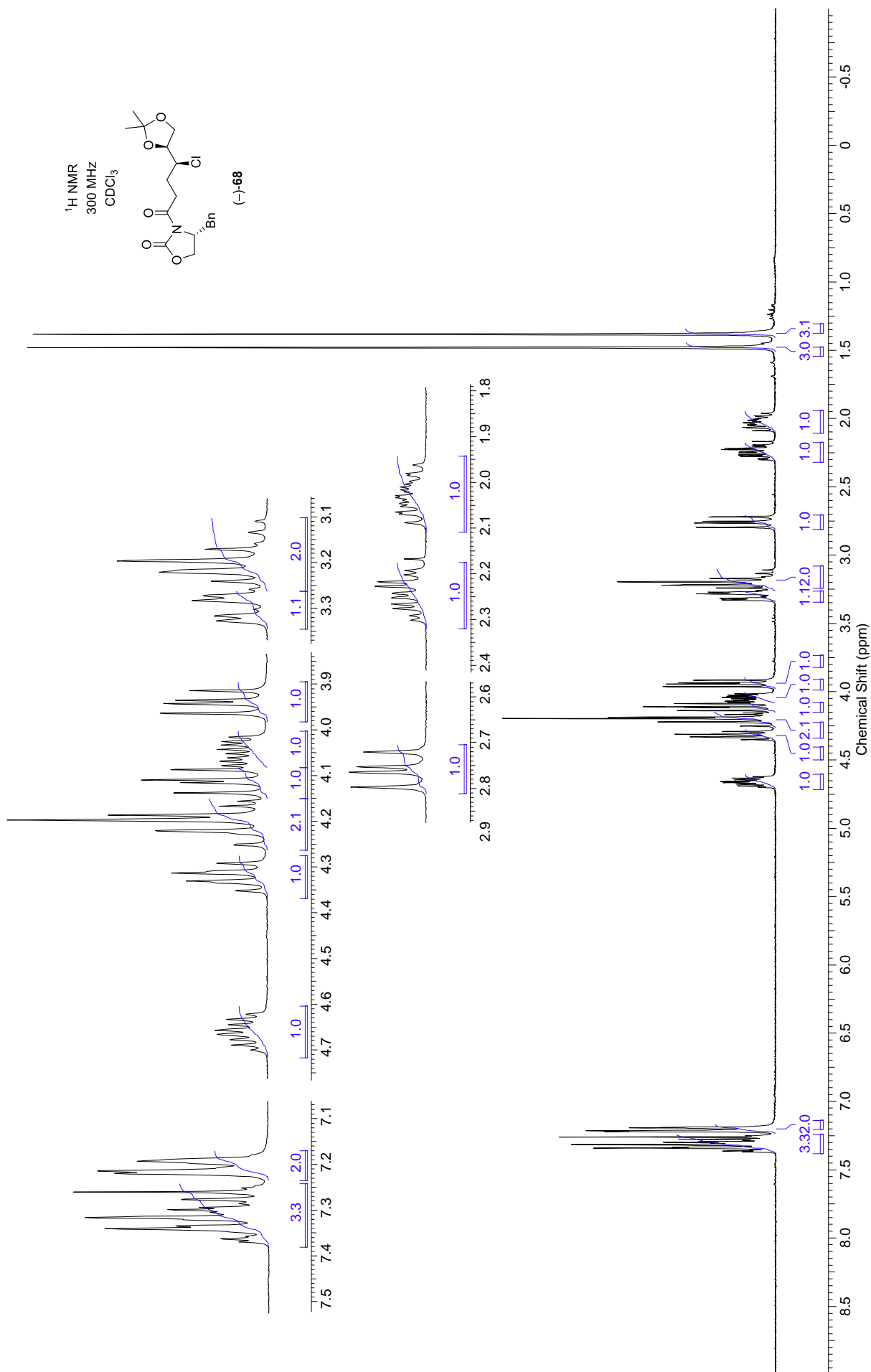


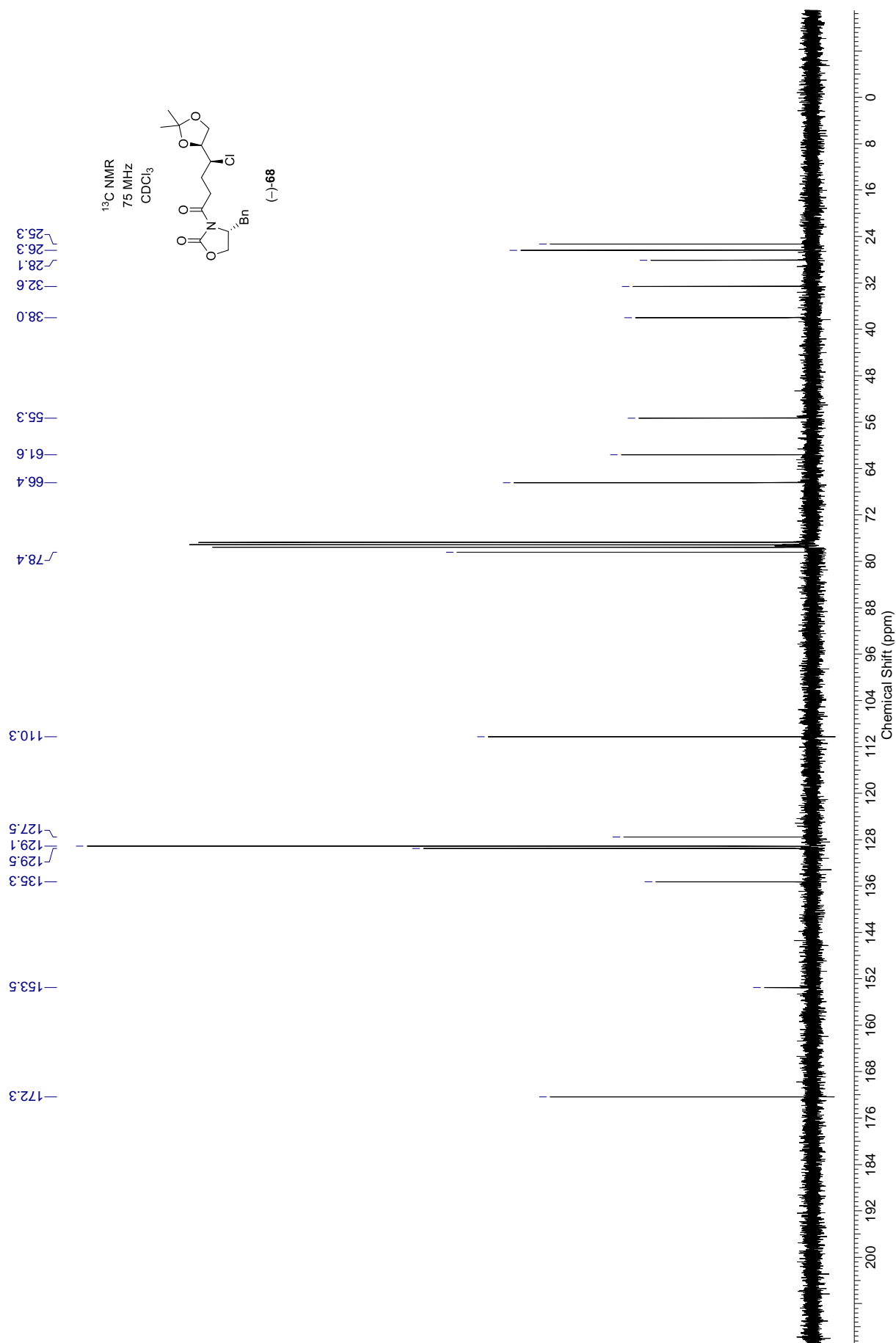


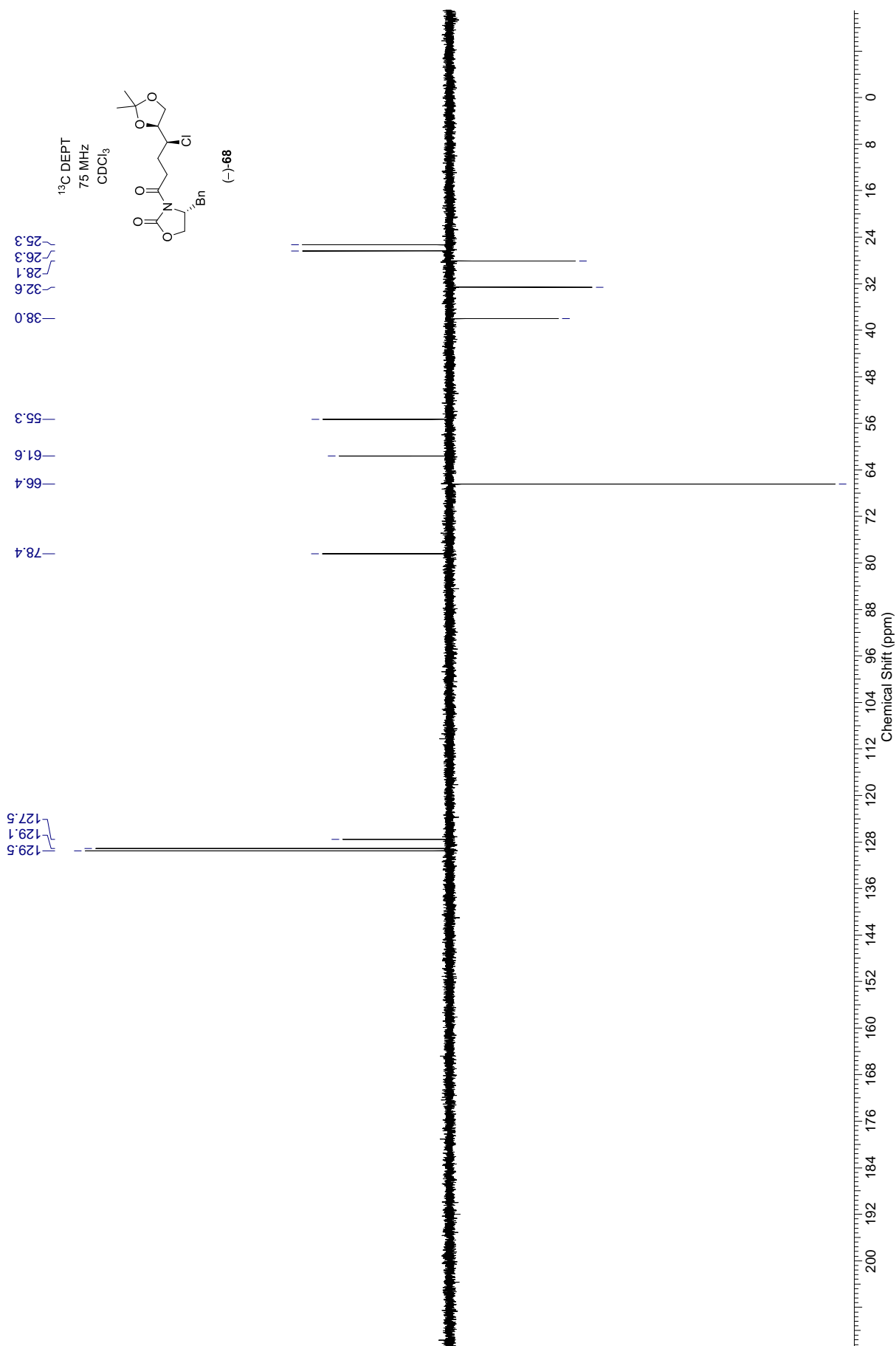


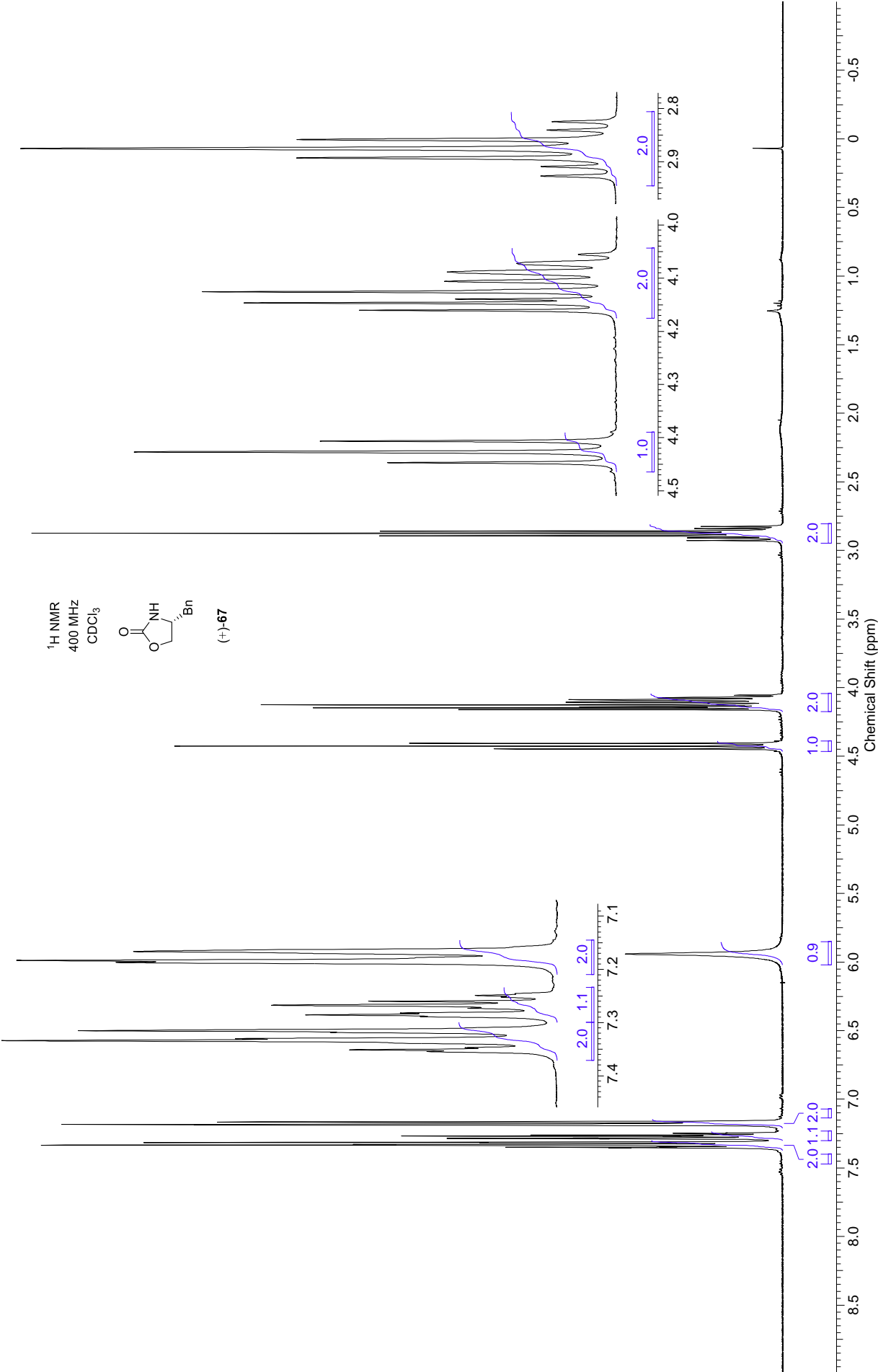


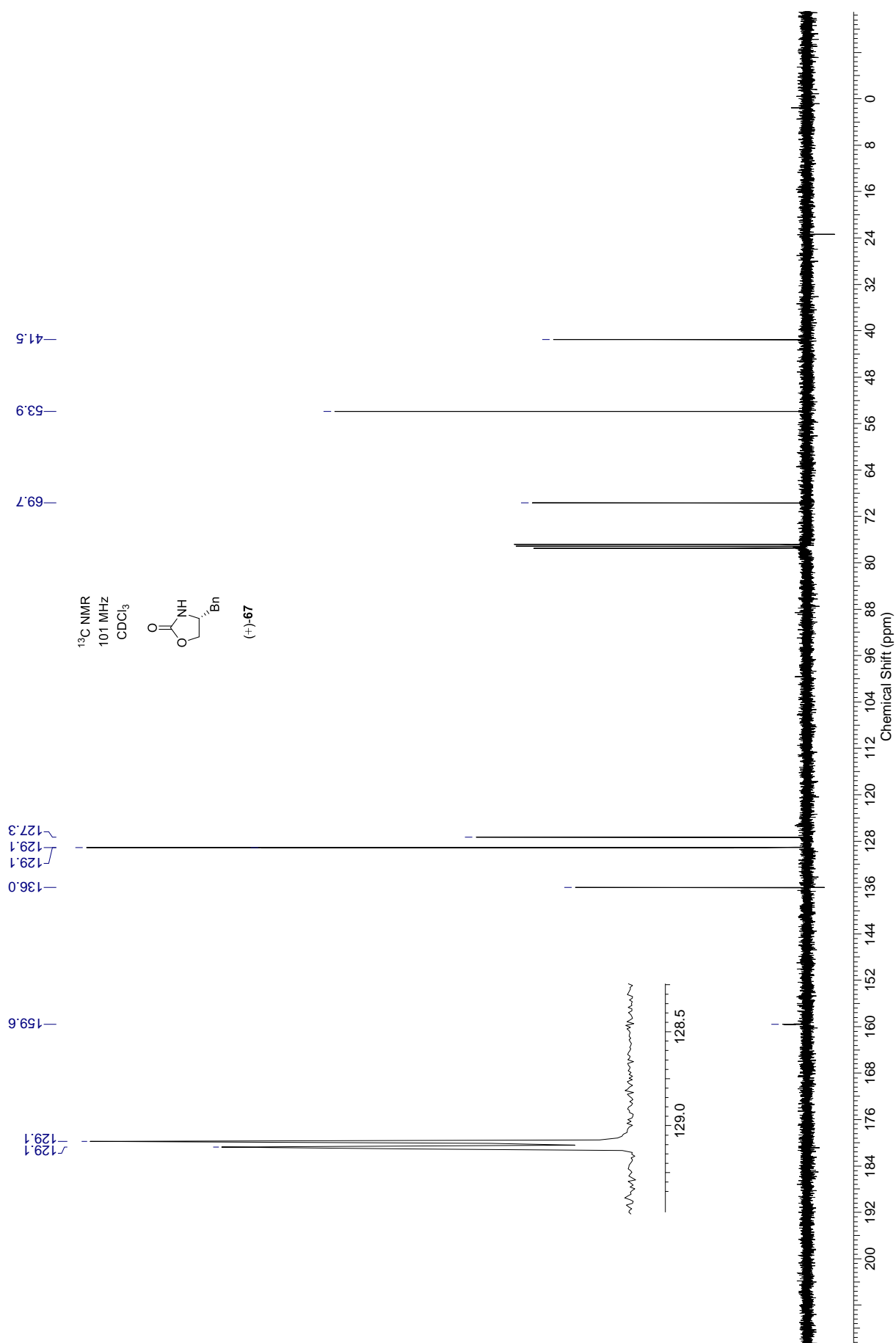




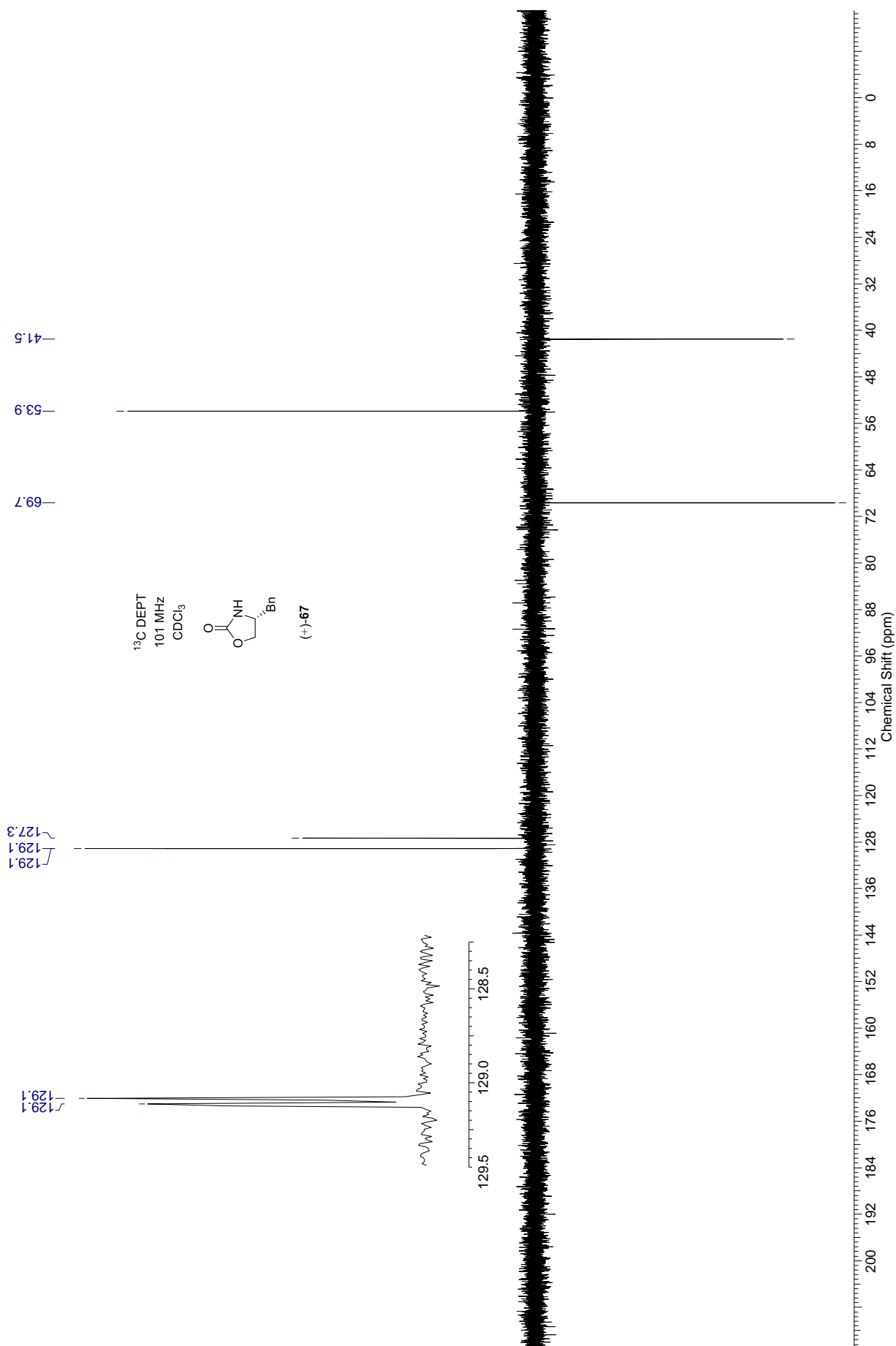




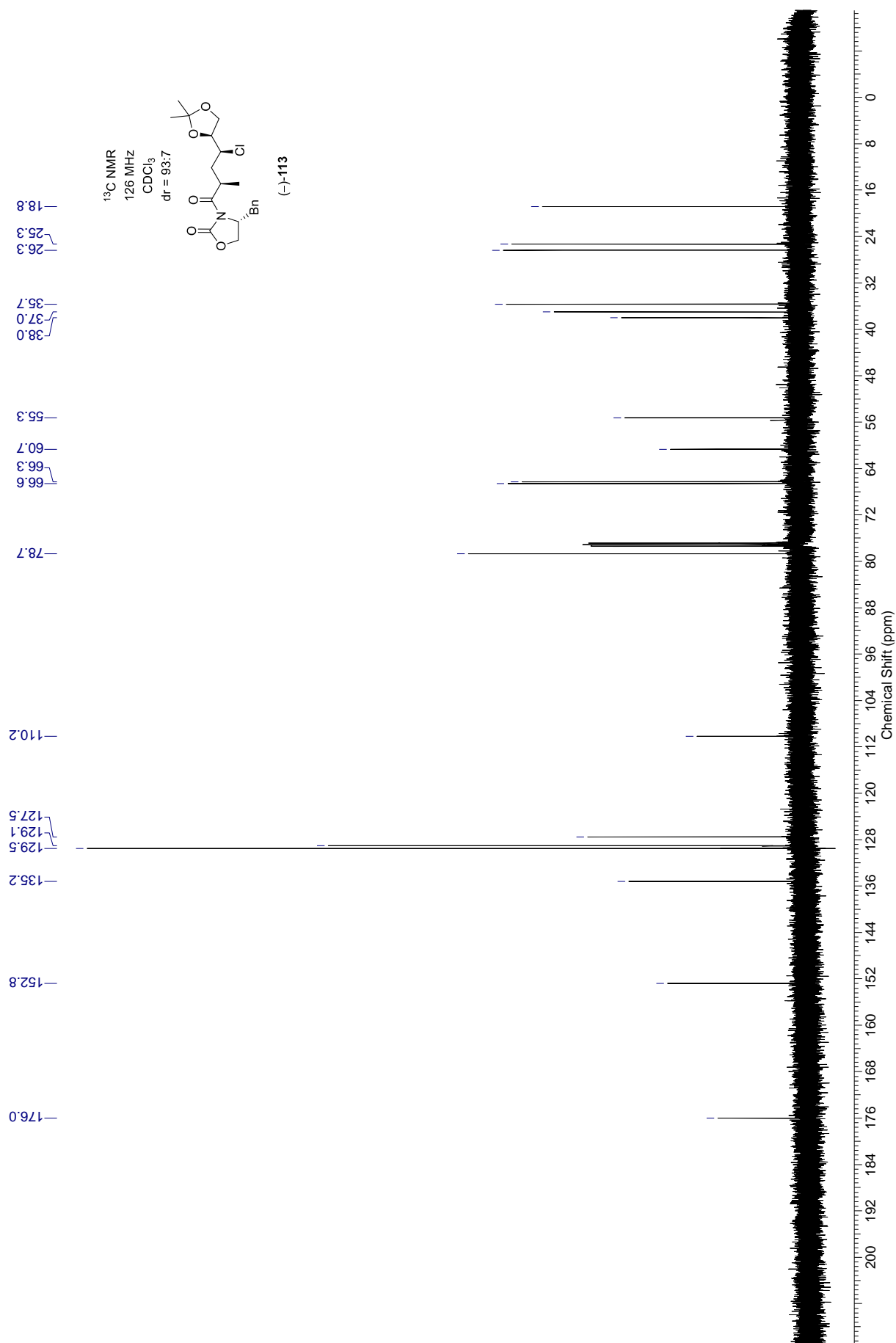


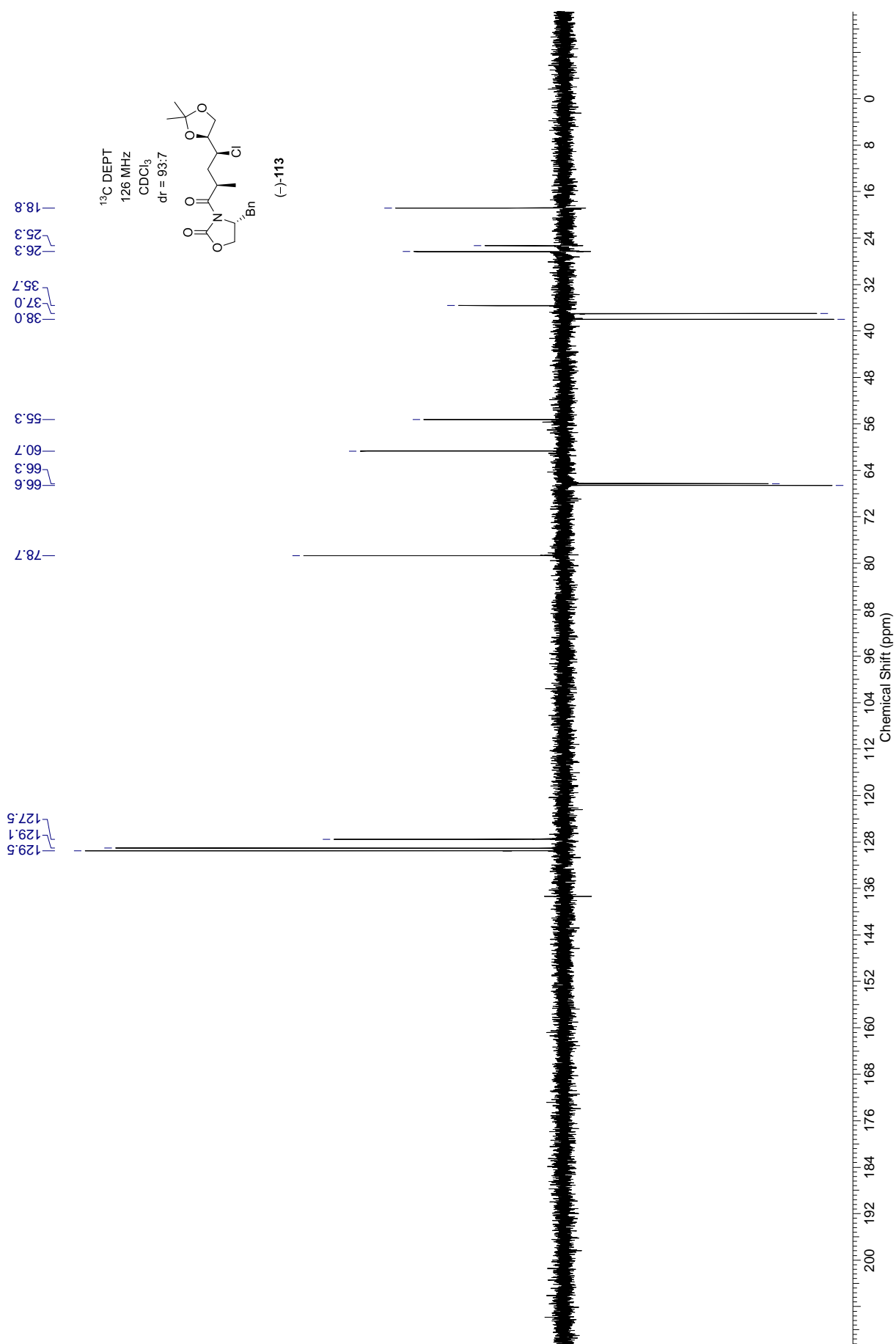


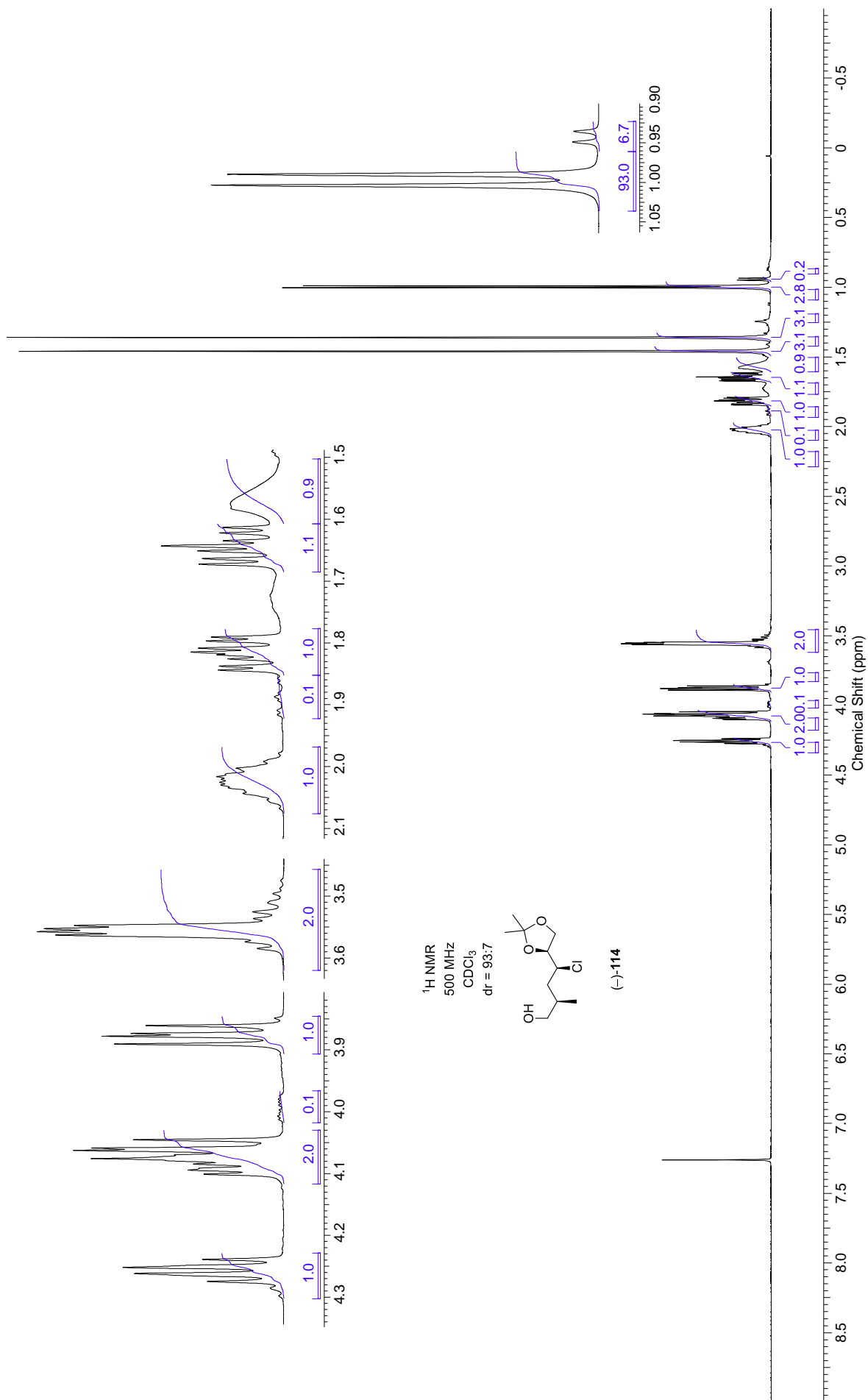


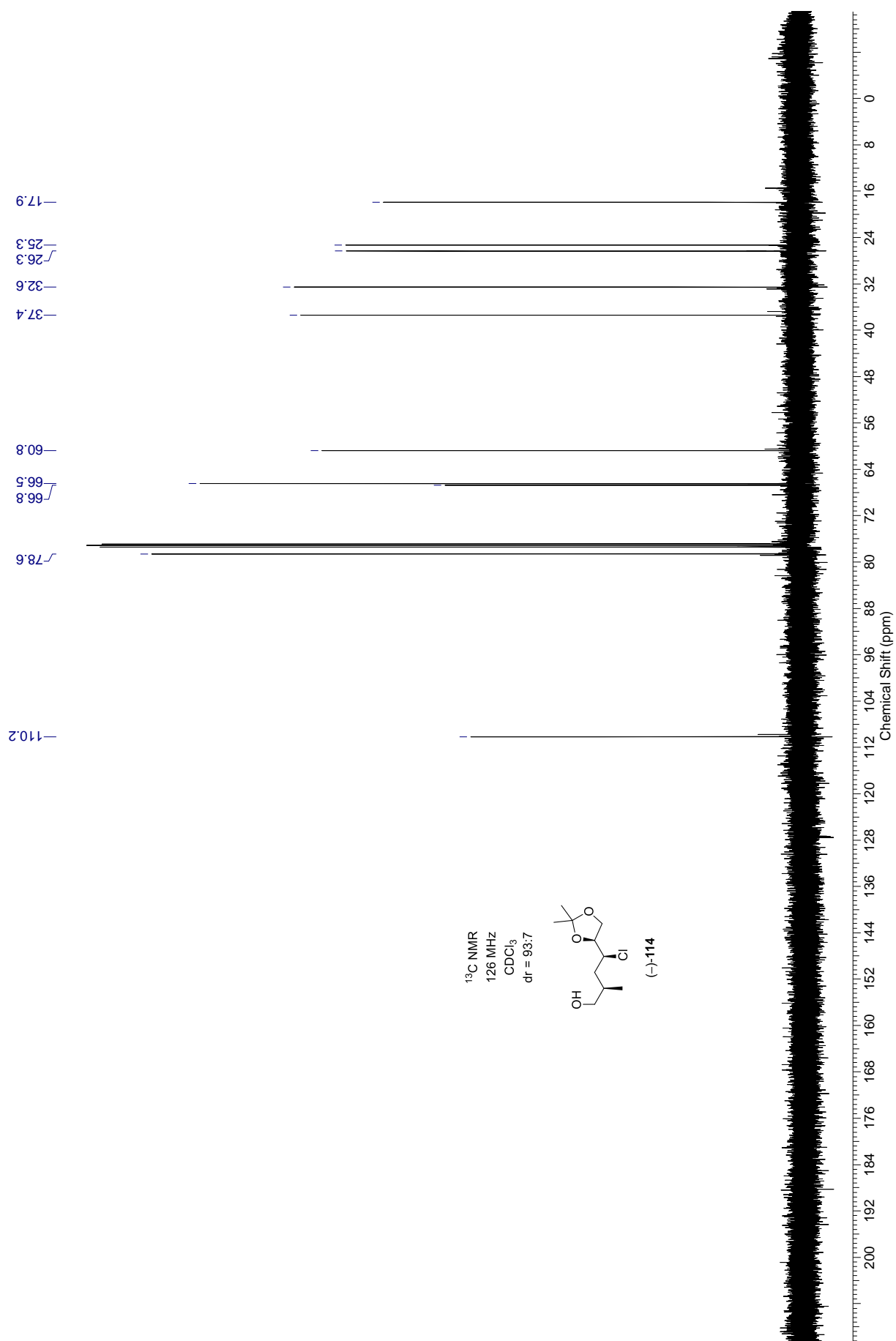


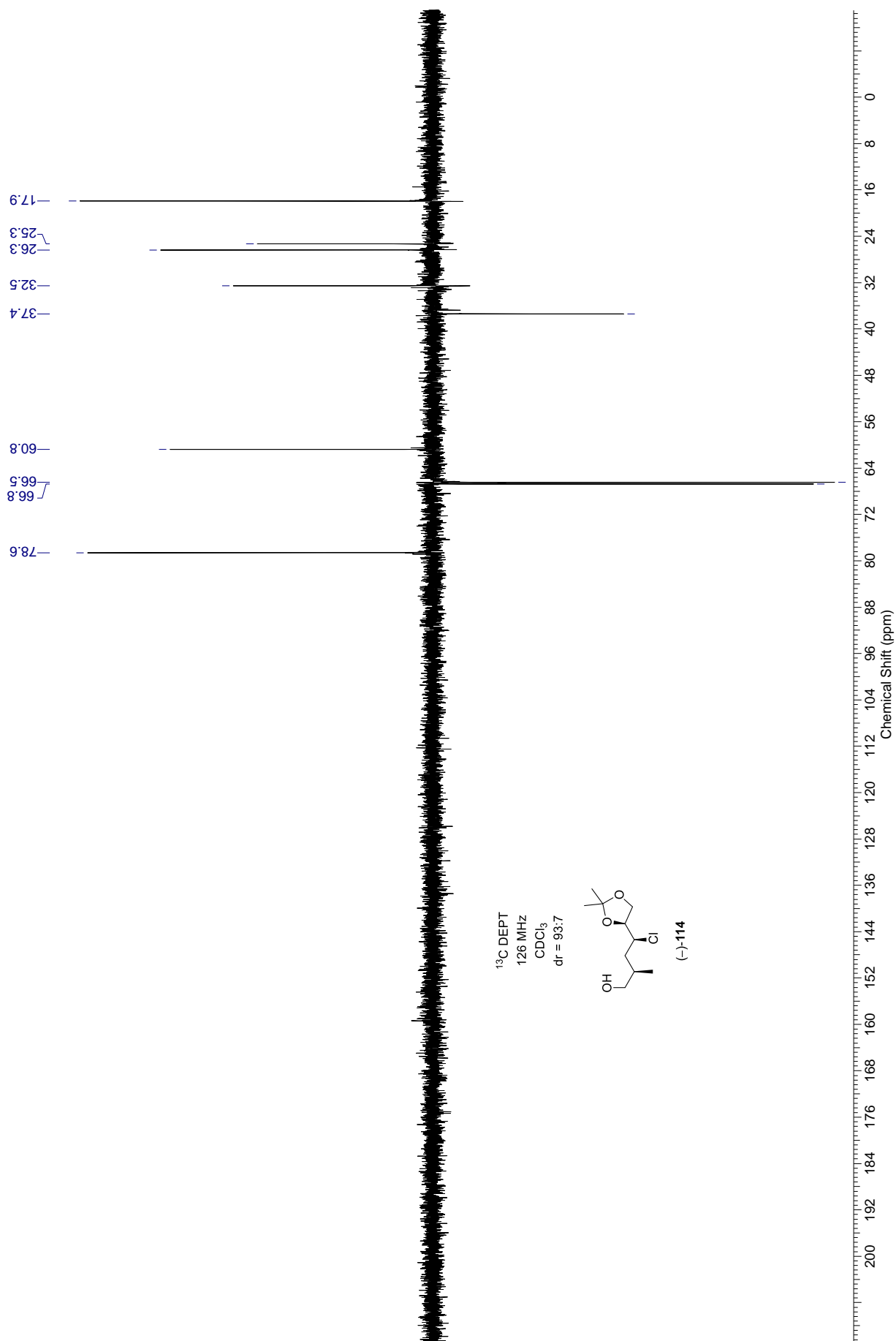




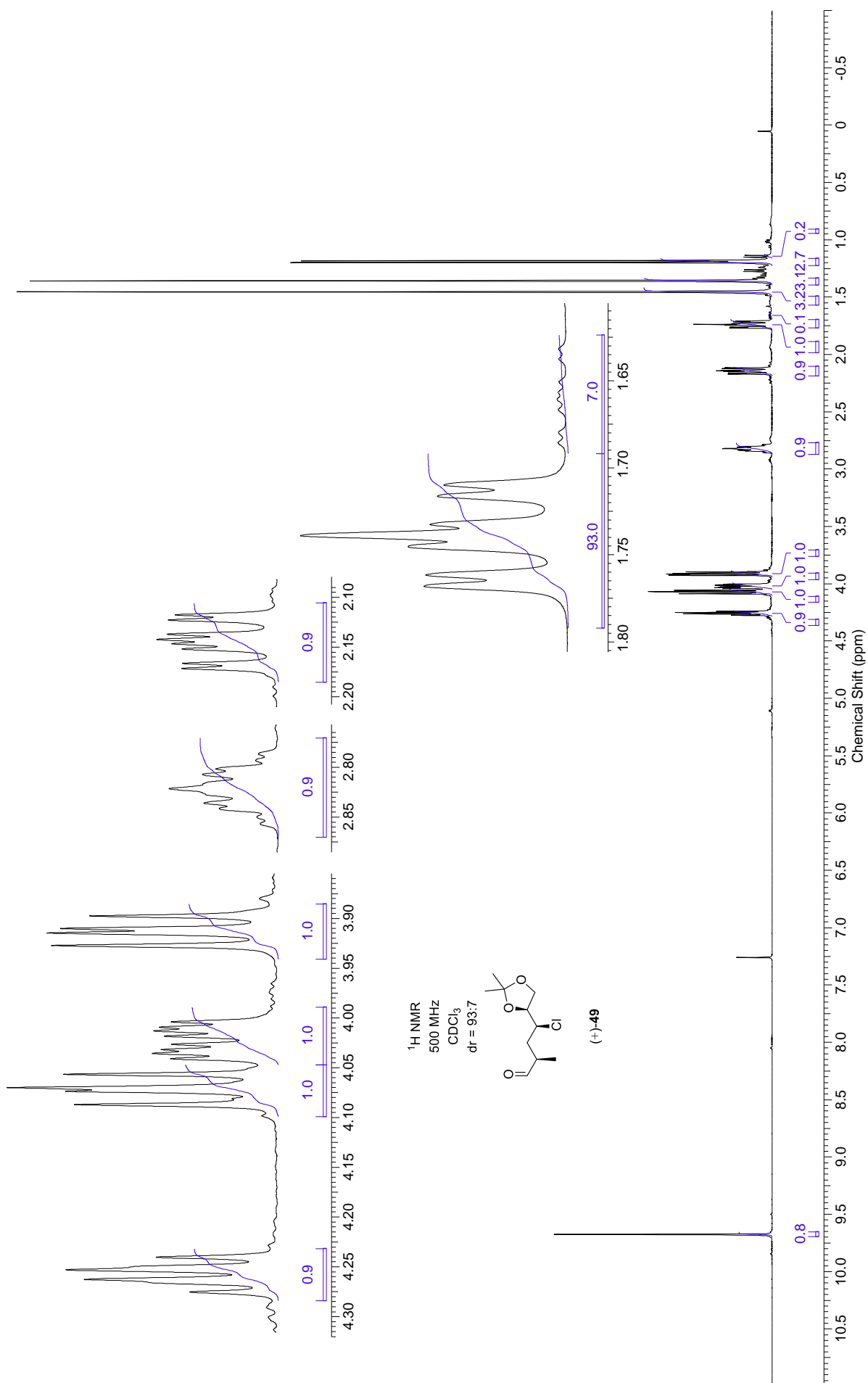






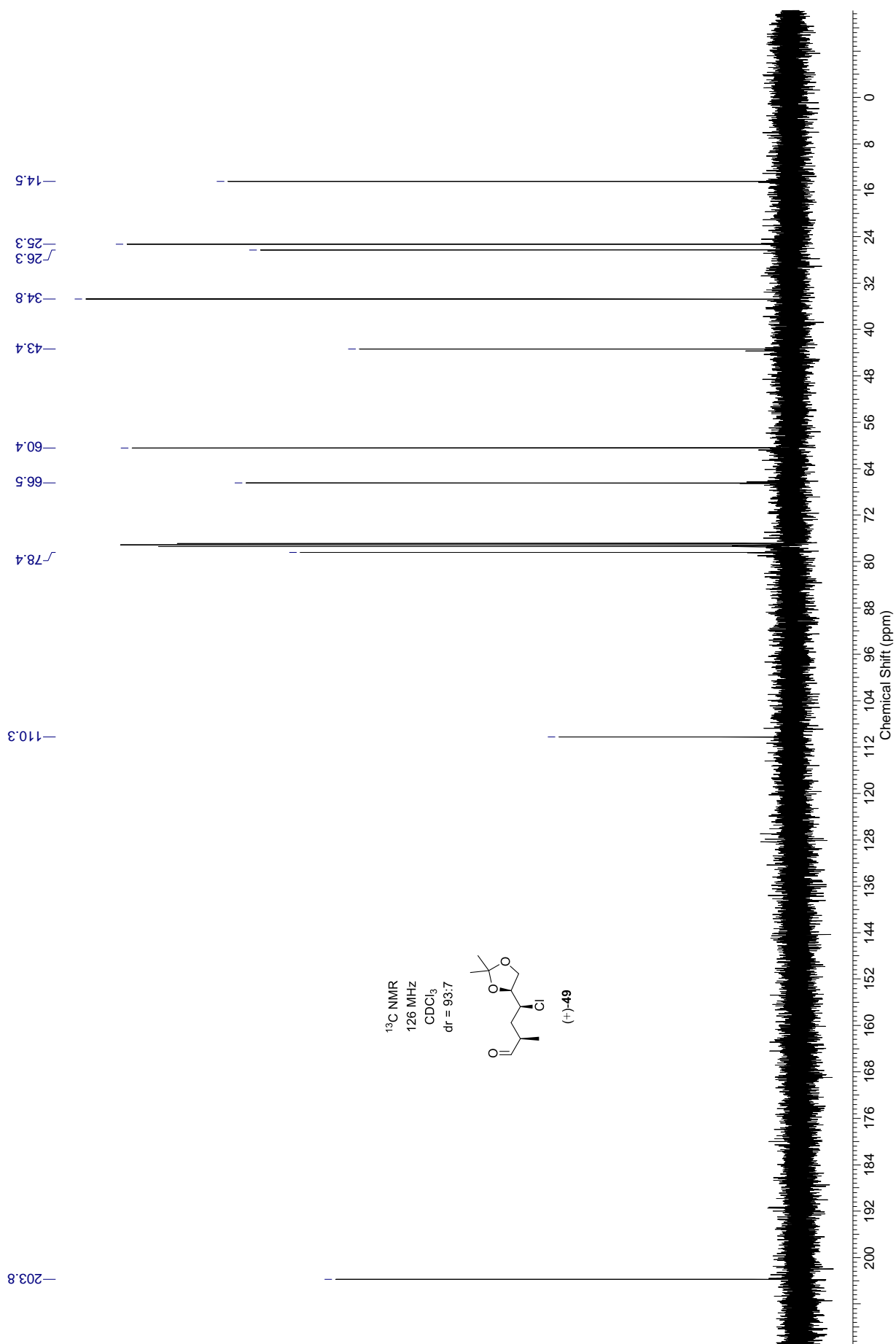


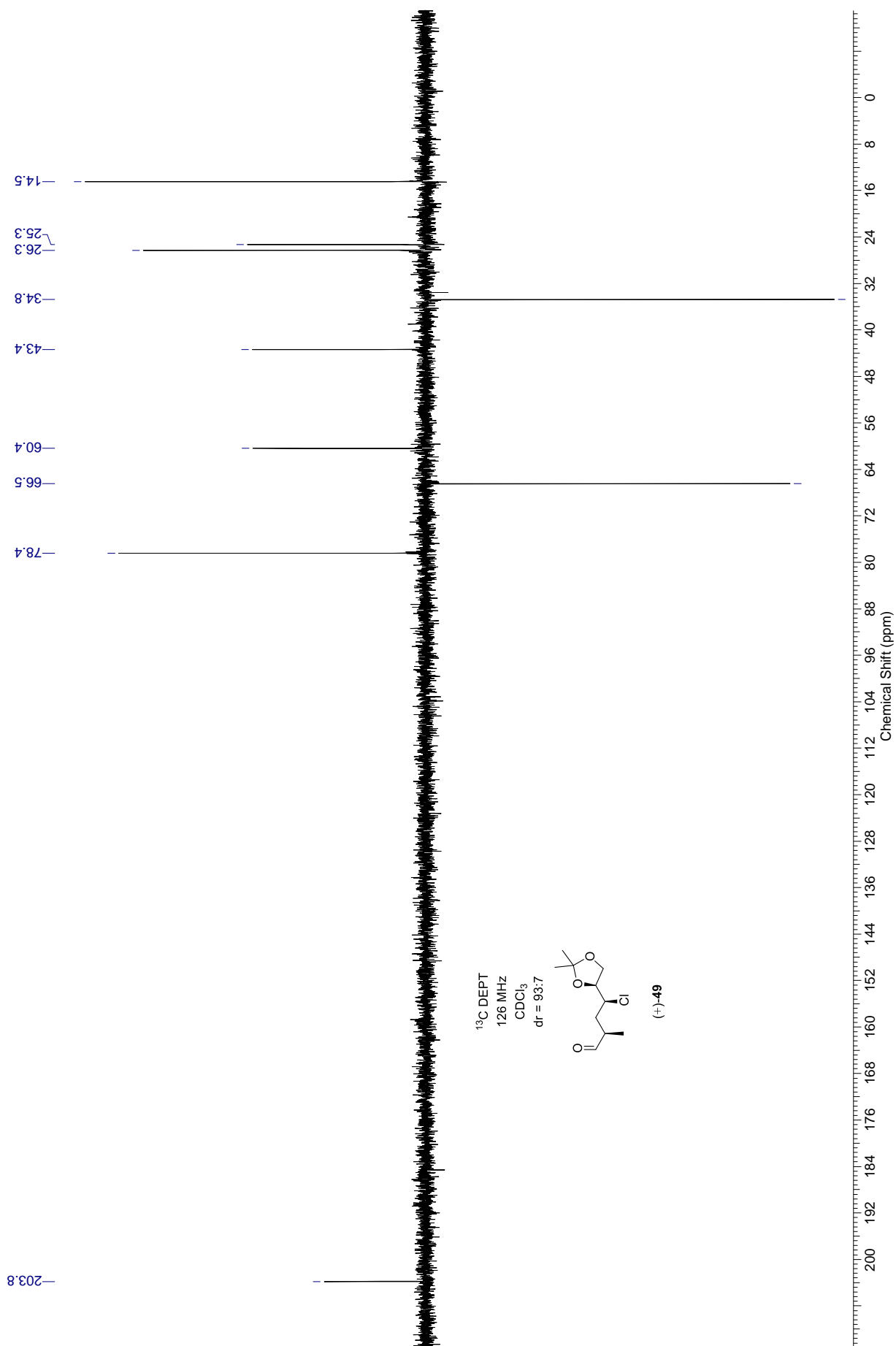




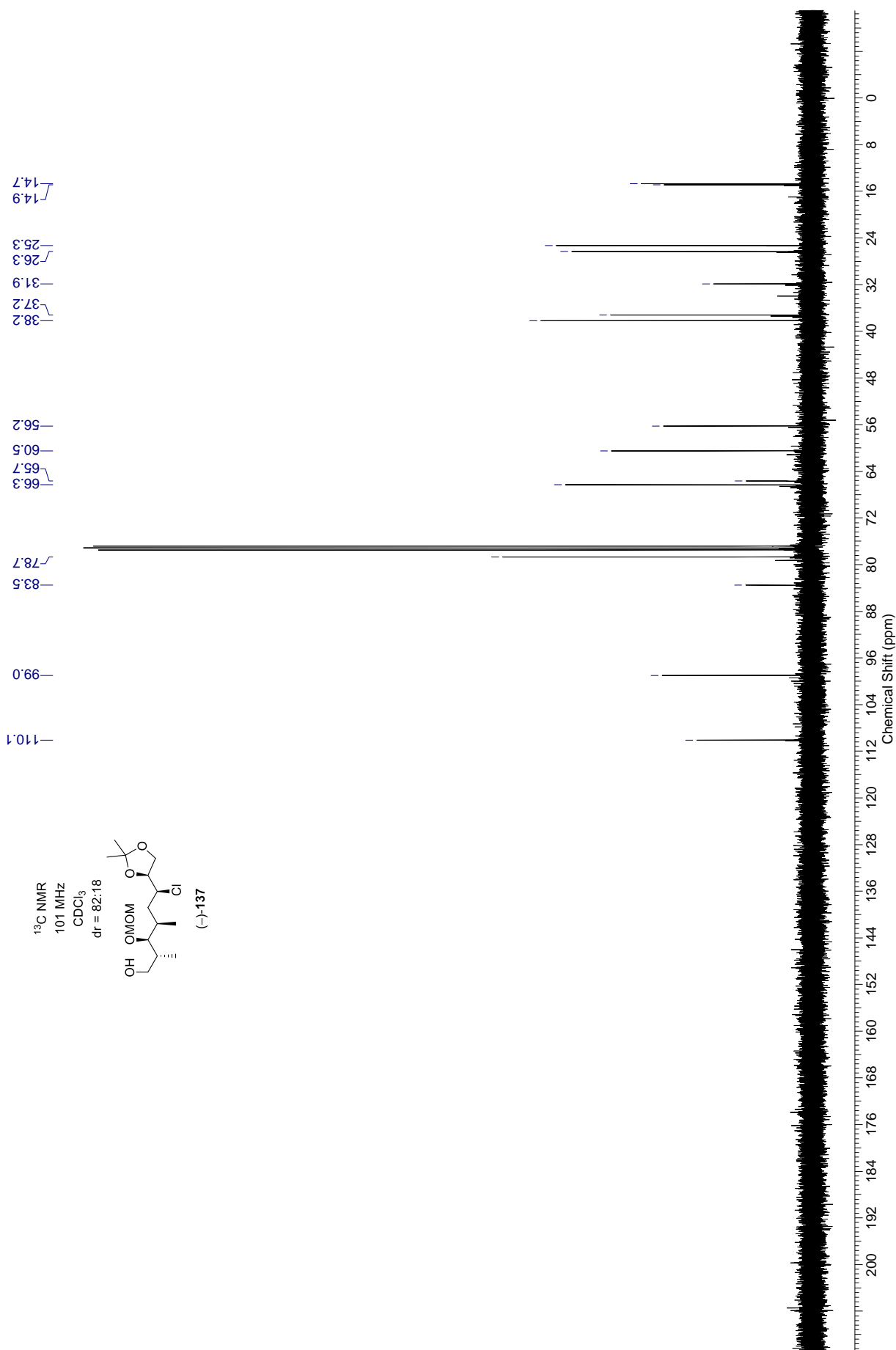
<sup>1</sup>H NMR  
500 MHz  
CDCl<sub>3</sub>  
dr = 93:7

