

**TOTALSYNTHESE VON BISELYNGBYOLID B UND DESSEN
(21Z)-DIASTEREOMERS, SOWIE STUDIEN ZUR TOTALSYNTHESE
VON BISELYNGBYASID**

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Lena Kämmler
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

Tübingen
2017

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

08.02.2018

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

Meinen Eltern

DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Martin Maier möchte ich für die Überlassung des herausfordernden und interessanten Themas, die stets hilfreichen Diskussionen und Hinweise, sowie die Ermöglichung der Teilnahme an zahlreichen internationalen Konferenzen danken.

Herrn Prof. Dr. Thomas Ziegler danke ich für die Tätigkeit als zweiter Berichterstatter.

Bei Maria Munari möchte ich mich für ihren unermüdlichen Einsatz und ihre ständige Hilfsbereitschaft im Laboralltag, sowie für die Be- und Entsorgung von Chemikalien und die Absolutierung der Lösungsmittel bedanken.

Bei meinen gegenwärtigen und ehemaligen Kollegen im Arbeitskreis möchte ich mich für die immer freundliche Arbeitsatmosphäre, die hilfreichen Diskussionen und die unterhaltsamen Mittagspausen und Arbeitskreis-Ausflüge bedanken. Besonderer Dank geht an Stefan Heß, Katharina Nostadt, Dr. Dominik Gaugele, Dr. Max Wohland, Dr. Sarah Müller, Dr. Anita Reiss, Petra Brozik, Dr. Alexander Riefert, Lea-Marina Mehl und Claudia Braun.

Bei Claudia Braun bedanke ich mich außerdem für die hervorragende Synthese und Aufreinigung wichtiger Zwischenstufen. Magdalena Muresan möchte ich für ihre Unterstützung bei allen Fragen zur Verwaltung und dem Ausfüllen von Anträgen danken.

Dr. Dorothee Wistuba danke ich für die Messung der zahlreichen hochaufgelösten Massenspektren. Bei Paul Schuler, Priska Kolb, Dominik Brzecki und Sibylle Riedel bedanke ich für die Aufnahme der nicht routinemäßigen NMR-Spektren.

Bei Dr. Jochen Kraft, Stefan Heß und Dr. Jochen Neumaier möchte ich mich für das gewissenhafte und konstruktive Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Meinen Freunden danke ich für ihre Unterstützung und die schöne Studienzeit in Tübingen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und Jochen, ohne deren Rückhalt, Geduld und Unterstützung diese Arbeit nicht hätte angefertigt werden können.

PUBLIKATIONSLISTE

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert:

“Total Synthesis of Biselyngbyolide B and its C21-C22 Z-Isomer”

L. Kämmler, M. E. Maier, *Manuskript in Vorbereitung.*

Posterpräsentationen:

“Efforts towards the total synthesis of Biselyngbyaside”, *15th Tetrahedron Symposium*, London, UK, Juni **2014**.

“Efforts towards the total synthesis of Biselyngbyaside”, *14th Belgian Organic Synthesis Symposium*, Louvain-la-Neuve, Belgien, Juli **2014**.

“Towards the total synthesis of Biselyngbyaside“, *17. JCF-Frühjahrssymposium*, Münster, Deutschland, März **2015**.

„Studies towards the stereoselective total synthesis of Biselyngbyaside“, *15th Belgian Organic Synthesis Symposium*, Antwerpen, Belgien, Juli **2016**.

Vortrag:

“Towards the synthesis of the macrolide glycoside biselyngbyaside” *Pacificchem 2015*, Honolulu, Hawaii, USA, Dezember **2015**.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2013 bis Juli 2017 unter der Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für Organische Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| 1 Einleitung | 1 |
| 2 Theoretischer Hintergrund | 6 |
| 2.1 Die SERCA-Pumpe als Angriffspunkt zur Wirkstoffentwicklung | 6 |
| 2.2 Die Prodrug-Methode | 9 |
| 2.3 Osteoklastogenese und Knochenschwundkrankheiten | 10 |
| 2.4 Biselyngbyaside und Biselyngbyolide | 12 |
| 2.4.1 Isolierung und Struktur von Biselyngbyasiden und Biselyngbyoliden..... | 12 |
| 2.4.2 Biologische Aktivität..... | 14 |
| 2.5 Bisherige Synthesen von Biselyngbyolid A und B, sowie Biselyngbyasid | 17 |
| 2.5.1 Synthese des C1–C13 Fragments von Biselyngbyasid nach Maier | 17 |
| 2.5.2 Teilsynthese nach Chandrasekhar | 20 |
| 2.5.3 Totalsynthese von Biselyngbyolid A nach Suenaga | 23 |
| 2.5.4 Bisherige Totalsynthesen von Biselyngbyolid B | 25 |
| 2.5.5 Totalsynthese von Biselyngbyasid nach Suenaga..... | 31 |
| 2.6 Stereoselektive Allylierung von Carbonylfunktionen | 34 |
| 2.6.1 Theorie | 34 |
| 2.6.2 Brown Allylierung..... | 36 |
| 3 Aufgabenstellung | 43 |
| 4 Ergebnisse und Diskussion | 45 |
| 4.1 Retrosynthese I zu Biselyngbyasid | 45 |
| 4.1.1 Erste Syntheseroute zum C14–C23-Fragment | 47 |
| 4.1.2 Synthese des C1–C13-Fragments..... | 65 |
| 4.1.3 Fertigstellung der Macrolactonkernstruktur..... | 71 |
| 4.1.4 Synthetischer Beweis für (21Z)-Doppelbindung..... | 75 |
| 4.2 Synthese von (21Z)-Biselyngbyolid B | 80 |
| 4.3 Syntheseroute II zu Biselyngbyolid B und Biselyngbyasid | 83 |
| 4.3.1 Zweite Syntheseroute zum C14–C23 Fragment..... | 84 |

| | |
|--|------------|
| 4.3.2 Heck-Kupplung der Teilfragmente zum Aufbau des Kohlenstoffgrundgerüsts.... | 88 |
| 4.3.3 Fertigstellung der Totalsynthese von Biselyngbyolid B | 90 |
| 4.3.4 Untersuchungen zur Synthese von Biselyngbyasid | 92 |
| 5 Zusammenfassung und Ausblick..... | 95 |
| 6 Experimenteller Teil..... | 103 |
| 6.1 Spektroskopie und analytische Methoden..... | 103 |
| 6.2 Arbeitstechniken, Chemikalien und Lösungsmittel | 105 |
| 6.3 Synthesevorschriften..... | 106 |
| 6.3.1 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.1 | 106 |
| 6.3.2 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.2 | 146 |
| 6.3.3 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.3 | 153 |
| 7 Spektrenanhang | 175 |
| 8 Literatur | 221 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|----------|---|
| (-)-DET | (-)-Diethyltartrat |
| °C | Grad Celsius |
| 9-BBN | 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan |
| abs. | absolutiert |
| Ac | Acetyl |
| AIBN | Azobis(isobutyronitril) |
| Ar | aromatisch |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| b | breit (NMR) |
| BAIB | (Diacetoxyiod)benzol |
| BINAP | 2,2'-Binaphthyldiphenyldiphosphan |
| Bn | Benzyl |
| Bu | Butyl |
| c | Konzentration |
| CBS | Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion |
| CSA | Camphersulfonsäure |
| Cy | Cyclohexyl |
| d | Dublett |
| <i>d</i> | <i>dexter</i> (rechts) |
| dba | Dibenzylidenaceton |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCC | <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid |
| DDQ | 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon |
| DEAD | Azodicarbonsäurediethylester |
| DEPT | Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer |
| DHP | 3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran |
| DIAD | Azodicarbonsäurediisopropylester |
| DIBAL-H | Diisobutylaluminiumhydrid |
| DIPEA | Diisopropylethylamin |
| DMAP | 4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin |
| DMAPA | <i>N,N'</i> -Dimethyl-1,3-diaminopropan |

| | |
|------------------|--|
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMP | Dess-Martin-Periodinan |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| <i>dr</i> | Diastereomerenverhältnis |
| <i>E</i> | entgegen |
| <i>ee</i> | Enantiomerenüberschuss |
| EI | Elektronenstoß-Ionisation |
| <i>epi</i> - | Epimer |
| eq | Äquivalente |
| ER | Endoplasmatisches Reticulum |
| ESI | Elektronenspray-Ionisation |
| Et | Ethyl |
| FT-ICR | Fouriertransformations-Ionenzyklotronresonanz |
| GC/MS | Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie |
| ges. | gesättigt |
| Glu | L-Glutaminsäure |
| h | Stunde |
| H,H-COSY | Homonuclear Correlated Spectroscopy |
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Coherence Spectroscopy |
| HMDS | Hexamethyldisilazid |
| HPLC | Hochleistungsflüssigkeitschromatographie |
| HRMS | Hochauflösende Massenspektrometrie |
| HSQC | Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy |
| HWE | Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion |
| Hz | Hertz |
| IBX | 2-Iodoxybenzoesäure |
| IC ₅₀ | mittlere inhibitorische Konzentration |
| ImH | Imidazol |
| Ipc | Isopinocampheyl |
| <i>i</i> Pr | <i>iso</i> -Propyl |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante |
| Kat. | Katalysator |
| <i>l</i> | <i>laevus</i> (links) |
| LiDBB | Lithium-di- <i>tert</i> -butylbiphenyl |

| | |
|--------------|---|
| Lsg. | Lösung |
| M | Molarität |
| m | Multipllett |
| Me | Methyl |
| MEM | Methoxyethoxymethyl |
| Mes | Mesityl |
| MHz | Megahertz |
| Min | Minute |
| MNBA | 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid |
| MOM | Methoxymethyl |
| Ms | Methansulfonyl (Mesyl) |
| MS | Molsieb |
| MSD | Massenselektiver Detektor |
| NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| NIS | <i>N</i> -Iodsuccinimid |
| NMO | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| NOESY | Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy |
| PE | Petrolether |
| Ph | Phenyl |
| Piv | Pivaloyl |
| PMB | <i>para</i> -Methoxybenzyl |
| PMP | <i>para</i> -Methoxyphenyl |
| PNBA | 4-Nitrobenzoesäure |
| ppm | parts per million |
| PPTS | Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat |
| PTSH | 1-Phenyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-thiol |
| q | Quartett |
| quant. | quantitativ |
| qui | Quintett |
| R | Rest |
| <i>R</i> | <i>rectus</i> (rechts) |
| <i>rac</i> - | racemisch |
| RCM | Ringschluss-Metathese |

| | |
|-------------------------------|--|
| Red-Al [®] | Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid |
| R _f | Retentionsfaktor |
| Rkt. | Reaktion |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Singulett |
| S | <i>sinister</i> (links) |
| SG | Schutzgruppe |
| Smb. | Schmelzbereich |
| Smp. | Schmelzpunkt |
| SR | Sarcoplasmatisches Reticulum |
| t | Triplett |
| TBAF | Tetrabutylammoniumfluorid |
| TBDPS | <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl |
| TBHP | <i>tert</i> -Butylhydroperoxid |
| TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| ^t Bu/ <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -Butyl |
| TC | 2-Carboxylthiophen |
| TEMPO | 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl |
| TES | Triethylsilyl |
| Tf | Trifluormethansulfonyl |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMS | Trimethylsilyl |
| TOF | Time of Flight |
| TPAP | Tetrapropylammoniumperruthenat |
| Tr | Trityl |
| Ts | <i>para</i> -Toluolsulfonyl (Tosyl) |
| UV | Ultraviolett |
| ÜZ | Übergangszustand |
| Z | zusammen |

1 EINLEITUNG

Die Totalsynthese von Naturstoffen beschreibt ein Forschungsgebiet der organischen Chemie, in dem komplexe Naturstoffe möglichst effizient und elegant aus kleineren Molekülen aufgebaut werden. Bei komplexen Naturstoffen handelt es sich meist um Sekundärmetabolite, welche von lebenden Organismen unter erheblichem Energieaufwand produziert werden. Diese sichern jedoch durch ihre biologische Wirkung das Leben der Flora und Fauna. So übernehmen Naturstoffe, je nach Stoffklasse, verschiedenste Aufgaben wie beispielsweise die Stoffwechselregulation oder dienen als Botenstoffe in Organismen, ohne die ein Überleben nicht möglich wäre. Auch die Menschheit nutzt diese Verbindungen aufgrund ihrer biologischen Wirkung schon seit langer Zeit zur Behandlung von Krankheiten, oftmals ohne die genauen Wirkstoffe zu kennen. So wurde bereits in der Antike zur Linderung von Schmerzen und zur Fiebersenkung die Weidenrinde eingesetzt, deren aktiver Inhaltsstoff später zum vielleicht erfolgreichsten Medikament aller Zeiten führte, der Acetylsalicylsäure (Markenname: Aspirin®) (**Abbildung 1, 1-1**). Benediktinermönche verwendeten den Schlafmohn (*Papaver somniferum*) zur Schmerzbekämpfung und Narkose, obwohl erst mehrere Jahrhunderte später der Hauptwirkstoff Morphin (**1-2**) im Jahr 1806 durch Friedrich Sertürner identifiziert werden konnte.¹

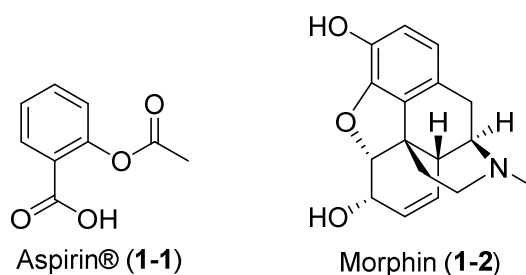


Abbildung 1: Strukturformeln der vorallem als Schmerzmittel eingesetzten Verbindungen Aspirin® (1-1) und Morphin (1-2).

Die Geschichte der organischen Synthesechemie begann mit der zufälligen Herstellung von Harnstoff durch F. Wöhler im Jahre 1828,² womit gleichzeitig das Teilgebiet der Totalsynthese geboren wurde, die Kunst und Wissenschaft Naturstoffe im Labor synthetisch nachzubilden.³ Die Gründe, die zur Entwicklung und Verwirklichung von Totalsynthesen führten, änderten sich von 1828 bis heute stetig. In den Anfangszeiten lag das Augenmerk darauf, die postulierte Struktur des Zielmoleküls zu bestätigen. Durch die Entwicklung neuer Synthesestrategien und analytischer Methoden und Instrumente, sowie der Einführung der retrosynthetischen Analyse

wurden auch die Zielmoleküle immer komplexer.³ Ein Meilenstein in der Entwicklung der Naturstoffsynthese stellt die Totalsynthese von Vitamin B₁₂ (**Abbildung 2, 1-3**) durch R. B. Woodward und A. Eschenmoser *et al.* dar, die 1971 nach fast 15 Jahren unter der Mitarbeit von insgesamt über 100 Wissenschaftlern realisiert werden konnte.^{1,4}

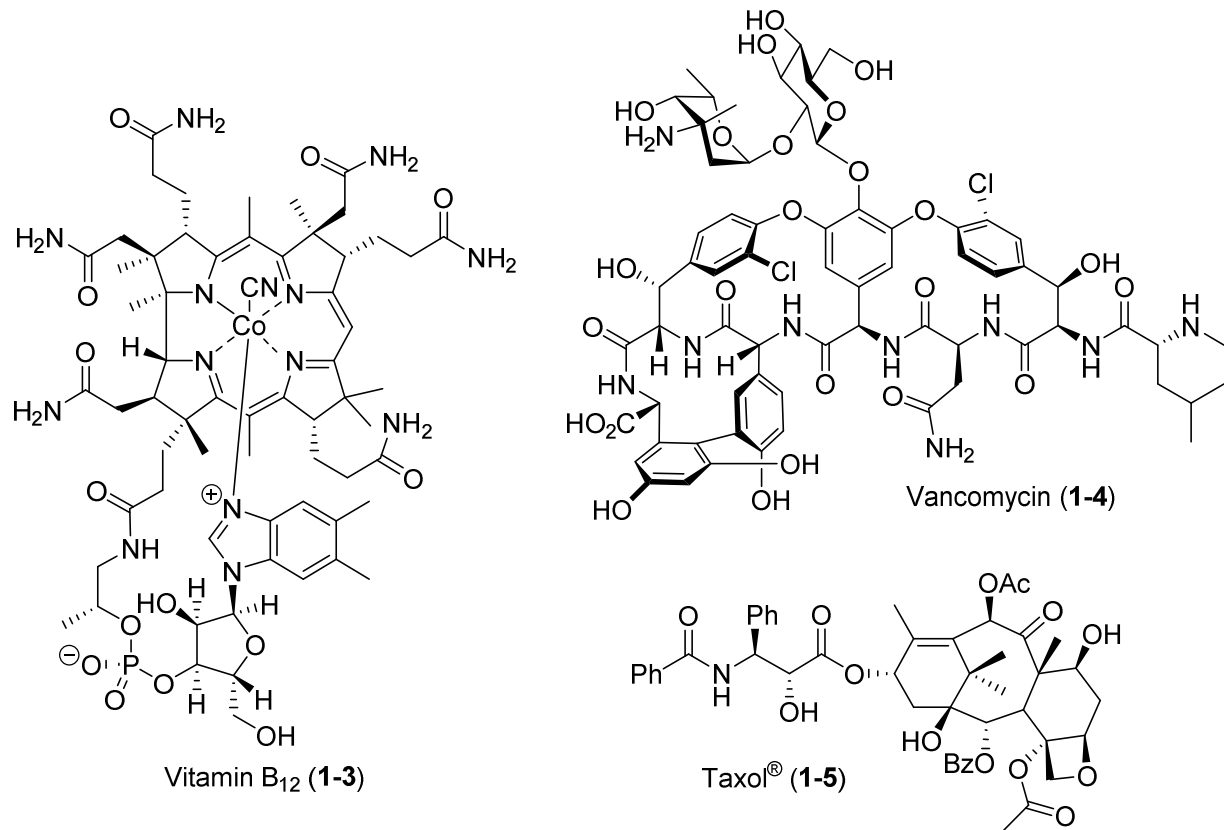


Abbildung 2: Molekülstrukturen von Vitamin B₁₂ (**1-3**), des Antibiotikums Vancomycin (**1-4**) und des Zytostatikums Taxol® (**1-5**).