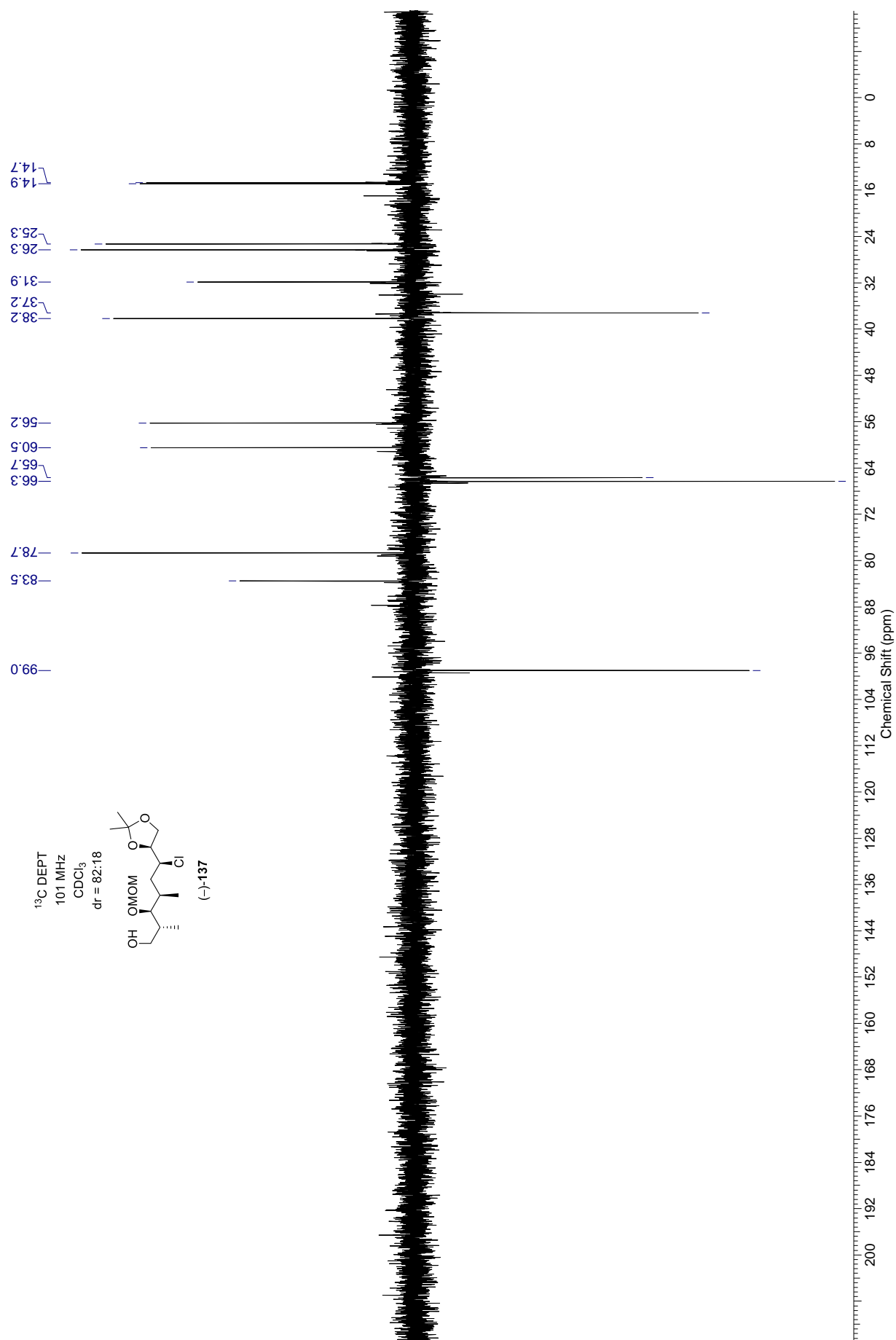
(+)-49

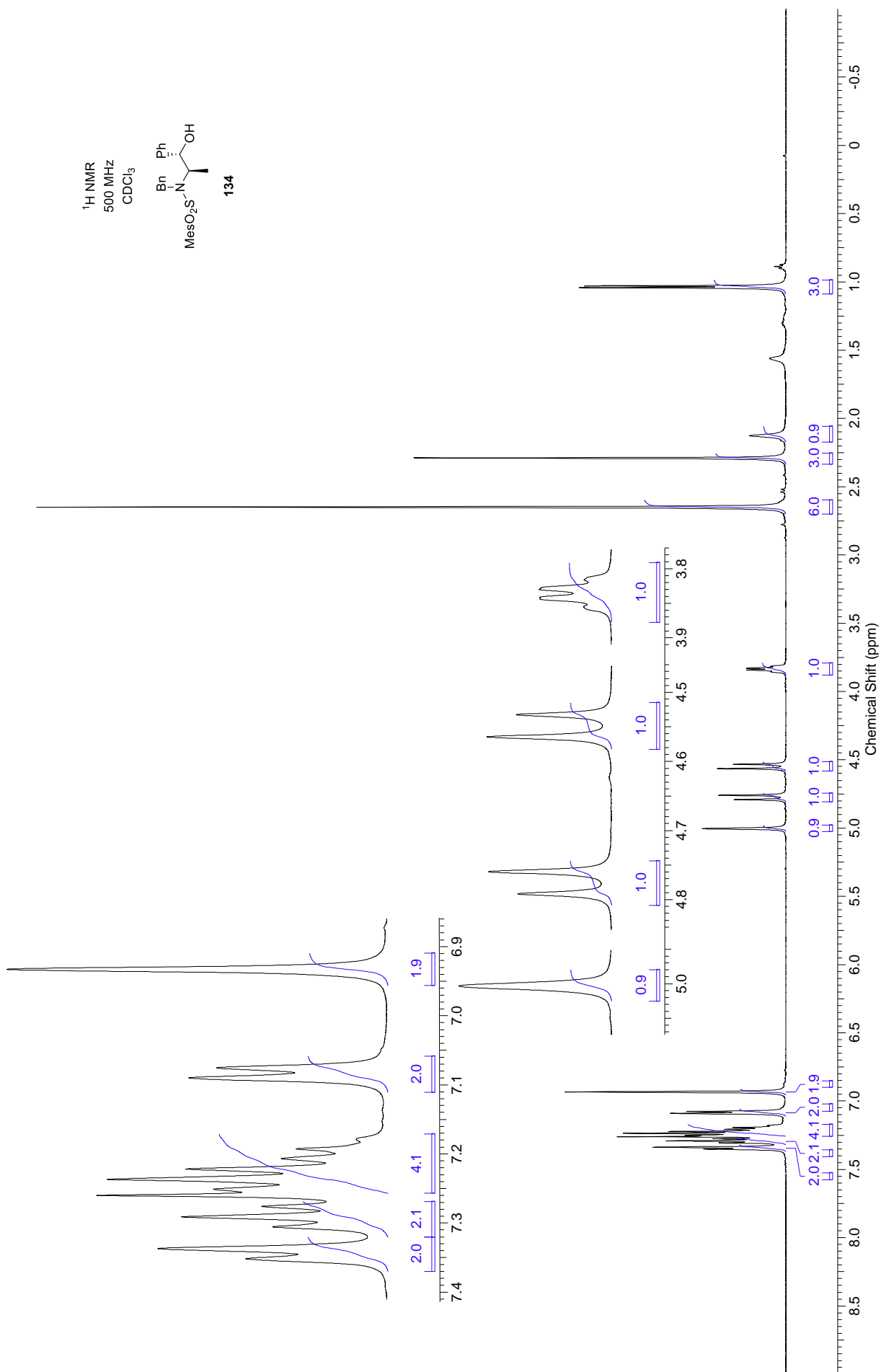


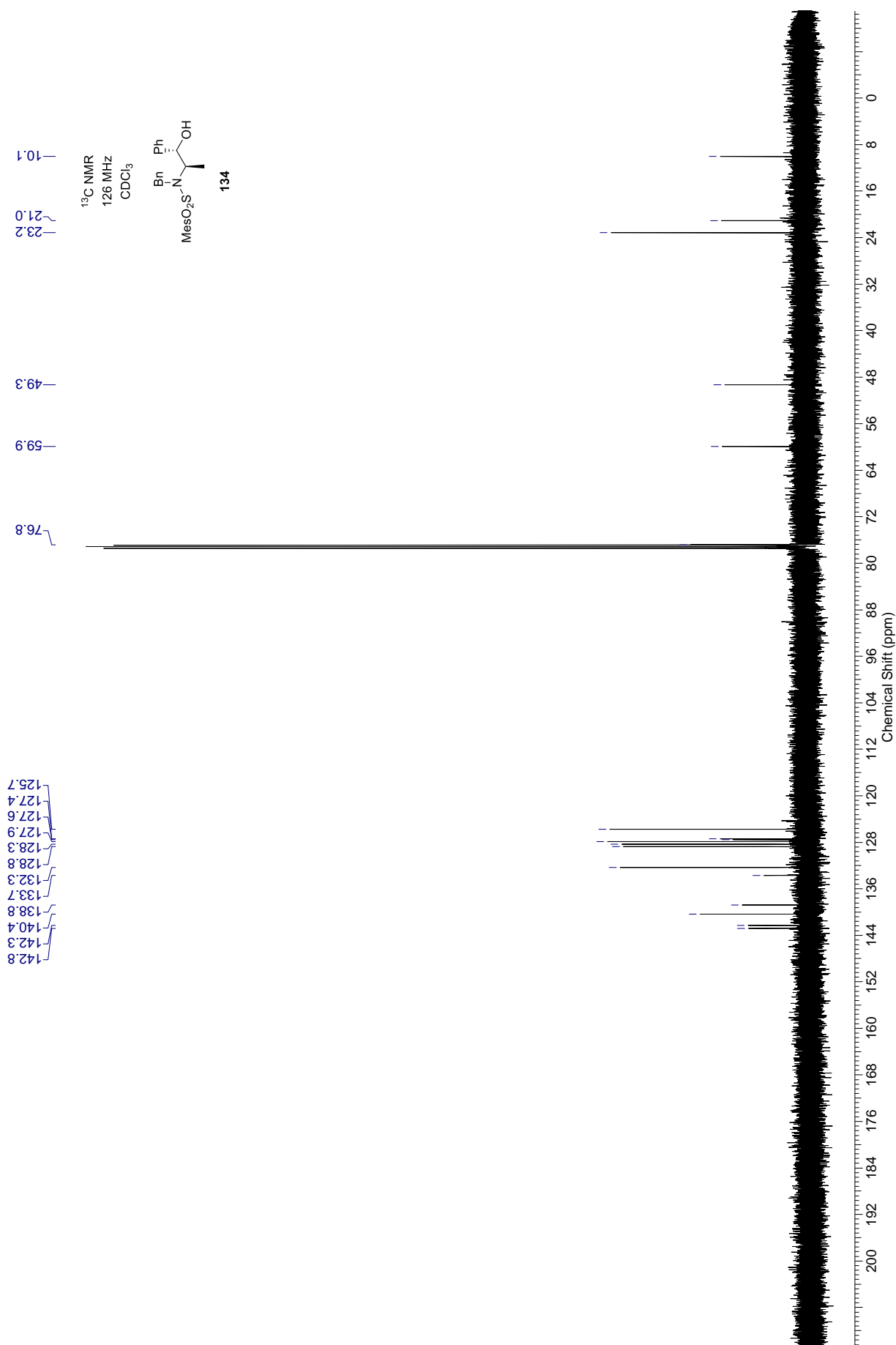




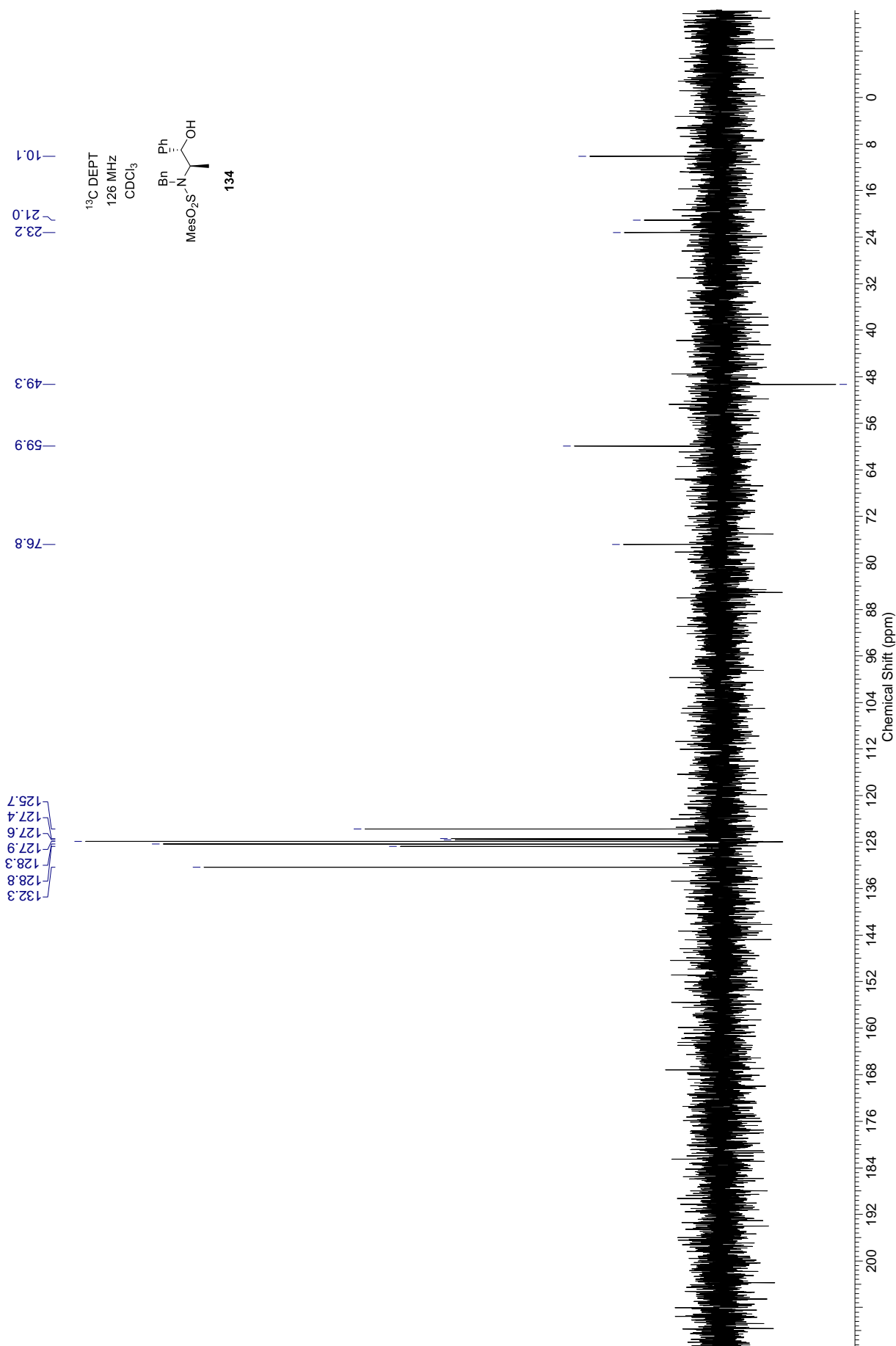


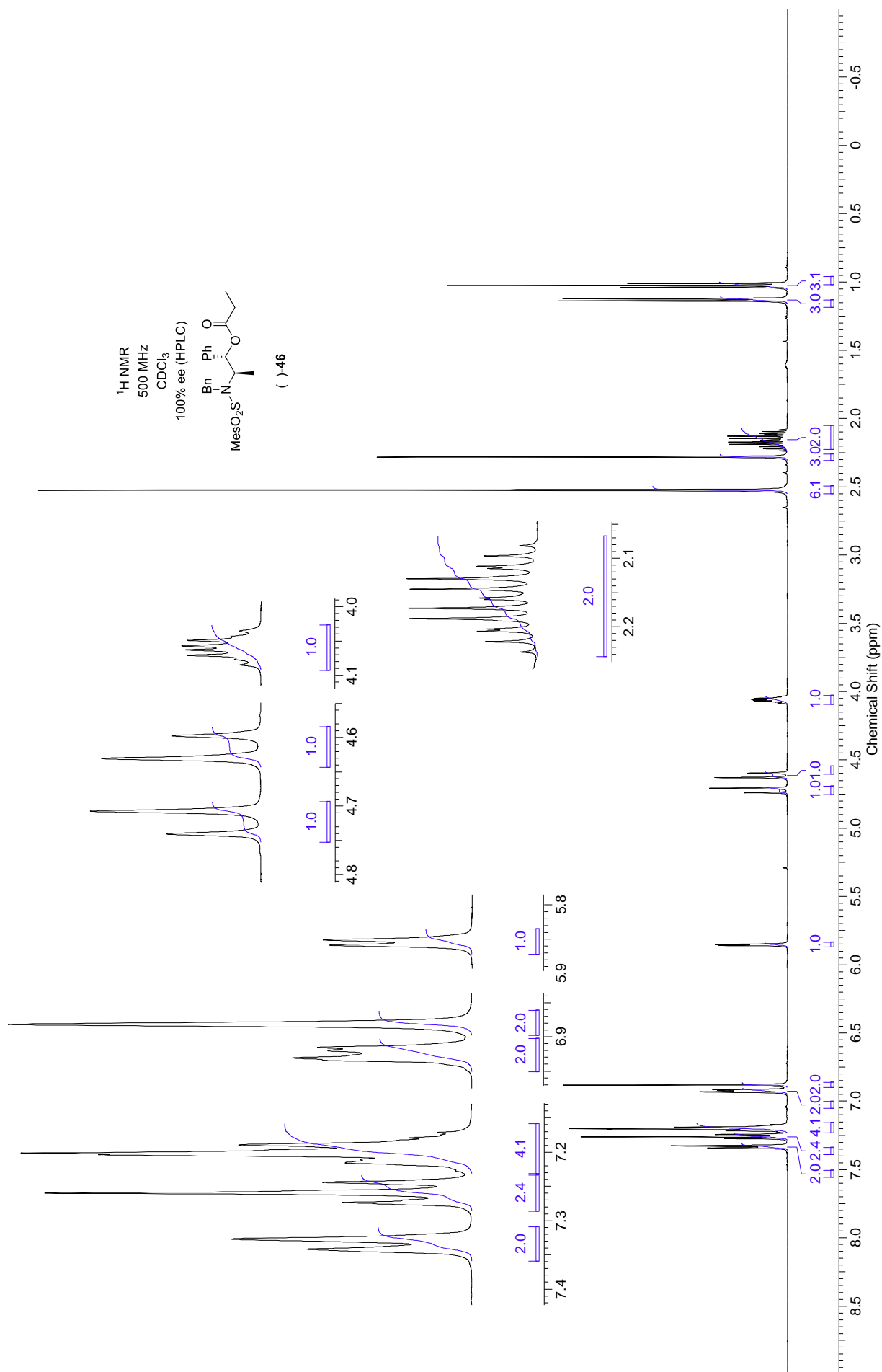


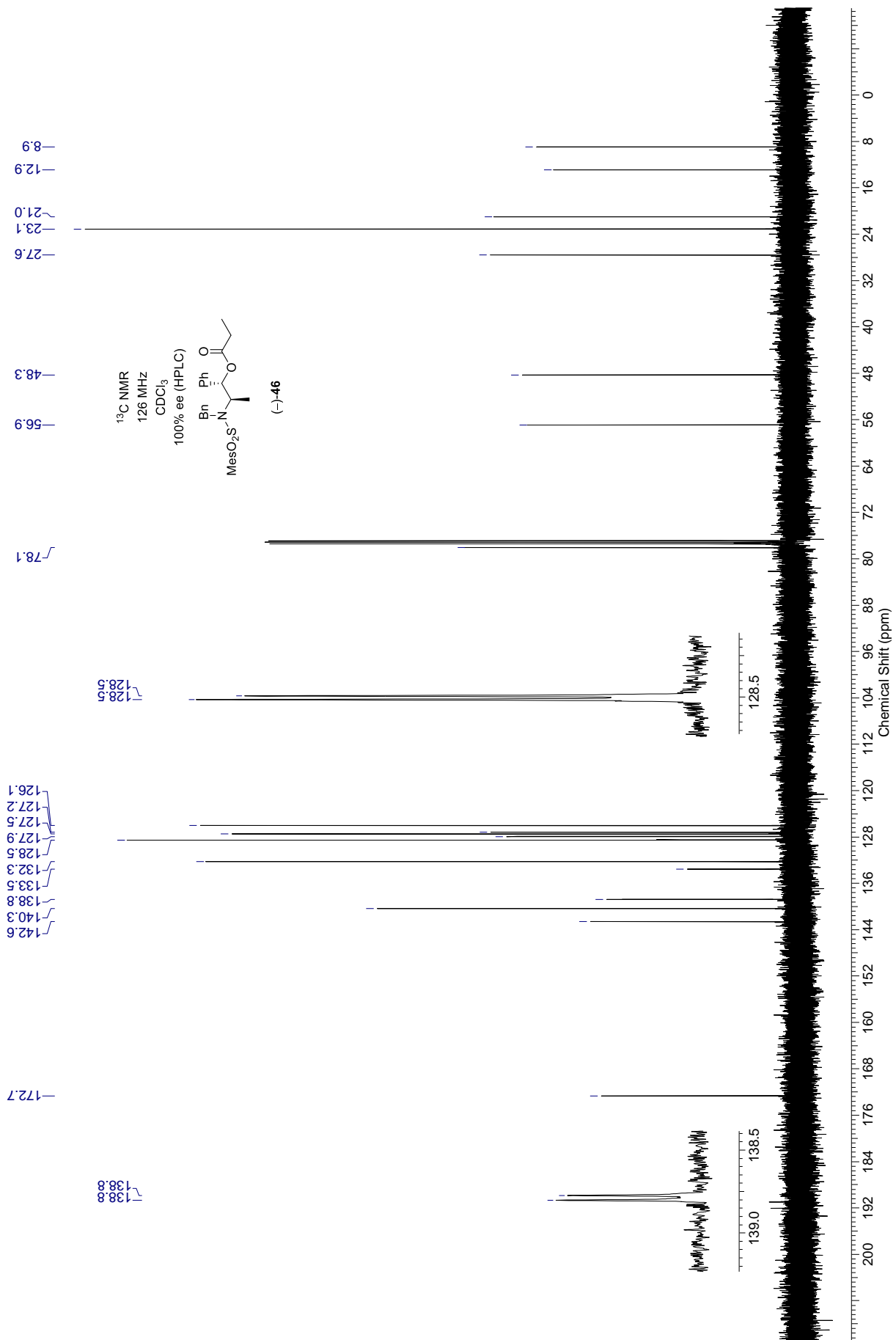


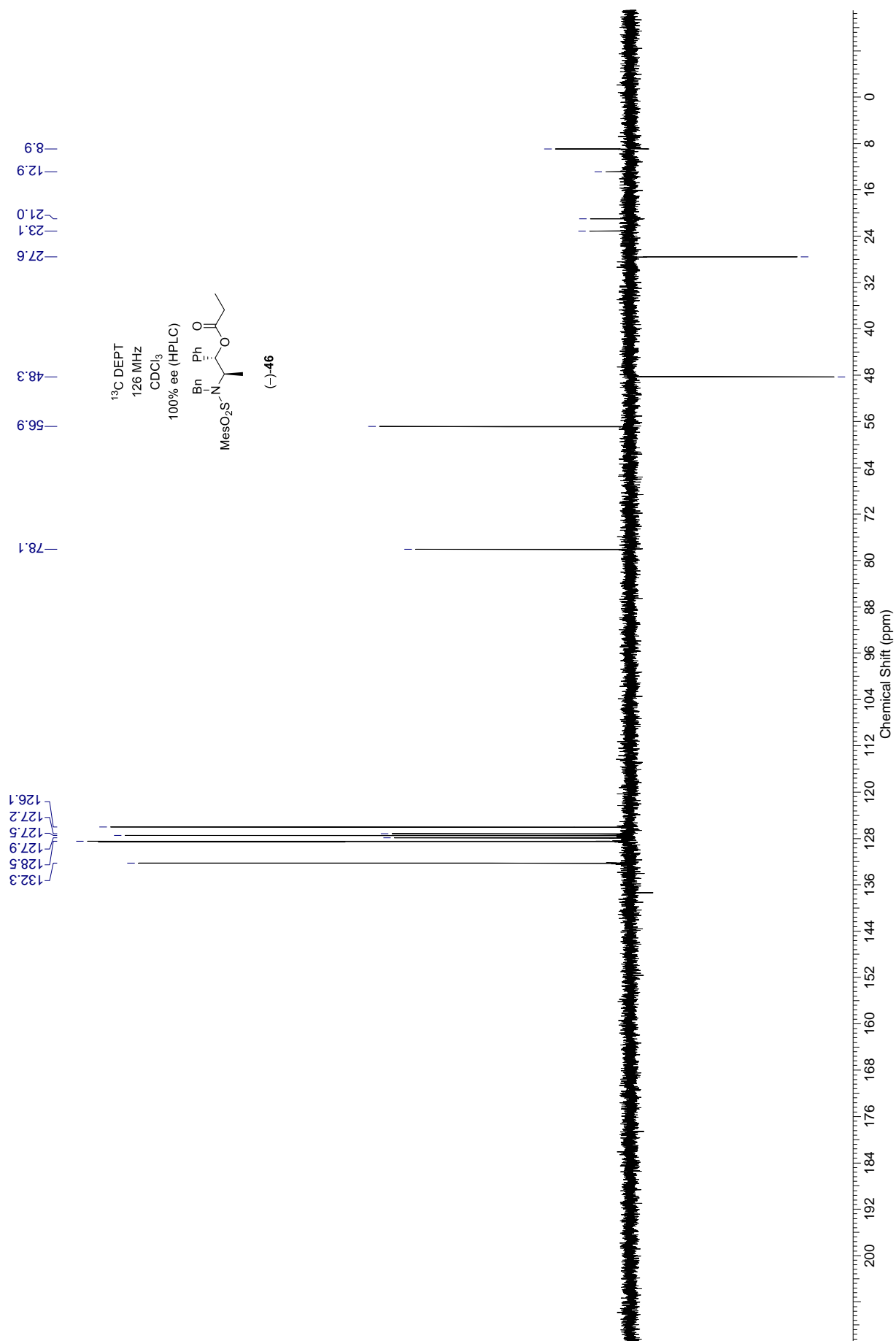


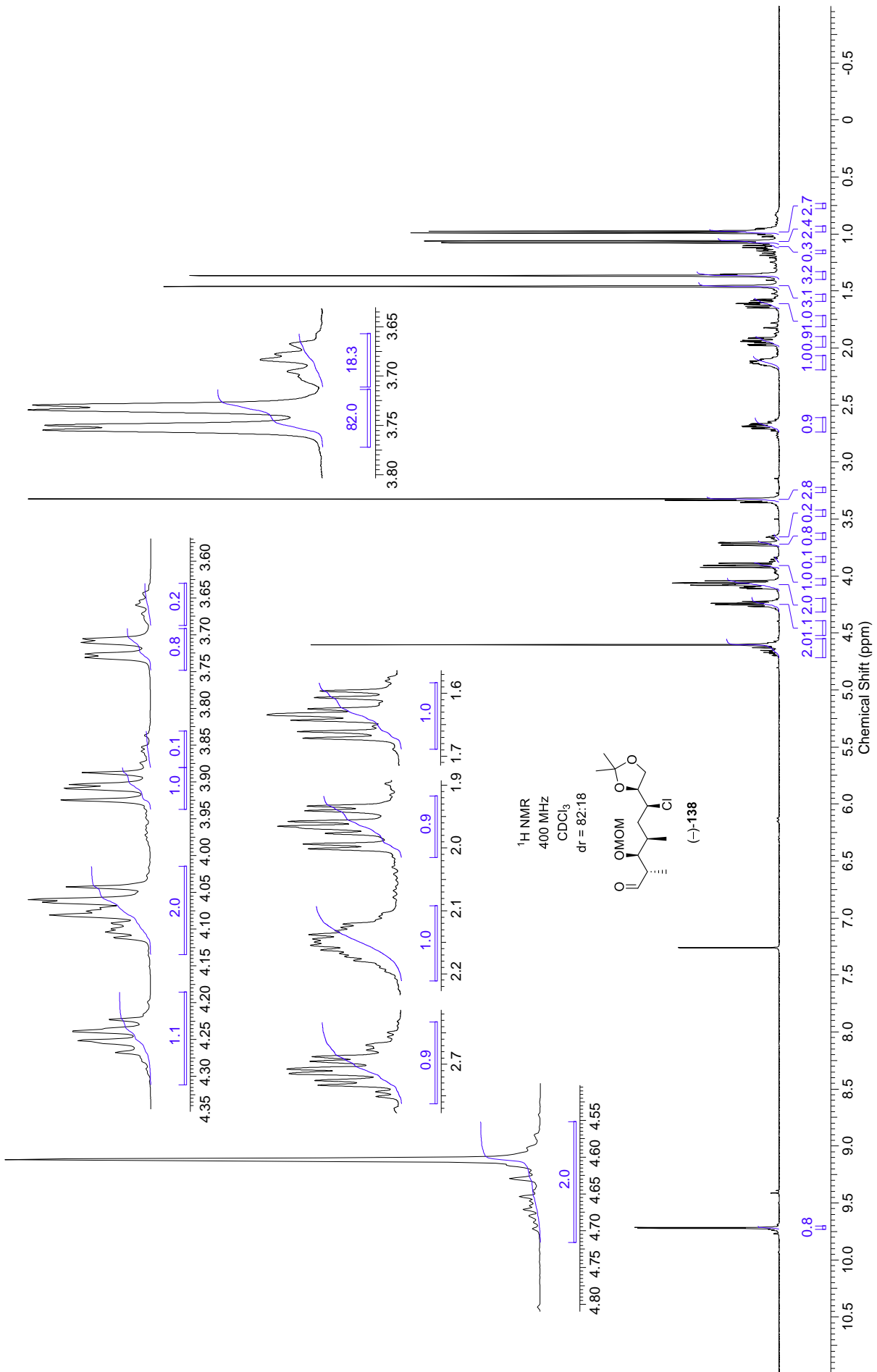


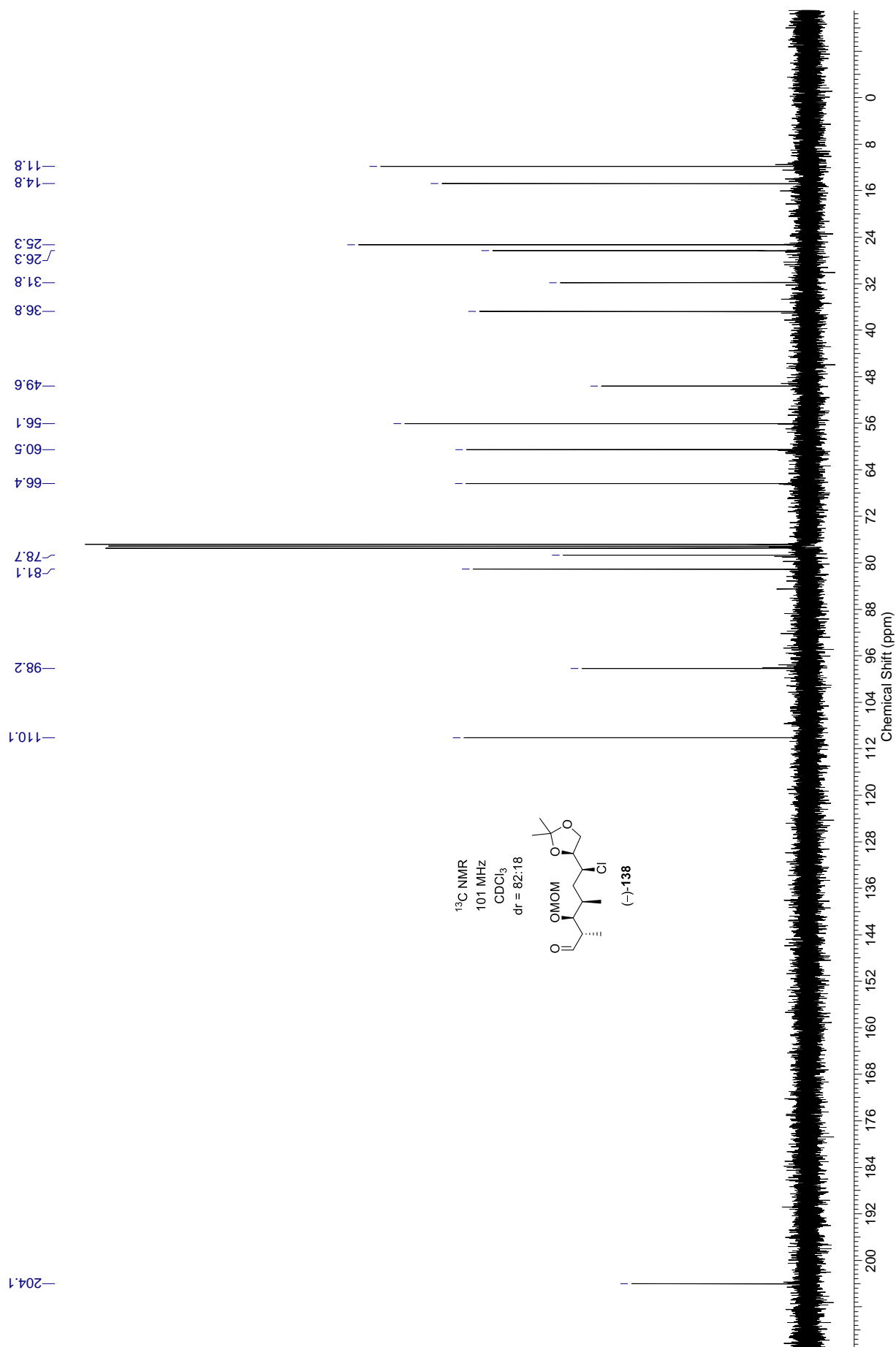


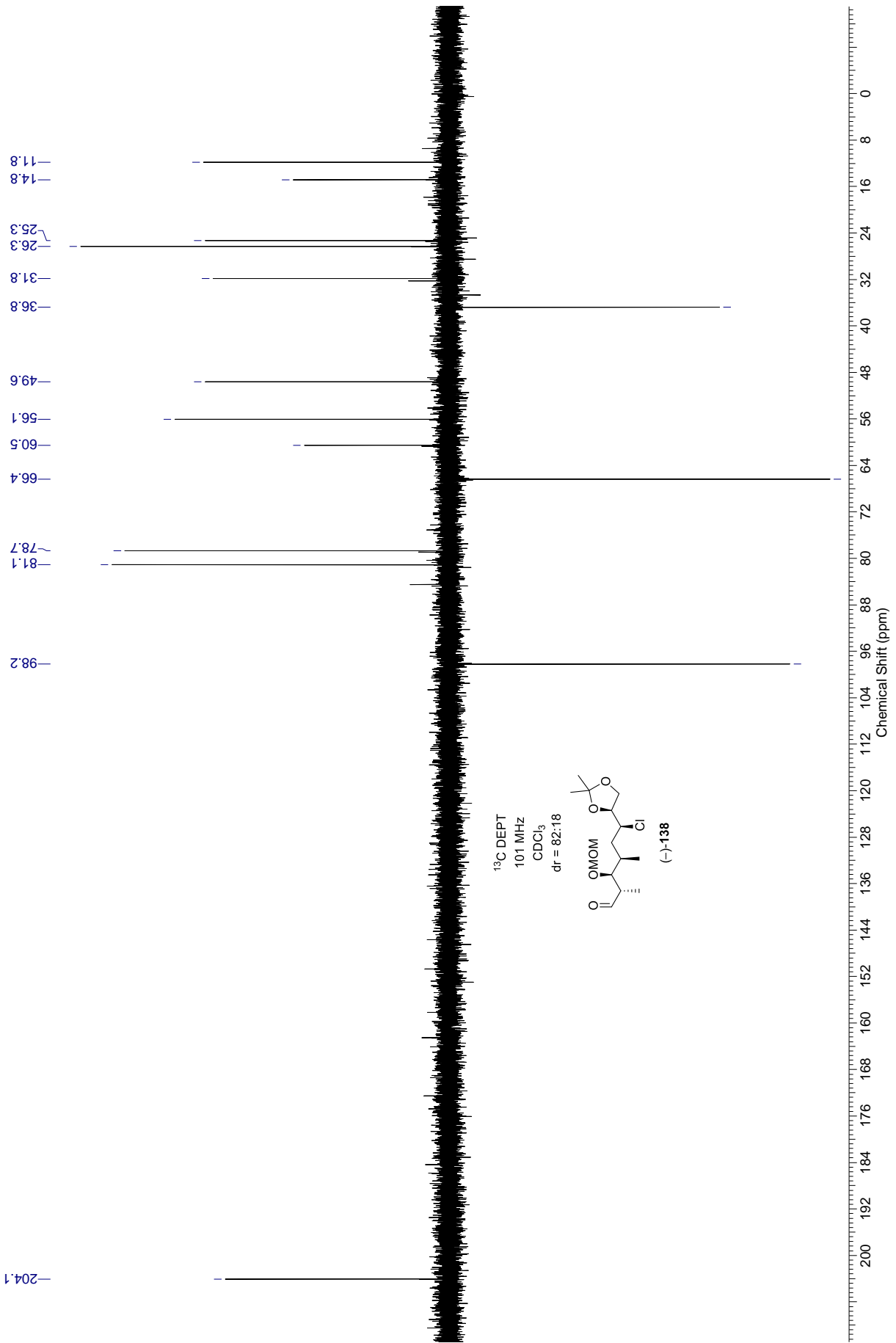






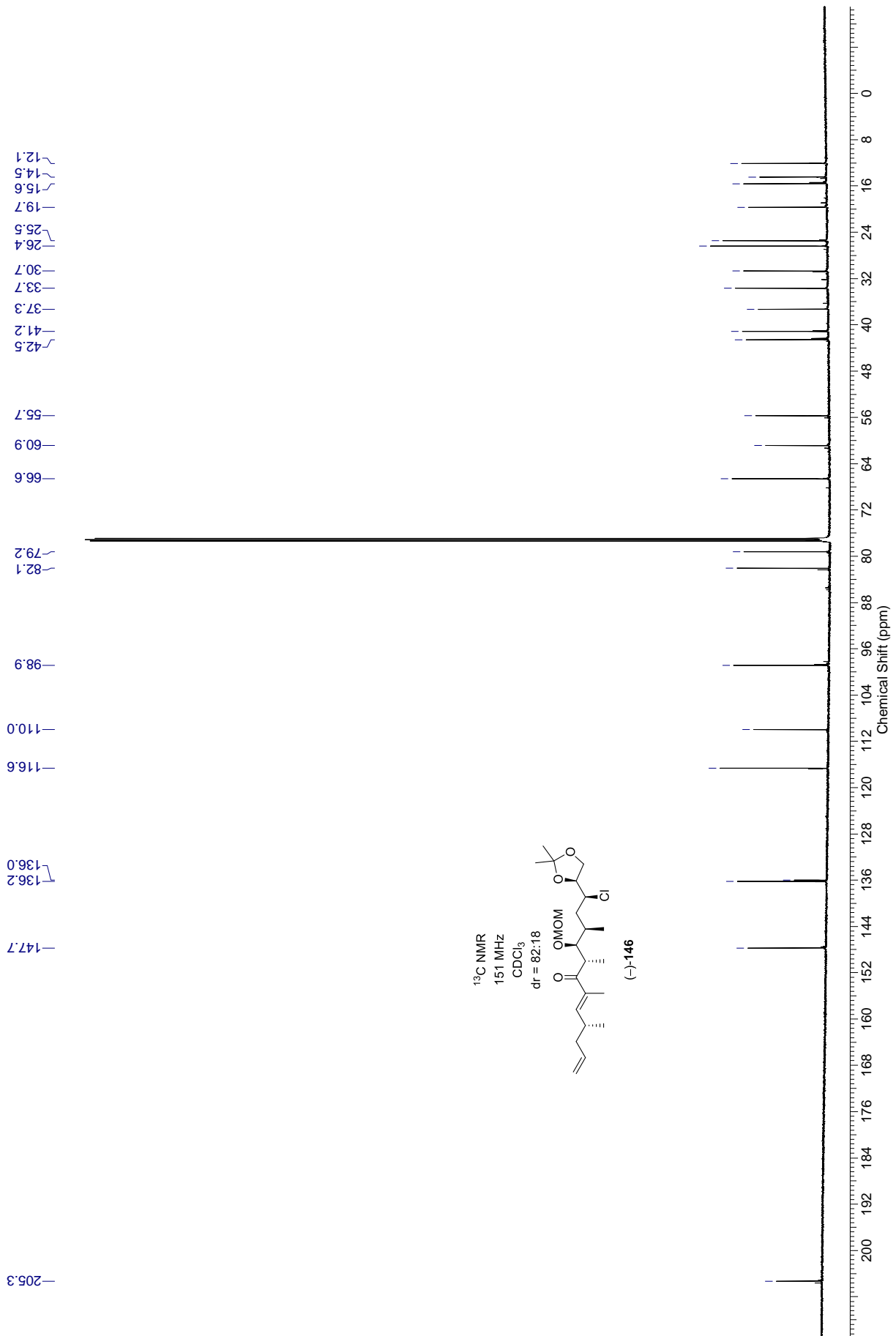


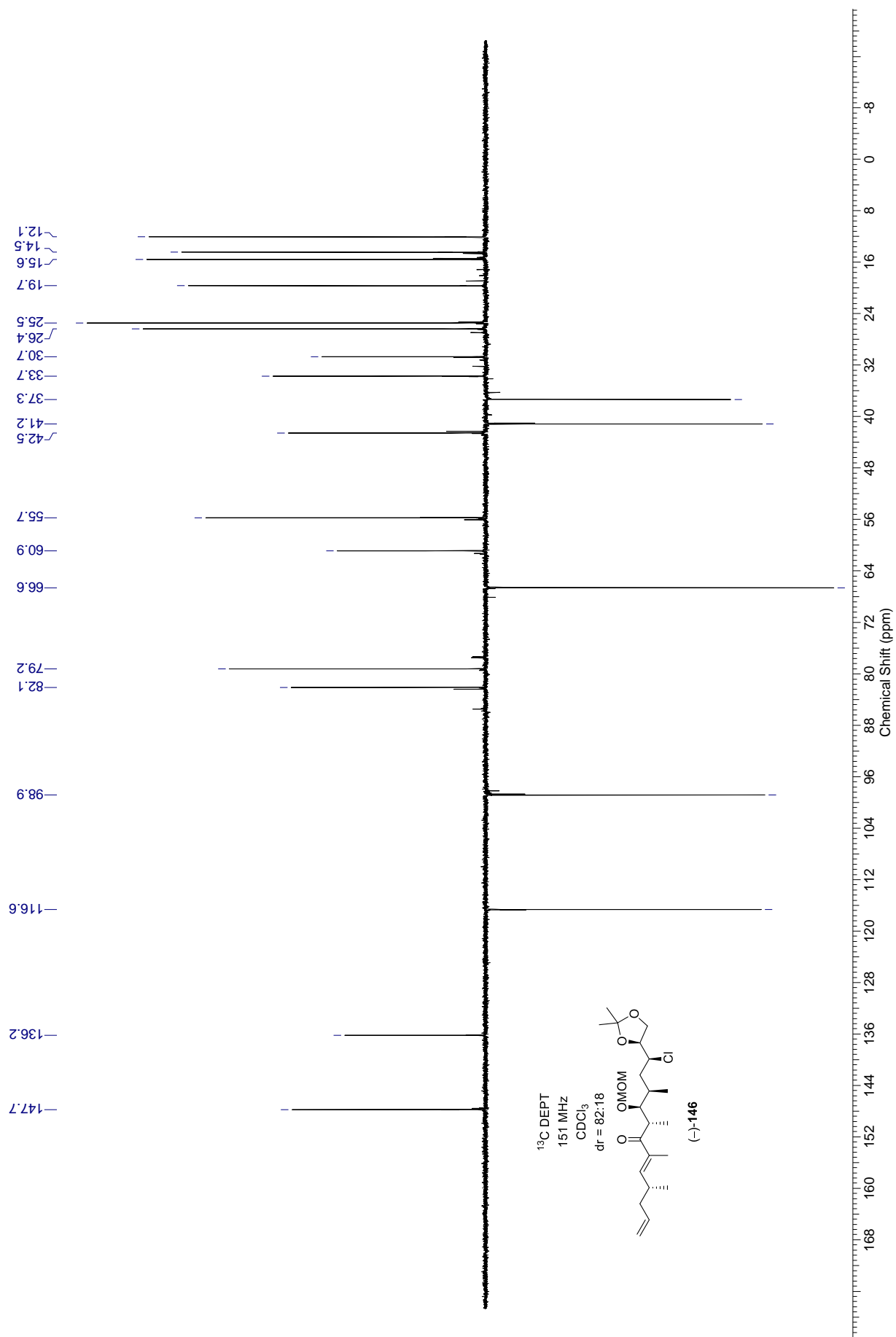




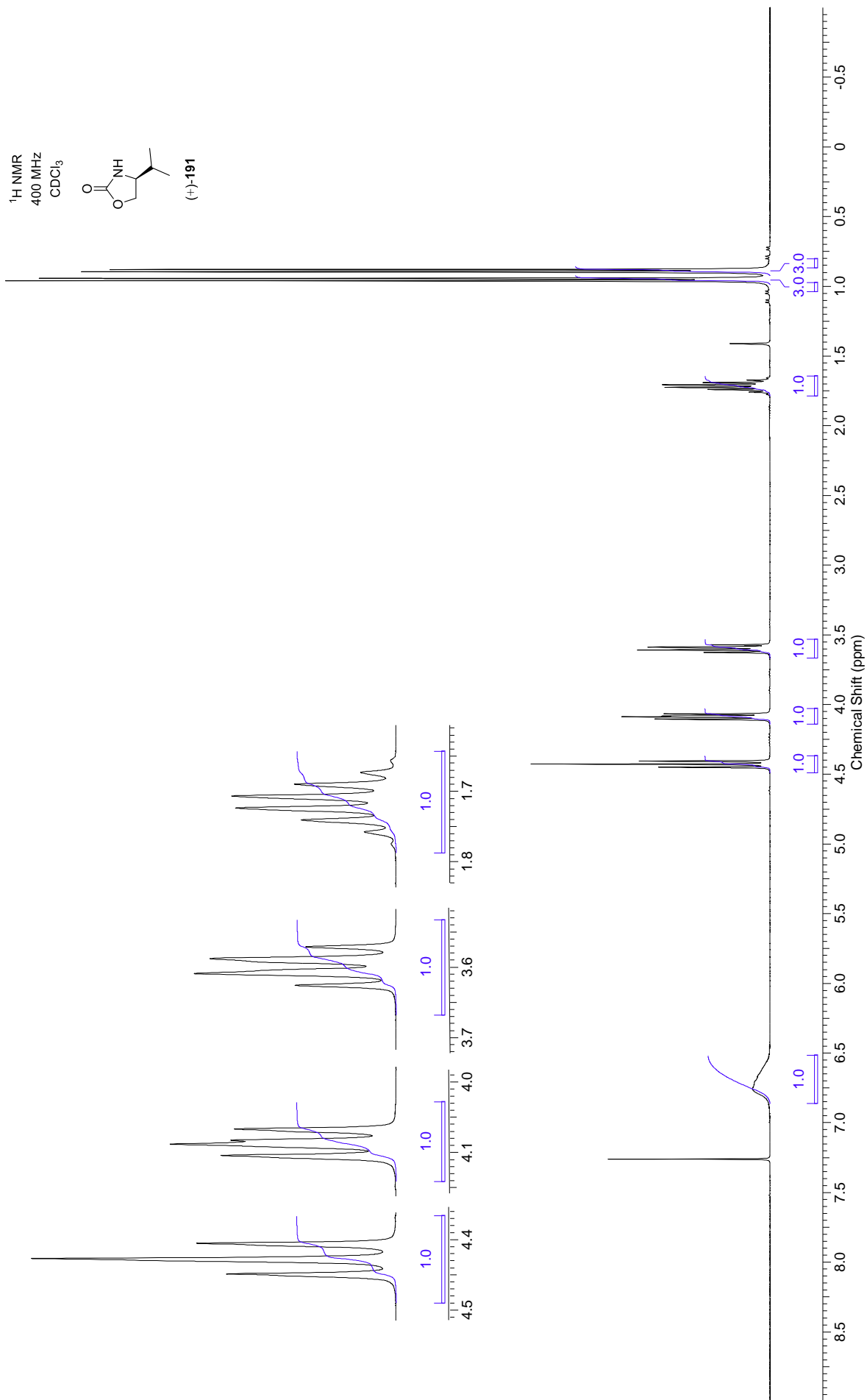
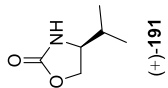


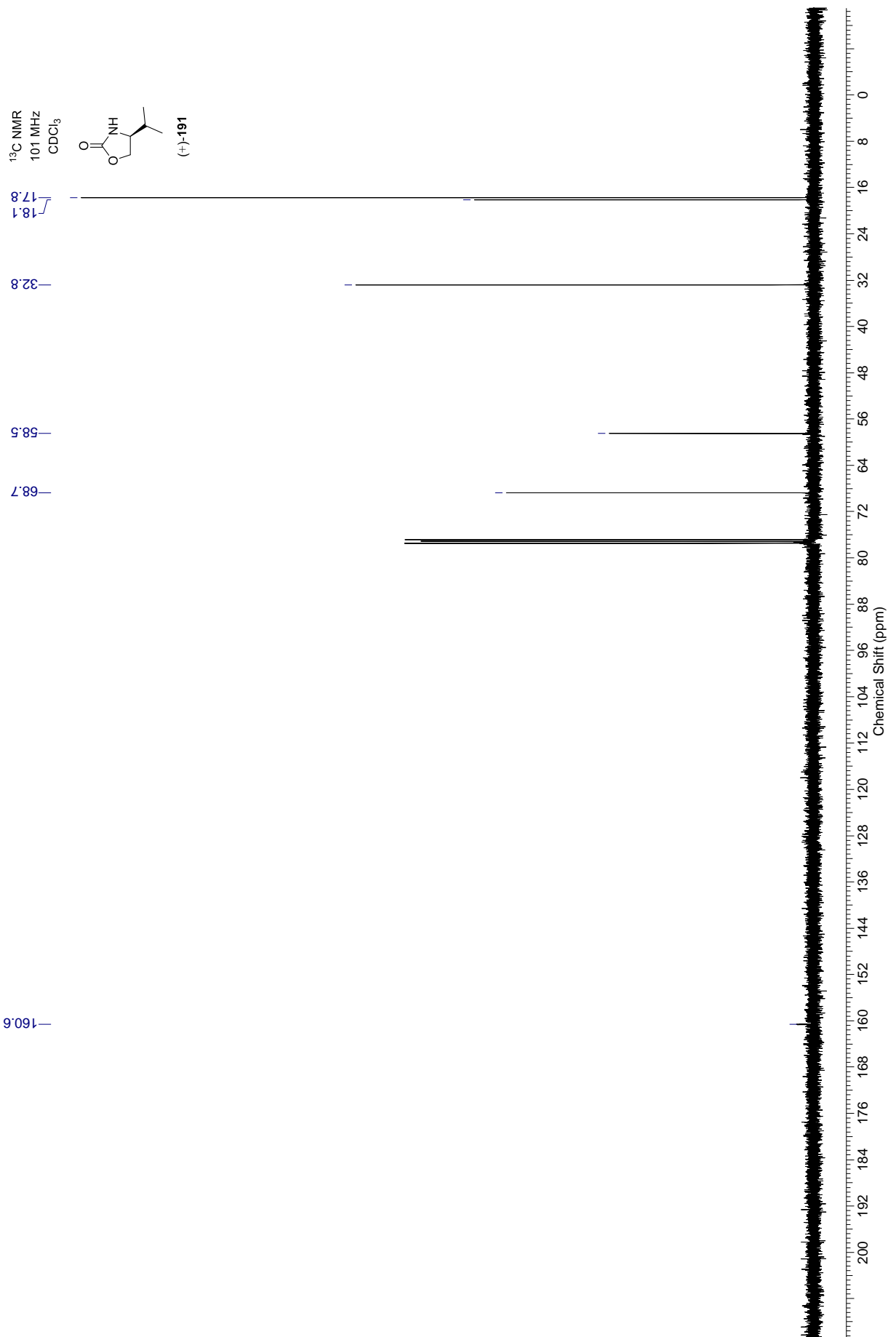


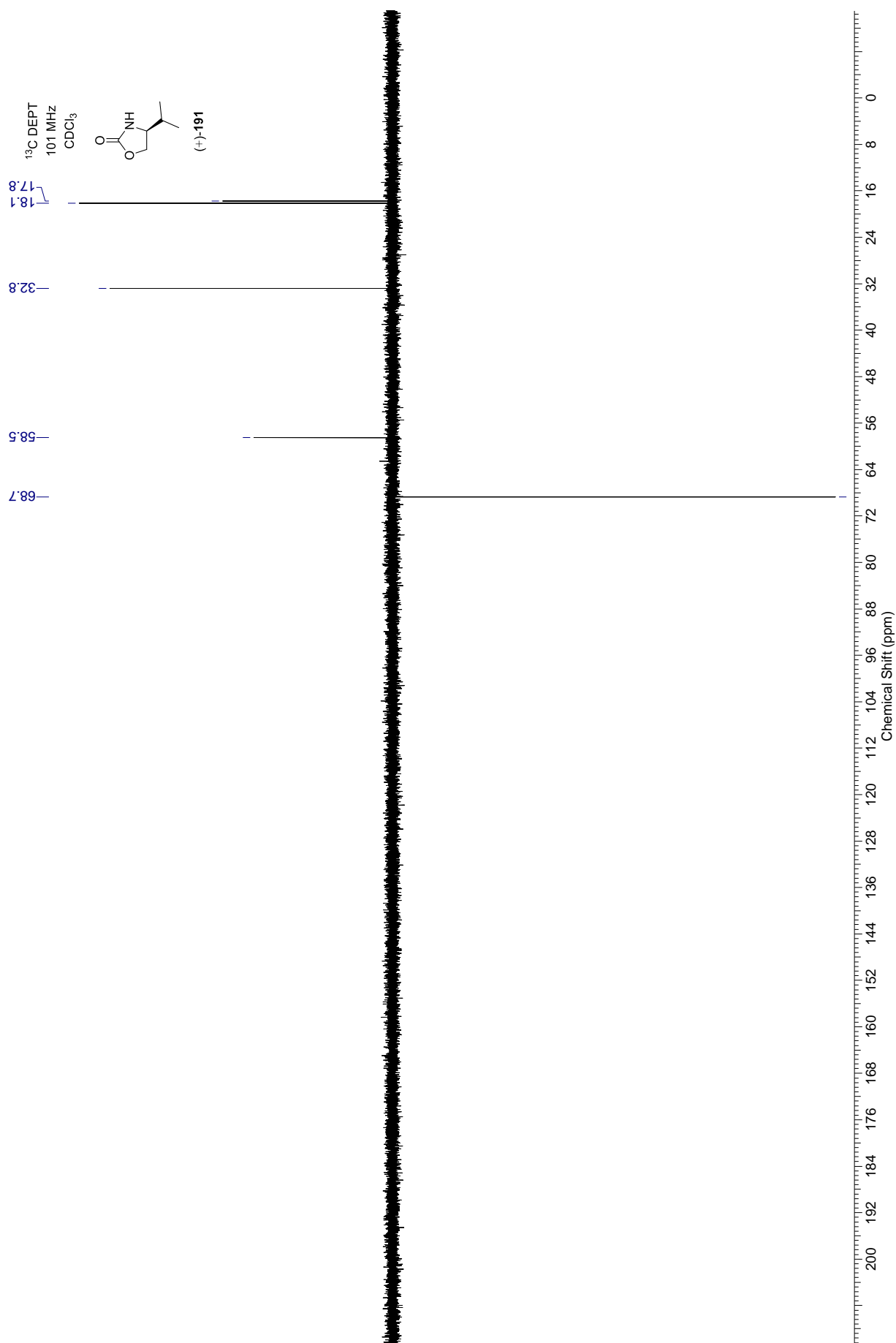


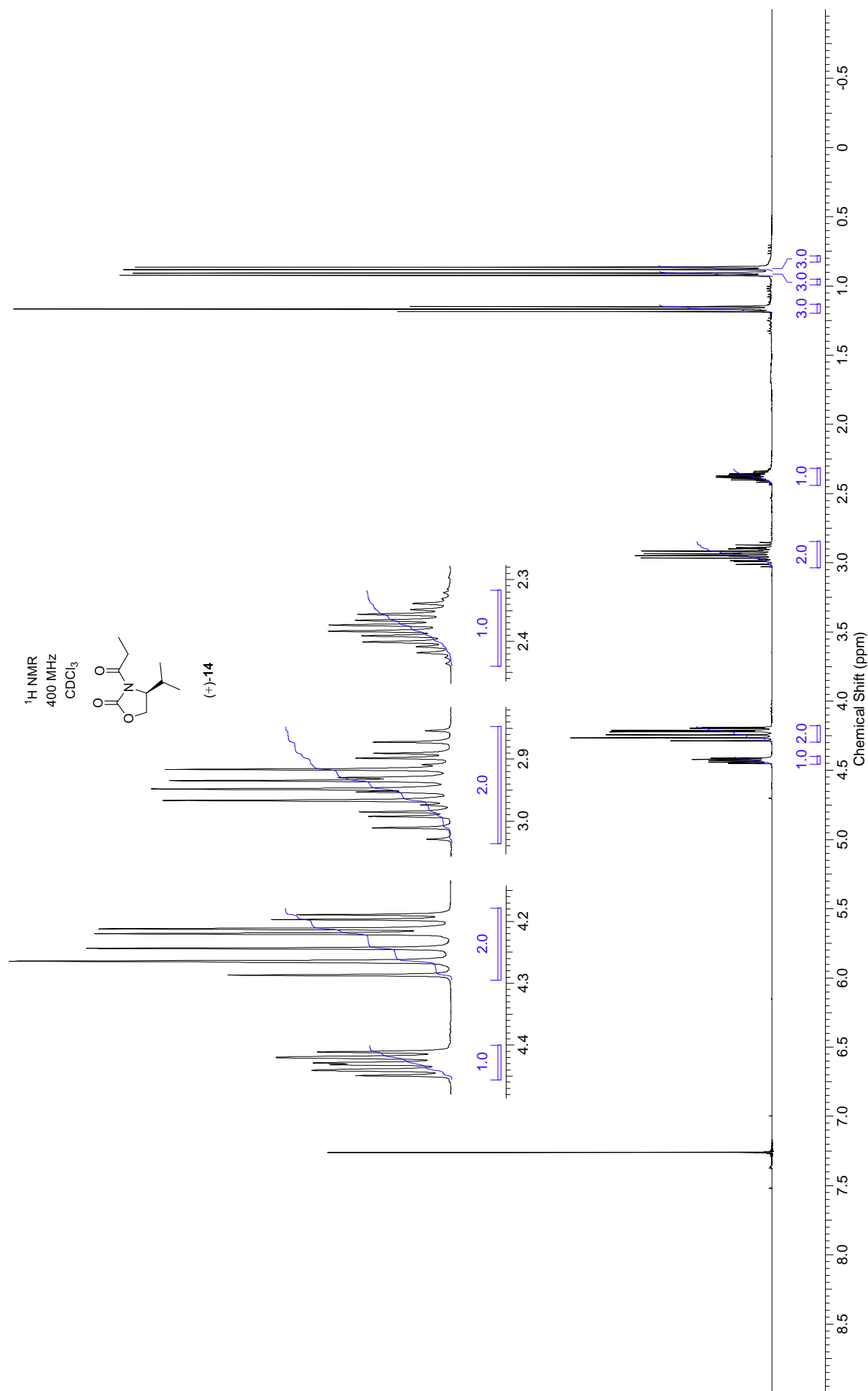


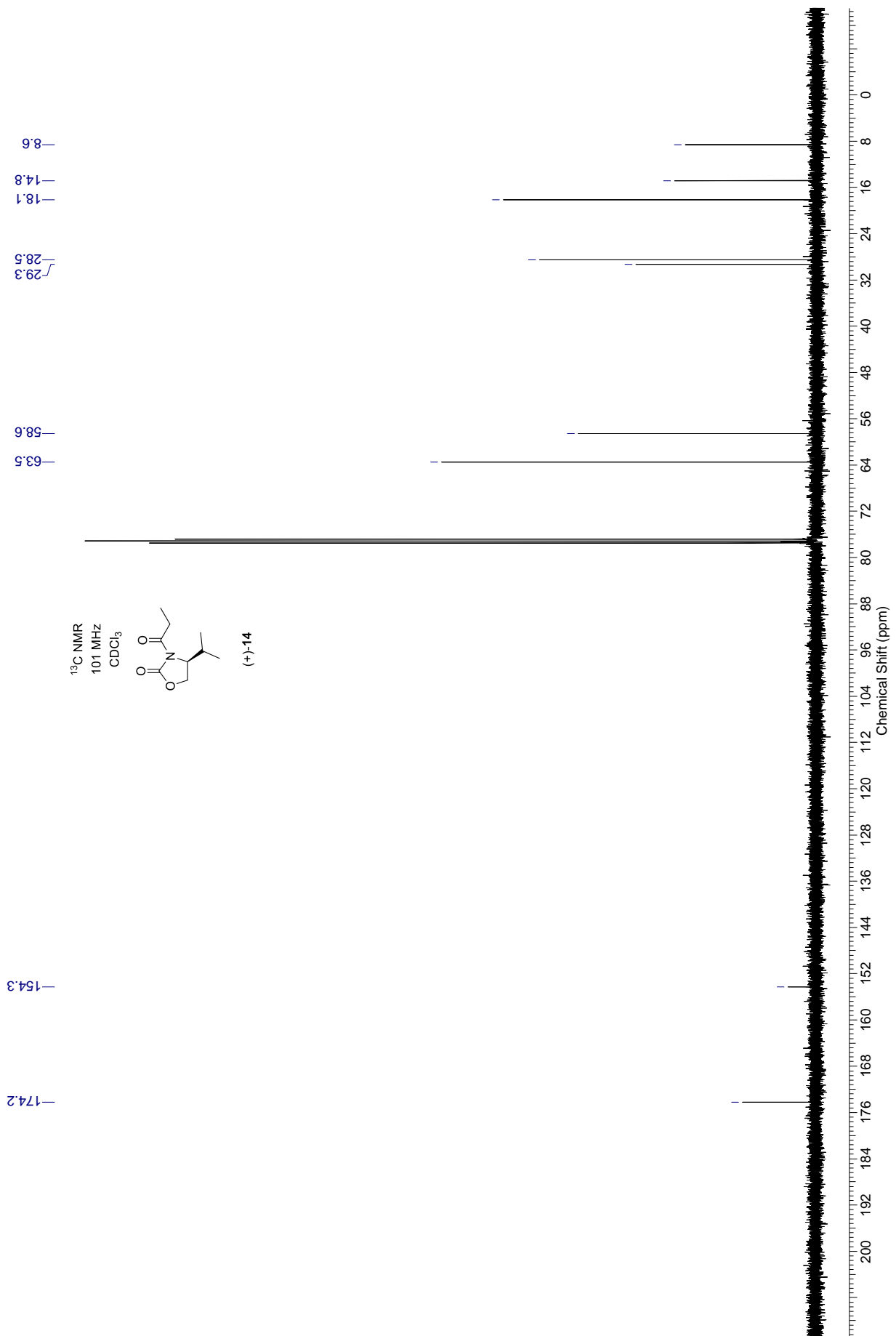
<sup>1</sup>H NMR  
400 MHz  
CDCl<sub>3</sub>

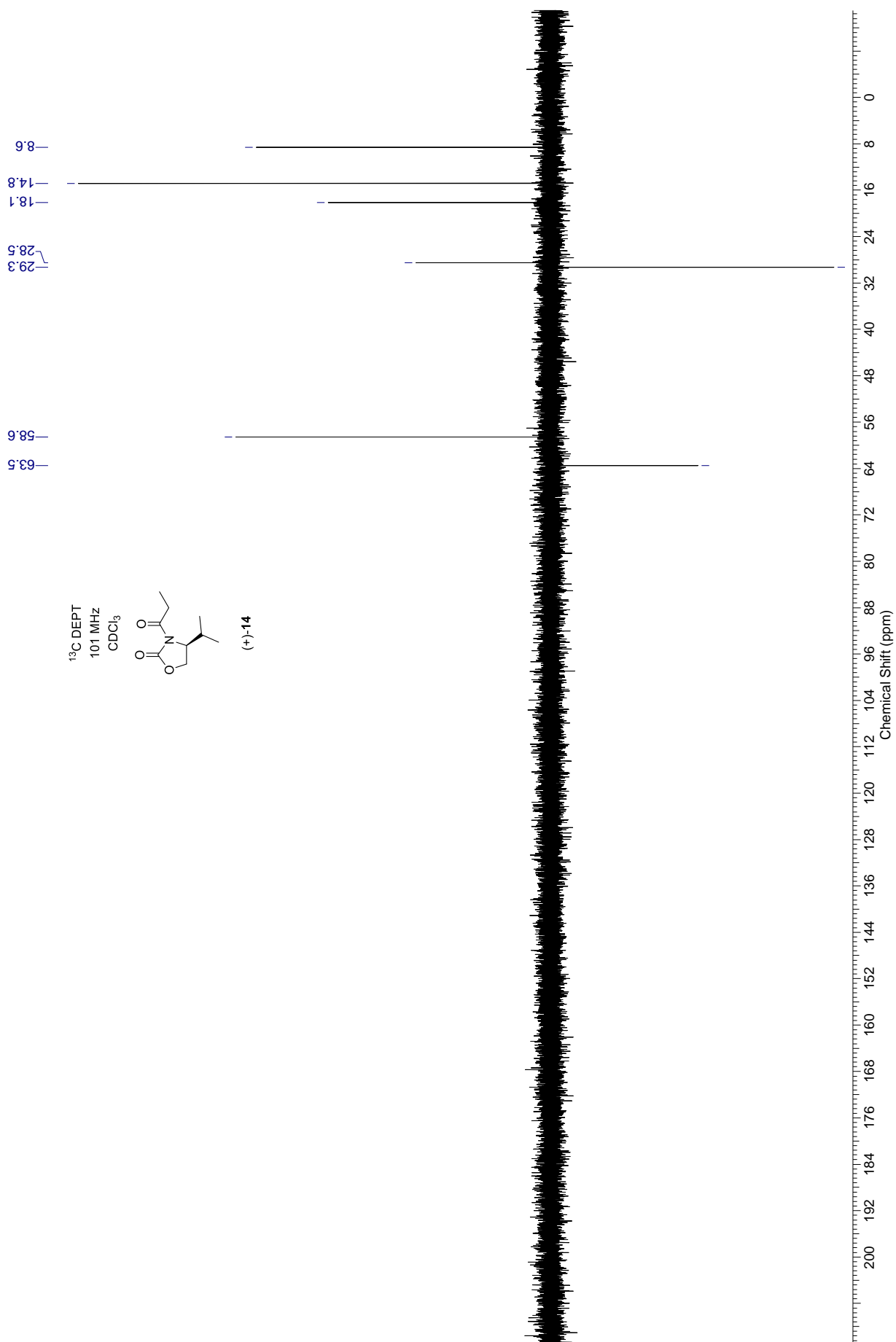




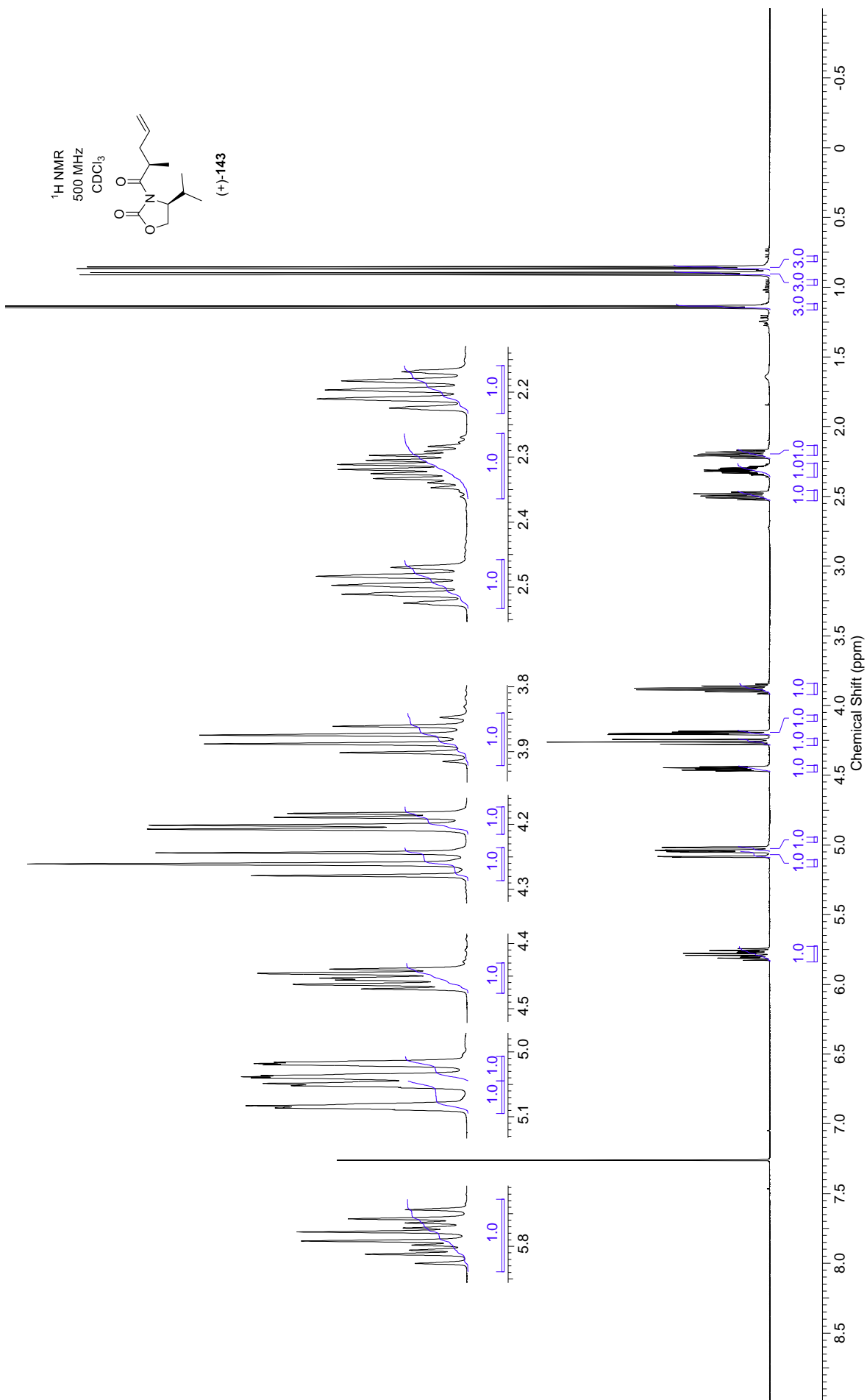


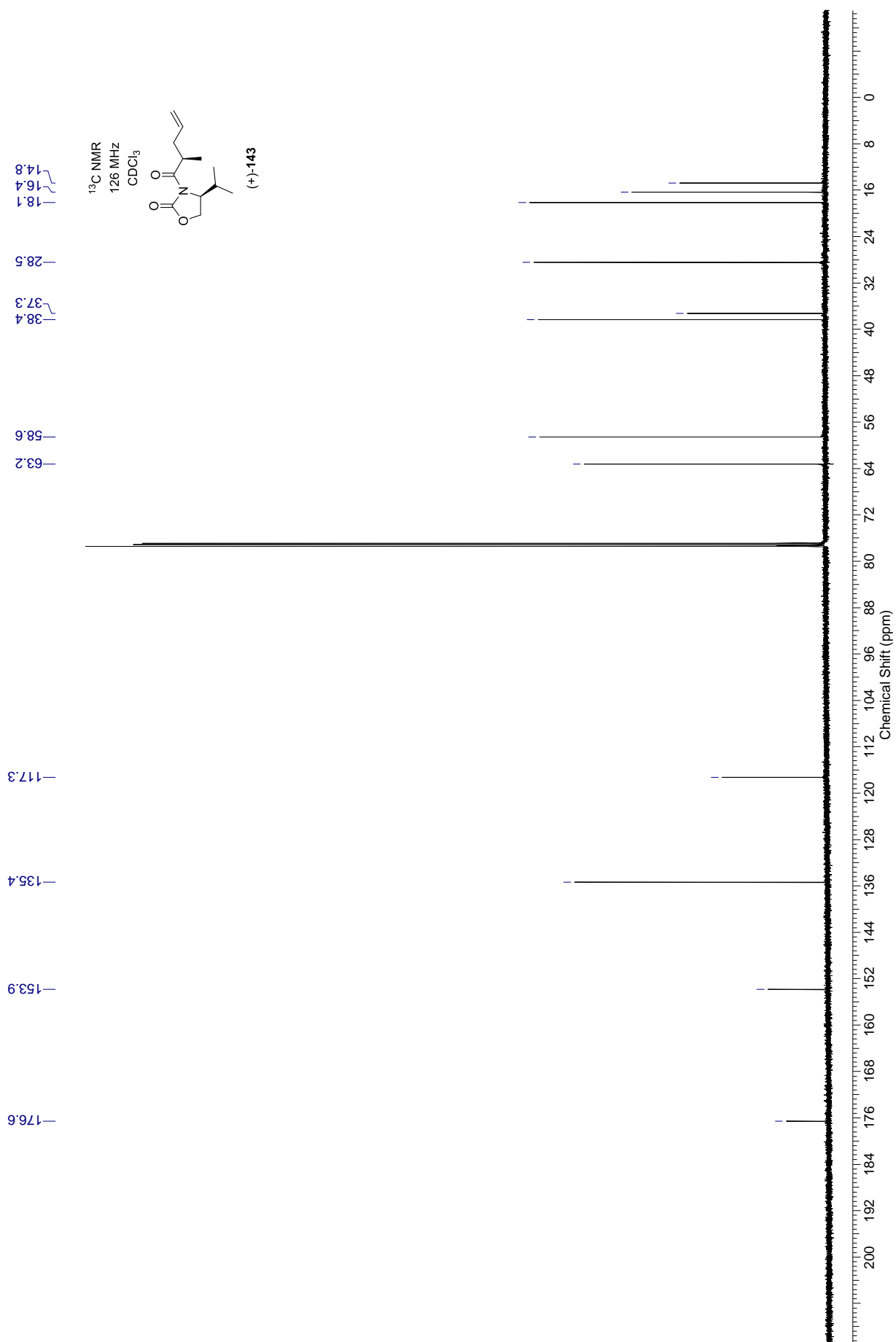


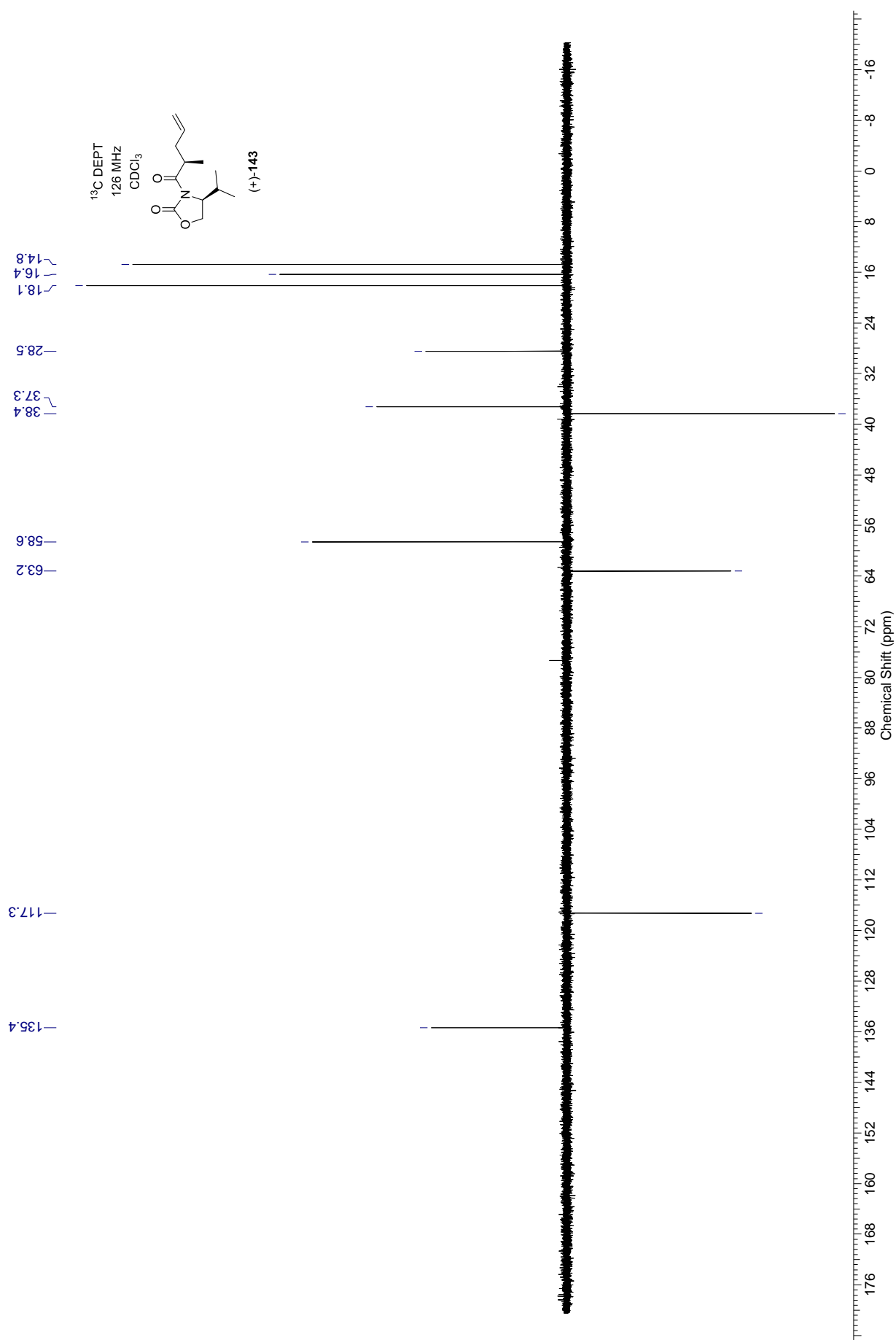


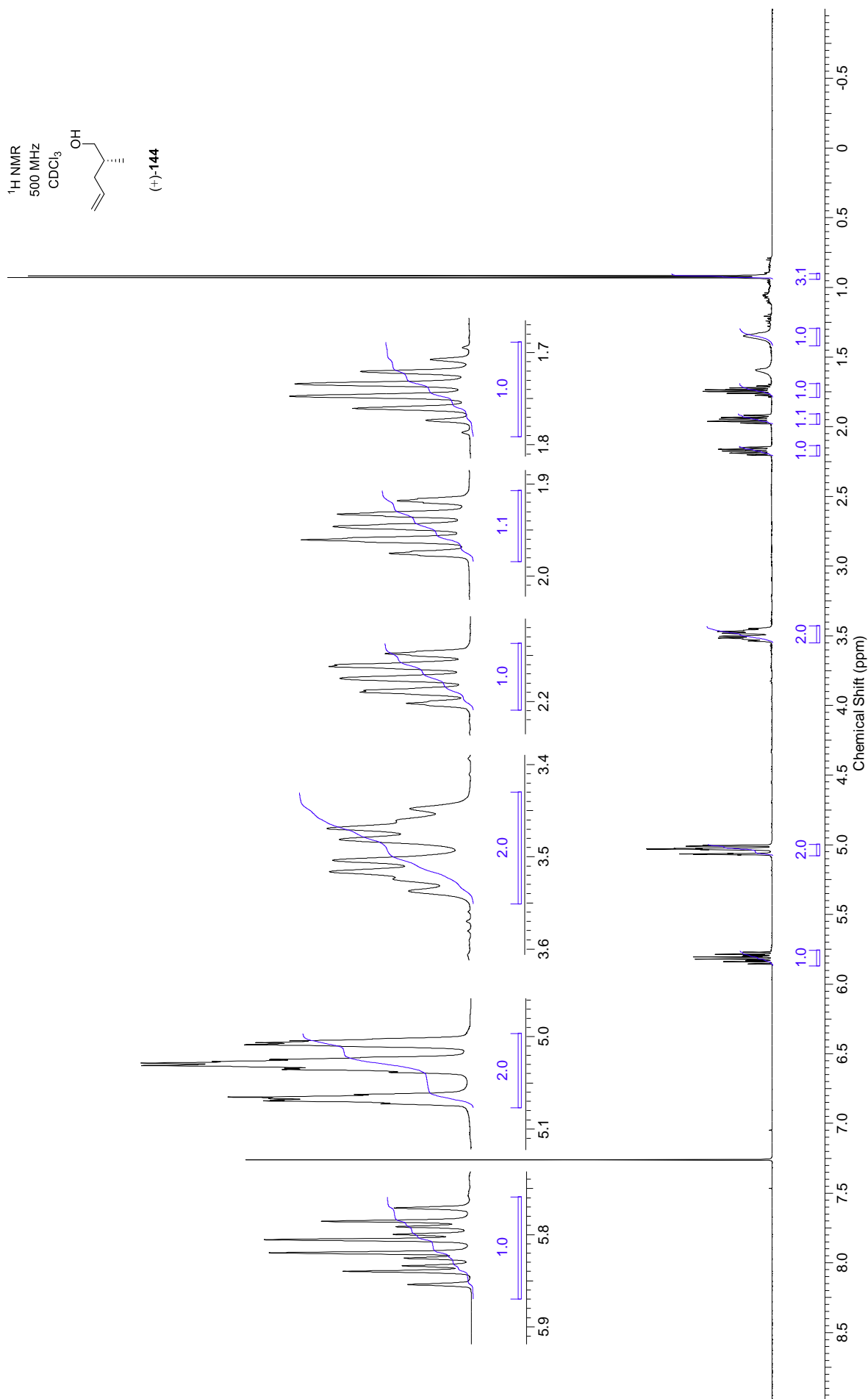
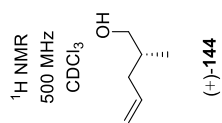


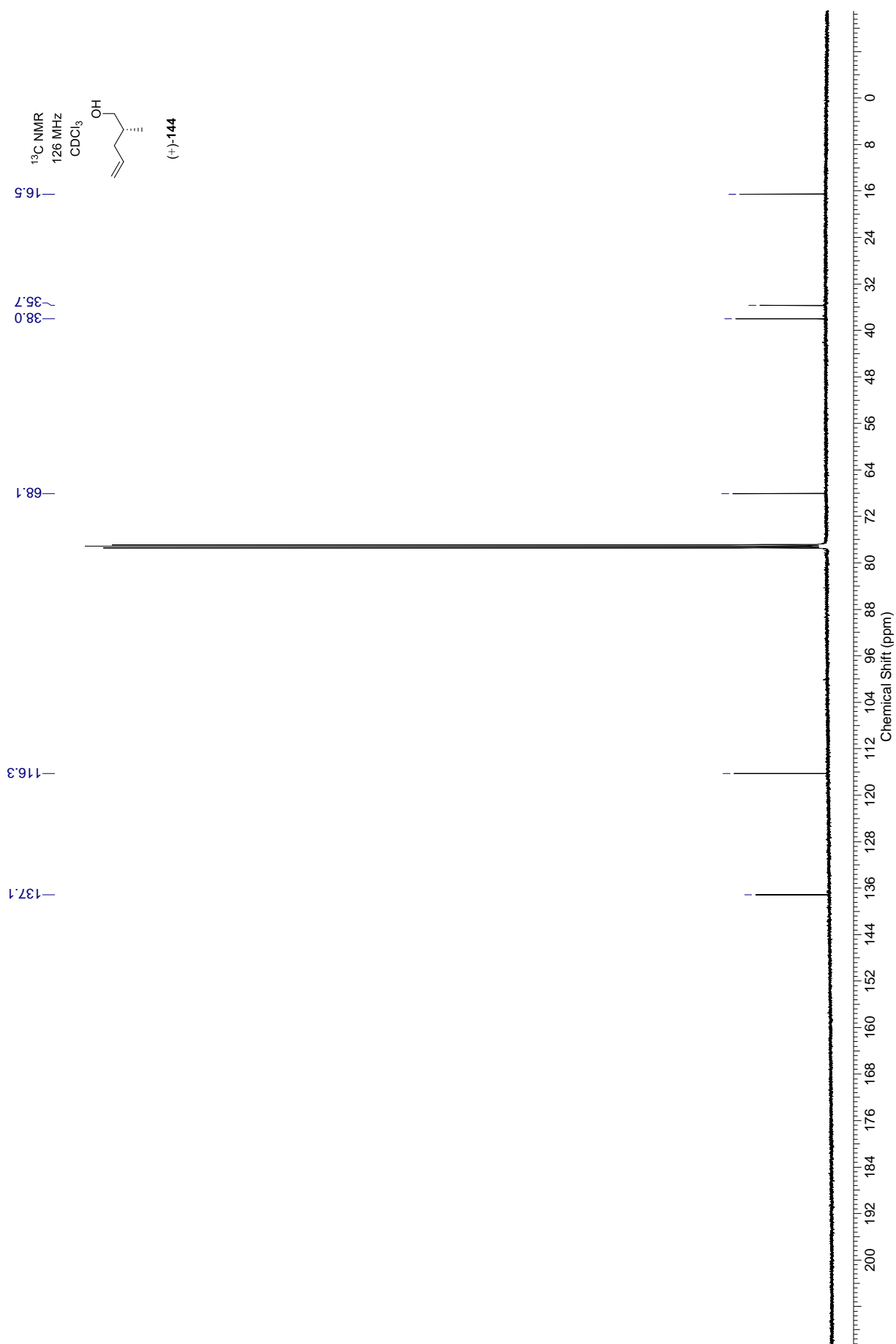


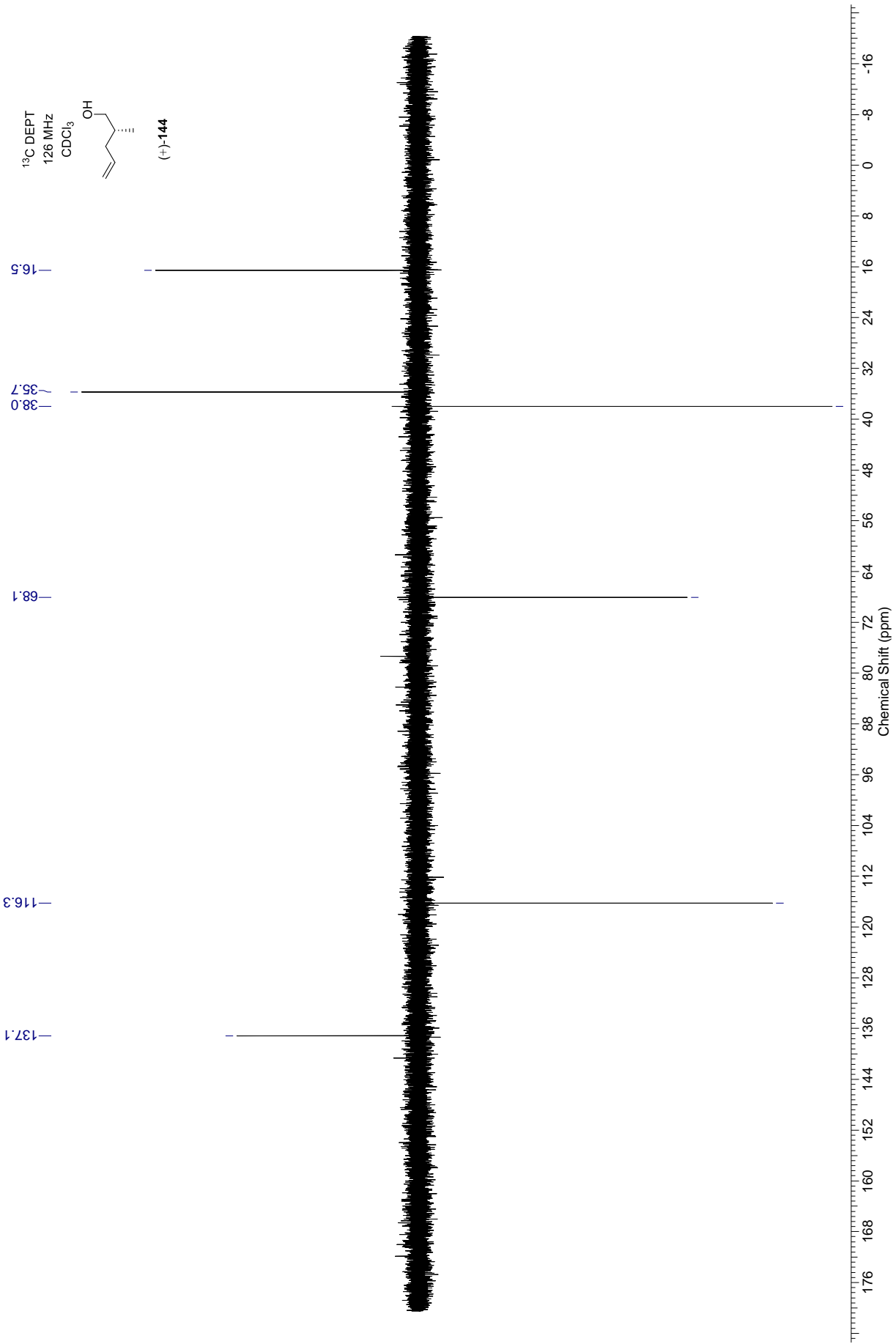




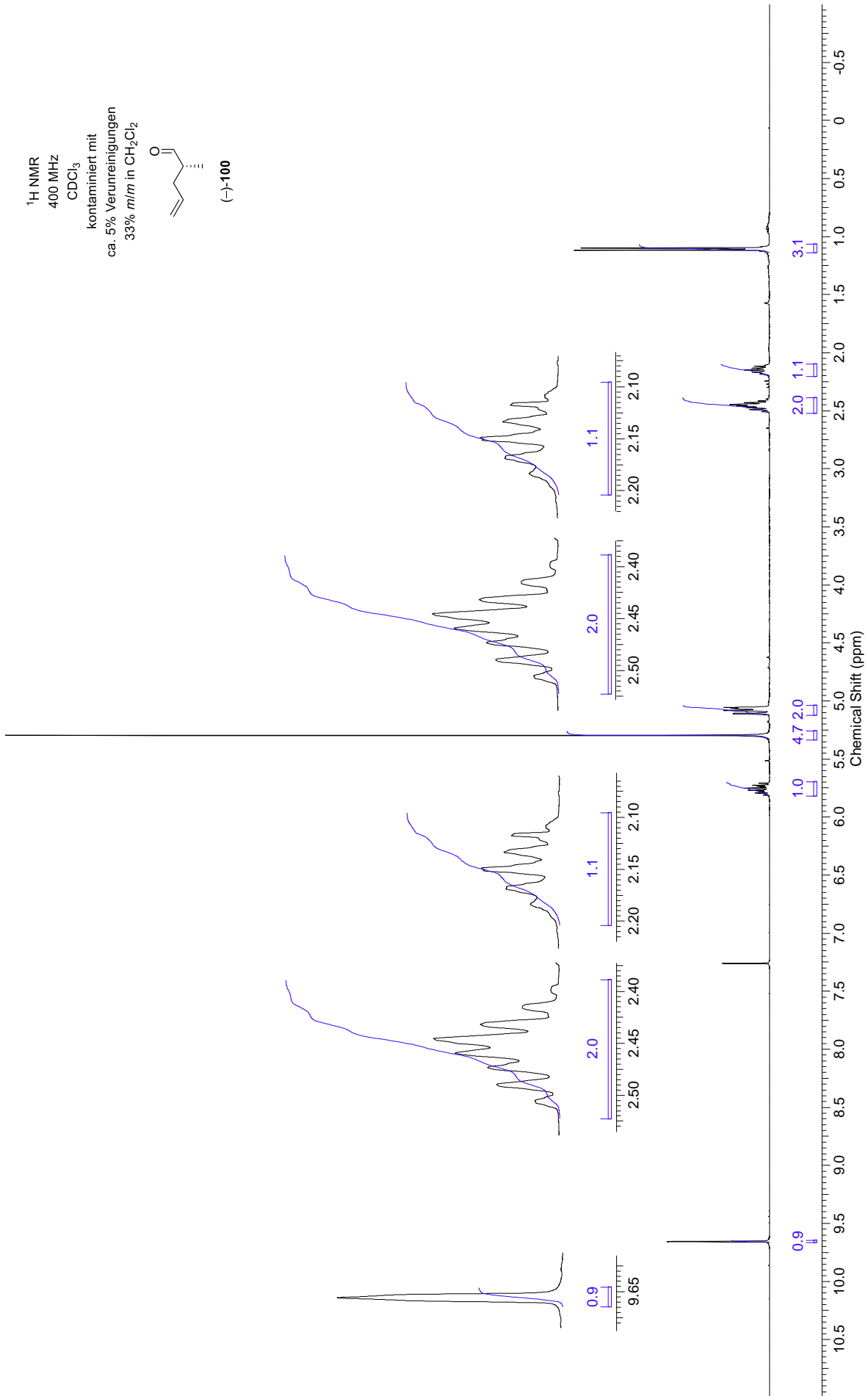
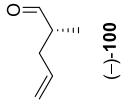


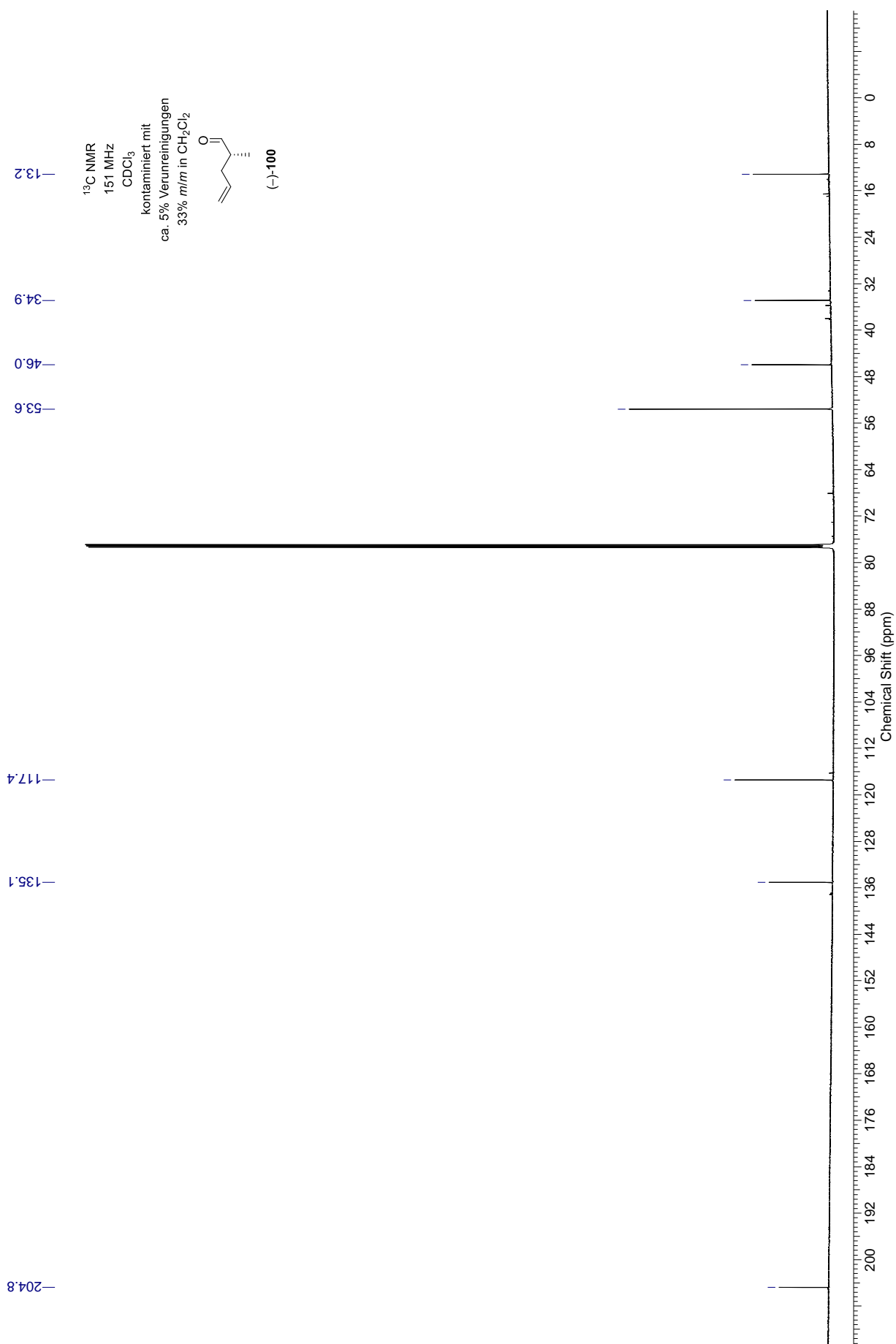




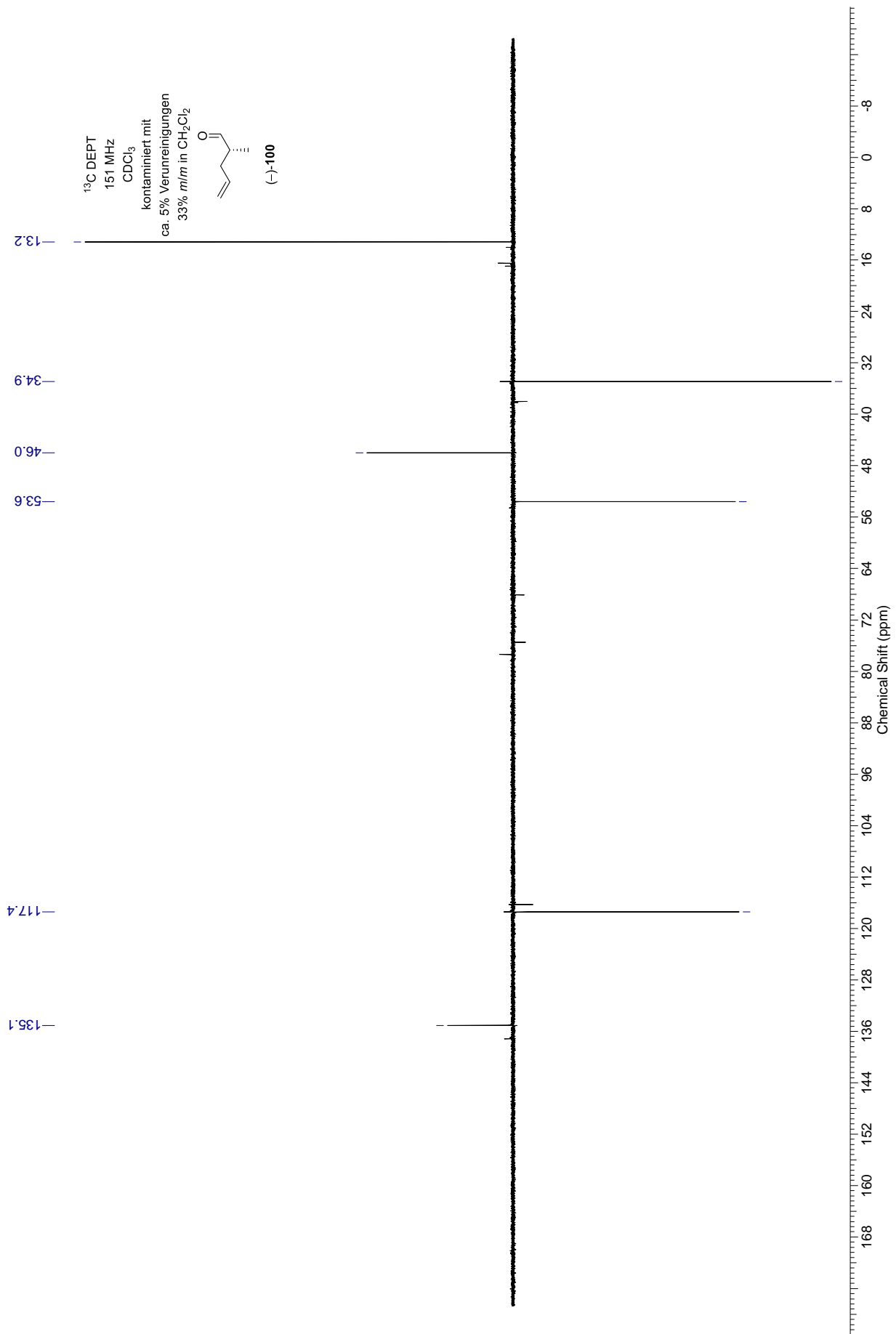


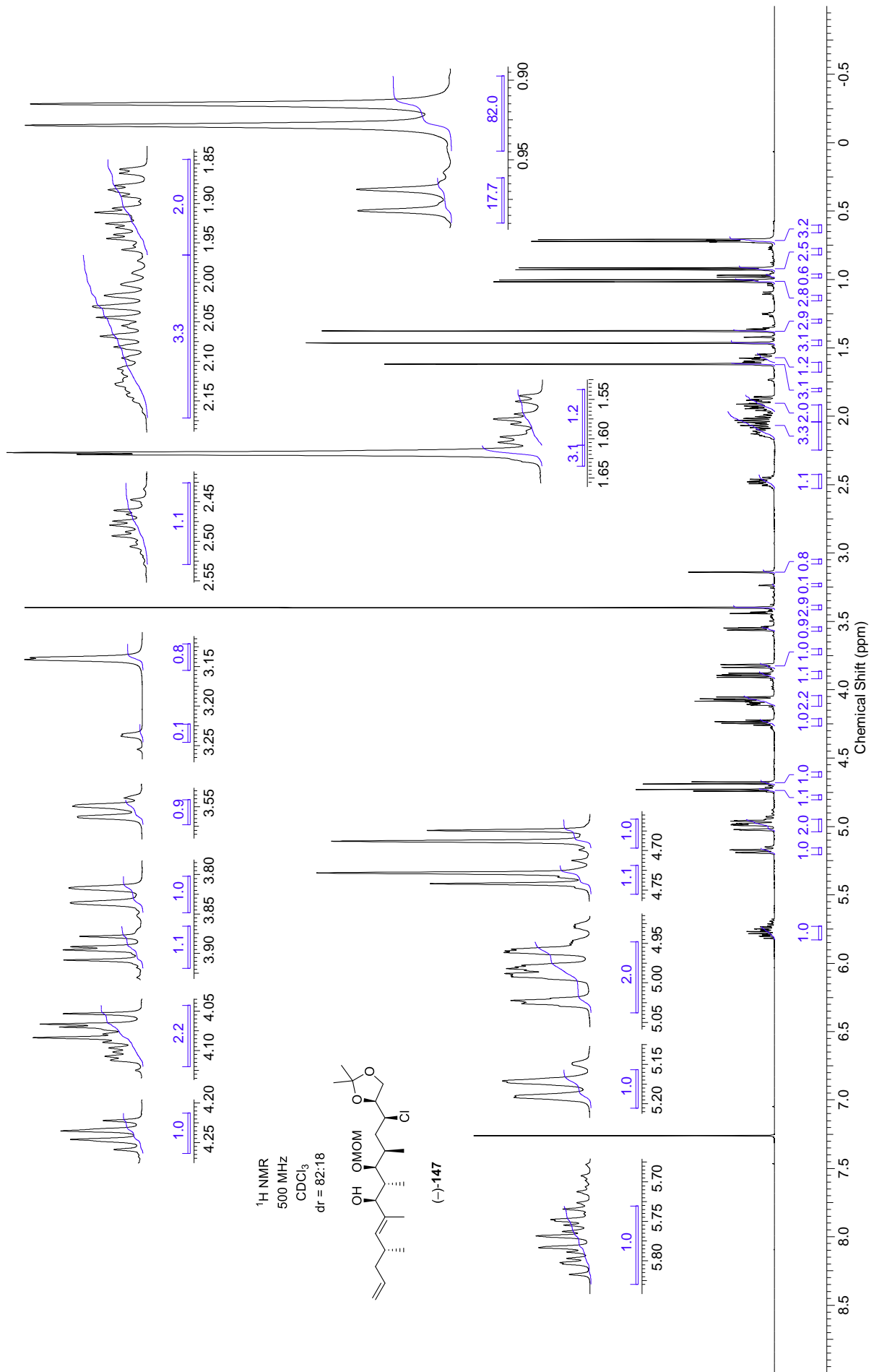
$^1\text{H}$  NMR  
400 MHz  
 $\text{CDCl}_3$   
kontaminiert mit  
ca. 5% Verunreinigungen  
33% *m/m* in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

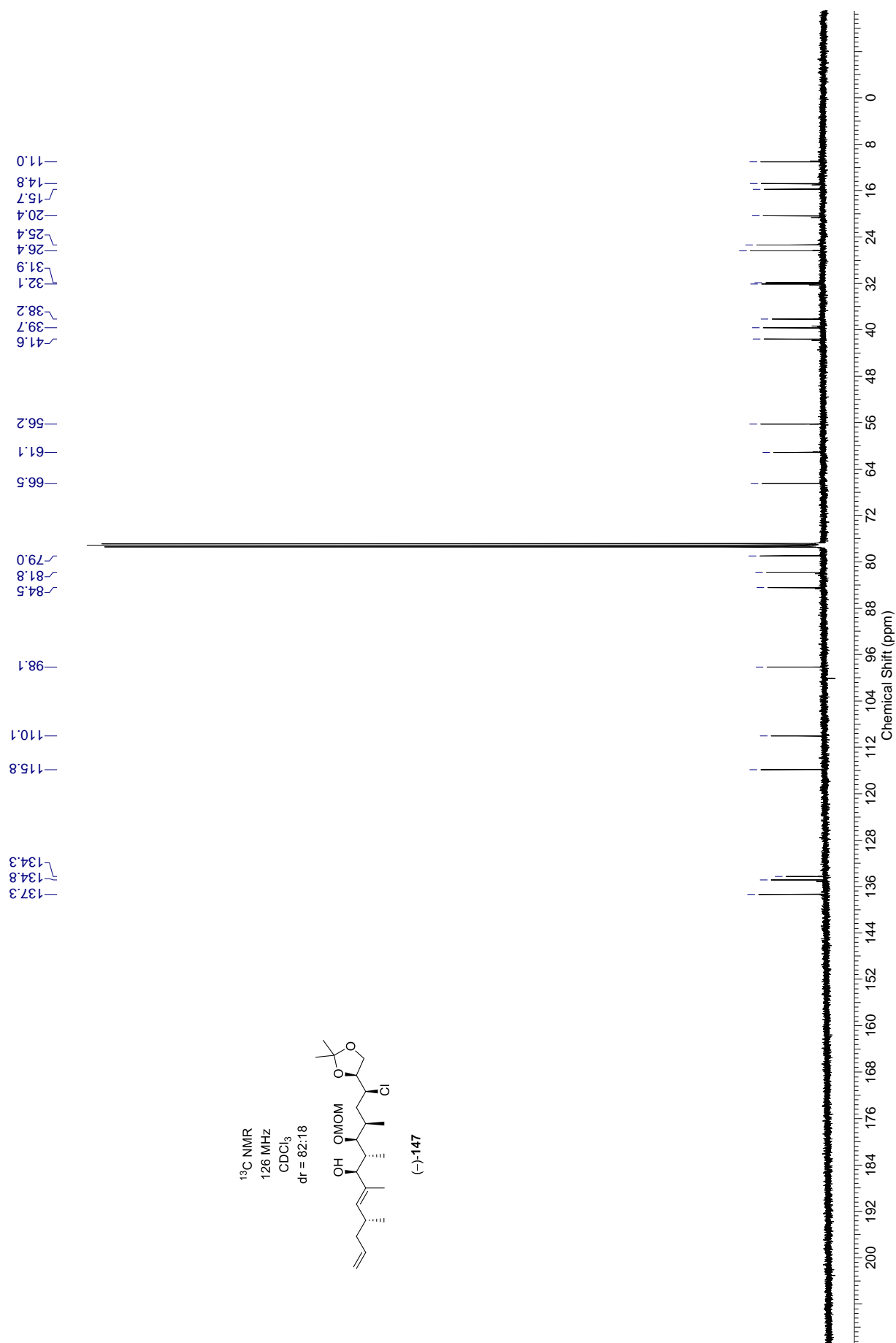


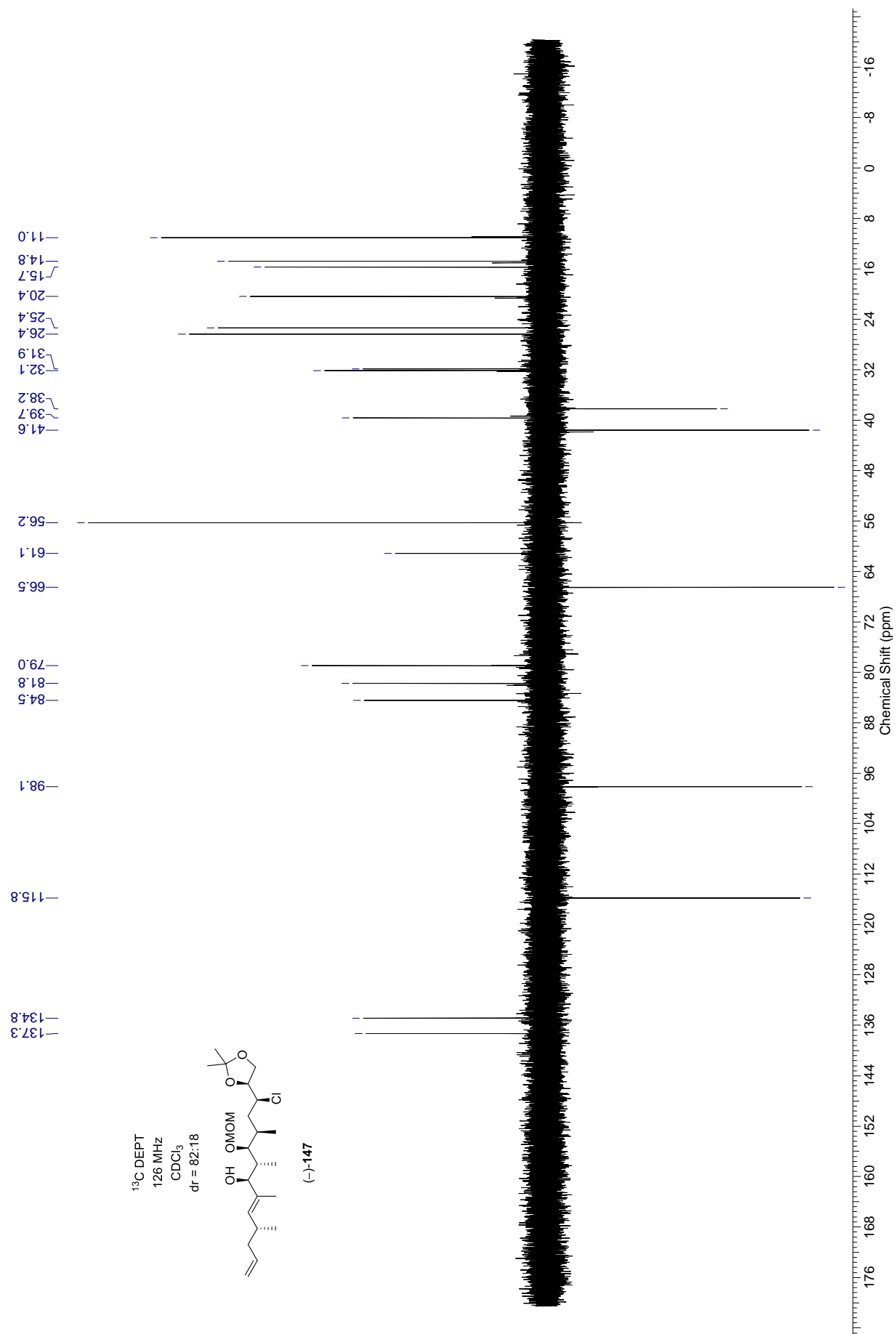




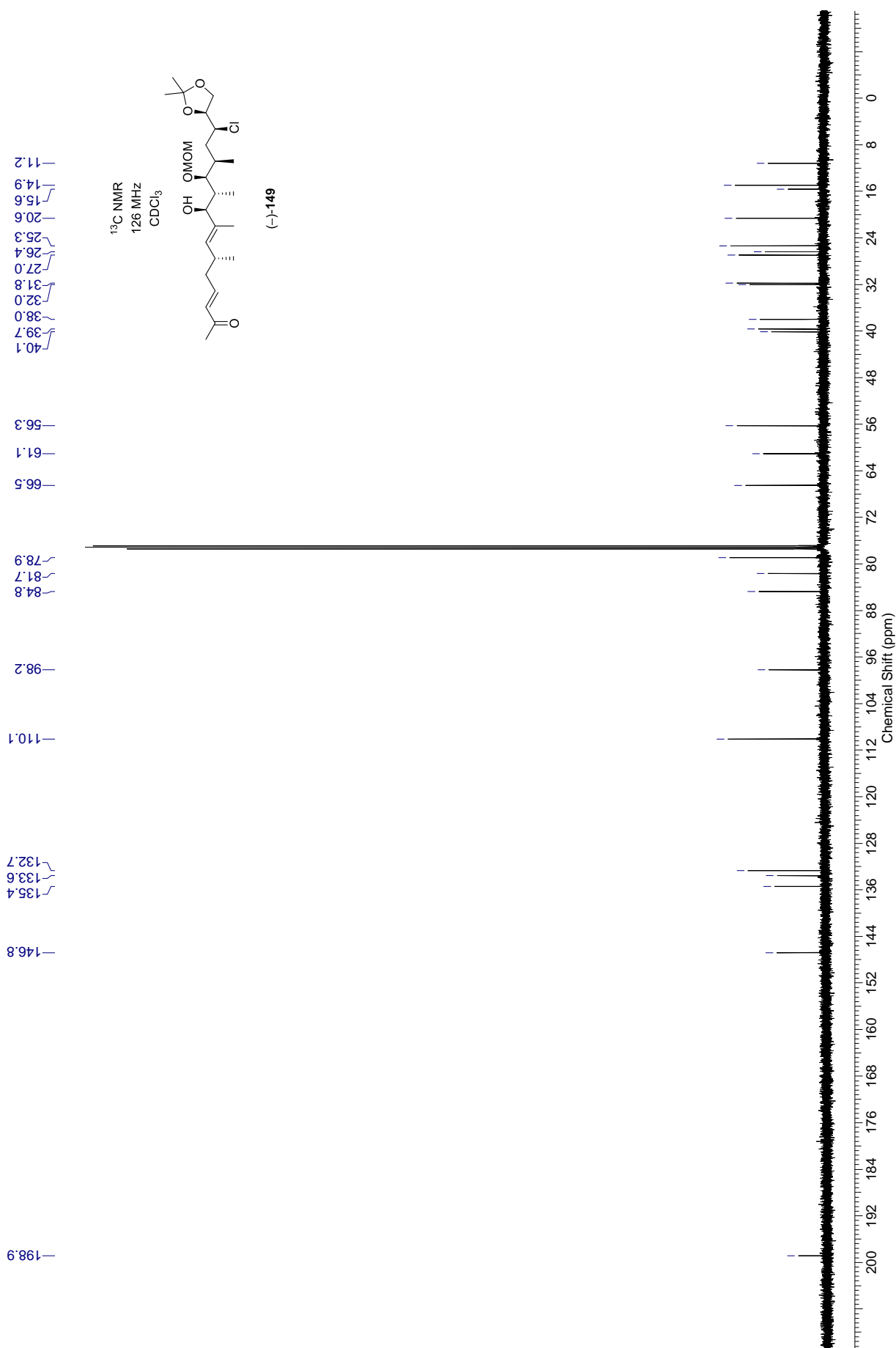


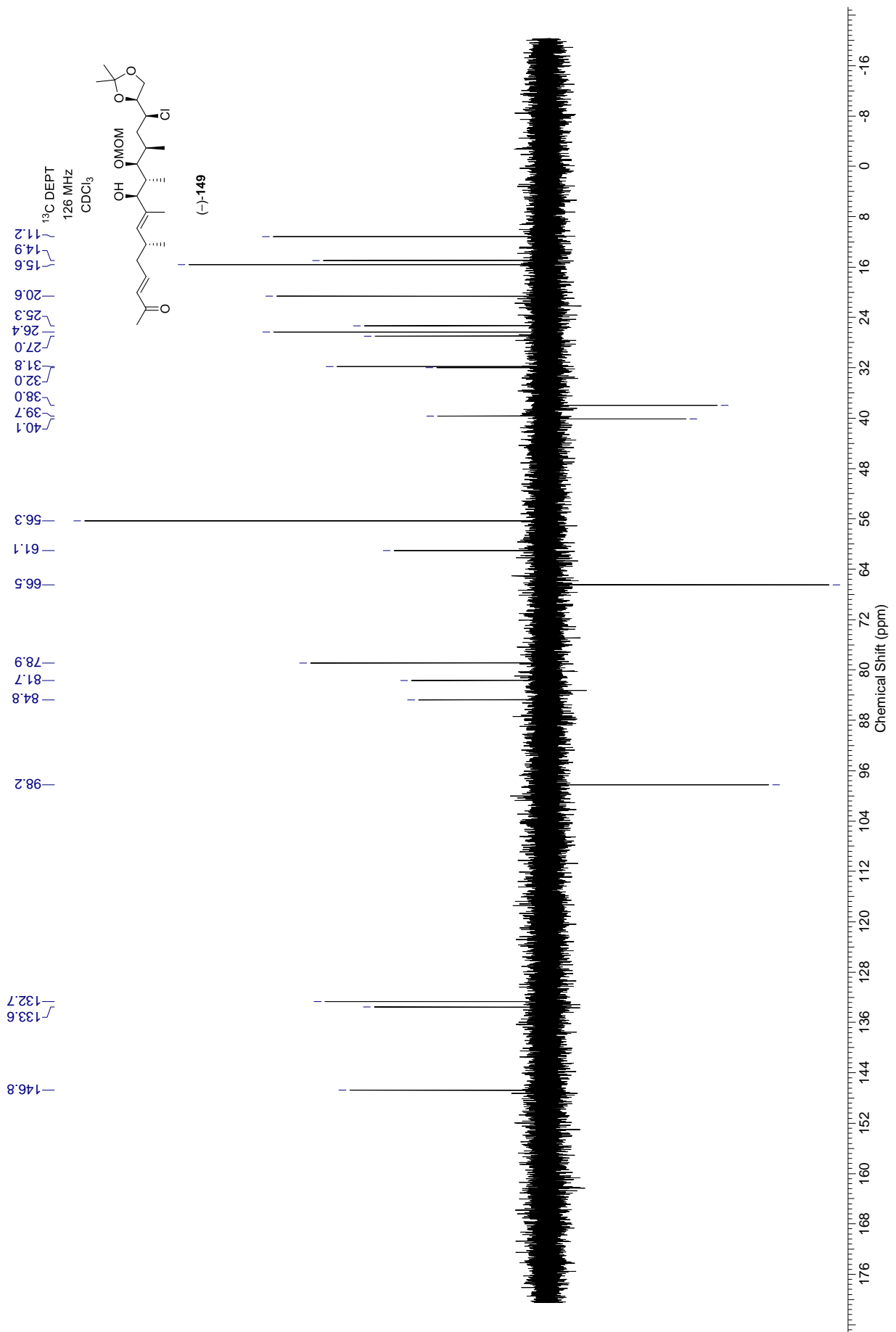






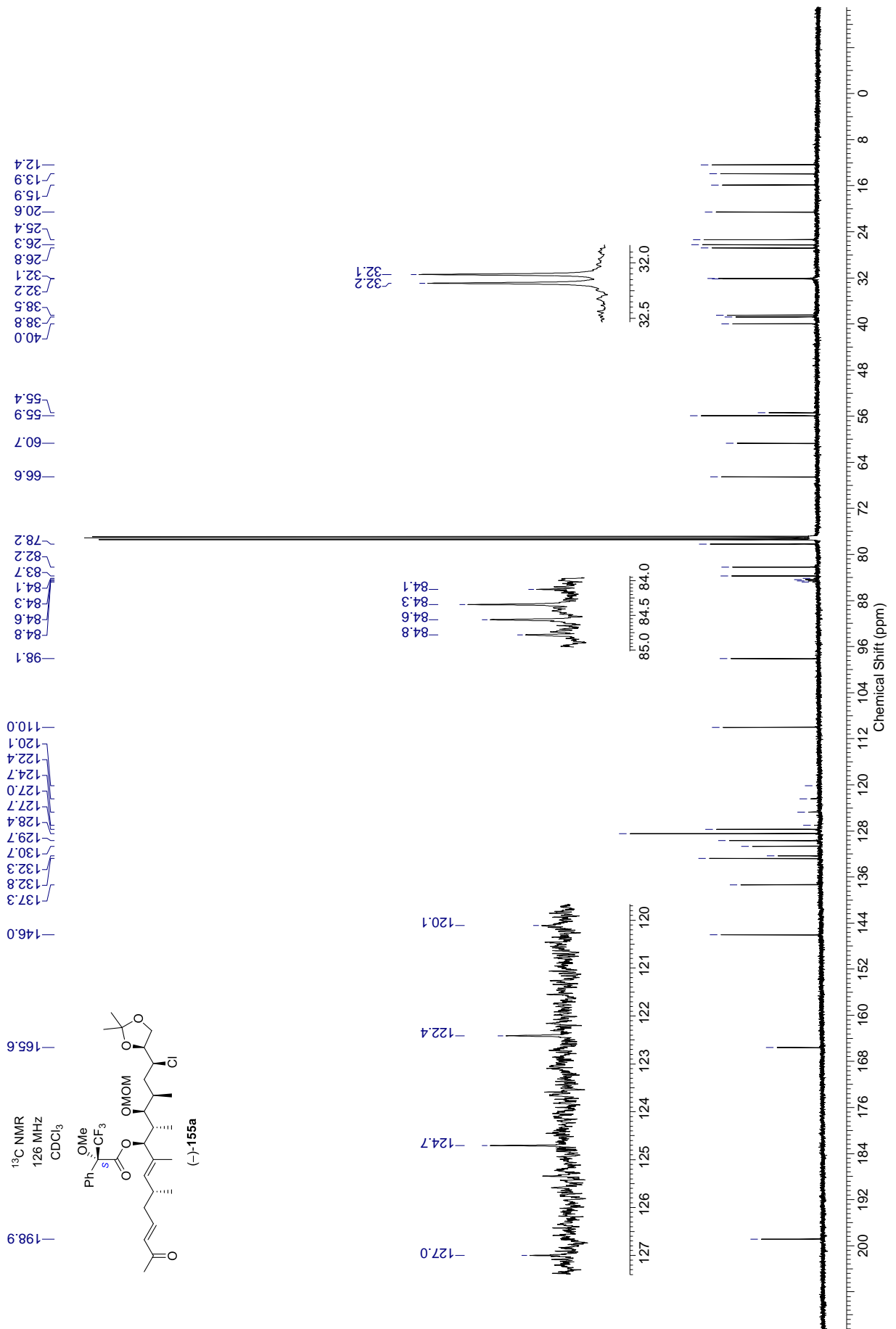


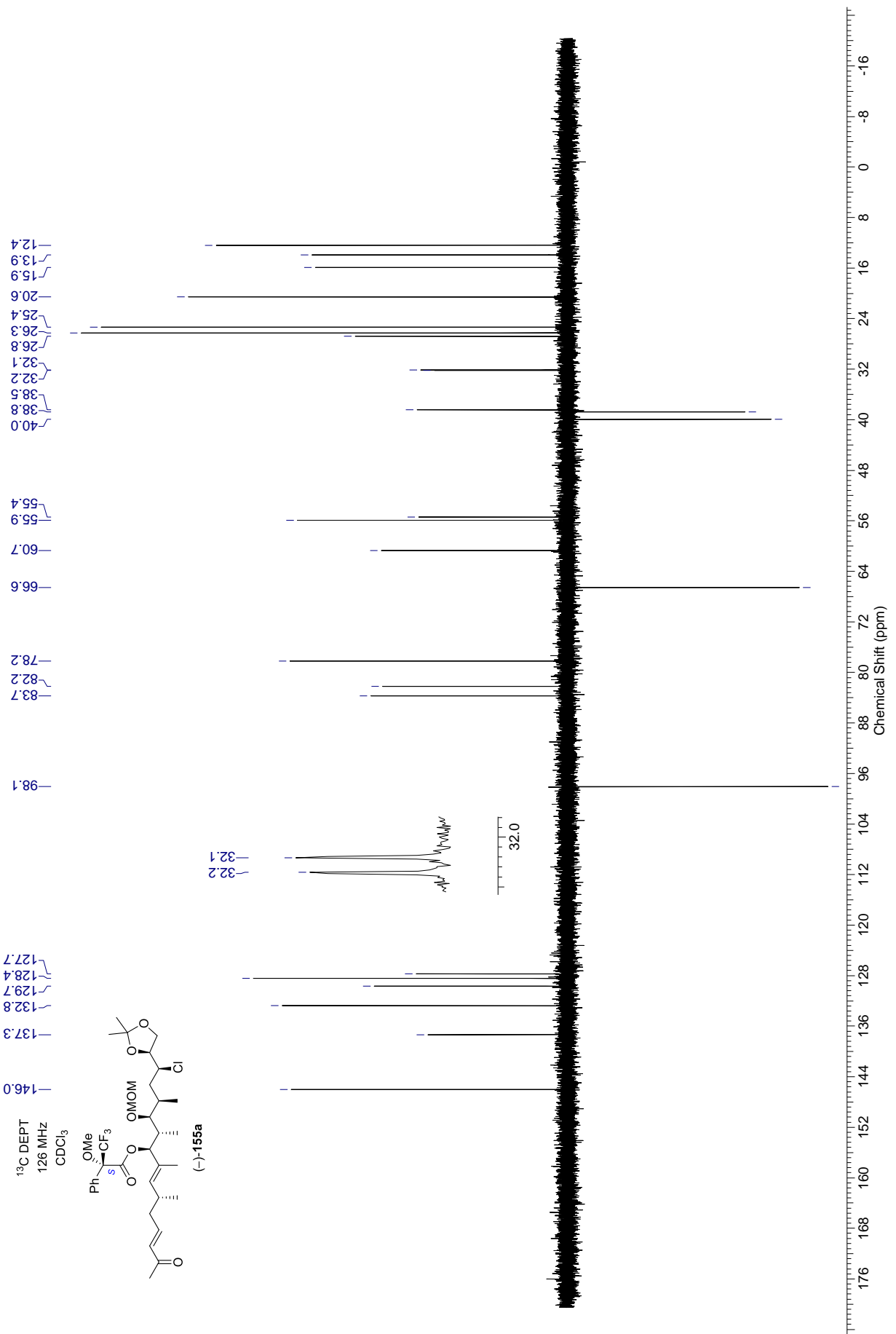


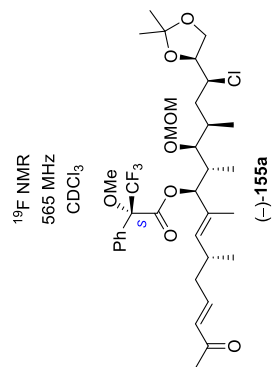




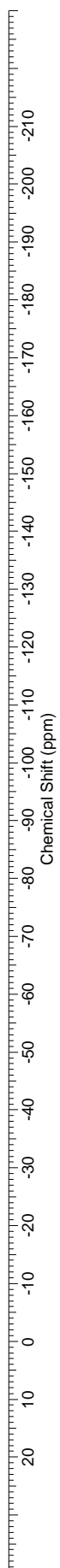


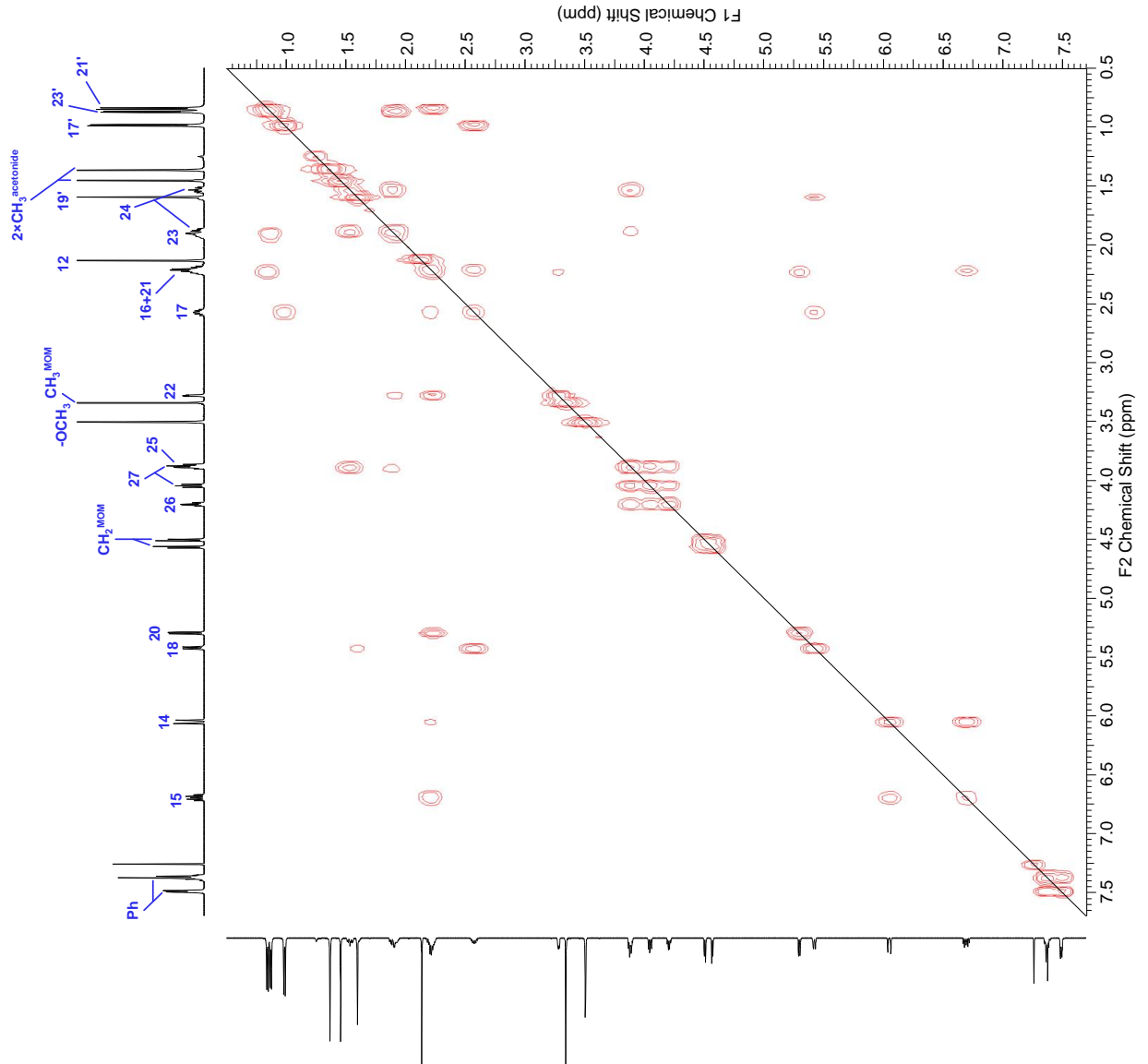




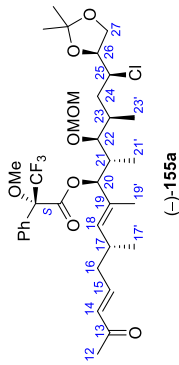


-71.0

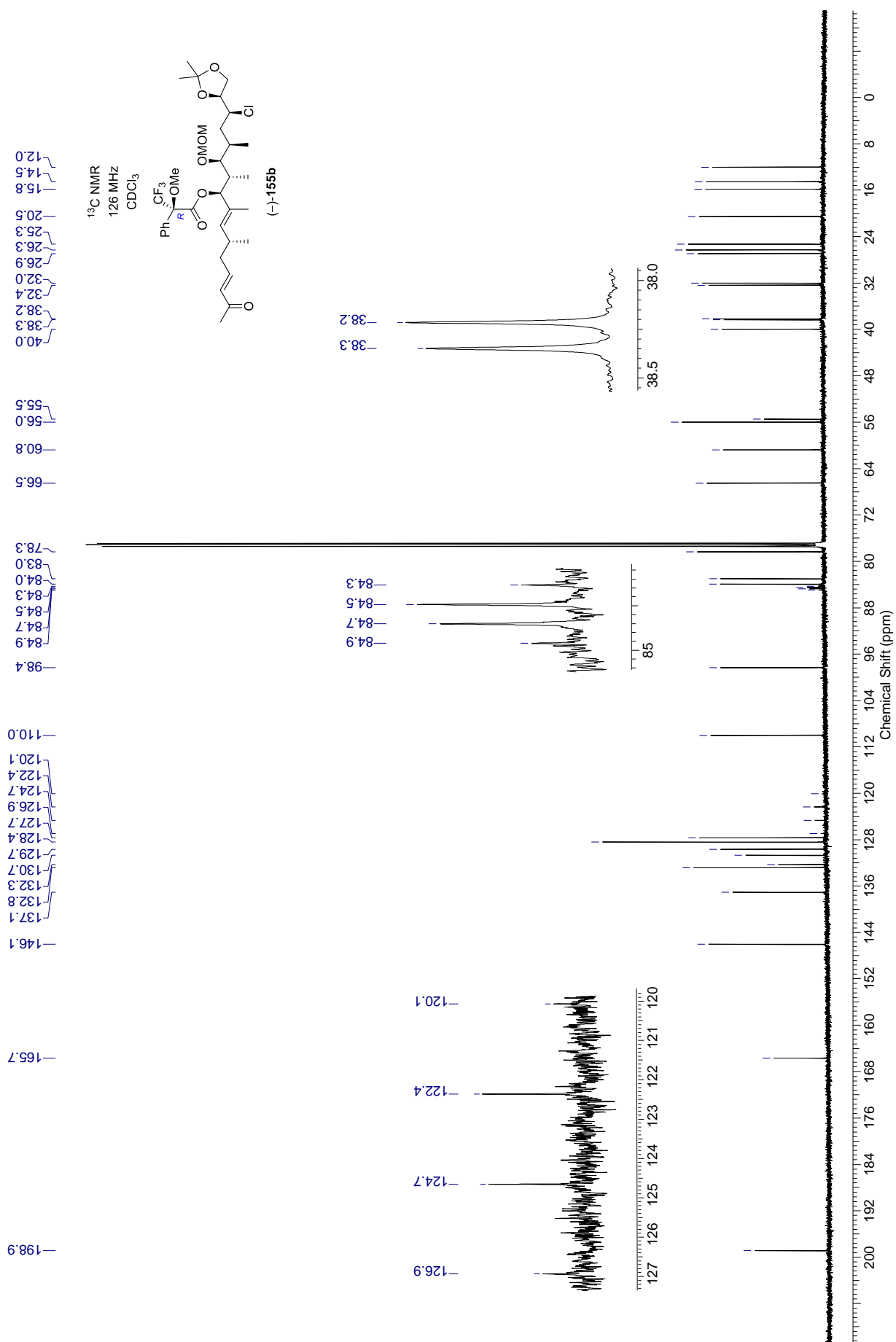




$^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY  
500 MHz  
 $\text{CDCl}_3$



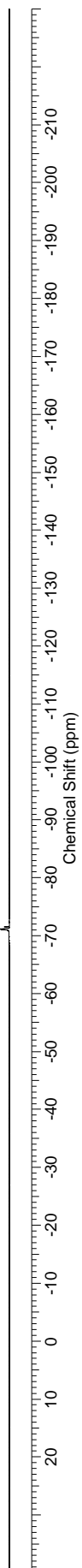
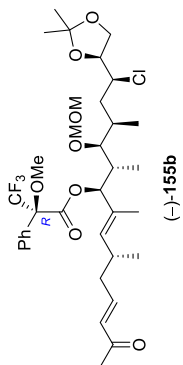




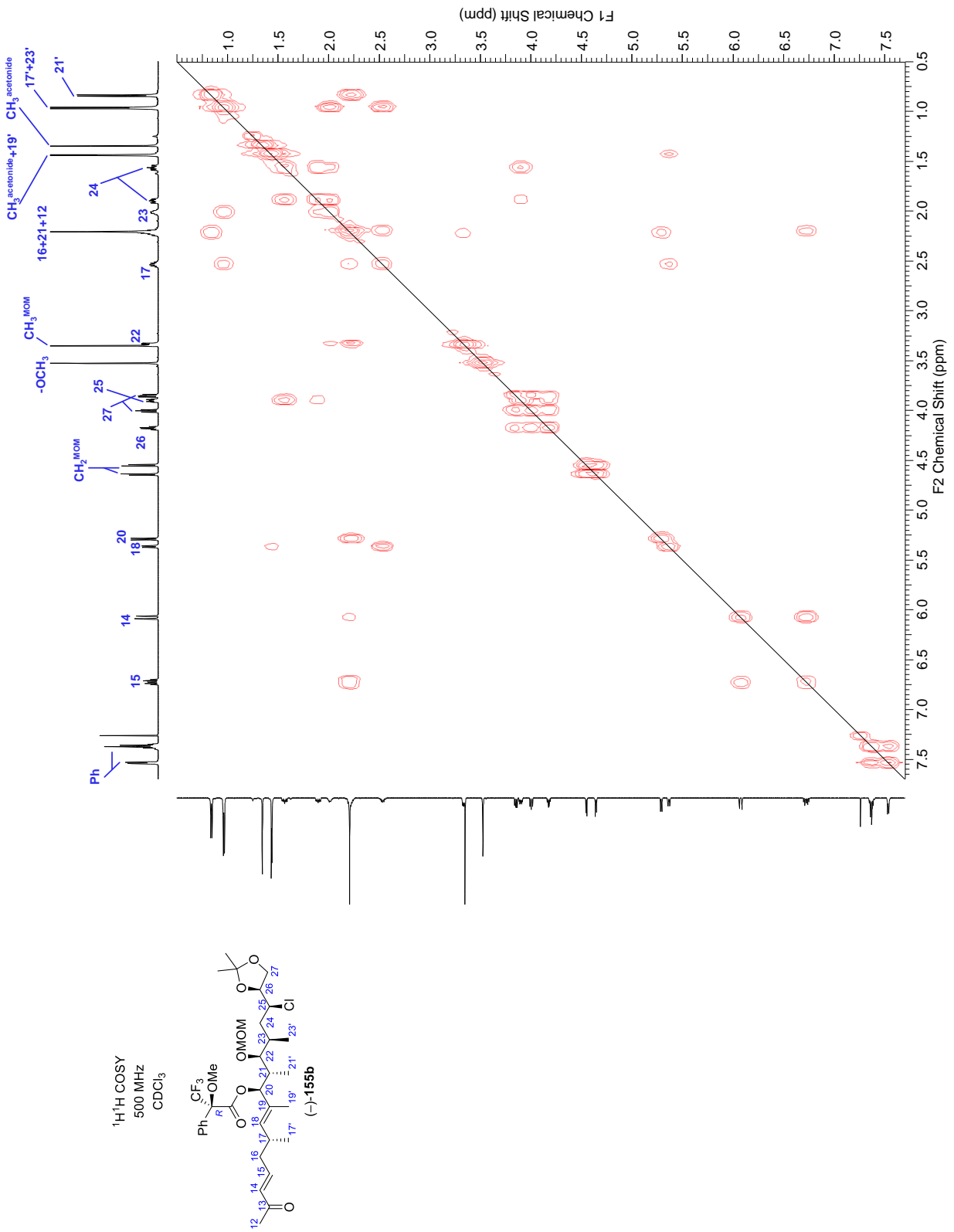


— -71.2

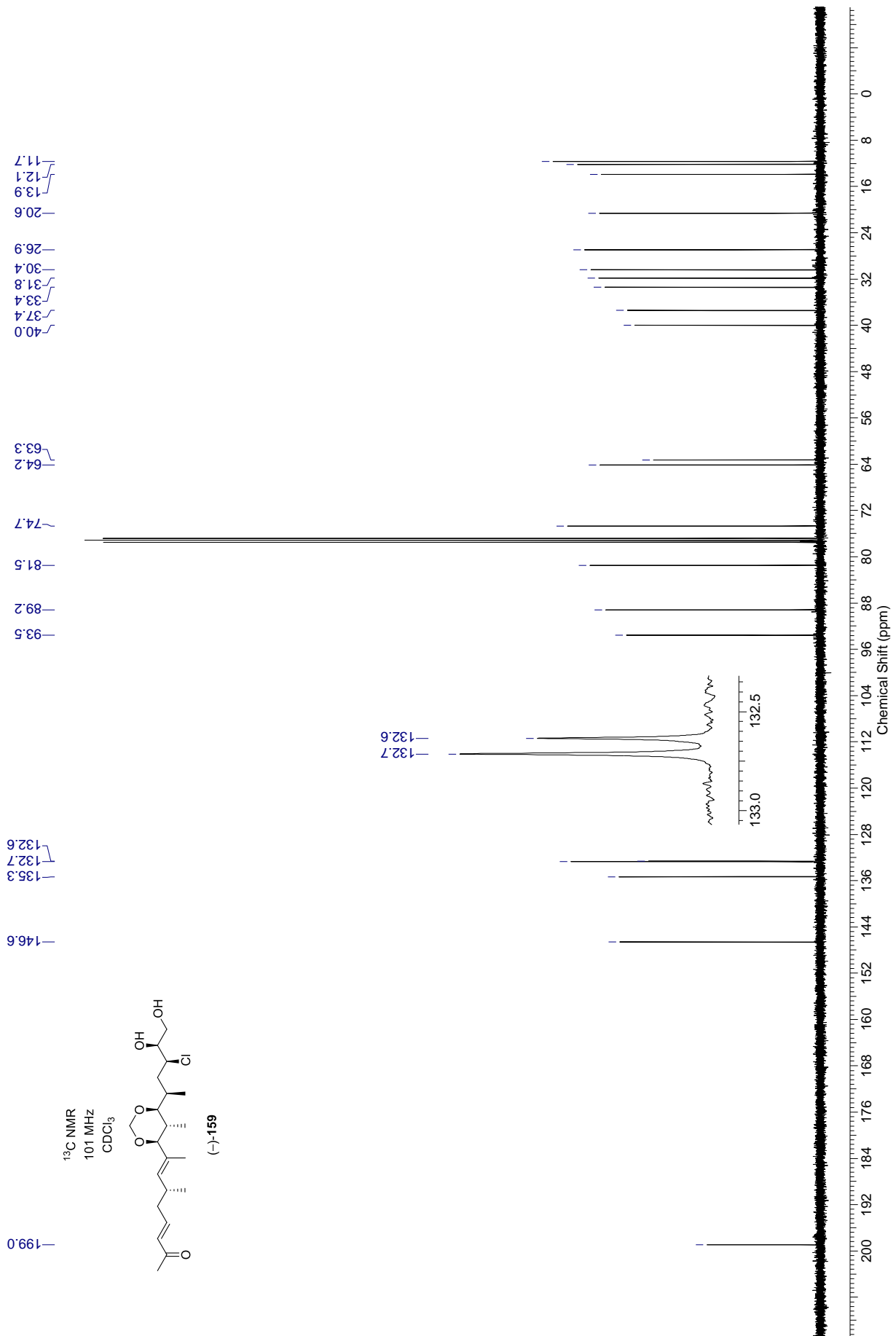
<sup>19</sup>F NMR  
565 MHz  
CDCl<sub>3</sub>



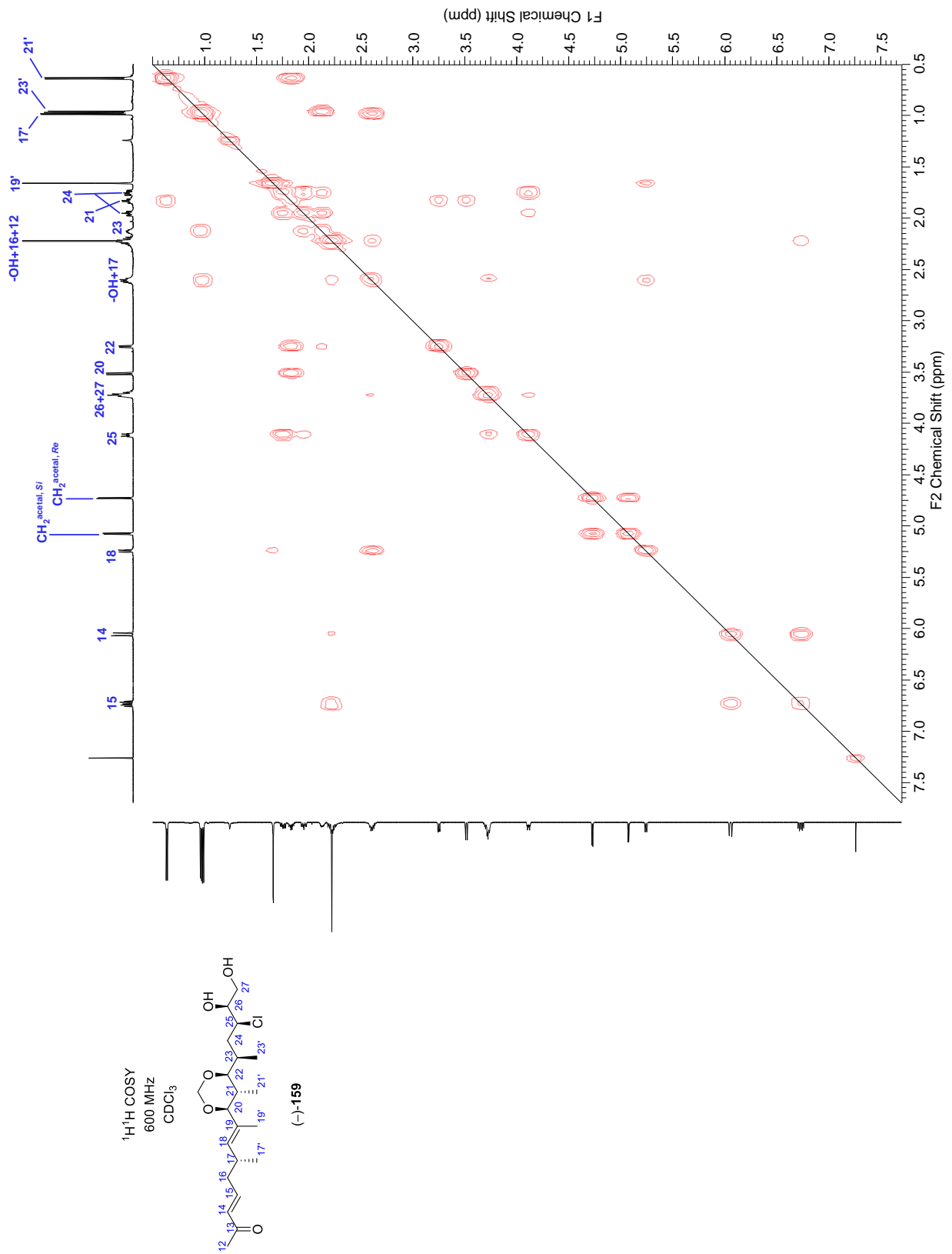


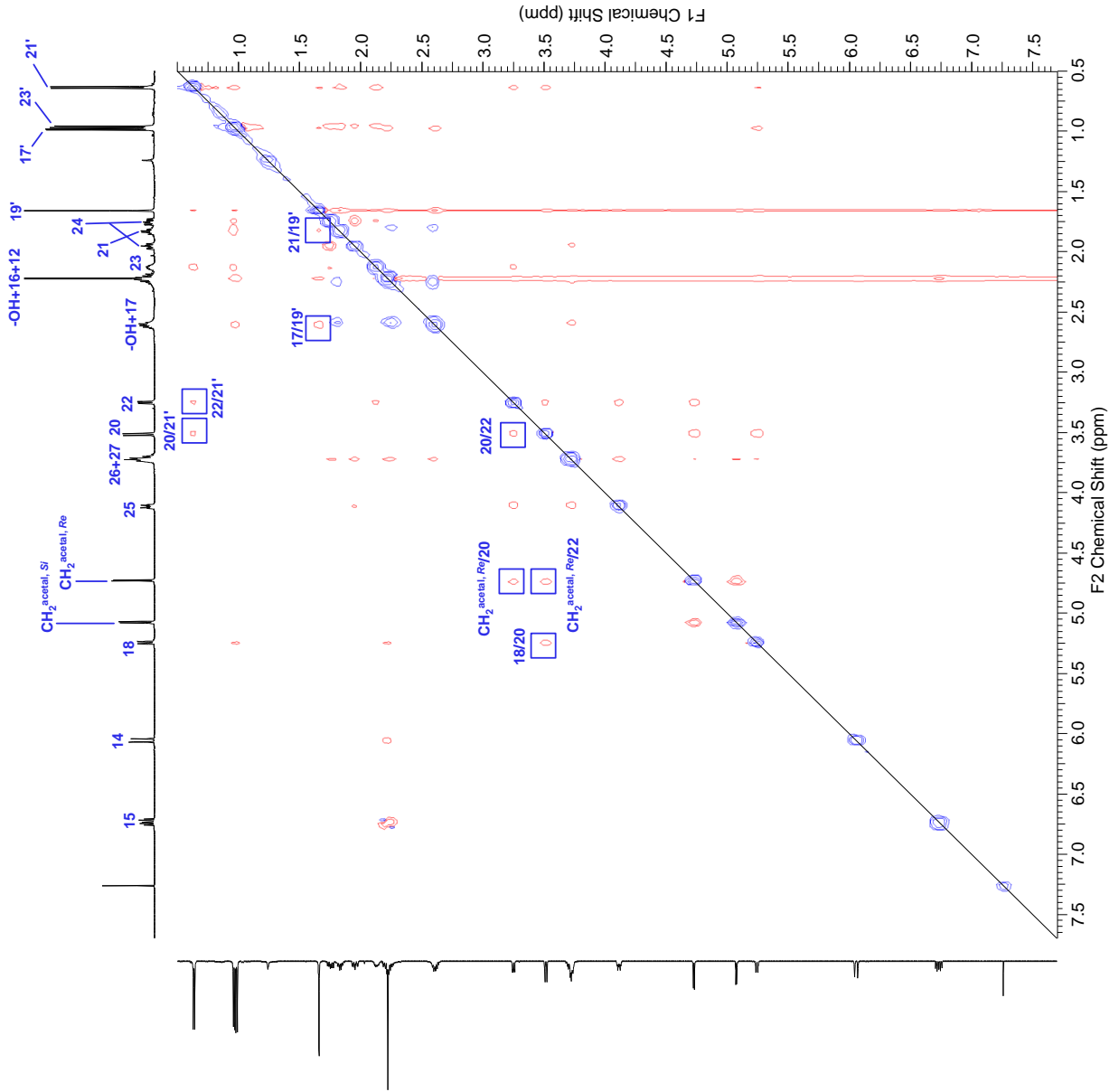




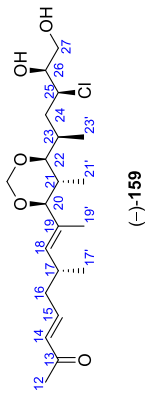




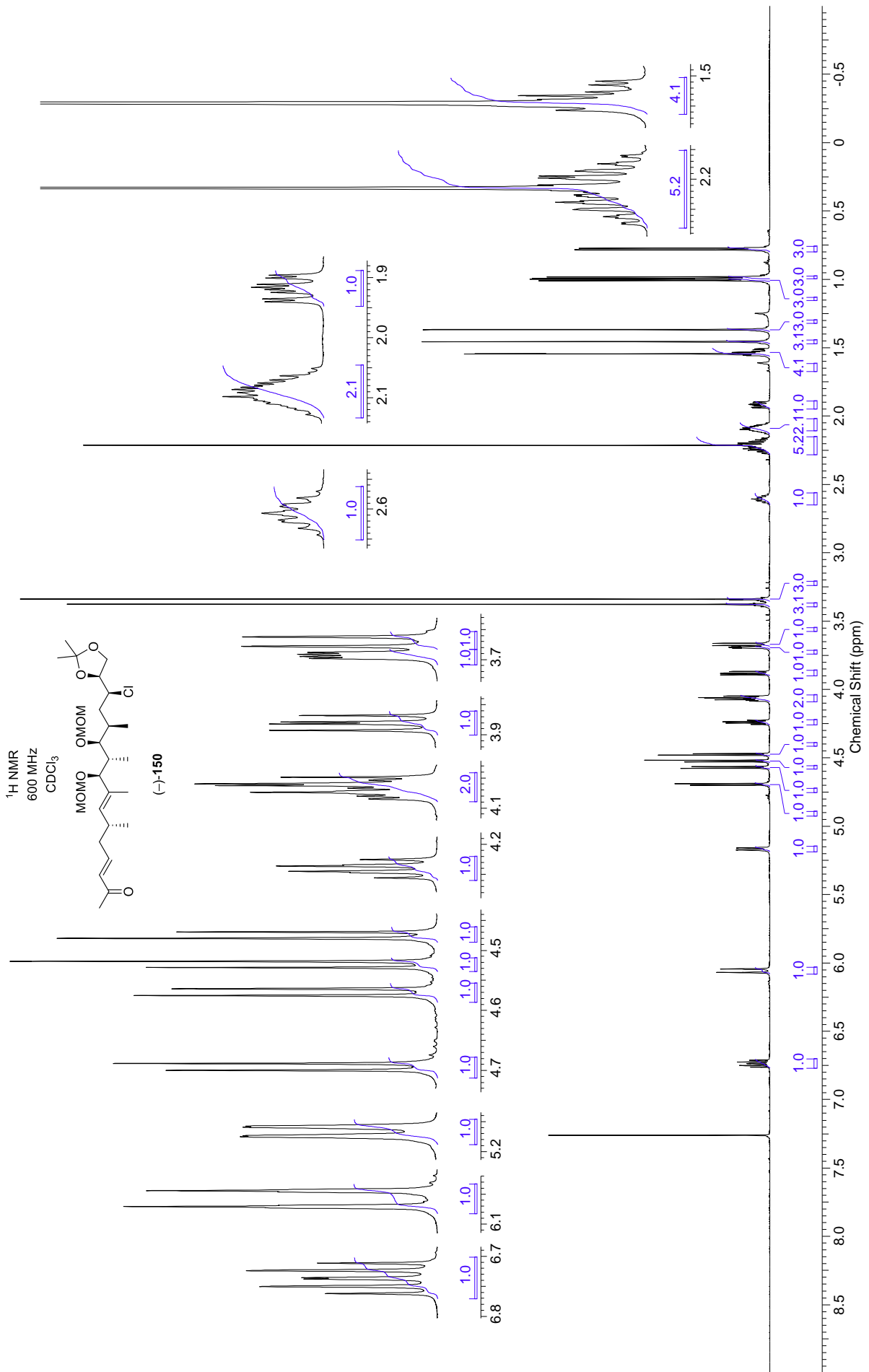


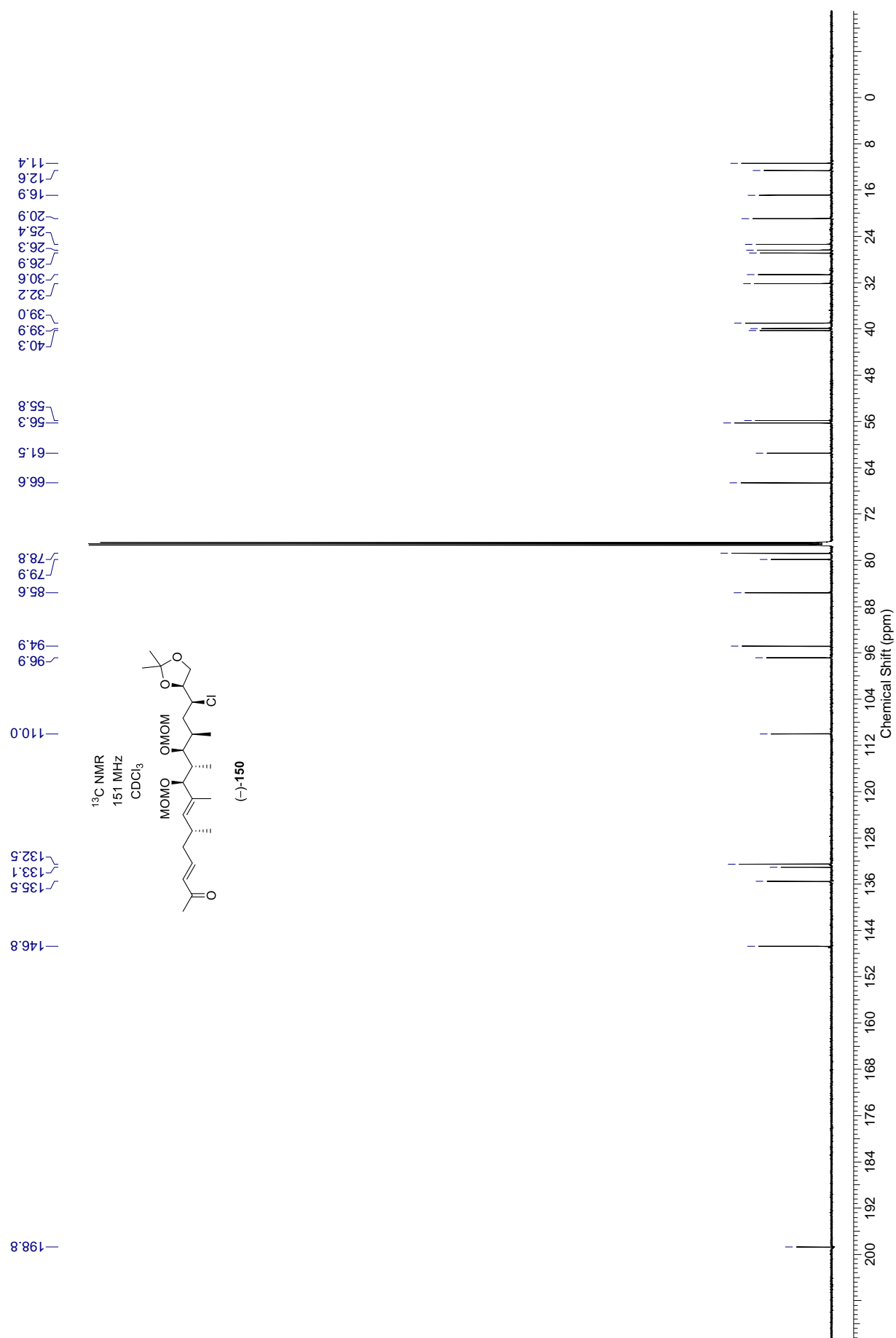


<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY  
600 MHz  
CDCl<sub>3</sub>

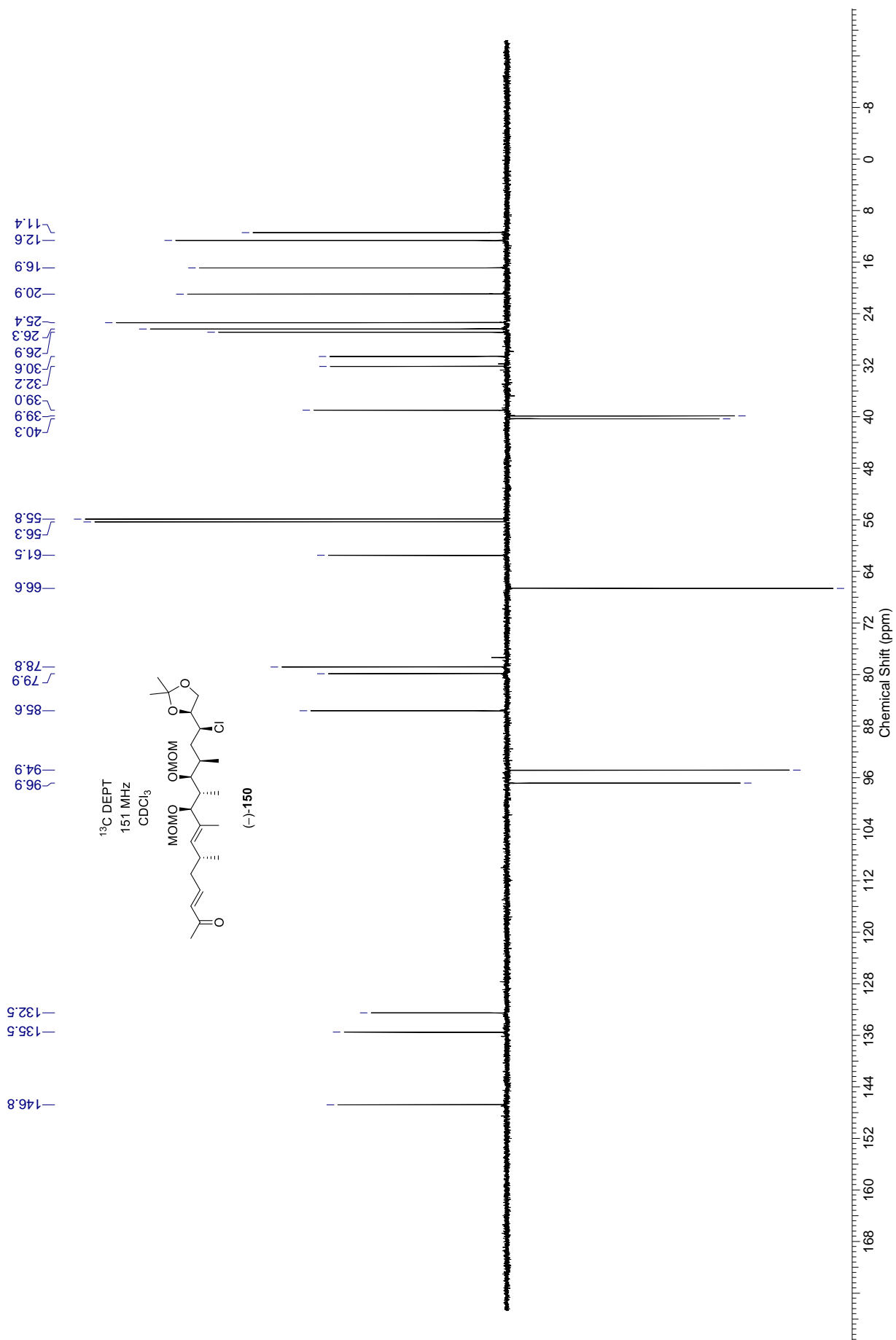


(-)-159

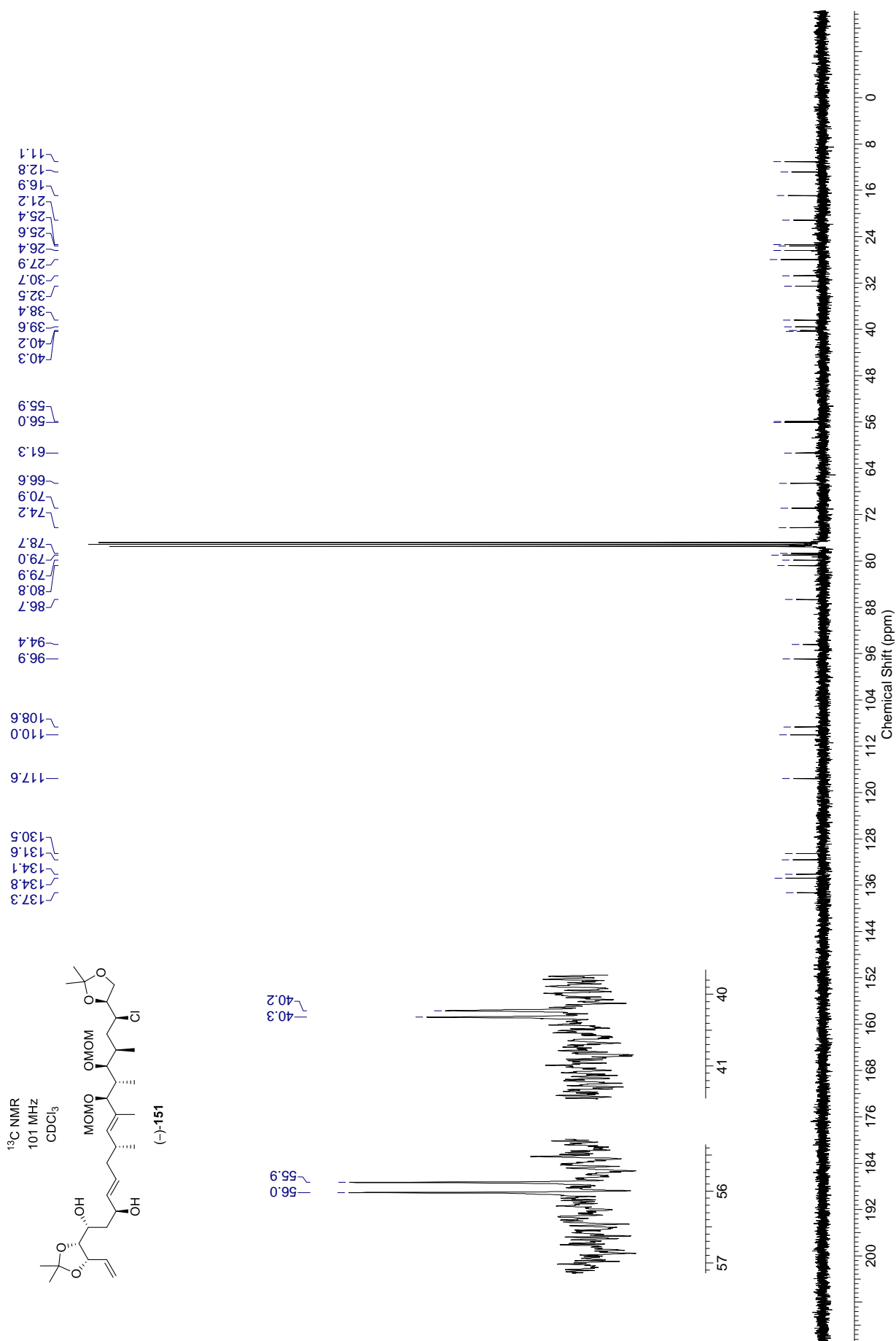


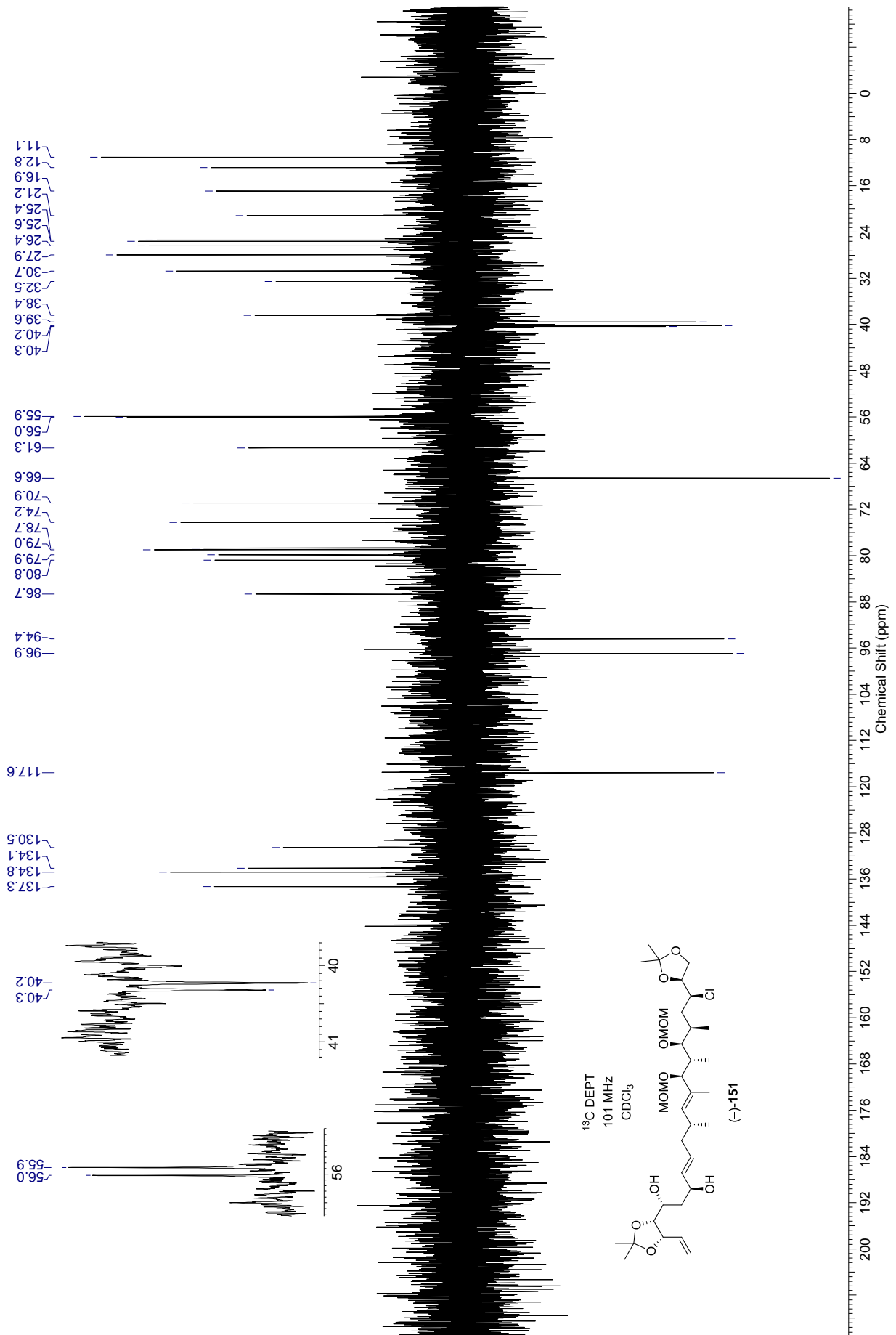




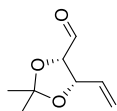




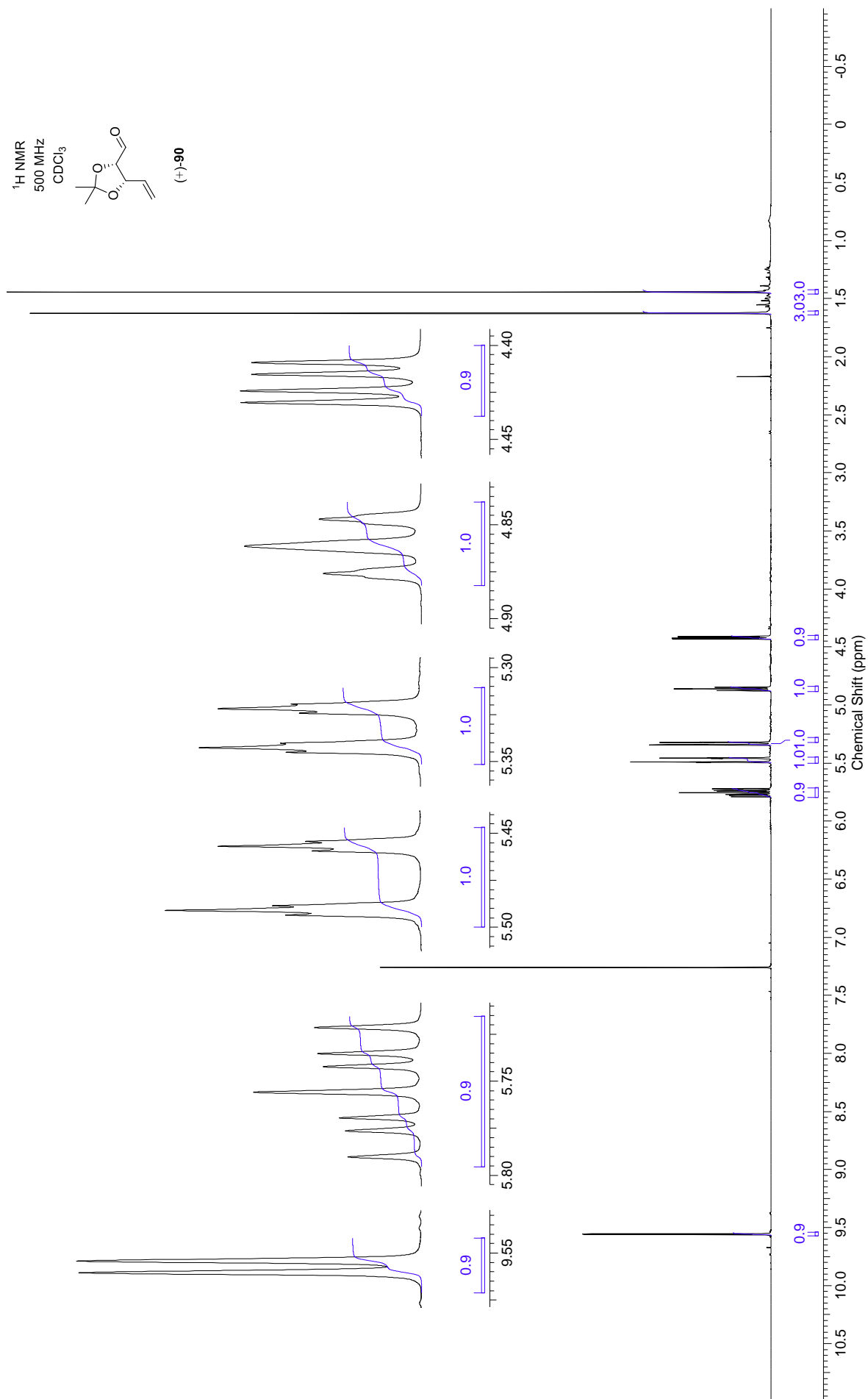


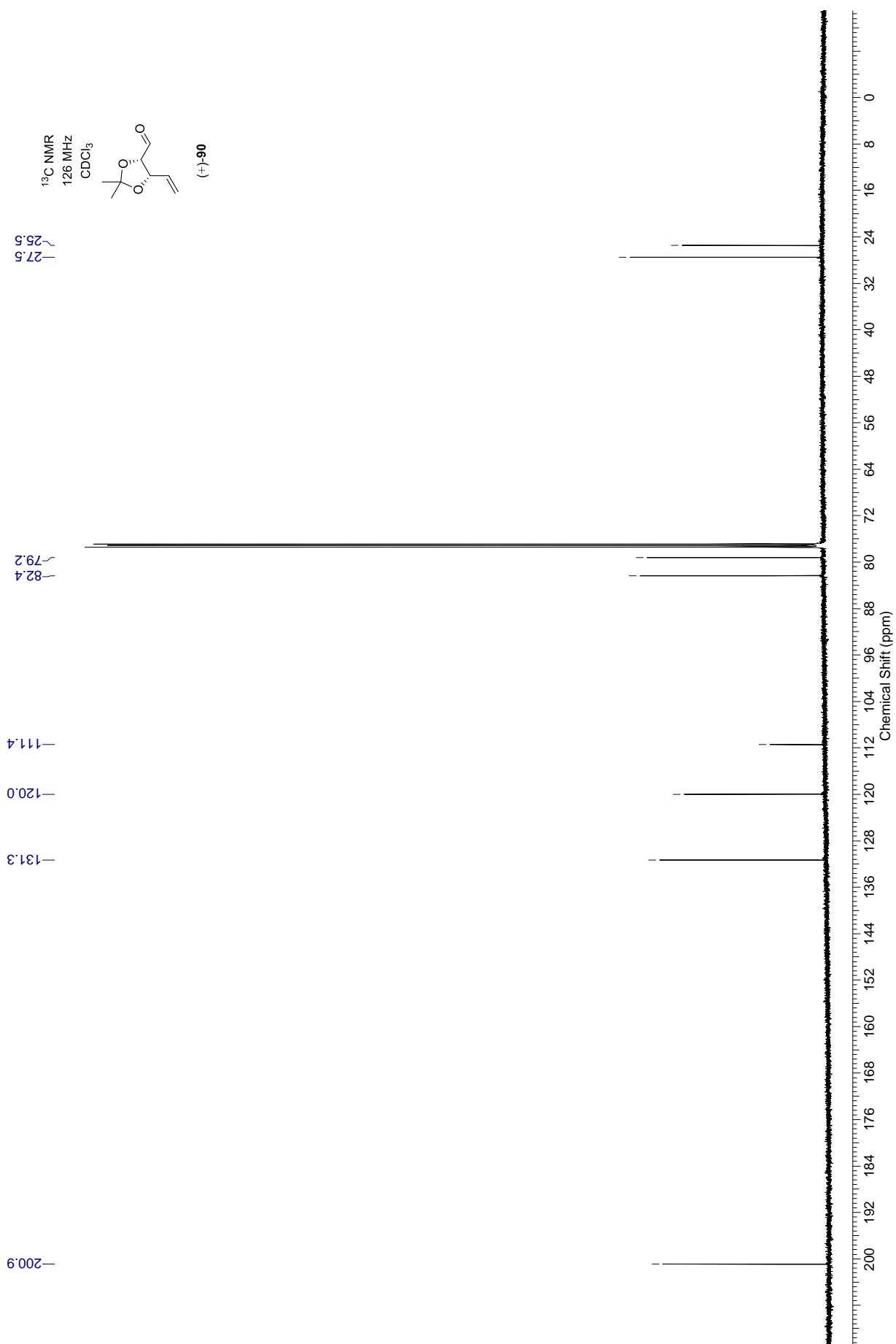


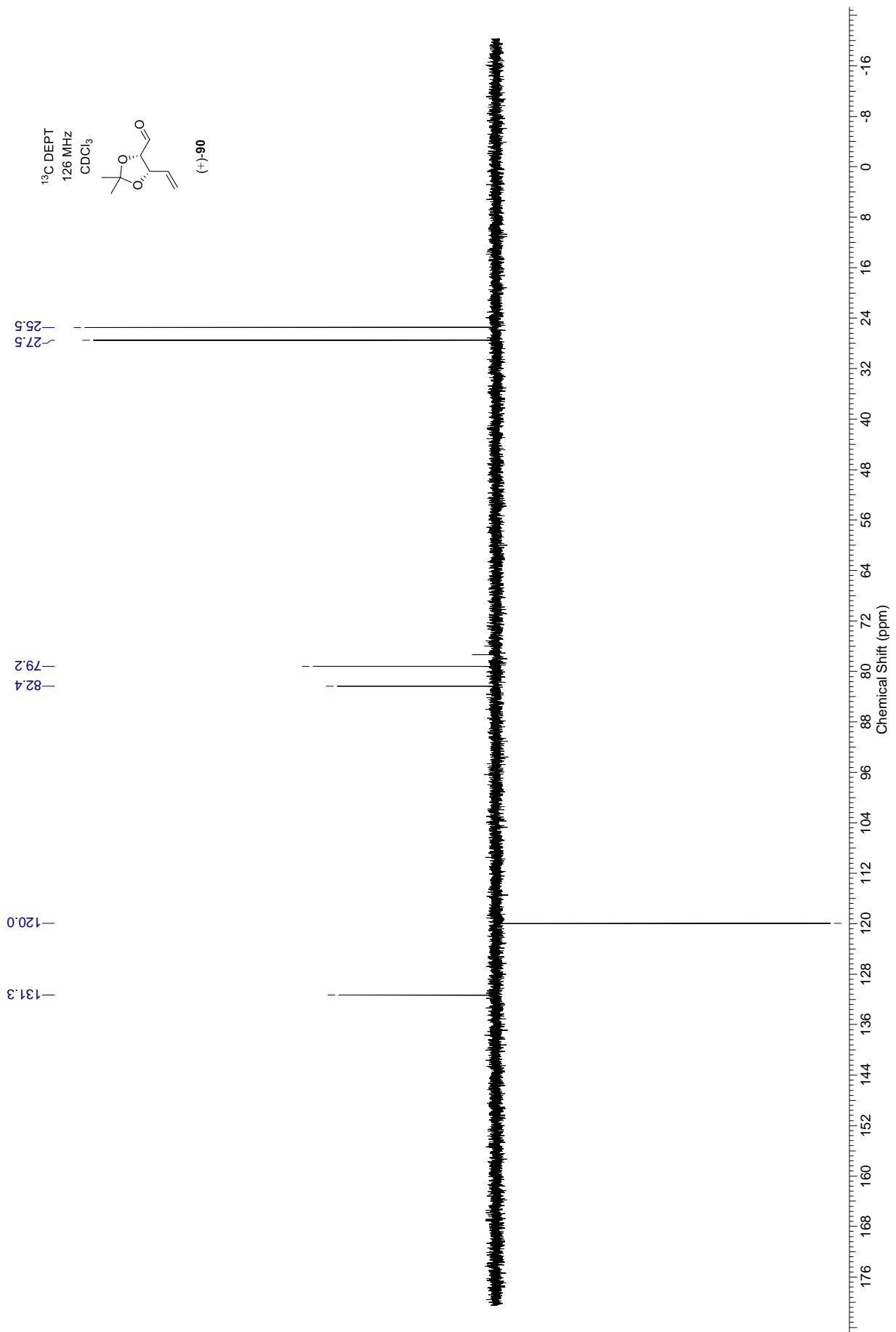
$^1\text{H}$  NMR  
500 MHz  
 $\text{CDCl}_3$

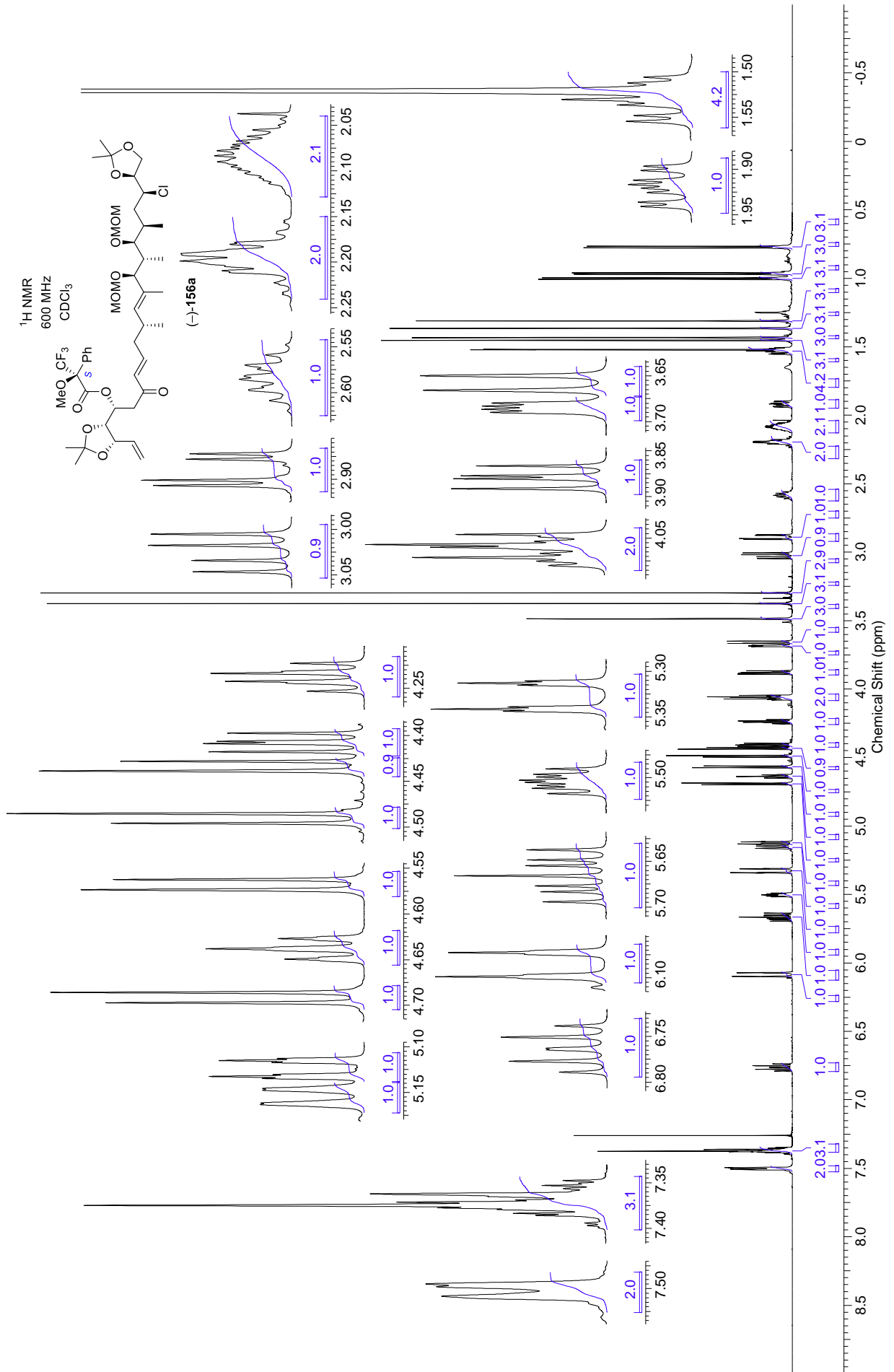


(+)-**90**



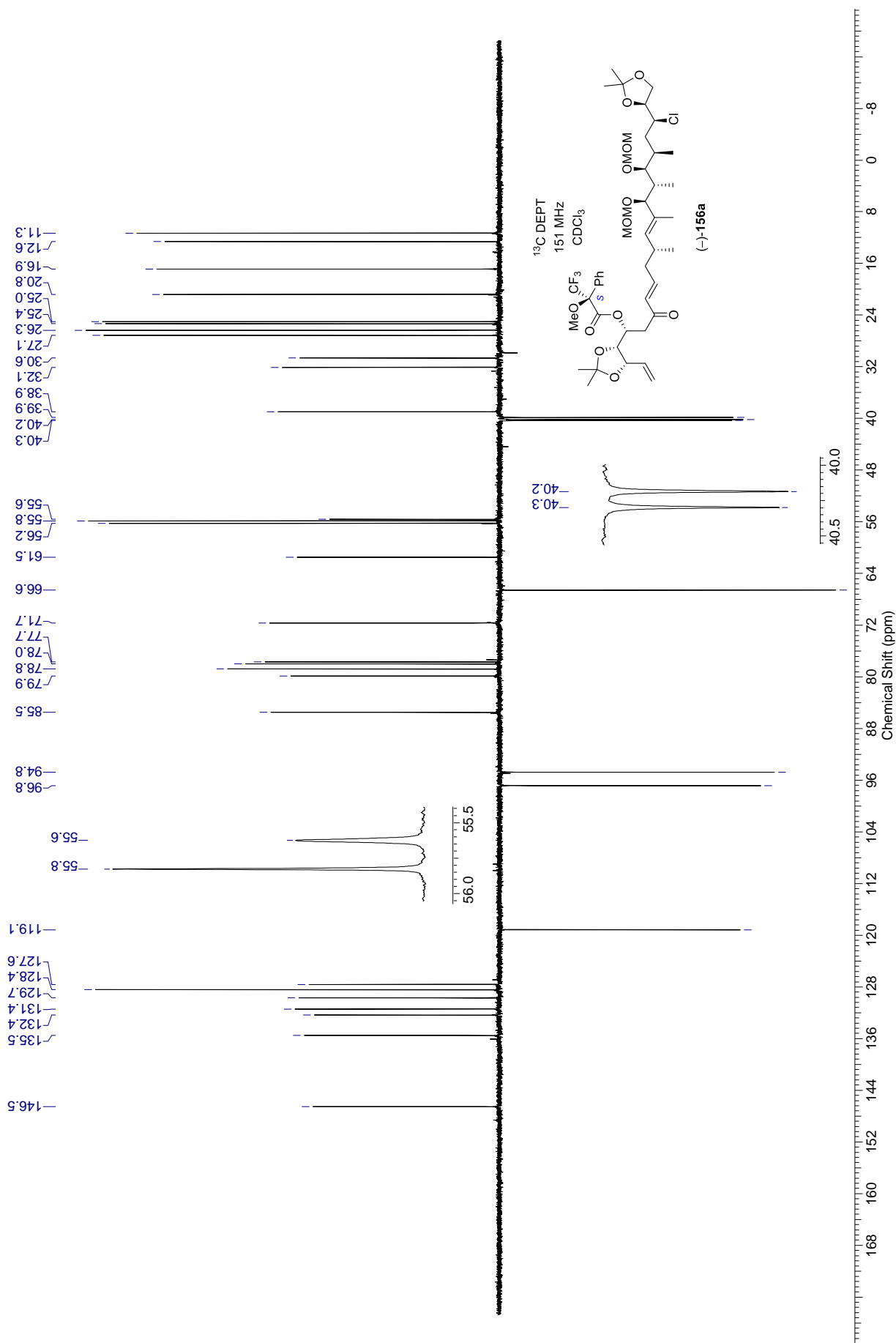


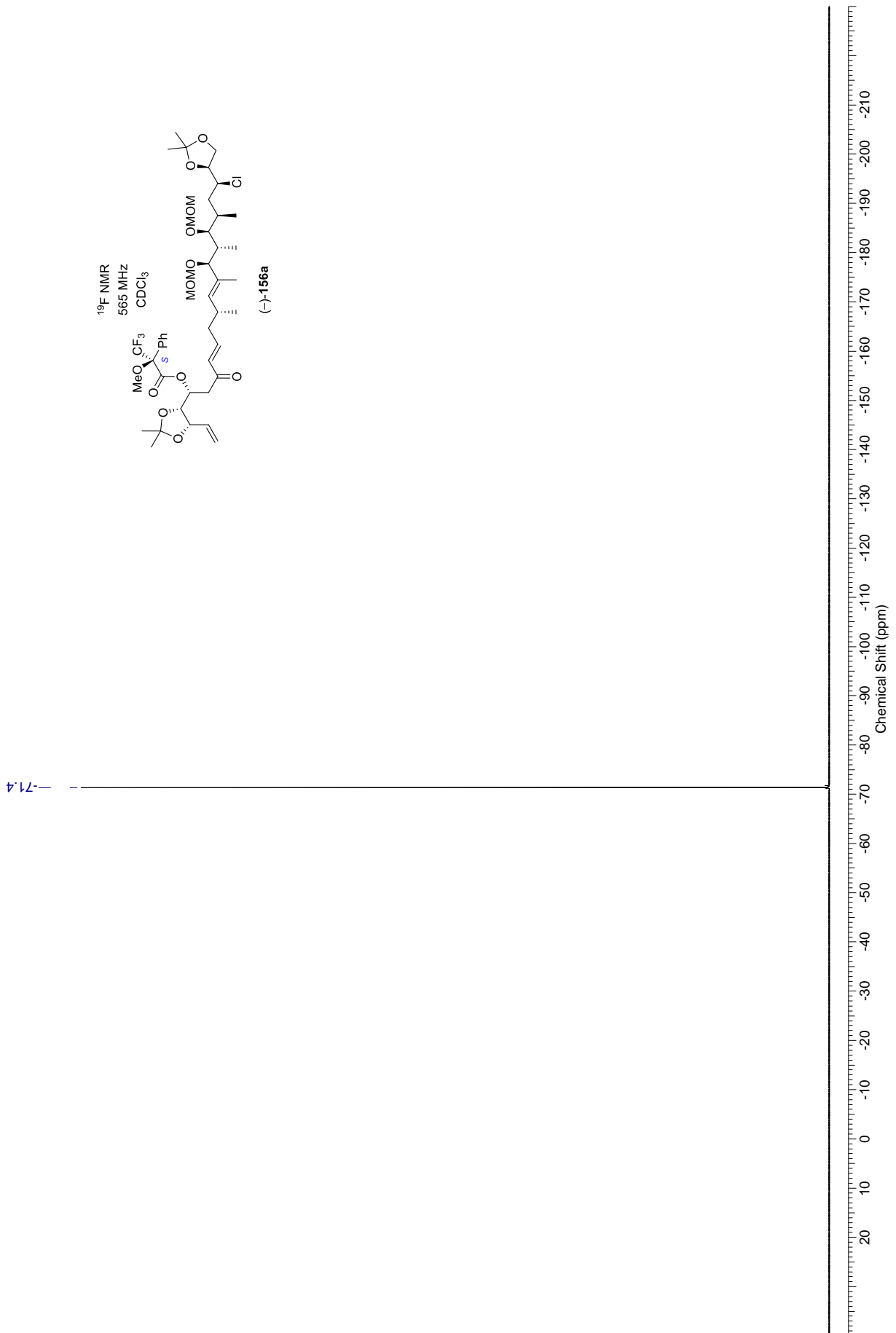


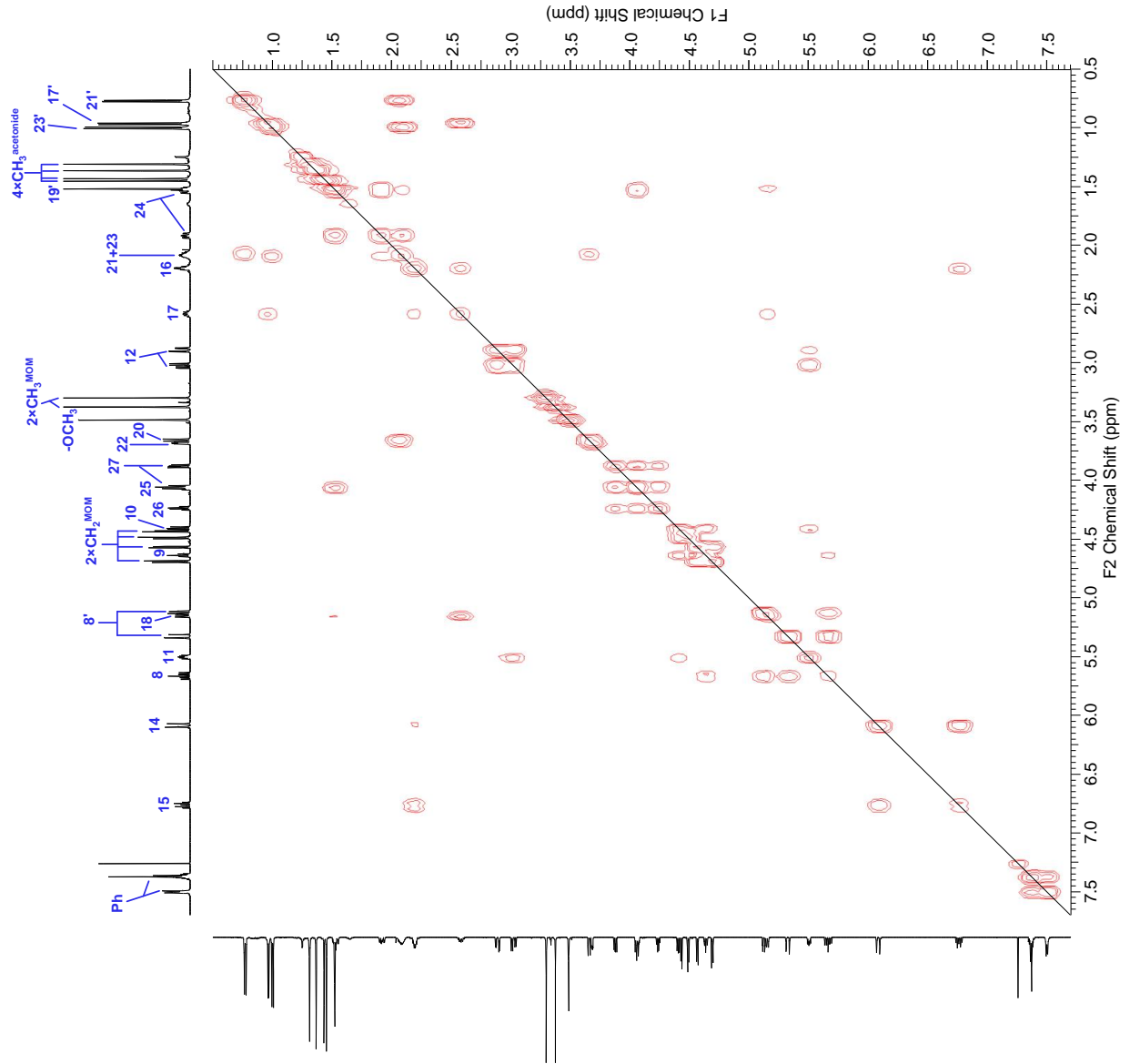




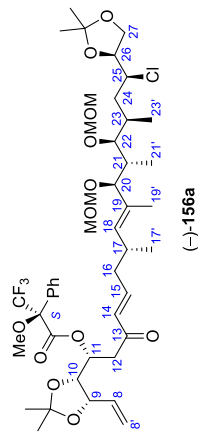






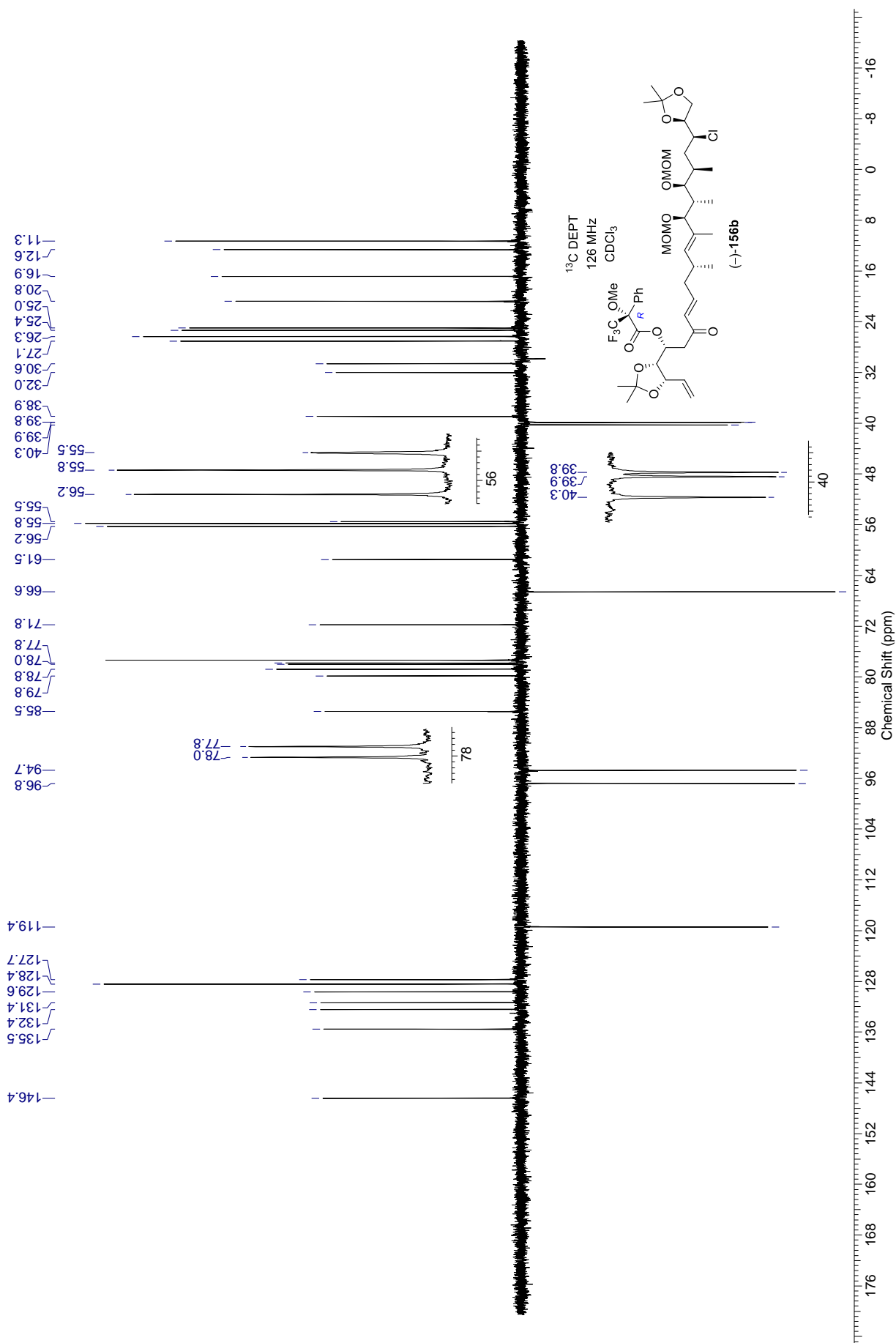


$^1\text{H}$  COSY  
600 MHz  
 $\text{CDCl}_3$

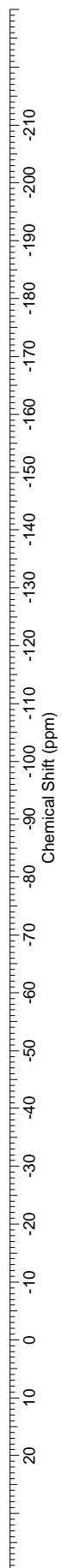
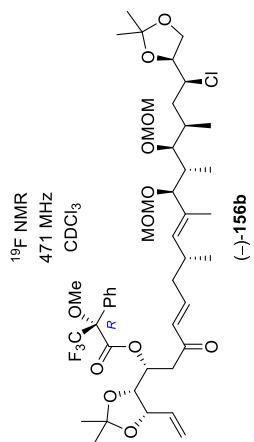




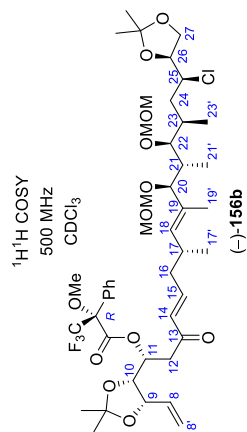
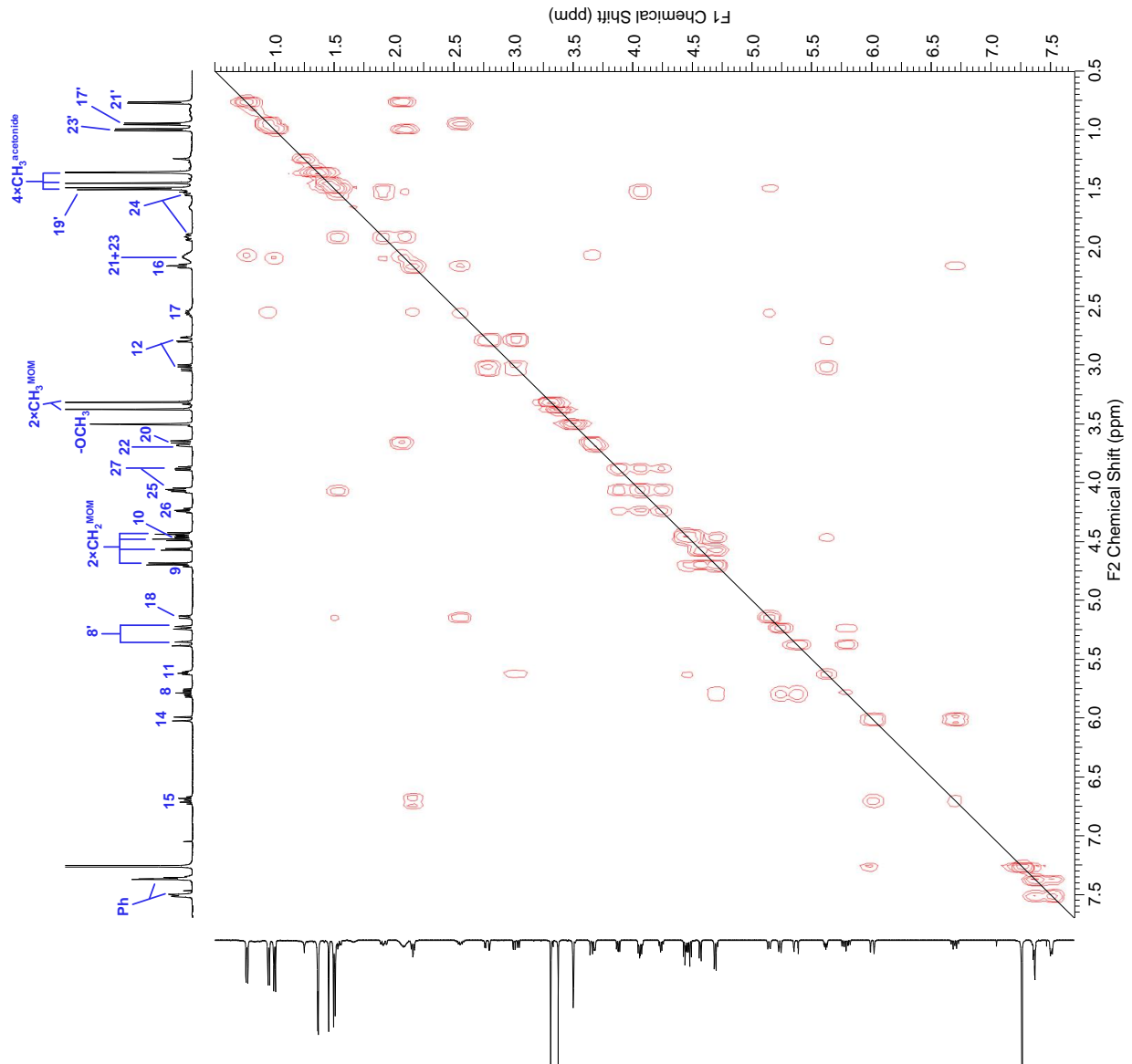