Fortschritte auf dem Gebiet der modernen Synthesemethoden, wie zum Beispiel die Entwicklung der asymmetrischen Katalyse⁵ oder der Übergangsmetall-katalysierten Kreuz-Kupplungen⁶ ermöglichten in den 1990er Jahren die Totalsynthesen einiger bis heute eingesetzter Arzneimittel.³ So gelang unter anderem der Gruppe um K. C. Nicolaou die Synthese des natürlich vorkommenden Antibiotikums Vancomycin (**1-4**), welches aus *Amycolatopsis orientalis* isoliert wurde und das unter anderem gegen multiresistente Staphylokokken wirkt.⁷

Ebenso konnte das, aus der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) in Kleinstmengen isolierte, tumorhemmende Paclitaxel (**1-5**) totalsynthetisch hergestellt werden.⁸ Dadurch konnte die Substanz in ausreichender Menge hergestellt werden, um die biologische Wirkung des Naturstoffs soweit zu erforschen, dass er inzwischen als kommerzielles Zytostatikum unter dem Namen Taxol® erfolgreich zur Hemmung des Tumorwachstums zum Beispiel bei Brust-,

Eierstock- und Lungenkrebs eingesetzt werden kann.⁹ Die zytostatische Wirkung von Taxol® basiert auf einer Stabilisierung der Mikrotubuli, wodurch deren Abbau verhindert und die Mitose (Zellteilung) gehemmt wird.

Oben genanntes macht die Bedeutung von Naturstoffen als Leitstrukturen für die Arzneimittelforschung deutlich. In den letzten Jahrzehnten waren fast die Hälfte (48.6%) aller der durch die Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (FDA) zugelassenen Medikamente reine Naturstoffe oder deren Derivate.⁹

Von großer Bedeutung sind dabei Wirkstoffe zur Behandlung von Tumorpatienten, da es allein im Jahr 2013 in Deutschland etwa 482.500 neue Fälle von bösartigen Krebserkrankungen gab. Damit hat sich die Zahl der Krebserkrankungen im Vergleich zu 1970 fast verdoppelt.¹⁰ Dies hängt mit der mittlerweile deutlich höheren Lebenserwartung der Menschen zusammen, da mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung steigt. Jeder vierte Todesfall war im Jahr 2012 durch Krebs bedingt, dabei hatte bei Männern Lungenkrebs, bei Frauen Brustkrebs die höchste Sterblichkeitsrate. Allerdings ist durch eine Verbesserung der Vorbeugungsmaßnahmen, der Früherkennung und der Therapie in den letzten 20 Jahren die Lebenserwartung von Krebspatienten deutlich gestiegen.¹¹

Als Krebs wird die Bildung einer anormalen Vergrößerung im Körper bezeichnet, einem sogenannten malignen Tumor. Dieser entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen Proliferation (Zellvermehrung) und Zelltod. Die Tumorzellen verfügen im Gegensatz zu gesunden Zellen über ein unbegrenztes Wachstumspotential. Des Weiteren fehlt ihnen oft die Fähigkeit zur Apoptose, dem programmierten Zelltod, der eine Vermehrung beschädigter Zellen verhindert. Dies führt dazu, dass Krebszellen schnell und unkontrolliert wachsen und so das umliegende Gewebe verdrängen oder zerstören können. Wenn sich die Krebszellen in anderes Gewebe oder Organe ausbreiten, spricht man von Metastasen-Bildung.¹¹

Die wichtigsten Behandlungen von Krebserkrankungen umfassen die operative Entfernung des malignen Gewebes, eine Strahlentherapie und die medikamentöse Behandlung durch Hormon-, Immun- und Chemotherapie. Letztere bezeichnet die Verabreichung von Zytostatika, d. h. von Substanzen, die in die Stoffwechselforgänge von Zellen eingreifen und so deren Tod herbeiführen bzw. das Zellwachstum hemmen. Zytostatika wirken dabei auf besonders schnell wachsende Zellen, wie die Tumorzellen. Allerdings ist ihre Wirkung nicht krebsspezifisch, weshalb zum Beispiel auch die schnell wachsenden Epithelzellen angegriffen werden, was den für eine Chemotherapie oft typischen Haarausfall auslöst.¹¹ Es ist daher nötig möglichst spezifisch auf den Tumor wirkende Medikamente zu finden, um die oft massiven Nebenwirkungen der Chemotherapie zu minimieren.

Der Ozean hat sich in der Vergangenheit schon mehrfach als vielversprechende Quelle für Sekundärmetabolite mit neuartigen Strukturen und ungewöhnlicher biologischer Aktivität bewährt.¹² Beispiele sind das Alkaloid Palau'amin (**1-6**) aus dem Meeresschwamm *Stylotella agminata*, das im Jahr 2010 erstmals totalsynthetisch hergestellt werden konnte,¹³ sowie das unter anderem zytotoxisch wirkende Discodermolid (**1-7**), welches aus dem Tiefseeschwamm *Discodermia dissoluta* sp. isoliert wurde.¹⁴

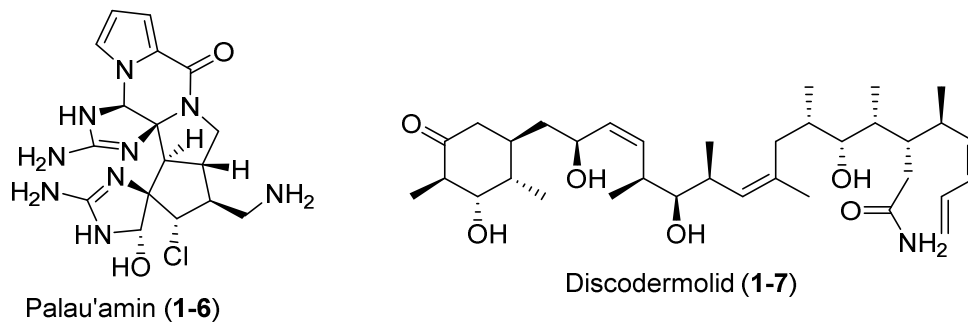


Abbildung 3: Molekülstrukturen der marinen Naturstoffe Palau'amin (**1-6**)¹⁵ und Discodermolid (**1-7**)¹⁶.

Diese bemerkenswerte Vielfalt an pharmakologisch und medizinisch interessanten Verbindungen ist durch die Lebensbedingungen der marinen Schwämme und Mikroorganismen (z. B. Cyanobakterien) begründet. Zu ihren Verteidigungsstrategien gehört die Ausscheidung wachstumshemmender oder toxischer Substanzen, welche allerdings meist nur in sehr geringen Mengen produziert werden.¹⁷

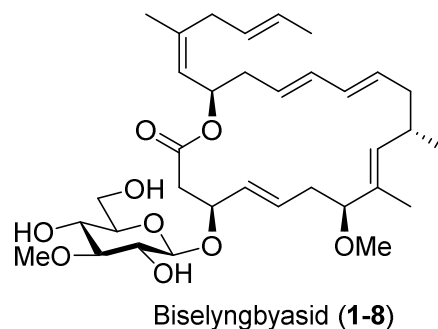


Abbildung 4: Molekülstruktur des marinen Makrolactons Biselyngbyasid (**1-8**).¹⁸

Biselyngbyasid (**1-8**) ist ein ebenfalls aus marinen Quellen isolierter Sekundärmetabolit. Das im Jahr 2009 von Suenaga *et al.* aus dem Cyanobakterium *Lyngbya* sp. isolierte 18-gliedrige Makrolacton fiel zunächst durch seine wachstumshemmende Wirkung ($IC_{50} = 0.1 \mu\text{g/mL}$) gegen humane Gebärmutterhalskrebszellen (HeLa S₃) auf.¹⁸ Später konnte die zytotoxische Aktivität auf eine Hemmung der ATPase-Aktivität der Calciumpumpe des sarcoplasmatischen und endoplasmatischen Reticulums (SERCA) zurückgeführt werden.¹⁹ Dieses Protein stellt ein

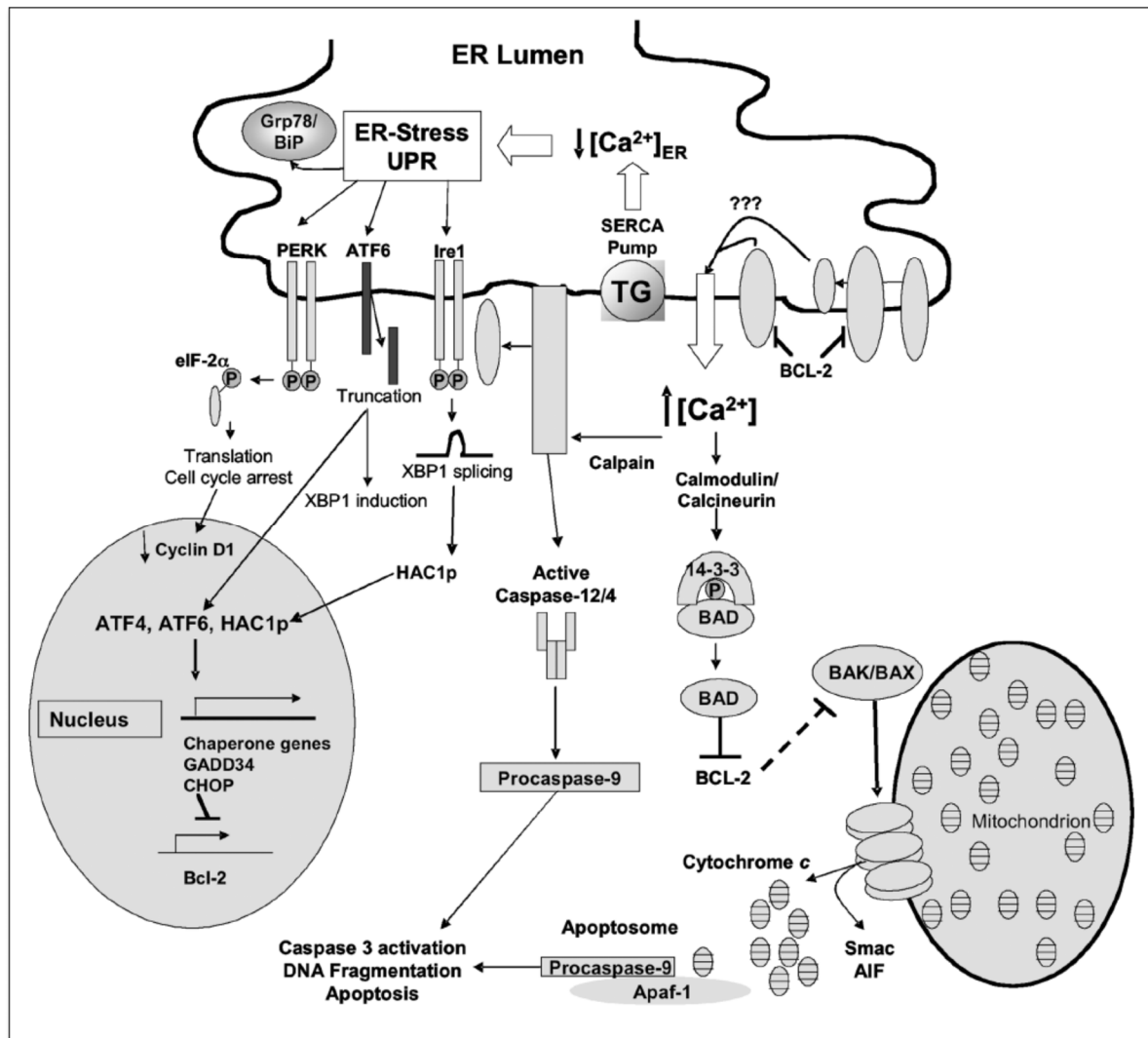
vielversprechendes Ziel für Wirkstoffentwicklungen dar, weil das endoplasmatische Reticulum (ER) die zelluläre Einleitung der Apoptose entscheidend beeinflussen kann.²⁰ Zur weiteren Erforschung der biologischen Wirksamkeit und um den Zugang zu Derivaten mit spezifischerer Wirkung zu ermöglichen, ist eine Laborsynthese von Biselyngbyasid (**1-8**) dringend erforderlich und soll daher im Rahmen dieser Arbeit entwickelt werden.

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 DIE SERCA-PUMPE ALS ANGRIFFPUNKT ZUR WIRKSTOFFENTWICKLUNG

Das Ca^{2+} -Ion ist ein allgegenwärtiger, überlebenswichtiger, zellulärer Signalbotenstoff in allen eukaryotischen Zellen. Es reguliert als solcher viele verschiedene zelluläre Prozesse, wie Muskelkontraktionen, synaptische Transmissionen, sowie Zellproliferationen und Apoptosen.²¹ Die Ca^{2+} -Konzentration in den einzelnen Zellkompartimenten muss daher streng reguliert werden, um die feine Abstimmung zwischen den zellulären Signalpfaden zu gewährleisten. Dabei wird der Ca^{2+} -Gehalt im Zytosol (= flüssige Bestandteile des Zellplasmas) klein gehalten (ca. 100 nM) im Vergleich zu der Ca^{2+} -Konzentration außerhalb der Zelle (ca. 1.2 mM).²¹ Innerhalb einer Zelle gibt es ein weiteres Ca^{2+} -Konzentrationsgefälle zwischen dem Zytosol und einigen Organellen, wie zum Beispiel dem sarcoplasmatischen/endoplasmatischen Reticulum (SR/ER), welches durch die Anwesenheit von Ca^{2+} -bindenden Proteinen (z.B. Calsequestrin und Calreticulin) als Ca^{2+} -Speicher dient.²¹ Das ER reguliert nicht nur den Calciumhaushalt der Zelle, sondern ist auch die erste Station der zellulären Proteinsekretion. Hier wird durch Chaperon-gestützte Faltung von Polypeptiden sichergestellt, dass Proteine ihre richtige Konformation erhalten. Kommt es zu Störungen bei der korrekten Proteinfaltung reagiert die Zelle mit ER-Stress und der Aktivierung der ungefalteten Protein Antwort (UPR von *unfolded protein response*). Durch die Unterdrückung der normalen Proteinsynthese, den Abbau der falsch gefalteten Proteine und der Aktivierung von Signalwegen zur verstärkten Synthese von Chaperonen für die korrekte Proteinfaltung soll die normale ER-Funktion wiederhergestellt werden.²² Die UPR wird im Wesentlichen durch die Transmembranproteine PERK (von *Protein Kinase RNA-like ER Kinase*), ATF6 (von *Activating Transcription Factor 6*) und IRE1 (von *Inositol-requiring Enzyme 1*) reguliert, die als Sensoren von ER-Stress fungieren und im gegebenen Fall die UPR initiieren. In der ungestressten Zelle sind diese Proteine durch die Bindung an das Chaperon-Protein GRP78 (auch Bip) inaktiv. Sammeln sich allerdings ungefaltete Proteine im ER an, binden diese an GRP78 und führen zur Freisetzung der Stress-Sensoren.²⁰ Neben der Anreicherung von ungefalteten Proteinen sind Veränderungen in der Ca^{2+} -Homöostase Auslöser für ER-Stress, der, wenn er länger anhält, letztendlich zur Apoptose der Zelle führt. Welche Rolle genau das ER bei der Initiierung des programmierten Zelltods spielt, ist noch nicht genau verstanden. Allerdings konnte gezeigt werden, dass ER-Stress die Expression von Caspasen (von *cysteinylnl-aspartate specific protease*), den Hauptenzymen der Apoptose, einleitet.²³ Des Weiteren werden durch die ER-Stress-Sensoren

vermutlich auch Gene aktiviert, die proapoptotische Signalwege regeln, wie unter anderem CHOP (von *C/EBP homologous protein*), wodurch die Zelle weiter in Richtung Apoptose gesteuert wird.²⁴



Schema 1: Die Hemmung der SERCA-Pumpe führt zu Störungen im Ca^{2+} -Haushalt der Zelle, wodurch ER-Stress entsteht und letztendlich die Apoptose eingeleitet wird.²⁰ TG = Thapsigargin.

Die so wichtige, strenge Regulierung der Ca^{2+} -Homöostase wird durch verschiedene Membranproteine gewährleistet, dabei handelt es sich hauptsächlich um Ca^{2+} -Kanäle, -Pumpen und -Austauscher. So können zum Beispiel die bereits in der Einleitung erwähnten SERCA-Pumpen Ca^{2+} durch den Verbrauch von ATP gegen den Konzentrationsgradienten vom Zytosol in das ER/SR transportieren.²¹ Die Hauptaufgabe der SERCA-Pumpe ist der Erhalt des Ca^{2+} -Konzentrationsgradienten zwischen ER (mM Ca^{2+}) und dem Zytosol (nM Ca^{2+}). Die Hemmung der SERCA-Pumpe führt zur Absenkung der Ca^{2+} -Konzentration im ER, wodurch die bereits genannten ER-Stress-Signalwege aktiviert werden, welche schließlich zur Apoptose der Zelle

führen. Die SERCA-Hemmung hat zusätzlich einen Anstieg der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration zur Folge, wodurch weitere ER-unabhängige apoptotische Signalwege aktiviert werden. Die Möglichkeit durch die Hemmung eines Proteins eine Vielzahl von Apoptose-Szenarien zu aktivieren, macht die SERCA-Pumpe zu einem vielversprechenden Angriffspunkt für neue Wirkstoffe.²⁰

Zu den bisher bekannten SERCA-Inhibitoren gehören zum Beispiel das Indolalkaloid Cyclopiazonsäure (**2-1**), 2,5-Di-*tert*-butyl-1,4-benzohydrochinon (**2-2**) und das Sesquiterpenlacton Thapsigargin (**2-3**).²⁰ Letzteres zeigt mit IC_{50} -Werten im niedrigen subnanomolaren Bereich eine ca. 1000fach höhere Inhibierung der SERCA-Pumpe, als die anderen genannten Wirkstoffe.²⁰

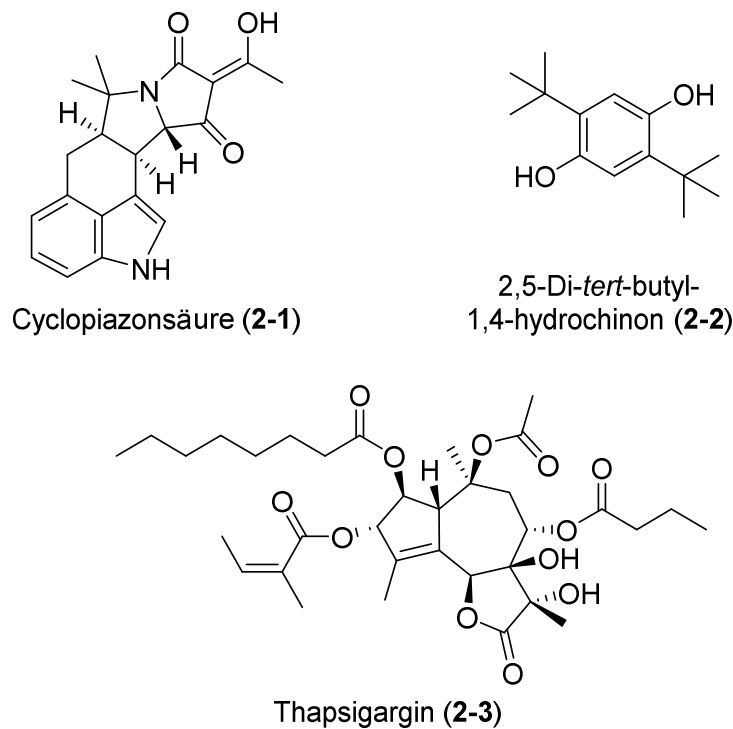


Abbildung 5: Molekülstrukturen von Cyclopiazonsäure (**2-1**), 2,5-di-*tert*-butyl-1,4-benzohydrochinon (**2-2**) und Thapsigargin (**2-3**).

Thapsigargin (**2-3**) wurde in den 1970er Jahren von Rasmussen *et al.* aus der Pflanze *Thapsia garganica* isoliert.²⁵ Es verhindert durch die Bindung an seinen Pharmakophor, der in der transmembralen Region der SERCA-Pumpe lokalisiert ist, die funktionsentscheidende Konformationsänderung des SERCA-Proteins und führt damit zu einer Hemmung des Ca^{2+} -Transports.²⁶ Diese vielversprechende biologische Aktivität gab den Anstoß zur Erforschung einer Laborsynthese von Thapsigargin (**2-3**). So konnte der Naturstoff schon von mehreren Forschungsgruppen erfolgreich totalsynthetisch hergestellt werden.²⁷

2.2 DIE PRODRUG-METHODE

Wie in **Kapitel 2.1** bereits erwähnt, ist das Ca^{2+} -Ion in der Lage die verschiedensten zellulären Vorgänge zu steuern und deshalb überlebenswichtig für alle eukaryotischen Zellen. Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass die Veränderung eines Ca^{2+} -Signalwegs nicht nur selektiv die Krebszellen betreffen würde, sondern vermutlich fatale Folgen für den gesamten Organismus hätte. Ein pharmakologischer Lösungsansatz für dieses Problem ist der Einsatz eines unspezifischen Inhibitors, der über ein tumorspezifisches Enzym gezielt an den Tumor gelenkt wird.²¹ Ein Beispiel hierfür ist die Entwicklung einer Prodrug, einer an sich pharmakologisch unwirksamen Vorstufe von Thapsigargin (**2-3**), welche zur Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt werden soll.²⁶ Die Prodrug wird zum Beispiel durch Konjugation an Peptide oder Proteine gezielt zum bösartigen Gewebe gebracht, dort in den aktiven Wirkstoff umgewandelt und kann so die Krebszelle töten.

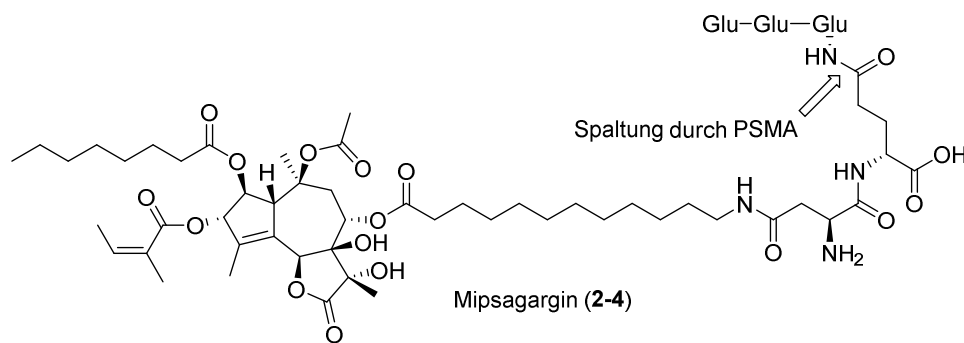


Abbildung 6: Struktur von Mipsagargin (**2-4**) und Angriffspunkt von PSMA.²⁶ Glu = L-Glutaminsäure.

Im Fall von Thapsigargin (**2-3**) wurde das prostataspezifische Membranantigen PSMA (von *proteolytic enzyme for prostate specific membrane antigen*) als Spaltungsenzym für die Freisetzung des Wirkstoffs ausgewählt. Da dieses Enzym bevorzugt Poly- γ -glutamylpeptide spaltet, führte es zur Entwicklung des Tetra- γ -glutamylpeptid Mipsagargin (G202) (**2-4**, **Abbildung 6**) als Prodrug. Das Enzym PSMA tritt nicht nur in Prostatakrebszellen auf, sondern noch in einer Vielzahl anderer Tumorarten, wie zum Beispiel Leberzellkarzinom (HCC von *Hepatocellular carcinoma*), Blasen- und Nierenkrebs. Mipsagargin (**2-4**) befindet sich bereits in Phase II der klinischen Studien zur Behandlung von Patienten, die unter einem Leberzellkarzinom leiden.²⁶

Ein heutzutage in der Arzneimittelentwicklung viel erforschtes Konzept ist die Verwendung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC von *antibody drug conjugate*), so gehören diese zu einer der am stärksten wachsenden Wirkstoffklassen im Bereich der Krebstherapeutika.²⁸ In ADCs wird ein zytotoxischer Wirkstoff (genannt *warhead*) über einen synthetischen Linker an einen rekombinanten monoklonalen Antikörper gebunden. Dieser Antikörper bindet an ein für die kranken Zielzellen spezifisches Antigen, wonach die Internalisierung des Antikörpers zusammen mit dem Wirkstoff erfolgt. Durch die hohe Spezifität des Antikörpers kann die systemische Toxizität des Zytostatikums und damit dessen Nebenwirkungen verringert werden. Bisher sind mit Brentuximab Vedotin²⁹ und Trastuzumab Emtansin³⁰ zwei ADCs von der FDA und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA von *European Medicines Agency*) zugelassen worden, 60 weitere ADCs befinden sich aktuell in klinischen Studien.²⁸

2.3 OSTEOKLASTOGENESE UND KNOCHENSCHWUNDKRANKHEITEN

Im Laufe des menschlichen Lebens wird die Knochenstruktur ständig neu geformt und repariert. Dieser Knochenumbau wird durch das fein abgestimmte Zusammenspiel von Knochenaufbau (Osteogenese) durch Osteoblasten und Knochenabbau (Osteolyse) durch Osteoklasten gewährleistet. Knochenwiederaufbau ist der wichtigste Prozess zum Erhalt eines gesunden und funktionsfähigen Skeletts während des erwachsenen Lebens, die Schlüsselrolle spielen dabei die Osteoklasten.³¹ So sind die meisten Skelettkrankheiten bei Erwachsenen, wie rheumatoide Arthritis oder Parodontalerkrankungen, auf eine Überfunktion der Osteoklasten zurückzuführen.³² Zum Beispiel können für Menschen mit Osteoporose schon einfache Knochenbrüche lebensgefährlich sein. Weltweit sind über 70 Millionen Menschen von dieser Krankheit betroffen.³¹

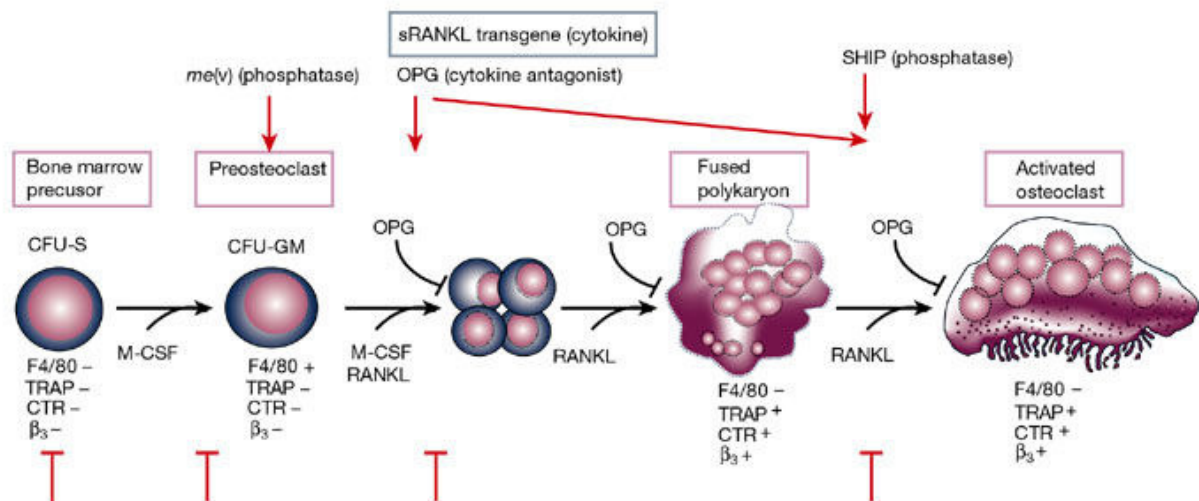


Abbildung 7: Mechanismus der Osteoklastogenese. Mit freundlicher Erlaubnis abgebildet aus W. J. Boyle, W. S. Simonet und D. L. Lacey, *Nature* **2003**, 423, 337.³¹

Osteoklasten sind makrophagische Polykaryone (Zellen mit mehr als einem Zellkern) und entstehen in der Osteoklastogenese durch die Differenzierung von monozytischen/makrophagischen Vorläuferzellen auf oder in der Nähe der Knochenoberfläche, was in **Abbildung 7** schematisch dargestellt ist.³¹ Durch intensive Forschung wurden die Proteine Osteoprotegerin (OPG), der Rezeptoraktivator des nuclear Faktors (NF)-κB (RANK) und der RANK-Ligand (RANKL) als Regulatoren der Osteoklast-Differenzierung und -Aktivierung identifiziert.³³

RANKL löst durch die Bindung an seinen Rezeptor RANK, der auf hämatopoetischen Stammzellen lokalisiert ist, Prozesse aus, die zur Ausbildung von Osteoklasten führen.³² Die Hemmung dieser von RANKL induzierten Signalkaskade ist deshalb ein guter Angriffspunkt für die Entwicklung von Therapien gegen Knochenschwundkrankheiten.³⁴

Durch die Zellfusion von mononuklearen Osteoklasten entstehen große multinukleare Zellen, die ausgereiften Osteoklasten. Sie lösen nach der Bindung an die Knochenoberfläche durch Sekretion von Protonen und Proteasen den Knochen auf. Ihre Abtötung resultiert daher vermutlich in der Unterdrückung von Knochenresorption.³⁴

2.4 BISELYNGBYASIDE UND BISELYNGBYOLIDE

2.4.1 ISOLIERUNG UND STRUKTUR VON BISELYNGBYASIDEN UND BISELYNGBYOLIDEN

Während ihrer ständigen Suche nach neuen bioaktiven Sekundärmetaboliten aus marinen Cyanobakterien stieß die Gruppe um K. Suenaga im Jahr 2009 auf Biselyngbyasid (**1-8**). Das 18-gliedrige Makrolacton konnte durch Bioassay geleitete Fraktionierung aus dem Methanolextrakt des Cyanobakteriums *Lyngbya* sp. (gesammelt in der Okinawa Präfektur, Japan) als farbloses Öl isoliert werden.¹⁸



Abbildung 8: Cyanobakterium *Lyngbya* sp.³⁵

Biselyngbyasid (**1-8**) fiel durch seine zytotoxische Wirkung mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) von $0.1 \mu\text{g/mL}$ gegenüber humanen Gebärmutterhalskrebszellen (HeLa S₃) auf. Des Weiteren wurde in einem Screening mit 39 humanen Krebszelllinien (HCC panel) ein durchschnittlicher GI_{50} -Wert von $0.60 \mu\text{M}$ ermittelt, wobei Zentralnervensystemkrebszellen (SNB-78; $GI_{50} = 0.036 \mu\text{M}$) und Lungenkrebszellen (NCI H5222; $GI_{50} = 0.067 \mu\text{M}$) besonders sensitiv auf Biselyngbyasid (**1-8**) reagierten. COMPARE-Analysen dieses Screenings ergaben einen vermutlich neuen Wirkmechanismus zur Inhibierung der Krebszellproliferation durch Biselyngbyasid (**1-8**).¹⁸ Die Krebszellen zeigten dabei eine ähnliche Empfindlichkeit gegen Biselyngbyasid (**1-8**) wie gegen Thapsigargin (**2-3**).³⁶

In den letzten Jahren konnten acht weitere Sekundärmetabolite der Biselyngbyasid-Familie auf gleichem Weg aus dem Methanolextrakt von *Lyngbya* sp. (gesammelt auf den japanischen Inseln Tokunoshima und Ishigaki) isoliert und charakterisiert werden.³⁶⁻³⁷

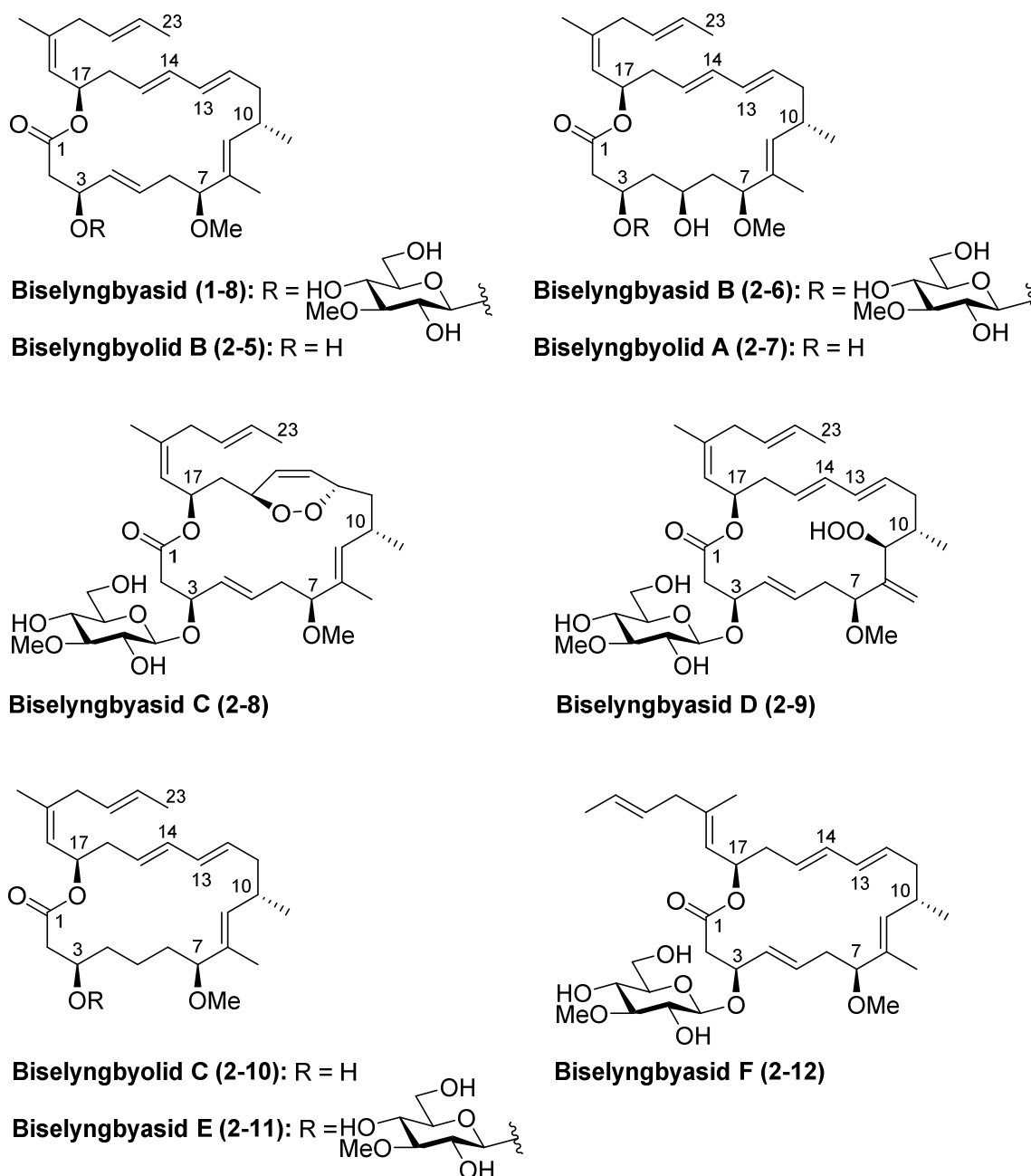


Abbildung 9: Molekülstrukturen der aus *Lyngbya* sp. isolierten Biselyngbyaside und -byolide.