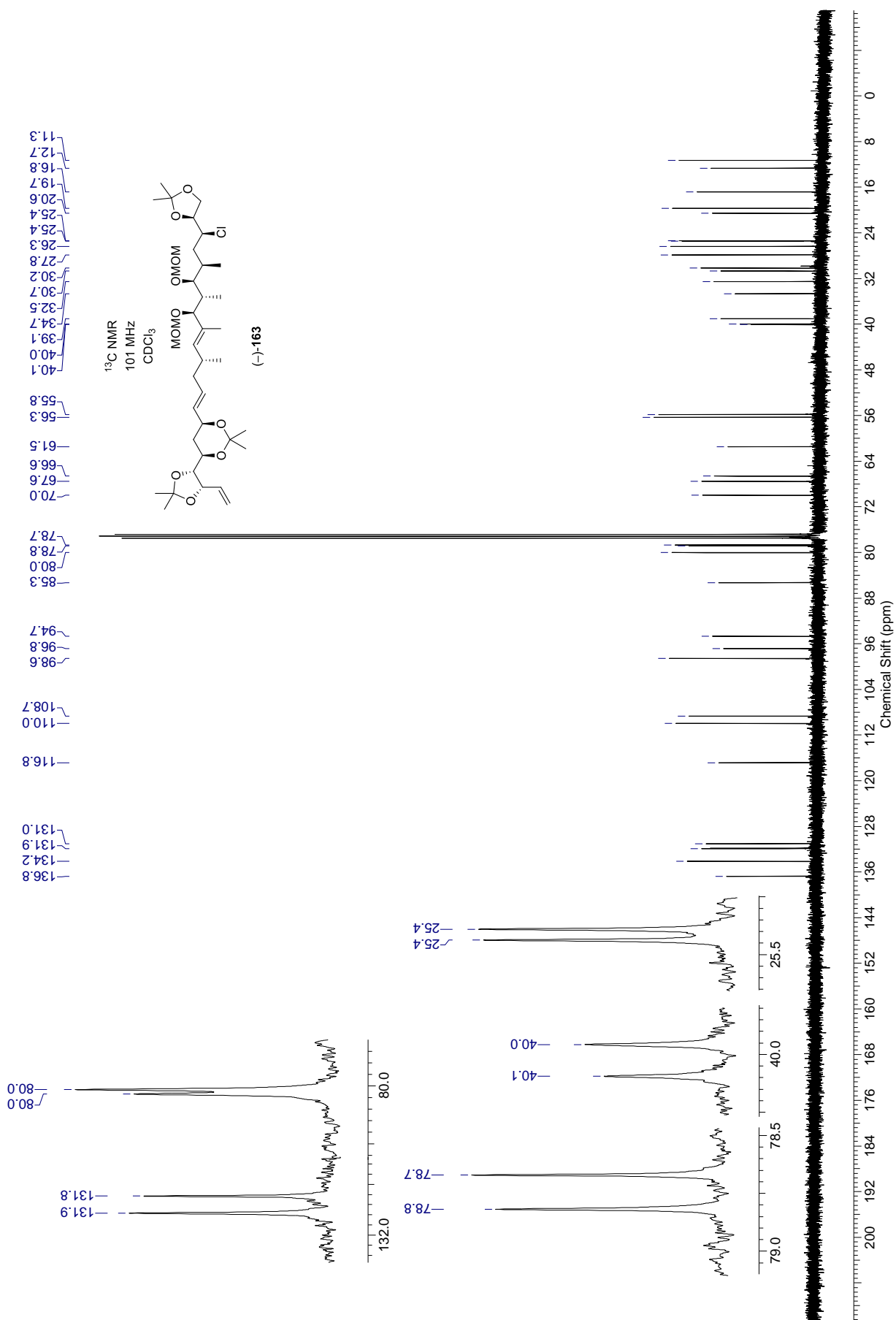
-71.6

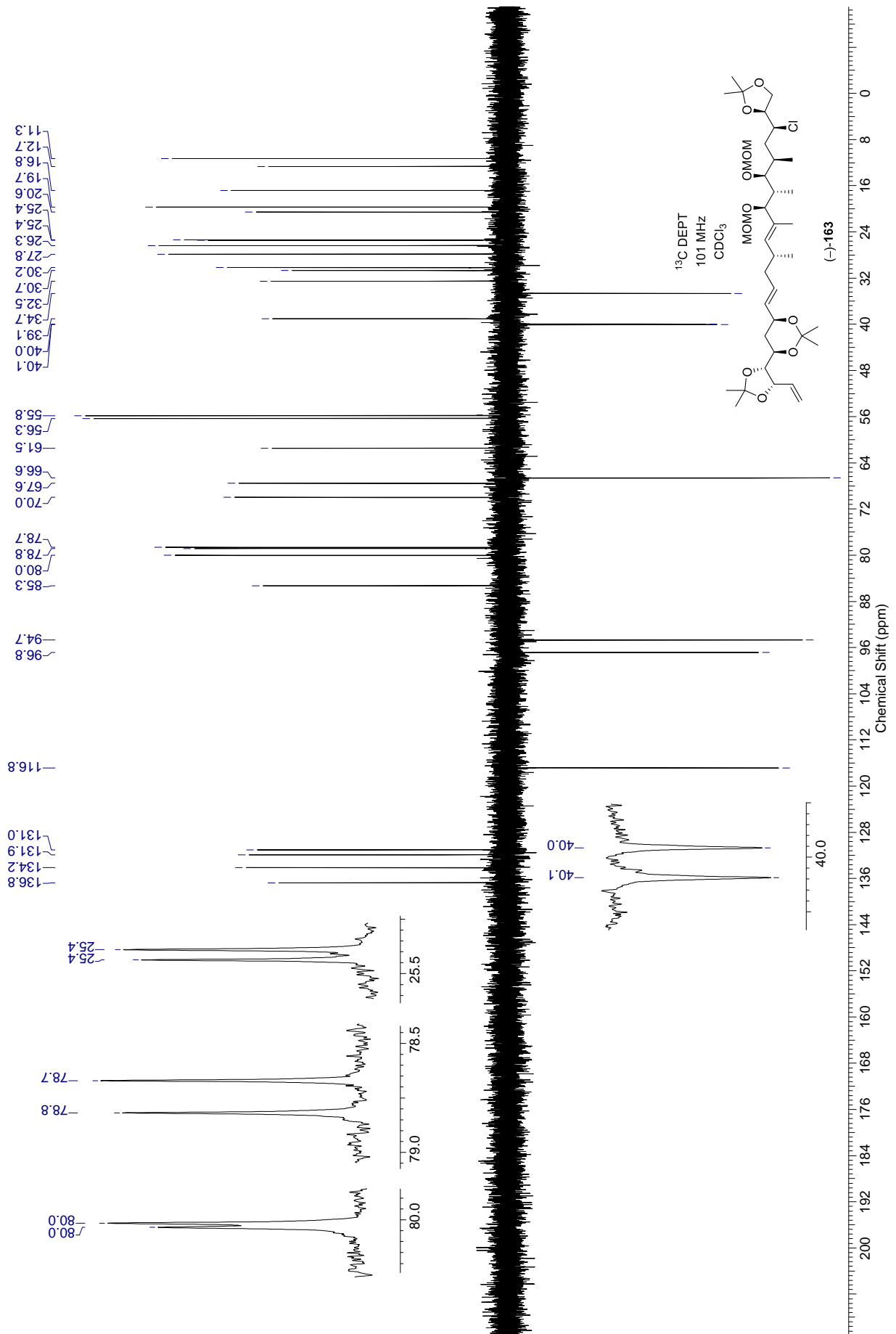




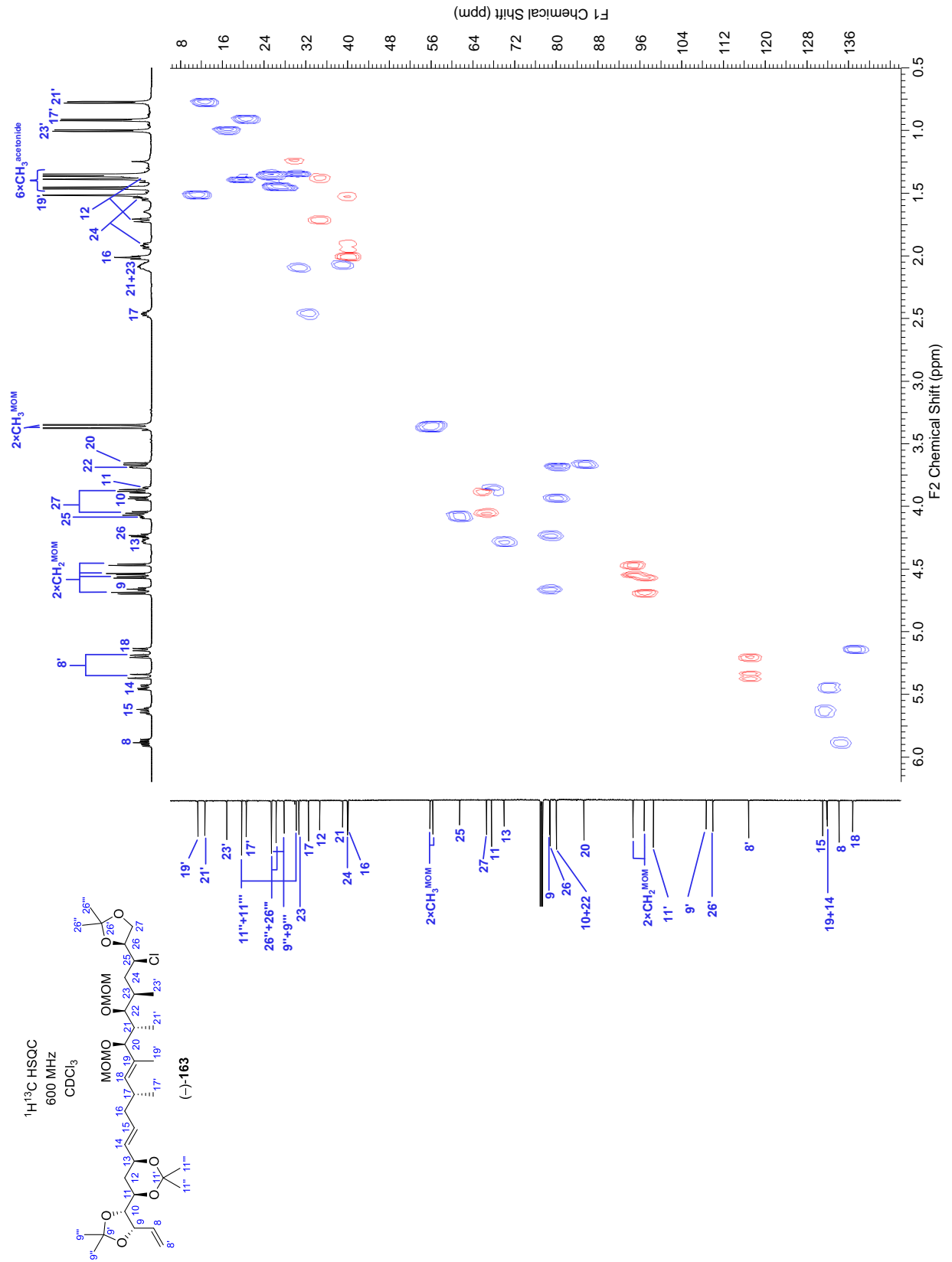


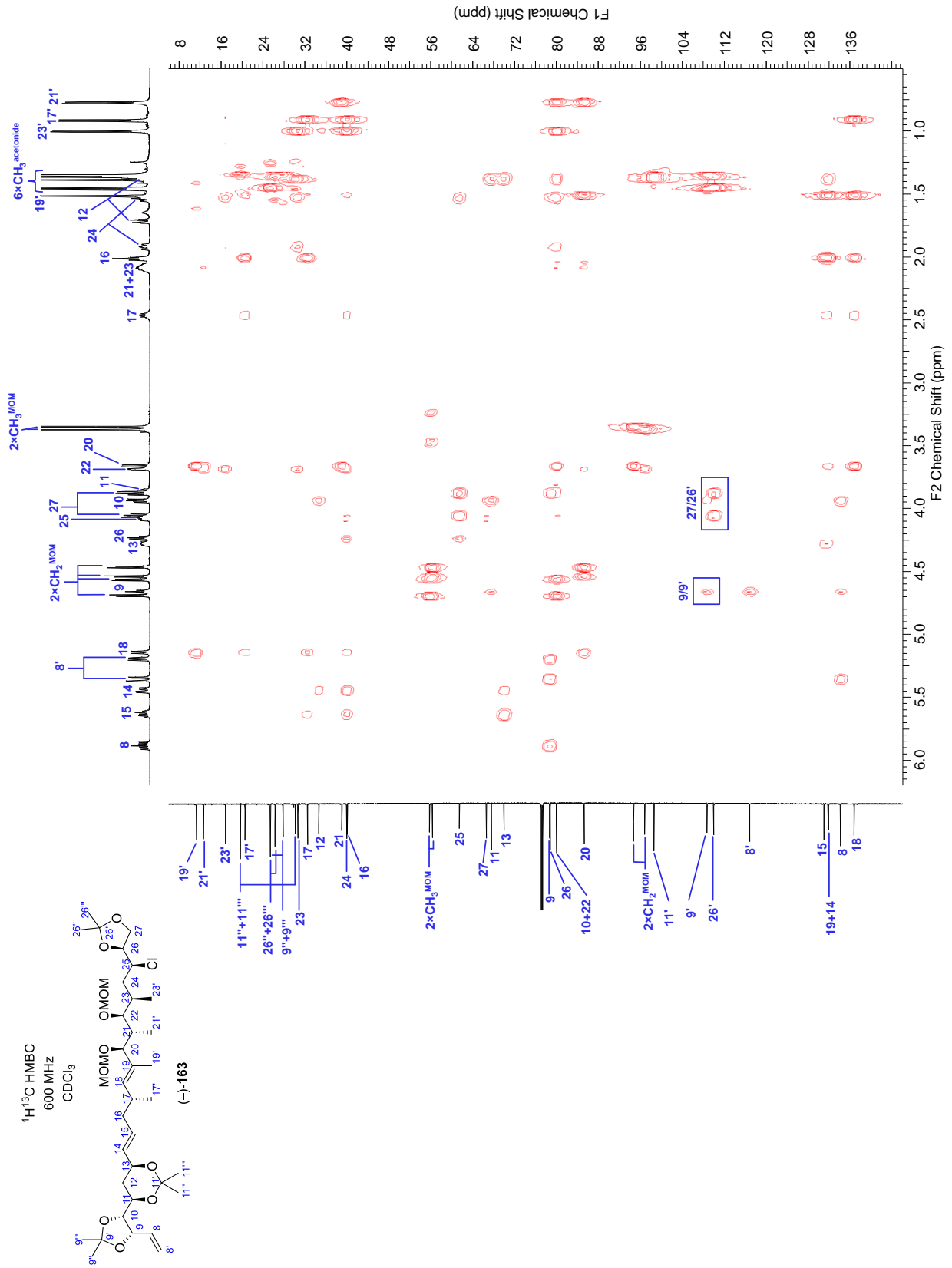


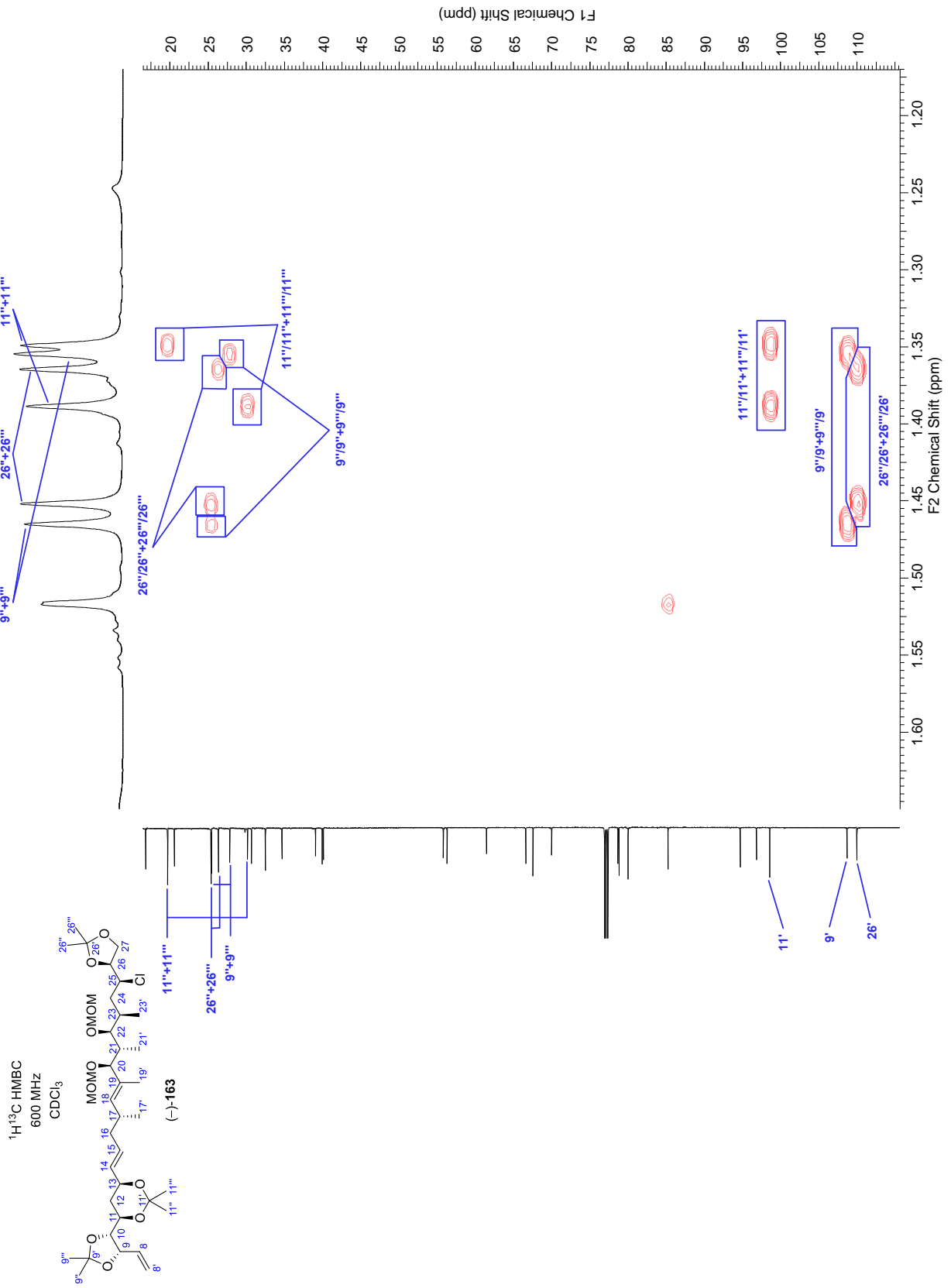




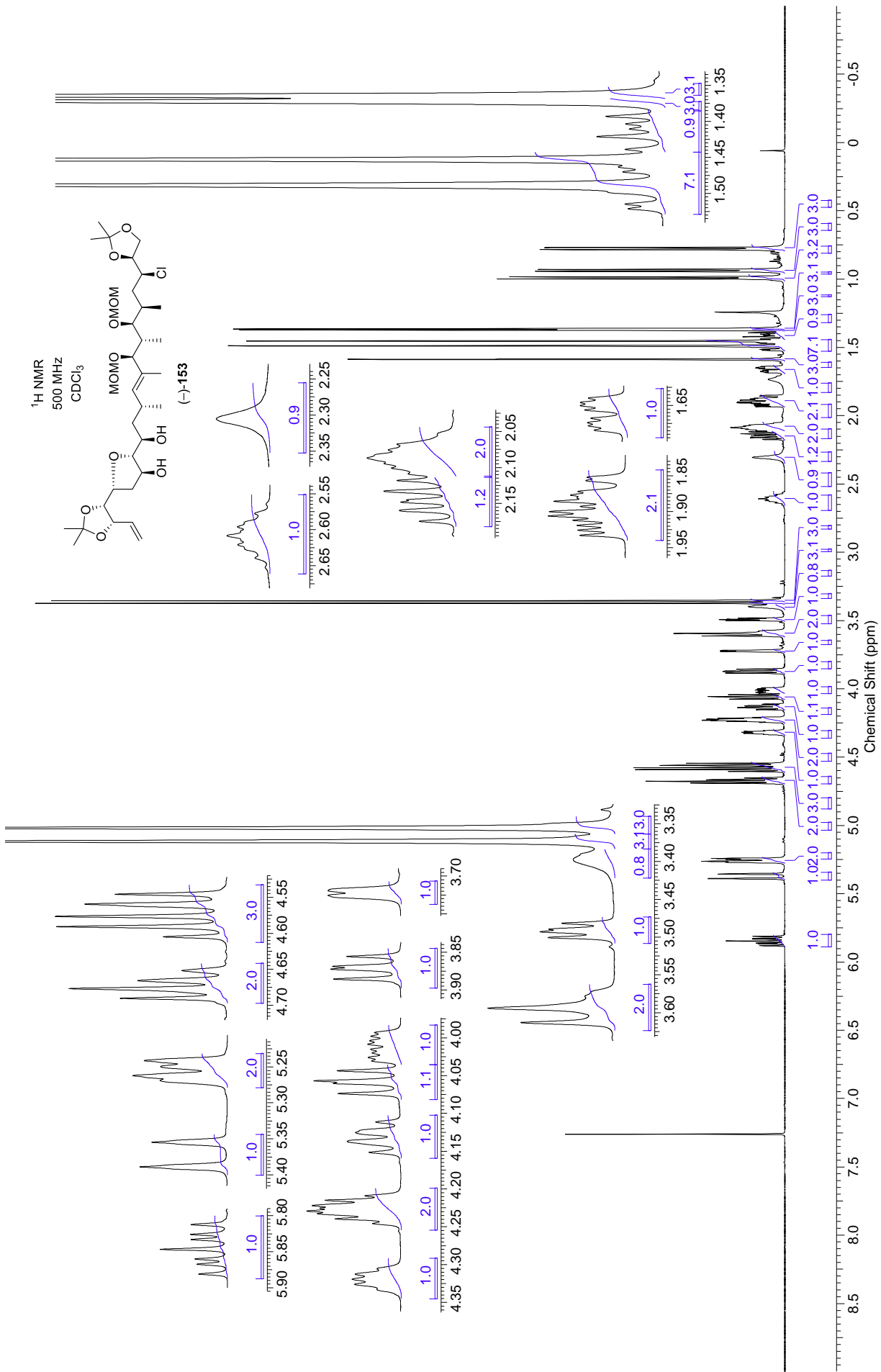


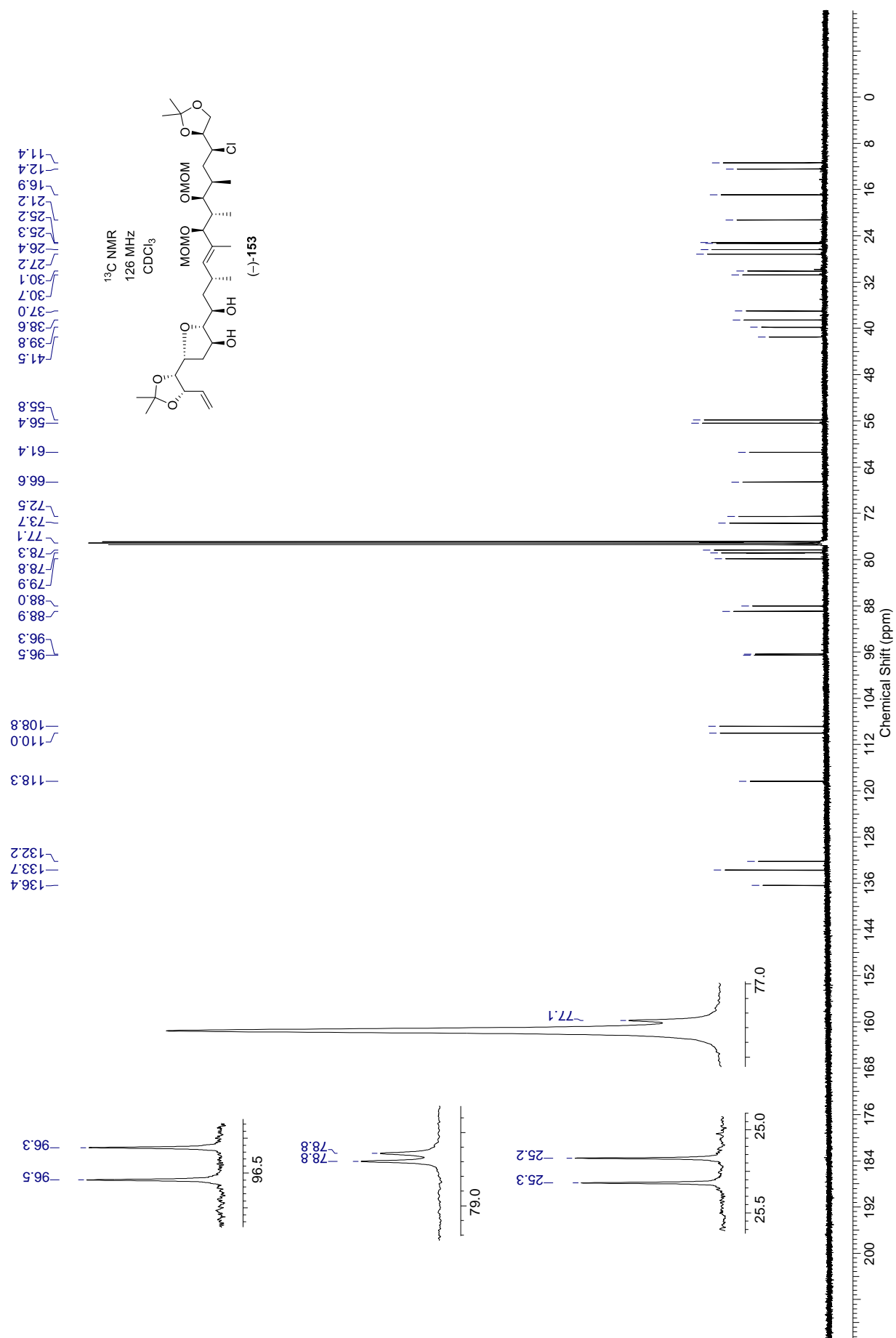


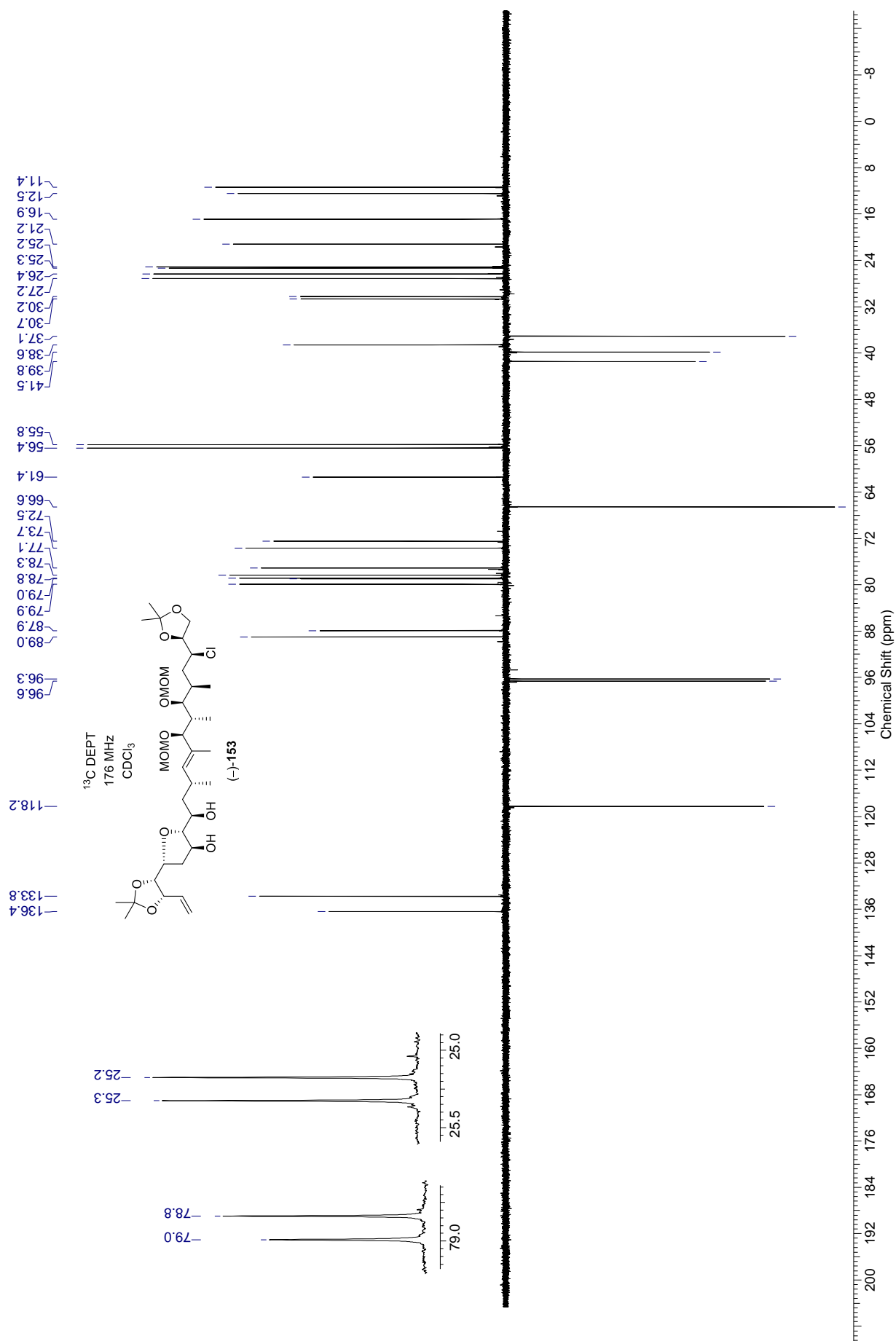




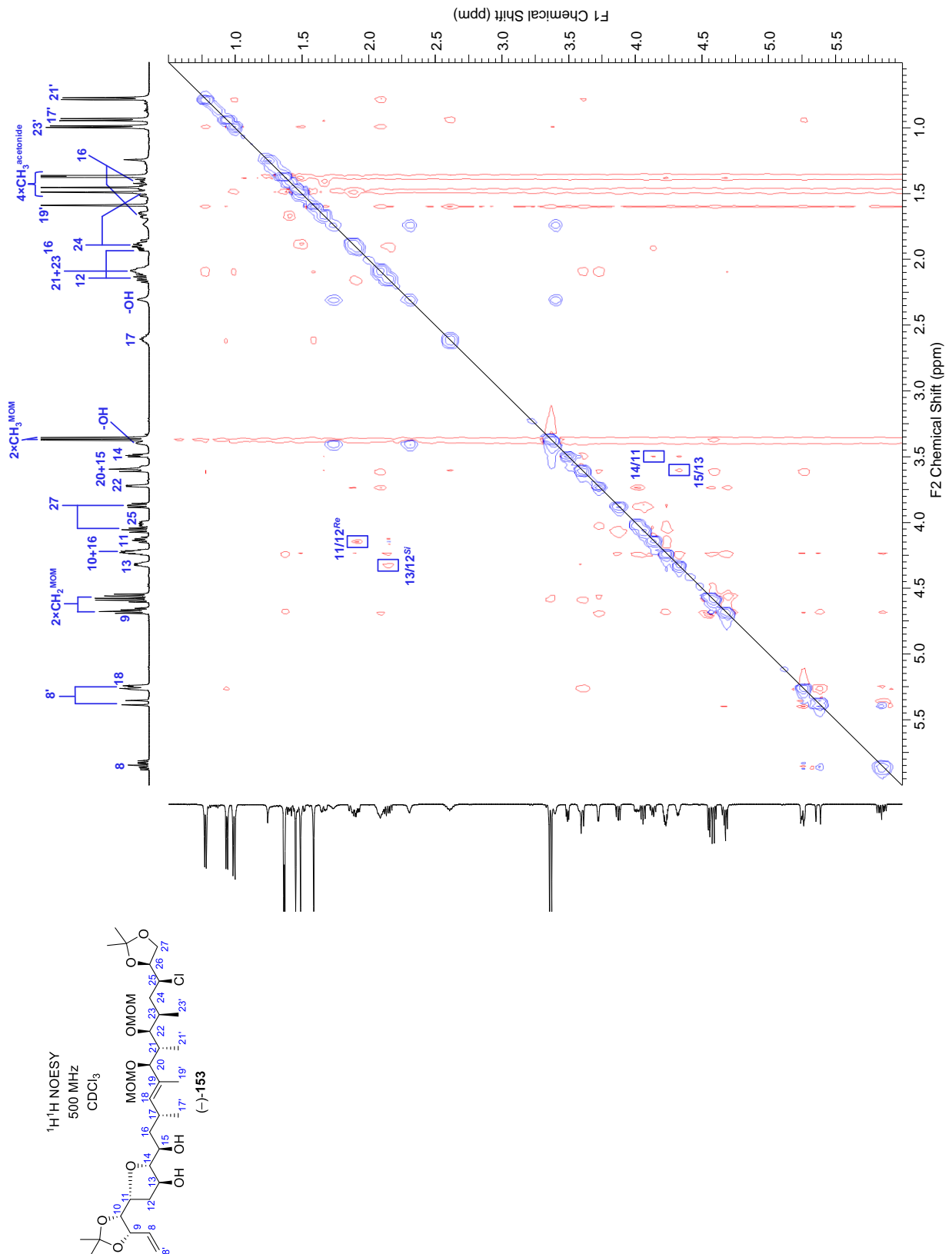




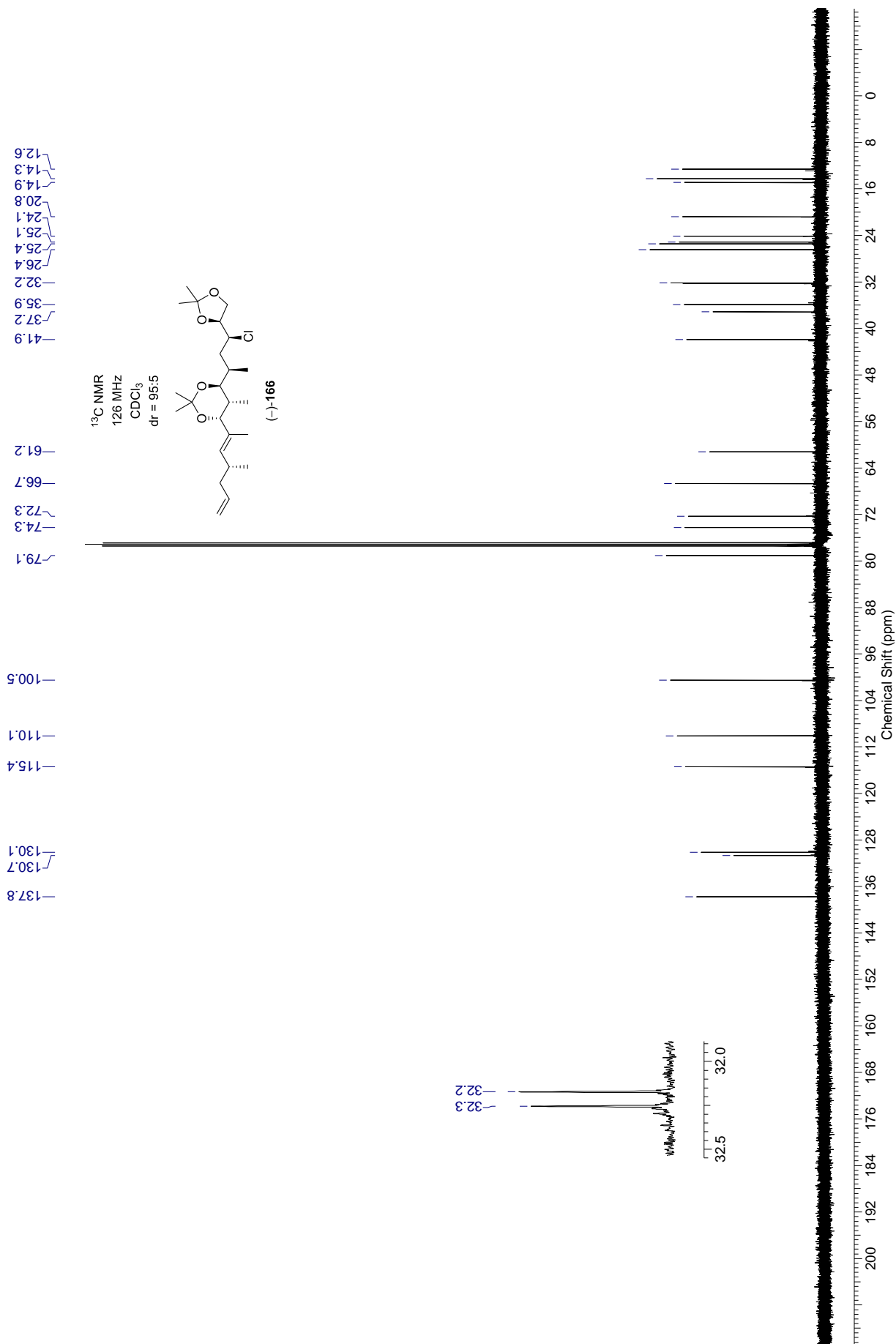


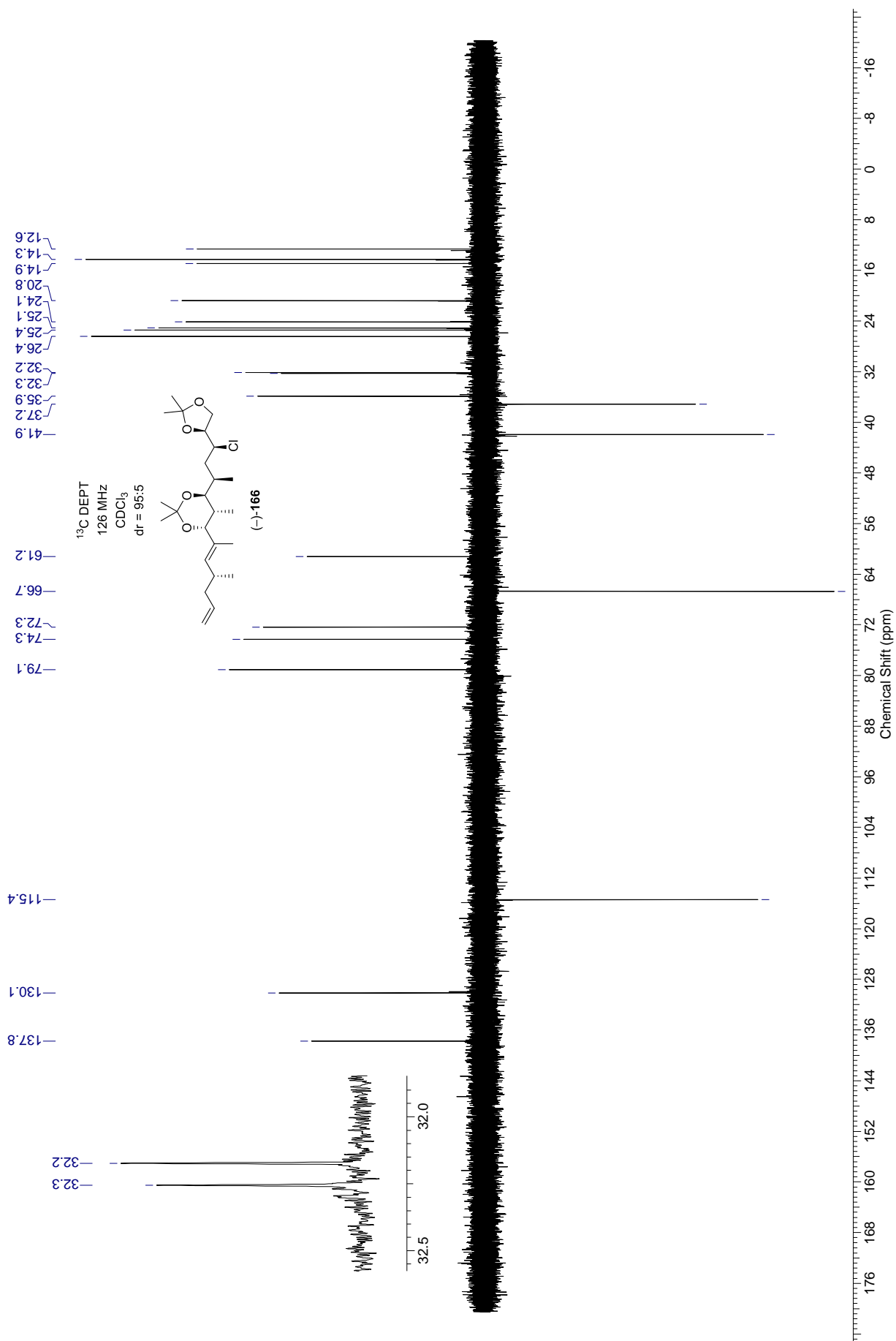




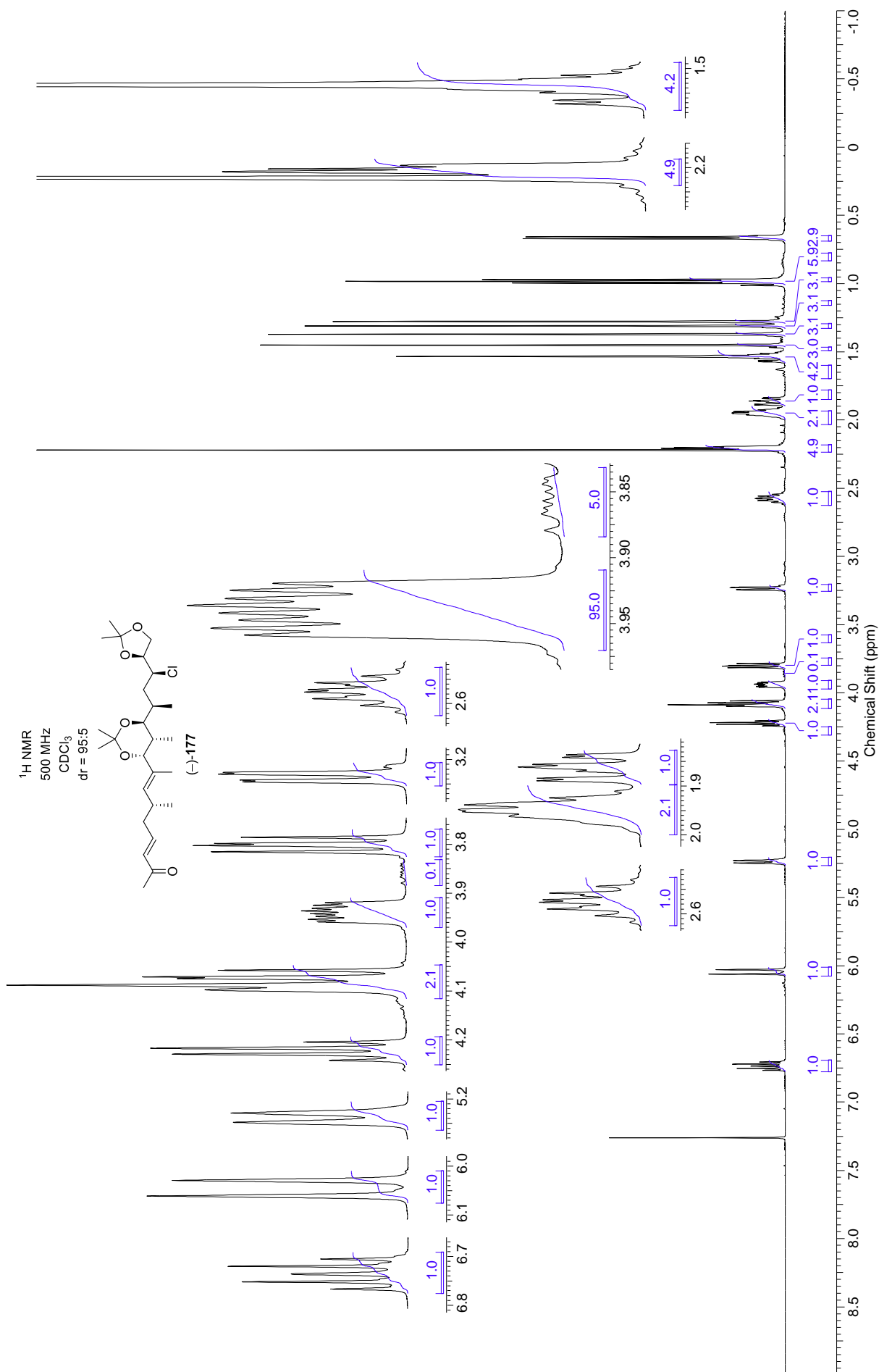


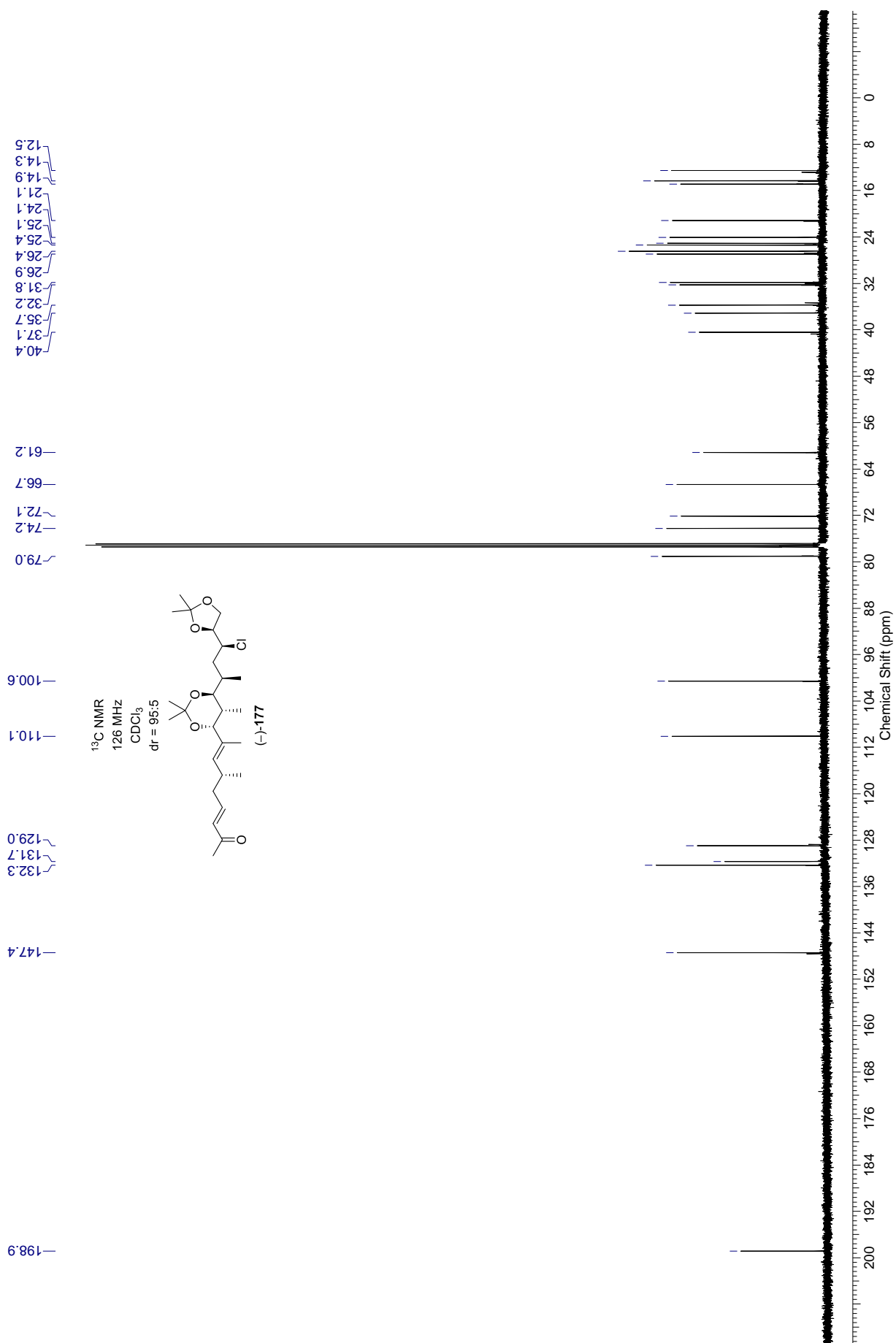






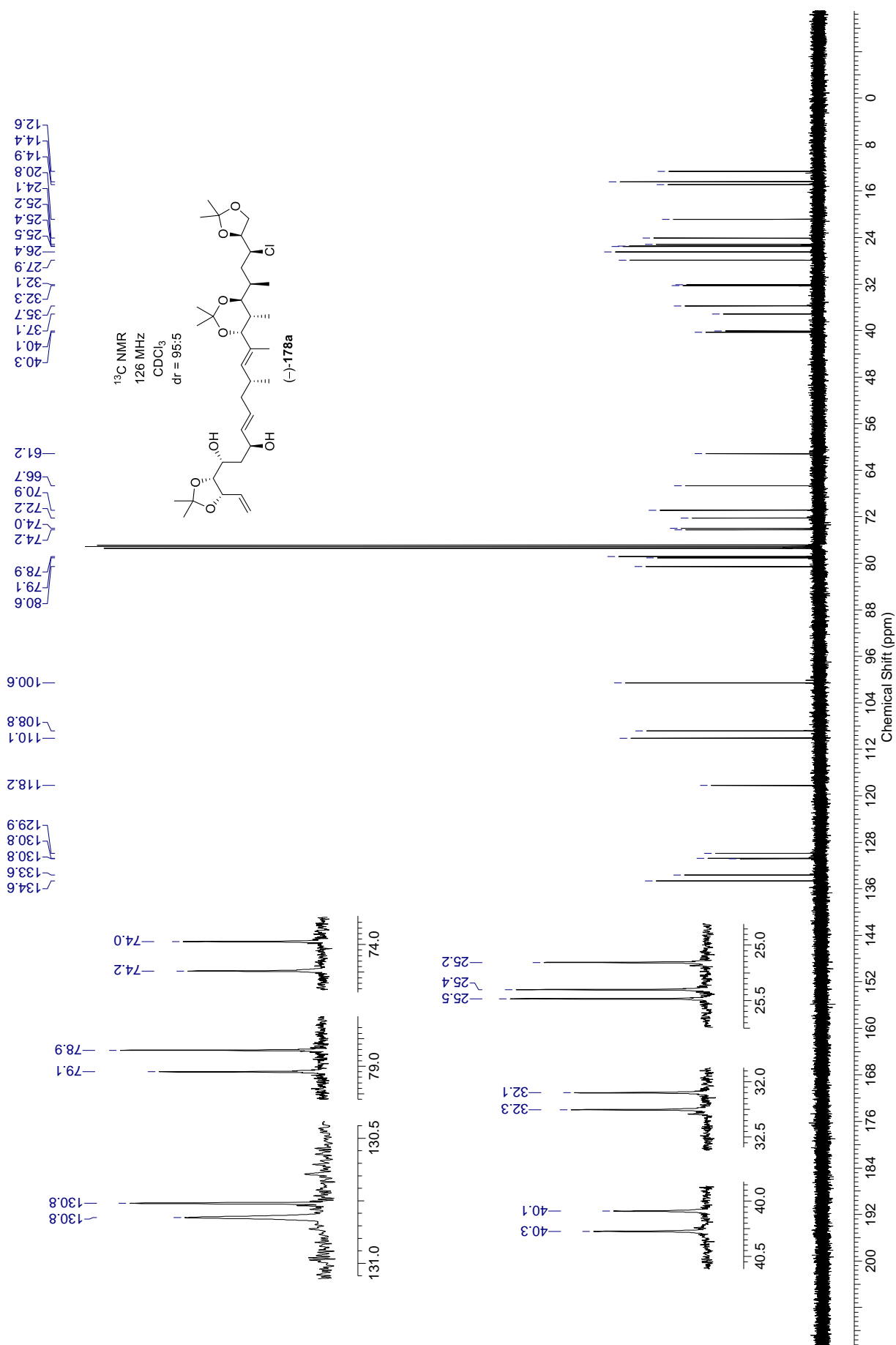


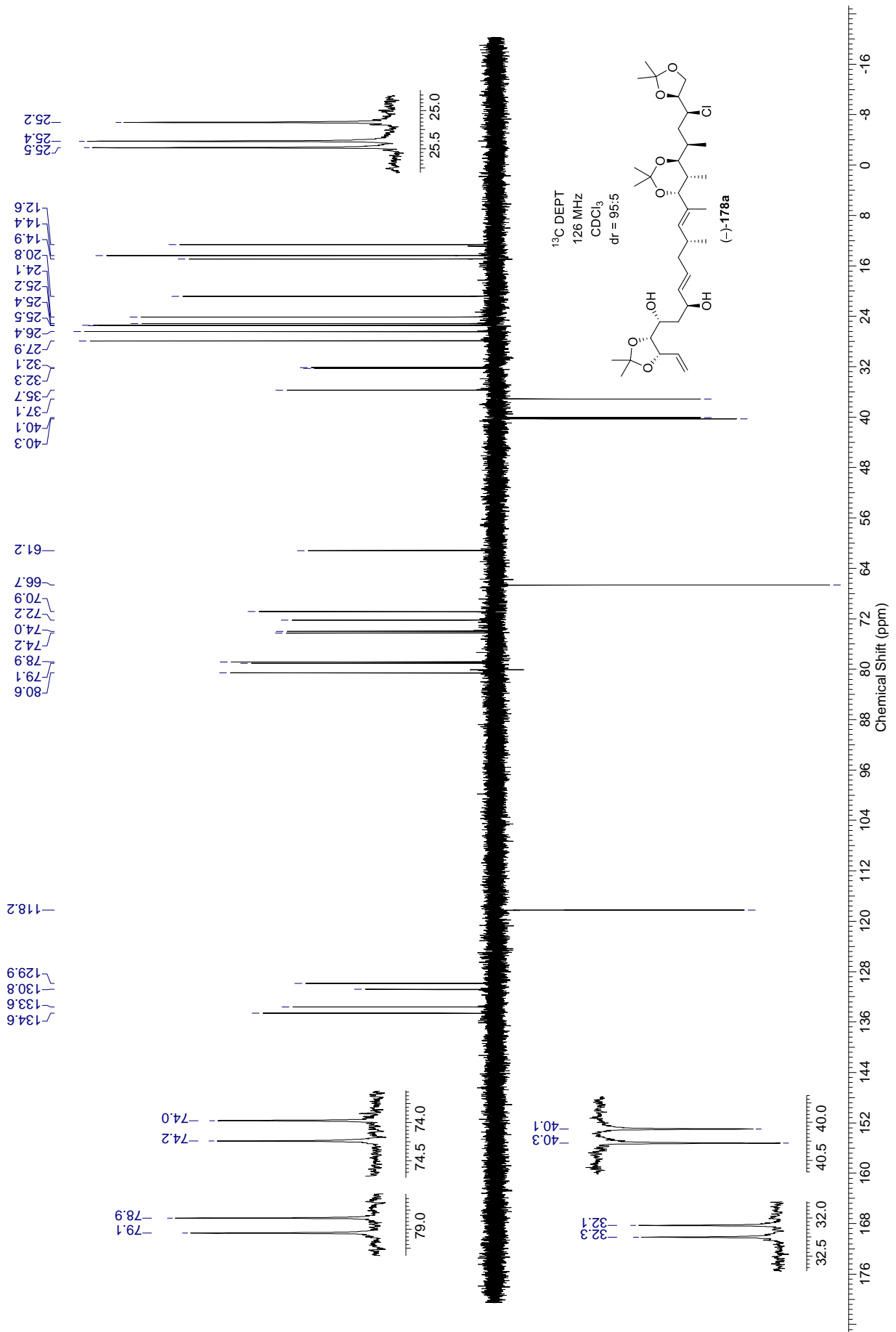




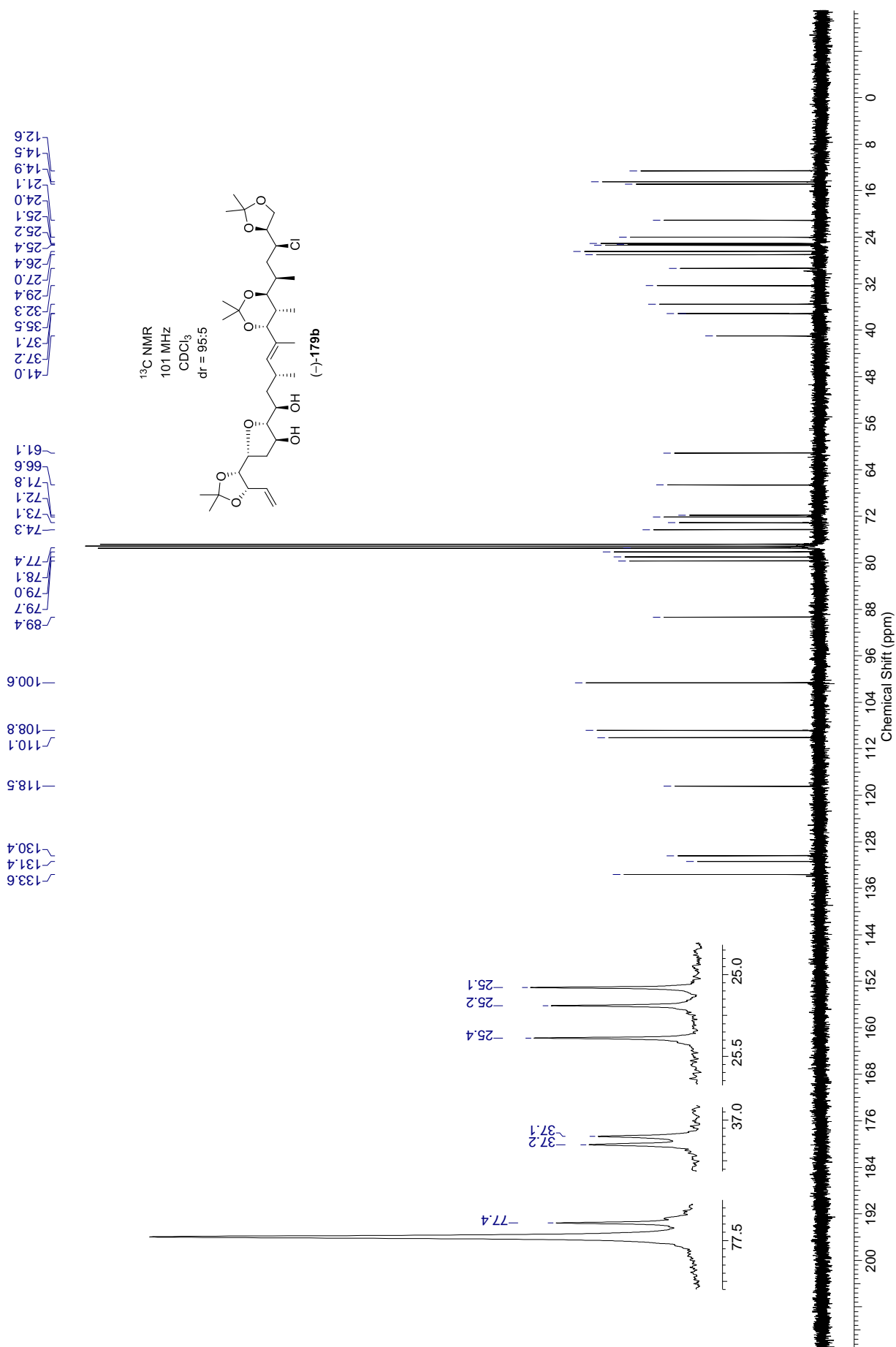




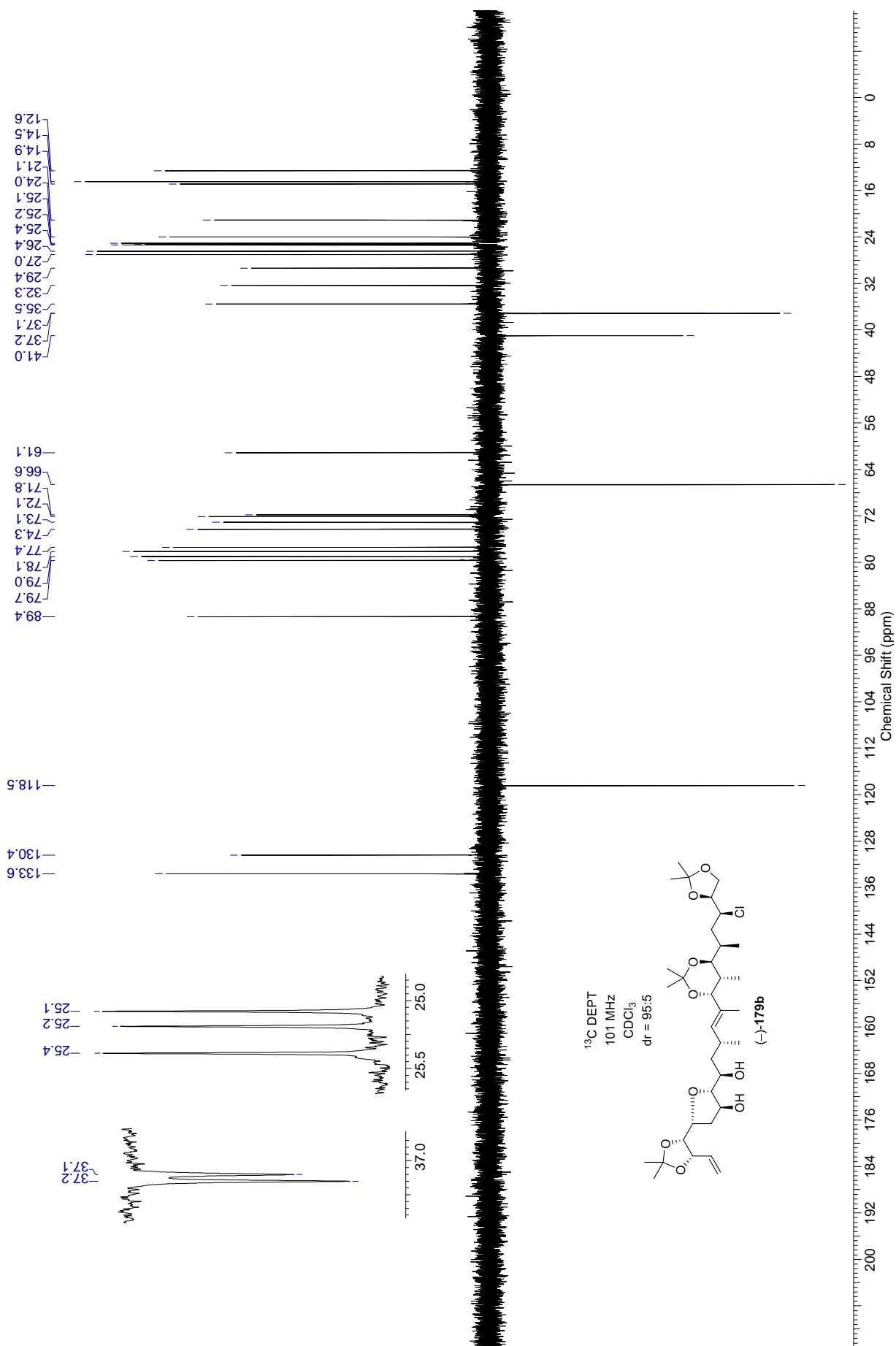


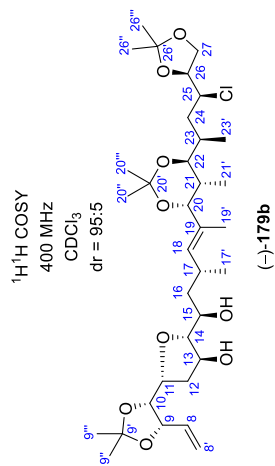
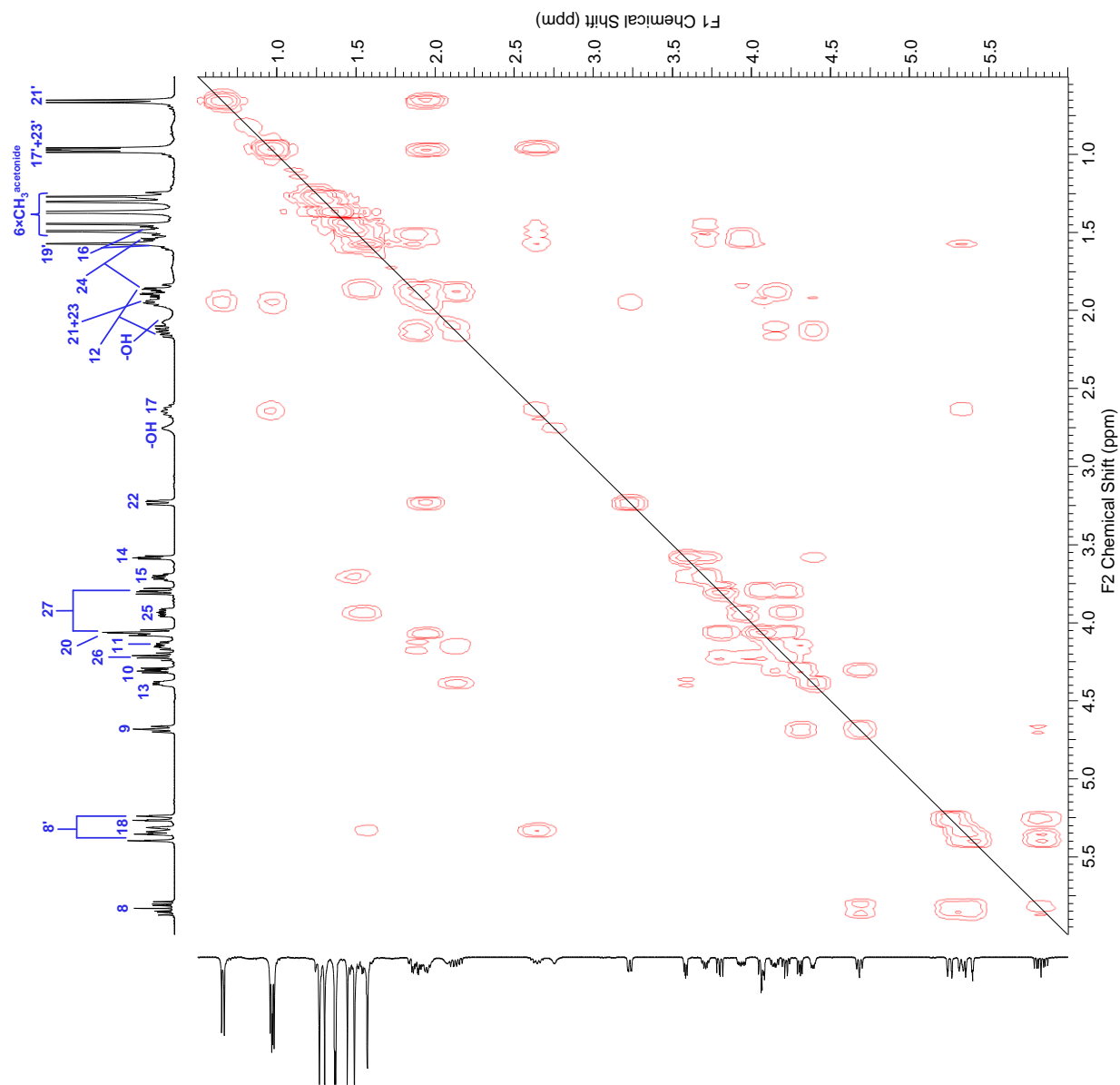


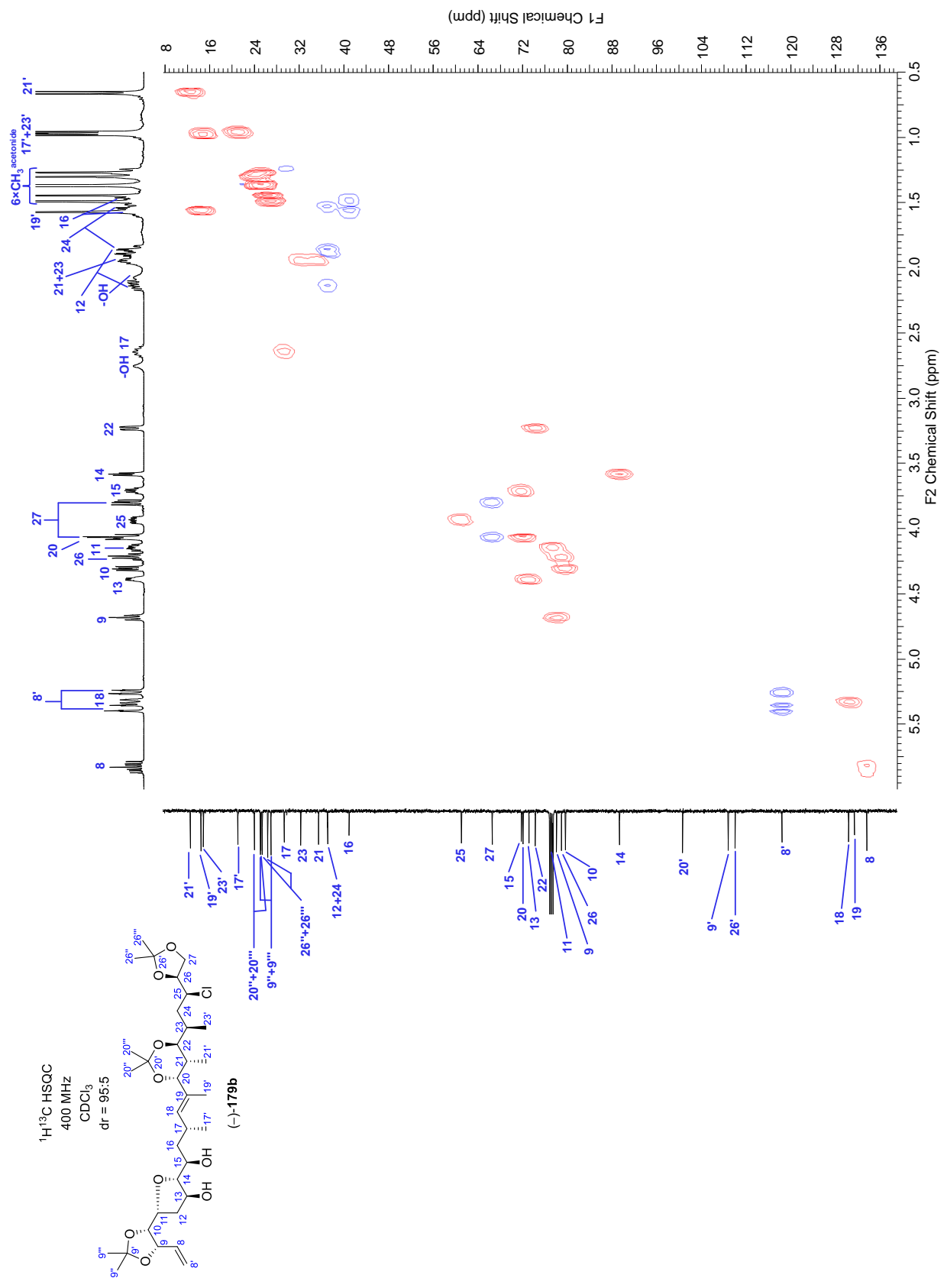


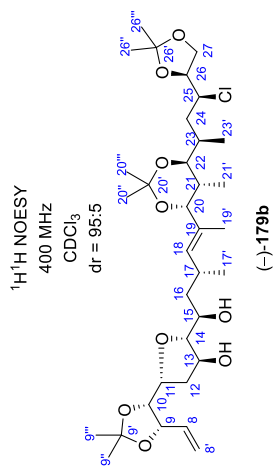
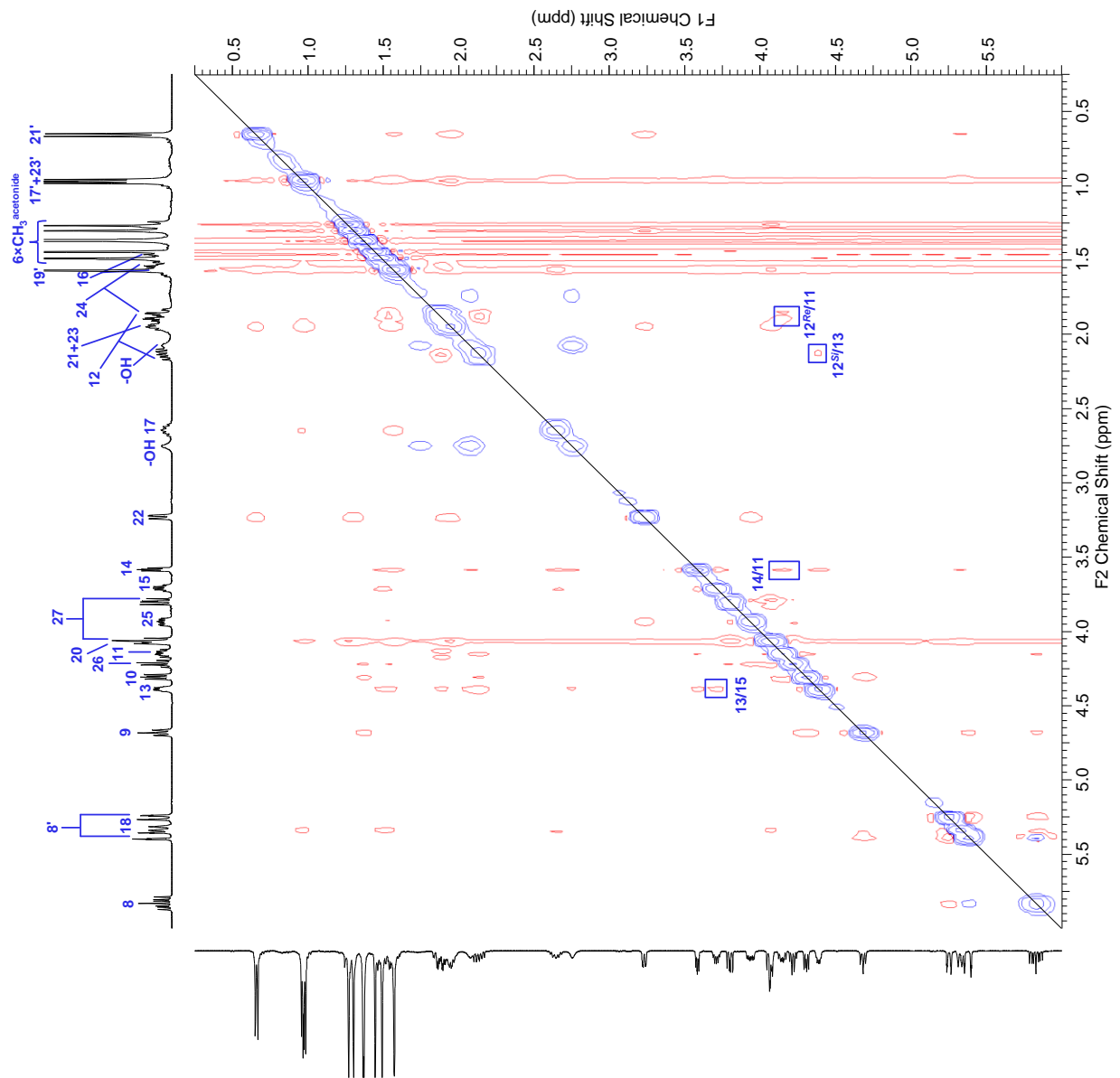