Die Strukturaufklärung der in **Abbildung 9** gezeigten Verbindungen erfolgte jeweils durch spektroskopische Analysen, allen voran 2D-NMR-Experimente, sowie durch synthetische Studien. Dabei vereinen alle Biselyngbyaside bzw. -byolide eine Reihe von gemeinsamen Strukturelementen. Bei allen neun isolierten Metaboliten handelt es sich um 18-gliedrige Makrolactone mit einer Seitenkette an C17 und einem Stereozentrum mit (*R*)-Konfiguration an derselben Position. Die Seitenkette enthält in allen Analoga eine 1,4-Dien-Einheit aus einem *Z*- und *E*-Alken. Die Ausnahme bildet Biselyngbyasid F (2-12), in dem beide Alkene *E*-konfiguriert sind. Außerdem weisen alle Makrolide drei weitere (*S*)-konfigurierte Stereozentren an C3, C7 und C10 auf. Wobei sich an C7 jeweils ein Methoxyrest befindet und

an C10 ein Methylrest. Alle Biselyngbyaside tragen einen 3-*O*-Methylglucosid-Rest an C3, der bei den Biselyngbyoliden nicht zu finden ist. Die Biselyngbyolide sind also die Aglycone der entsprechenden Biselyngbyaside. Des Weiteren befindet sich in allen Analoga, mit Ausnahme von Biselyngbyasid C (**2-8**), eine Dien-Einheit zwischen C12 und C15 im oberen Teil des Makrocyclus. Bei Biselyngbyasid C und D handelt es sich um oxygenierte Derivate von Biselyngbyasid.

2.4.2 BIOLOGISCHE AKTIVITÄT

Im Folgenden soll nun die biologische Aktivität der einzelnen Analoga näher betrachtet werden. Des Weiteren werden die daraus gezogenen Schlüsse zur Struktur-Aktivitäts-Beziehung diskutiert. Zur Bestimmung ihrer wachstumshemmenden Aktivität wurden die isolierten Verbindungen in MTT-Tests (MTT = 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) auf HeLa S₃ Zellen, humane Leukämiezellen (HL60) und teilweise auch humane Lungenfibroblasten (WI38) angewendet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1: IC₅₀-Werte der isolierten Biselyngbyaside und -byolide, sowie im Vergleich Thapsigargin (**2-3**) in Bezug auf die Wachstumshemmung von verschiedenen humanen Krebszelllinien.³⁶⁻³⁷

| | Verbindung | IC ₅₀ /μM | | |
|----|--------------------------------|----------------------|----------|-------|
| | | HeLa S ₃ | HL60 | WI38 |
| 1 | Biselyngbyasid (1-8) | 0.30 | 0.057 | 2.4 |
| 2 | Biselyngbyolid B (2-5) | 0.049 | 0.030 | 0.13 |
| 3 | Biselyngbyasid B (2-6) | 6.5 | 0.040 | - |
| 4 | Biselyngbyolid A (2-7) | 0.039 | 0.012 | - |
| 5 | Biselyngbyasid C (2-8) | >10 | - | - |
| 6 | Biselyngbyasid D (2-9) | >1.0 | - | - |
| 7 | Biselyngbyasid E (2-11) | 0.19 | 0.071 | - |
| 8 | Biselyngbyolid C (2-10) | 0.046 | 0.024 | 0.084 |
| 9 | Biselyngbyasid F (2-12) | 3.1 | 0.66 | - |
| 10 | Thapsigargin (2-3) | 0.0039 | 0.000031 | - |

Die durchweg höheren Aktivitäten der Biselyngbyolide, also der Aglycone (Einträge 1, 4 und 8 in **Tabelle 1**) deutet darauf hin, dass der Zuckerrest die wachstumshemmende Wirkung der Substanzen verringert. Außerdem scheint auch die Dien-Einheit im Makrocyclus eine Rolle für

die biologische Aktivität zu spielen, da der Peroxid-Metabolit Biselyngbyasid C (**2-8**), in dem dieses Strukturelement fehlt, die mit Abstand geringste Wirkung in den MTT-Tests zeigt (Eintrag 5, **Tabelle 1**).³⁶ Beim Vergleich der wachstumshemmenden Aktivität gegenüber HeLa S₃- sowie HL60-Krebszellen der 18-*E/Z*-Isomere Biselyngbyasid (**1-8**) (0.30 μM und 0.057 μM) und Biselyngbyasid F (**2-12**) (3.1 μM und 0.66 μM) wird deutlich, dass die 18Z-Geometrie der Seitenkette eine 10fach höhere Wachstumshemmung zur Folge hat (Einträge 1 und 9, **Tabelle 1**). Dagegen hat die Funktionalität im unteren Teil des Makrocyclus zwischen C4 und C6 vermutlich nur einen geringen Einfluß auf die Aktivität, da die IC₅₀-Werte von Biselyngbyolid B (**2-5**) und dem an C4/C5-gesättigten Analog Biselyngbyolid C (**2-10**) mit 0.049 μM vs. 0.046 μM vergleichbar sind (Einträge 2 und 8, **Tabelle 1**).^{37a}

Mit Hilfe von Trypanblau-Ausschlusstests konnte die zytotoxische Wirkung von Biselyngbyasid (**1-8**), Biselyngbyasid B (**2-6**) und Biselyngbyolid A–C (**2-7**, **2-5**, **2-10**) gegenüber HeLa S₃ und HL60-Zellen bestätigt werden.^{36-37, 37c} Um den Wirkmechanismus der Biselyngbyaside besser verstehen zu können, wurden die Trypanblau-Ausschlusstests auch in Gegenwart des Caspase-Inhibitors Z-VAD-FMK durchgeführt, was zu einer Unterdrückung der zytotoxischen Wirkung führte. Dies deutet daraufhin, dass die Caspasen eine wichtige Rolle beim durch die Biselyngbyaside induzierten Zelltod spielen.³⁶

Für Biselyngbyasid (**1-8**) wurde, wie bereits erwähnt, eine dem Sesquiterpenlacton Thapsigargin (**2-3**) ähnliche Wirkung auf Krebszellen festgestellt. Wie in **Kapitel 2.1** beschrieben, ist Thapsigargin ein Inhibitor des Ca²⁺-Einflusses in das Endoplasmatische Reticulum (ER). Aus diesem Grund wurde die Wirkung der Biselyngbyaside auf die zytosolische Ca²⁺-Konzentration von HeLa S₃-Zellen untersucht. In Gegenwart von Biselyngbyasid (**1-8**), sowie -byasid B (**2-6**) und -byolid A (**2-7**) und B (**2-5**) konnte in Abwesenheit von extrazellulärem Ca²⁺ eine Erhöhung der Ca²⁺-Konzentration im Zytosol festgestellt werden. Des Weiteren konnte durch RT-PCR-Experimente (von *reverse transcription-polymerase chain reaction*) festgestellt werden, dass Biselyngbyolid B (**2-5**) in HeLa S₃-Zellen die Transkription von Genen, die den Proteinchaperon BiP und den Transkriptionsfaktor CHOP codieren, aktiviert. Diese Gene sind als Anzeichen von ER-Stress bekannt, was ebenfalls darauf hindeutet, dass Biselyngbyolid B (**2-5**), wie Thapsigargin (**2-3**), die Freisetzung von Ca²⁺ aus dem ER aktiviert, sowie die Translation von ER-Stress bezogenen Genen und die Apoptose von Krebszellen einleitet.^{37c}

Diese Störung des Ca²⁺-Hauhalts im ER konnte auf die Bindung der Biselyngbyaside an die SERCA-Pumpe zurückgeführt werden, was eine Hemmung der ATPase-Aktivität zur Folge hat.¹⁹ Durch die Analyse von Kristallstrukturen der SERCA-Pumpe mit komplexiertem

Biselyngbyasid (**1-8**) und Biselyngbyolid B (**2-5**) konnten die Dien-Einheit und die Seitenkette als entscheidendes Strukturelement für die hohe Affinität zu SERCA und den spezifischen Bindungsmechanismus identifiziert werden.¹⁹ Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die Biselyngbyaside durchaus therapeutisches Potential als Antitumorwirkstoffe haben könnten.^{37a}

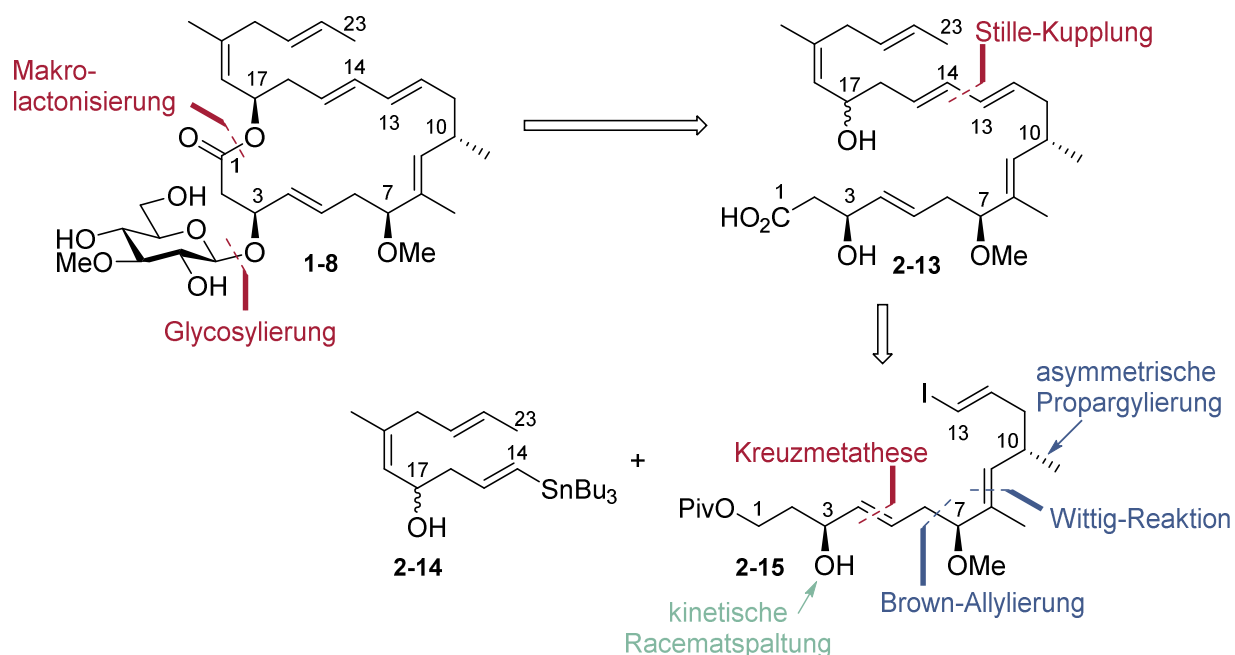
Des Weiteren berichten J. Woo *et al.* von einer Hemmung der, in **Kapitel 2.3** besprochenen, RANKL-induzierten Osteoklastogenese, sowie der Einleitung der Apoptose von ausgereiften Osteoklasten durch Biselyngbyasid (**1-8**), wodurch der Abbau von Knochensubstanz unterdrückt wird.³⁴ Dabei führen die Autoren die Hemmung der Osteoklastogenese auf die direkte Wirkung von Biselyngbyasid auf die Osteoklastenvorläufer zurück. Außerdem vermuten sie für Biselyngbyasid einen neuen Wirkmechanismus, da es die Apoptose von Osteoklasten auf anderem Weg einleitet als bisher bekannte Osteoklastogenese-Hemmer, wie Tacrolimus (FK506)³⁸ oder Concanamycin A³⁹. Daher könnten die Biselyngbyaside das Potenzial haben, eine neue Substanzklasse zur Behandlung von Knochenschwundkrankheiten zu begründen.³⁴

2.5 BISHERIGE SYNTHESEN VON BISELYNGBYOLID A UND B, SOWIE BISELYNGBYASID

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden bereits Totalsynthesen von Biselyngbyolid A (2-7) und Biselyngbyasid (1-8) veröffentlicht. Von Biselyngbyolid B (2-5), dem Aglycon von Biselyngbyasid, sind bisher zwei Totalsynthesen in der Literatur beschrieben worden. Des Weiteren wurden mehrere Teilsynthesen von Biselyngbyasid (1-8) publiziert. In den folgenden Kapiteln sollen diese Synthesen in chronologischer Reihenfolge näher betrachtet werden.

2.5.1 SYNTHESE DES C1–C13 FRAGMENTS VON BISELYNGBYASID NACH MAIER

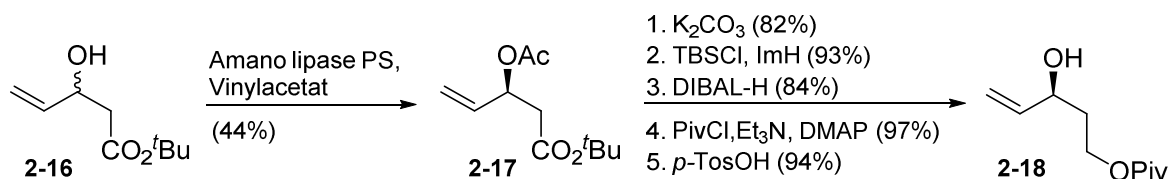
In unserer Arbeitsgruppe wurden bereits erste Schritte zur Totalsynthese von Biselyngbyasid (1-8) von P. Sawant unternommen. So konnte 2011 die Synthese der C1–C13-Einheit 2-15 des Naturstoffs veröffentlicht werden.⁴⁰



Schema 2: Retrosynthese von Biselyngbyasid (1-8) nach Maier *et al.*⁴⁰

Die retrosynthetische Analyse (**Schema 2**) sah aufgrund der vielen Doppelbindungen eine klassische Lactonisierungsreaktion zum Aufbau des Makrocyclus vor. Der Zuckerrest an C3 sollte erst nach Fertigstellung der Kernstruktur über eine Glycosylierung eingeführt werden. Die geplante Retrosynthese sollte zur *seco*-Säure 2-13 führen, welche bereits die Seitenkette beinhaltet. Zum Aufbau der Dieneinheit zwischen C12 und C15 sollte eine Stille-Kupplung eingesetzt werden, wodurch sich das C1–C13-Vinyliodidfragment 2-15 und das C14–C23-Vinylstannanfragment 2-14 ergibt. Den Schlüsselschritt zur Synthese von Vinyliodid 2-15 sollte eine Kreuzmetathese zum Aufbau der *E*-Alkeneinheit zwischen C4 und C5 darstellen.

Dadurch ergeben sich ein Allylalkoholfragment, dessen C3-Stereozentrum über eine kinetische Racematspaltung (**Schema 2**, grün markiert) eingeführt werden sollte. Sowie ein Vinylidiodfragment, dessen *E*-Doppelbindung an C8 über eine Wittig-Reaktion aufgebaut werden sollte. Zur Einführung des Stereozentrums mit (*S*)-Konfiguration an C7 sollte eine Brown-Allylierung⁴¹ genutzt werden, während das ebenfalls (*S*)-konfigurierte Stereozentrum an C10 über eine asymmetrische Propargylierung erhalten werden sollte (**Schema 2**, blau markiert).

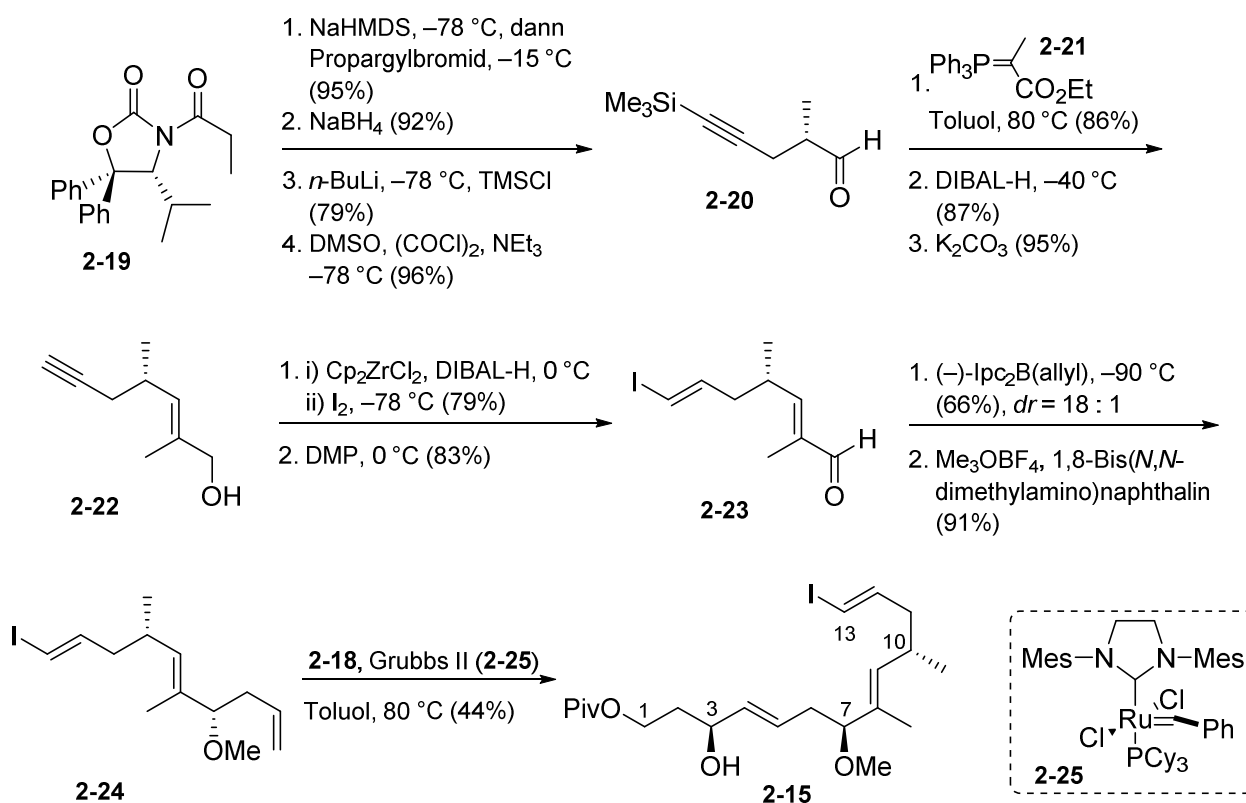


Schema 3: Synthese von Allylalkohol **2-18** nach Maier *et al.*⁴⁰

Die in **Schema 3** dargestellte sechsstufige Synthese von Allylalkohol **2-18** startete mit der kinetischen Racematspaltung von literaturbekanntem 3-Hydroxy-4-pentensäure-*tert*-butylester (**2-16**)⁴² in Gegenwart von Amano Lipase PS und Vinylacetat. Anschließend wurde das gewünschte (*S*)-Enantiomer **2-17** nach basischer Abspaltung des Acetats zum TBS-Ether umgeschützt. Der, durch eine Reduktion des *tert*-Butylesters mit DIBAL-H entstehende, primäre Alkohol wurde als Pivaloyl ester geschützt. Zur Erhöhung der Reaktivität für die spätere Kreuzmetathese mit dem Vinylidiod wurde die TBS-Schutzgruppe durch den Einsatz von *p*-Toluolsulfonsäure wieder entfernt.

Die elfstufige Synthese von Vinylidiod **2-24** (**Schema 4**) begann mit der asymmetrischen Propargylierung des literaturbekannten chiralen Oxazolidinons **2-20**.⁴³ Anschließend wurde das Auxiliar reaktiv mit NaBH₄ entfernt und das terminale Alkin durch Einführung eines Trimethylsilylrests zunächst geschützt. Die darauffolgende Swern-Oxidation des primären Alkohols mit DMSO, (COCl)₂ und NEt₃ ebnete den Weg für die Kettenverlängerung durch eine Wittig-Reaktion zwischen Aldehyd **2-20** und 2-(Triphenylphosphoranyliden)-propionsäure-ethylester (**2-21**).⁴⁴ Die nächsten Schritte umfassten die Reduktion des Ethylesters zum Alkohol, die Entschützung des Alkins, sowie die Umsetzung von **2-22** zum Vinylidiod durch eine Hydrozirkonierung und Abfangen der Vinylmetall-Zwischenstufe mit Iod.⁴⁵ Die folgende Sequenz aus Dess-Martin-Oxidation⁴⁶ zum Aldehyd **2-23** und Brown-Allylierung⁴¹ mit (–)-Ipc₂(allyl)boran, sowie die Methylierung des entstandenen Allylalkohols schlossen die Synthese des C5–C13-Bausteins **2-24** ab.

Das Diastereomerenverhältnis (*dr* von *diastereomeric ratio*) wurde nach der Brown-Allylierung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie auf 18:1 bestimmt. Die Autoren schließen daraus, dass zum einen die Allylierung hochselektiv verlief und zum anderen der empfindliche Aldehyd **2-20** während der Wittig-Reaktion nur in geringem Maß racemisiert war.

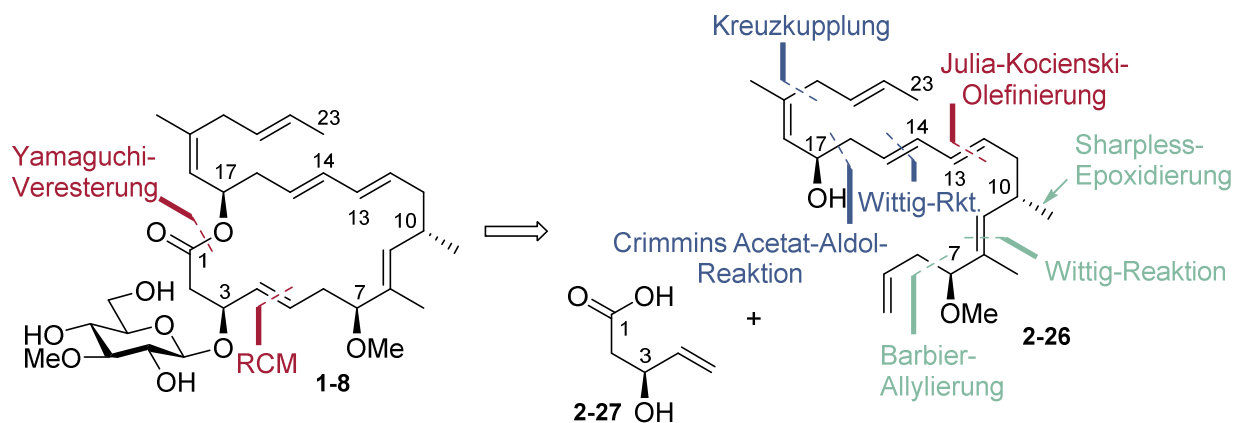


Schema 4: Synthese von Fragment **2-24** und Grubbs II-katalysierte Kreuzmetathese mit Fragment **2-18** zum C1–C13-Vinyliodidfragment **2-15** nach Maier *et al.*⁴⁰

Die Kreuzmetathese zwischen Allylalkohol **2-18** und Vinyliodid **2-24** unter Einsatz des Grubbs II-Katalysators (**2-25**) lieferte schließlich das Vinyliodidfragment **2-15** in moderater Ausbeute (**Schema 4**). Damit gelang die erste Synthese des C1–C13-Fragments **2-15** von Biselyngbyasid (**1-8**) über 12 Stufen (in Bezug auf die längste lineare Sequenz) mit einer Gesamtausbeute von 8.2% ausgehend vom Oxazolidinon **2-19**.

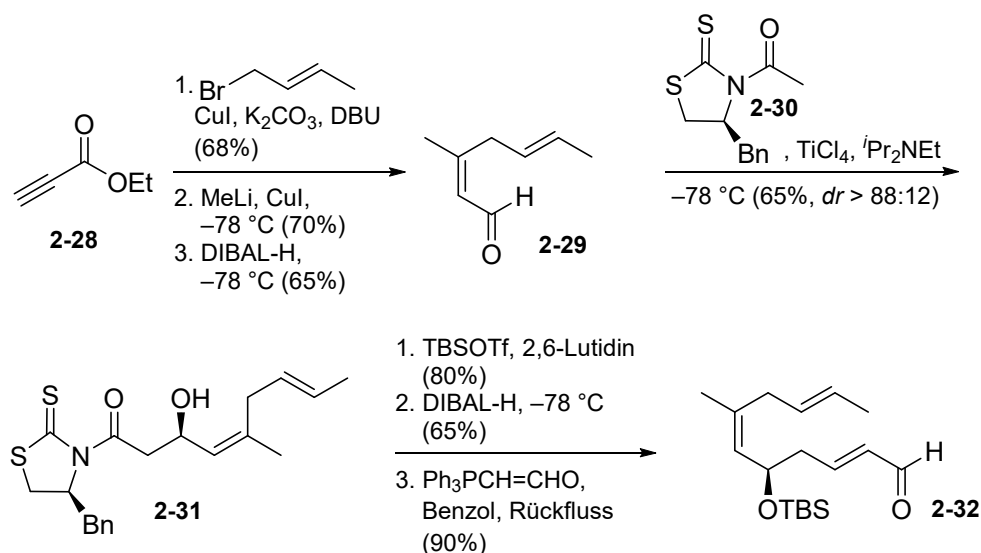
2.5.2 TEILSYNTHESE NACH CHANDRASEKHAR

Zwei Jahre nach Veröffentlichung des C1–C13-Fragments von Maier *et al.*⁴⁰ gelang 2013 der Gruppe um S. Chandrasekhar die enantioselektive Synthese der C5–C23-Einheit (**Schema 5**, **2-26**) von Biselyngbyasid (**1-8**).⁴⁷



Schema 5: Retrosynthese nach Chandrasekhar *et al.*⁴⁷ RCM = Ringschluss-Metathese.

Die retrosynthetische Analyse sah eine Ringschluss-Metathese (RCM von *ring closing metathesis*) an der C4–C5-Alkeneinheit zur Bildung des Makrocyclus vor. Die Lactoneinheit sollte über eine Yamaguchi-Veresterung der Teilfragmente **2-26** und **2-27** aufgebaut werden. Das C5–C23-Fragment sollte durch eine Julia-Kocienski-Olefinierung⁴⁸ an der Dien-Einheit aufgebaut werden, wodurch sich zwei Teilfragmente ergeben. Das Seitenketten-Fragment sollte über eine Cu-katalysierte Kupplung mit anschließender *E*-selektiver Michael-Addition von Lithiumdimethylcuprat synthetisiert werden. Das Stereozentrum an C17 sollte über eine Crimmins-Acetat-Aldol-Reaktion⁴⁹ und das *E*-Alken zwischen C14 und C15 über eine Wittig-Olefinierung eingeführt werden (**Schema 5**, blau markiert). Die Schlüsselreaktionen zum Aufbau des anderen Fragments für die Julia-Kocienski-Olefinierung waren eine Sharpless-Epoxidierung⁵⁰ zur Einführung des Stereozentrums an C10, die Synthese der terminalen Allylalkohol-Funktion mittels einer Barbier-Allylierung, sowie der Aufbau des *E*-Alkens zwischen C8 und C9 durch eine weitere Wittig-Olefinierung (**Schema 5**, grün markiert).

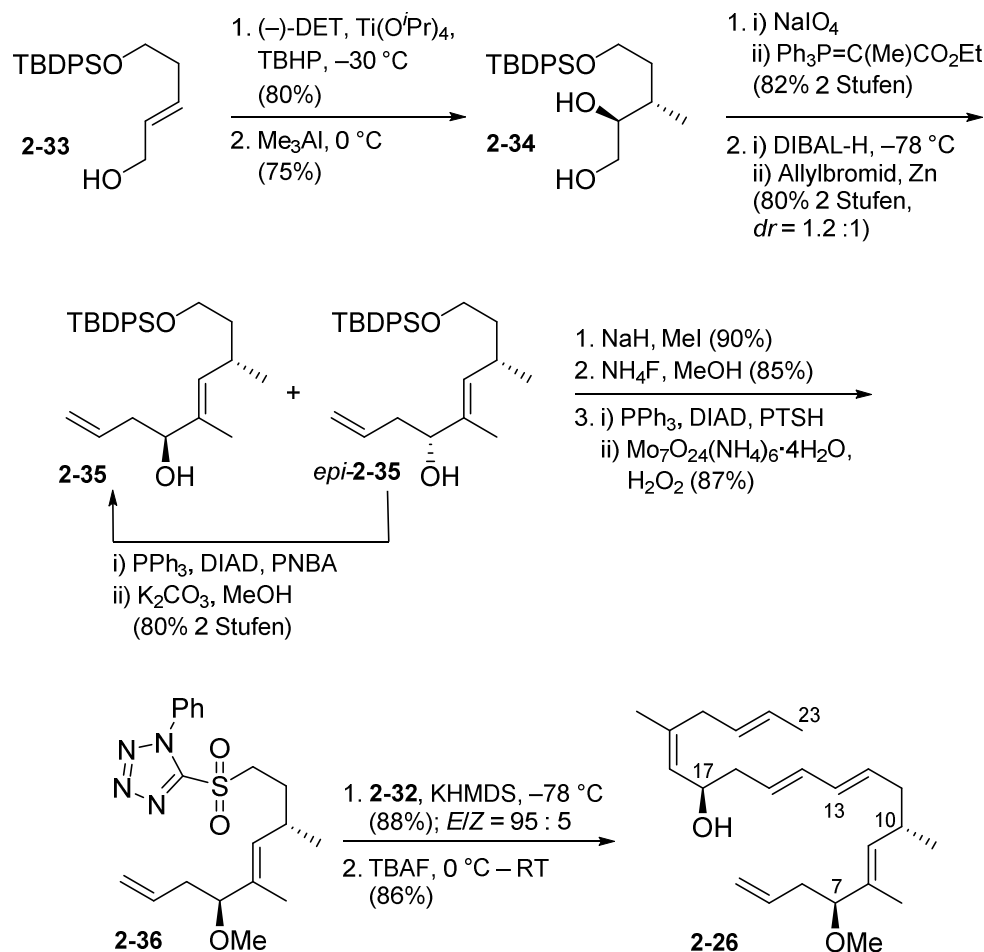


Schema 6: Reaktionen zum Seitenkettenfragment **2-32** nach Chandrasekhar *et al.*⁴⁷

Die Synthese des Seitenkettenfragments **2-32** (**Schema 6**) startete mit der Kupfer(I)-katalysierten Kupplung zwischen Crotylbromid und Ethylpropiolat (**2-28**). Das entstandene Alkynoat wurde durch *E*-selektive Michael-Addition von Lithiumdimethylcuprat (Me_2CuLi) zum Enoat umgesetzt, welches schließlich durch Reduktion mit DIBAL-H zum Aldehyd **2-29** führte. Dieser wurde anschließend in einer Crimmins-Aldol-Reaktion⁴⁹ mit dem literaturbekannten chiralen Auxiliar **2-30**⁵¹ durch Titan(IV)chlorid-Aktivierung zum Alkohol **2-31** umgesetzt. Die Fertigstellung des Fragments erfolgte dann über die Schützung der Hydroxyl-Funktion als TBS-Ether, reduktive Abspaltung des chiralen Auxiliars mit DIBAL-H und abschließender Kettenverlängerung via Wittig-Reaktion zum Aldehyd **2-32**.

Die Synthese des Tetrazols **2-36** für die Julia-Kocienski-Olefinierung⁴⁸ (**Schema 7**) begann mit der asymmetrischen Epoxidierung von Allylalkohol **2-33** in Gegenwart von (–)-Diethyltartrat unter Sharpless-Bedingungen⁵⁰ und anschließender regioselektiver Öffnung des entstandenen Epoxids mit Trimethylaluminium zum Diol **2-34**. Die oxidative Spaltung des Diols **2-34** mit Natriumperodat lieferte den Aldehyd für die anschließende Wittig-Reaktion mit Ethyl-2-(triphenylphosphoranyliden)propanat. Der entstandene Ester wurde mit DIBAL-H zum Aldehyd reduziert, der dann in einer Barbier-Reaktion mit Allylbromid und Zink zum Allylalkohol **2-33** bzw. dem Diastereomer *epi*-**2-35** ($dr = 1.2:1$) umgesetzt wurde. Das unerwünschte Isomer *epi*-**2-35** wurde abgetrennt und in einer Mitsunobu-Reaktion⁵² mit Triphenylphosphin, Azodicarbonsäurediisopropylester (DIAD) und 4-Nitrobenzoesäure (PNBA) ebenfalls in Allylalkohol **2-35** umgewandelt. Anschließend wurde die Hydroxyl-Funktion methyliert, der TBDPS-Ether gespalten und der entstandene Alkohol unter

Mitsunobu-Bedingungen mit Triphenylphosphin, DIAD und 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (PTSH) zunächst in den Thioether überführt, der dann mit Ammoniumheptamolybdat und H₂O₂ zum Sulfon **2-36** oxidiert wurde.

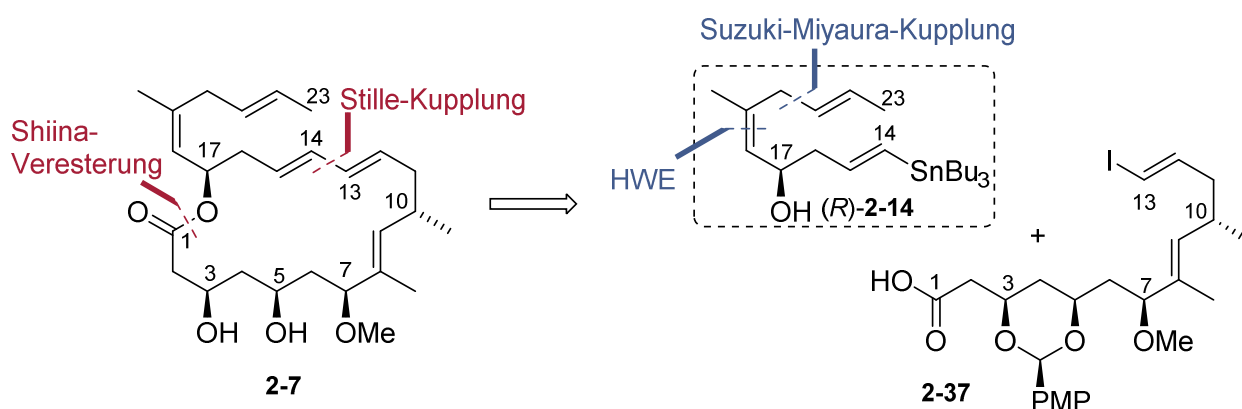


Schema 7: Reaktionen zum Tetrazol **2-36** und anschließende Julia-Kocienski-Olefinierung mit dem Seitenkettenfragment **2-32** zum C5–C23-Fragment **2-26** nach Chandrasekhar *et al.*⁴⁷ TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid; DIAD = Azodicarbonsäurediisopropylester; PNBA = 4-Nitrobenzoesäure; PTSH = 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol; KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid.

Die Fertigstellung des C5–C23-Fragments **2-26** erfolgte schließlich durch die Julia-Kocienski-Reaktion⁴⁸ zwischen Aldehyd **2-32** und Tetrazol **2-36** unter Einsatz von Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS; *E/Z*-Selektivität von 95:5), gefolgt von der finalen Spaltung des TBS-Ethers mit Tetrabutylammoniumfluorid. Die Synthese des Teilfragments **2-26** gelang damit in 12 Stufen über die längste lineare Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 19.7% ausgehend von Allylalkohol **2-33**.