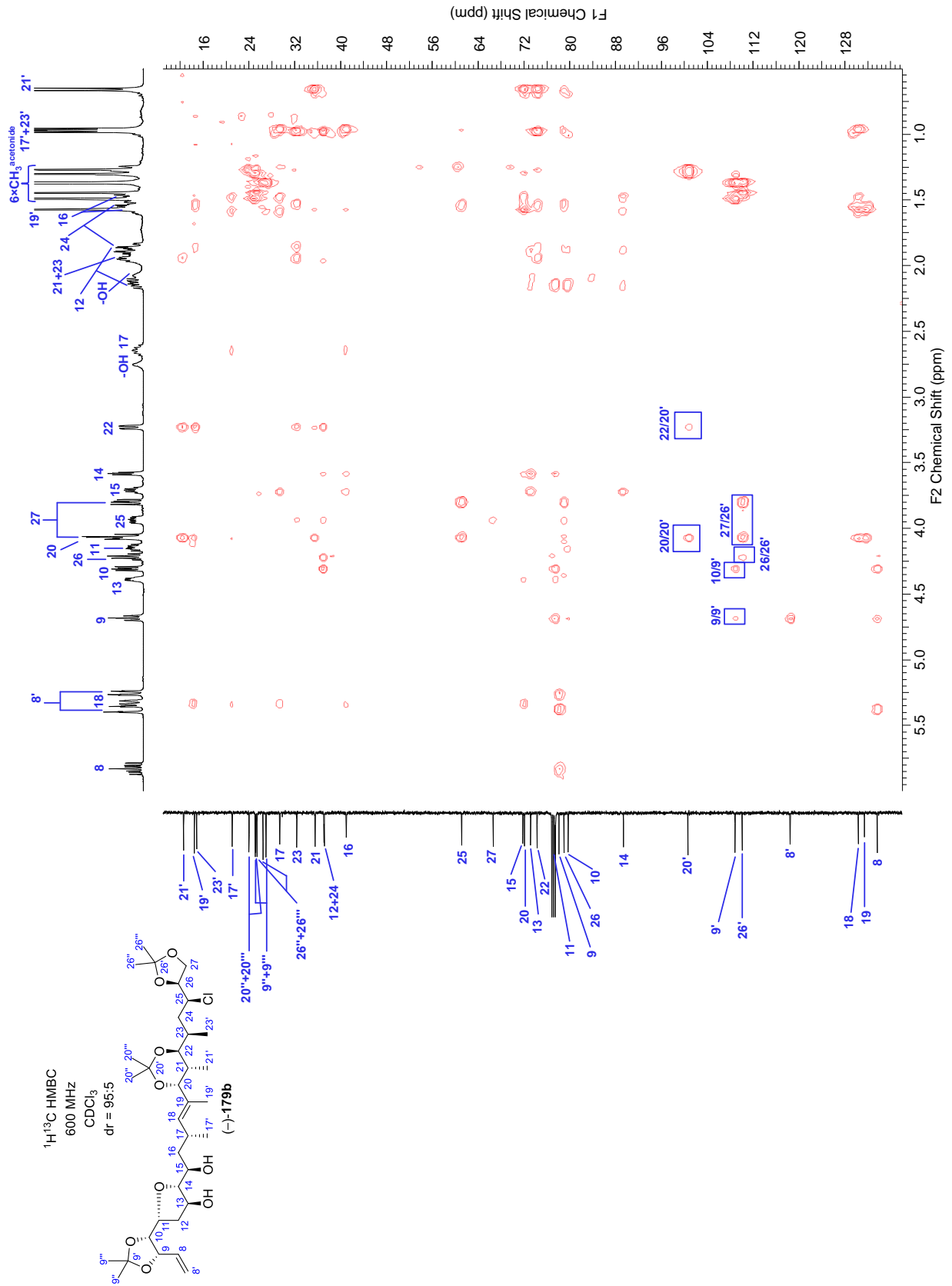


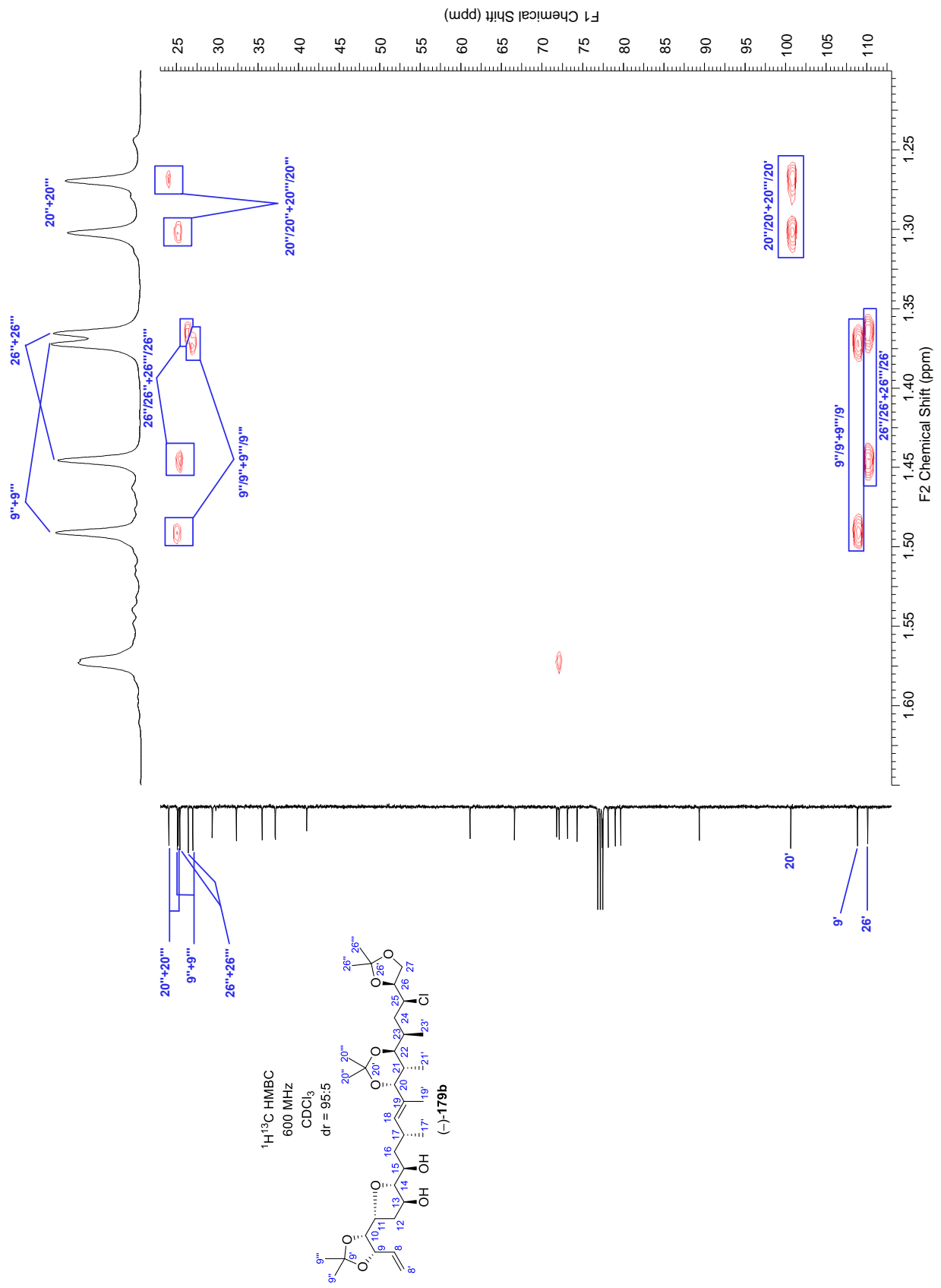




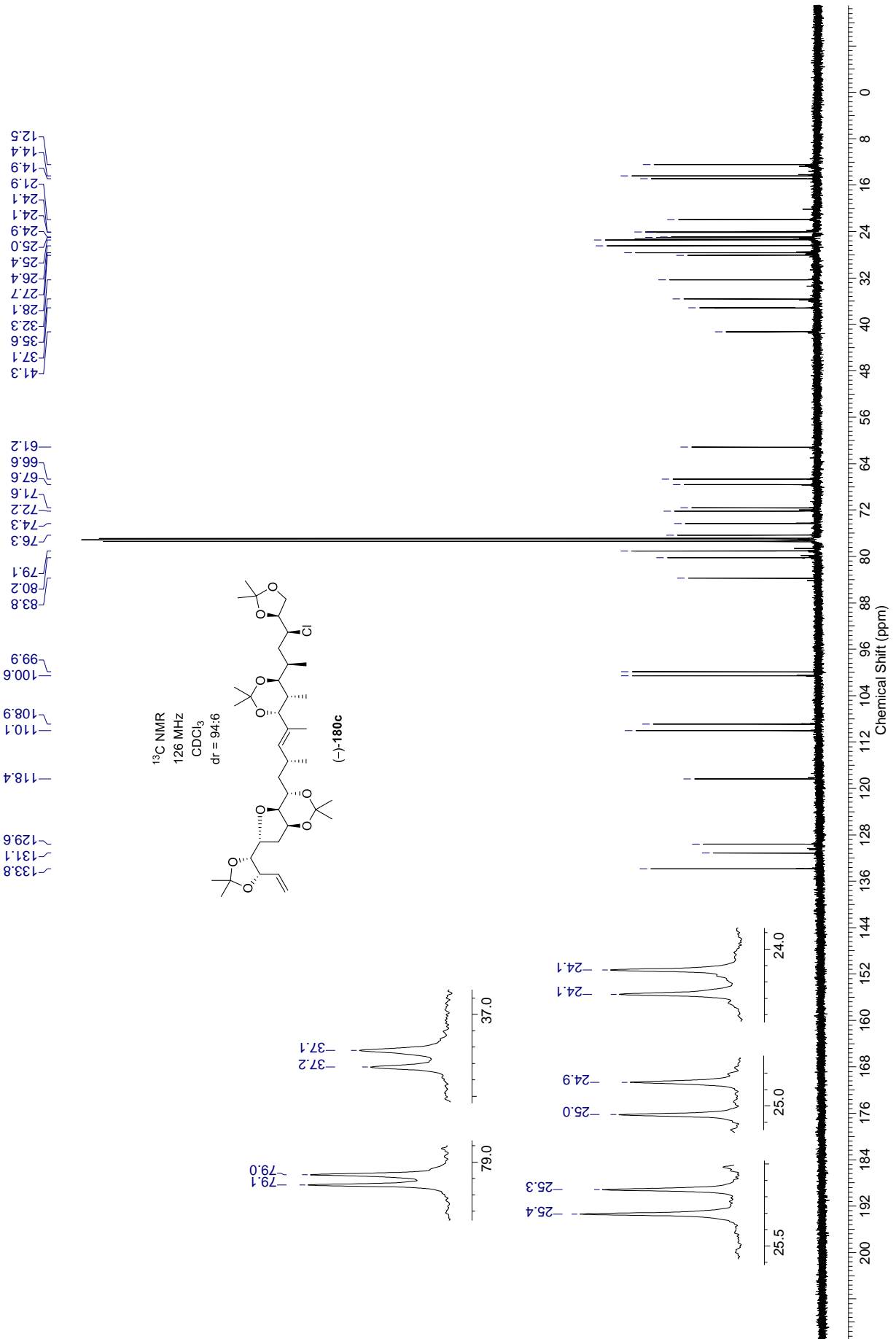




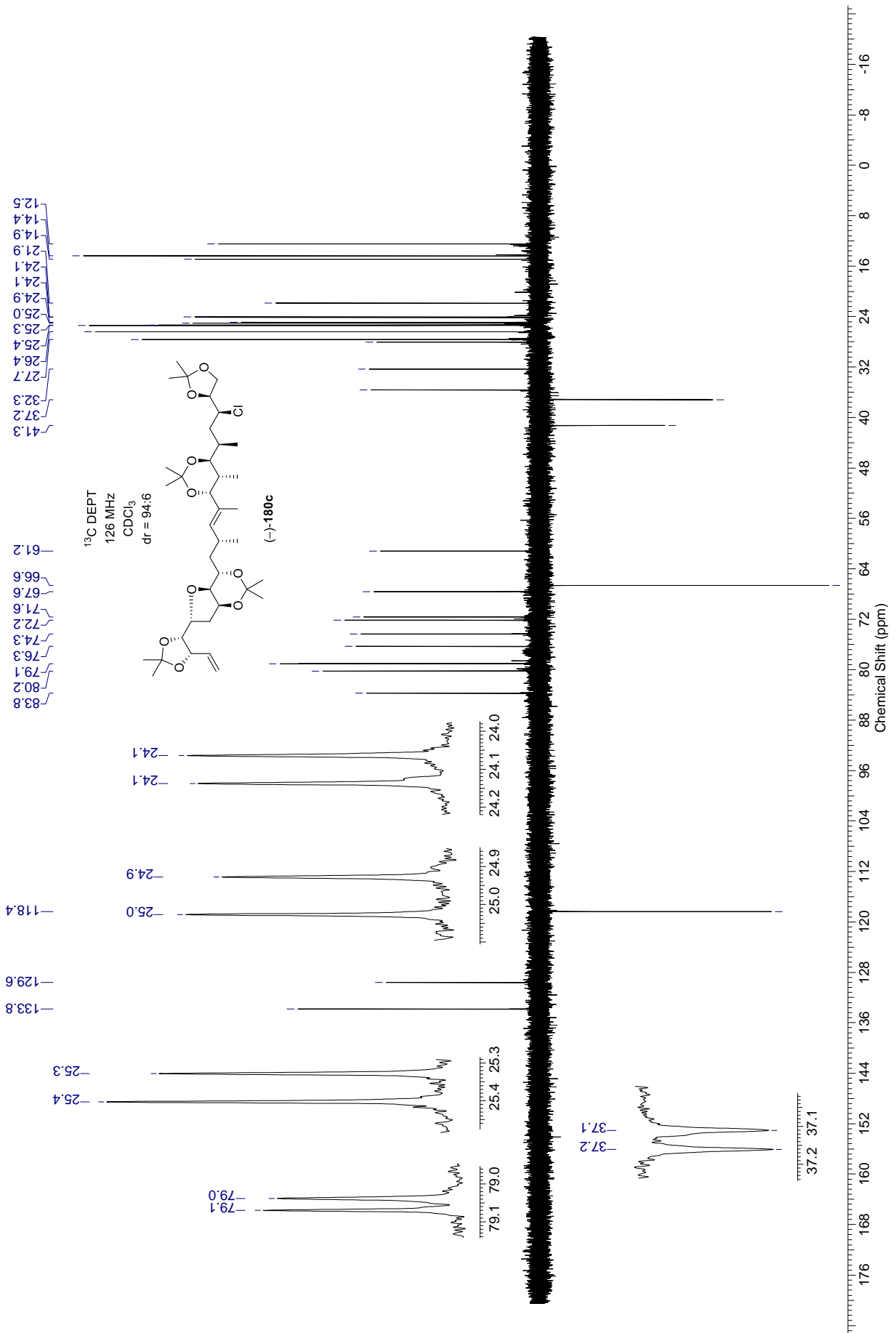


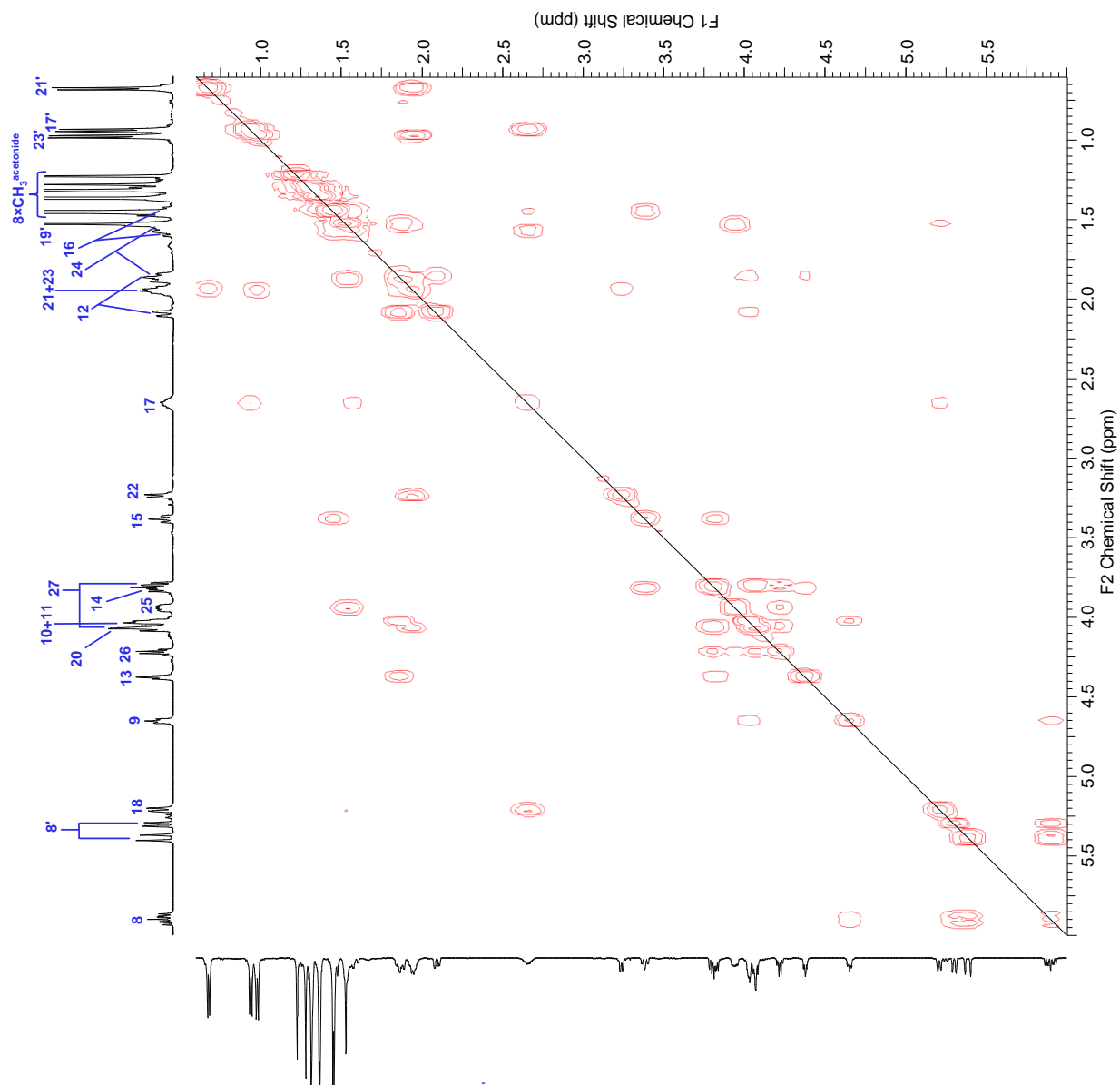




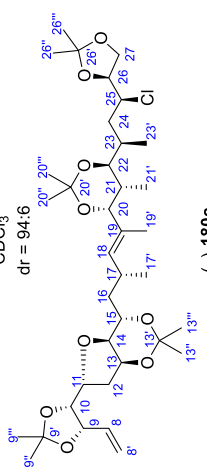


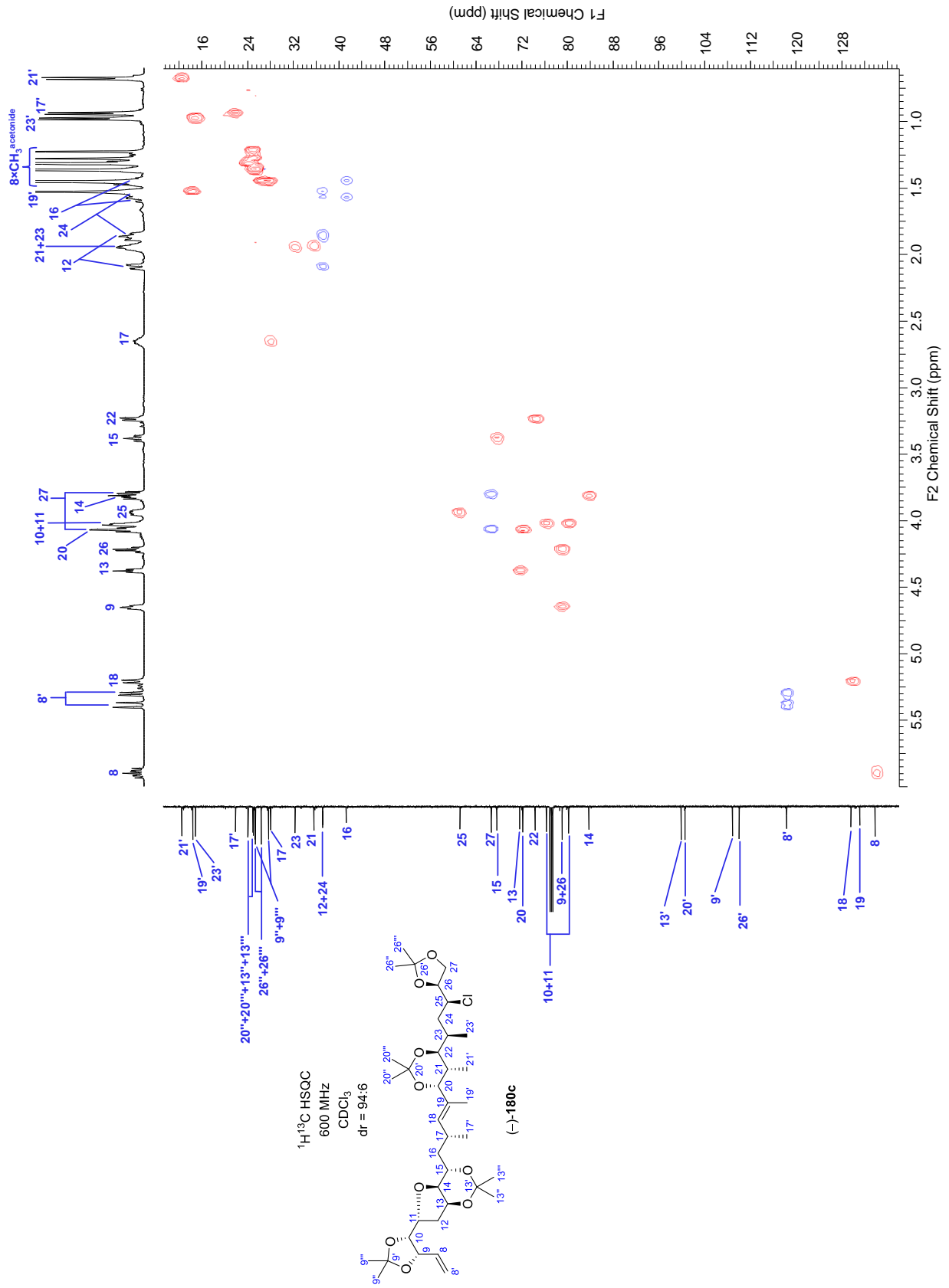


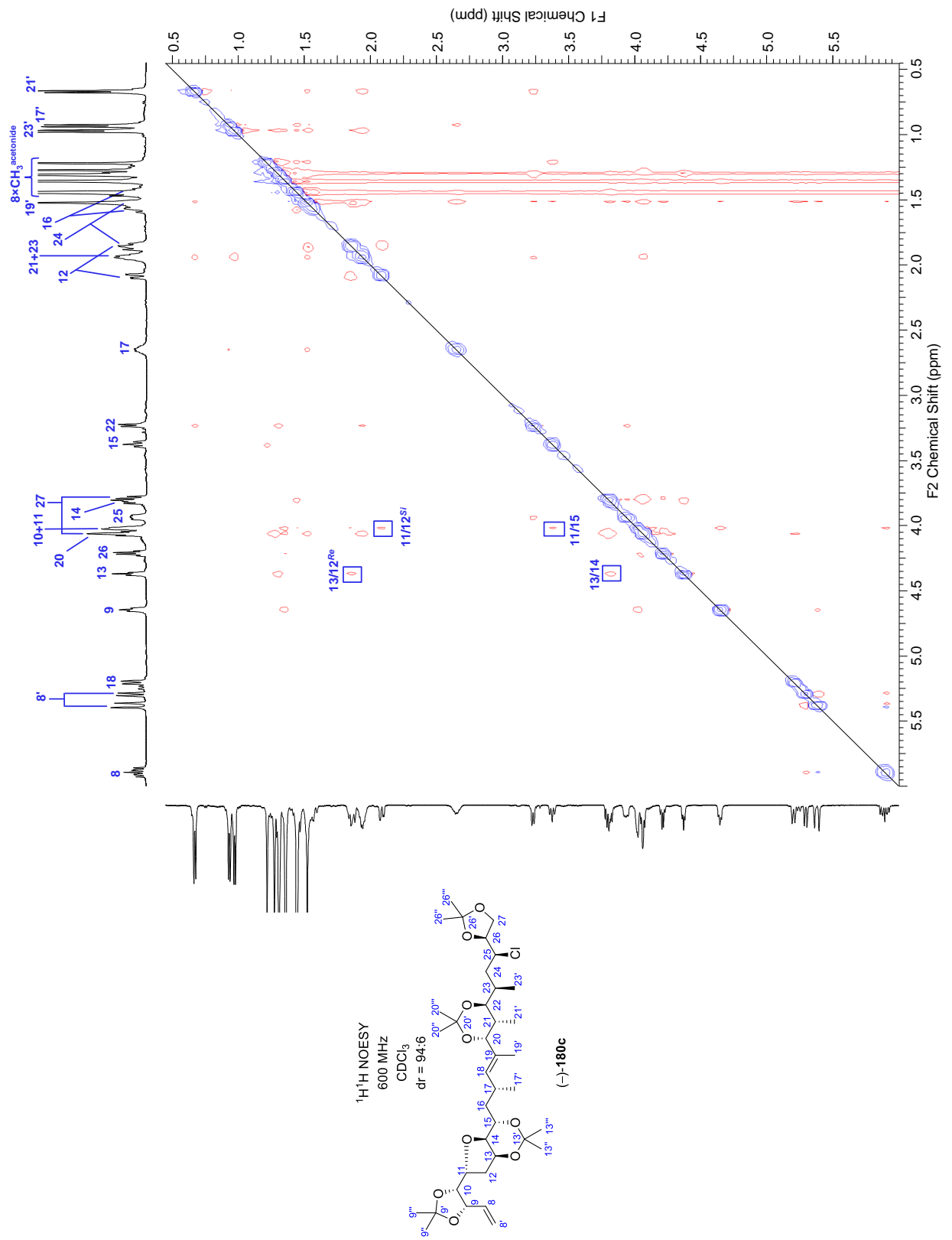


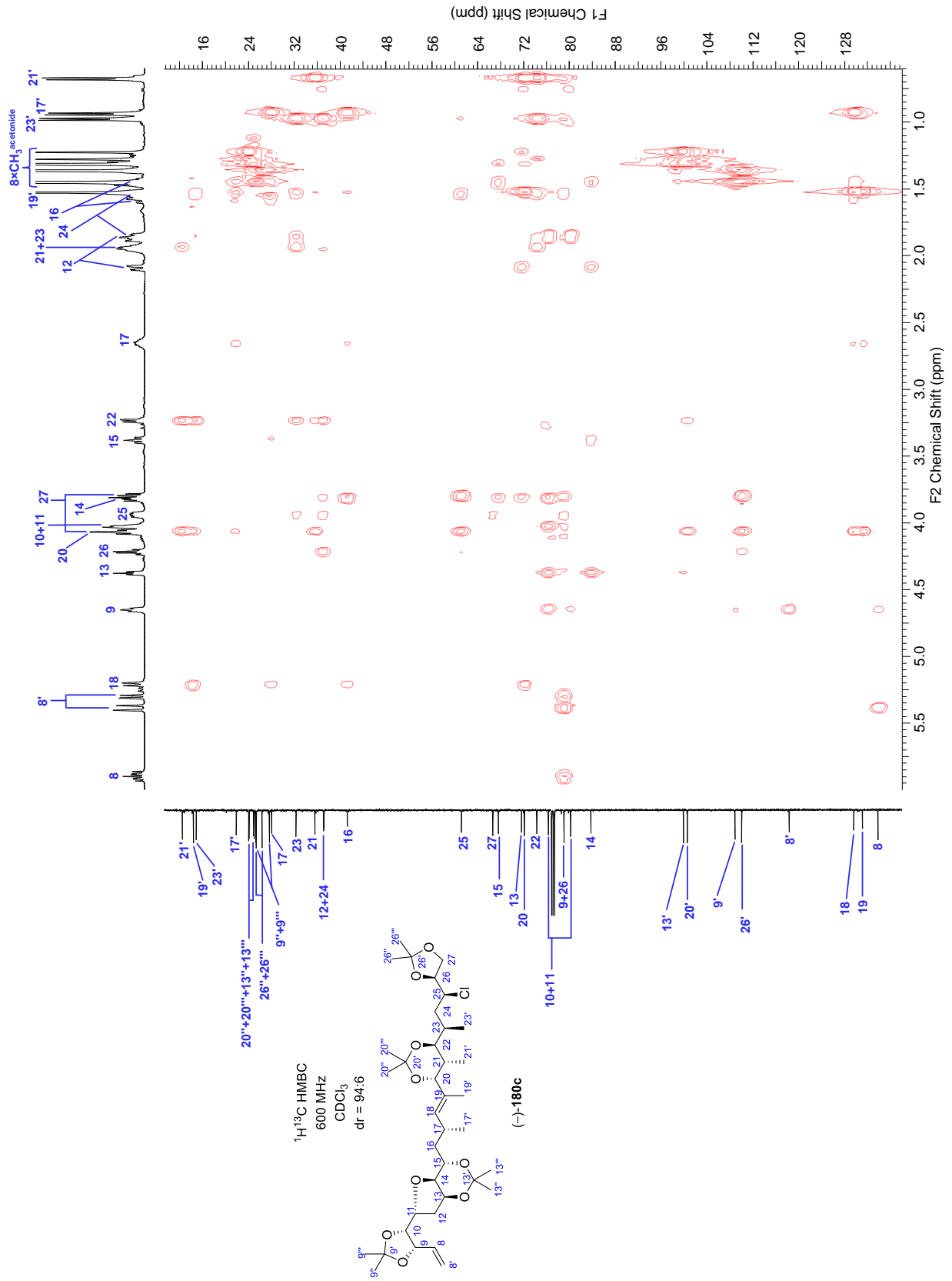


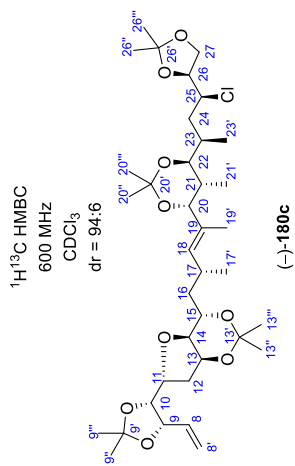
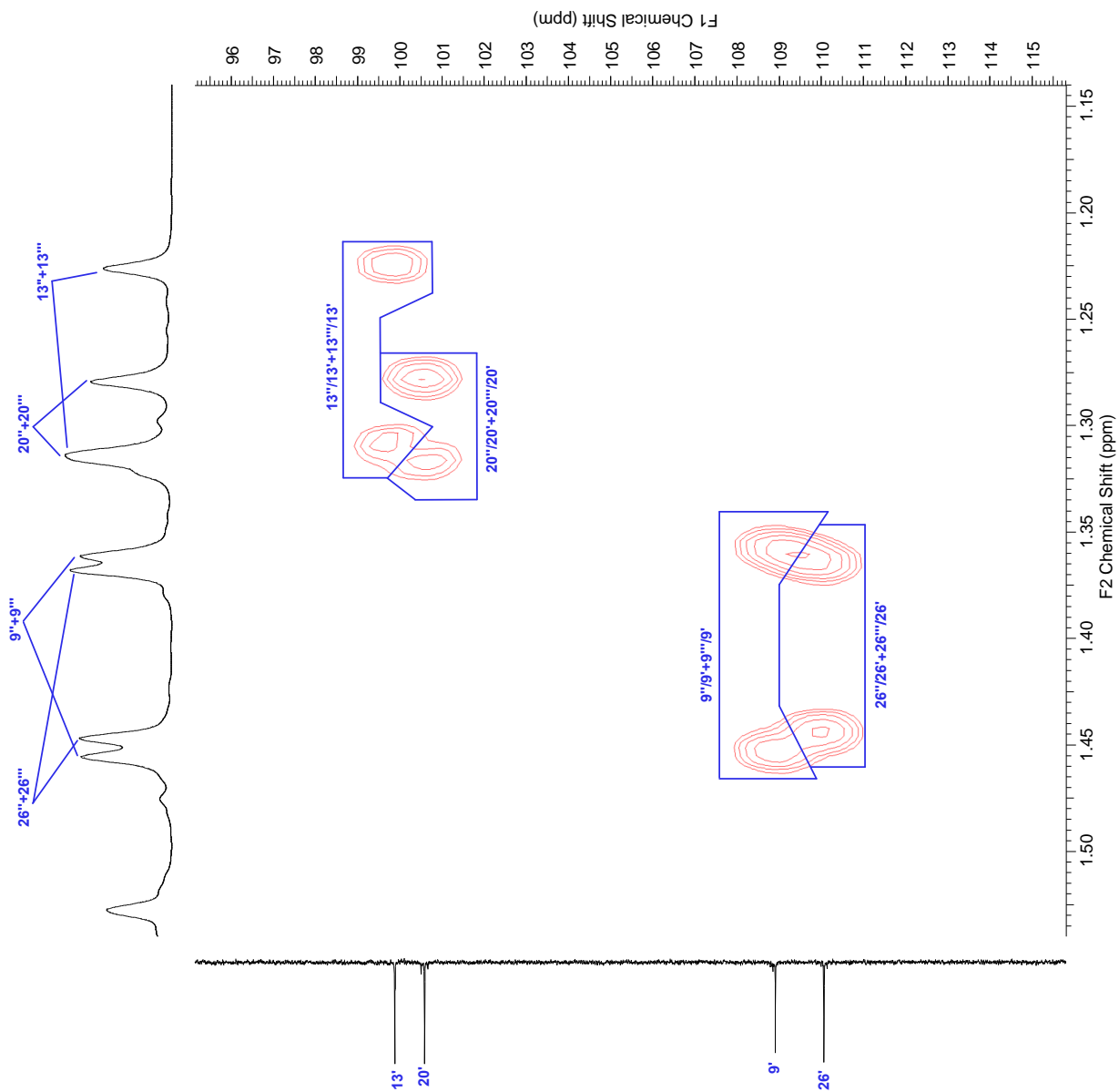
<sup>1</sup>H COSY  
600 MHz  
CDCl<sub>3</sub>  
dr = 94:6  
(-)-180c

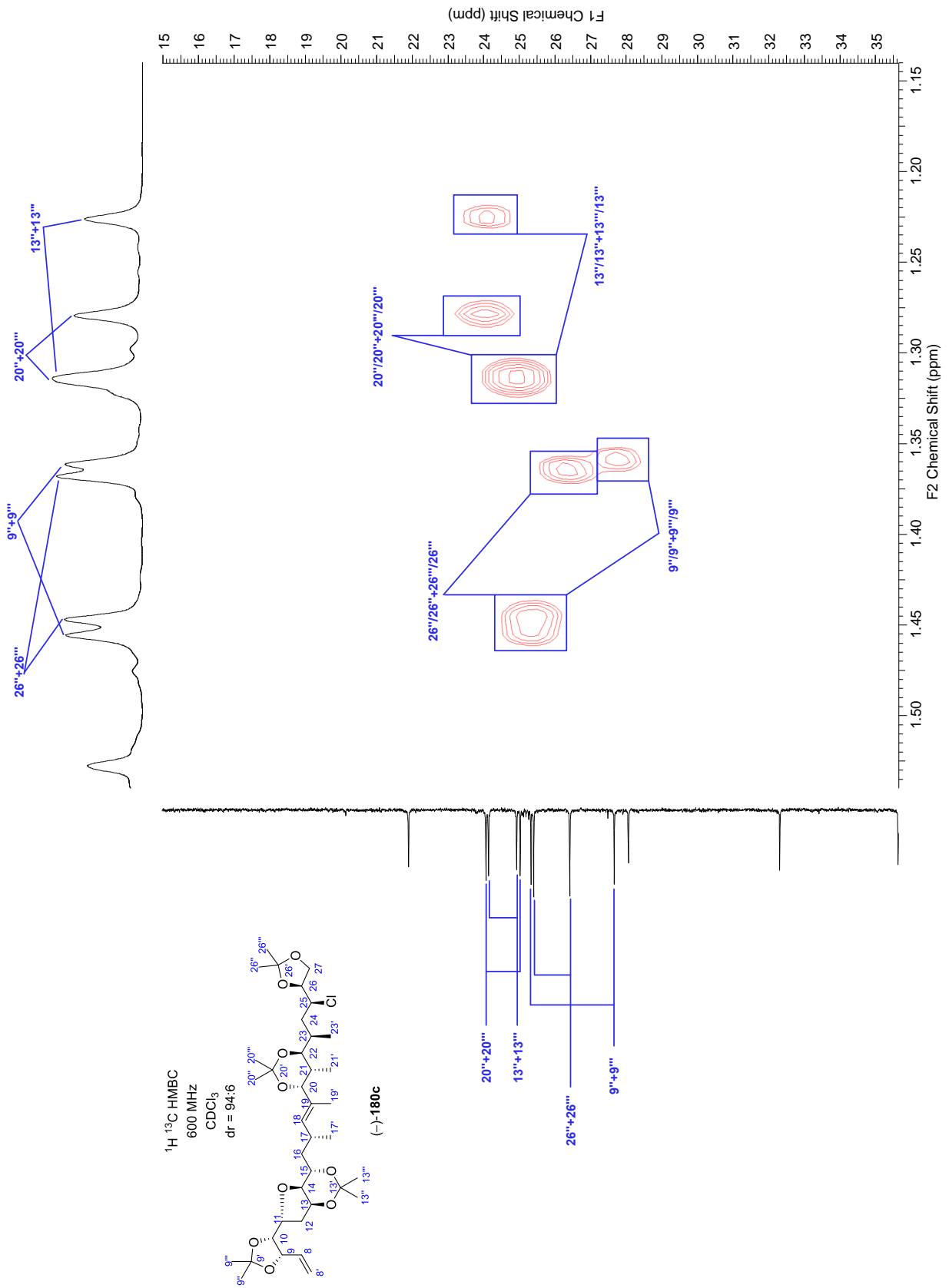


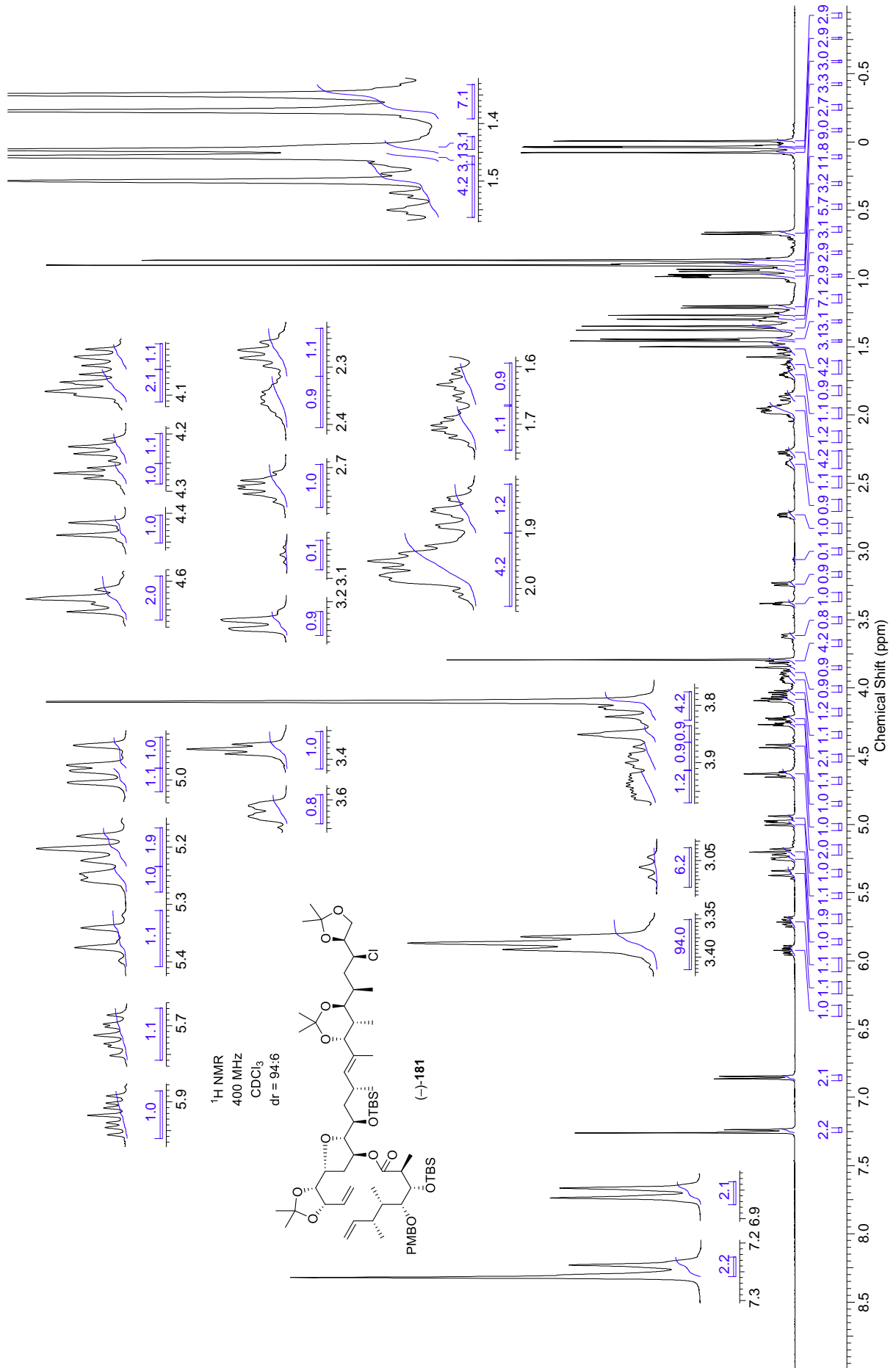




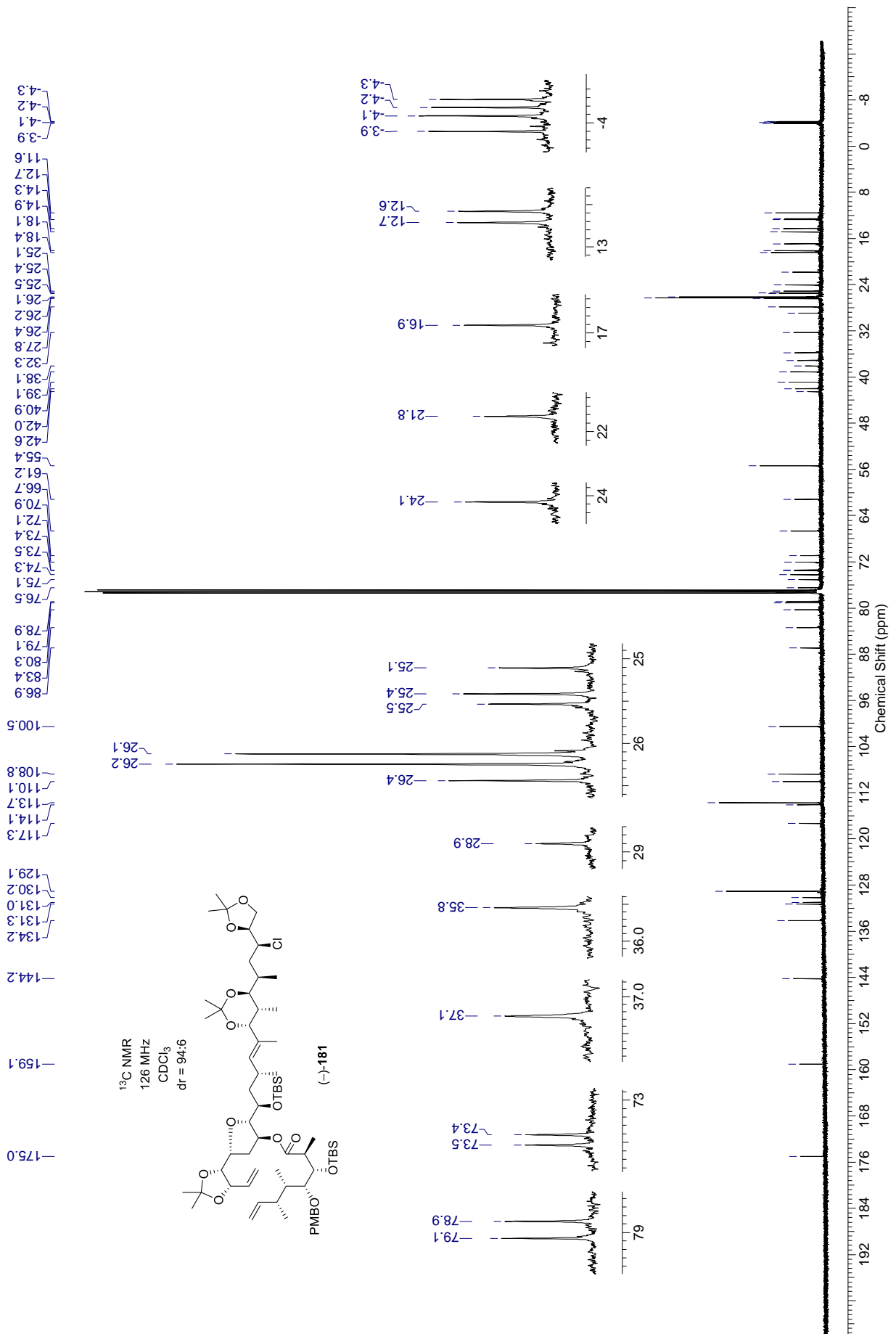


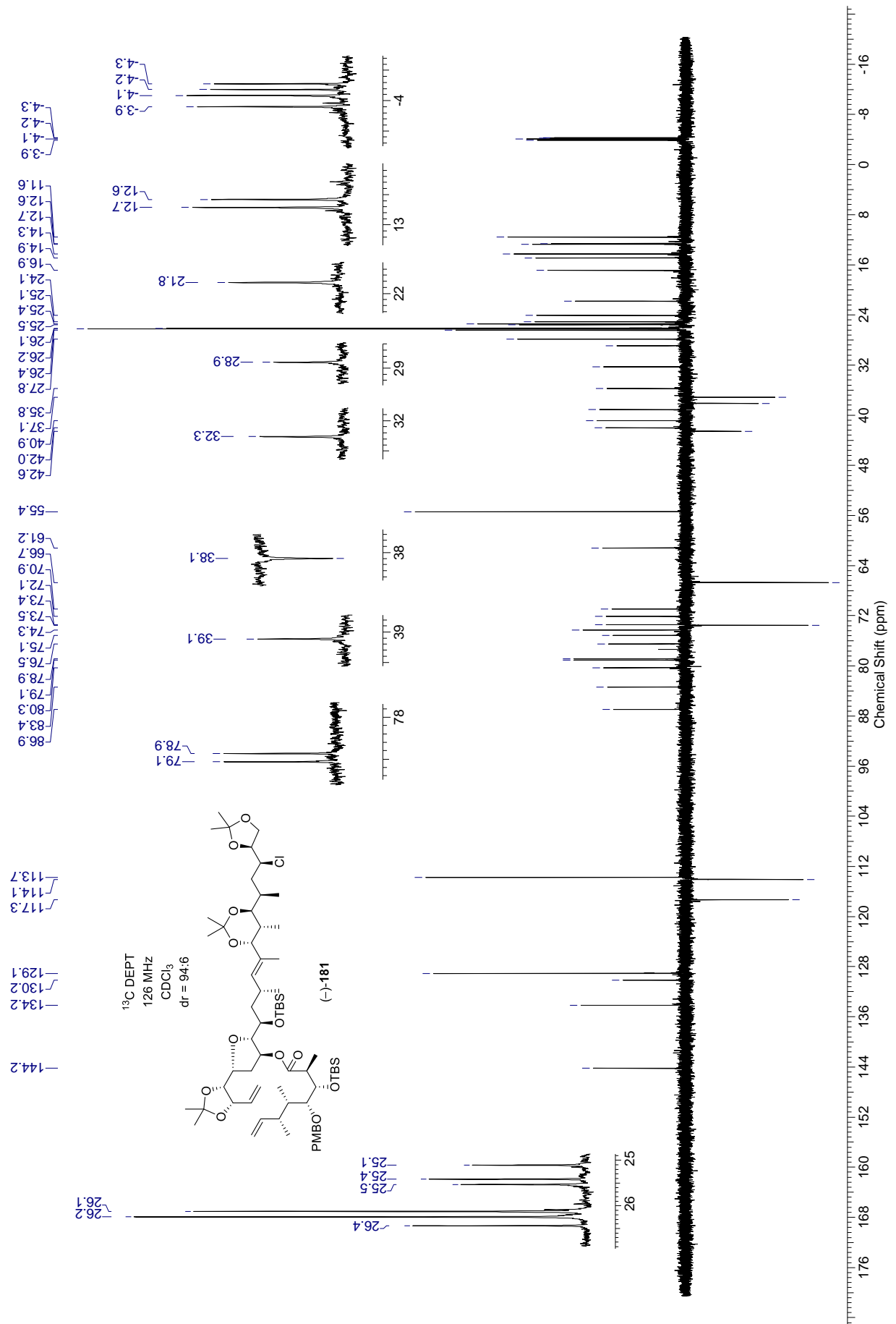




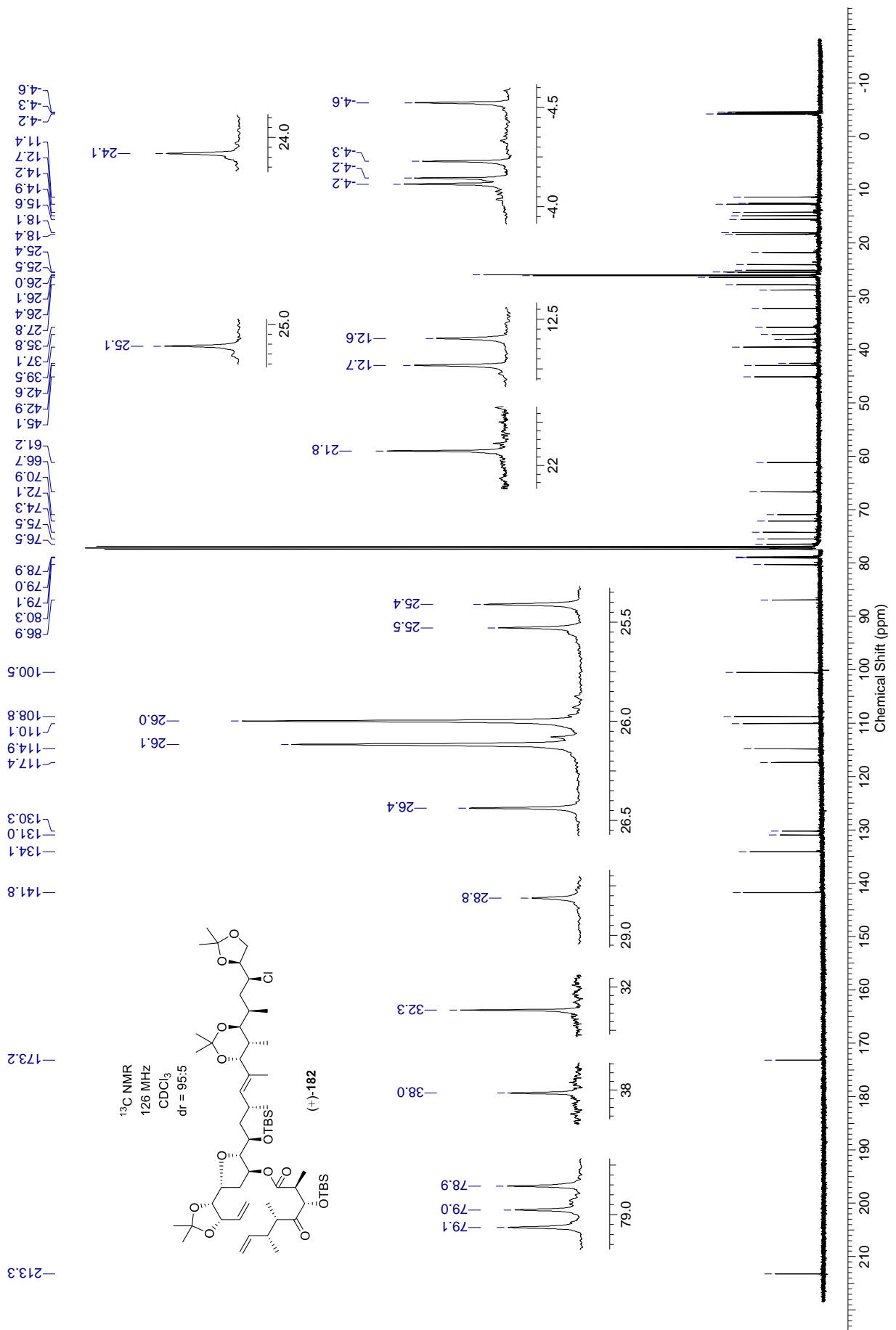


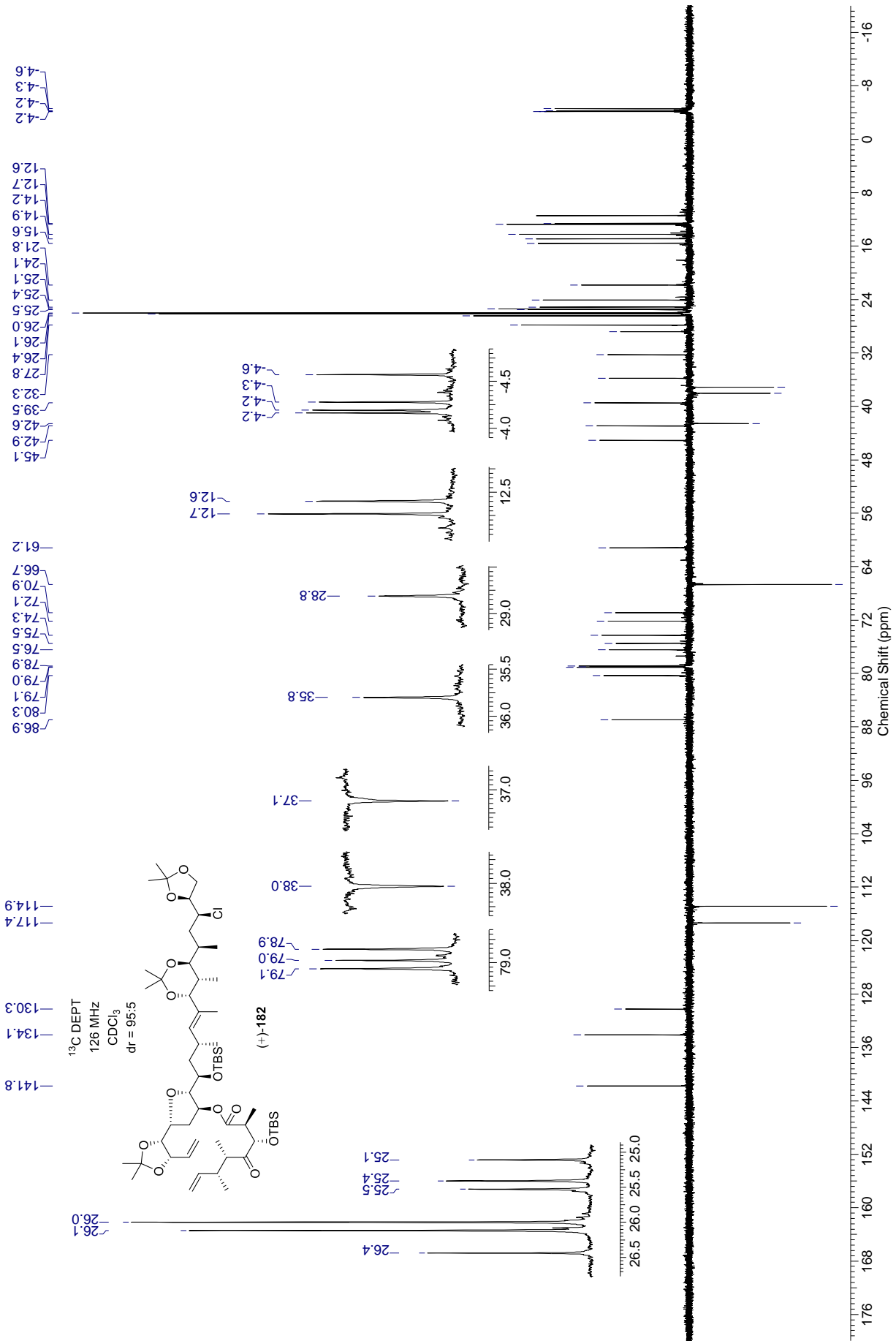


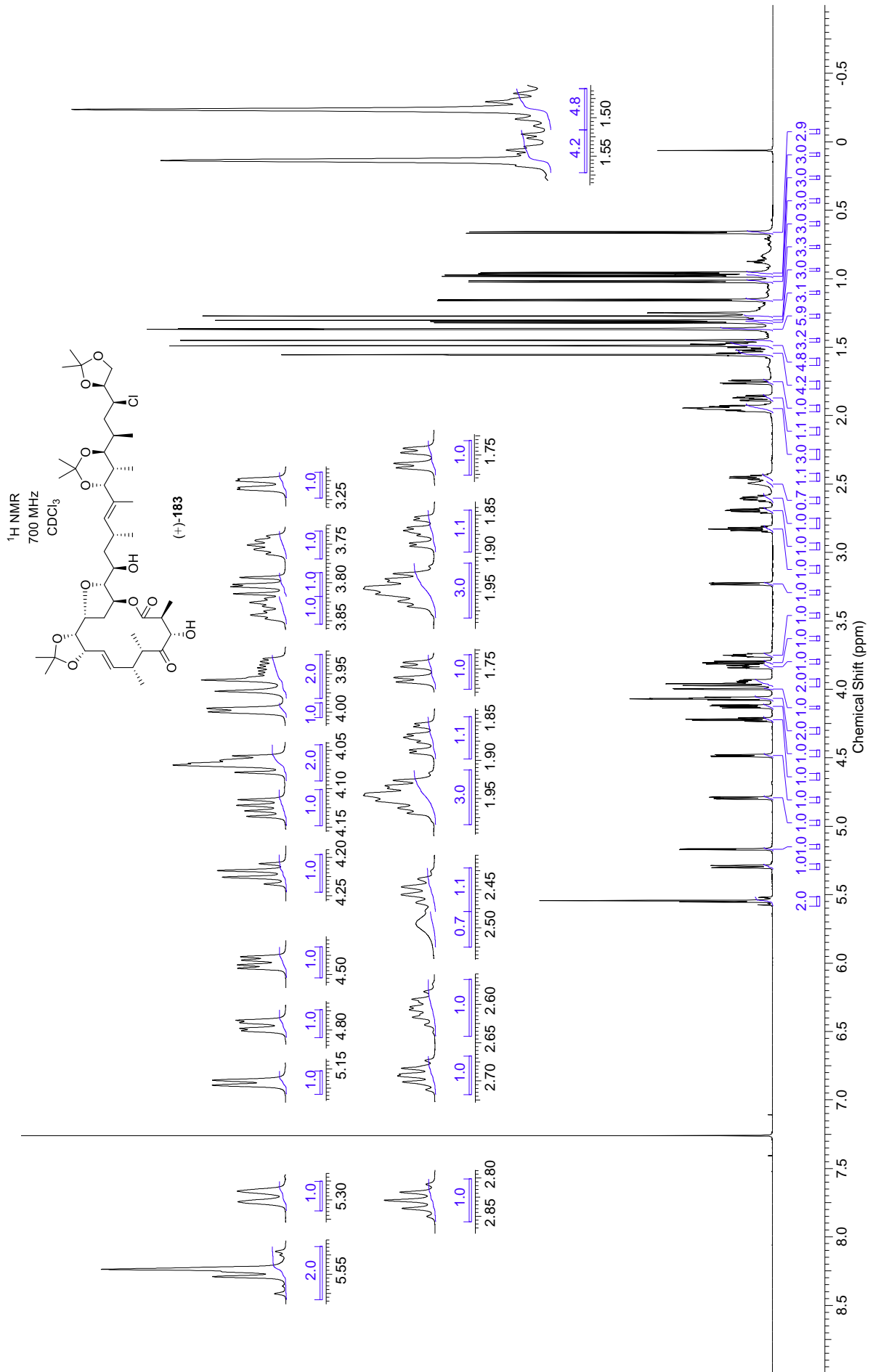


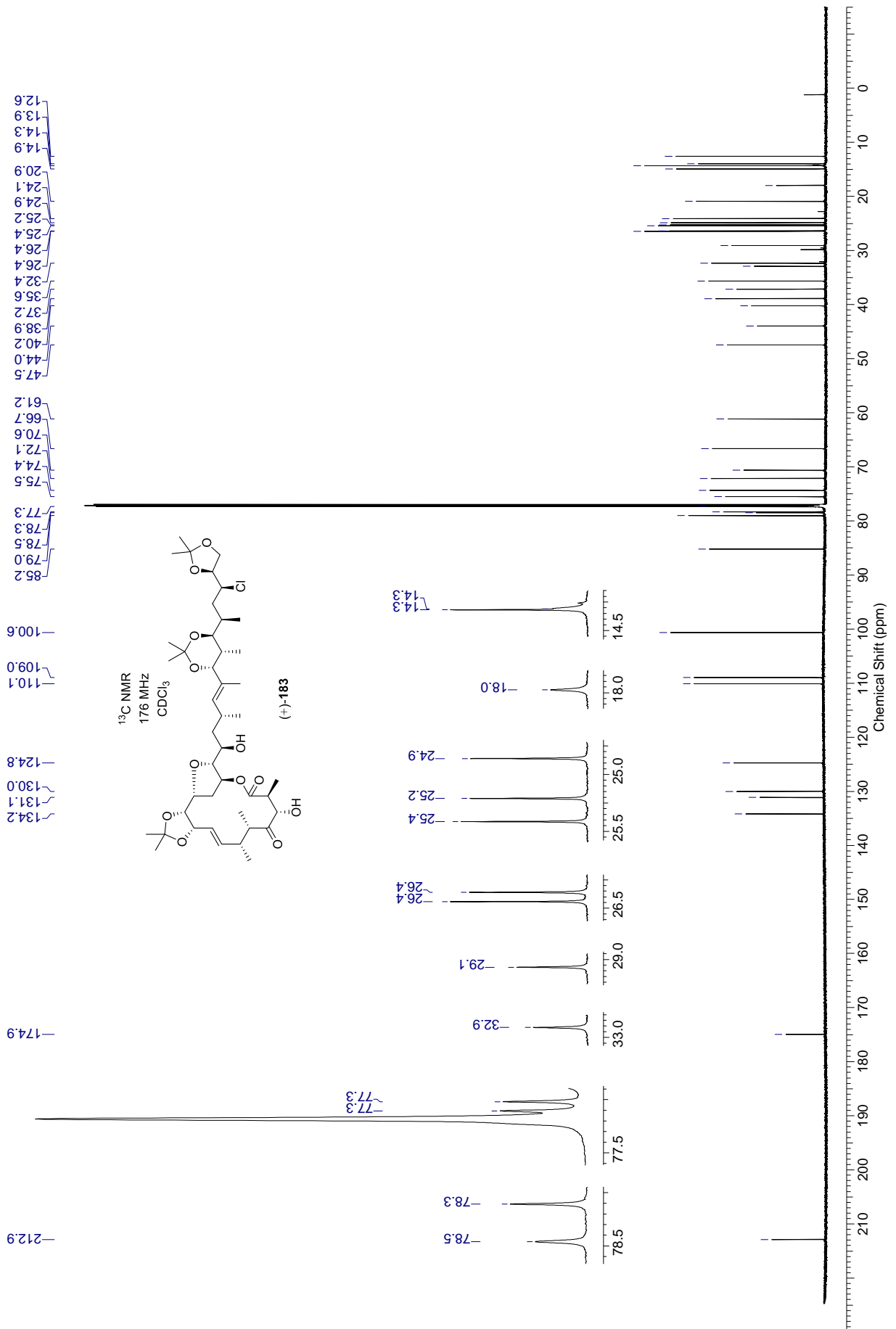


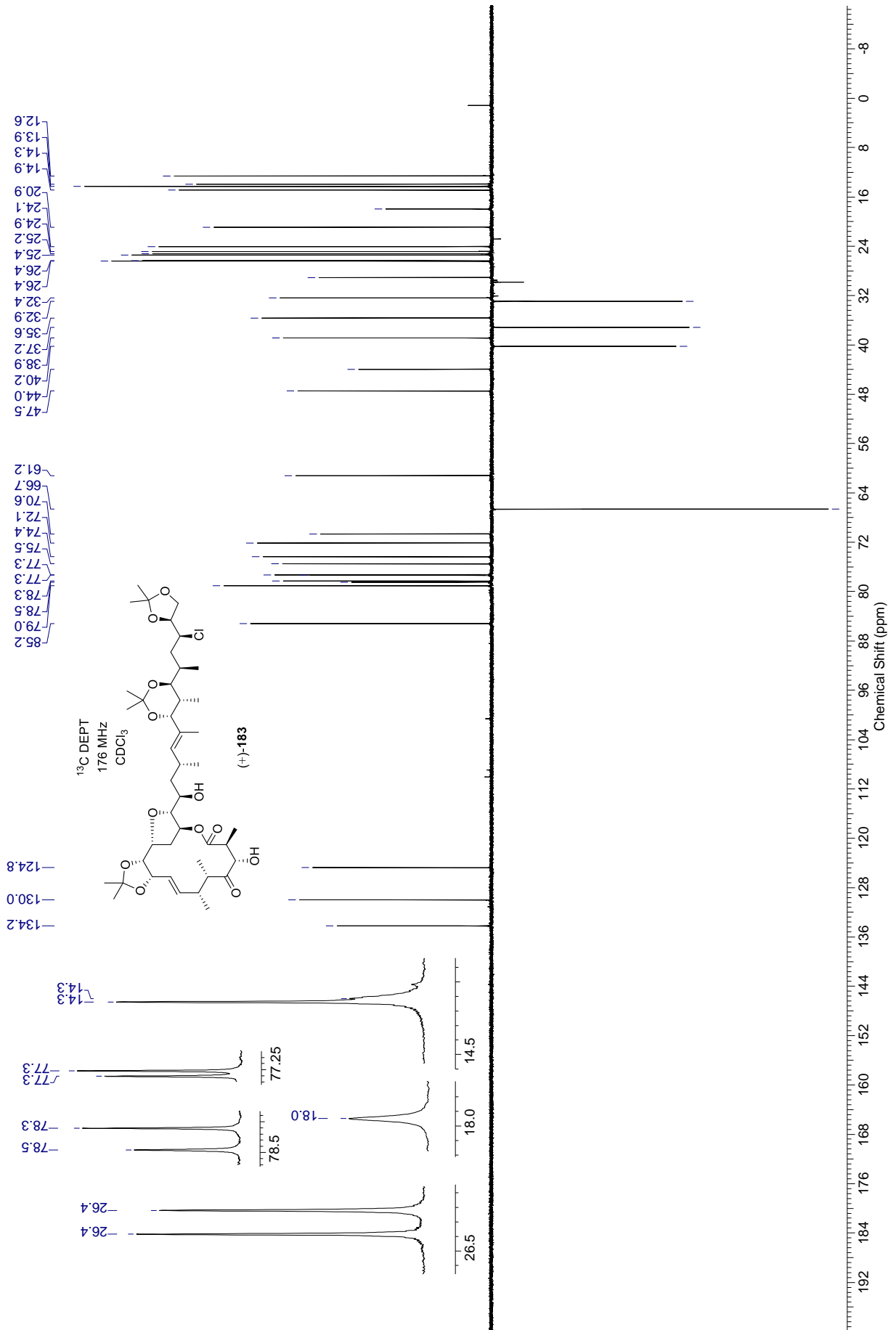




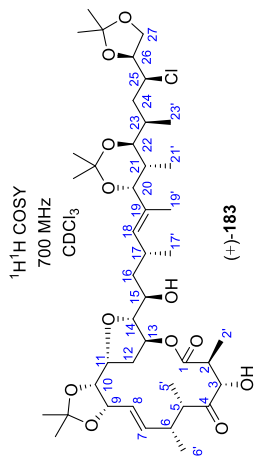
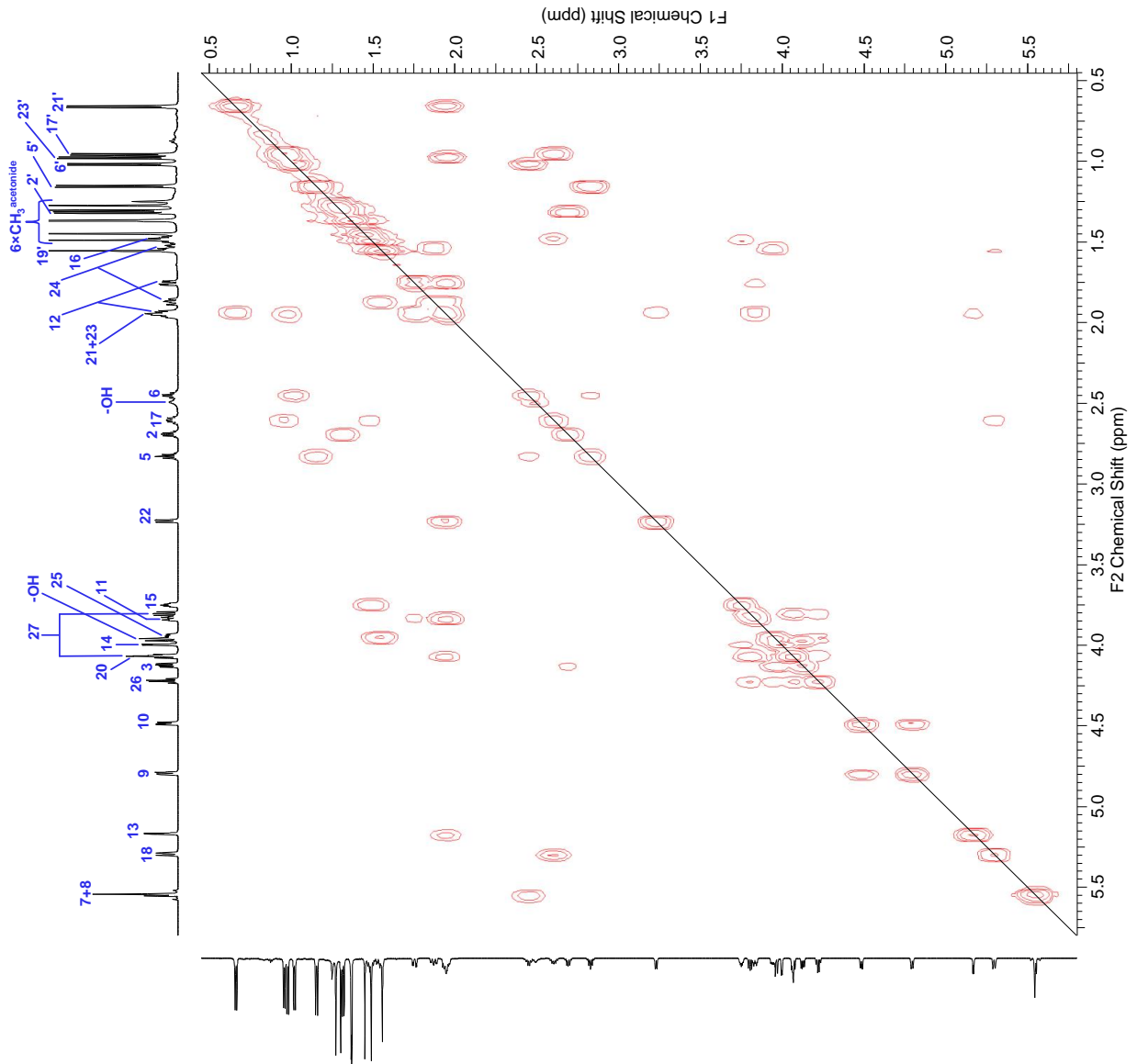


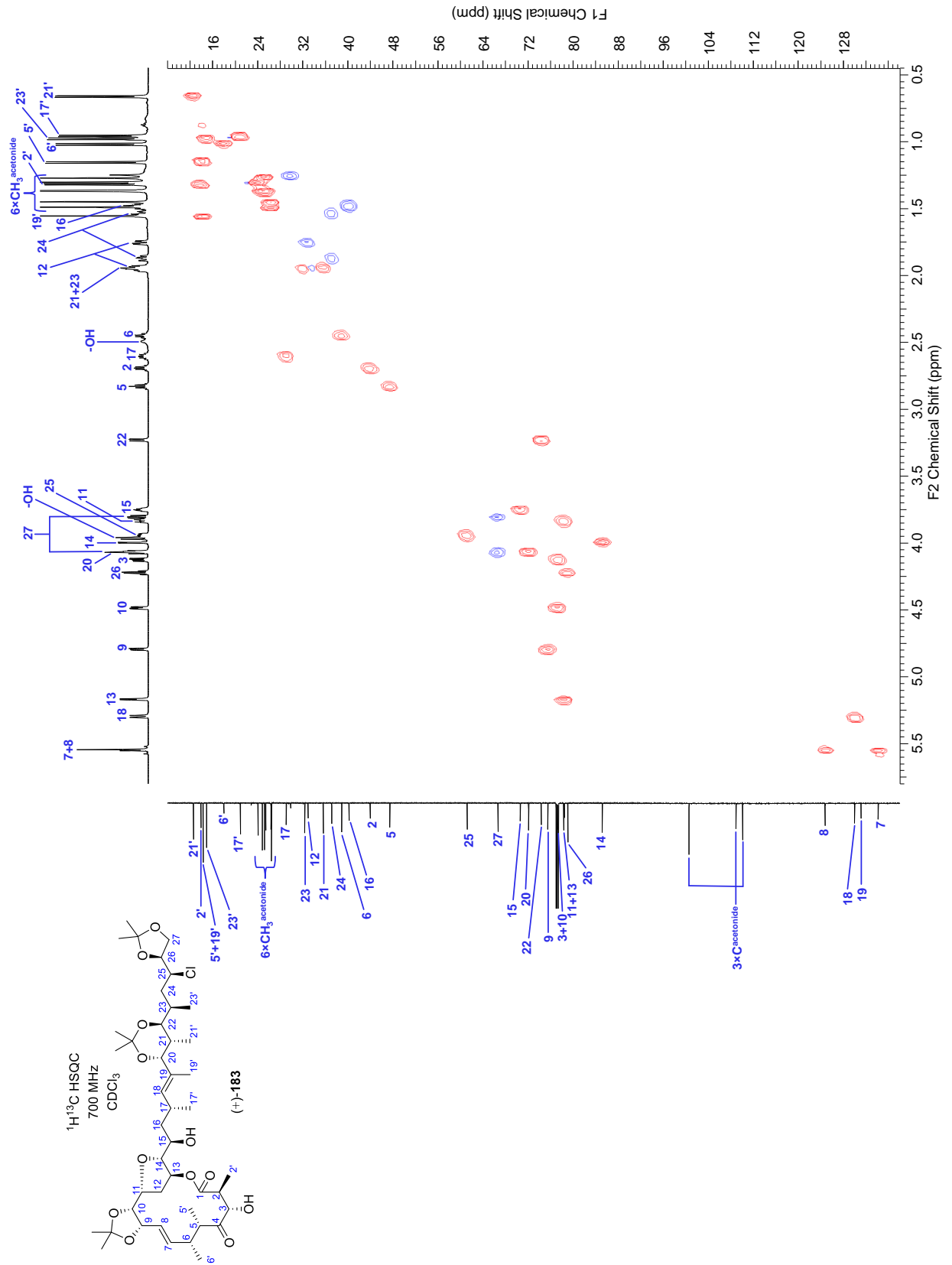


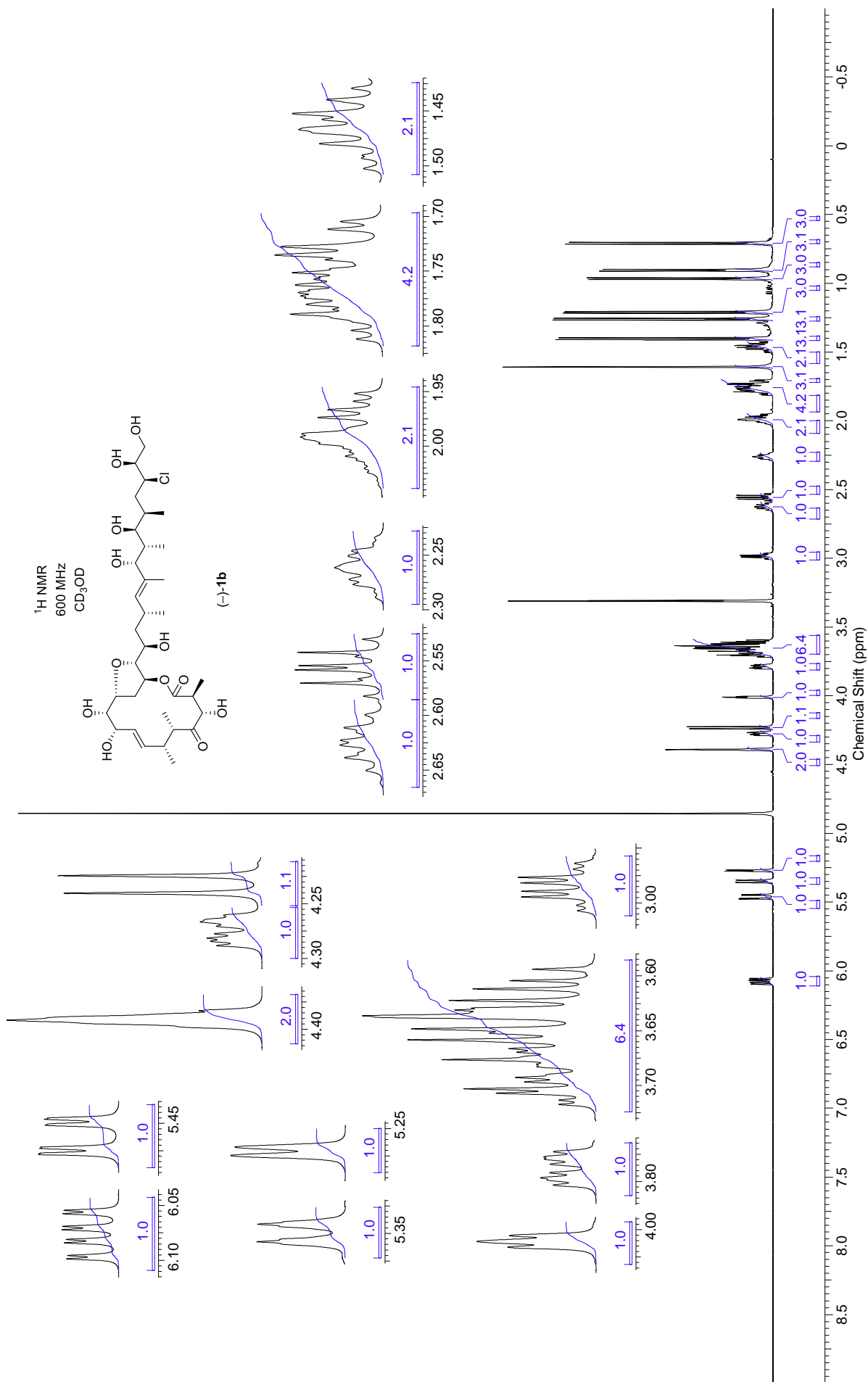


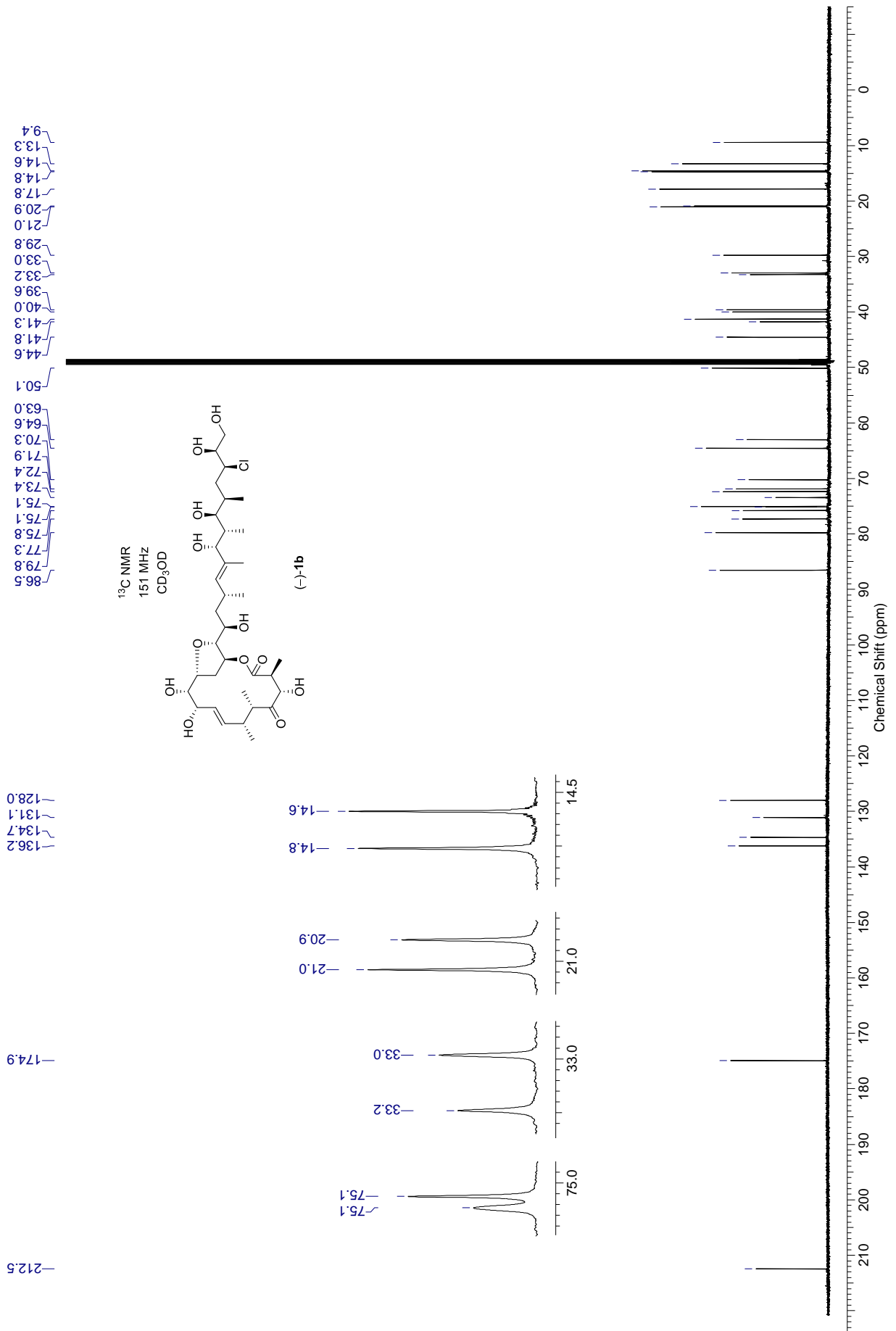


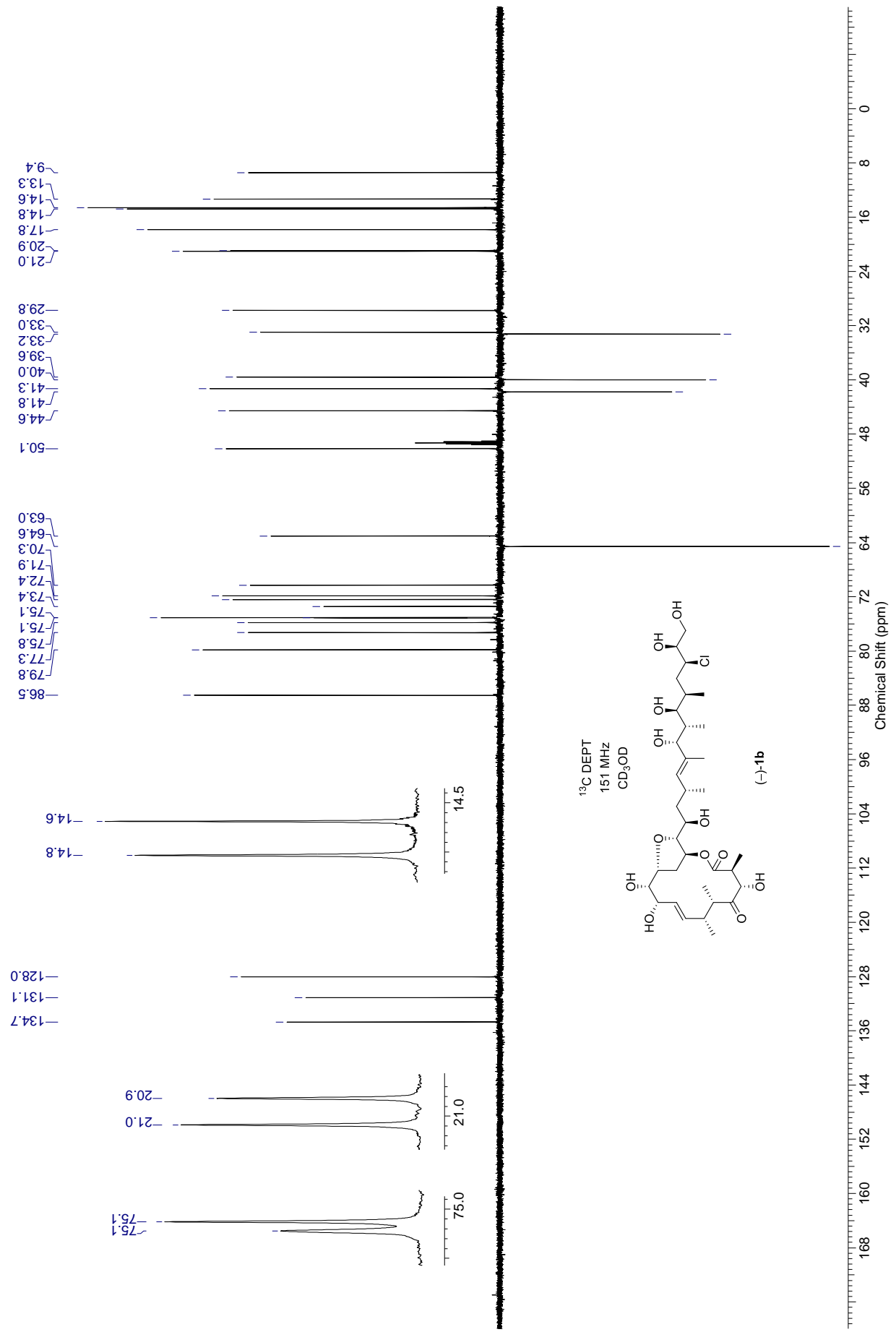


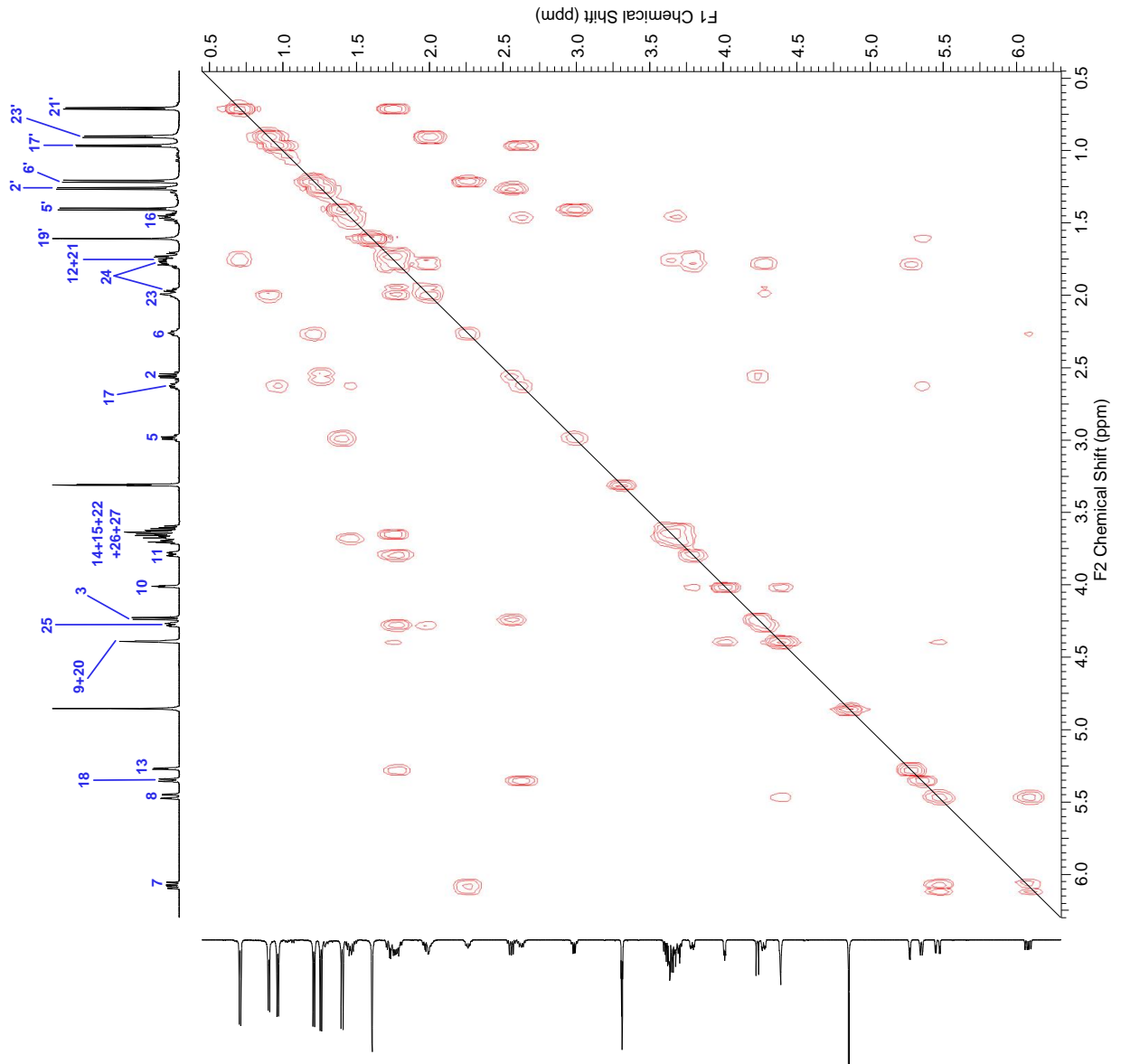




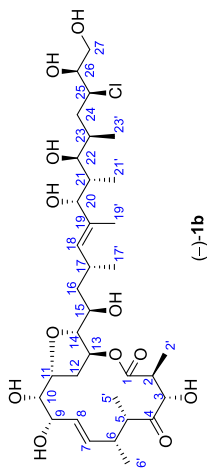




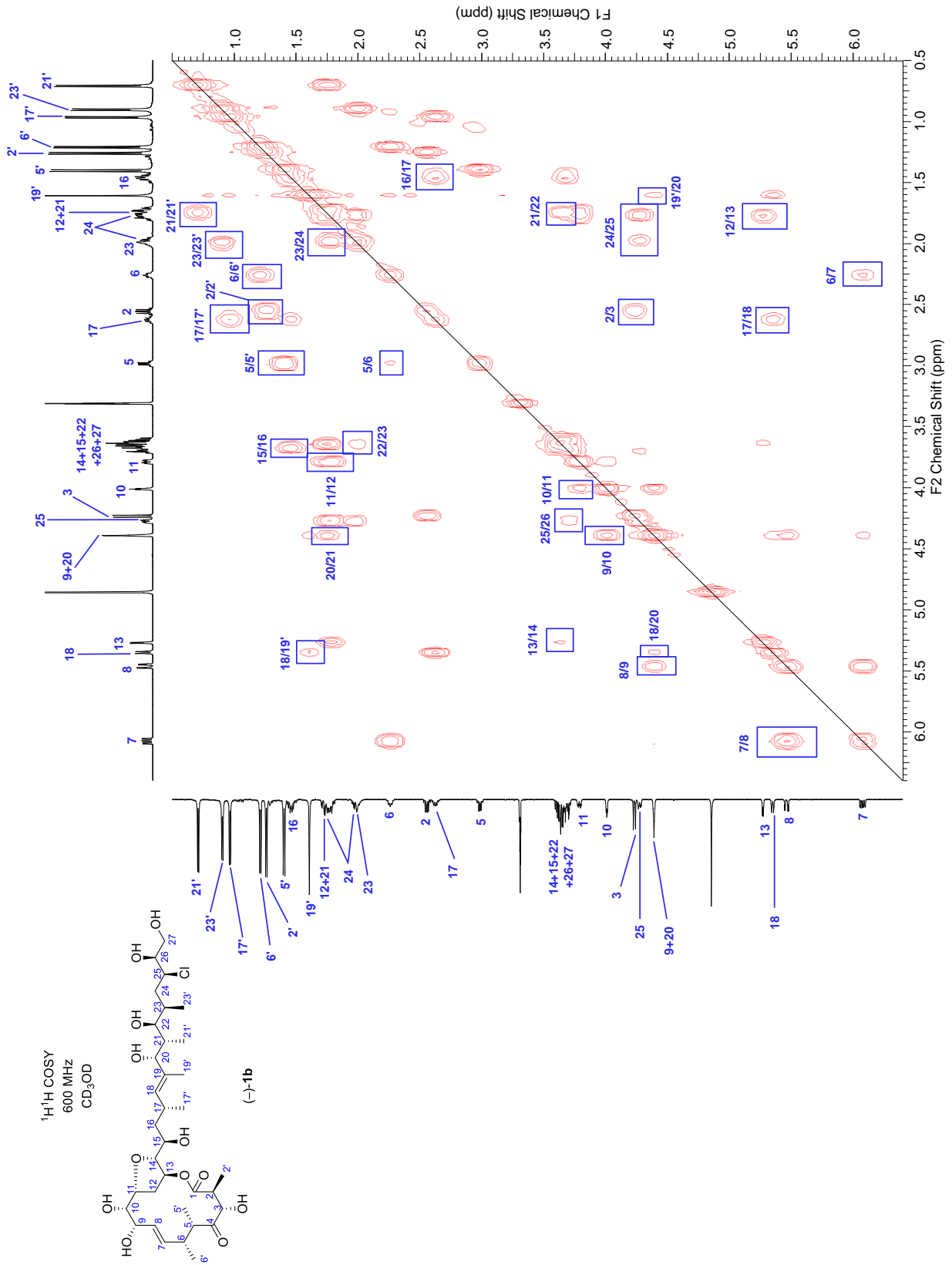


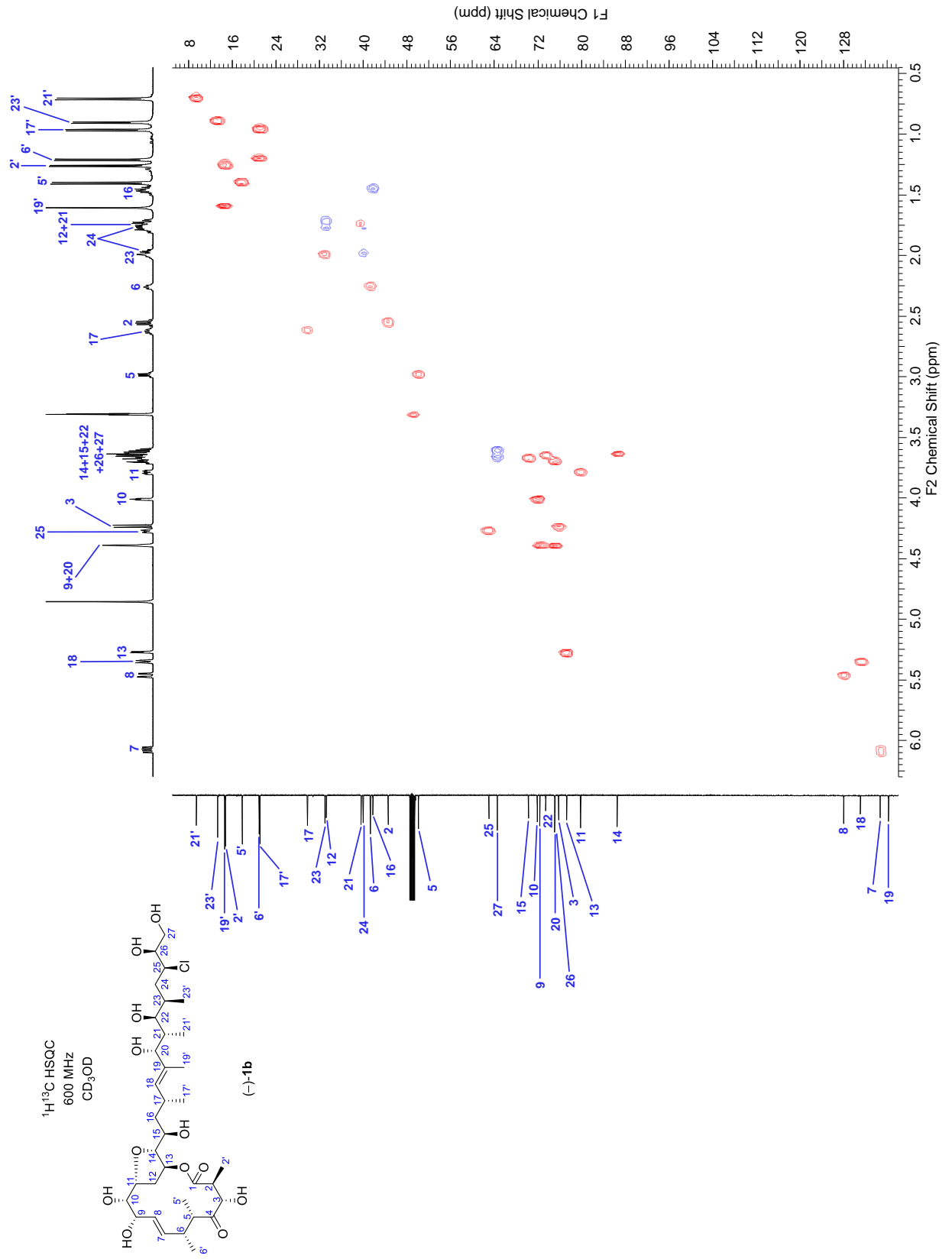


<sup>1</sup>H COSY  
600 MHz  
CD<sub>3</sub>OD

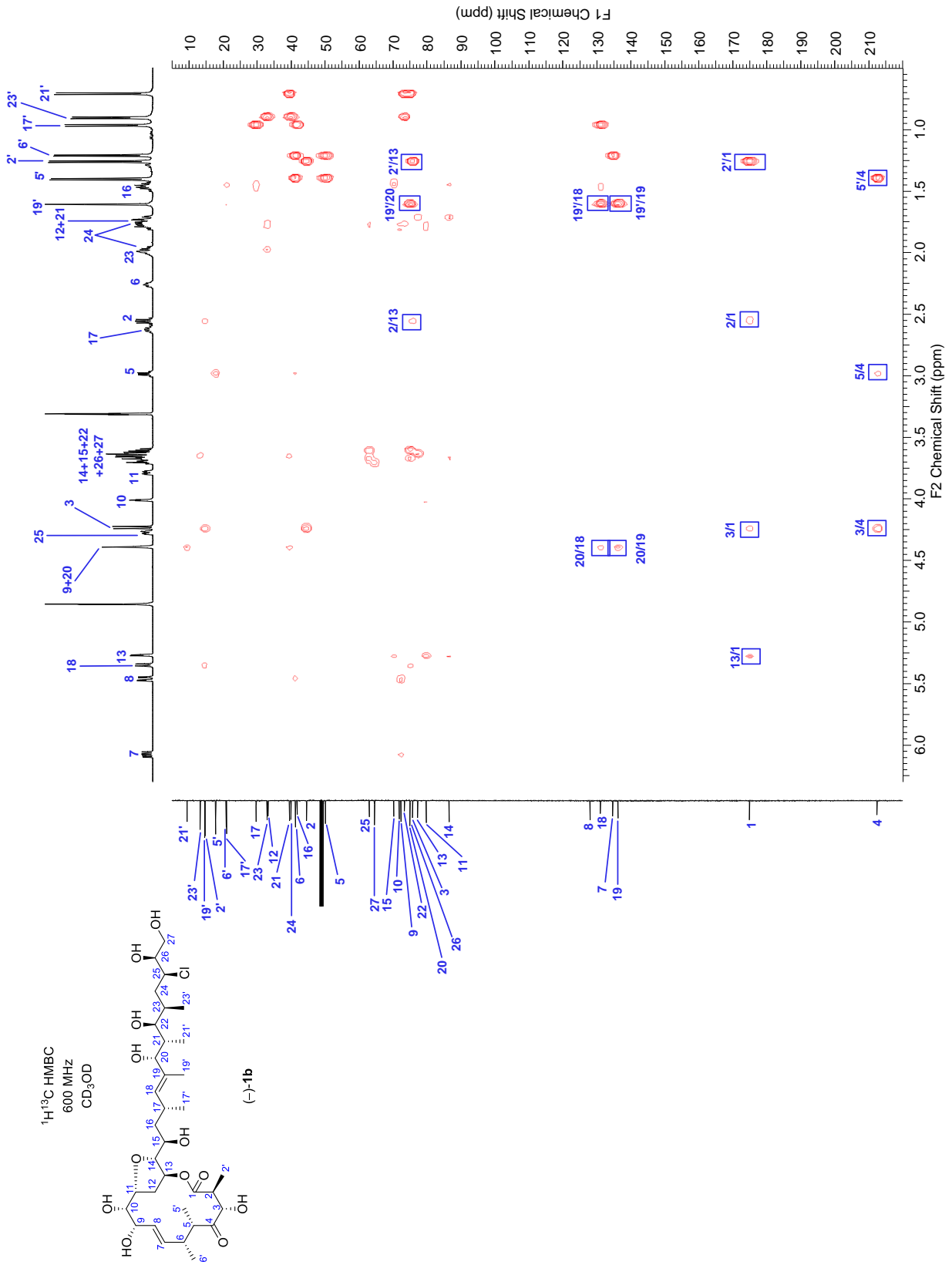


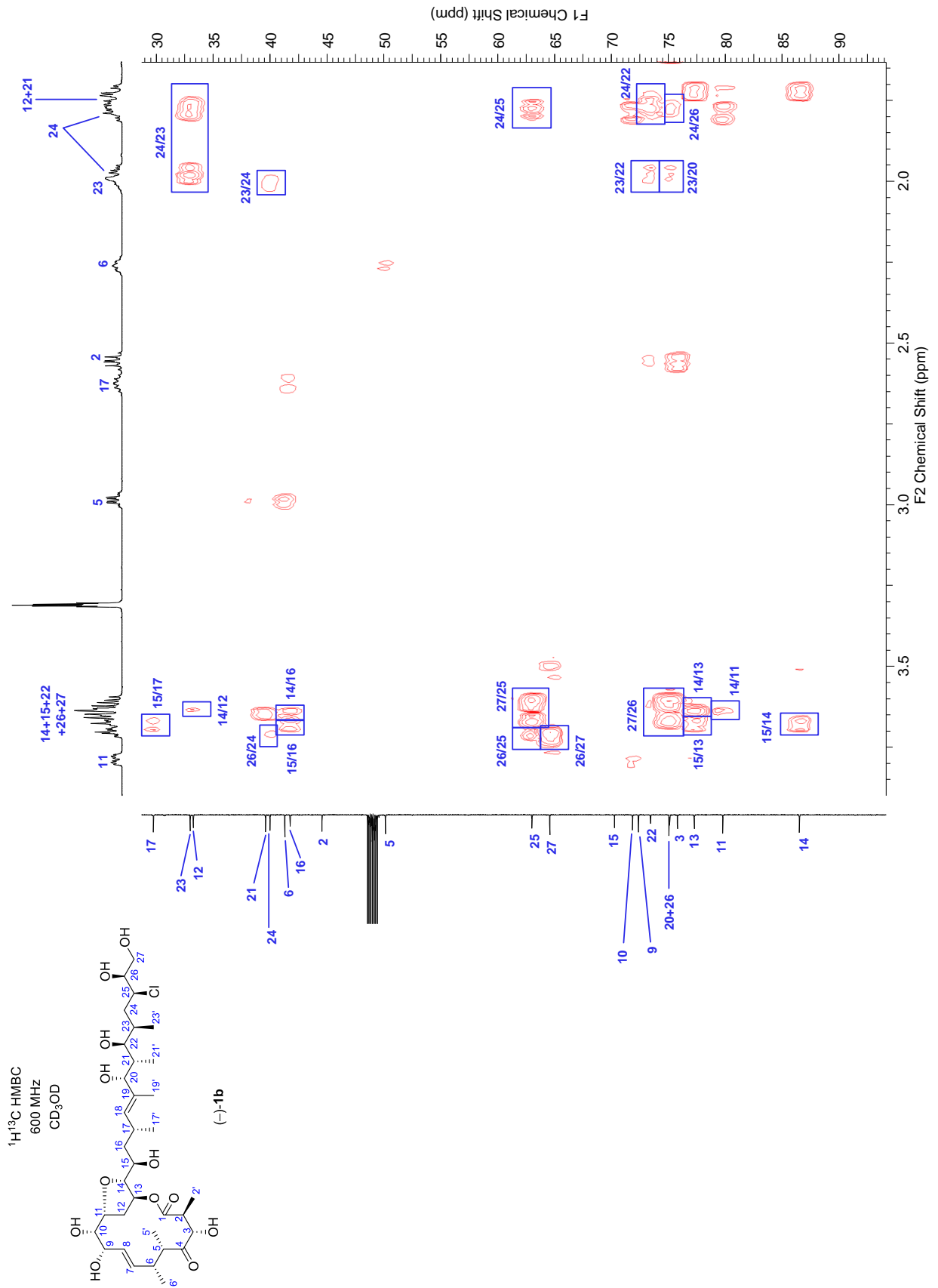
(-)-1b

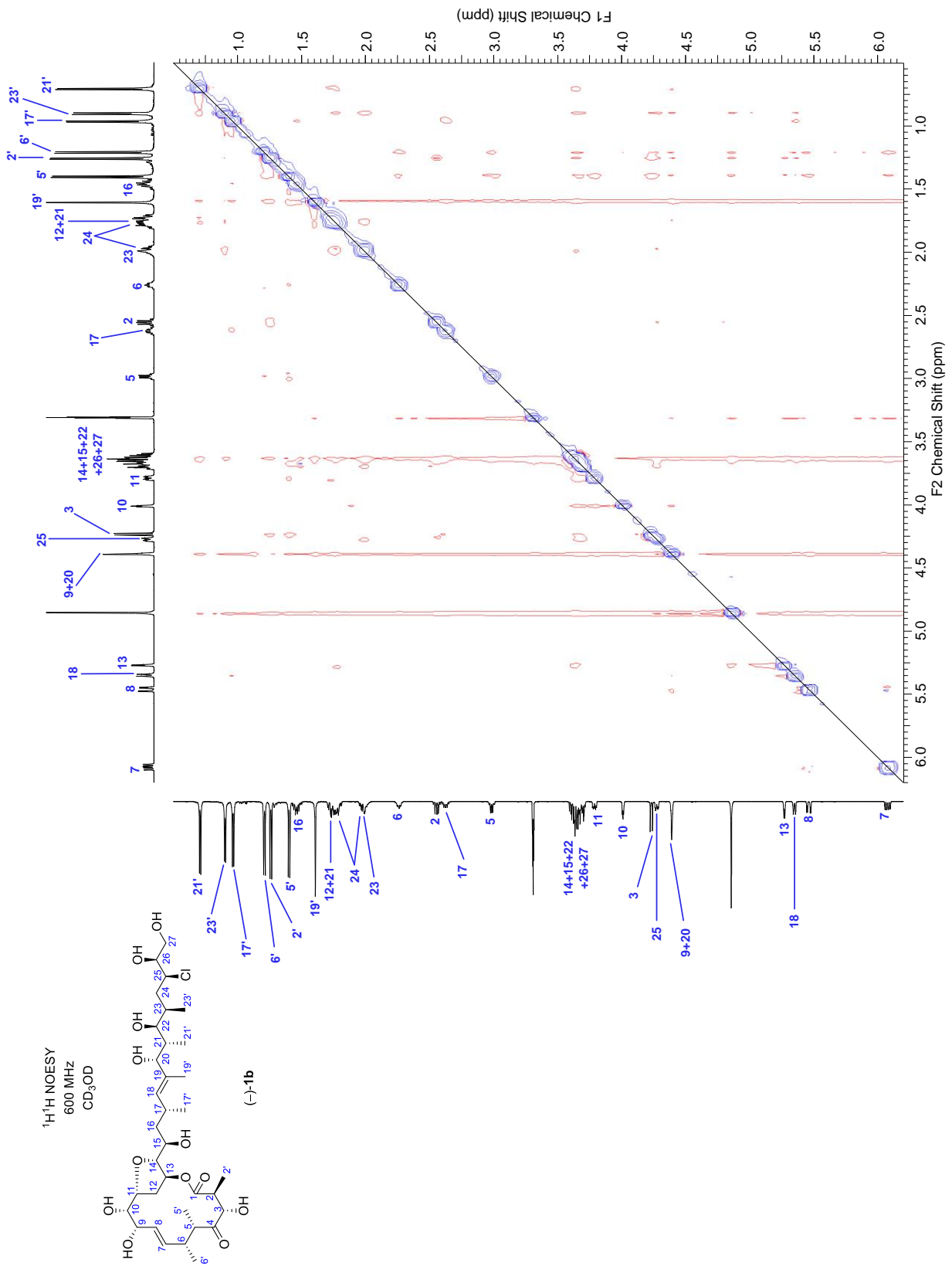




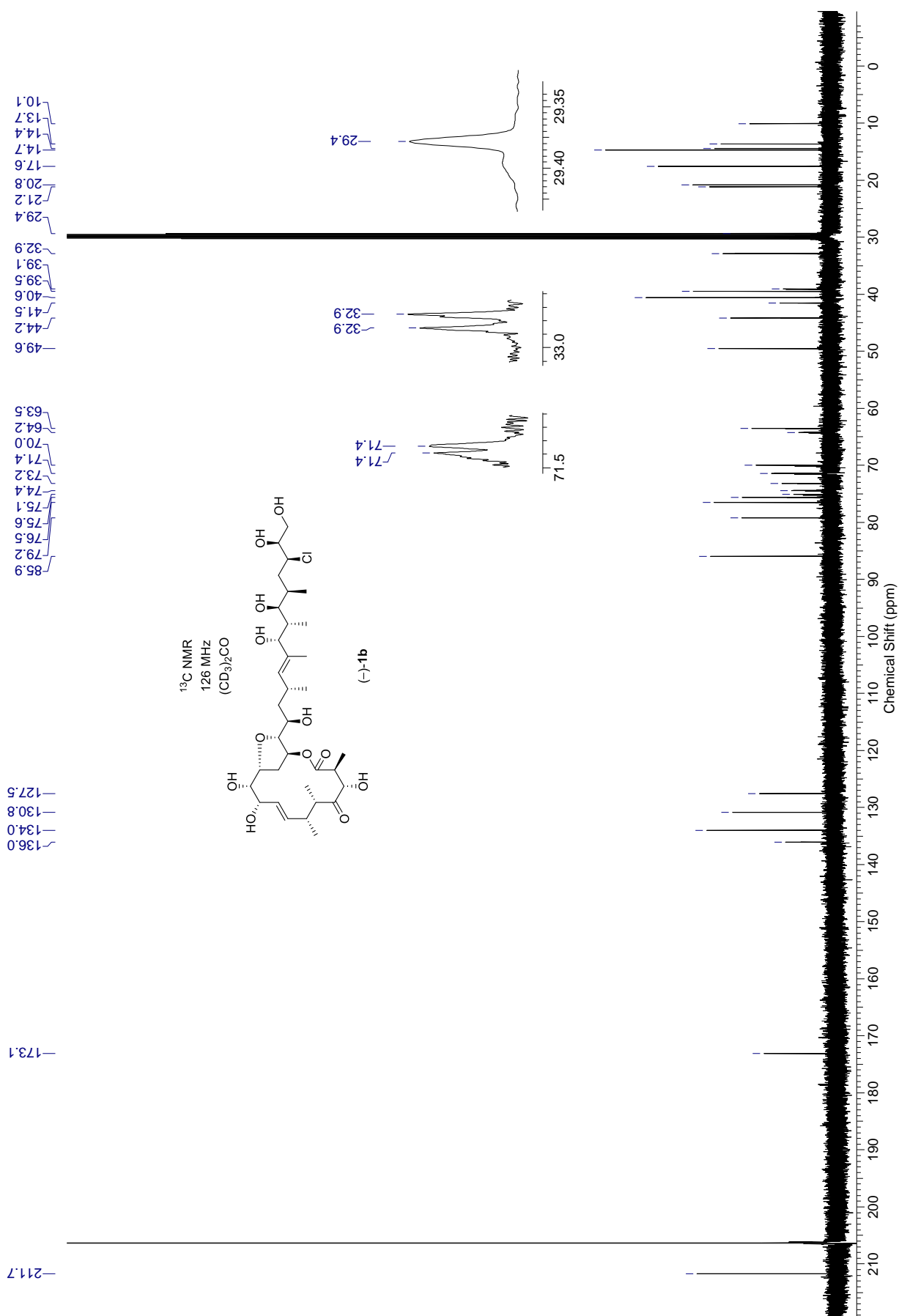




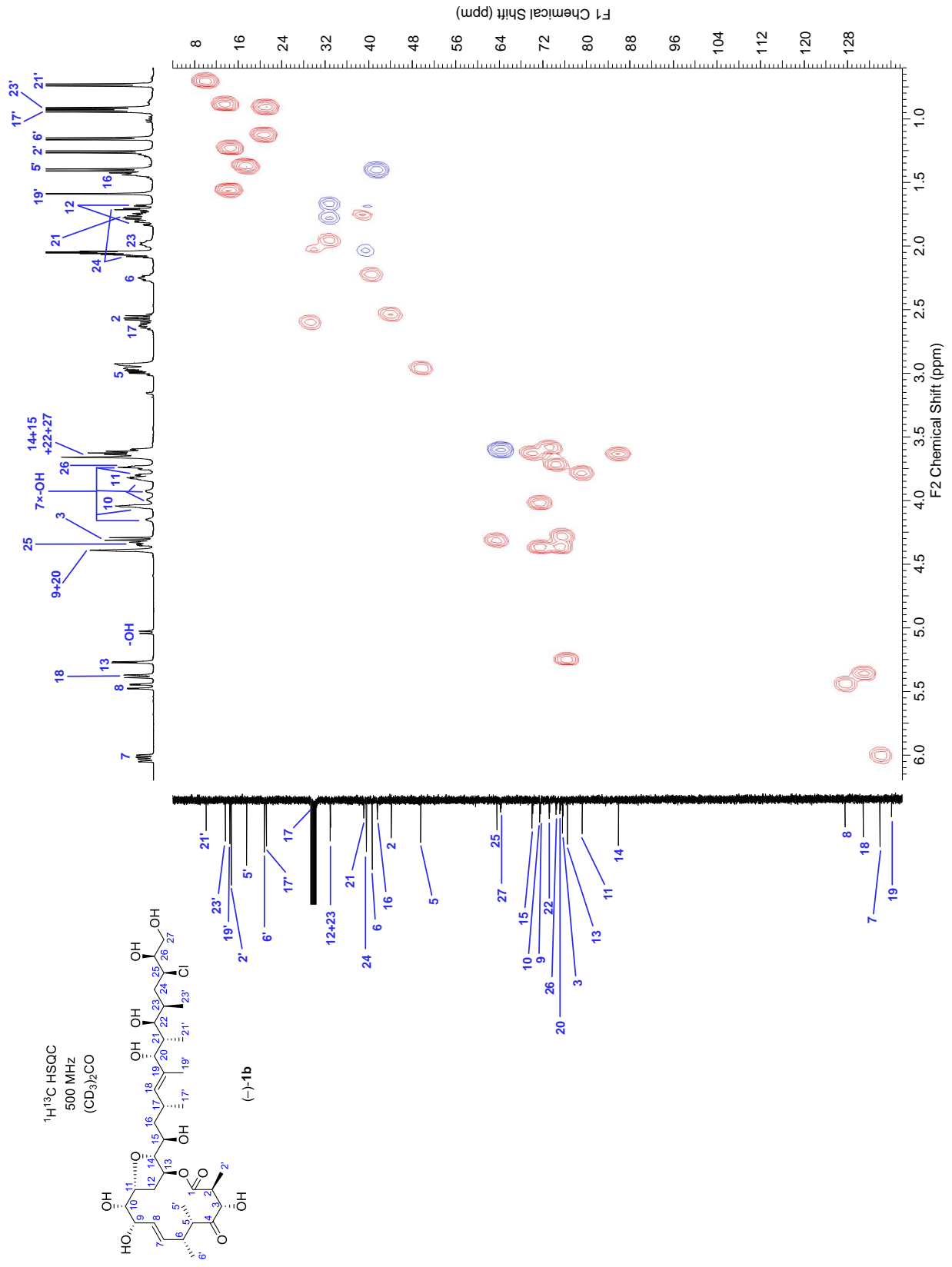






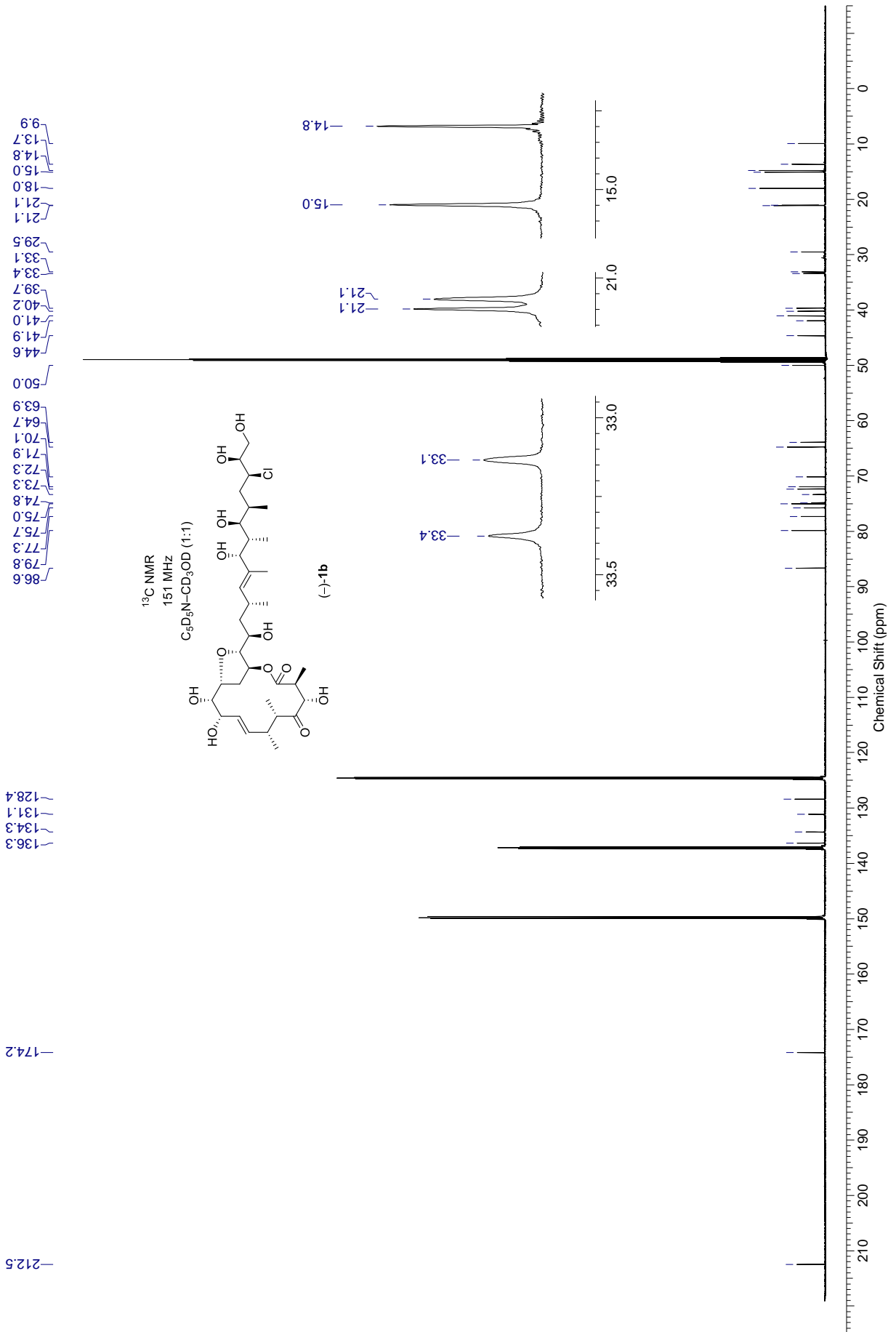


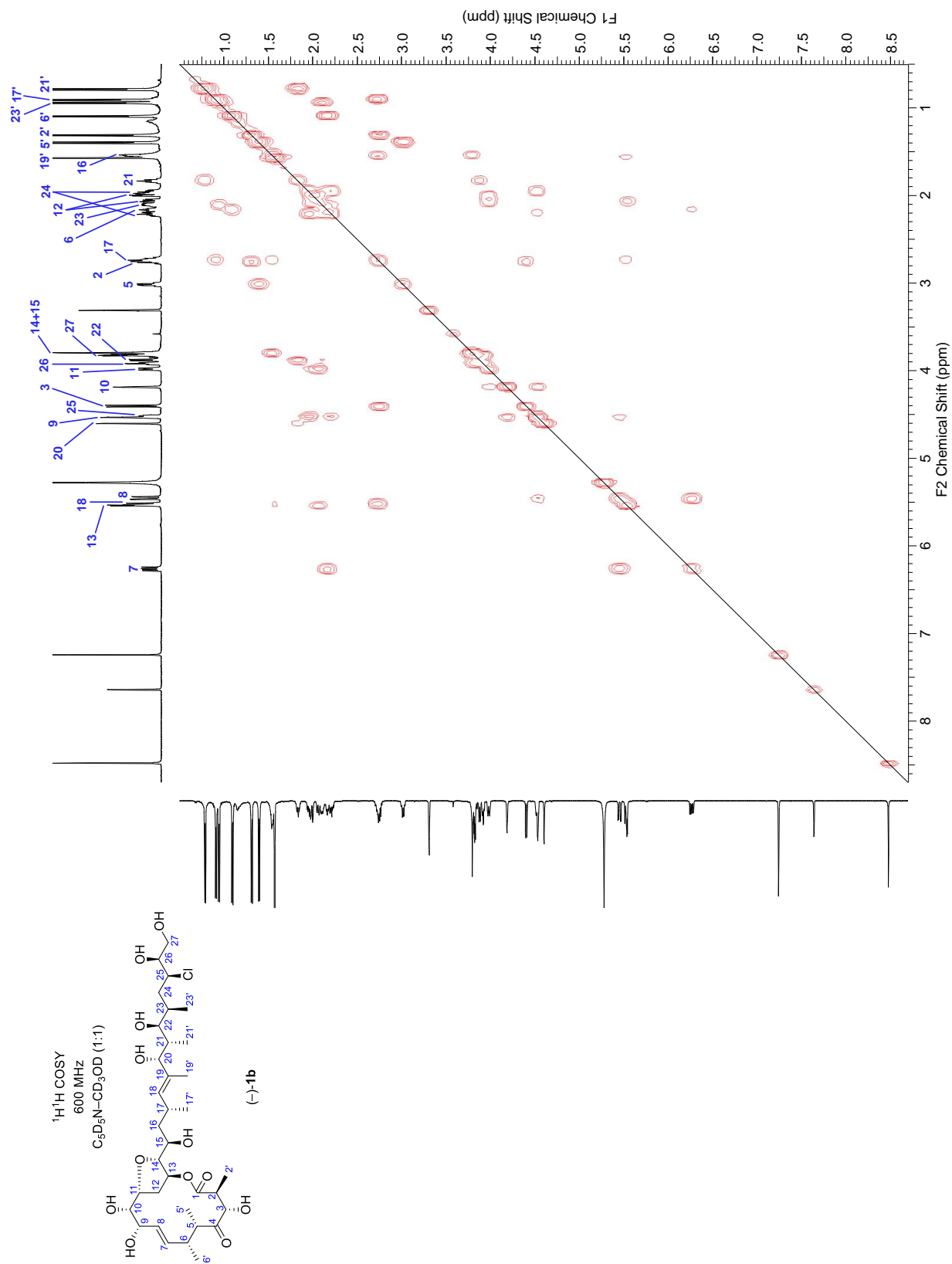


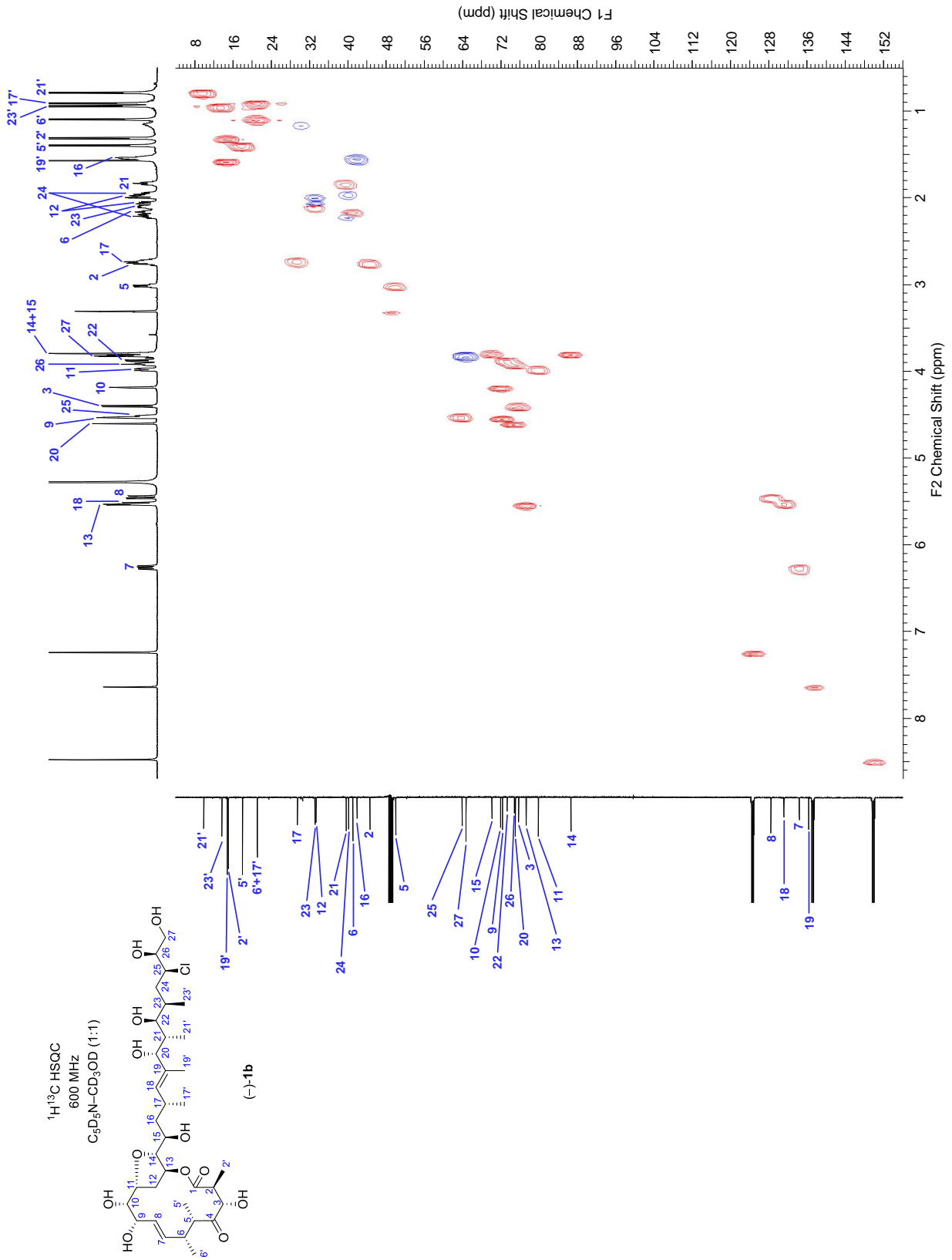


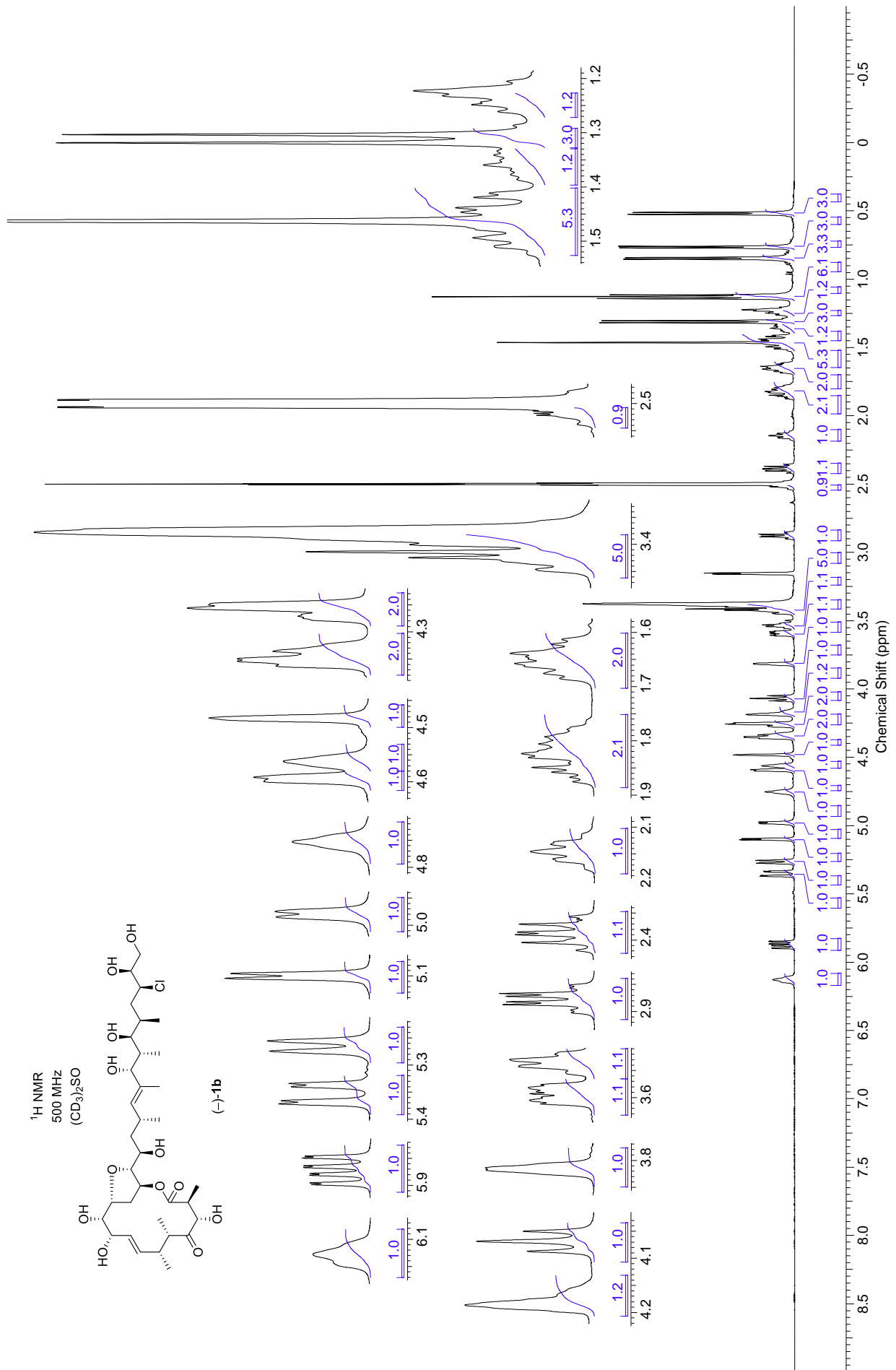


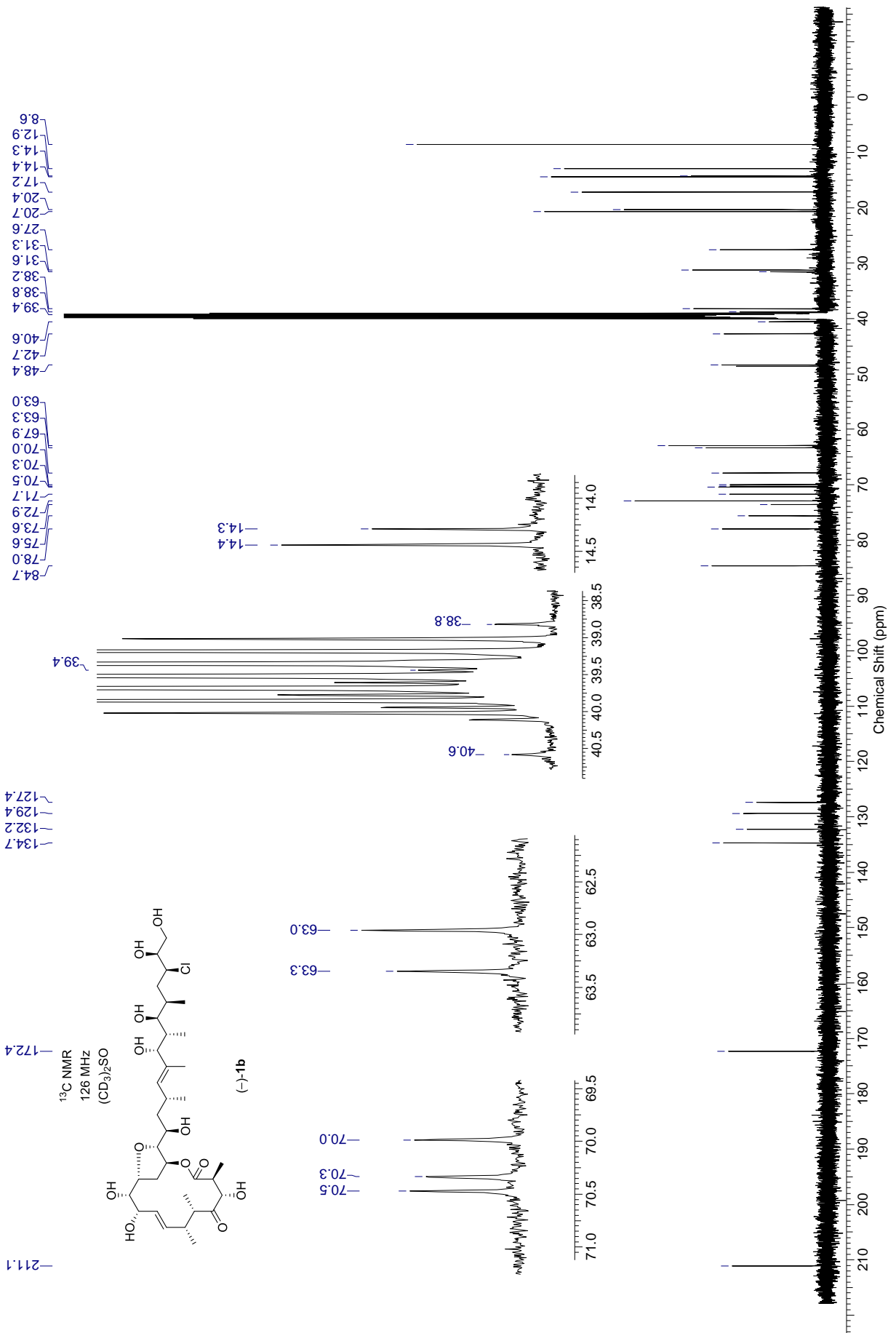


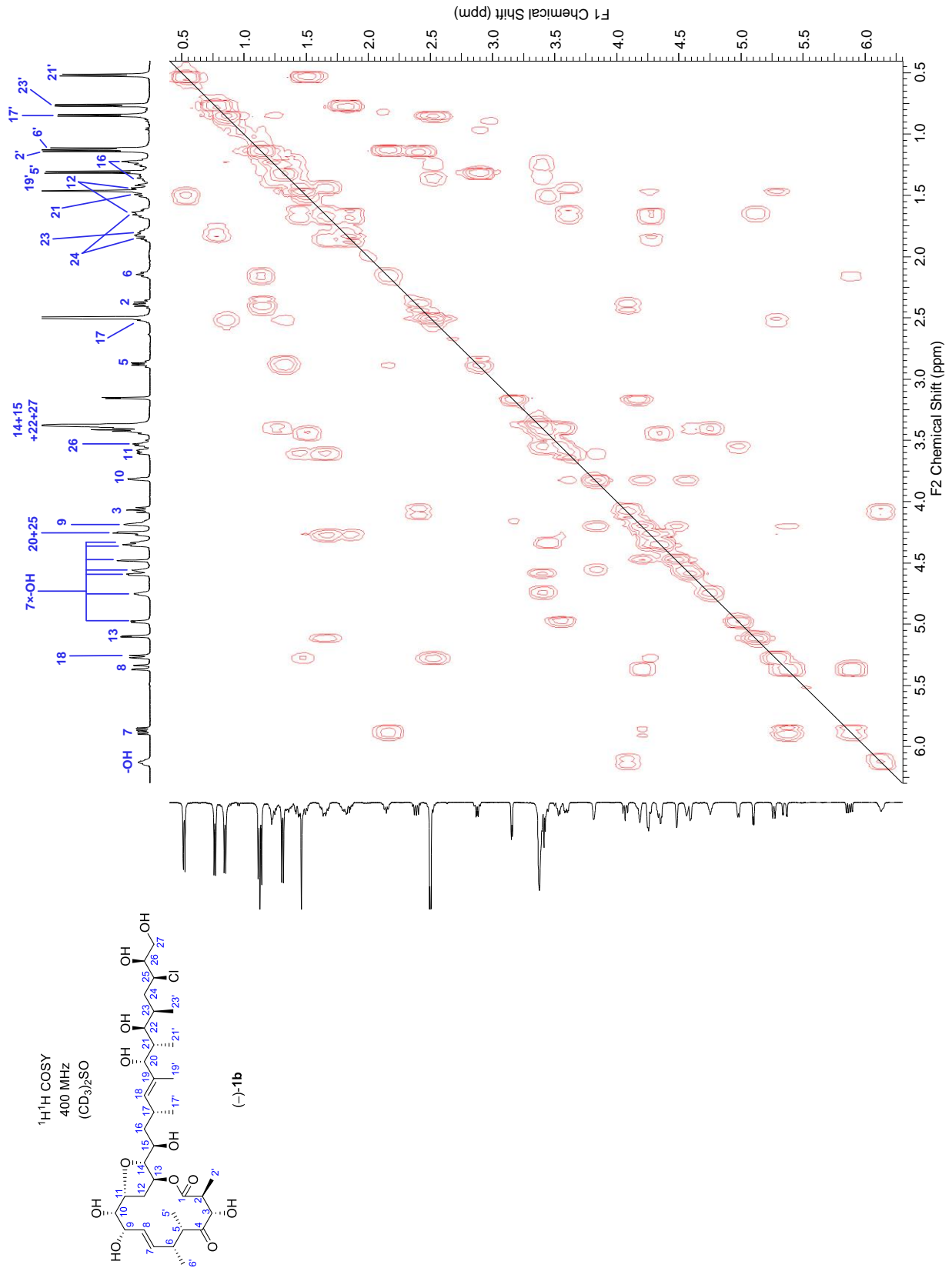


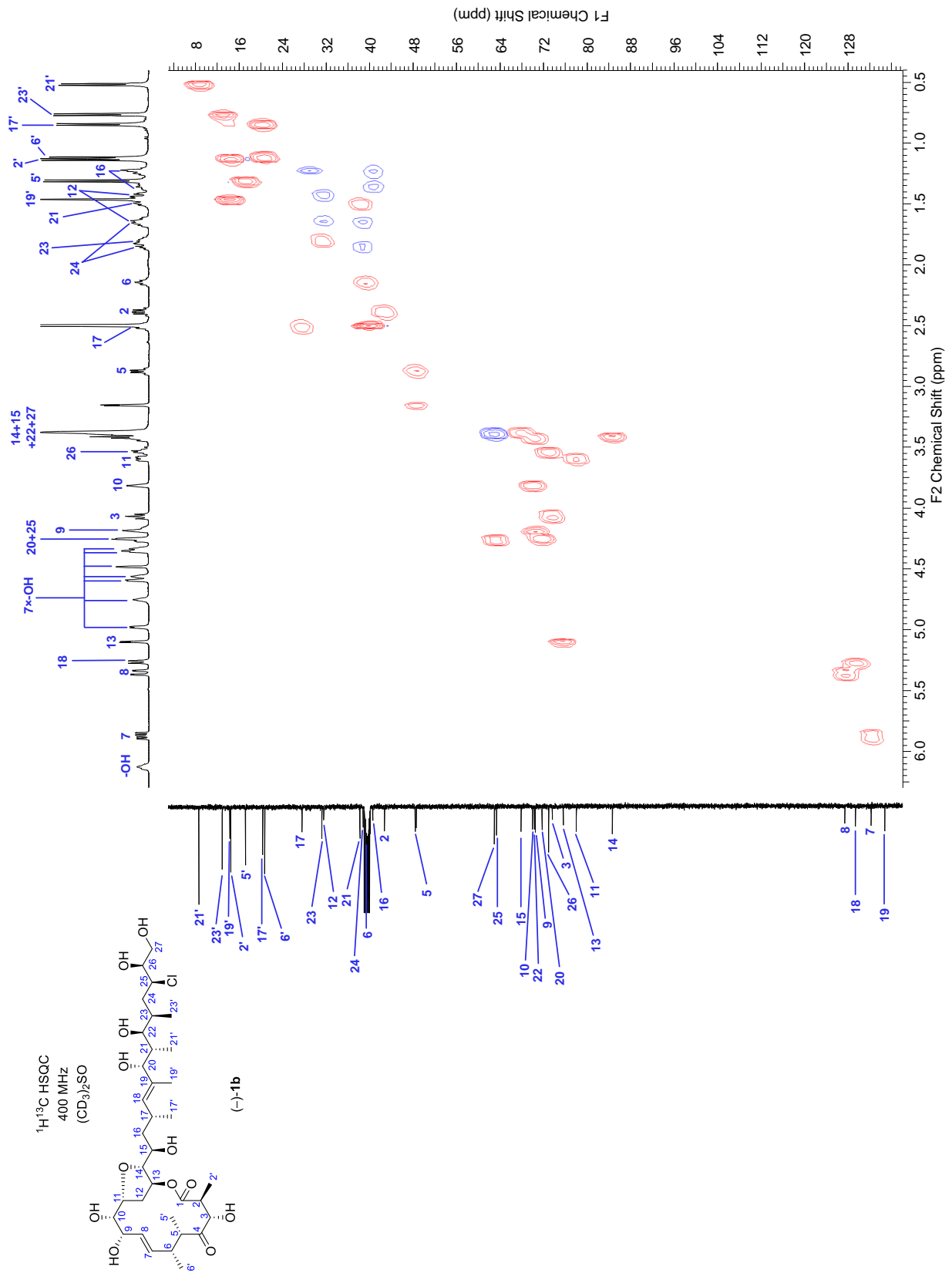


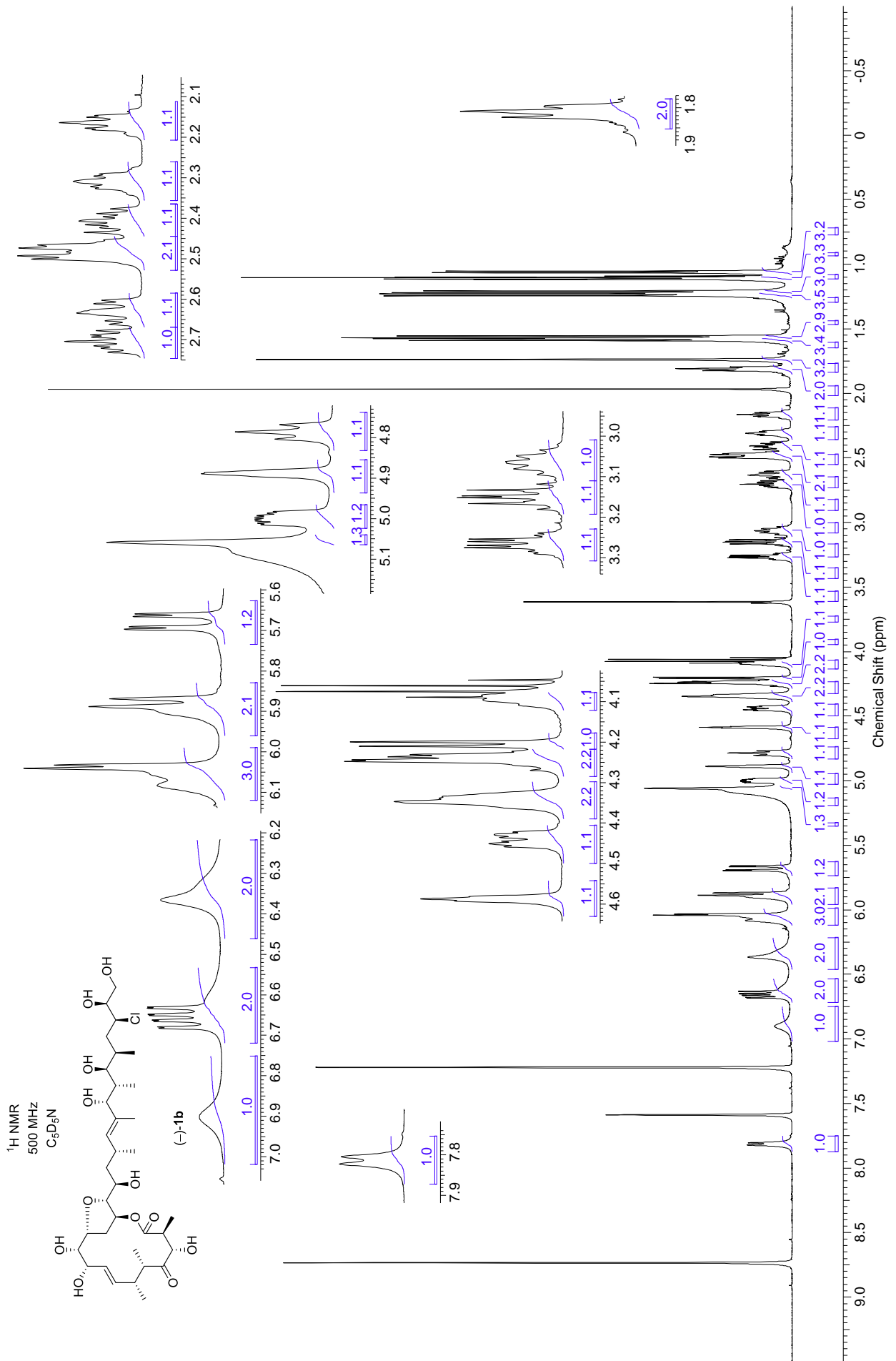




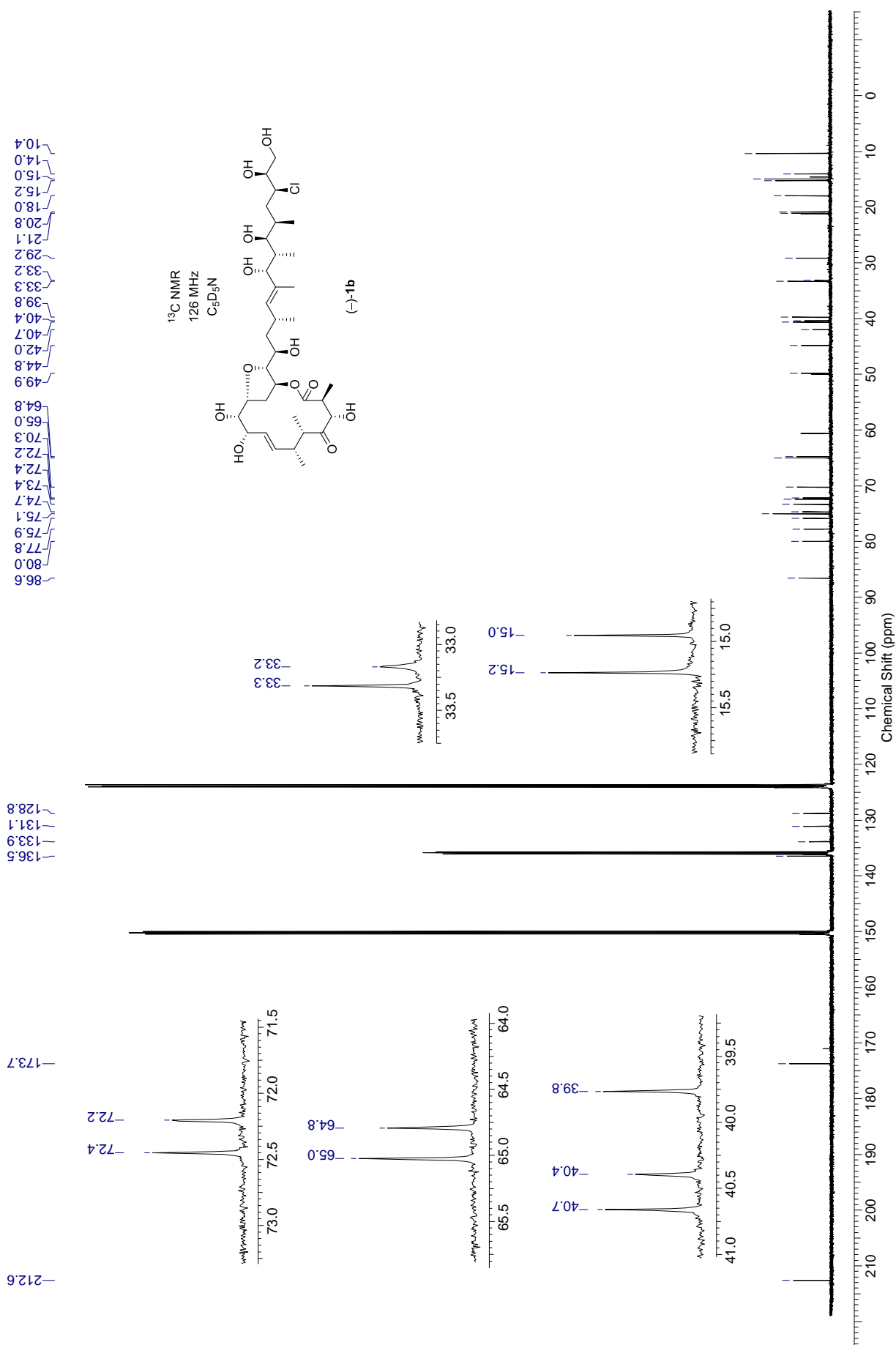


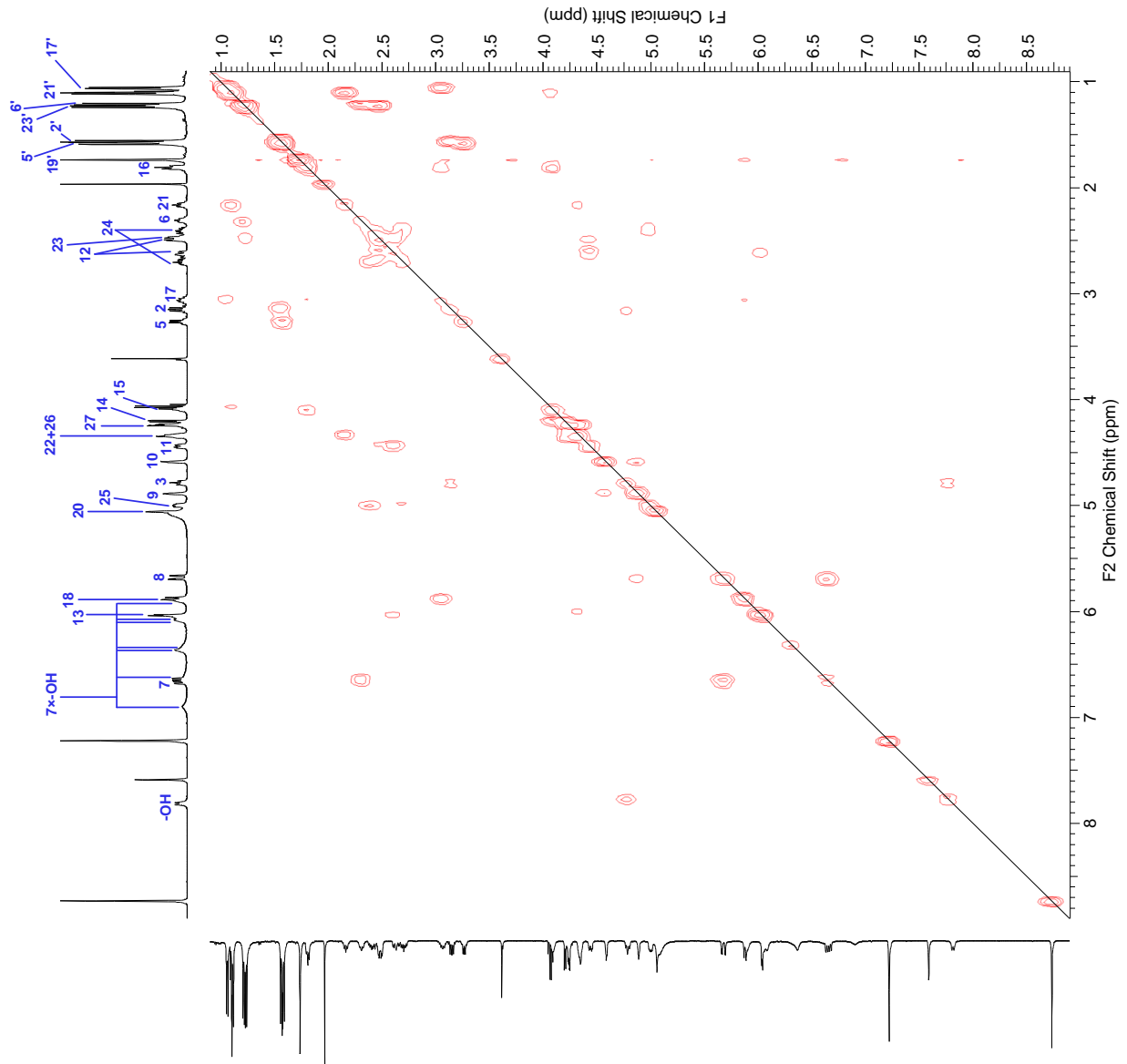




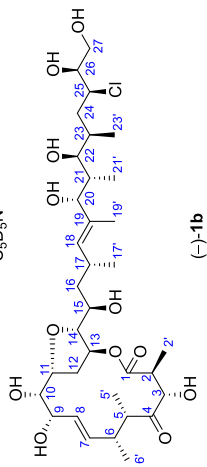


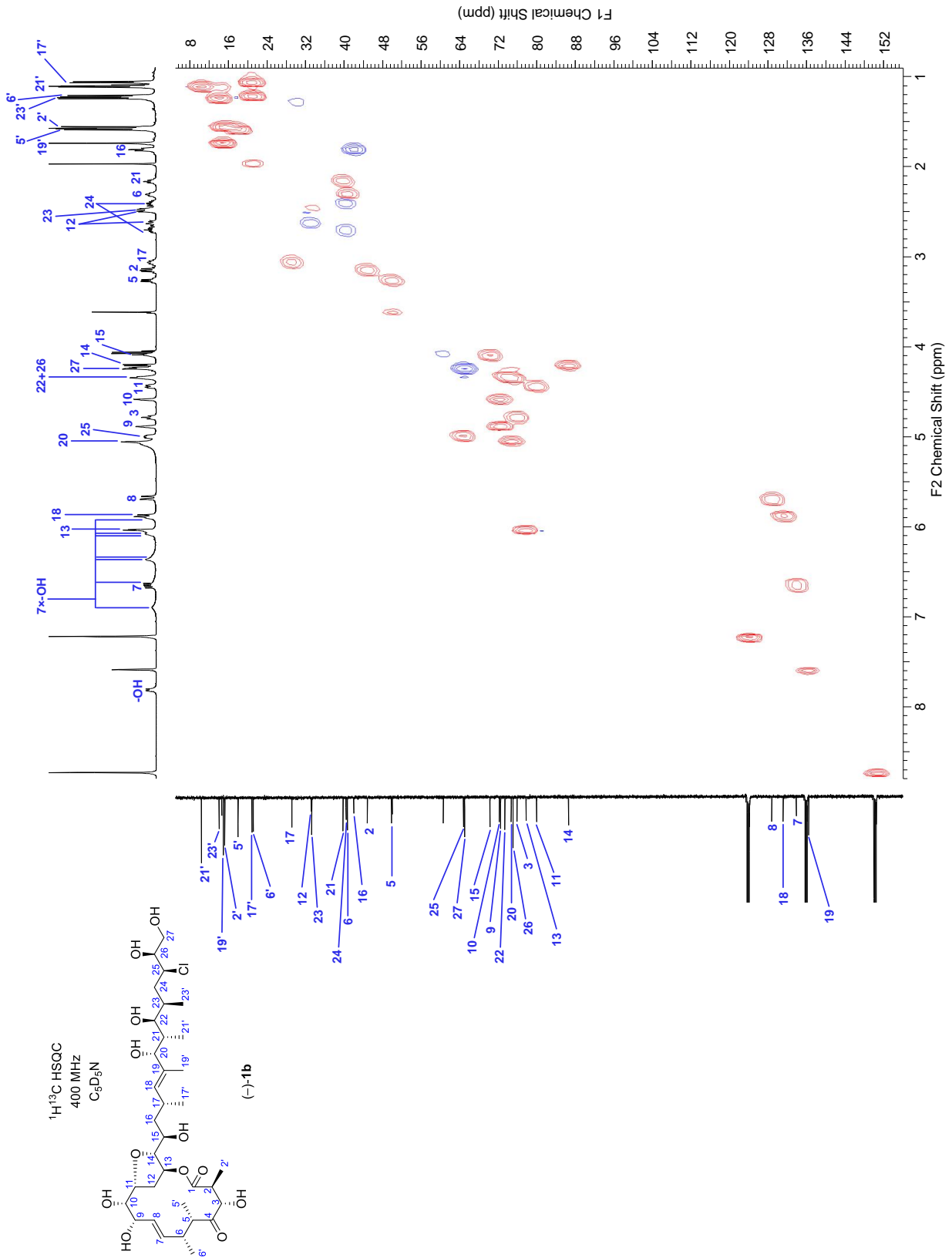






$^1\text{H}$  COSY  
400 MHz  
 $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$







**Elementaranalysenauftrag**  
 Klopffel, Bismar: 6413  
 Auftragnehmer: Tel. 3832  
 Datum: 07.04.17  
 Probenbezeichnung: AK 860 B (max. 3 Stellen)

Die Substanz enthält:  $C_{25}H_{43}O_5$   
 Smp.: \_\_\_\_\_ auf Abnuf?   
 Sdp.: \_\_\_\_\_  
 Bemerkungen: \_\_\_\_\_  
 Einwaage: **theor.** \_\_\_\_\_ **prax.** \_\_\_\_\_  
 a) 1.782 % C: 63.21 a) 63.0 b) (-)-149 62.8  
 b) 1.275 % H: 9.12 a) 9.1 b) 9.0  
 % N:     a)     b)    

Luftempfindlich:   
 Hygroskopisch:

*Hörermann*  
 Arbeitskreisleiter  
 Datum der Ausführung: 7.4.17 *M. Klopffel*

**Elementaranalysenauftrag**  
 Klopffel, Bismar: 6413  
 Auftragnehmer: Tel. 3832  
 Datum: 11.07.17  
 Probenbezeichnung: AK 913 B (max. 3 Stellen)

Die Substanz enthält:  $C_{35}H_{61}O_6$   
 Smp.: \_\_\_\_\_ auf Abnuf?   
 Sdp.: \_\_\_\_\_  
 Bemerkungen: \_\_\_\_\_  
 Einwaage: **theor.** \_\_\_\_\_ **prax.** \_\_\_\_\_  
 a) 1.131 % C: 62.07 a) 61.9 b) (-)-151 62.0  
 b) 2.255 % H: 9.08 a) 9.0 b) 9.3  
 % N:     a)     b)    

Luftempfindlich:   
 Hygroskopisch:

*Hörermann*  
 Arbeitskreisleiter  
 Datum der Ausführung: 18.7.17 *M. Klopffel*

**Elementaranalysenauftrag**  
 Klopffel, Bismar: 6413  
 Auftragnehmer: Tel. 3832  
 Datum: 17.02.17  
 Probenbezeichnung: AK 832 KB (max. 3 Stellen)

Die Substanz enthält:  $C_{23}H_{41}O_5$   
 Smp.: \_\_\_\_\_ auf Abnuf?   
 Sdp.: \_\_\_\_\_  
 Bemerkungen: \_\_\_\_\_  
 Einwaage: **theor.** \_\_\_\_\_ **prax.** \_\_\_\_\_  
 a) 1.053 % C: 63.80 a) 63.9 b) (-)-147 63.9  
 b) 2.494 % H: 9.54 a) 9.8 b) 9.6  
 % N:     a)     b)    

Luftempfindlich:   
 Hygroskopisch:

*Hörermann*  
 Arbeitskreisleiter  
 Datum der Ausführung: 3.3.17 *M. Klopffel*

**Elementaranalysenauftrag**  
 Klopffel, Bismar: 6413  
 Auftragnehmer: Tel. 3832  
 Datum: 08.06.17  
 Probenbezeichnung: AK 883 K (max. 3 Stellen)

Die Substanz enthält:  $C_{22}H_{43}O_6$   
 Smp.: \_\_\_\_\_ auf Abnuf?   
 Sdp.: \_\_\_\_\_  
 Bemerkungen: \_\_\_\_\_  
 Einwaage: **theor.** \_\_\_\_\_ **prax.** \_\_\_\_\_  
 a) 1.631 % C: 62.47 a) 62.4 b) (-)-150 62.5  
 b) 1.630 % H: 9.13 a) 9.2 b) 9.2  
 % N:     a)     b)    

Luftempfindlich:   
 Hygroskopisch:

*Hörermann*  
 Arbeitskreisleiter  
 Datum der Ausführung: 22.6.17 *M. Klopffel*

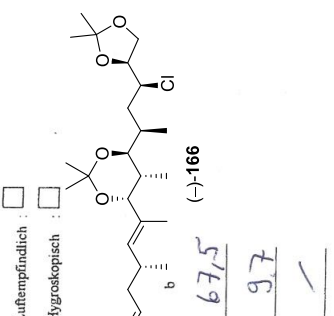
**Elementaranalyseauftrag**  
 6149  
 Klüppel Labor 3852  
 Auftragnehmer  
 Teil: AK 993 MB  
 Probenbezeichnung  
 (max. 7 Zeilen)

Die Substanz enthält: C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>  
 auf Abrufl?

H Smp.: \_\_\_\_\_  
 Schp.: \_\_\_\_\_  
 Bemerkungen: \_\_\_\_\_

Einwaage: 1,201 theor. 67,19  
 a) 67,6  
 b) 9,7 97  
 % C: 67,5  
 % H: 9,7  
 % N: -

Hiermann  
 Arbeitskreisleiter  
 Datum der Ausführung: 16.2.18 M. Klüppel



**(-)-166**

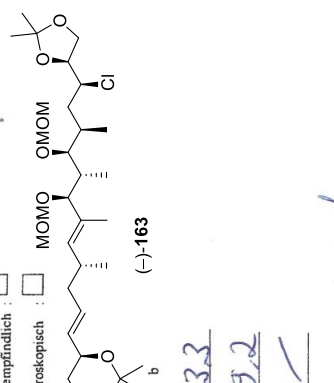
**Elementaranalyseauftrag**  
 6149  
 Klüppel Labor 3852  
 Auftragnehmer  
 Teil: AK 1046  
 Probenbezeichnung  
 (max. 7 Zeilen)

Die Substanz enthält: C<sub>38</sub>H<sub>65</sub>O<sub>10</sub>  
 auf Abrufl?

H Smp.: \_\_\_\_\_  
 Schp.: \_\_\_\_\_  
 Bemerkungen: \_\_\_\_\_

Einwaage: 1,138 theor. 63,7  
 a) 63,7  
 b) 9,2 9,2  
 % C: 63,7  
 % H: 9,2  
 % N: -

Hiermann  
 Arbeitskreisleiter  
 Datum der Ausführung: 28.8.18 M. Klüppel



**(-)-163**

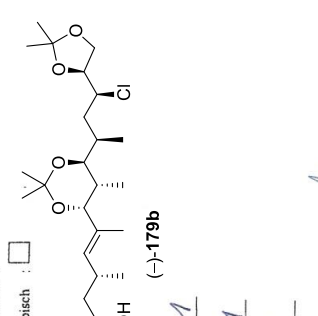
**Elementaranalyseauftrag**  
 6149  
 Klüppel Labor 3852  
 Auftragnehmer  
 Teil: AK 1033  
 Probenbezeichnung  
 (max. 7 Zeilen)

Die Substanz enthält: C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>O<sub>5</sub>  
 auf Abrufl?

H Smp.: \_\_\_\_\_  
 Schp.: \_\_\_\_\_  
 Bemerkungen: \_\_\_\_\_

Einwaage: 1,646 theor. 63,3  
 a) 63,3  
 b) 9,1 9,1  
 % C: 63,1  
 % H: 9,1  
 % N: -

Hiermann  
 Arbeitskreisleiter  
 Datum der Ausführung: 28.8.18 M. Klüppel



**(-)-179b**

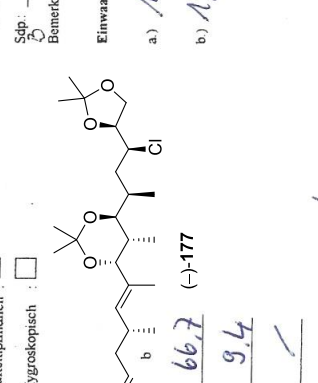
**Elementaranalyseauftrag**  
 6149  
 Klüppel Labor 3852  
 Auftragnehmer  
 Teil: AK 998 B  
 Probenbezeichnung  
 (max. 7 Zeilen)

Die Substanz enthält: C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>O<sub>5</sub>  
 auf Abrufl?

H Smp.: \_\_\_\_\_  
 Schp.: \_\_\_\_\_  
 Bemerkungen: \_\_\_\_\_

Einwaage: 1,052 theor. 66,6  
 a) 66,6  
 b) 9,1 9,1  
 % C: 66,7  
 % H: 9,1  
 % N: -

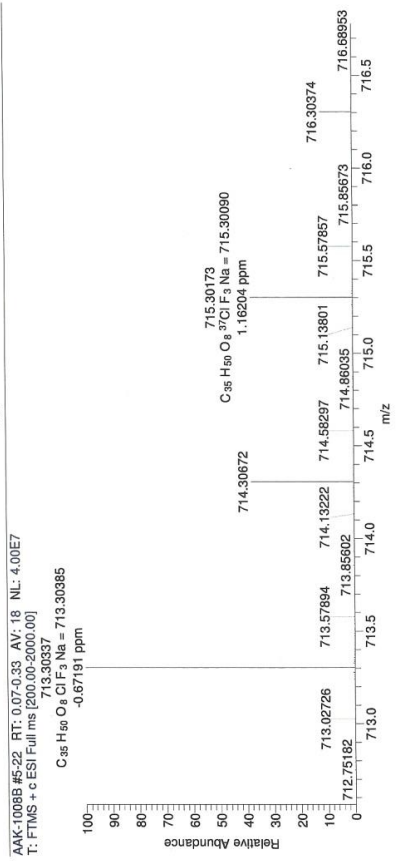
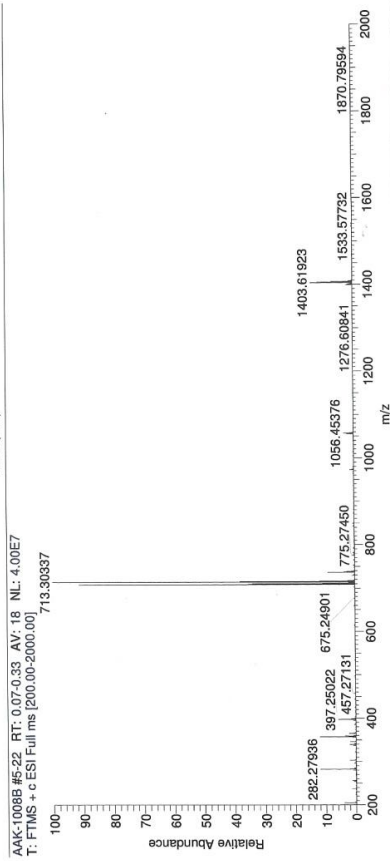
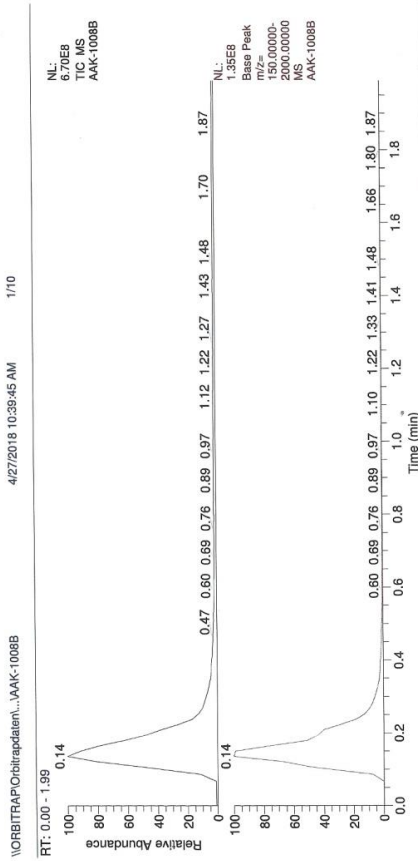
Hiermann  
 Arbeitskreisleiter  
 Datum der Ausführung: 16.3.18 M. Klüppel



**(-)-177**

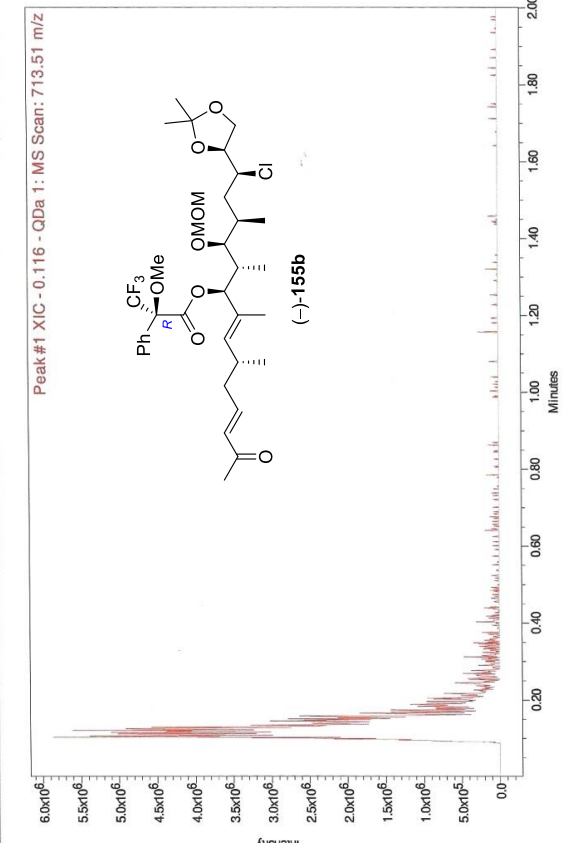
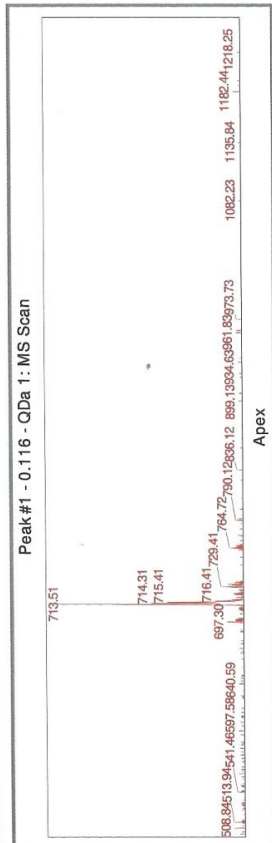






**SAMPLE INFORMATION**

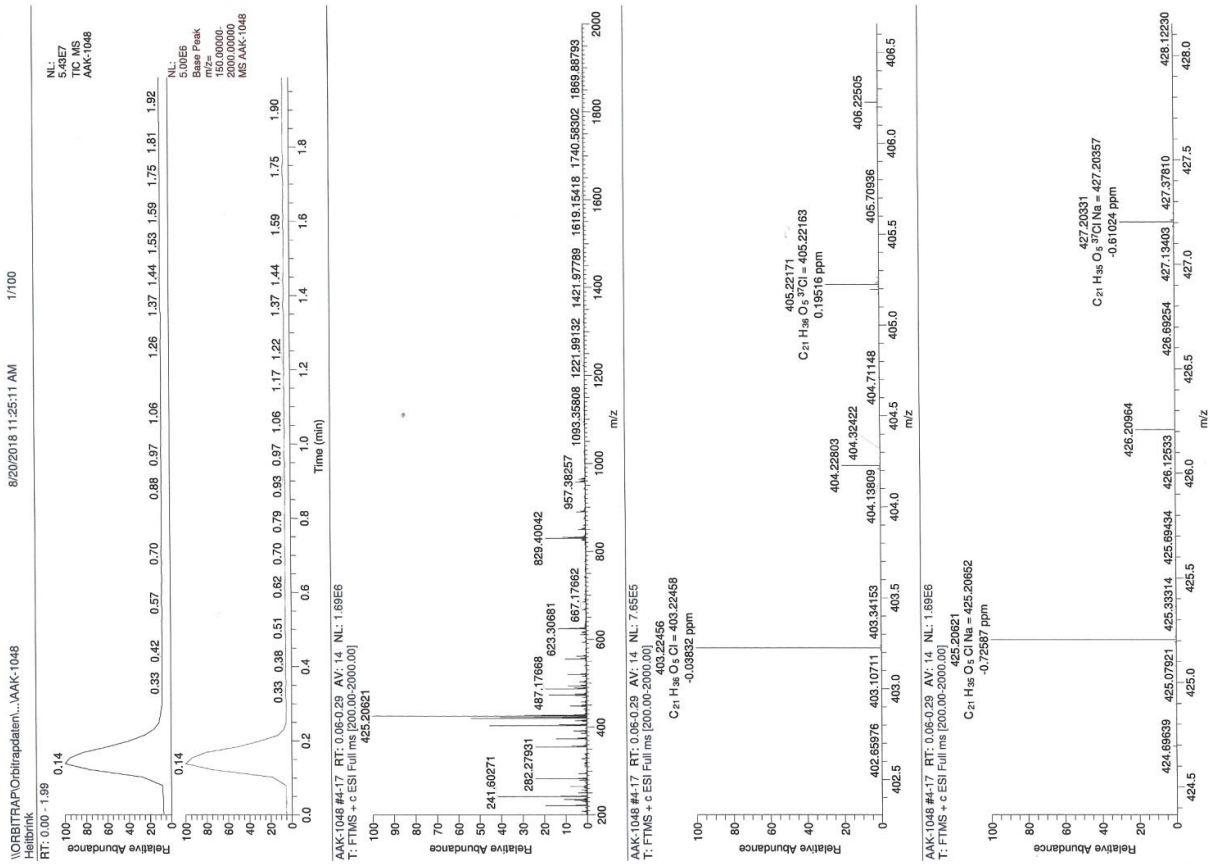
Sample Name:	AK-1008B	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name:	AK1016CK2
Vial:	91	Acq. Method Set:	AK1016CK2pr
Injection #:	1	Processing Method:	MS TIC
Injection Volume:	1.00 ul	Channel Name:	MS TIC
Run Time:	2.0 Minutes	Proc. Chnl. Descr.:	QDa 1: MS Scan MS TIC (1:
Date Acquired:	26-Apr-18 11:11:33 CEST		
Date Processed:	26-Apr-18 11:16:18 CEST		



**Peak Results**

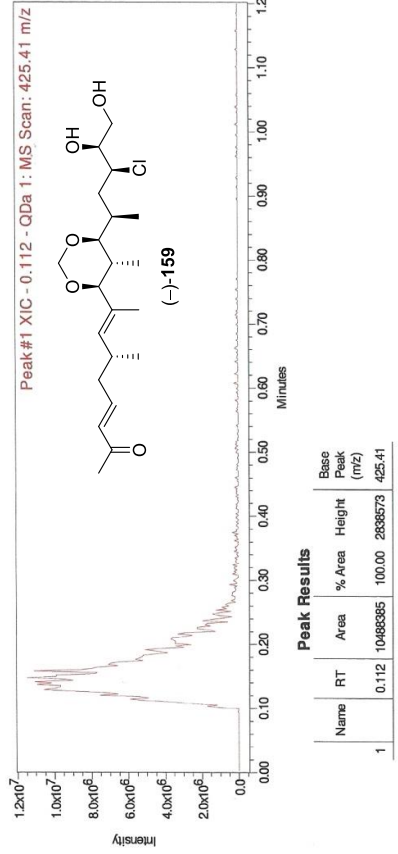
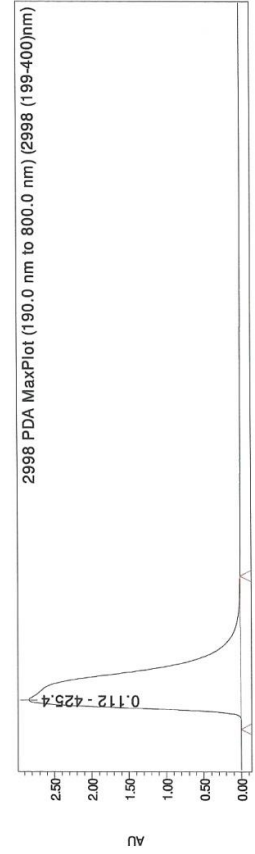
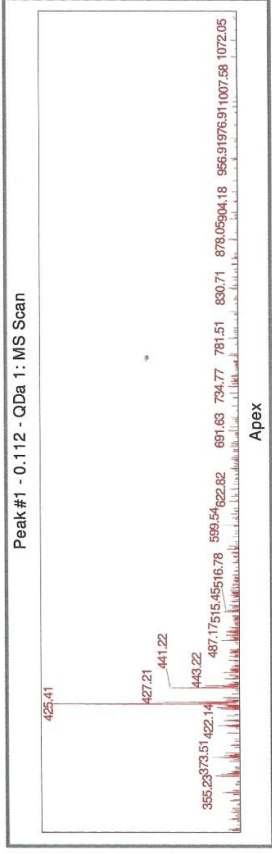
Name	RT	Area	% Area	Height	Base Peak (m/z)
1	0.116	4728073	100.00	1550576	713.51

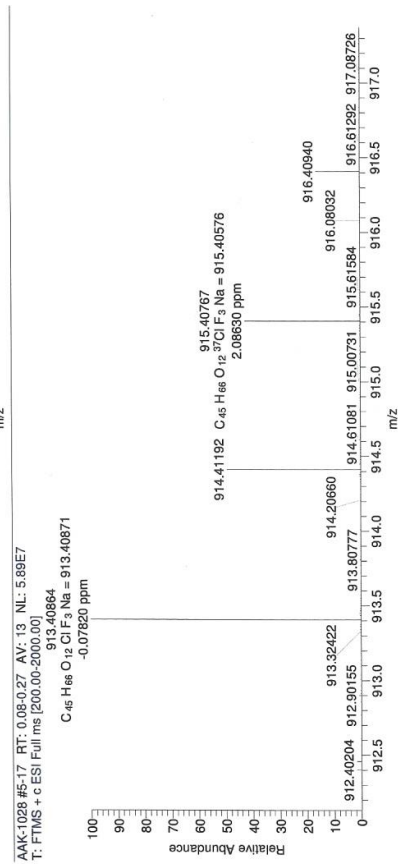
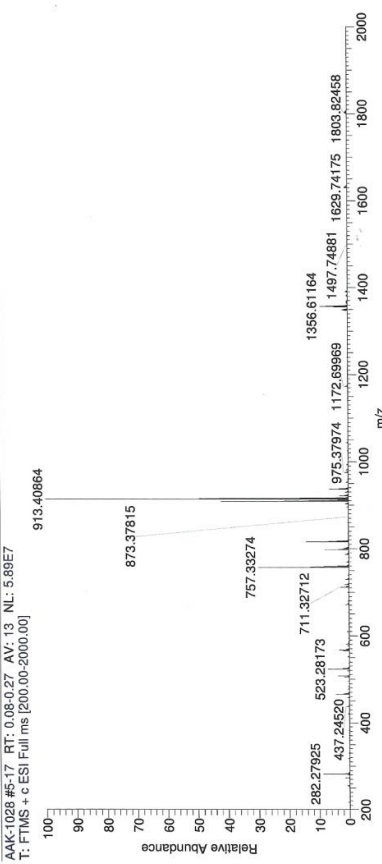
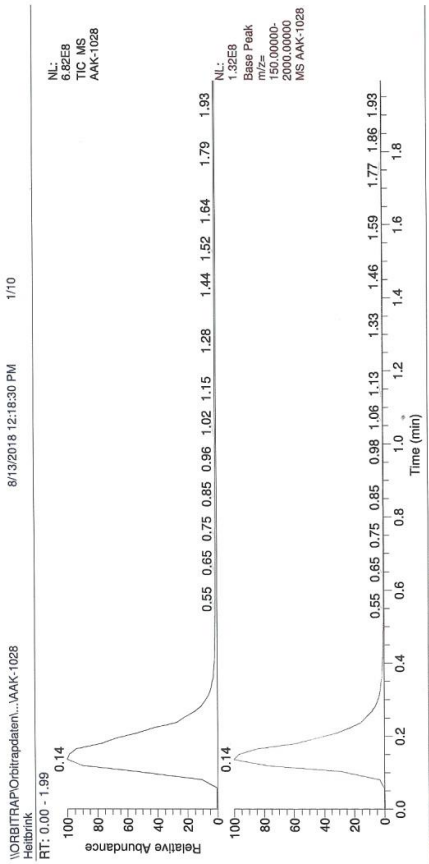




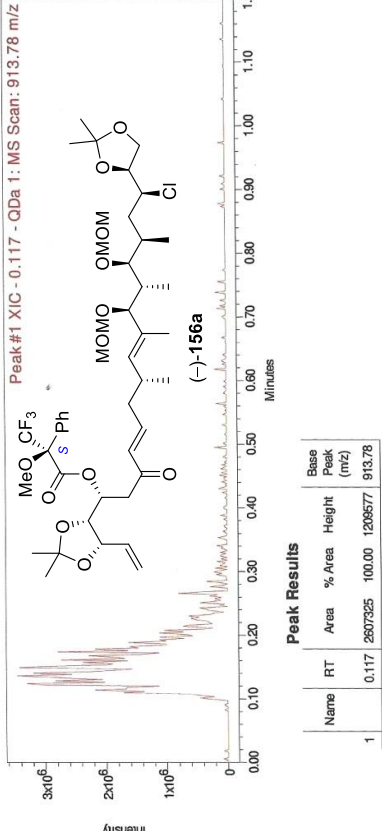
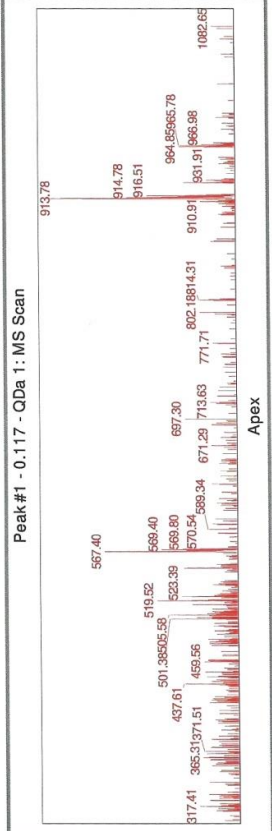
### SAMPLE INFORMATION

Sample Name:	AK-1048	System	AK1018C, ohne Saeule
Sample Type:	Unknown	Acq. Method Set:	AK1024Pr1
Vial:	11	Processing Method:	PDA Max Plot 190.0 - 800.0 @1
Injection #:	1	Channel Name:	2998 PDA MaxPlot (190.0 nm to 1.2 Minutes)
Injection Volume:	5.00 ul	Proc. Chnl. Descr.:	
Run Time:	1.2 Minutes		
Date Acquired:	17-Aug-18 12:52:28 CEST		
Date Processed:	17-Aug-18 12:54:13 CEST		

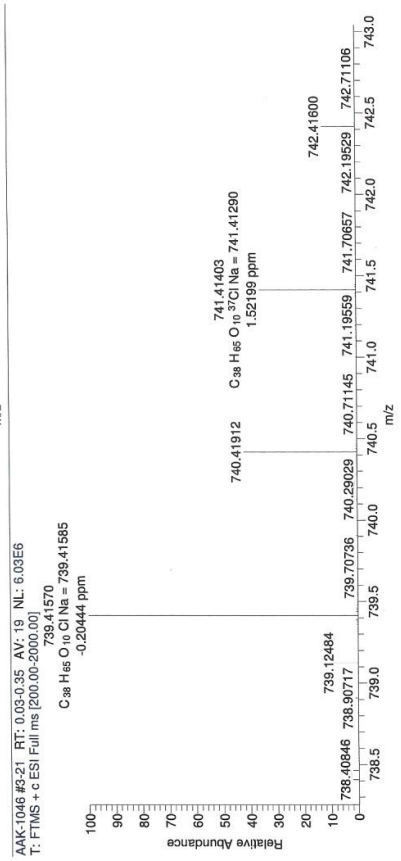
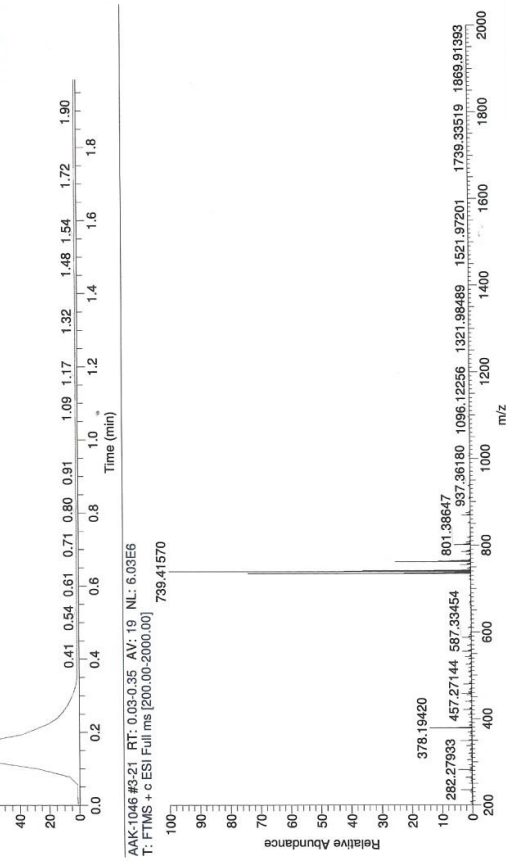
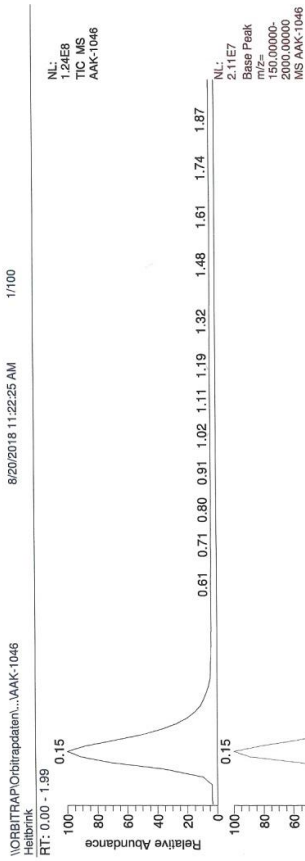




SAMPLE INFORMATION	
Sample Name:	AK-1028
Sample Type:	Unknown
Vial:	65
Injection #:	3
Injection Volume:	1.00 ul
Run Time:	1.2 Minutes
Date Acquired:	09-Aug-18 14:30:12 CEST
Date Processed:	09-Aug-18 14:31:42 CEST
Acquired By:	System
Sample Set Name:	AK1018C_ohne Saeule
Acq. Method Set:	AK1024Ppr1
Processing Method:	PDA MaxPlot 190.0 - 800.0 @1
Channel Name:	2998 PDA MaxPlot (190.0 nm to
Proc. Chnl. Descri.:	

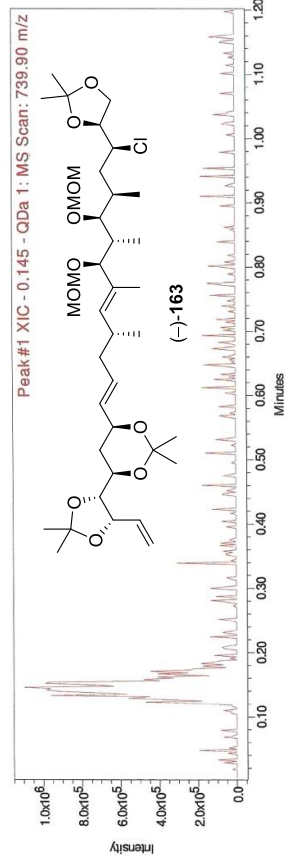
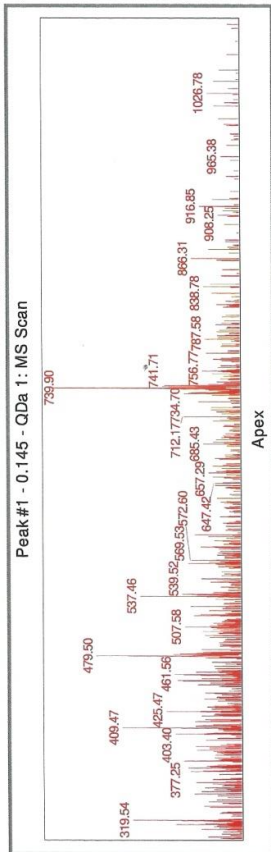






**SAMPLE INFORMATION**

Sample Name:	AK-1046	Acquired By:	System
Sample Type:	Unknown	Sample Set Name:	AK1018C_ohne Saeule
Vial:	10	Acq. Method Set:	AK1024Ppr
Injection #:	5	Processing Method:	MS TIC @1
Injection Volume:	10.00 ul	Channel Name:	MS TIC @1
Run Time:	1.2 Minutes	Proc. Chnl. Descri.:	QDa 1: MS Scan MS TIC (1:
Date Acquired:	17-Aug-18 13:03:08 CEST		
Date Processed:	17-Aug-18 13:10:50 CEST		



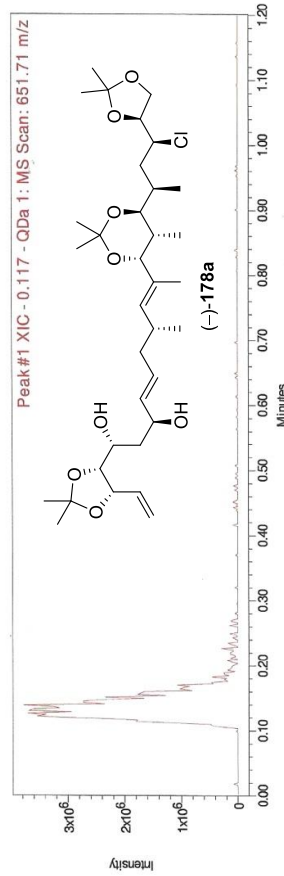
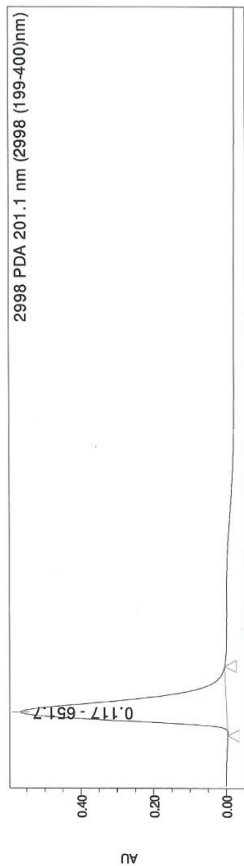
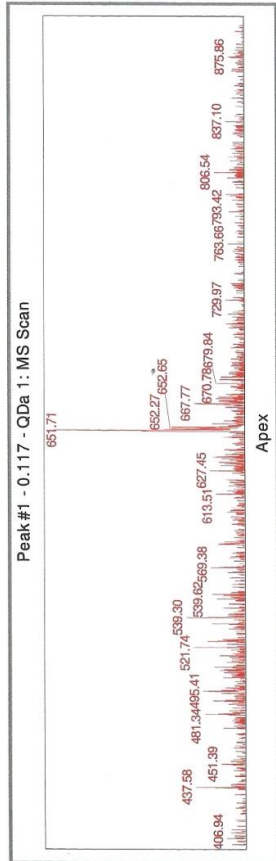
**Peak Results**

Name	RT	Area	% Area	Height	Base Peak (m/z)
1	0.145	65252834	100.00	23417511	739.90

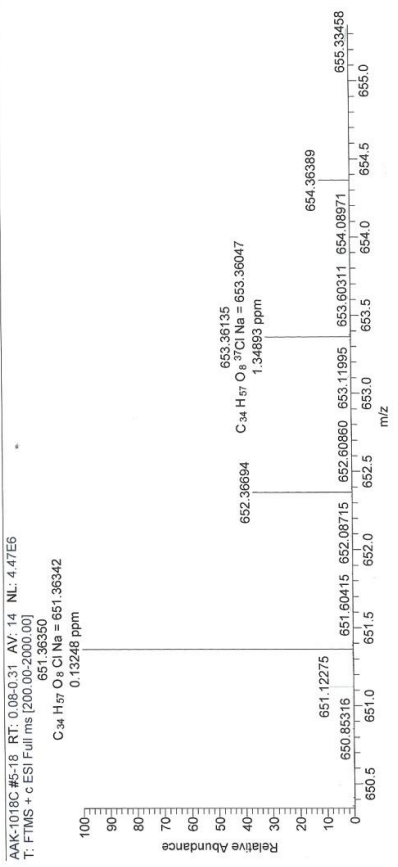
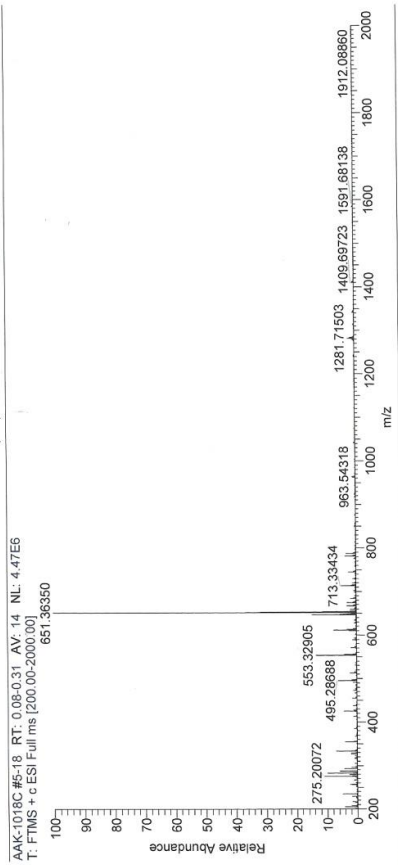
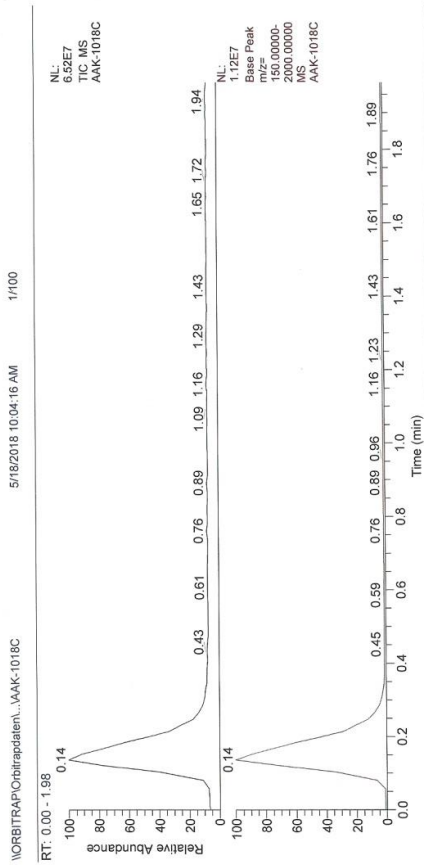