2.5.3 TOTALSYNTHESE VON BISELYNGBYOLID A NACH SUENAGA

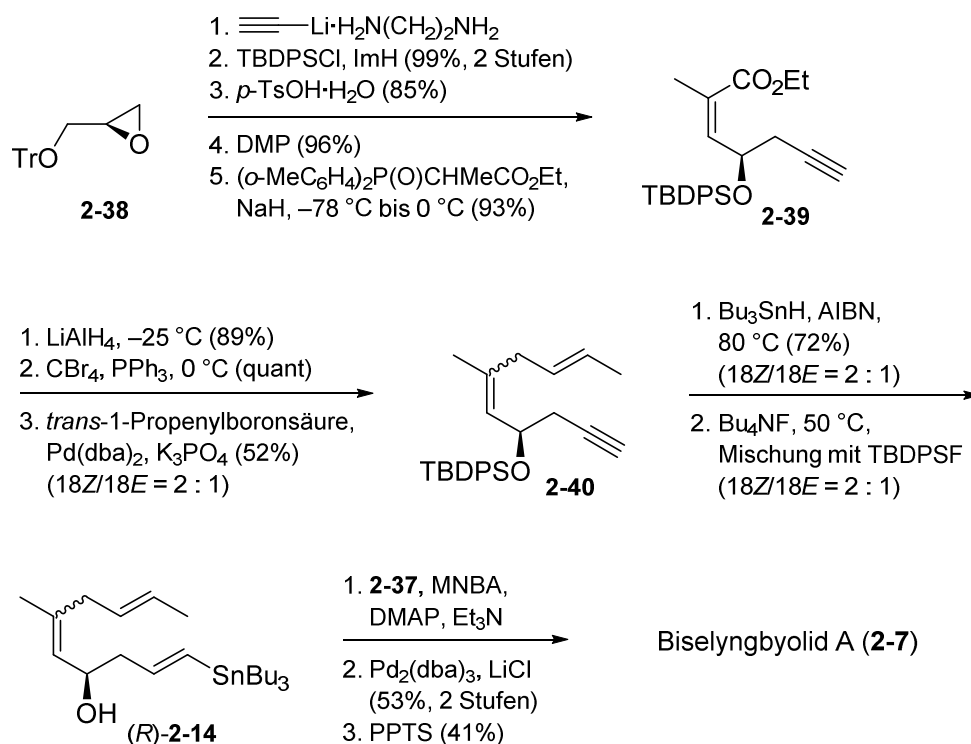
Die Gruppe von K. Suenaga veröffentlichte 2014 die Totalsynthese von Biselyngbyolid A (**2-7**).⁵³ Damit gelang ihnen die erste Totalsynthese eines Naturstoffs aus der Biselyngbyasid-Familie mit einer Gesamtausbeute von 2.1% über maximal sechzehn aufeinander folgende Stufen.



Schema 8: Retrosynthetische Analyse von Biselyngbyolid A (**2-7**) nach Suenaga *et al.*⁵³ HWE = Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.

Die Gruppe wählte denselben retrosynthetischen Ansatz (**Schema 8**) wie P. Sawant aus unserer Gruppe zuvor (Abschnitt 2.5.1) und schnitt den Naturstoff ebenfalls zum einen zwischen der Dieneinheit (C13-C14) und zum anderen an der Esterbindung. Allerdings berichteten sie, dass es am Ende nicht gelang den, durch die Stille-Kupplung der Teilfragmente (*R*)-**2-14** und **2-37** generierten, Alkohol zur *seco*-Säure zu oxidieren, da die Dieneinheit unter den gewählten, jedoch von ihnen nicht näher erläuterten, Oxidationsbedingungen nicht stabil war. Daher sollte die Reaktionsabfolge geändert und der Makrocyclus über eine intramolekulare Stille-Kupplung gebildet werden. Der benötigte Ester sollte durch eine Shiina-Veresterung⁵⁴ der Fragmente (*R*)-**2-14** und **2-37** zugänglich sein.

Im folgenden Abschnitt soll nun die Syntheseroute zum C14–C23-Fragment (*R*)-**2-14** näher betrachtet werden, da sich dieses Strukturelement auch in Biselyngbyasid (**1-8**) und seinem Aglycon Biselyngbyolid B (**2-5**) wiederfindet. Die Schlüsselreaktionen zum Aufbau der beiden Doppelbindungen waren eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE), sowie eine Suzuki-Miyaura-Kupplung⁵⁵ (**Schema 8**, blau markiert).



Schema 9: Reaktionen zum C14–C23-Fragment (*R*)-**2-14** und Fertigstellung von Biselyngbyolid A (**2-7**) nach Suenaga *et al.*⁵³ AIBN = Azobis(isobutyronitril); MNBA = 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid; PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

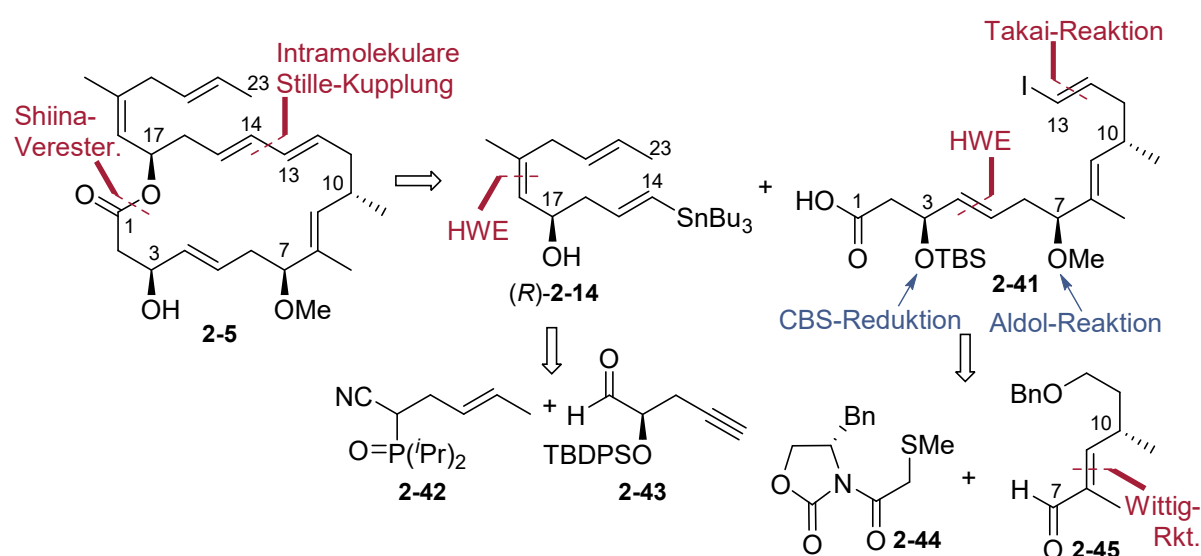
Die Synthese des Alkohols (*R*)-**2-14** (**Schema 9**) startete mit der Ringöffnung von (*R*)-Tritylglycidylether **2-38** durch Lithiumacetylid. Die entstandene Alkoholfunktion wurde mit TBDPSCI geschützt, um anschließend den Tritylrest mit *p*-Toluolsulfonsäure entfernen zu können. Die folgende Dess-Martin-Oxidation und Umsetzung des Aldehyds mit Ando's Reagenz⁵⁶ in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion lieferte den konjugierten Ester **2-39** in ausgezeichneter Ausbeute. Reduktion des Ethylesters mit LiAlH₄ zum Alkohol und eine Appel-Reaktion mit Tetrabrommethan lieferten das Bromid für die Palladium(0)-katalysierte Suzuki-Miyaura-Kupplung⁵⁵ mit *trans*-1-Propen-1-yl-boronsäure, wodurch Dien **2-40** in moderater Ausbeute als säulenchromatographisch nicht trennbares Isomeregemisch (Verhältnis von 18*Z*/18*E*, 2:1) erhalten wurde. Das terminale Alkin in Dien **2-40** wurde durch eine radikalische Hydrostannylierung in guter Ausbeute zum Vinylstannan umgesetzt. Nach Spaltung des TBDPS-Ethers, konnte der, als Mischung mit TBDPSF erhaltene, Alkohol (*R*)-**2-14** unter Shiina-Bedingungen⁵⁴ mit dem Carbonsäurefragment **2-37** verestert werden. In der anschließenden intramolekularen Stille-Kupplung mit Pd₂(*dba*)₃/LiCl reagierte nur das 18*Z*-Isomer zum Makrocyclus, der durch die finale Abspaltung der Schutzgruppe an C3 zu Biselyngbyolid A (**2-7**) führte.

2.5.4 BISHERIGE TOTALSYNTHESEN VON BISELYNGBYOLID B

Im Jahr 2016 wurden fast zeitgleich von den Gruppen um K. Suenaga⁵⁷ und R. K. Goswami⁵⁸ zwei Totalsynthesen von Biselyngbyolid B, dem Aglycon von Biselyngbyasid veröffentlicht.

TOTALSYNTHESE NACH K. SUENAGA⁵⁷

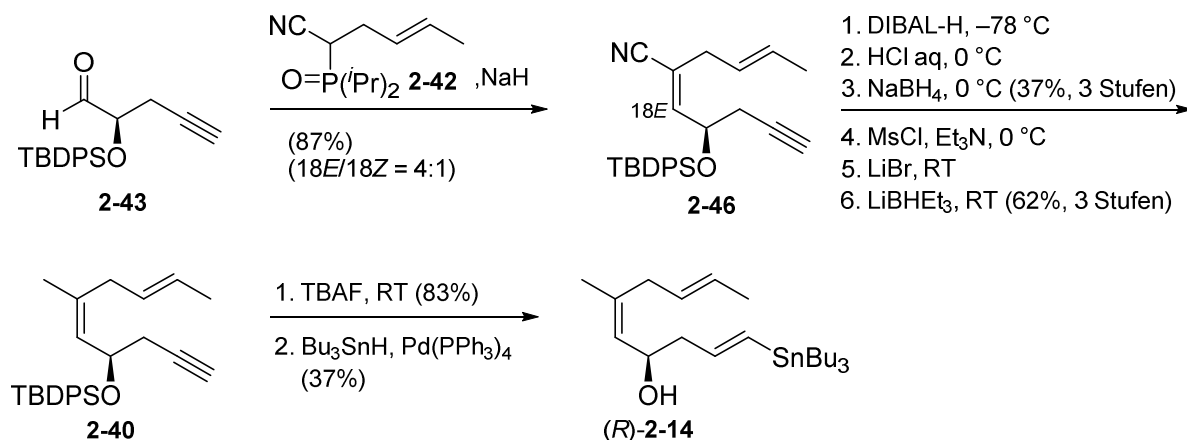
Die retrosynthetische Strategie von Suenaga *et al.* orientierte sich stark an ihrer Synthese des Strukturanalogons Biselyngbyolid A (**2-7**), die im vorherigen Abschnitt 2.5.3 beschrieben wurde.⁵³ So gelang es ihnen Biselyngbyolid B (**2-5**) in 20 linearen Stufen, in der längsten linearen Sequenz, mit einer Gesamtausbeute von 11% ausgehend von Aldehyd **2-47** (Schema **12**) zu synthetisieren.



Schema 10: Retrosynthetische Analyse von Biselyngbyolid B (**2-5**) nach Suenaga *et al.*⁵⁷ HWE = Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion; CBS = Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion.

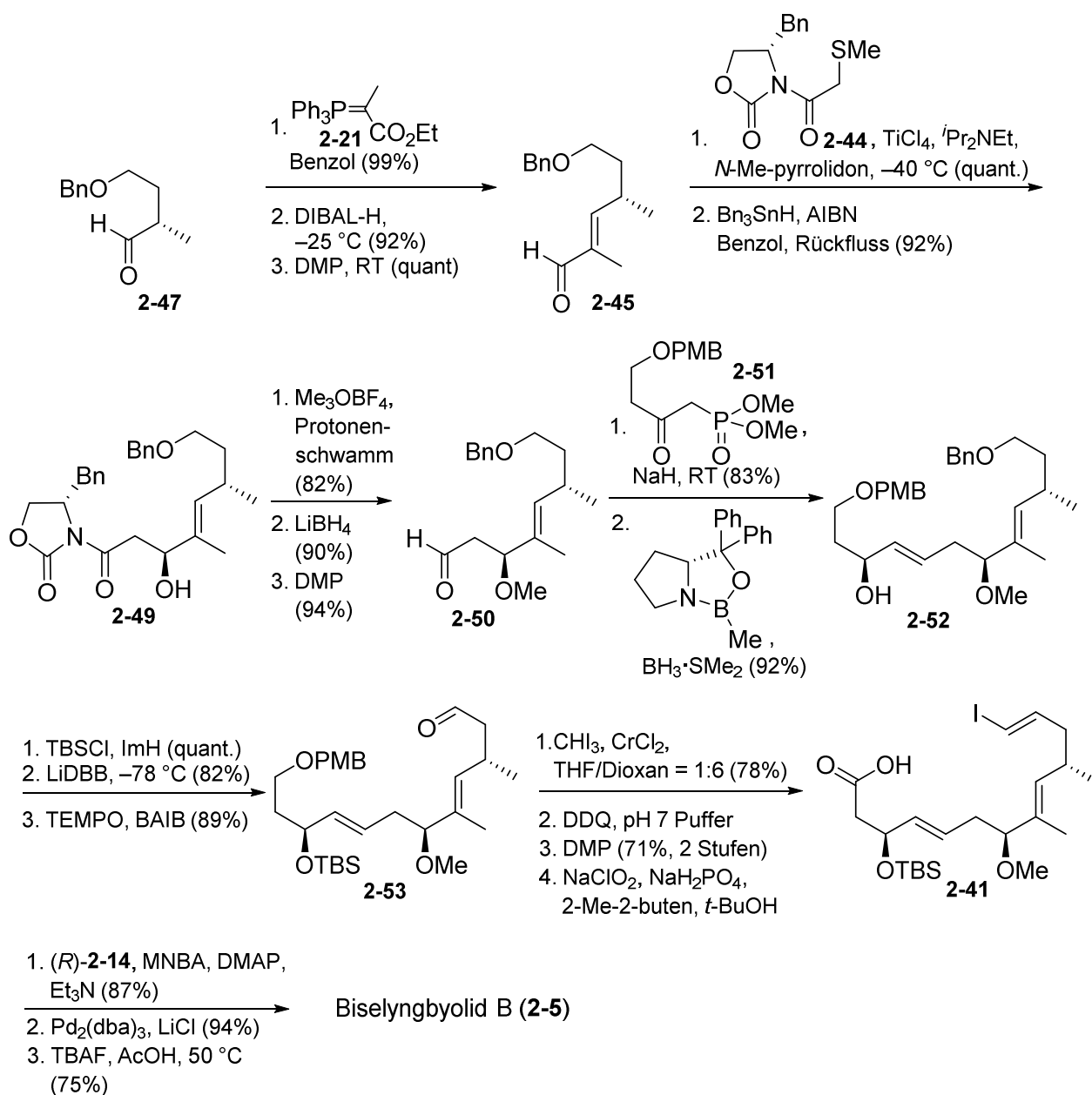
Für die Bildung des Makrocyclus war erneut eine intramolekulare Stille-Kupplung des aus der Shiina-Veresterung⁵⁴ der Teilfragmente **(R)-2-14** und **2-41** resultierenden Esters vorgesehen (**Schema 10**). Als Schlüsselreaktion zum Aufbau der *Z*-Alkeneinheit im Alkoholfragment **(R)-2-14** war erneut eine HWE-Reaktion angedacht. Durch den Einsatz eines bereits funktionalisierten Phosphonats **2-42** sollte die schlechte Selektivität (18*Z*:18*E* = 2:1) und moderate Ausbeute (52%) der Suzuki-Miyaura-Kupplung⁵⁵ aus der vorherigen Syntheseroute umgangen werden.⁵³ Die drei *E*-konfigurierten Doppelbindungen im Säurefragment **2-41** sollten über eine HWE-Reaktion (C4-C5), eine Wittig-Reaktion (C8-C9), sowie eine Takai-Olefinierung⁵⁹ (C12-C13) synthetisiert werden. Zur Einführung der Stereozentren an C3 und C7 wurde eine stereoselektive Corey-Bakshi-Shibata-Reduktion (CBS)⁶⁰ und eine

Aldolreaktion zwischen Aldehyd **2-43** unter Verwendung des chiralen Auxiliars **2-44** (**Schema 10**) geplant.



Schema 11: Synthese des Vinylstannan-Fragments (*R*)-**2-14**.⁵⁷

Die Synthese des Vinylstannanfragments (*R*)-**2-14** (**Schema 11**) startete mit einer HWE-Kettenverlängerung von Aldehyd **2-43**, der, wie in Abschnitt 2.5.3 bereits beschrieben wurde, über vier Stufen aus (*R*)-Tritylglycidylether **2-38** zugänglich war.⁵³ Anders als in der vorherigen Studie wurde das bereits mit der (*21E*)-Alkeneinheit funktionalisierte Phosphonat **2-42** für die HWE-Reaktion eingesetzt. Dabei konnte das gewünschte *18E*-Isomer **2-46**, mittels Aktivierung des Phosphonats durch einen Nitrilrest, als präparativ nicht trennbares Isomerengemisch mit dem *18Z*-Isomer (*18E/18Z* = 4:1) erhalten werden. Anschließend wurde das Nitril **2-46** über drei Stufen zum Alkohol reduziert, wonach die *18E/18Z*-Isomere säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Die mäßige Ausbeute (37%) an *18E*-Alkohol begründeten die Autoren durch die teilweise Isomerisierung des dreifach substituierten Alkens während der DIBAL-H-Reduktion. Es folgte die Deoxygenierung des Alkohols an C19 über die zweistufige Umwandlung in das entsprechende Bromid und anschließende Substitution durch LiBHET₃ zum Dien **2-40**. Für die Einführung der Vinylstannanfunktion wurde im Gegensatz zur bisherigen Route zunächst der Silylether in **2-40** gespalten, vermutlich um die Abtrennung von TBDPSF zu ermöglichen. Hierfür wurde auch die im Vergleich zu den vorherigen 72% schlechtere Ausbeute von 37% in der abschließenden Palladium(0)-katalysierten Hydrostannylierung zum Vinylstannanfragment (*R*)-**2-14** in Kauf genommen.



Scheme 12: Synthese des Vinyljodid-Fragments **2-41** und Fertigstellung von Biselyngbylid B (**2-5**) nach Suenaga *et al.*⁵⁷ LiDBB = Lithium-di-*tert*-butylbiphenyl, TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl, BAIB = (Diacetoxyiod)benzol; DDQ = 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon; MNBA = 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid.

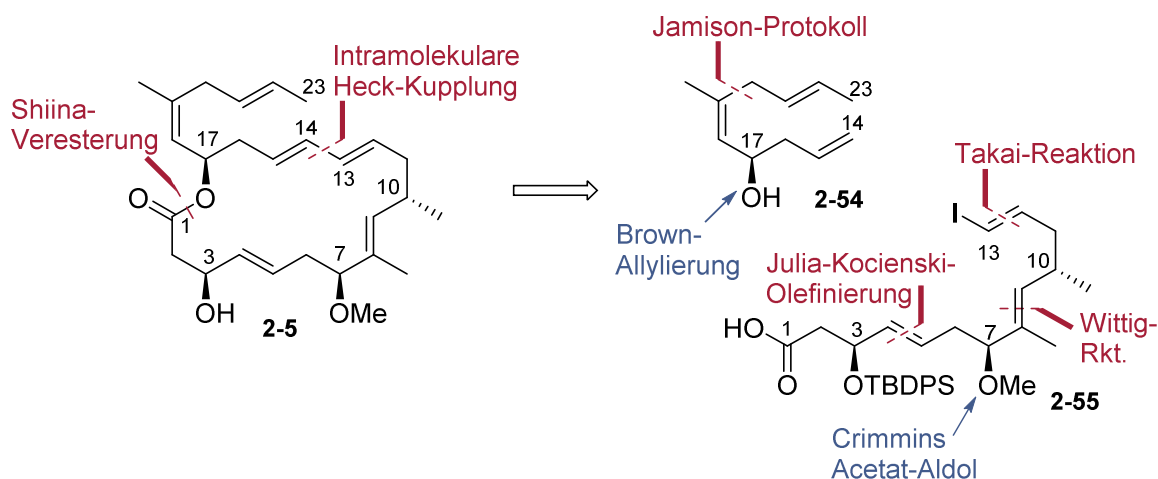
Die in **Scheme 12** dargestellte Synthese zum Vinyljodidfragment **2-41** begann mit einer Wittig-Reaktion zwischen Ylen **2-21** und dem Aldehyd **2-47**, welcher in sieben Stufen aus 1,3-Propandiol hergestellt wurde. Der entstandene Vinylester wurde daraufhin über zwei Stufen in den Aldehyd **2-45** überführt, der dann in einer Aldolreaktion mit Oxazolidinon **2-44** eingesetzt wurde, um das Stereozentrum an C7 aufzubauen. Nachdem die Thiomethylgruppe radikalisch entfernt wurde, konnte das Oxazolidinon **2-49** über drei Stufen in den Aldehyd **2-50** überführt werden. Dieser wurde anschließend durch eine HWE-Kettenverlängerung mit Phosphonat **2-51**

zum Enon umgesetzt. Das Stereozentrum an C3 wurde dann durch eine stereoselektive CBS-Reduktion⁶⁰ des Ketons zum Alkohol **2-52** erhalten. Die (*S*)-Konfiguration an C3 wurde durch die modifizierte Mosher-Methode bestätigt. Der freie Alkohol wurde mit TBSCl geschützt und anschließend der Benzylether mit LiDBB gespalten, wonach der erhaltene Alkohol mit TEMPO und BAIB zum Aldehyd **2-53** oxidiert wurde. Die Fertigstellung des Vinyljodidfragments **2-41** erfolgte schließlich über eine Takai-Reaktion⁵⁹ zur Einführung der Vinyljodidfunktion, gefolgt von der dreistufigen Umwandlung des PMB-Ethers in die Carbonsäure-Funktion.

Die Verbindung der Teil-Fragmente (*R*)-**2-14** und **2-41** erfolgte unter Shiina-Bedingungen⁵⁴, gefolgt von einer intramolekularen Stille-Kupplung mit dem Katalysatorsystem Pd₂(dba)₃/LiCl zum Ringschluss des Makrolactons und der abschließenden TBS-Etherspaltung zum Naturstoff Biselyngbyolid B (**2-5**).

TOTALSYNTHESE NACH R. K. GOSWAMI⁵⁸

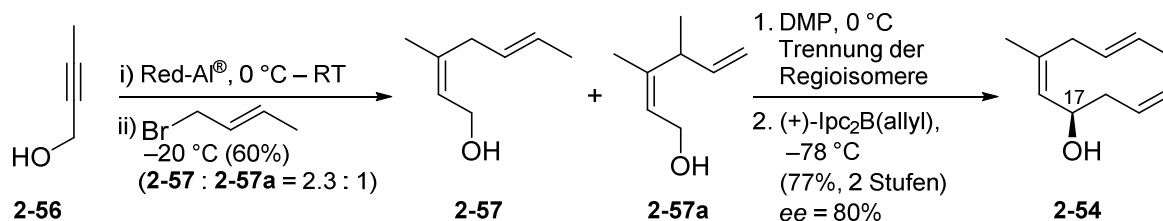
Die Gruppe um Goswami entwickelte eine konvergente und vor allem in Bezug auf das Seitenkettenfragment deutlich kürzere Syntheseroute als Suenaga. Auf diesem Weg gelang es ihnen Biselyngbyolid B (**2-5**) mit einer Gesamtausbeute von 4.1% über 20 Stufen (in Bezug auf die längste lineare Sequenz) ausgehend von Aldehyd **2-60** (Schema 16) herzustellen.



Schema 13: Retrosynthetische Analyse von Biselyngbyolid B (**2-5**) nach Goswami *et al.*⁵⁸

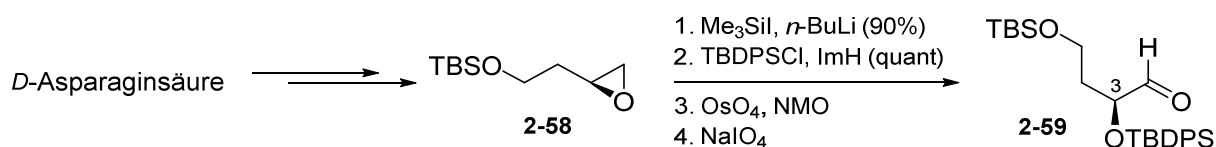
Die in **Schema 13** gezeigte retrosynthetische Analyse von R. K. Goswami *et al.* kommt ebenfalls zu dem Schluss den Makrocyclus über eine intramolekulare Kreuzkupplung aufzubauen. Die Vorstufe hierfür sollte wieder über eine intermolekulare Veresterung der Fragmente **2-54** und **2-55** zugänglich gemacht werden. Der Aufbau der Seitenkettengeometrie sollte nach dem Jamison-Protokoll zur Synthese von substituierten Olefinen erfolgen.⁶¹ Zur

Einführung des (*R*)-konfigurierten Stereozentrums an C17 wurde eine Brown-Allylierung⁴¹ mit (+)-Ipc₂B(allyl) gewählt. Als Schlüsselschritte zum Aufbau von Fragment **2-55** wurden eine Wittig- und eine Julia-Kocienski-Olefinierung⁴⁸ gewählt. Das Stereozentrum an C7 mit (*S*)-Konfiguration sollte über eine Crimmins-Acetat-Aldol-Reaktion⁴⁹ etabliert werden.



Schema 14: Synthese von Seitenketten-Fragment **2-54** via Jamison-Protokoll (Schritte i) und ii)) und anschließender enantioselektiver Allylierung nach Brown.⁵⁸

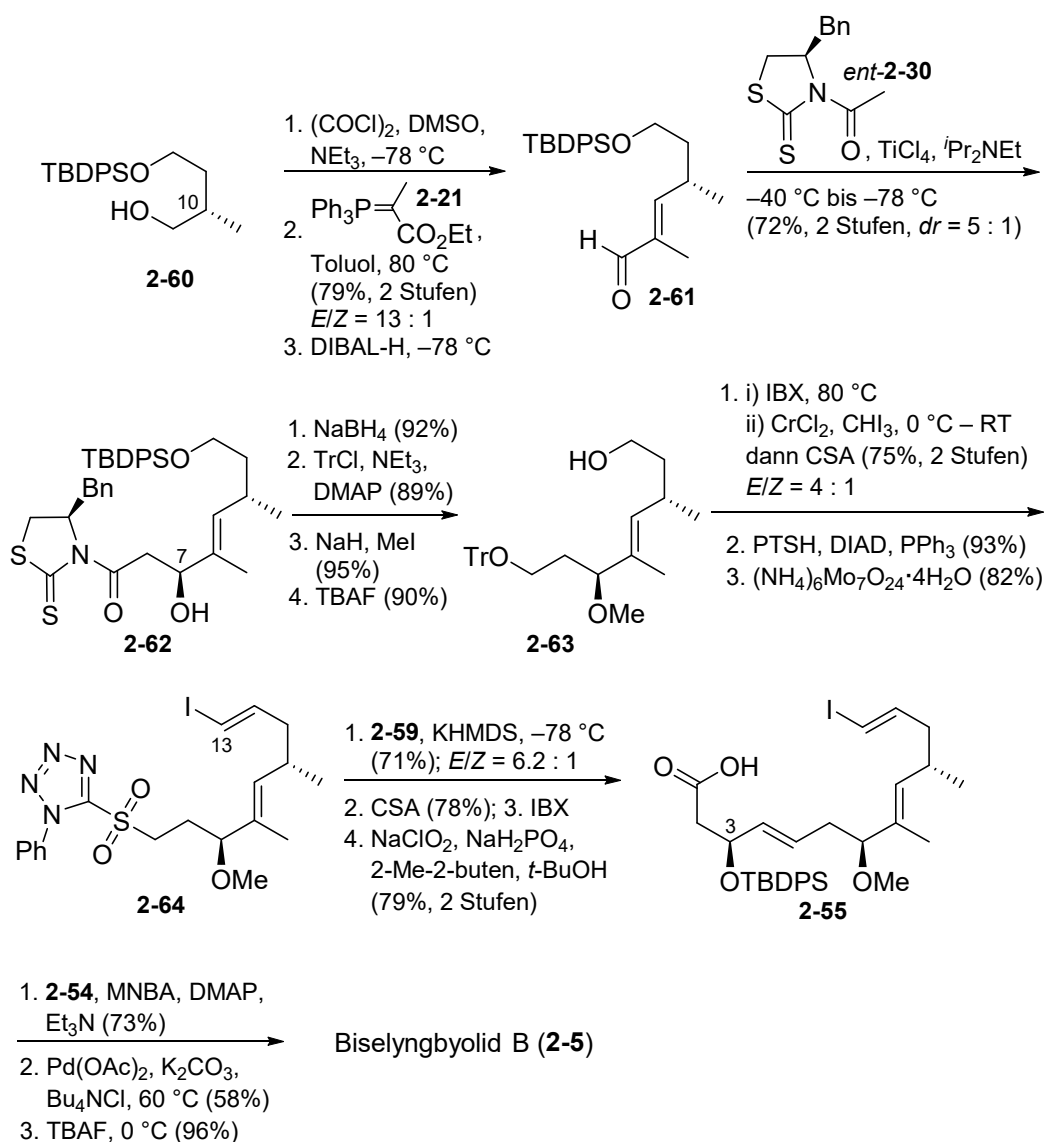
Die nur dreistufige Synthese des Allylalkohol-Fragments **2-54** (**Schema 14**) startete mit einer modifizierten Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (Red-Al[®]) vermittelten *trans*-Hydroaluminierungs/Allylierungs-Sequenz nach dem Vorbild von Jamison *et al.*⁶¹ Hierfür wurde 2-Butin-1-ol (**2-56**) zunächst mit Red-Al[®] zum entsprechenden Aluminiumalkoxid umgesetzt, welches dann durch die Reaktion mit Crotylbromid abgefangen wurde. Allerdings entstand hierbei neben dem gewünschten Substitutionsprodukt **2-57** auch das Regioisomer **2-57a** in erheblichem Ausmaß (2-**57**:2-**57a** = 2.3:1), welches erst nach der darauffolgenden Dess-Martin-Oxidation⁴⁶ aufwendig säulenchromatographisch abgetrennt werden konnte. Die Fertigstellung des Fragments **2-54** erfolgte dann über eine Brown-Allylierung des aus der Oxidation erhaltenen Aldehyds mit (+)-Ipc₂B(allyl). Die Überprüfung der Stereoselektivität mittels Mosher-Analyse ergab ein Diastereomerenverhältnis von 9:1 (über ¹H-NMR bestimmt), wodurch sich ein Enantiomerenüberschuss von 80% für das Allylalkoholfragment **2-54** ergab.



Schema 15: Synthese von Baustein **2-59** für die Julia-Kocienski-Olefinierung.

Zur Synthese von Aldehyd **2-59** (**Schema 15**) für die Julia-Kocienski-Olefinierung wurde das literaturbekannte Epoxid **2-58**⁶² zunächst mit Trimethylsulfoniumiodid und *n*-BuLi zum Allylalkohol umgesetzt. Dieser wurde als TBDPS-Ether geschützt, um anschließend das

terminale Alken mit Osmiumtetroxid und NMO dihydroxylieren zu können. Das entstandene Diol konnte schließlich mit Natriumperiodat oxidativ zum Aldehyd **2-59** gespalten werden.



Schema 16: Synthese von Vinyljodid-Fragment **2-55** und Fertigstellung von Biselyngbyolid B (**2-5**) nach Goswami *et al.*⁵⁸ CSA = Camphersulfonsäure; PTSH = 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol; DIAD = Azodicarbonsäurediisopropylester; KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid; MNBA = 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid.

Die in **Schema 16** dargestellte Synthese zum Sulfon **2-64** begann mit der Oxidation des literaturbekannten Alkohols **2-60**⁶³ unter Swern-Bedingungen und anschließender Wittig-Olefinierung des entsprechenden Aldehyds mit Ylen **2-21**. Der entstandene α,β -ungesättigte Ester wurde dann mit DIBAL-H selektiv zum Aldehyd **2-61** reduziert und in einer TiCl_4 -vermittelten Crimmins-Acetat-Aldol-Reaktion⁴⁹ mit dem chiralen Auxiliar **ent-2-30** umgesetzt. Hierbei betrug das Diastereomerenverhältnis 5:1. Anschließend wurde das Auxiliar in **2-62** reaktiv entfernt, der entstandene Alkohol als Tritylether geschützt, die Alkoholfunktion an C7

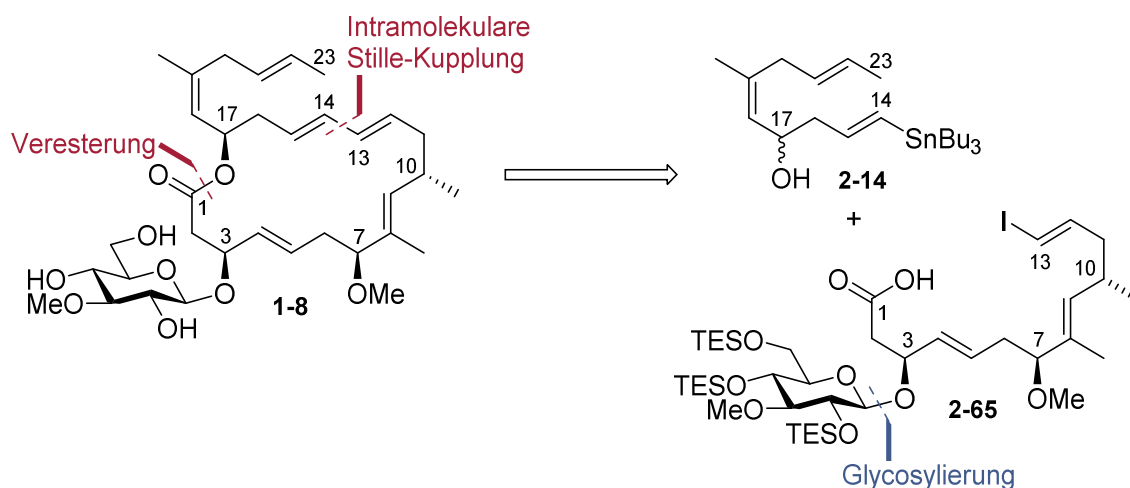
methyliert und schließlich der TBDPS-Ether an C12 gespalten, um den Alkohol **2-63** zu erhalten. Dieser wurde dann mit IBX zum Aldehyd oxidiert und mit CrCl_2 und Iodoform in einer Takai-Olefinierung⁵⁹ mit einer *E/Z*-Selektivität von 4:1 zum Vinyliodid umgesetzt. Der Tritylether wurde mit Camphersulfonsäure zum Alkohol gespalten, der dann unter Mitsunobu-Bedingungen⁵² mit PTSH zum Sulfid umgesetzt werden konnte. Das Sulfon **2-64** für die Julia-Kocienski-Olefinierung⁴⁸ wurde schließlich durch Oxidation mit Ammoniumheptamolybdat und H_2O_2 erhalten und anschließend unter Einsatz von KHMDS und einer *E/Z*-Selektivität von 6:1 mit dem Aldehyd **2-59** gekuppelt.

Zur Fertigstellung des Naturstoffs wurde zunächst der TBS-Ether gespalten und der erhaltene Alkohol in zwei Stufen zur Carbonsäure **2-55** oxidiert, um dann mit dem Seitenketten-Fragment **2-54** unter Shiina-Bedingungen⁵⁴ verestert zu werden. Die intramolekulare Heck-Kupplung⁶⁴ mit dem Katalysatorsystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Bu}_4\text{NCl}$ lieferte den Makrocyclus mit einer Ausbeute von 58%. Durch die finale Spaltung des TBDPS-Ether an C3 wurde Biselyngbyolid B (**2-5**) in einer Ausbeute von 96% erhalten.