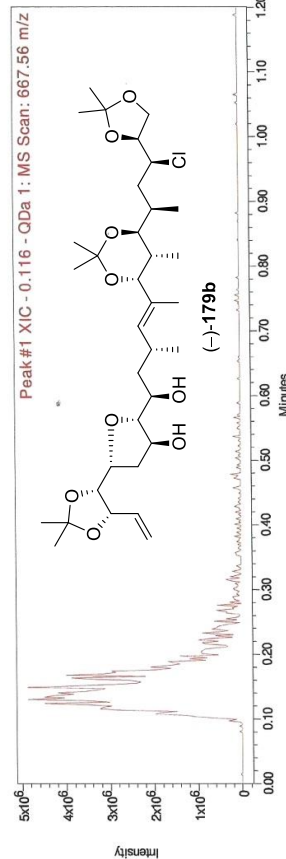
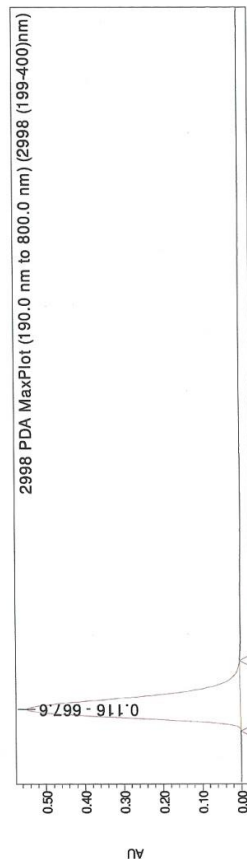
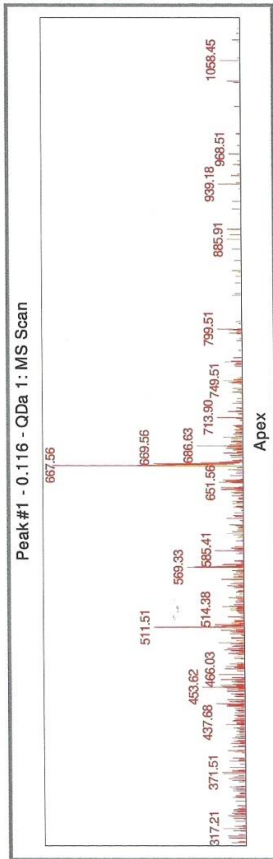
SAMPLE INFORMATION	
Sample Name:	AK-1018C
Sample Type:	Unknown
Vial:	1
Injection #:	2
Injection Volume:	1.00 ul
Run Time:	1.2 Minutes
Date Acquired:	16-May-18 13:17:10 CEST
Date Processed:	16-May-18 13:18:41 CEST
Acquired By:	System
Sample Set Name:	AK1018C_ohne Saeule
Acq. Method Set:	AK1018Cpr
Processing Method:	201.1nm
Channel Name:	2998 PDA 201.1 nm (2998
Proc. Chnl. Descri.:	2998 PDA 201.1 nm (2998



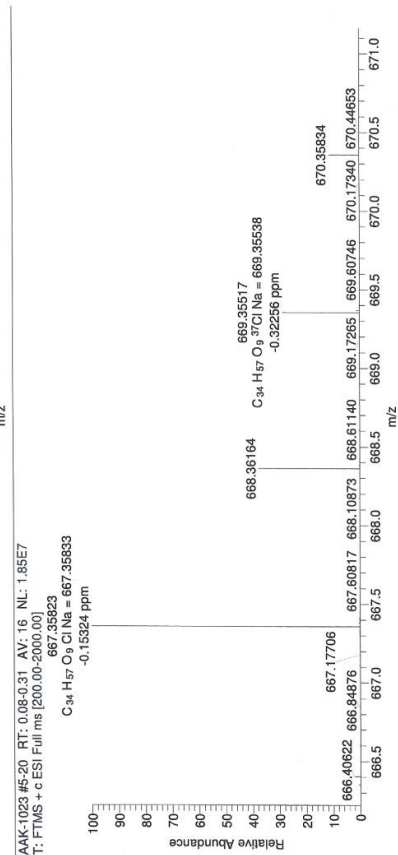
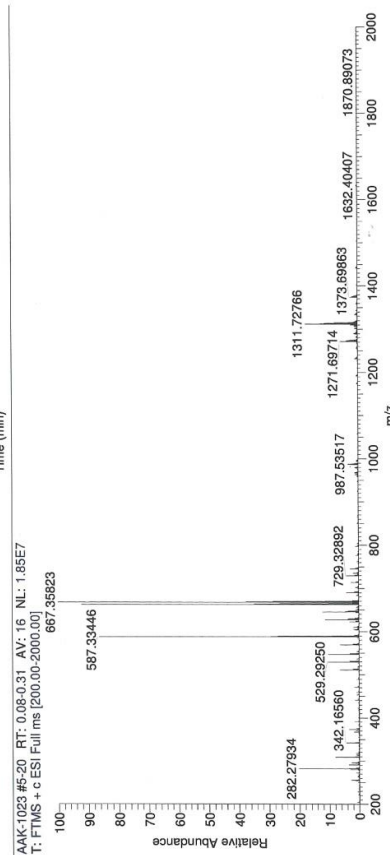
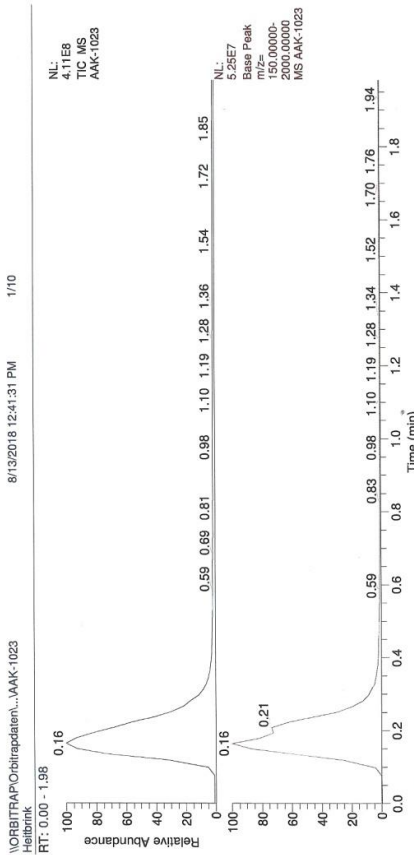
Peak Results				
Name	RT	Area	% Area	Height
1	0.117	1165595	100.00	568275
				651.71



SAMPLE INFORMATION	
Sample Name:	AK-1023
Sample Type:	Unknown
Vial:	65
Injection #:	1
Injection Volume:	1.00 ul
Run Time:	1.2 Minutes
Date Acquired:	09-Aug-18 14:25:22 CEST
Date Processed:	09-Aug-18 14:27:21 CEST
System:	AK1018C_ohne Saeule
Sample Set Name:	AK1024PPr1
Acq. Method Set:	PDA Max Plot
Processing Method:	190.0 - 800.0 @1
Channel Name:	2998 PDA MaxPlot (190.0 nm to
Proc. Chnl. Descri.:	

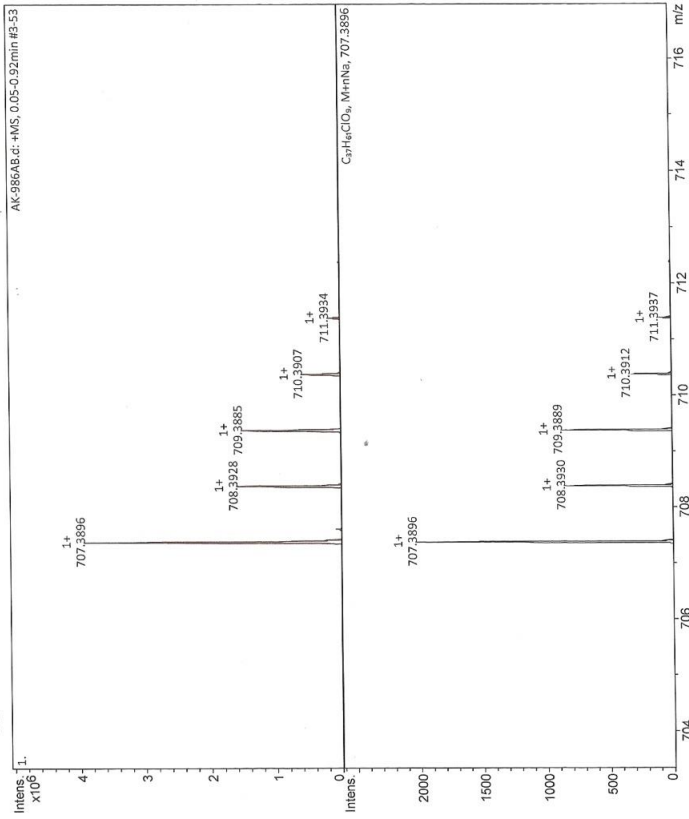
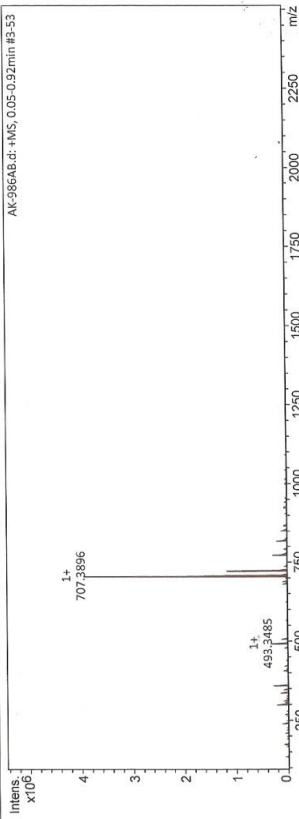


Peak Results				
Name	RT	Area	% Area	Height
1	0.116	1144242	100.00	547388
				Base Peak (m/z)
				667.56



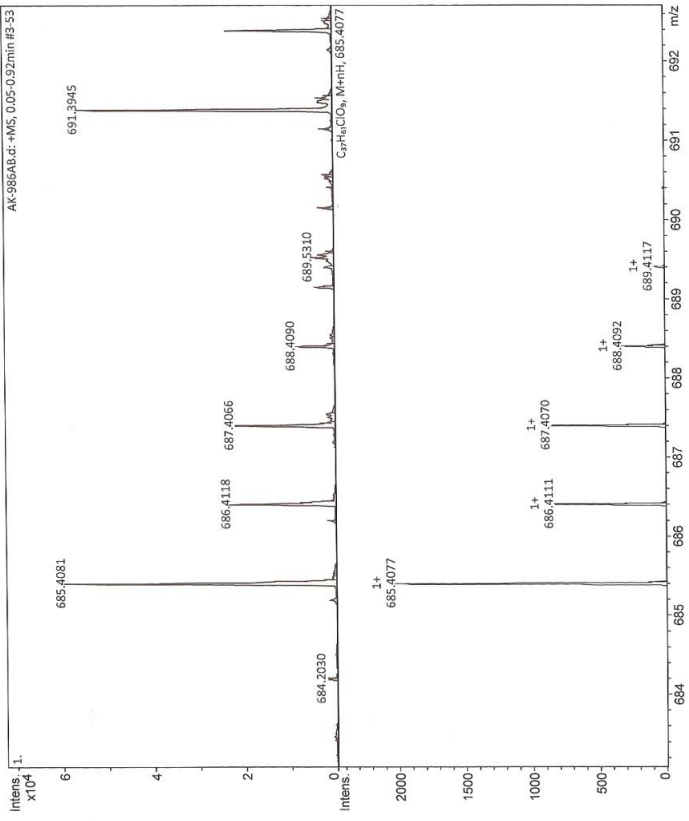
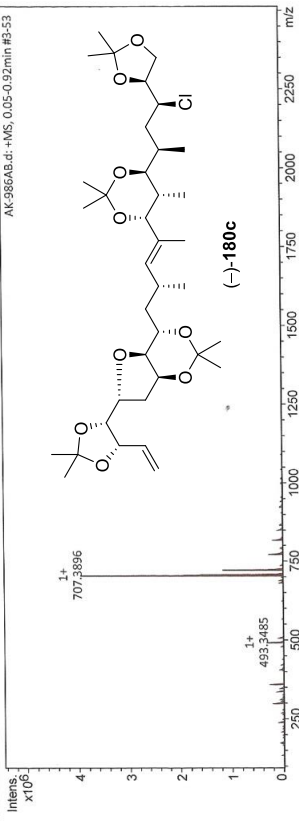
Generic Display Report

**Analysis Info**  
 Acquisition Date 4/9/2018 12:43:10 PM  
 Operator Demo User  
 Instrument timsTOF  
**Analysis Name** D:\Data\AK Hlsermann\Andre\AK-986AB.d  
**Method** Tune\_pos\_Low.m  
**Sample Name** AK-986AB  
**Comment** 1:1000 MeCN



Generic Display Report

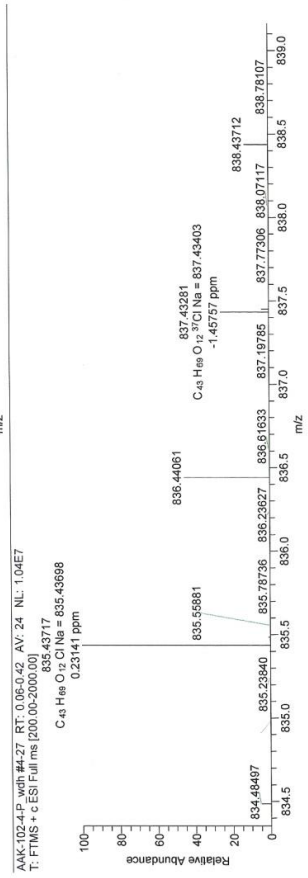
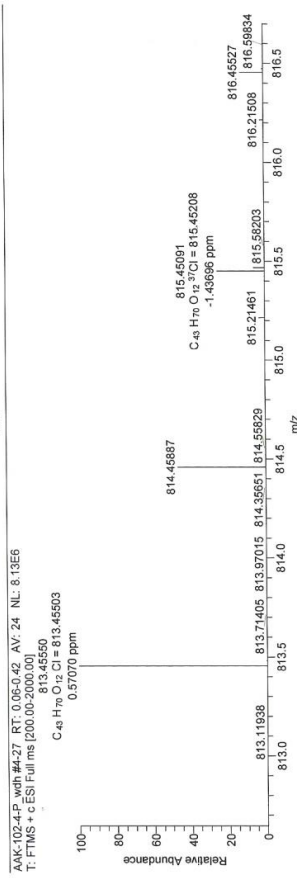
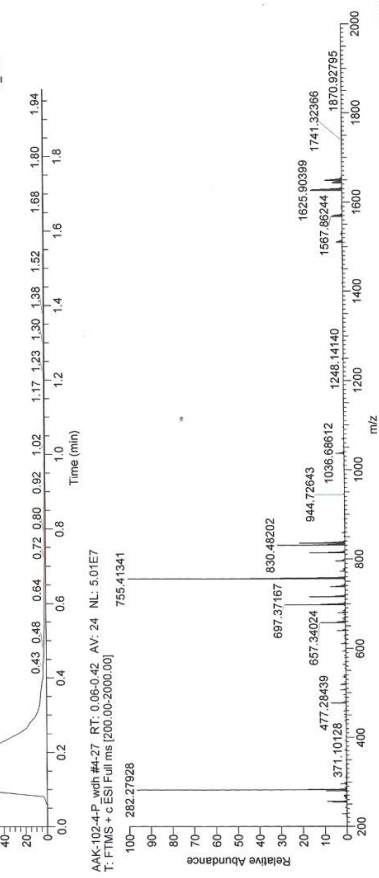
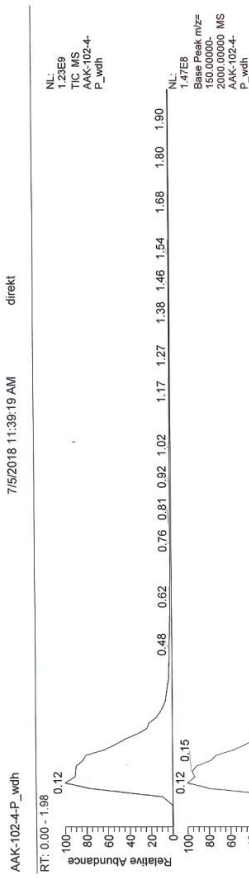
**Analysis Info**  
 Acquisition Date 4/9/2018 12:43:10 PM  
 Operator Demo User  
 Instrument timsTOF  
**Analysis Name** D:\Data\AK Hlsermann\Andre\AK-986AB.d  
**Method** Tune\_pos\_Low.m  
**Sample Name** AK-986AB  
**Comment** 1:1000 MeCN



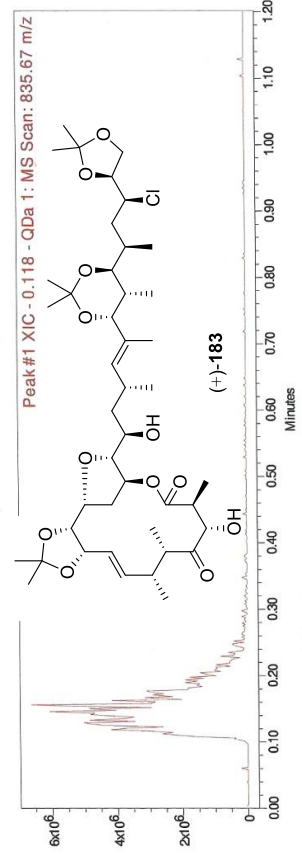
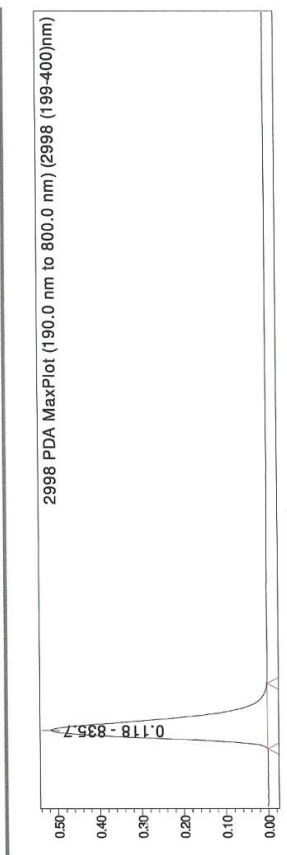
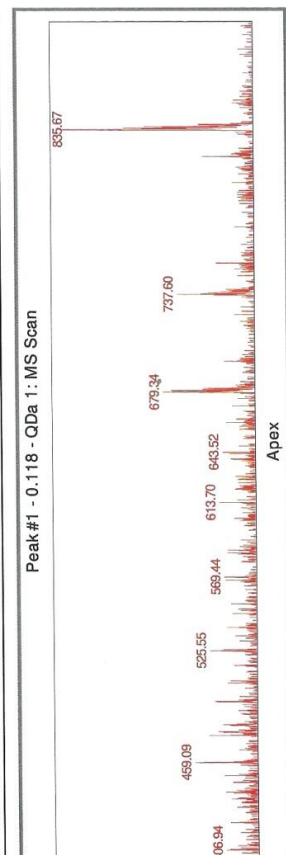




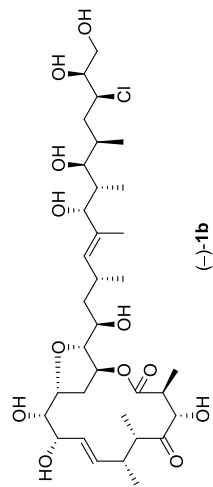
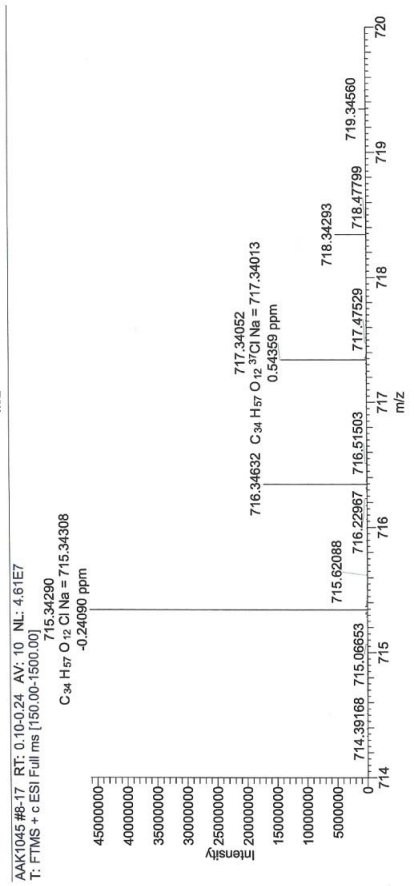
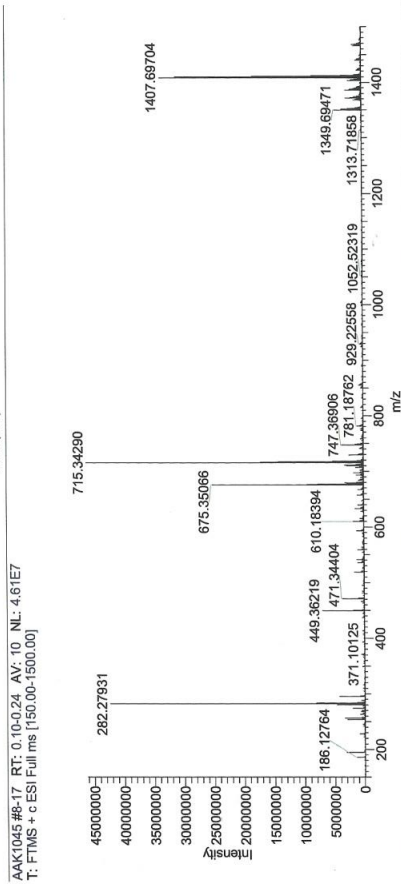
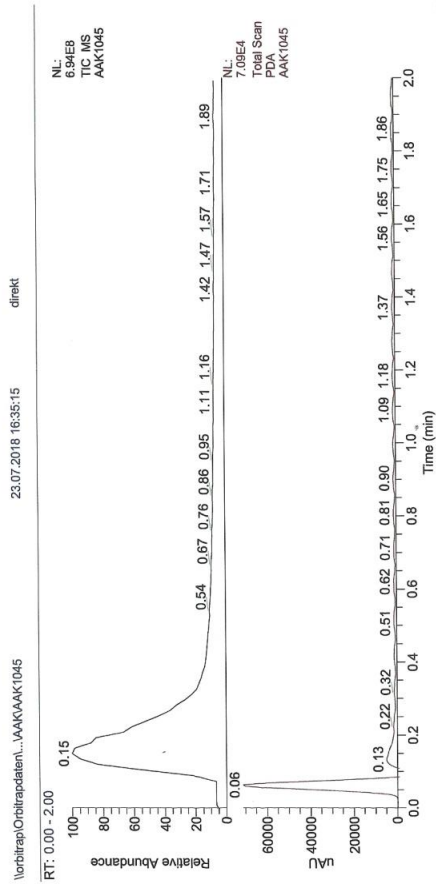


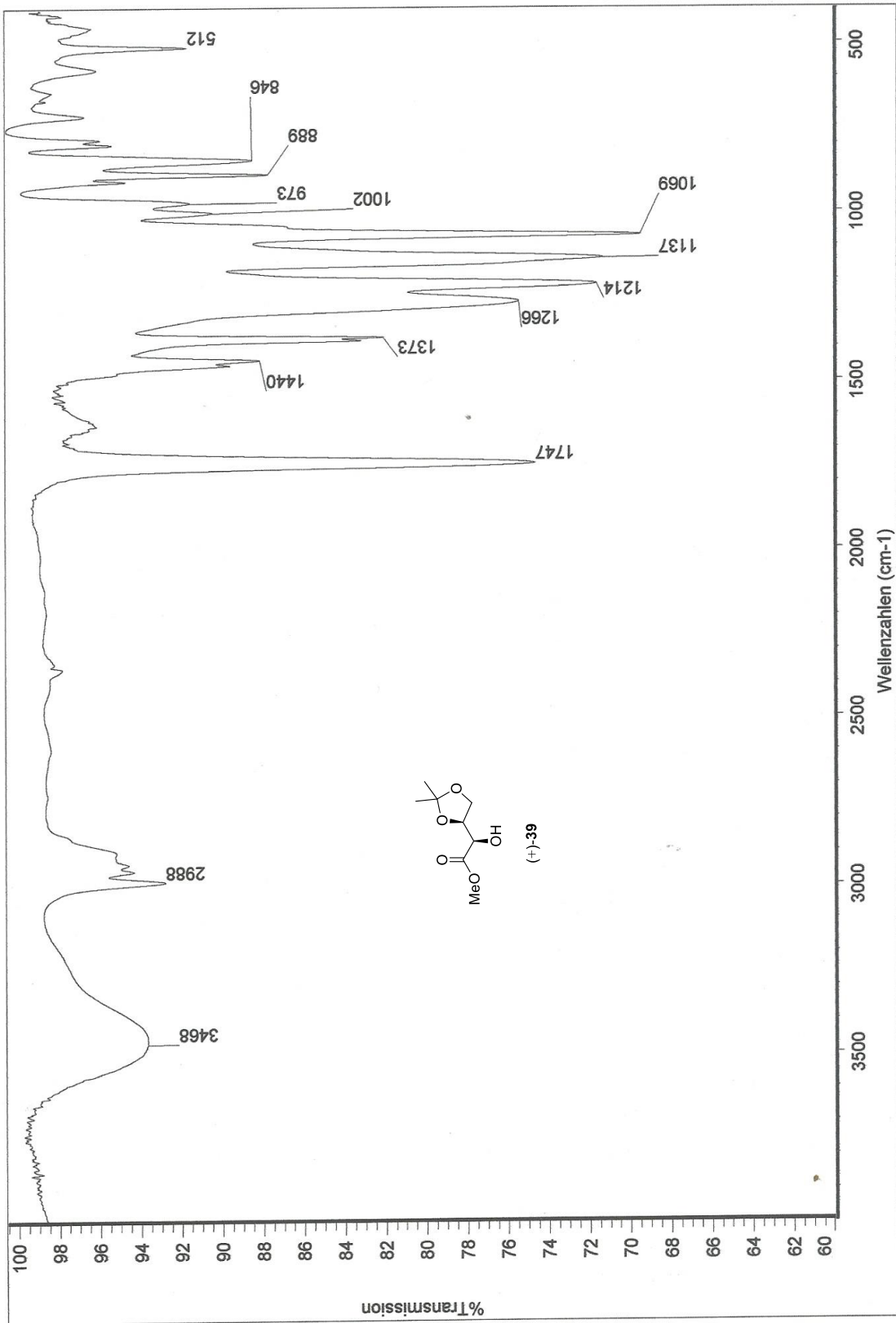


SAMPLE INFORMATION	
Sample Name:	AK-1024P
Sample Type:	Unknown
Vial:	107
Injection #:	1
Injection Volume:	1.00 ul
Run Time:	1.2 Minutes
Date Acquired:	04-Jul-18 13:39:34 CEST
Date Processed:	04-Jul-18 13:41:15 CEST
Acquired By:	System
Sample Set Name:	AK1018C_ohne Saeule
Acq. Method Set:	AK1024PPr1
Processing Method:	PDA Max Plot
Channel Name:	PDA Max Plot 190.0 - 800.0
Proc. Chnl. Descri.:	2998 PDA MaxPlot (190.0 nm to

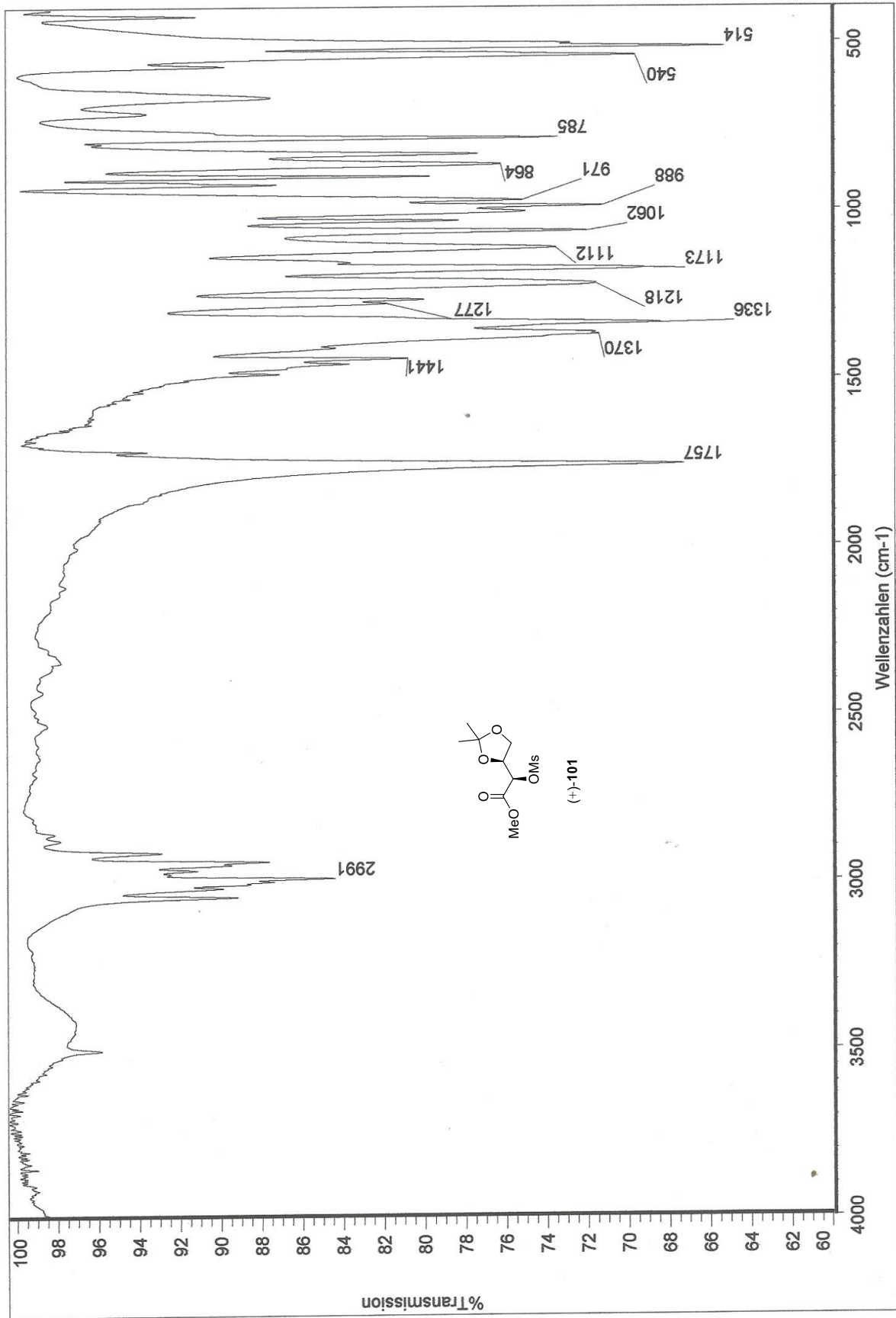


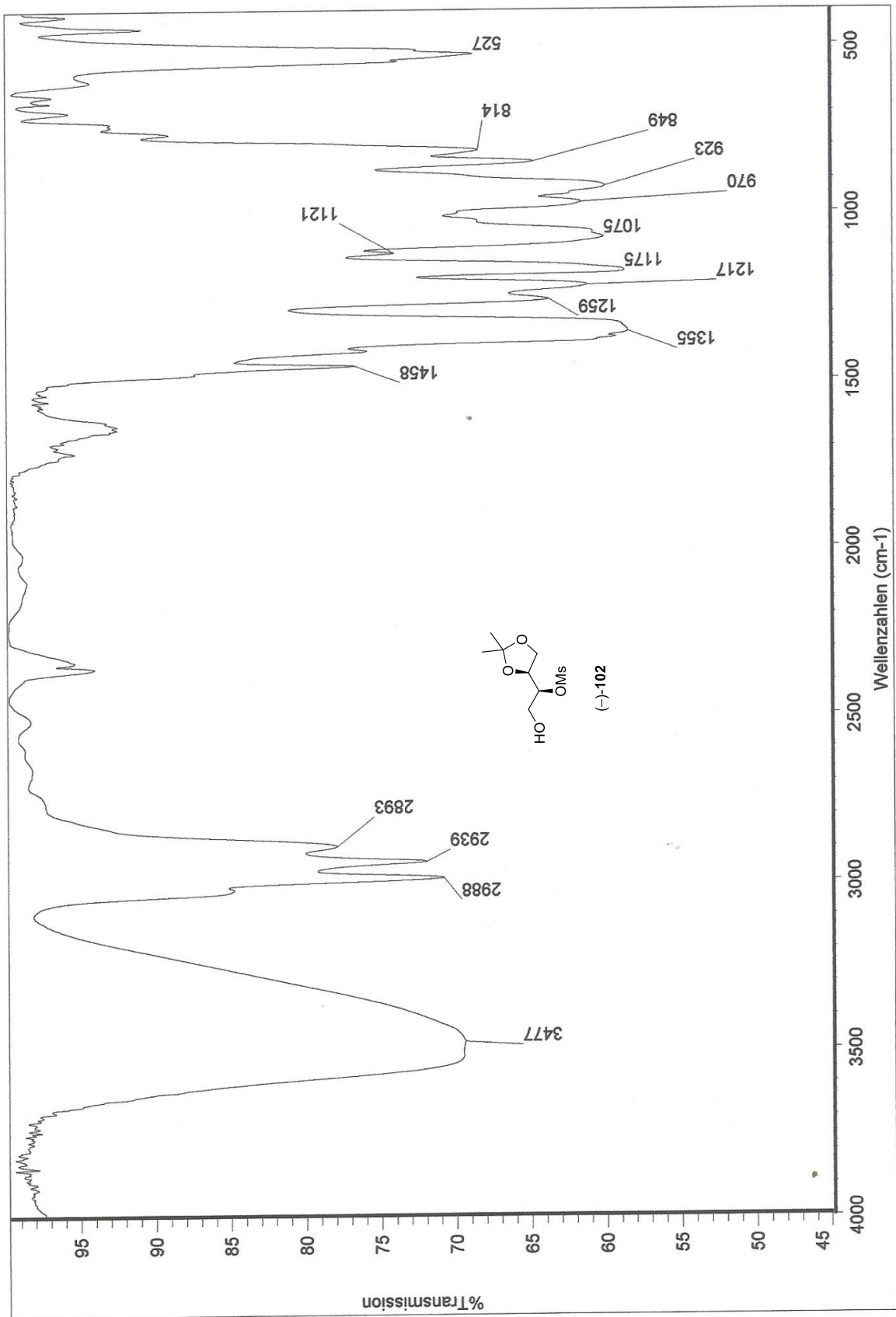
Peak Results				
Name	RT	Area	% Area	Height (m/z)
1	0.118	963667	100.00	515469 835.67

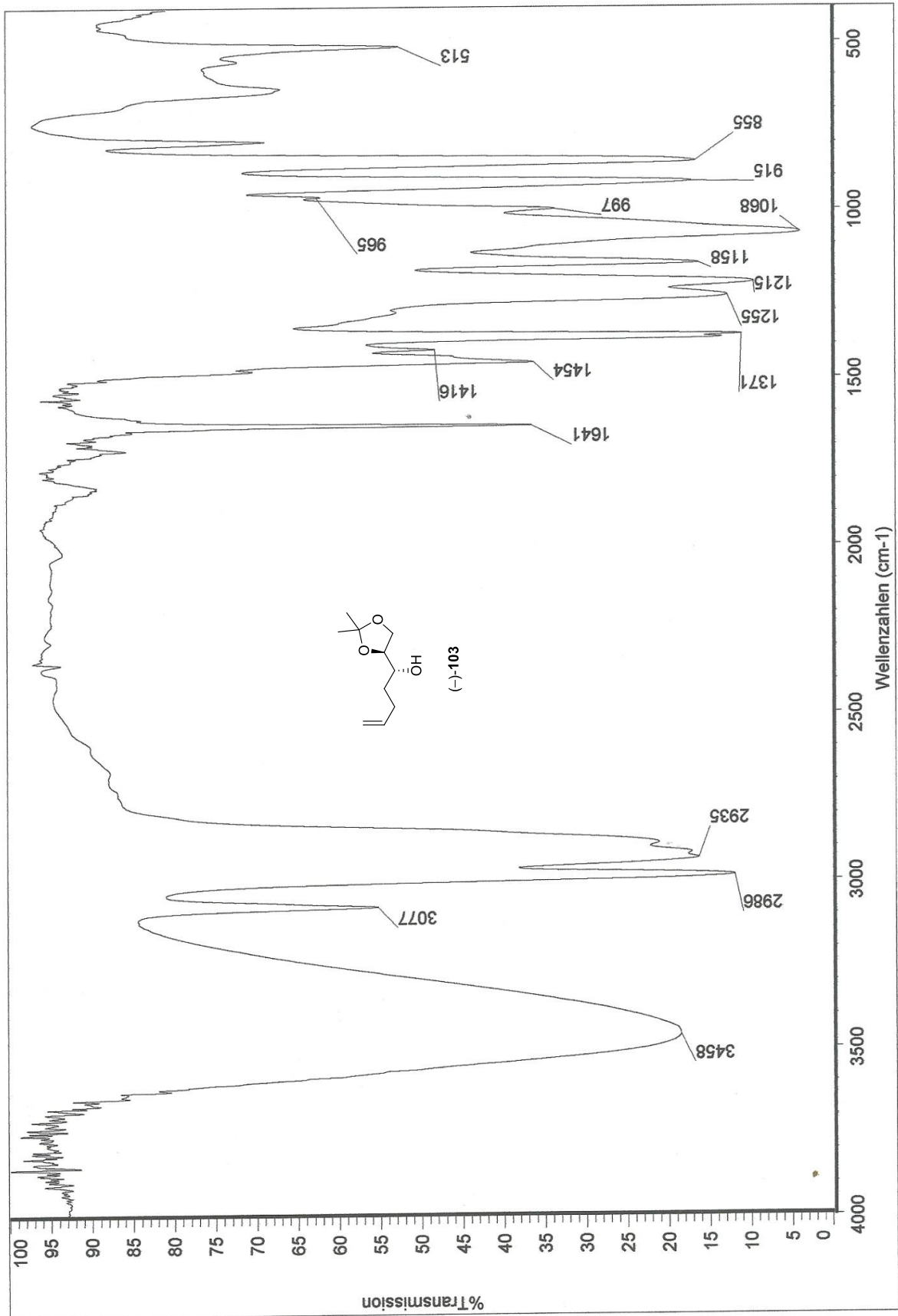




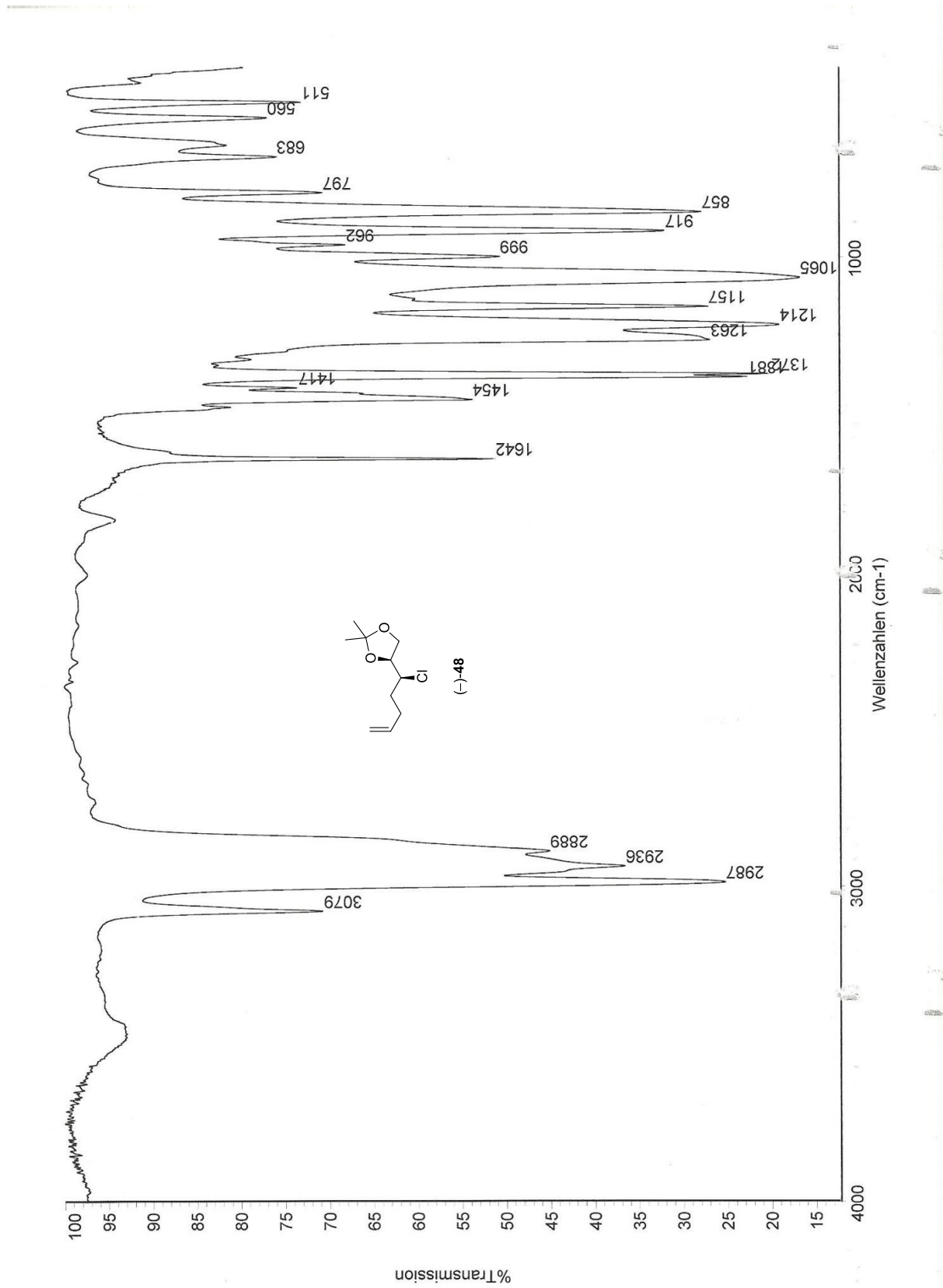


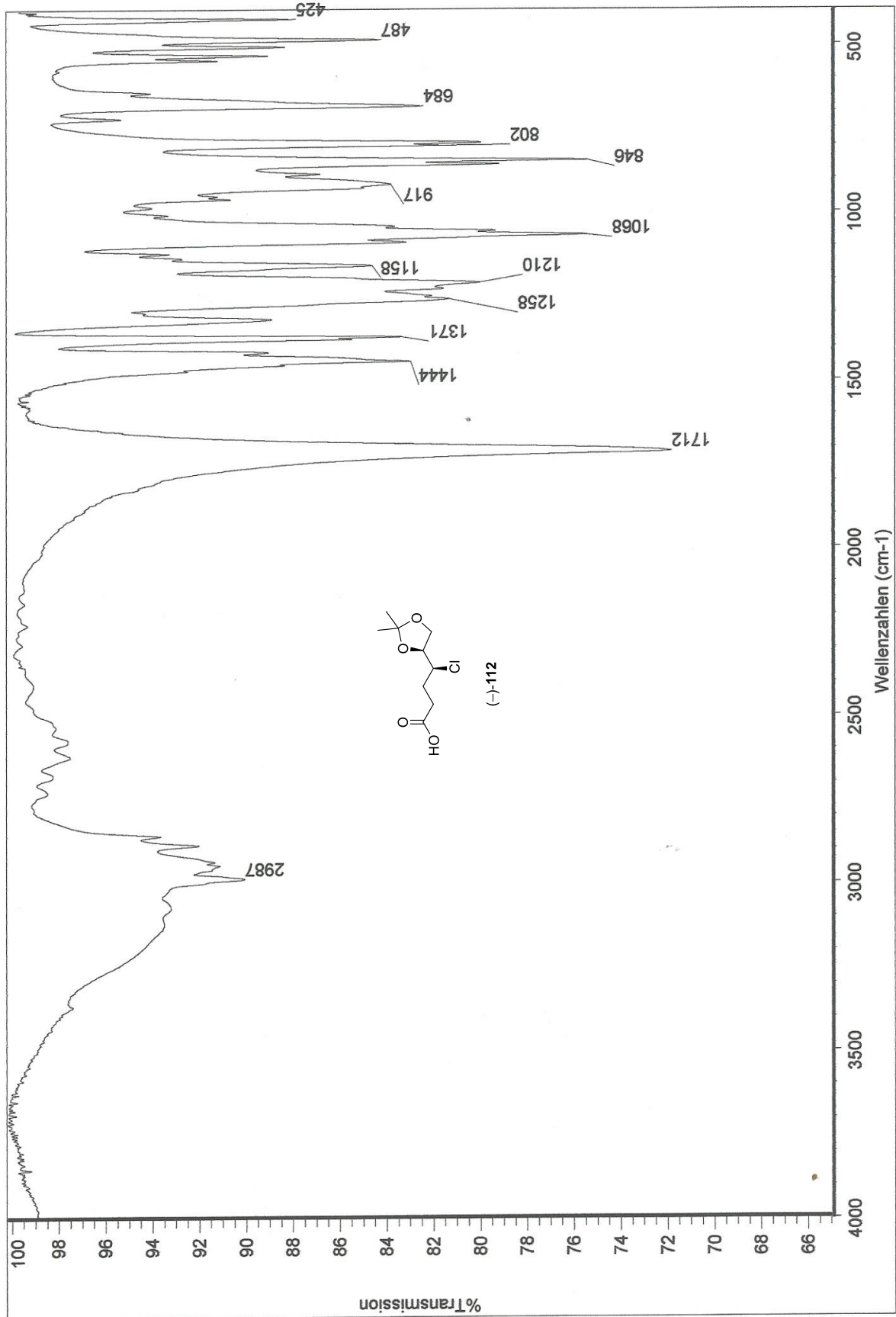


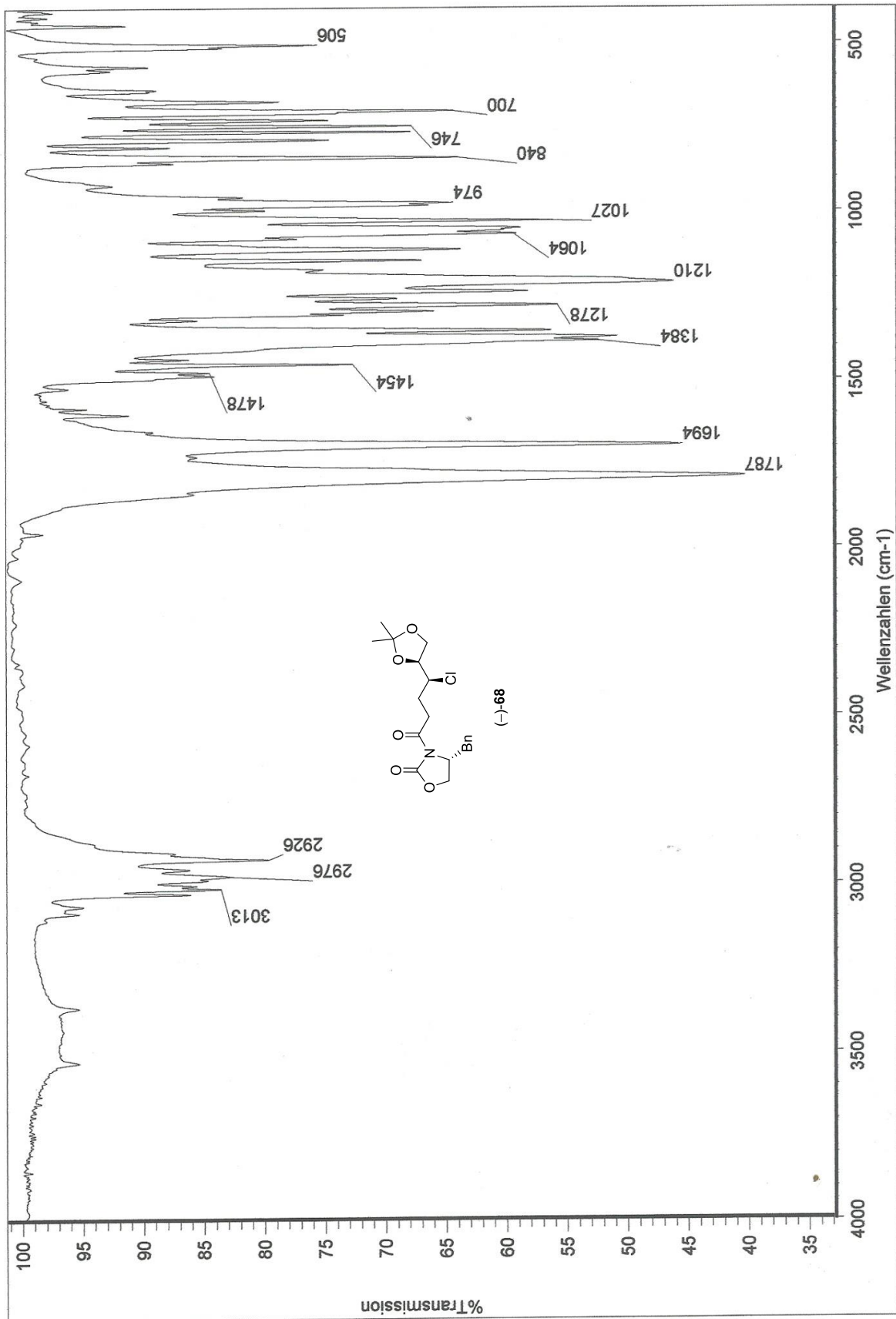




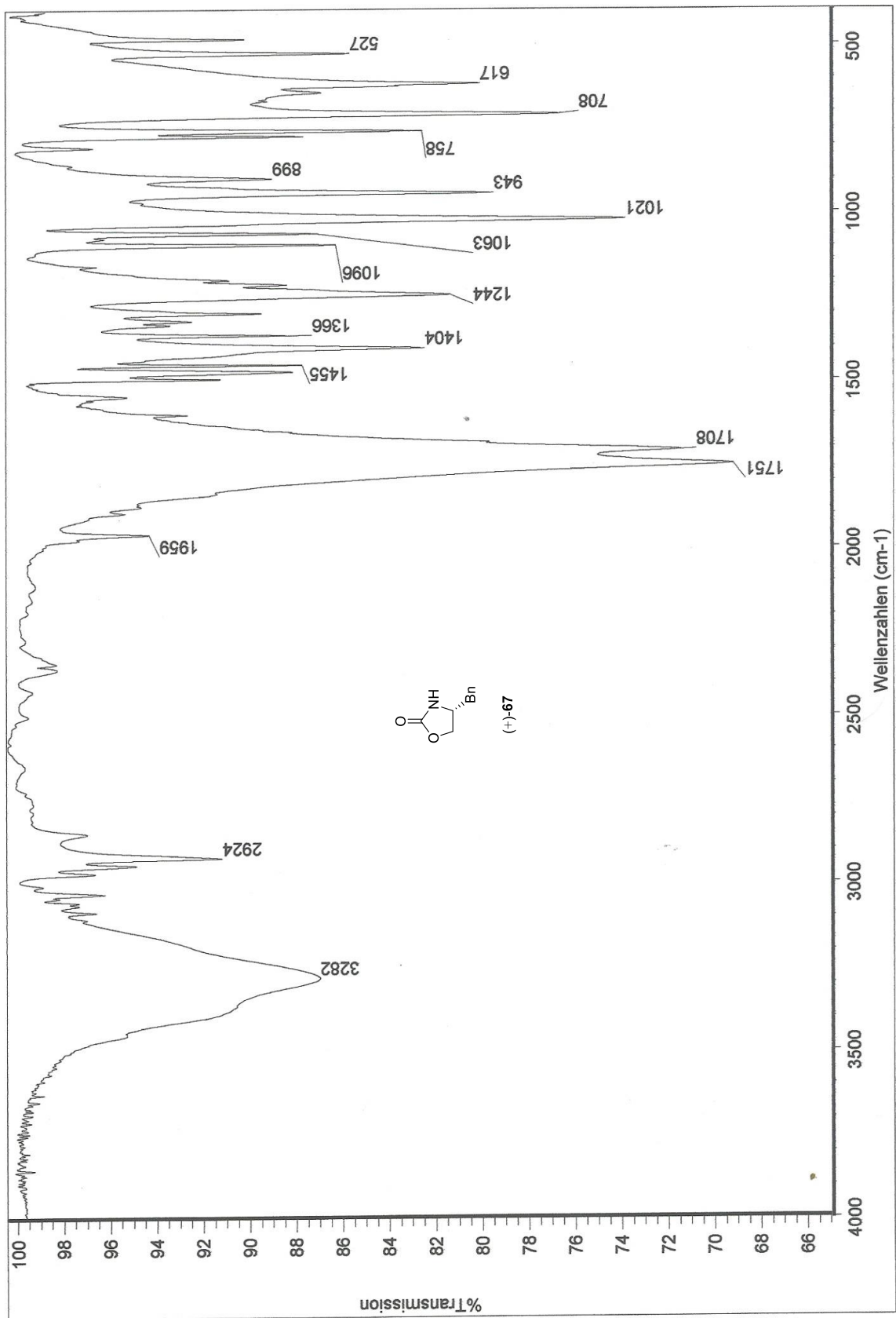


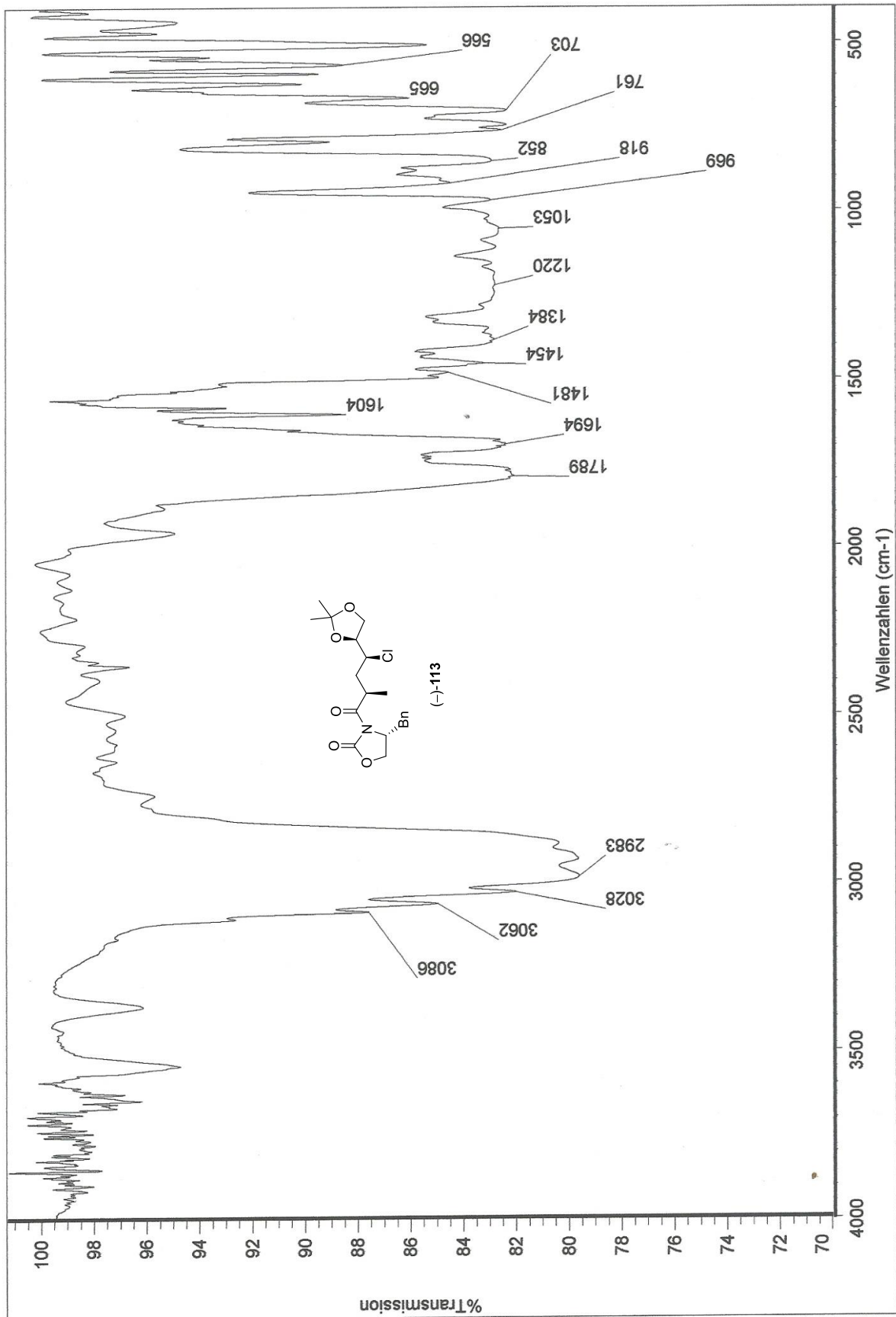


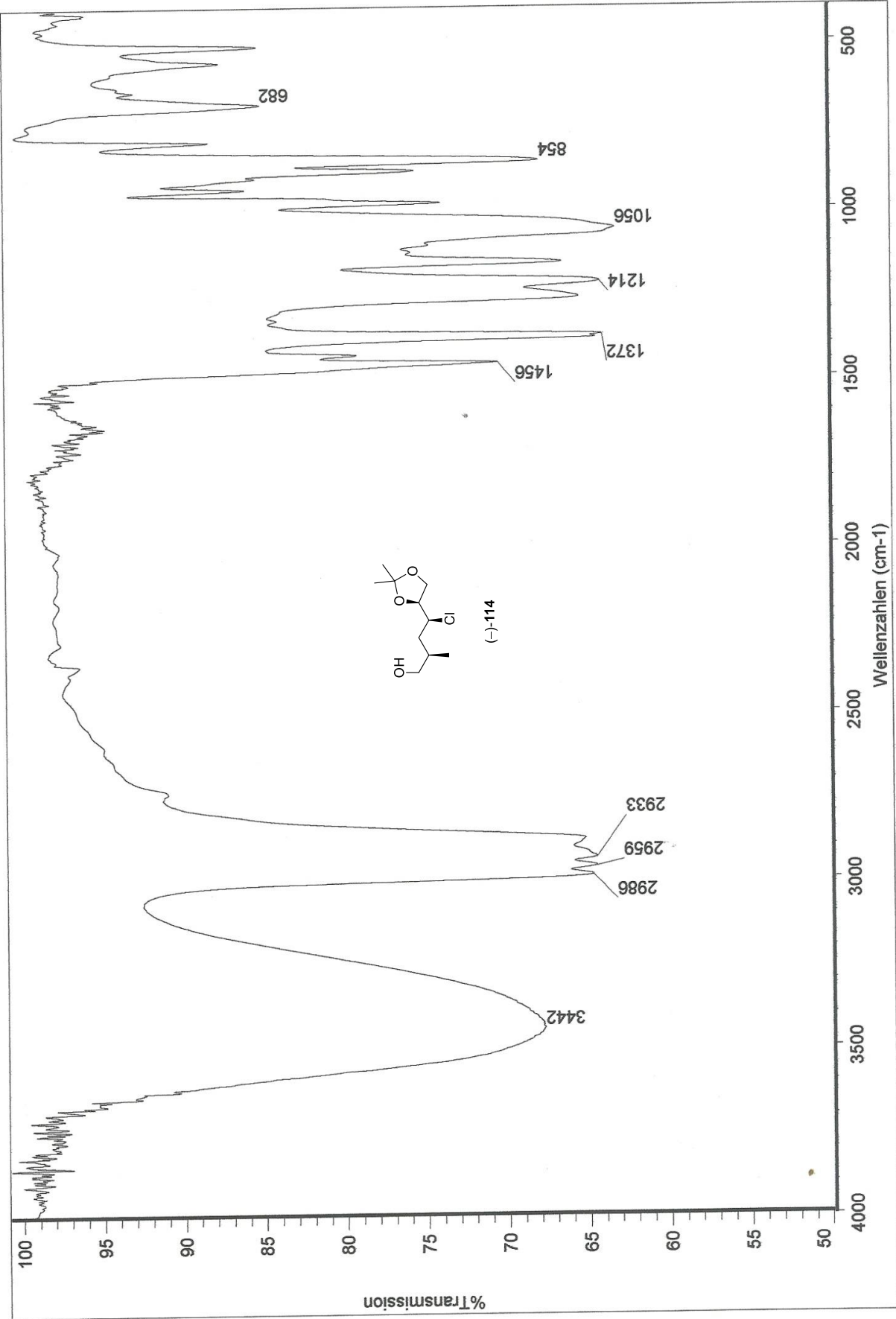


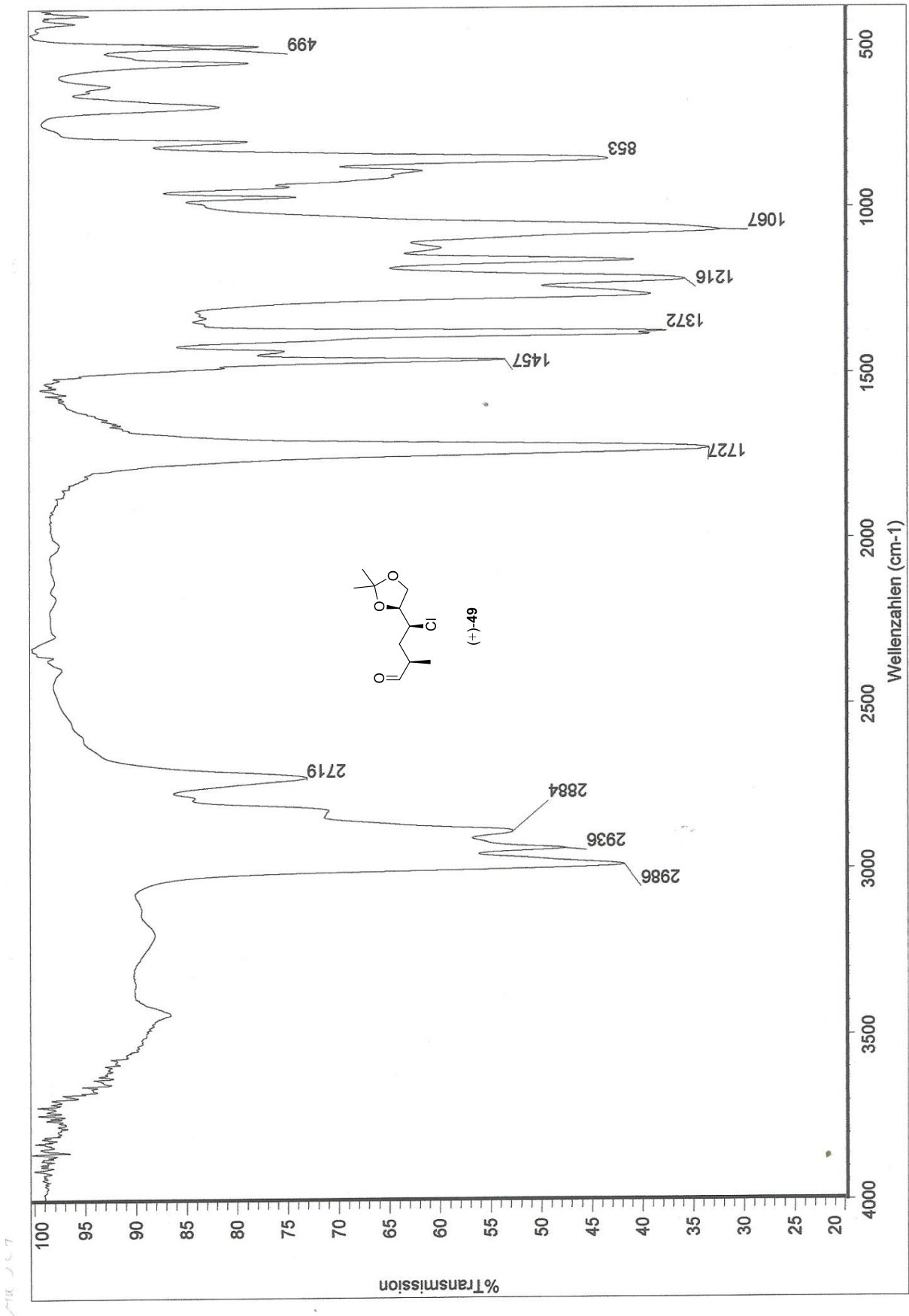


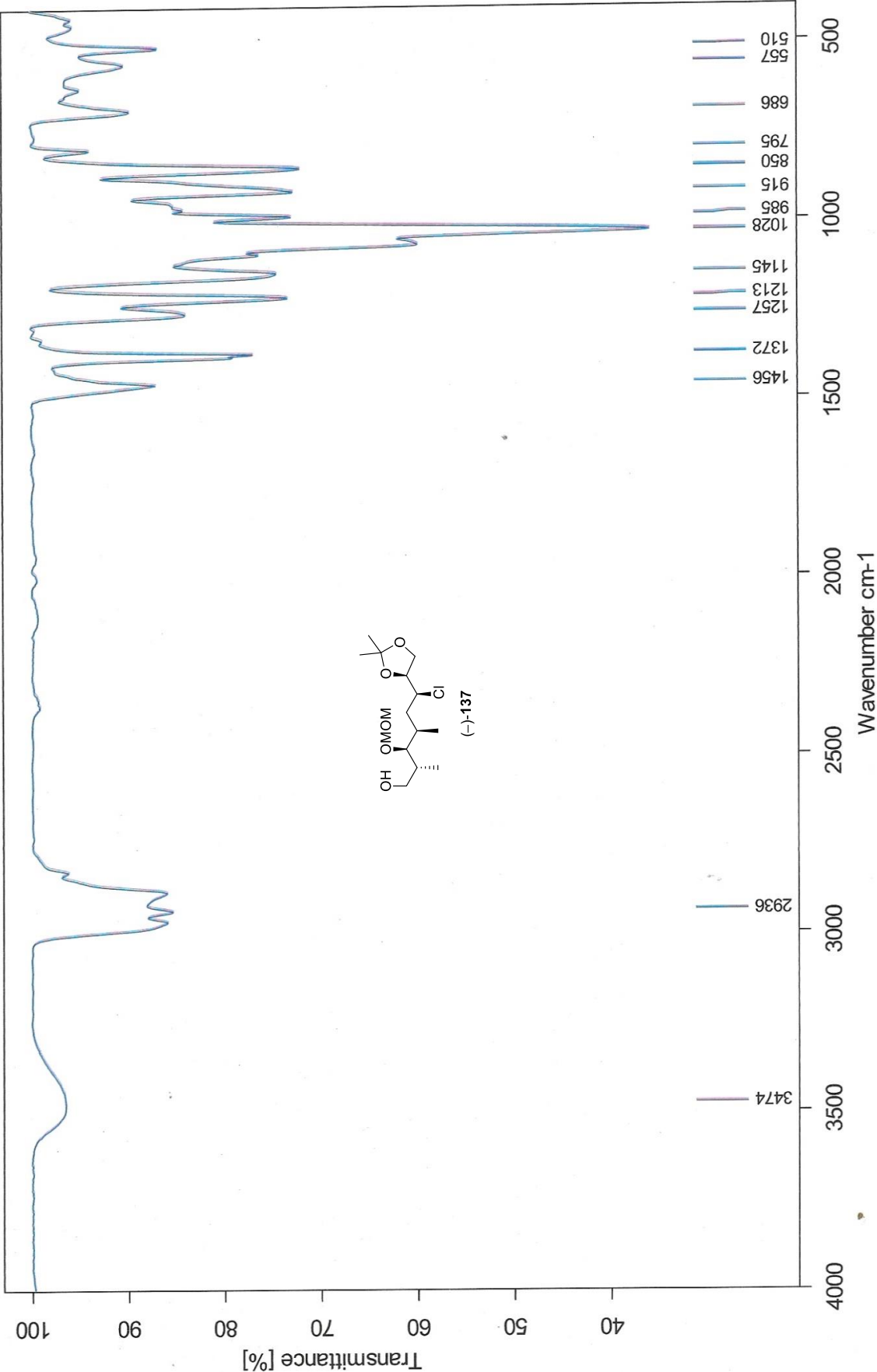
Wavenumber (cm <sup>-1</sup> )
3013
2976
2926
1787
1694
1478
1454
1384
1278
1210
1064
1027
974
840
746
700
506



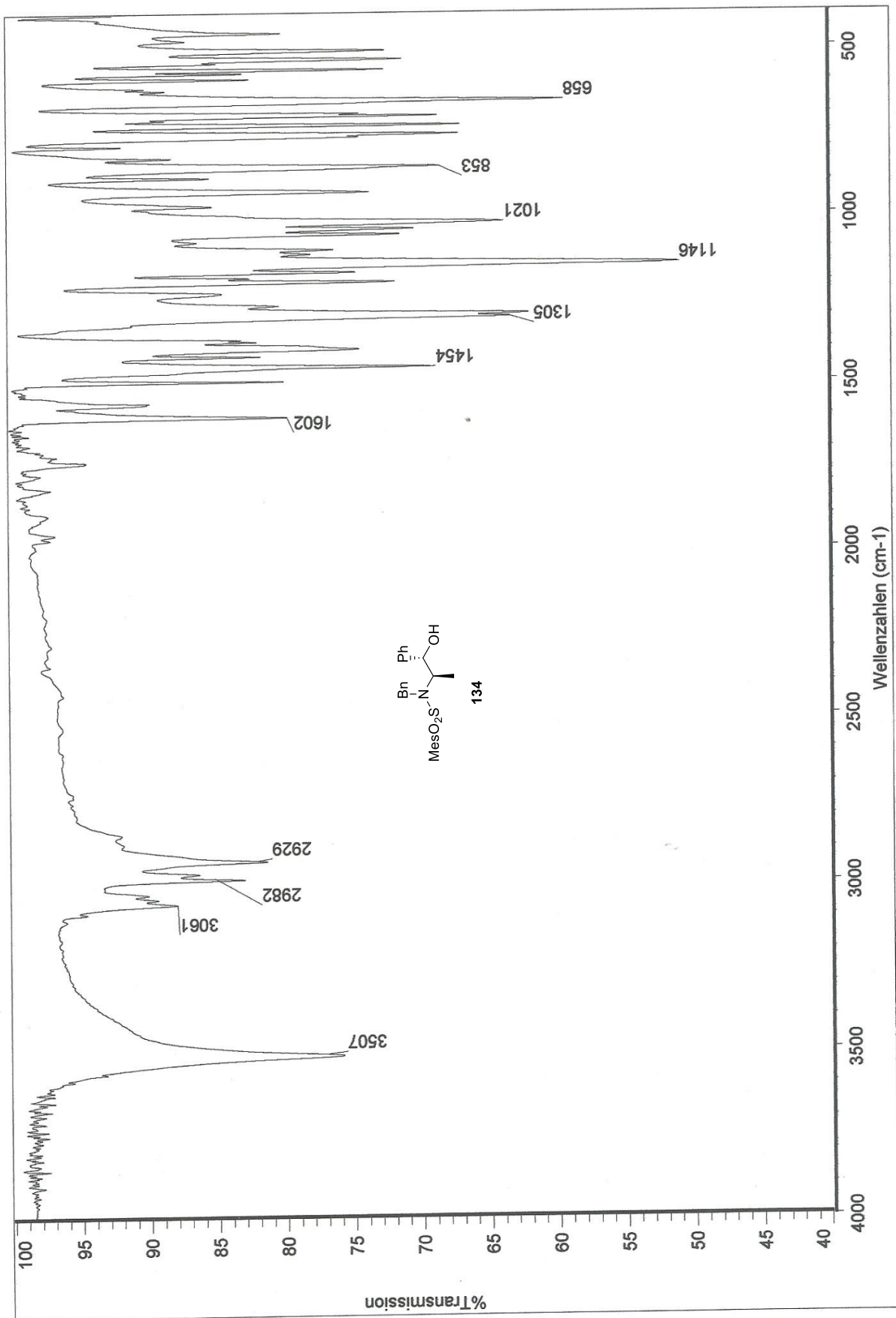


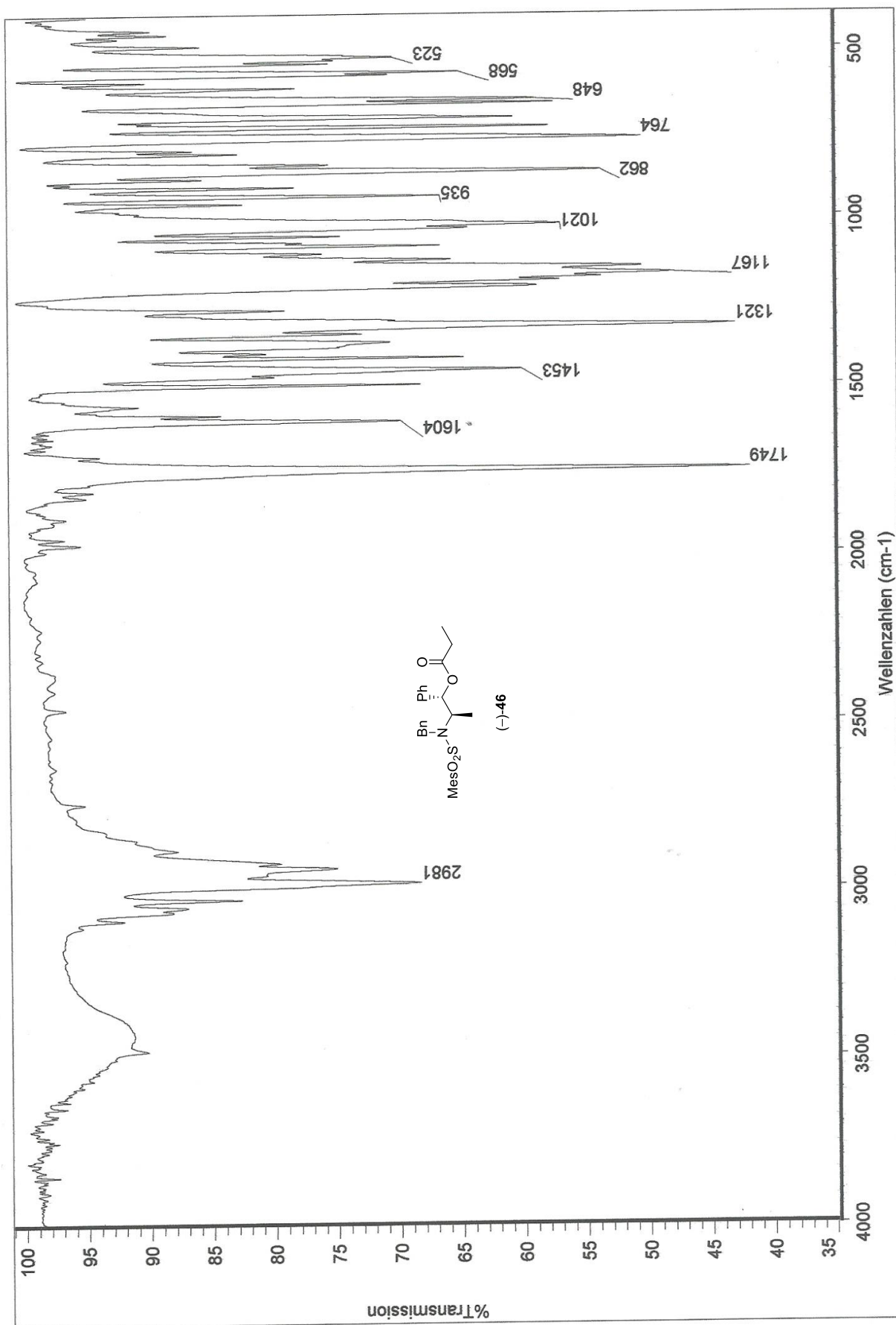


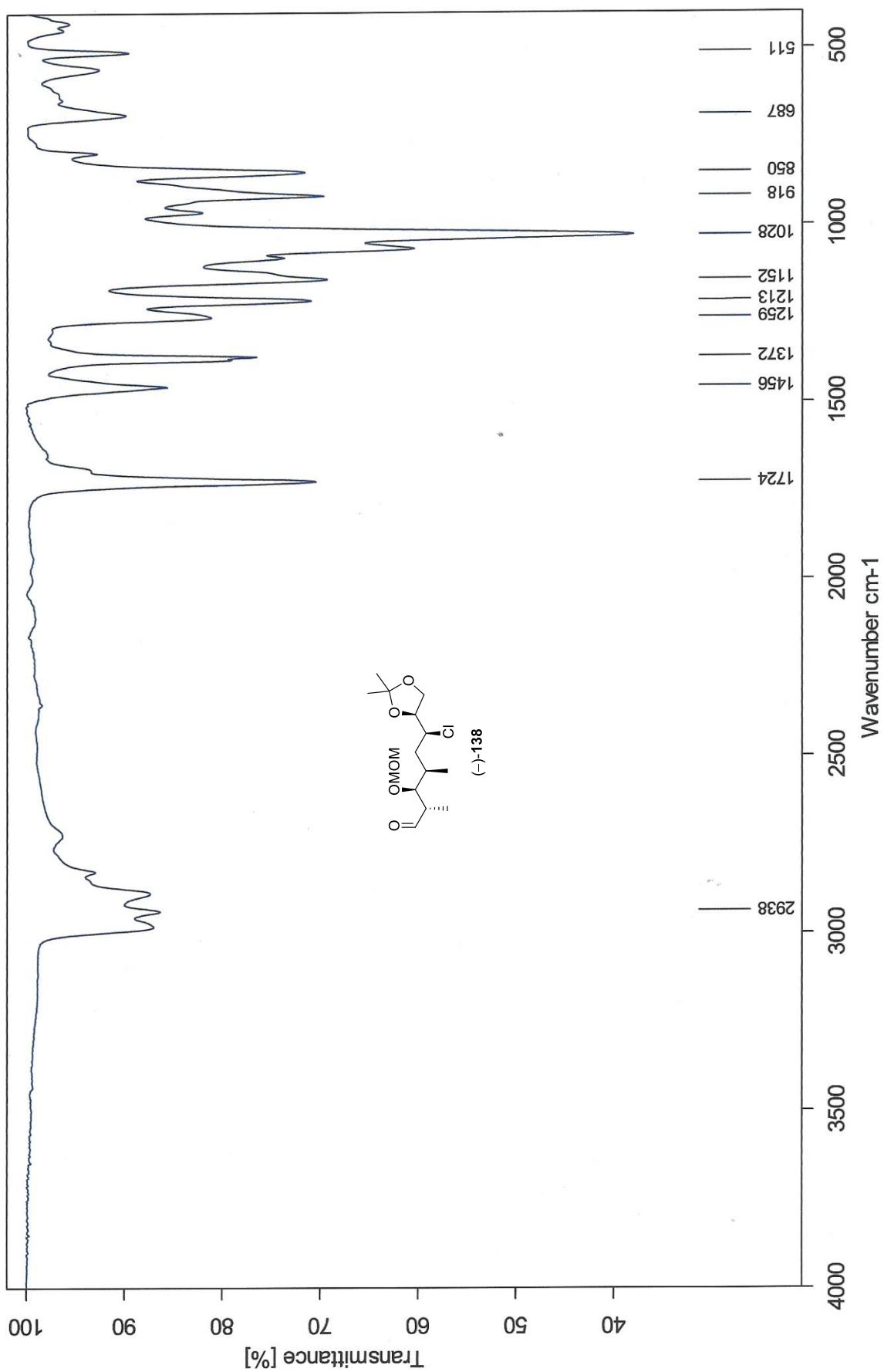


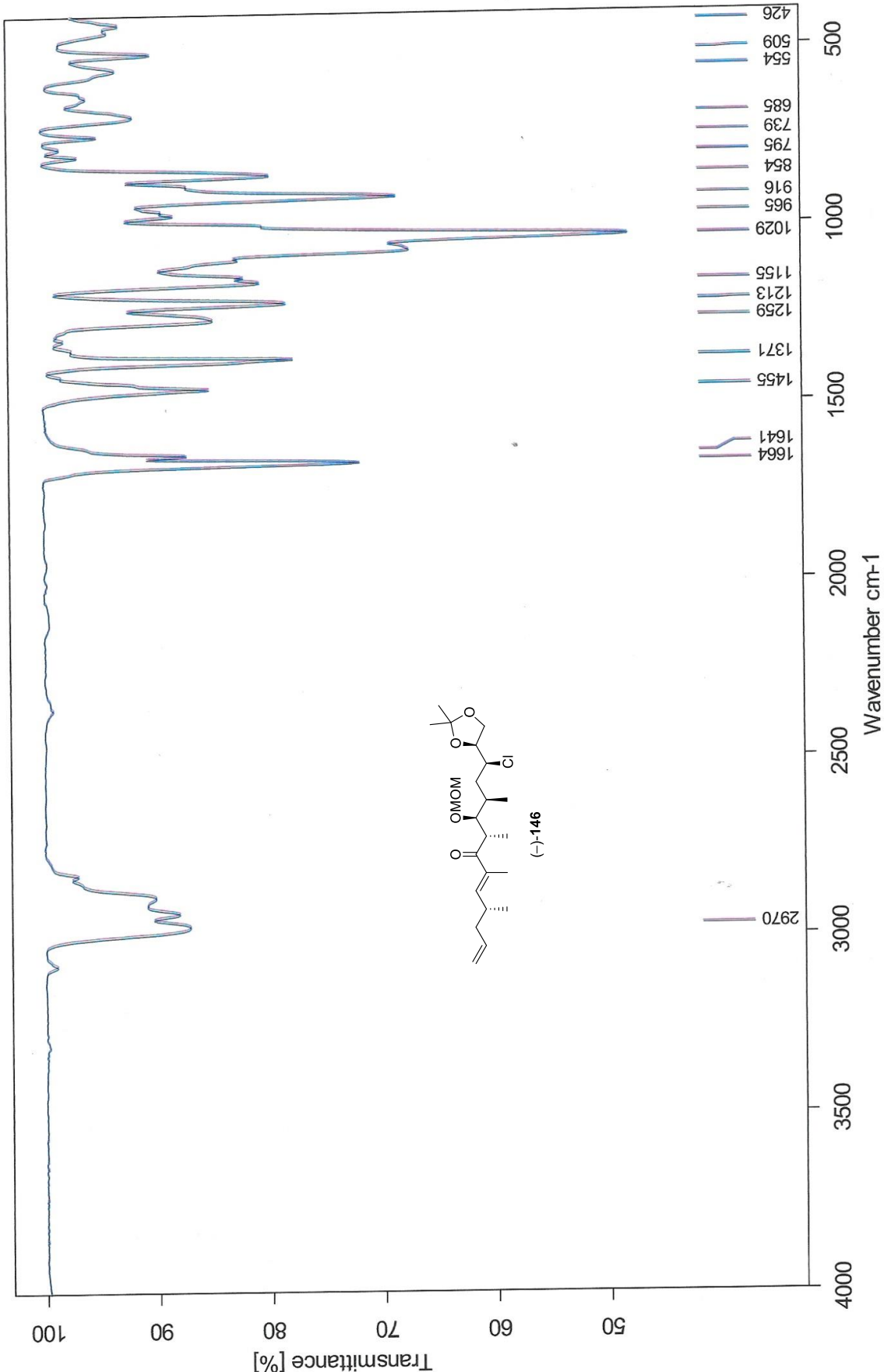


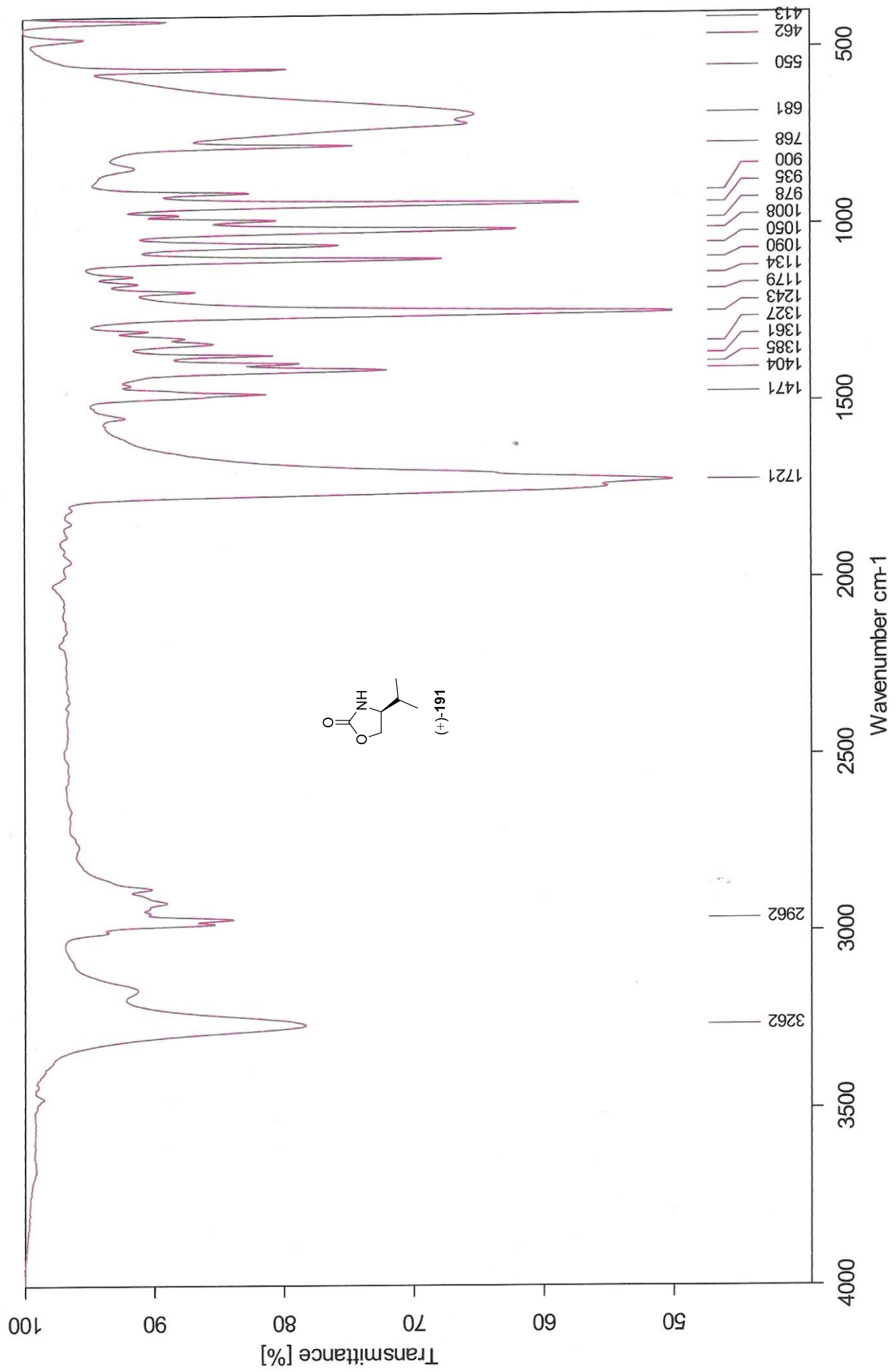


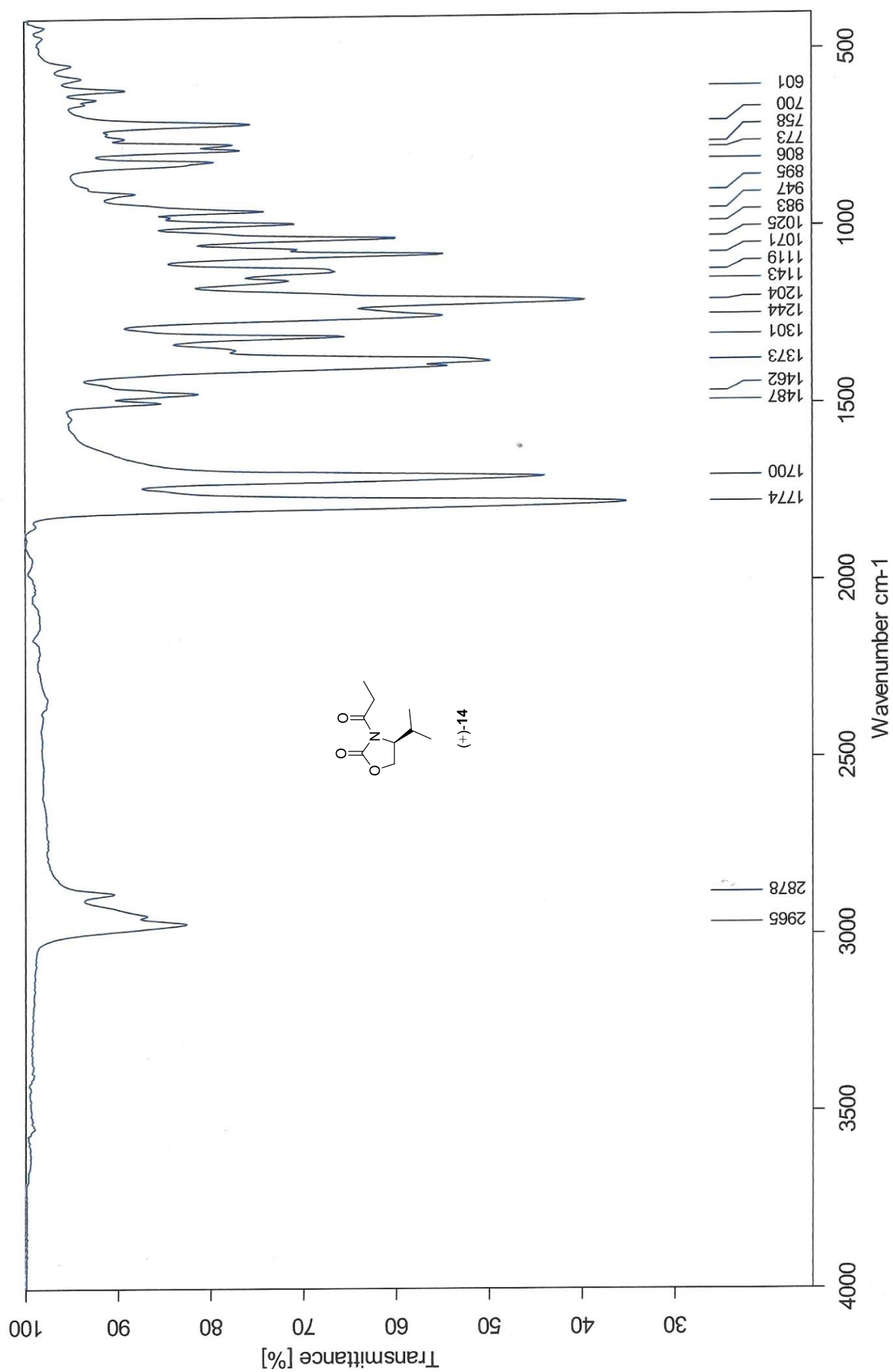


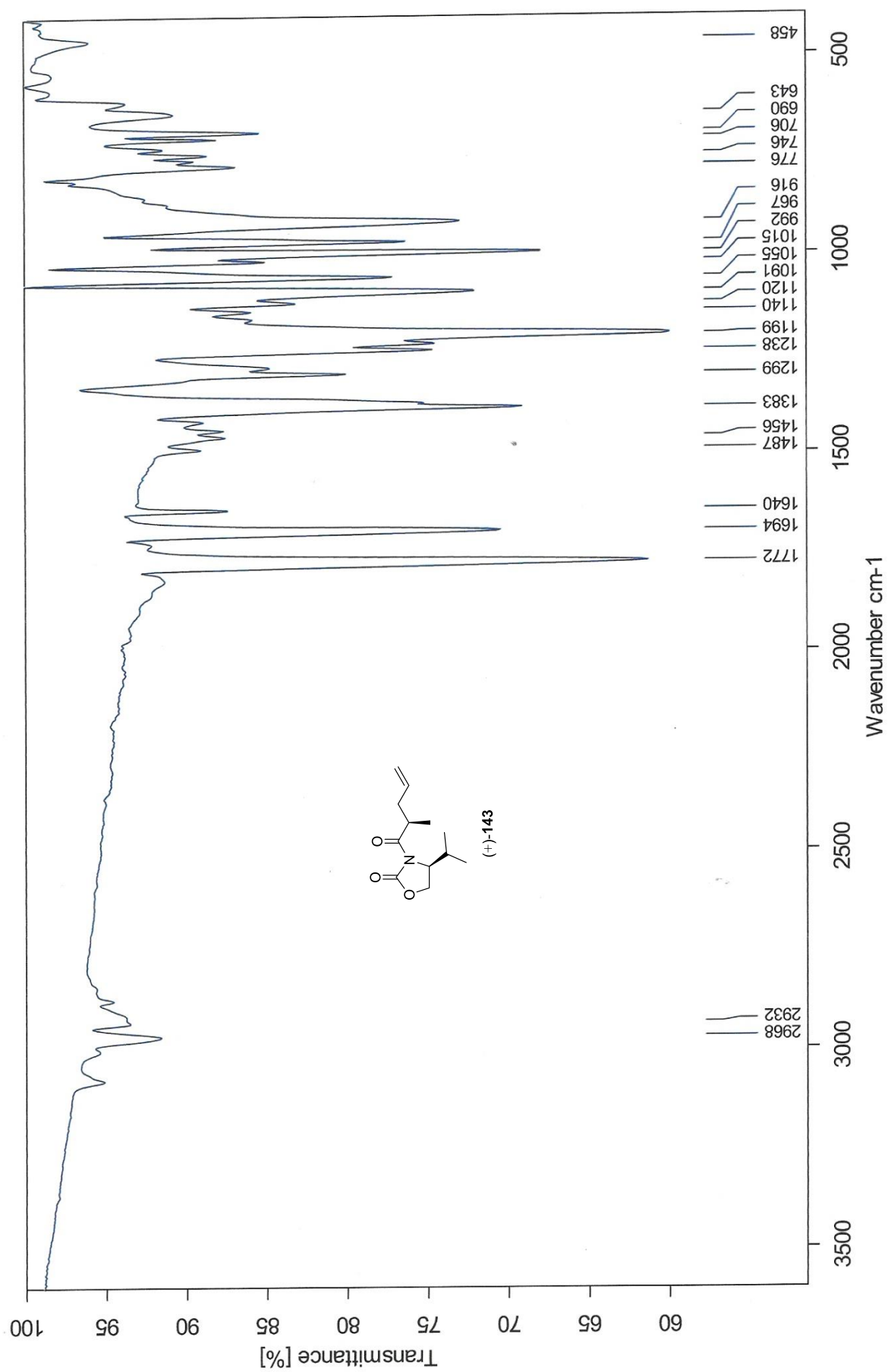


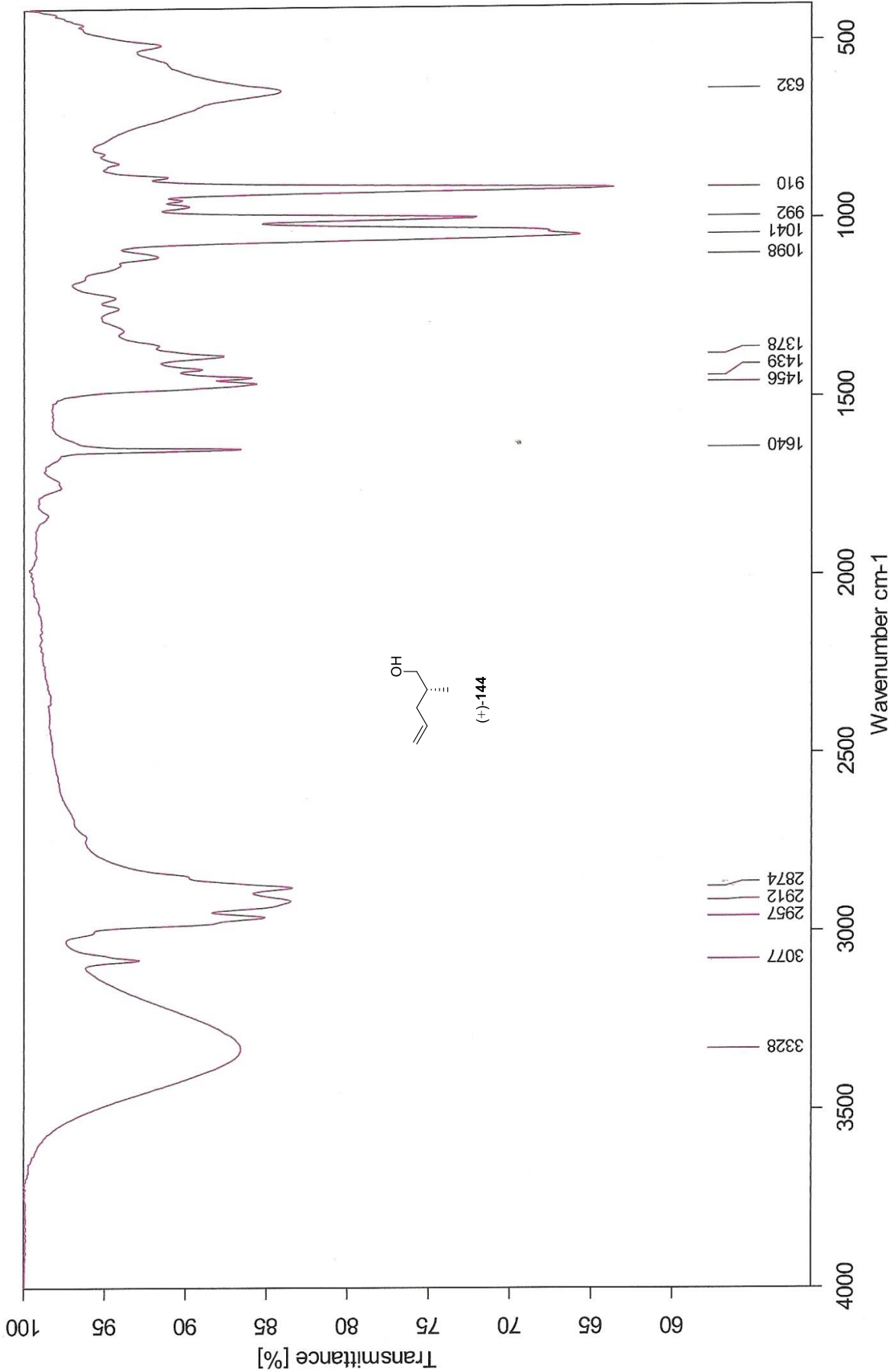




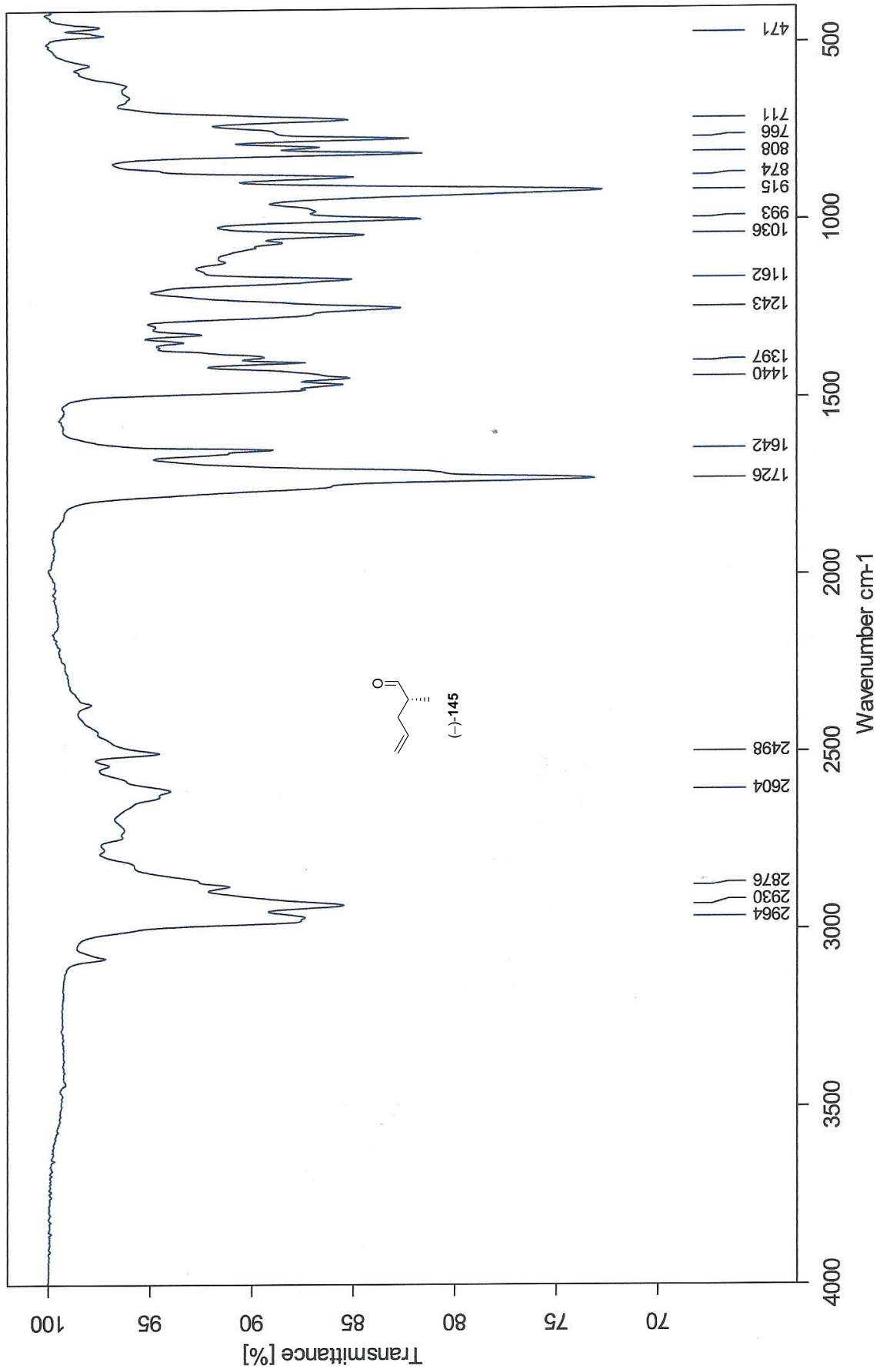


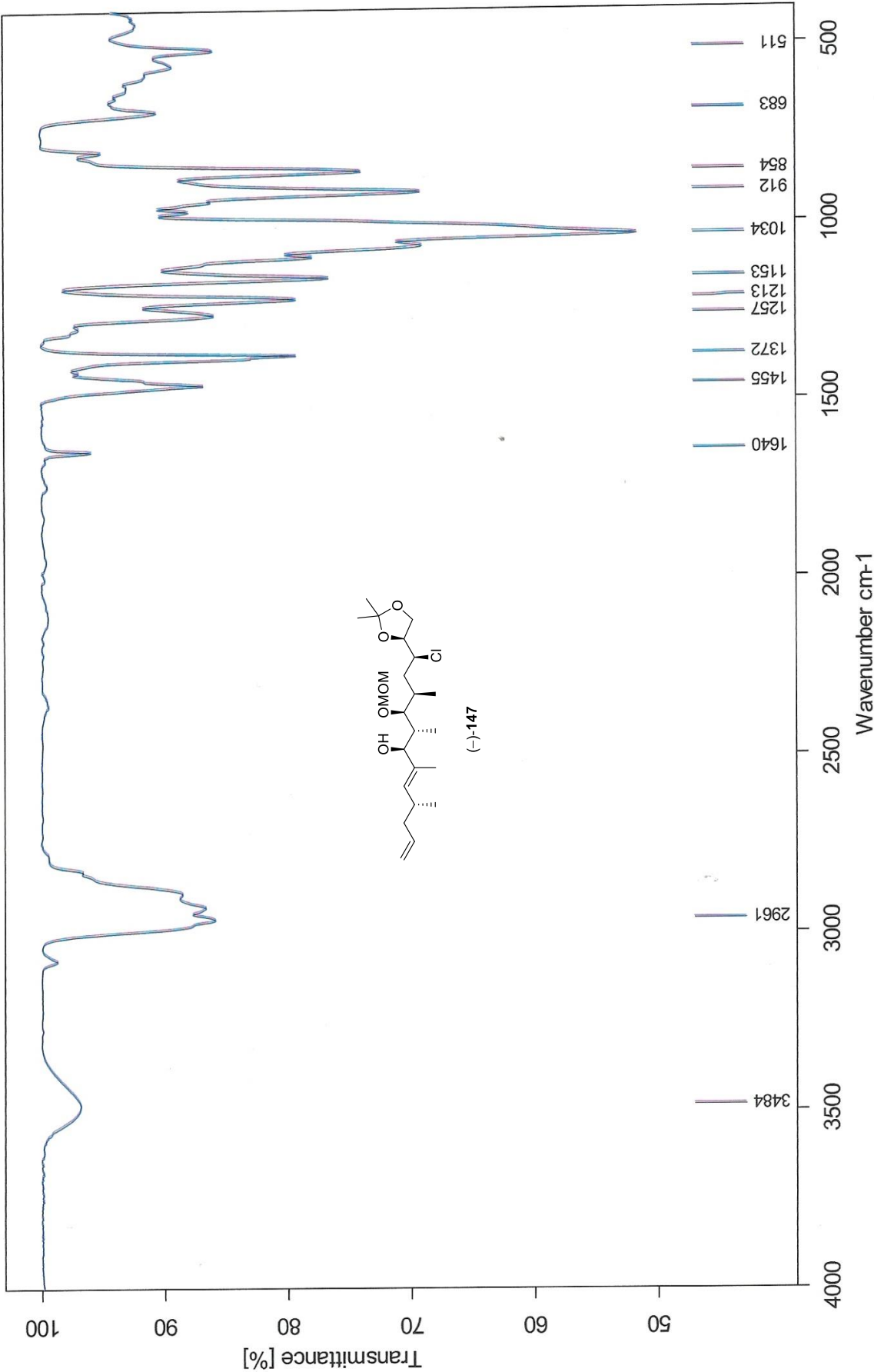




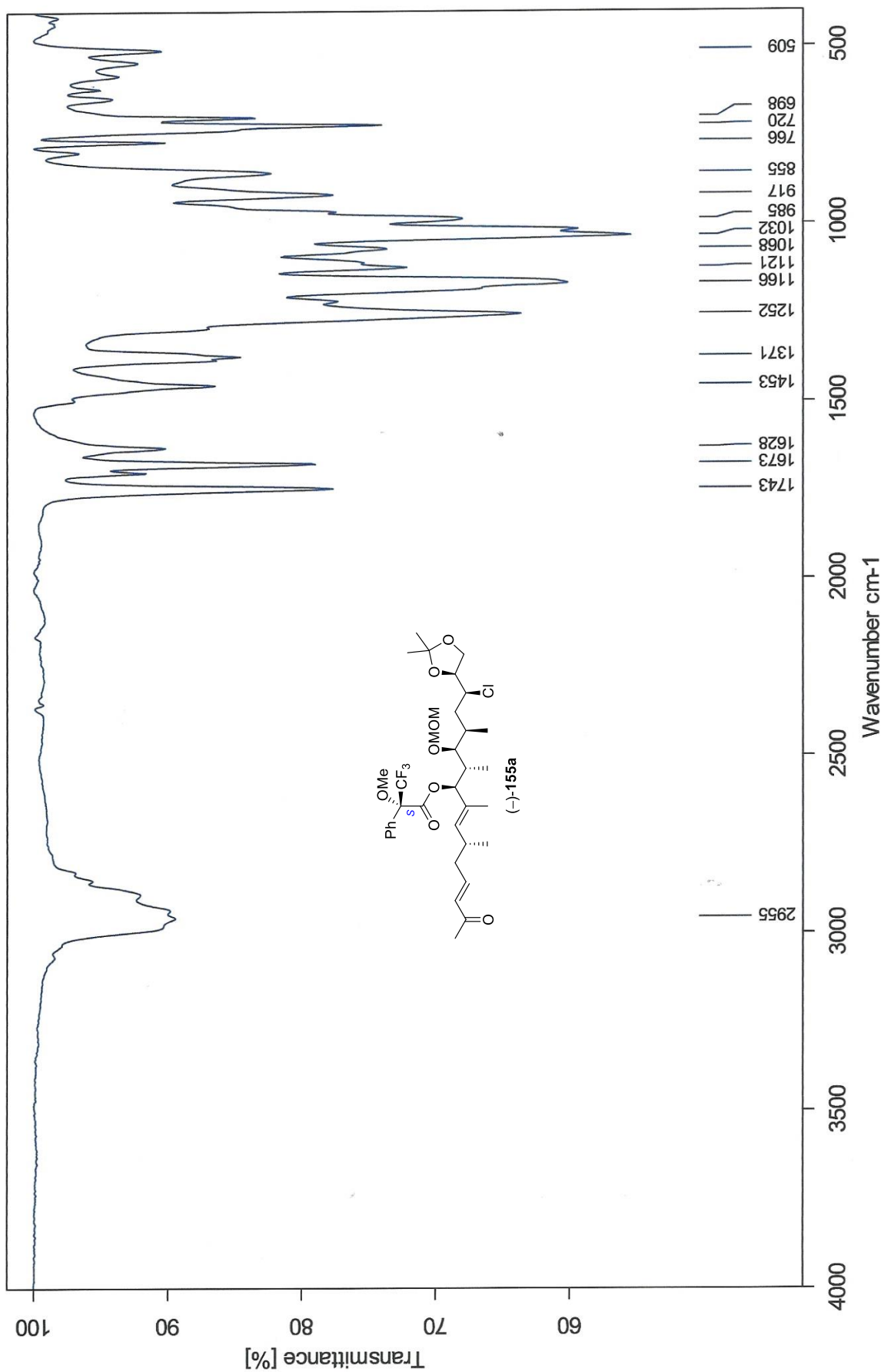


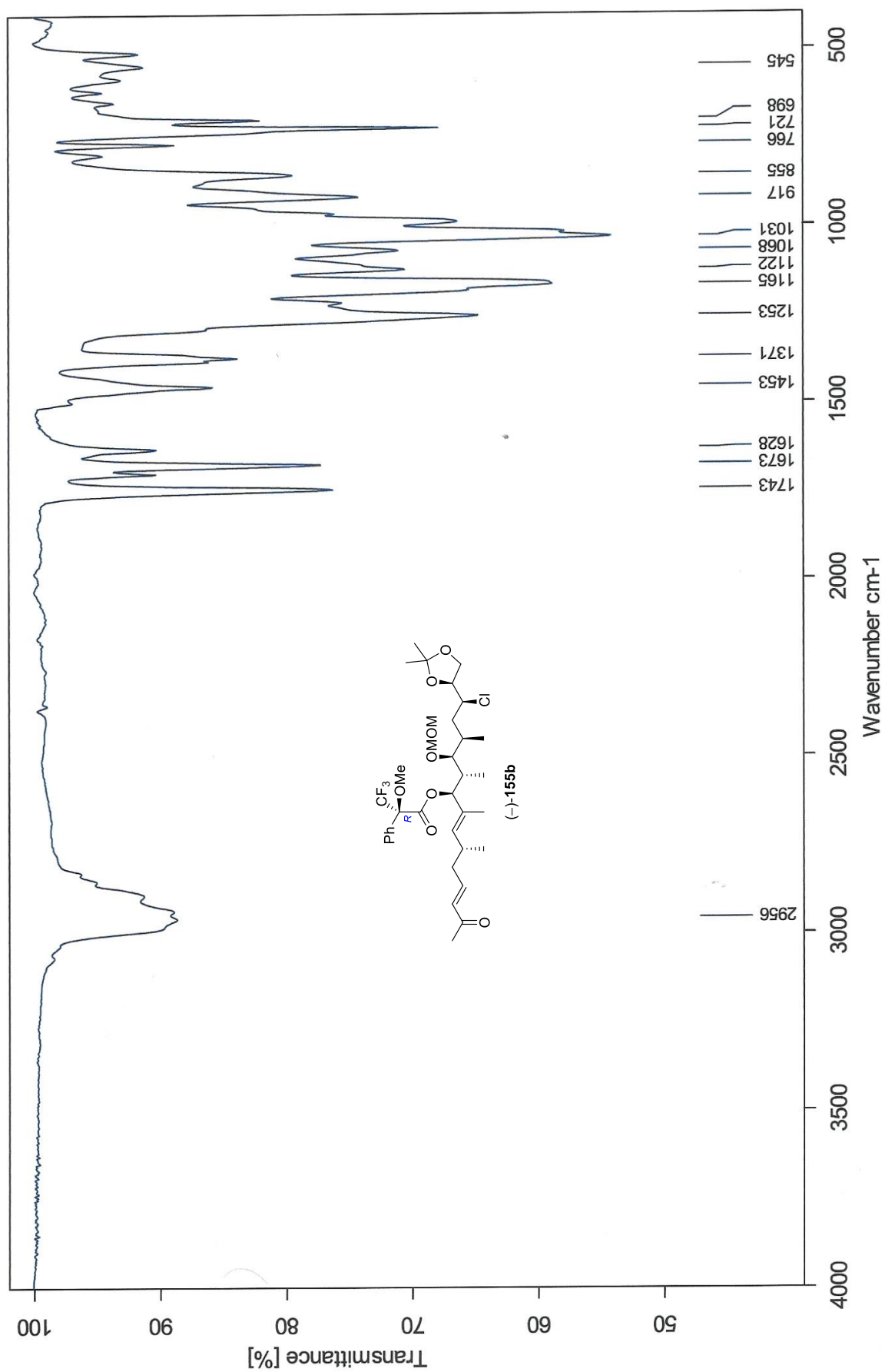


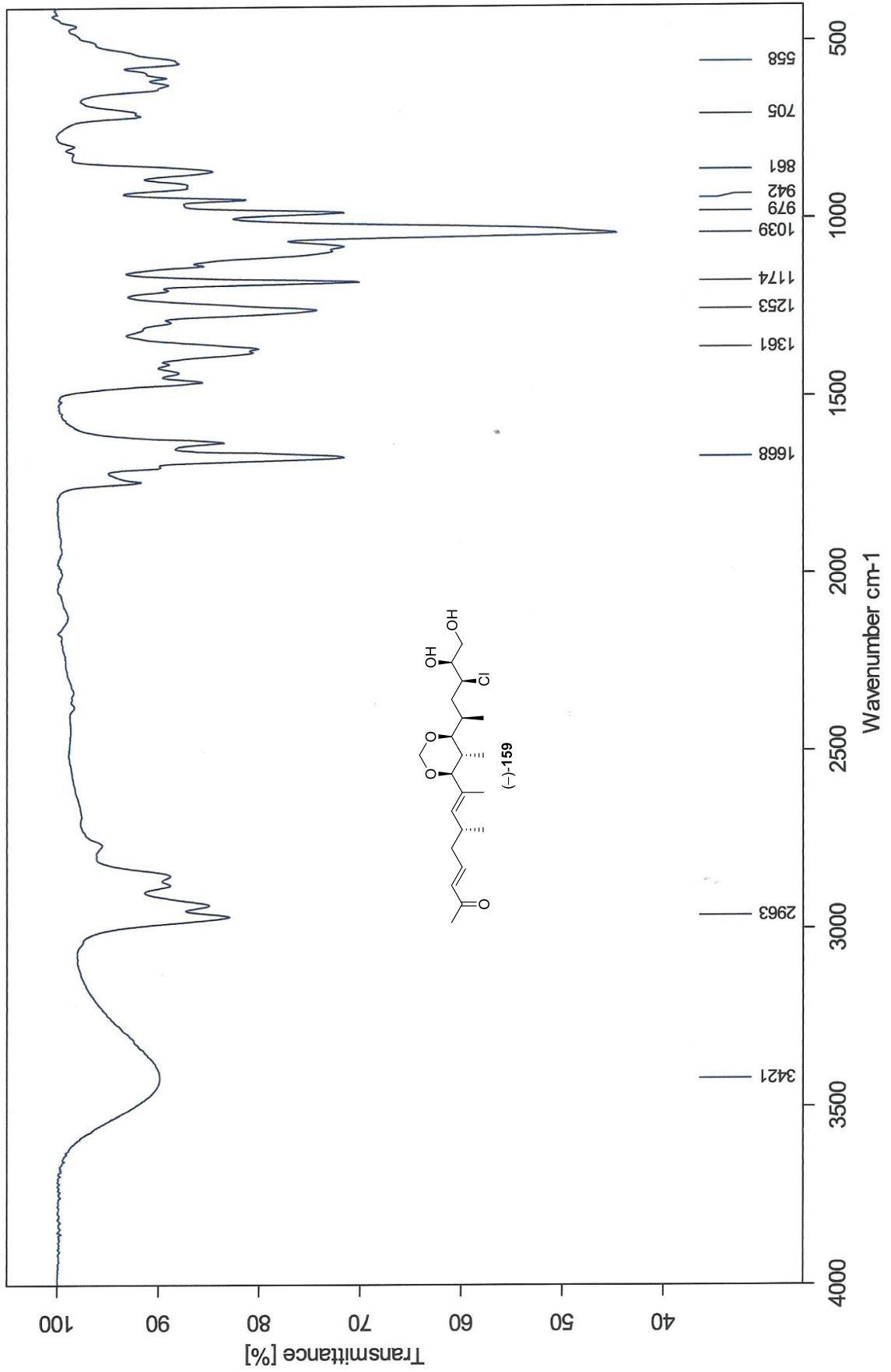


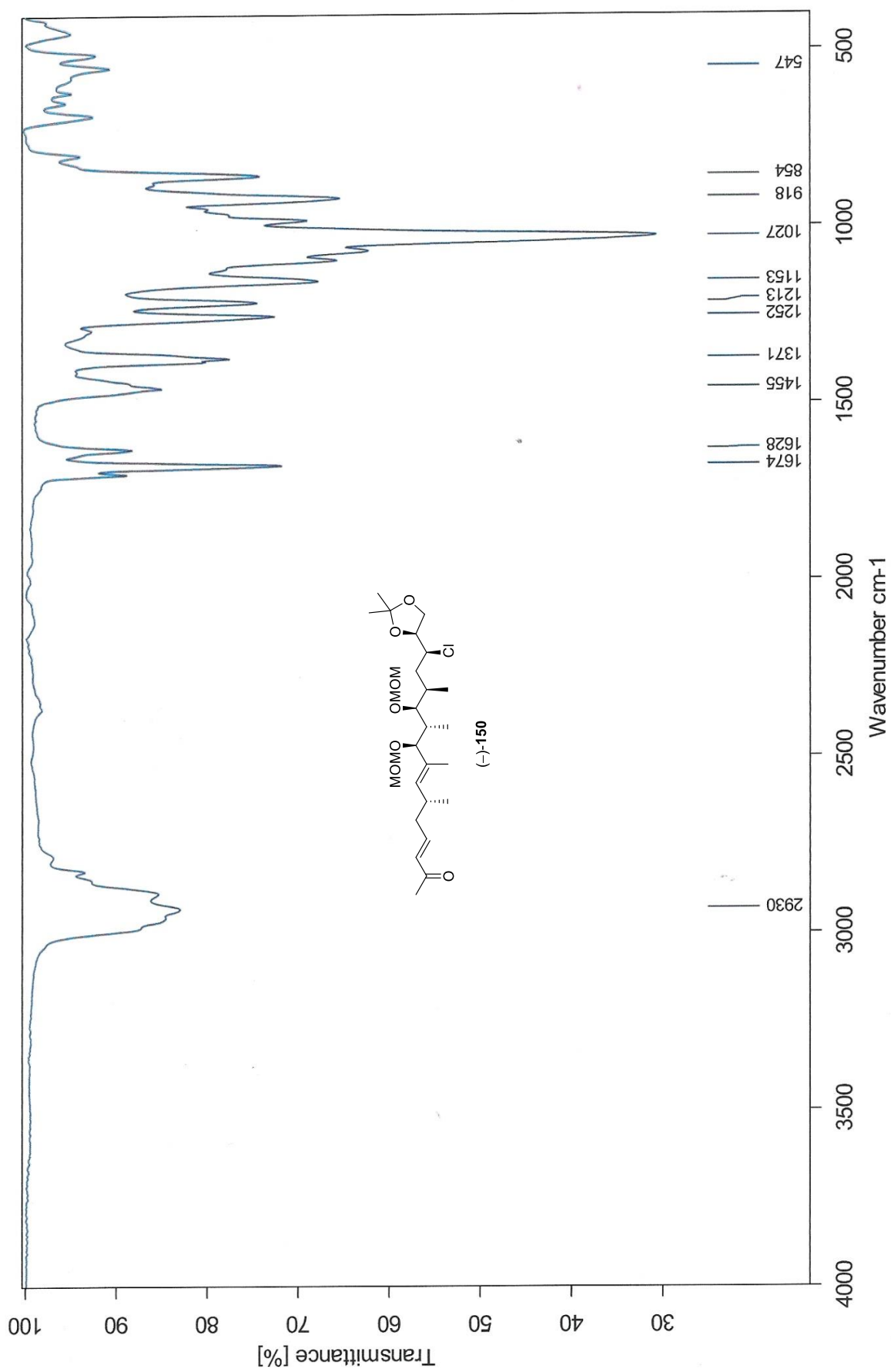


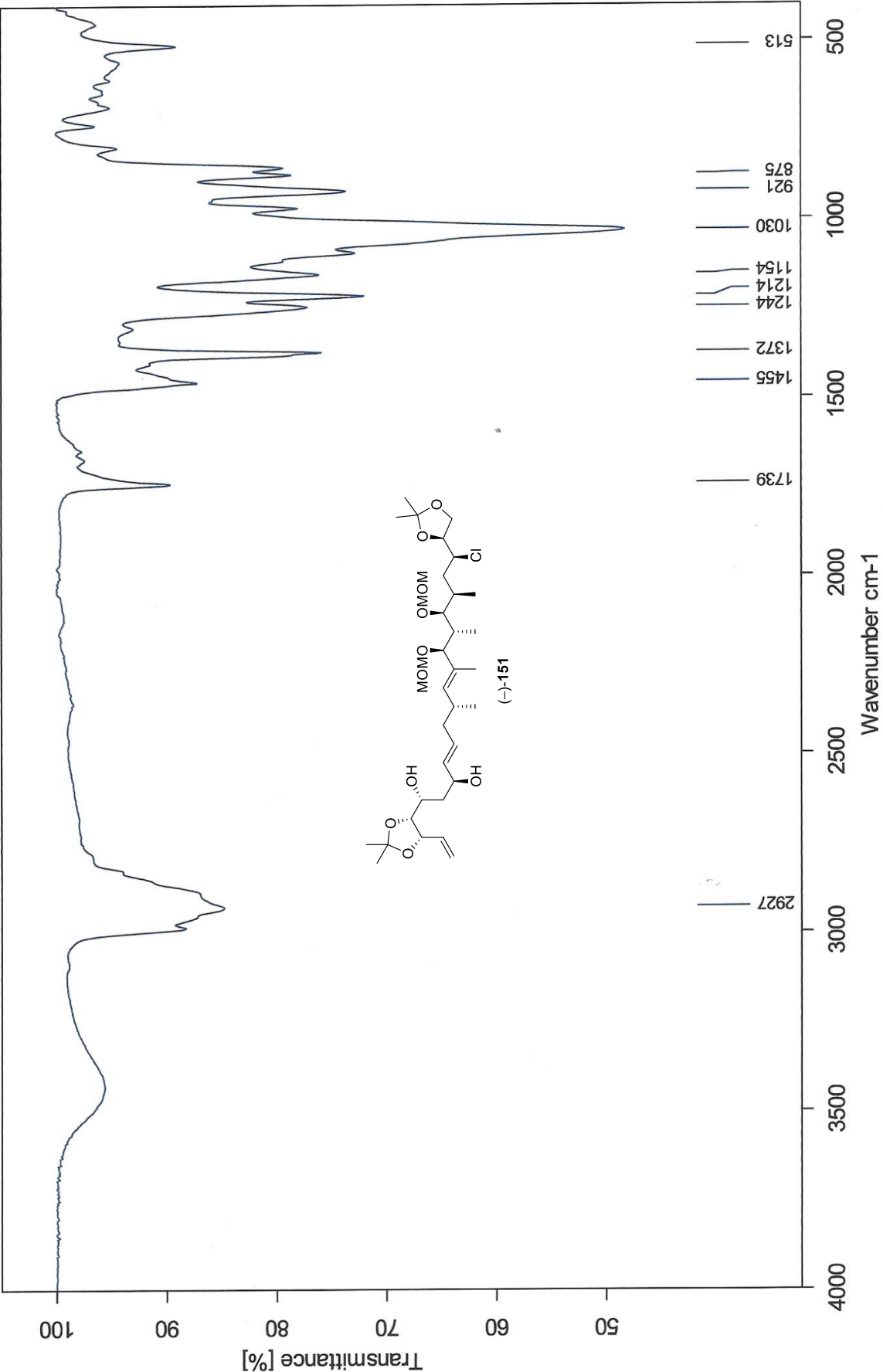




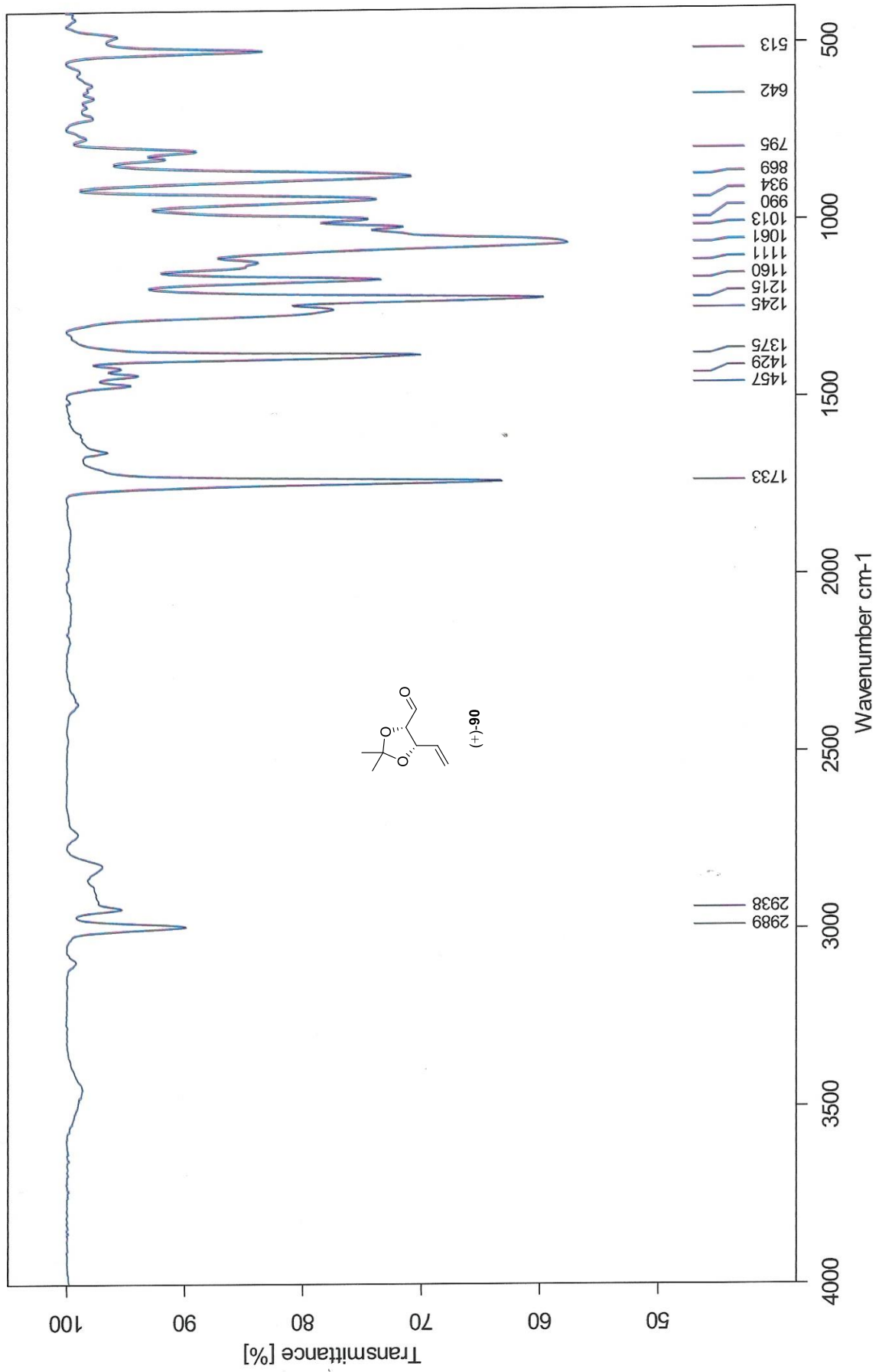




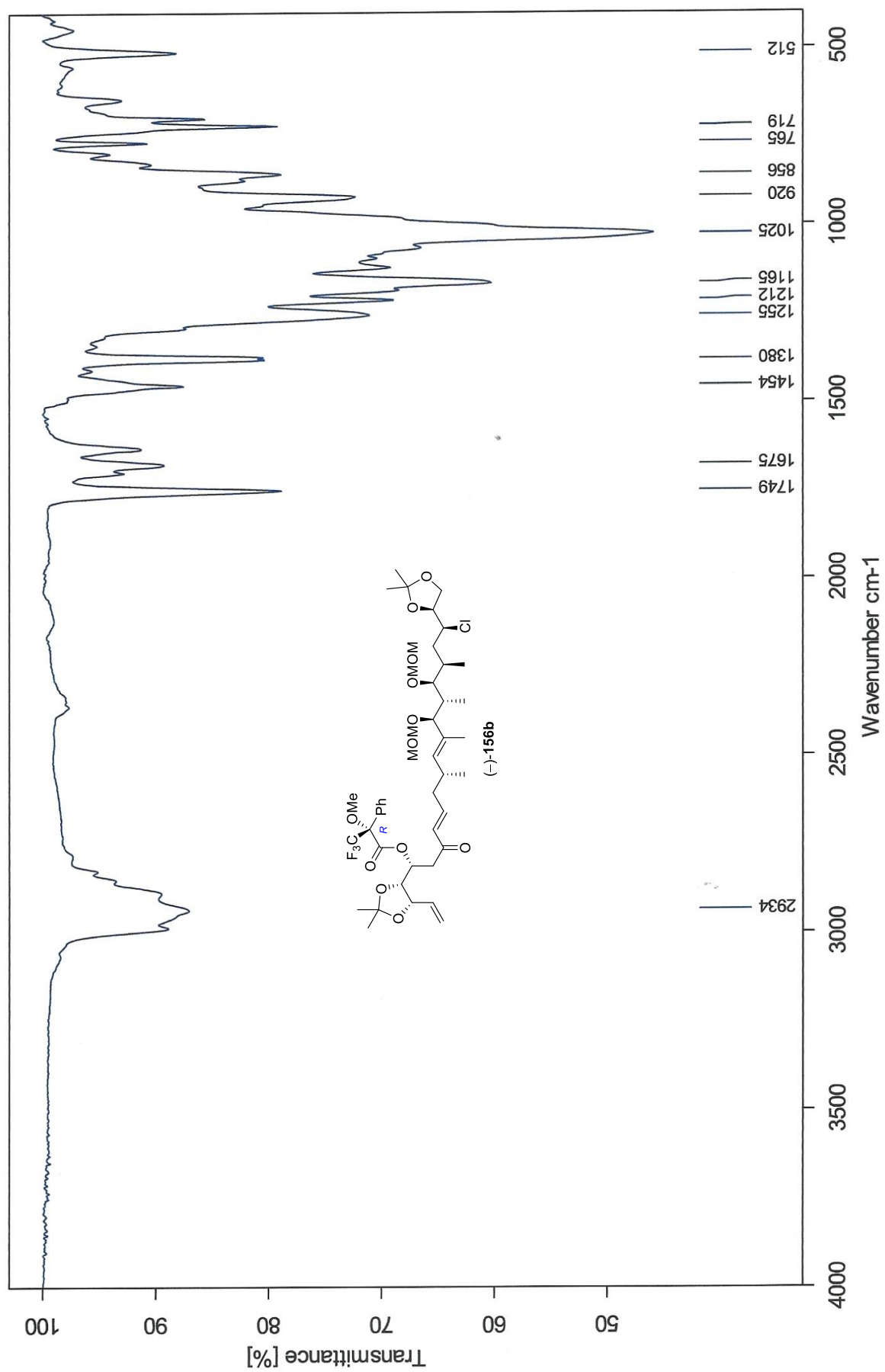




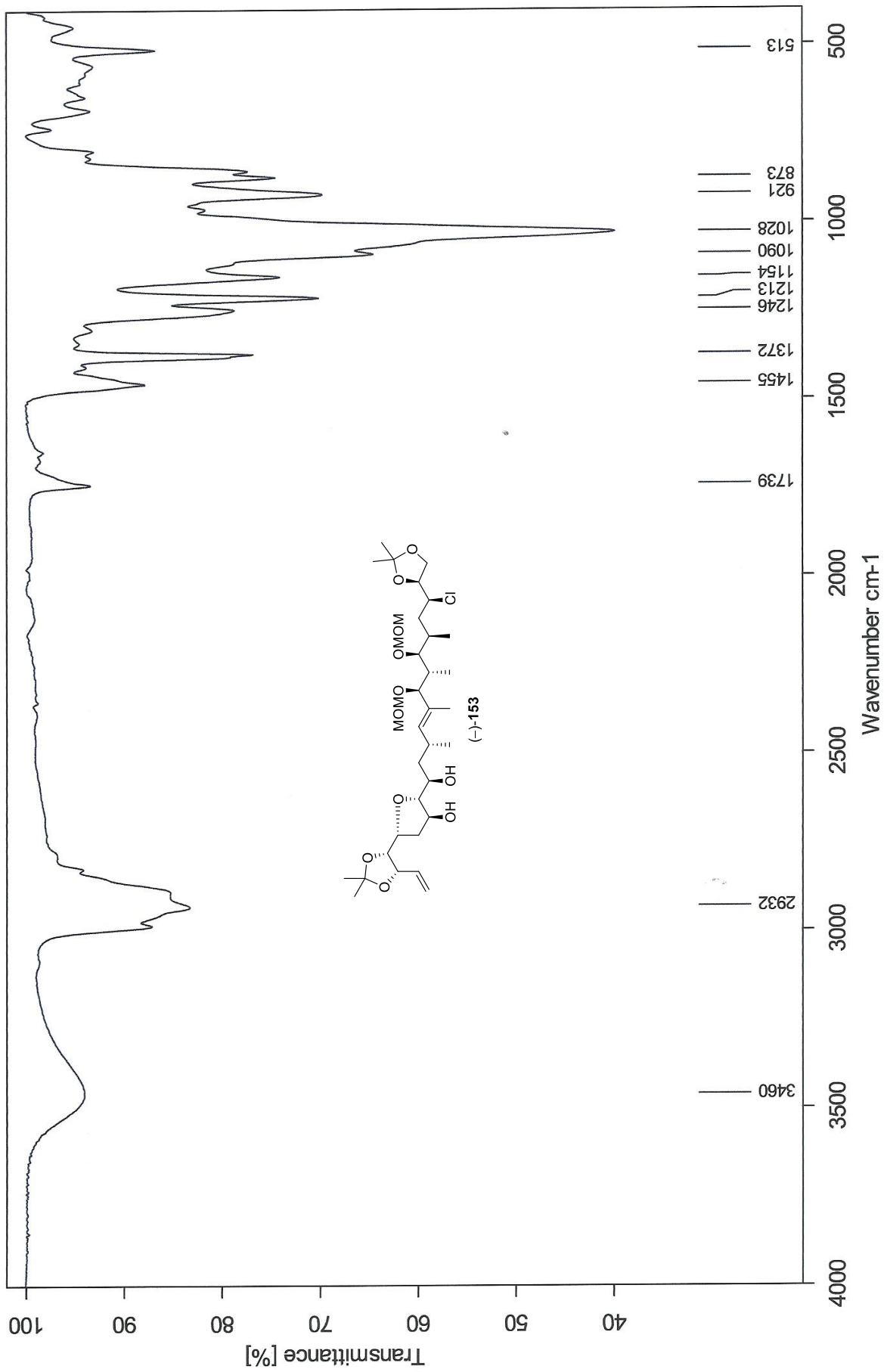


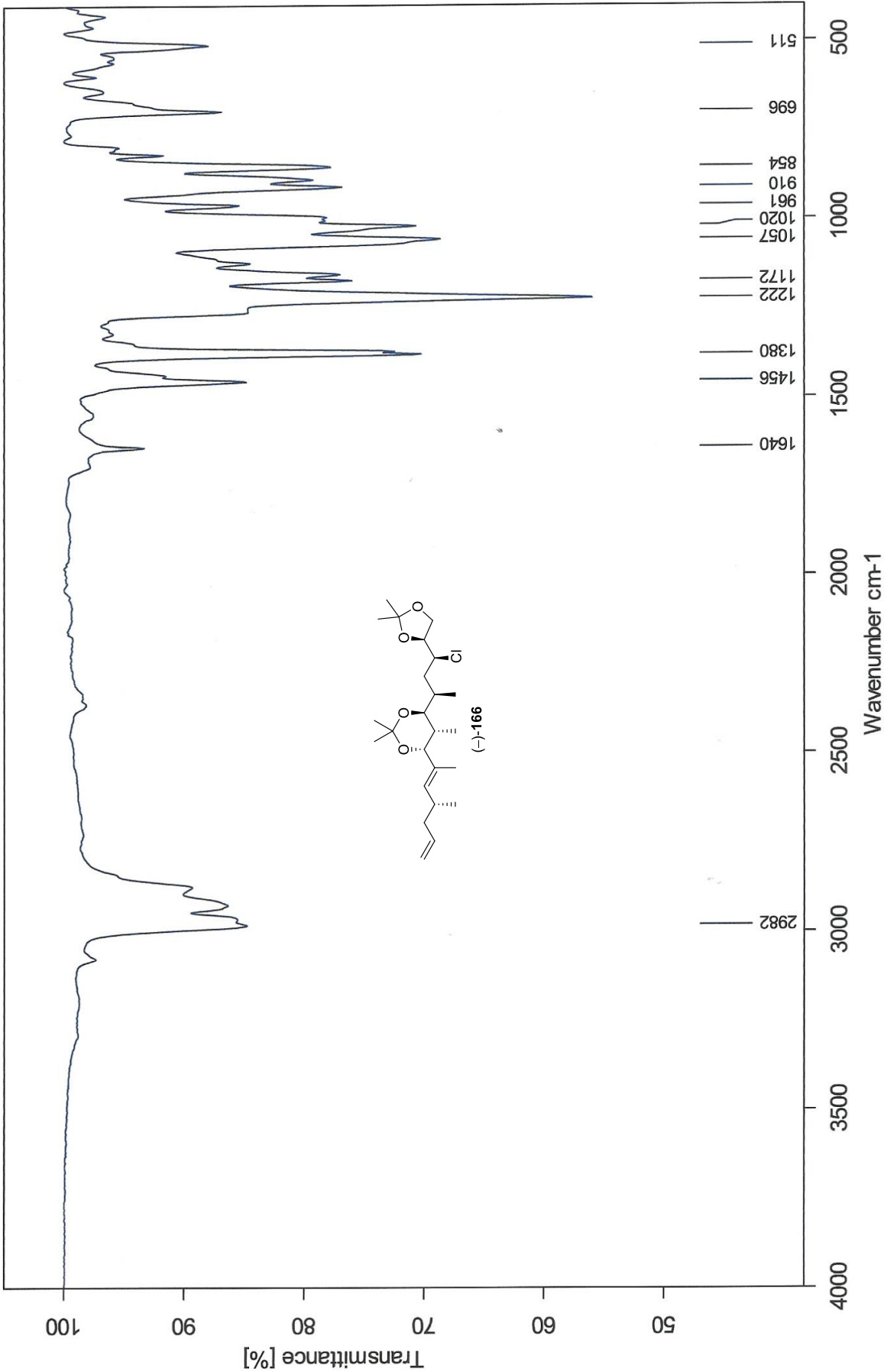




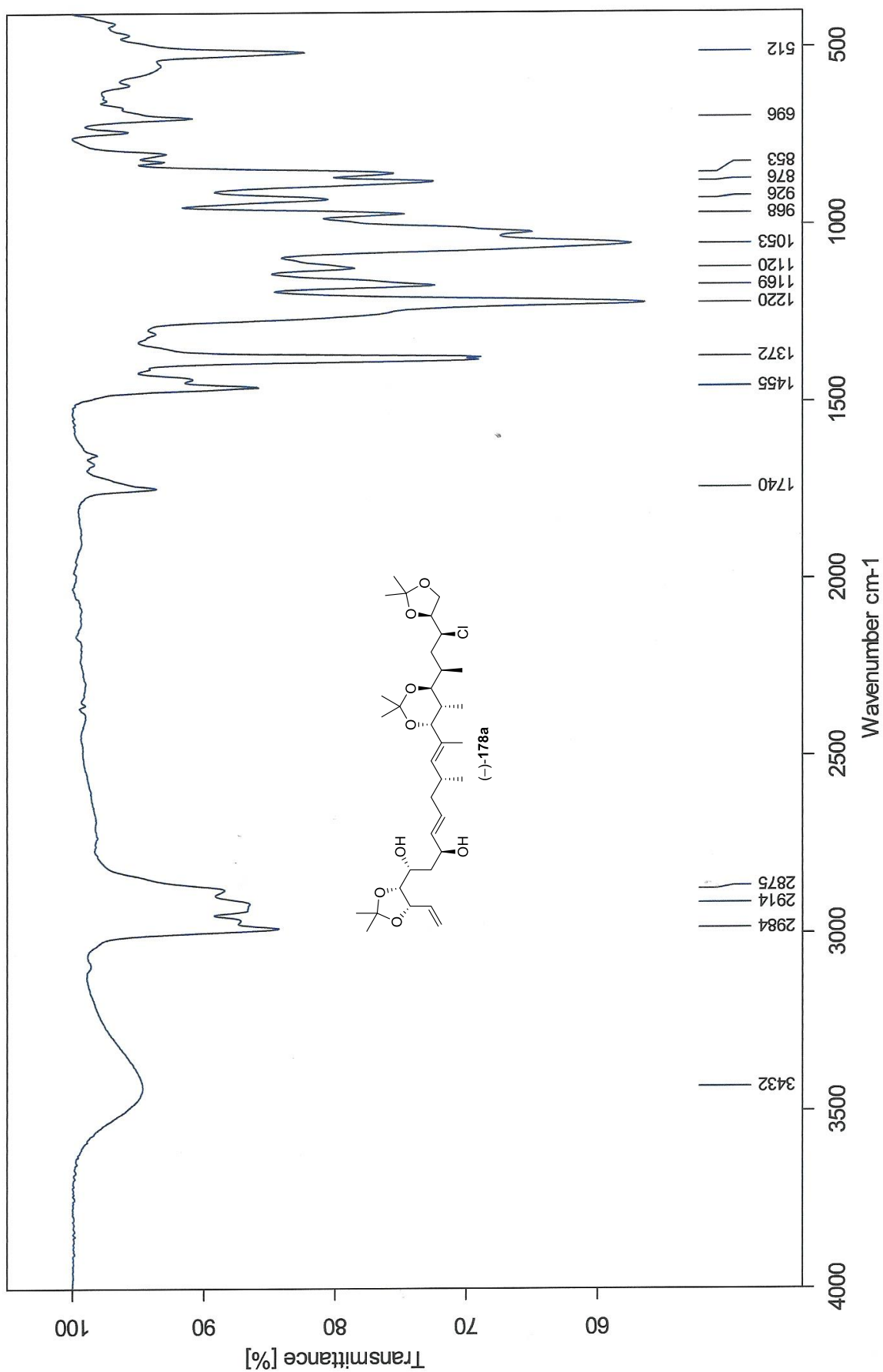




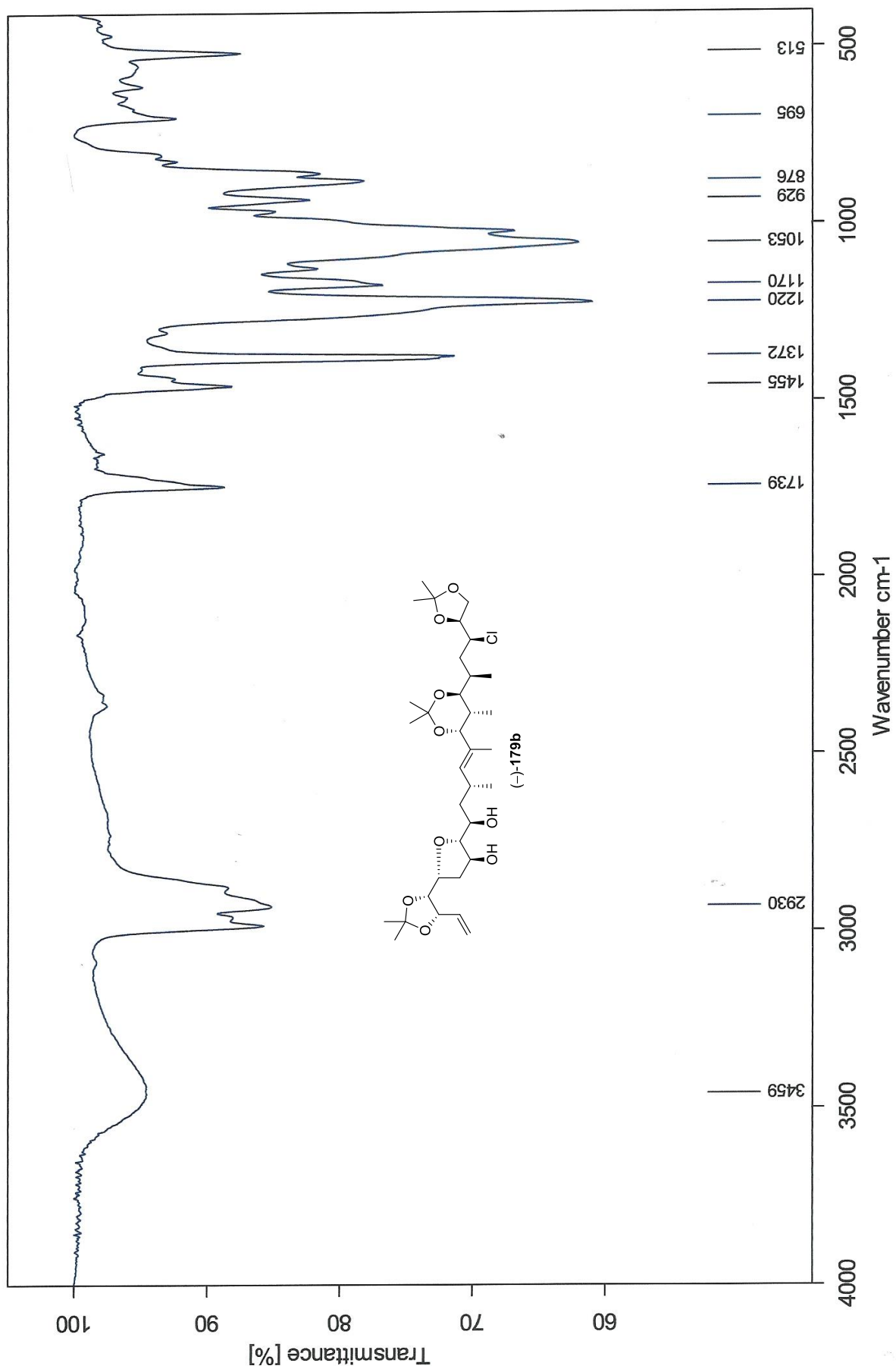


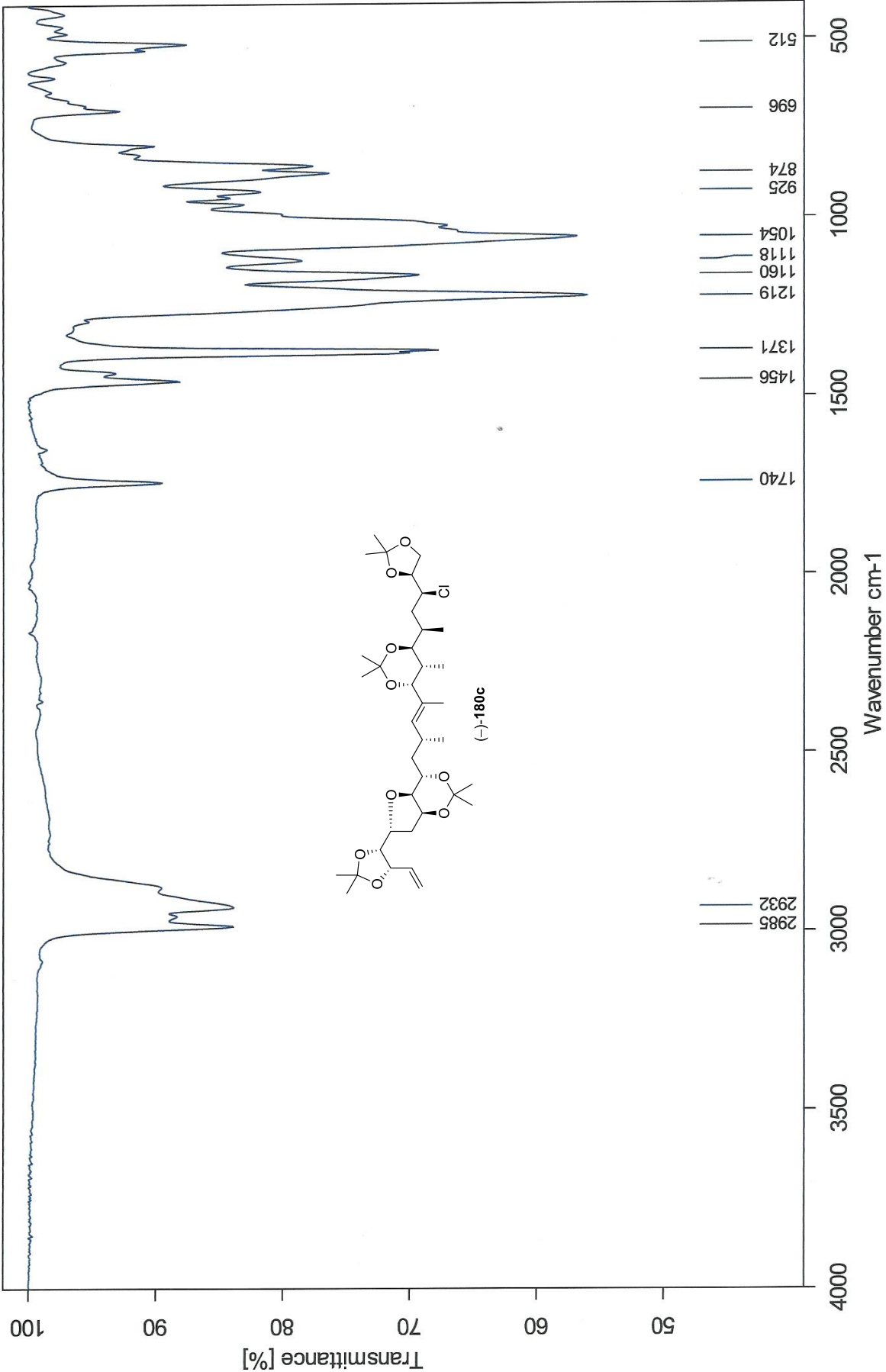


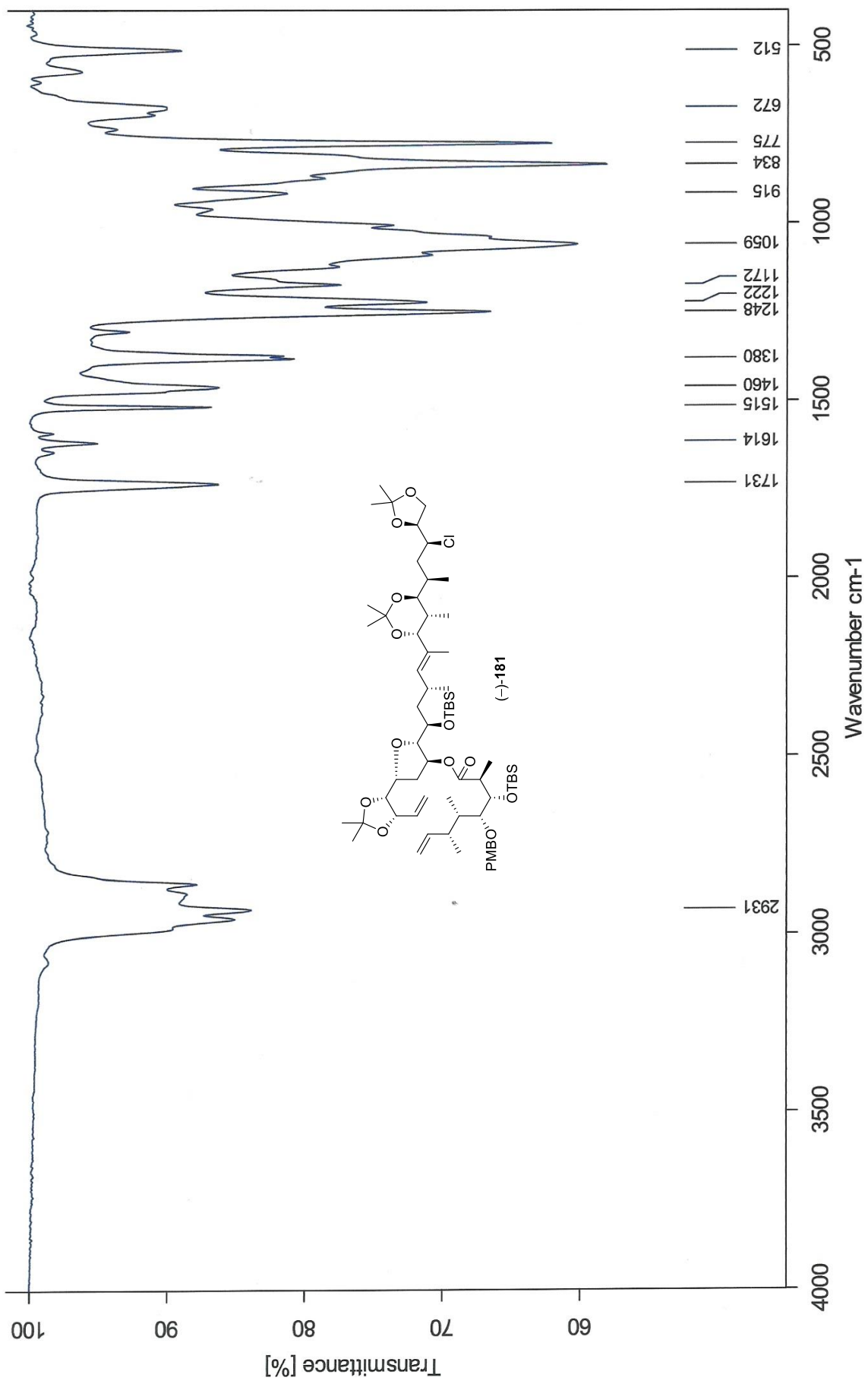


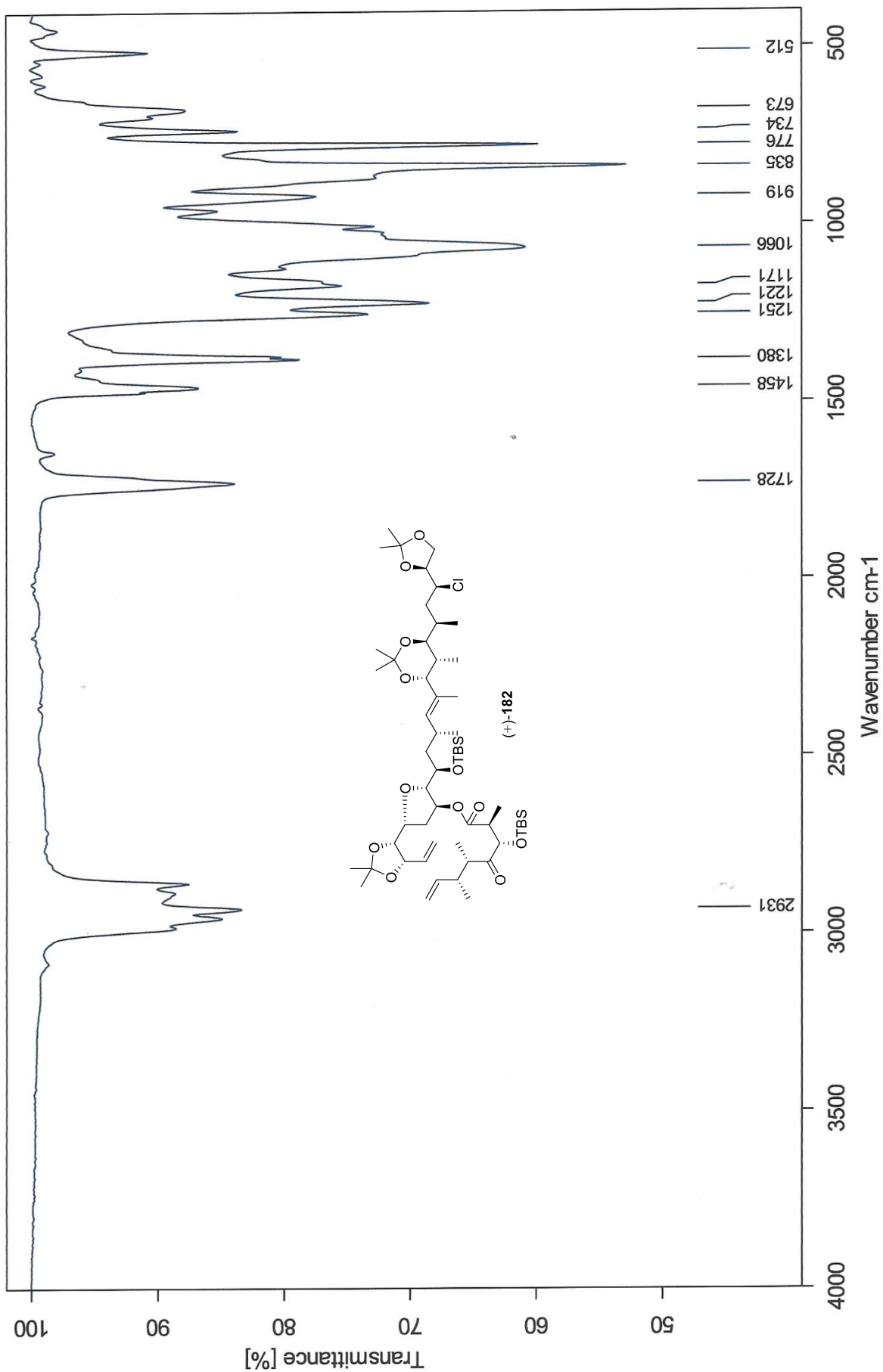


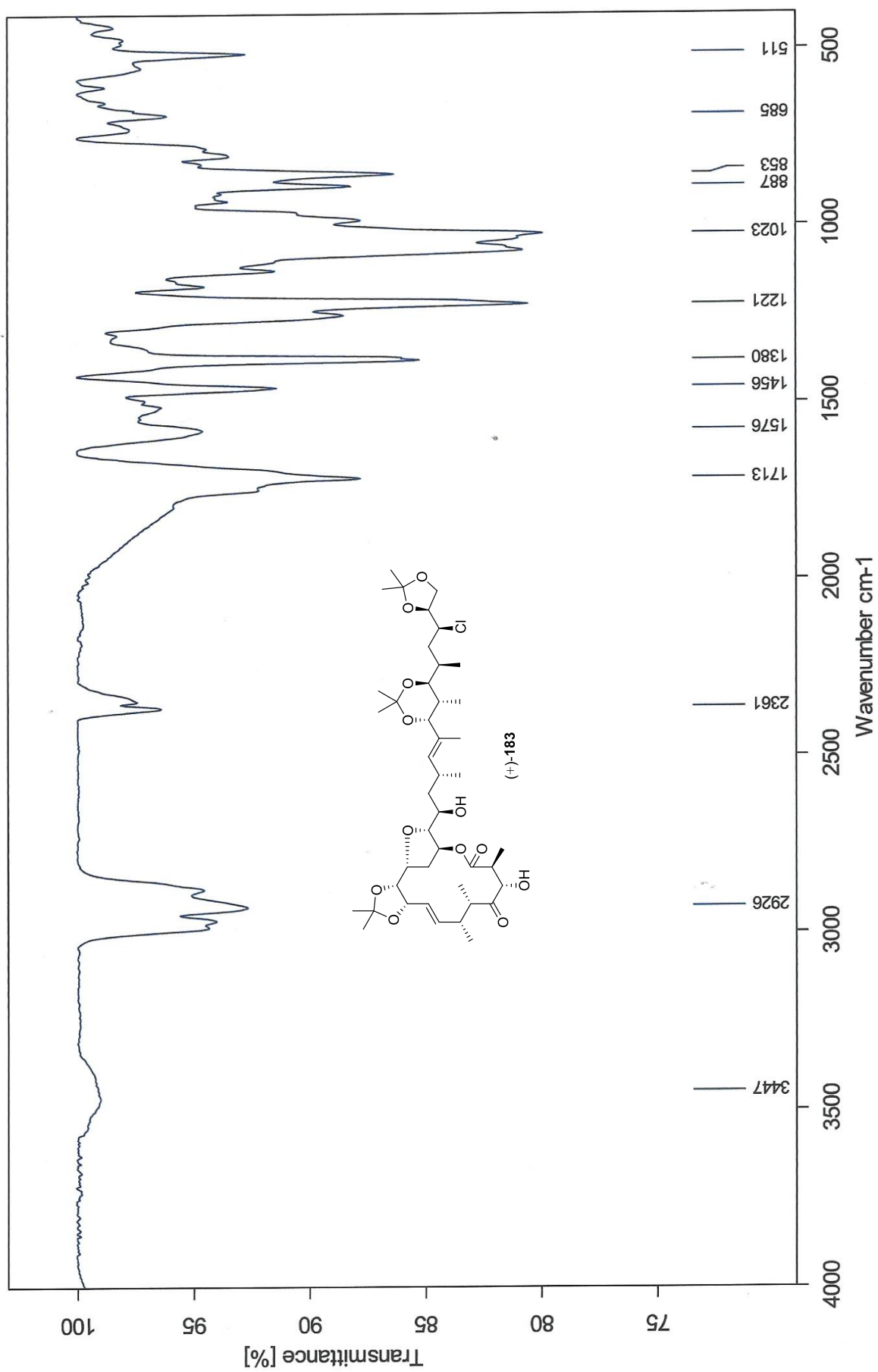


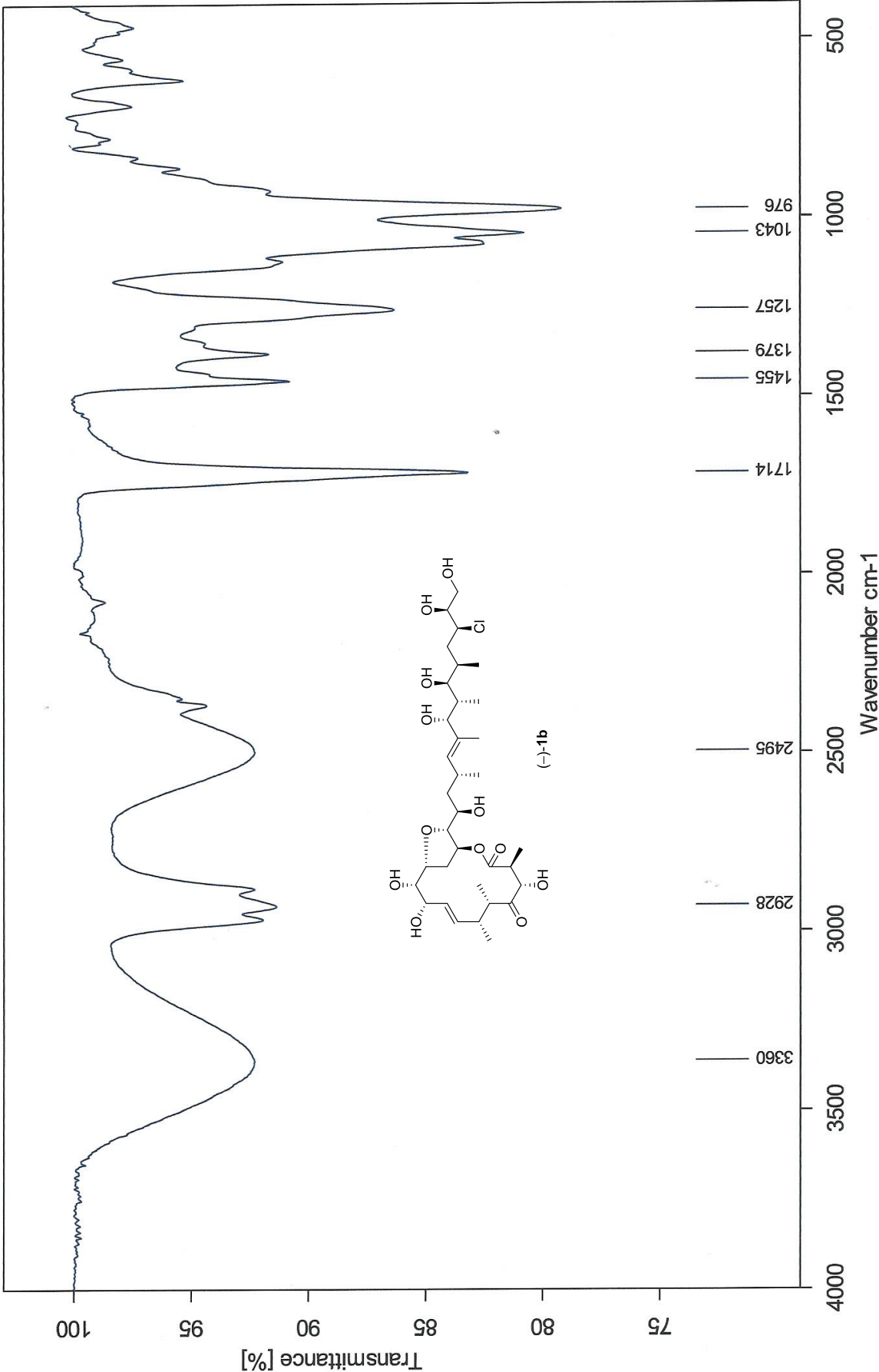


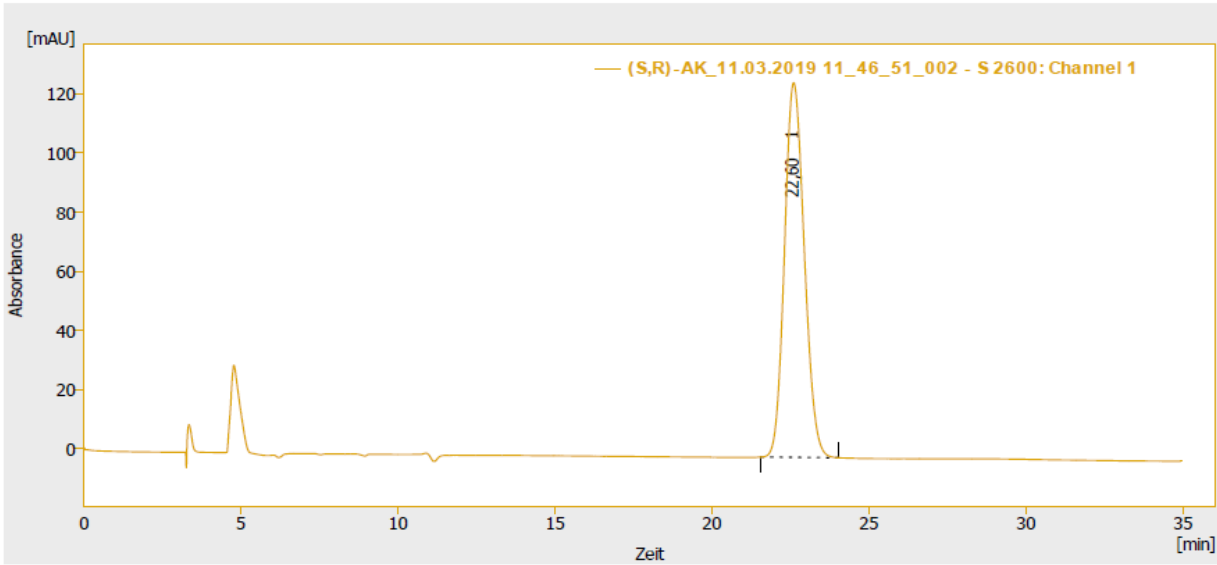












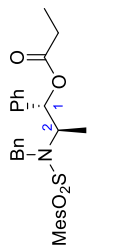
Ergebnistabelle (Nicht kal. - (S,R)-AK\_11.03.2019 11\_46\_51\_002 - S 2600: Channel 1)

1	Retentionsz. [min]	Fläche [mAU.sek]	Höhe [mAU]	Fläche [%]	Höhe [%]	W05 [min]	PDA Peakreinheit	Substanzname	Auflösung [-] Auflösung (EP)
	22,603	5554,028	126,756	100,0	100,0	0,69	869		
	Gesamt	5554,028	126,756	100,0	100,0				



ClarityChrom - Chromatography SW  
www.knauer.net

Chromatogramm Info:  
 Dateiname : C:\ClarityChrom\DataFiles\Analytische Anlage 1\Data\{(S,R)-AK\_11.03.2019 11\_46\_51\_002.PRM  
 Nullpunkt : Gemessen am, Messung gestartet 11.03.2019 11:46:51  
 Projekt : C:\ClarityChrom\DataFiles\Projects\Analytische Anlage 1.PRJ  
 Druckversions-Info:  
 Druckversion : 11.03.2019 12:24:57, IA: 7.0  
 Druckvorlage : C:\ClarityChrom\DataFiles\Common\Chromatogram.sz  
 Kalibriertdatei : Keine  
 Probenbeschreibung:  
 Proben Nr. : (S,R)-AK  
 Probe : (S,R)-AK  
 Probenparameter:  
 Menge : 0  
 Injekt. Volumen [µl] : 10  
 Menge ISTD : 0  
 Verdünnung : 1  
 Benutzerdefinierte Methoden Variablen:  
 MethodUserVar1 : 0  
 MethodUserVar2 : 0  
 MethodUserVar3 : 0



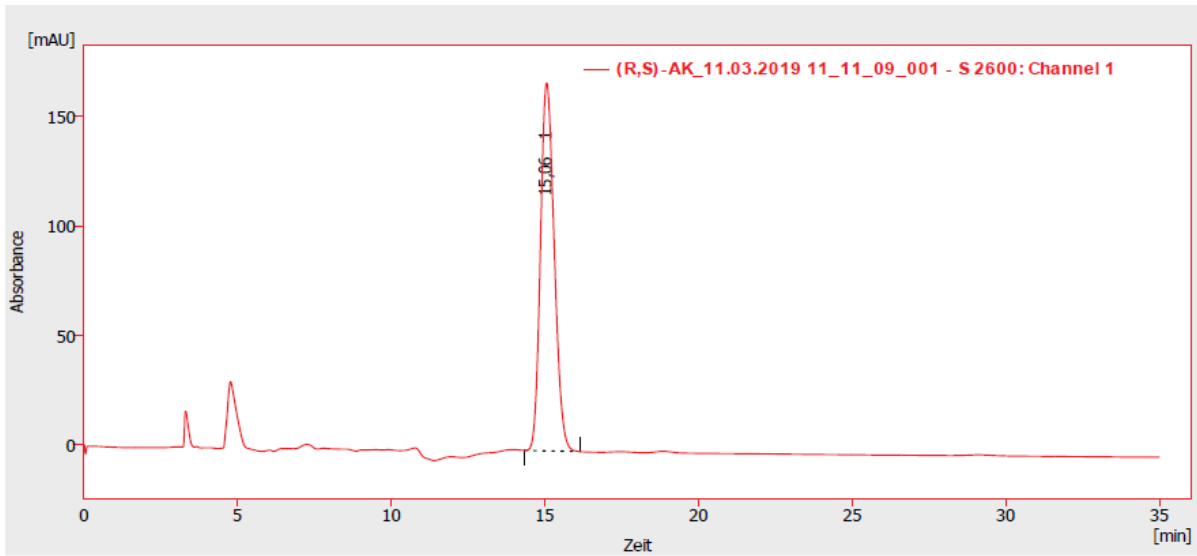
Methode : (S,R)-AK-IC-isoprop  
 Beschreibung : (S,R)-AK\*  
 Erstellt : 28.11.2017 13:16  
 Säule : Chiralpak IC  
 Mobile Phase : A:n-Heptan;Isopropanol 90:10  
 Flussrate : 1,0ml/min  
 Notizen :  
 durch : HPLC  
 Geändert : 11.03.2019 12:24  
 Detektor : 254nm  
 Temperatur : 20°C  
 Druck :  
 Externes Startsignal : Nur externer Start, Aufsteigend  
 Bereich 1 : Bipolar, 10000 mAU, 5 Proben pro Sek.  
 Anpassung : Keine Änderung

Bezug : Wird nicht verwendet  
 Kalibriertdatei : Keine  
 Berechnung : Nicht kal.  
 Skalierungsfaktor : Wird nicht verwendet  
 Einheit nach Skalierung : Wird nicht verwendet  
 Resultat der Unbekannten : 0  
 Aus Breite bei 50%  
 Tozeit : 0,00 min  
 Säulenlänge : 250,00 mm  
 ISTD Peak ausblenden : Aktiviert  
 Benutzerdefinierte Methoden Variablen:  
 MethodUserVar1 : 0  
 MethodUserVar2 : 0  
 MethodUserVar3 : 0

11.03.2019 12:25

Chromatogramm C:\ClarityChrom\DataFiles\Analytische Anlage 1\Data\{R,S}-AK\_11.03.2019 11\_11\_09\_001.PRM

Seite 2 von 2



Ergebnistabelle (Nicht kal. - {R,S}-AK\_11.03.2019 11\_11\_09\_001 - S 2600: Channel 1)

Retentionsz. [min]	Fläche [mAU.sek]	Höhe [mAU]	Fläche [%]	Höhe [%]	W05 [min]	PDA Peakreinheit	Substanzname	Auflösung [-] Auflösung (EP)
1	15,063	5231,562	167,884	100,0	100,0	0,49	809	
Gesamt	5231,562	167,884	100,0	100,0				

Seite 1 von 2

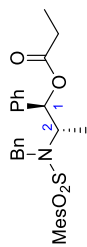
Chromatogramm C:\ClarityChrom\DataFiles\Analytische Anlage 1\Data\{R,S}-AK\_11.03.2019 11\_11\_09\_001.PRM



ClarityChrom - Chromatography SW

www.knauer.net

Chromatogramm Info:  
 Dateiname : C:\ClarityChrom\DataFiles\Analytische Anlage 1\Data\{R,S}-AK\_11.03.2019 11\_11\_09\_001.PRM  
 Nullpunkt : Gemessen an, Messung gestartet 11.03.2019 11:11:09  
 Projekt : C:\ClarityChrom\DataFiles\Projects\Analytische Anlage 1.PRJ  
 Druckversions-Info:  
 Druckversion : 11.03.2019 12:25:14, IA: 7.0  
 Druckvorlage : C:\ClarityChrom\DataFiles\Common\Chromatogram.swy  
 Kalibrierdatei : Keine  
 Probenbeschreibung:  
 Proben Nr. : (R,S)-AK  
 Probe : (R,S)-AK  
 Probenparameter:  
 Menge : 0  
 Injekt. Volumen [µl] : 10  
 Menge ISTD : 0  
 Verdünnung : 1  
 Benutzerdefinierte Methoden Variablen:  
 MethodUserVar1 : 0  
 MethodUserVar2 : 0  
 MethodUserVar3 : 0



(1R,2S)-46

Methode : (S,R)-AK-IC-isoprop durch : HPLC  
 Beschreibung : (S,R)-AK\*  
 Erstellt : 28.11.2017 13:16  
 Säule : Chiralpak IC  
 Mobile Phase : A:n-Heptan:isopropanol 90:10  
 Flussrate : 1,0ml/min  
 Notizen :  
 Autostop : 35,00 min  
 Detektor 1 : S 2600: Channel 1  
 Abzulesendes Chromatogramm : (keines)  
 Externes Startsignal : Nur externer Start, Aufsteigend  
 Bereich 1 : Bipolar, 10000 mAU, 5 Proben pro Sek.  
 Anpassung : Keine Änderung  
 Wird nicht verwendet : Keine  
 Kalibriertdatei : Keine  
 Berechnung : Nicht kal.  
 Skalierungsfaktor : Wird nicht verwendet  
 Einheit nach Skalierung : Wird nicht verwendet  
 Resultat der Unbekannten : 0  
 Säulenlänge : 250,00 mm  
 ISTD Peak ausblenden : Aktiviert  
 Aus Breite bei 50% Peakhöhe : Peakhöhe  
 Druckvorlagen Ergebnistabelle : Alle Peaks  
 Benutzerdefinierte Methoden Variablen:  
 MethodUserVar1 : 0  
 MethodUserVar2 : 0  
 MethodUserVar3 : 0