2.5.5 TOTALSYNTHESE VON BISELYNGBYASID NACH SUENAGA

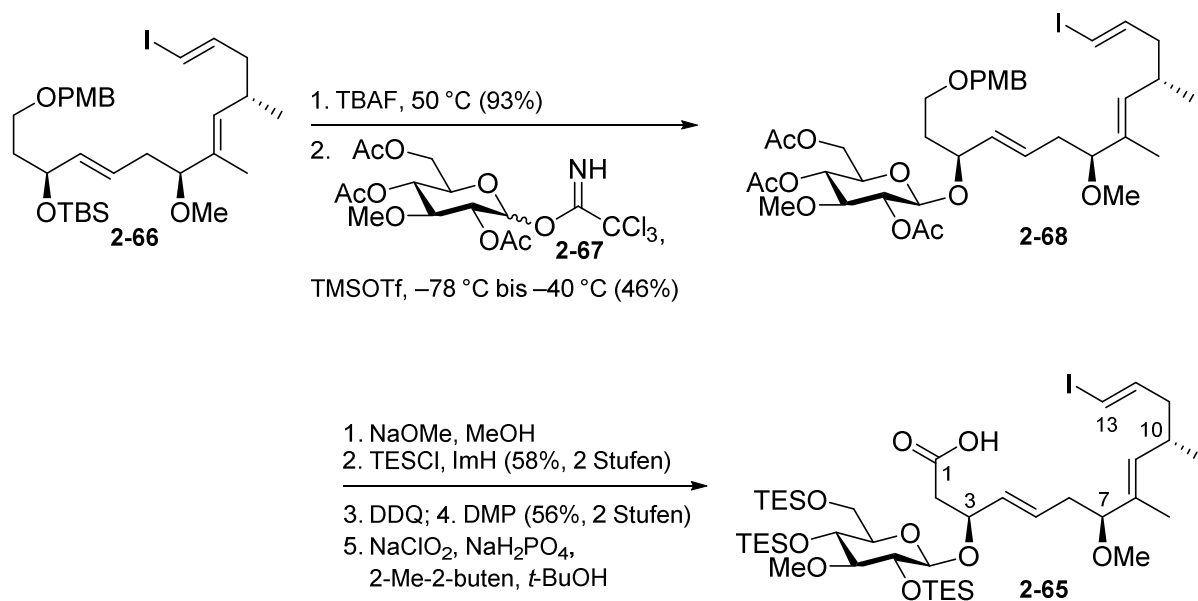
Erst kürzlich gelang der Gruppe um K. Suenaga die erste Totalsynthese von Biselyngbyasid (**1-8**).⁶⁵ Nach ihrer erfolgreichen Synthese von Biselyngbyolid B (**2-5**), dem Aglycon von Biselyngbyasid (Abschnitt 2.5.4), verfolgten sie als ersten Ansatz eine direkte Glycosylierung dieses Aglycons. Allerdings führte sowohl der Einsatz von Trifluorimidat-Donoren mit Aktivierung durch Bortrifluoridetherat, als auch der Einsatz von milden Aktivatoren wie $\text{Ph}_3\text{AuNTf}_2$ oder NIS, NBS und AgOTf nicht zum Erfolg, stattdessen wurde entweder das Edukt reisoliert oder dessen Zersetzung beobachtet.

Als Gründe hierfür nannten die Autoren die hohe Empfindlichkeit des Makrolactonrings unter den gewählten Reaktionsbedingungen und die geringe Reaktivität der C3-Hydroxyl-Funktion. Daher entschieden sie sich den Glycosidrest einzuführen, bevor das Makrolacton geschlossen wird. Dementsprechend passten sie die retrosynthetische Analyse wie folgt an.



Schema 17: Angepasste retrosynthetische Analyse zu Biselyngbyasid (**1-8**) von K. Suenaga *et al.*⁶⁵

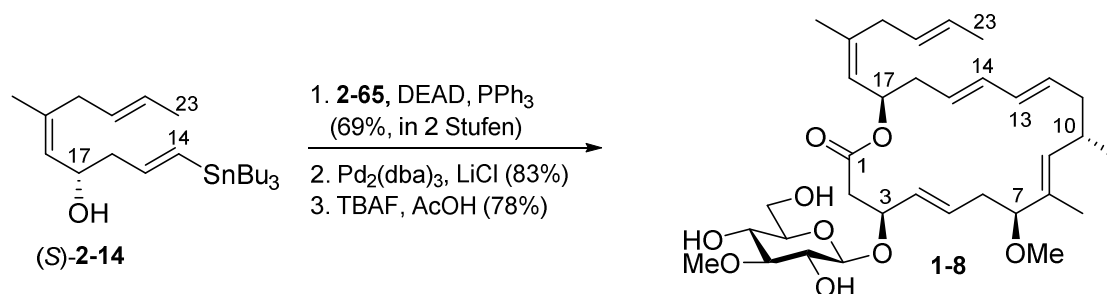
Die in **Schema 17** dargestellte retrosynthetische Betrachtung ergab die bewährte Strategie aus Veresterung der Teilfragmente, gefolgt von einer intramolekularen Stille-Kupplung zum Aufbau des Makrocyclus. Der Glycosylrest sollte vor der Veresterung der Fragmente **2-14** und **2-65** eingeführt werden.



Schema 18: Synthese von Glycosidfragment **2-65**. DDQ = 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon.

Die Synthese des Säurefragments **2-65** (**Schema 18**) begann mit der Entfernung der TBS-Schutzgruppe am in Abschnitt 2.5.4 bereits beschriebenen, aber dort nicht abgebildeten Vinylidid **2-66** (**Schema 12**). Der entstandene Alkohol wurde dann unter Schmidt-Bedingungen⁶⁶ mit dem Trichloracetimidat **2-67** zum β -Glycosid **2-68** umgesetzt. Im nächsten Schritt wurden die Hydroxyl-Funktionen am Zuckerrest vom Acetat zum TES-Ether umgeschützt, um später die finale Entschützung zum Naturstoff zu vereinfachen. Der Abschluss

der Syntheseroute erfolgte über die oxidative Spaltung des PMB-Ethers und anschließende zweistufige Oxidation des primären Alkohols zur Carbonsäure **2-65**.



Schema 19: Fertigstellung der Synthese von Biselyngbyacid (**1-8**) nach Suenaga *et al.* DEAD = Azodicarbonsäurediethylester.

Die Autoren berichten, dass die Veresterung von **2-65** und (*R*)-**2-14** unter Shiina⁵⁴-, Yamaguchi- oder Steglich⁶⁷-Bedingungen mit dem Zuckerrest an C3 nicht möglich war. Deshalb wurde eine Veresterung unter Mitsunobu-Bedingungen⁵² durchgeführt. Um trotzdem die richtige Geometrie am C17-Stereozentrum zu erhalten wurde hierfür das Vinylstannan-Fragment (*S*)-**2-14** analog zu der in Abschnitt 2.5.4 bereits beschriebenen Route ausgehend von (*S*)-Tritylglycidylether synthetisiert, wobei sowohl die Ausbeuten, als auch die Selektivitäten vergleichbar waren. Die partielle Isomerisierung des C18-*E*-Alkens, die während der ersten Synthese zum Vinylstannan-Fragment (*R*)-**2-14** beobachtet wurde, konnte durch Optimierung der Reaktionsbedingungen verhindert werden.

Die Fertigstellung von Biselyngbyacid (**1-8**) startete mit der Mitsunobu-Veresterung der Fragmente **2-65** und (*S*)-**2-14**, die mit einer Ausbeute von 69% verlief. Nachdem durch die folgende intramolekulare Stille-Kupplung der Makrocyclus mit einer Ausbeute von 83% aufgebaut wurde, führte die finale Spaltung der TES-Ether am Kohlenhydrat-Rest mit TBAF und AcOH mit einer Ausbeute von 78% zu Biselyngbyacid (**1-8**; **Schema 19**). Der macrolide Naturstoff wurde dabei mit einer Ausbeute von 1.5% über 24 lineare Stufen ausgehend von Aldehyd **2-47** (Abschnitt 2.5.4, **Schema 12**) erhalten.

2.6 STEREOSELEKTIVE ALLYLIERUNG VON CARBONYLFUNKTIONEN

2.6.1 THEORIE

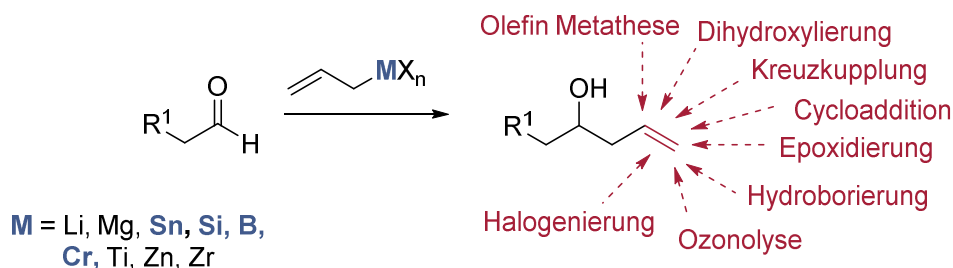
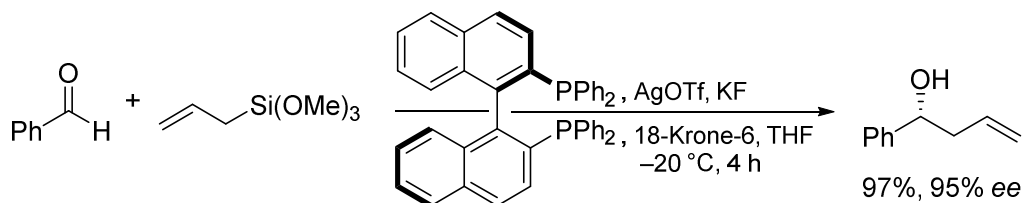


Abbildung 10: Addition von nucleophilen Allylmetall-Reagenzien an Aldehyde und mögliche Folgereaktionen.

Die Addition von organometallischen Reagenzien an Carbonylverbindungen spielt schon lange eine bedeutende Rolle in der organischen Synthesechemie, da hier neben einer neuen C-C-Bindung zumeist auch ein neues Stereozentrum in Form eines chiralen Alkohols entsteht. Wird für die Addition ein Nucleophil mit Allylsystem verwendet, eröffnen sich zusätzlich eine Vielzahl von weiteren Reaktionsmöglichkeiten (**Abbildung 10**).⁶⁸ So bietet die neu eingeführte Doppelbindung beispielsweise Möglichkeiten der Kettenverlängerung über eine Olefin-Metathese oder eine Kreuzkupplung, sowie Funktionalisierungen über eine Epoxidierung, Dihydroxylierung oder Halogenierung, um nur einige der möglichen Umsetzungen zu nennen.⁶⁹ Durch die Verwendung von asymmetrischen allylischen Organometallverbindungen, in denen das Metallzentrum von chiralen Liganden koordiniert ist, lässt sich durch Übertragung der stereochemischen Information, je nach Substrat, außerdem ein hoher Grad an Diastereo- bzw. Enantioselektivität erzeugen.⁷⁰ Zusätzlich lassen sich die Reaktivität und Selektivität des Nucleophils über die Auswahl der Metallspezies steuern und variieren, am weitesten verbreitet sind dabei Reagenzien die auf Zinn, Silizium, Bor oder Chrom basieren.⁶⁹

Die oben genannten Punkte machen deutlich, dass durch die asymmetrische Umwandlung von Carbonylfunktionen in homoallylische Alkohole sehr vielseitige Zwischenprodukte erhalten werden können, was sich ideal für die Synthesepaltung von komplexen Naturstoffen eignet.⁶⁹⁻⁷⁰ Ein kleiner Nachteil bei der Verwendung von chiralen Allylboranen, -silanen oder -stannanen kann jedoch die benötigte stöchiometrische Menge an chiralen Liganden sein, falls diese nicht günstig erworben oder aus leicht zugänglichen chiralen Ausgangsmaterialien hergestellt werden können. Die Entwicklung von katalytischen Methoden zur enantioselektiven Allylierung von Carbonylen war aufgrund der konzeptionellen Vorteile daher eine logische

Konsequenz.⁷⁰ Ein Großteil der entwickelten Synthesen setzt dabei auf die Carbonyl-Aktivierung durch eine chirale Lewis-Säure.^{68, 70} So zum Beispiel die im Jahr 2003 von H. Yamamoto beschriebene in **Schema 20** abgebildete katalytische Variante der Sakurai-Hosomi-Reaktion mit Allyltrimethoxysilan in Gegenwart von AgOTf, KF, 18-Krone-6 und eines chiralen Bisphosphans.⁷¹



Schema 20: Katalytische Sakurai-Hosomi-Reaktion von H. Yamamoto am Beispiel von Benzaldehyd mit (*R*)-BINAP als chirale Lewis-Säure.⁷¹

Diese Vielzahl an substituierten Alkylmetallderivaten lässt sich in Bezug auf ihre Diastereoselektivität (*syn* oder *anti*) in der Reaktion mit Aldehyden in drei Kategorien (**Abbildung 11**) unterteilen:⁷²

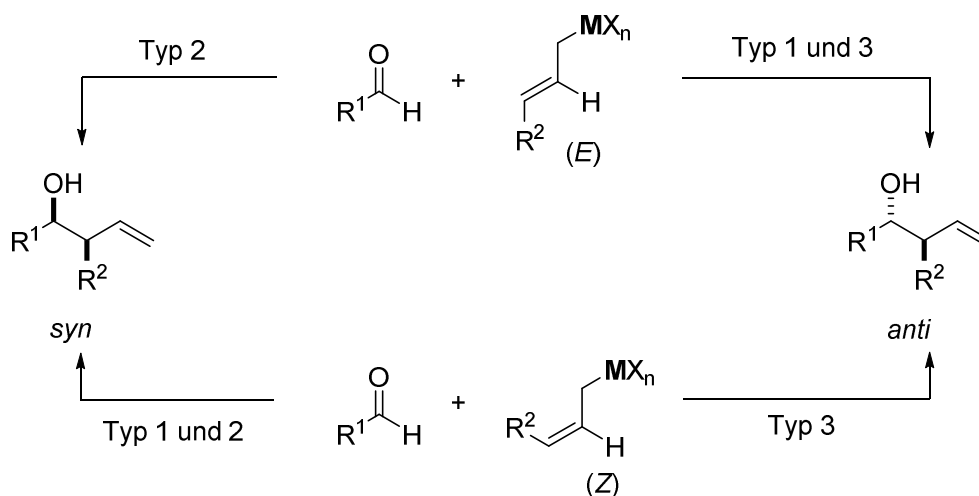


Abbildung 11: Diastereoselektivität der Allylierung von Aldehyden in Abhängigkeit des nucleophilen Reagenzes. M = Metall; X_n = Halogen, Alkyl.

TYP 1

Dieser Reaktionstyp gilt für Bor und Aluminium basierte Reagenzien, sowie für Silizium- und Zinnhalogenide ($\text{MX}_n = \text{SnX}_3$, bzw. SiX_3)⁶⁹. Hier sind die Metalle genügend stark Lewis-acide, um den Aldehyd selbst für den nucleophilen Angriff zu aktivieren. Dies führt zu einem geschlossenen, 6-gliedrigen Übergangszustand (Zimmermann-Traxler-Modell⁷³) und damit zu

einer hohen Stereokontrolle. Im Fall von Crotylierungen bildet sich aus der (*E*)-Metallspezies selektiv das *anti*-Produkt, entsprechend liefert das (*Z*)-Crotyl-Reagenz das *syn*-Produkt.⁶⁹

TYP 2

Werden Allylstannane ($\text{MX}_n = \text{SnBu}_3$) und Allylsilane ($\text{MX}_n = \text{SiMe}_3$) eingesetzt muss eine zusätzliche Lewis-Säure als Aktivator zugegeben werden. Dies hat einen offenen Übergangszustand zur Folge. Unabhängig von der Geometrie der Allylmetallspezies bildet sich bei der Addition bevorzugt das *syn*-Produkt.⁷⁴

TYP 3:

Zu den Reagenzien dieses Typs gehören Allylchrom-, Allyltitan- und Allylzirkoniumverbindungen. Unabhängig von der Geometrie im Ausgangsstoff bildet sich durch metallotopische Umlagerungen immer die thermodynamisch bevorzugte (*E*)-Allylmetallspezies.⁷⁵ Diese führt bei der Addition an Aldehyde dann bevorzugt zum *anti*-Produkt.⁶⁹

2.6.2 BROWN ALLYLIERUNG

Eine in der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen oft eingesetzte Methode zum Aufbau von Homoallylalkoholen ist die von Herbert C. Brown 1983 erstmals berichtete asymmetrische Allylierung. Die Umsetzung von Carbonylen mit auf α -Pinen basierenden Allylboranen erfolgt bei einer Vielzahl von Substraten mit hohen Ausbeuten und ausgezeichneten Stereoselektivitäten.⁴¹ H. C. Brown erhielt 1979 zusammen mit Georg Wittig den Nobelpreis für Chemie, womit ihr Beitrag zur Entwicklung von Bor- und Phosphorhaltigen Reagenzien zur Anwendung in der organischen Synthese geehrt wurde.⁷⁶

Die erste enantioselektive Allylierung von Aldehyden durch den Einsatz von chiralen Allylboronsäureestern wurde allerdings bereits 1978 von Hoffmann berichtet. Die Verwendung von auf (+)-Campher basierenden Allylierungsreagenzien lieferte optisch aktive Homoallylalkohole in sehr guten Ausbeuten, jedoch nur mit moderater Enantioselektivität.⁷⁷

Die von W. R. Roush (1985) entwickelten Diisopropyltartratboronsäureester erzielten vergleichbar den Brown-Reagenzien ebenfalls hohe Ausbeuten und sehr gute Stereoselektivitäten, weshalb auch sie häufig in der Totalsynthese komplexer Moleküle zum Einsatz kommen.⁷⁸

Neben den oben genannten Methoden wurden noch eine Reihe von weiteren Bor-basierten Reagenzien entwickelt, wie zum Beispiel das von 1,2-Diamino-1,2-diphenylethan abgeleitete Allylboran von Corey (1989)⁷⁹ oder die von 9-BBN ausgehenden Reagenzien von Soderquist.⁸⁰ Die angesprochenen Bor-basierten Reagenzien sind in **Abbildung 12** aufgezeigt.

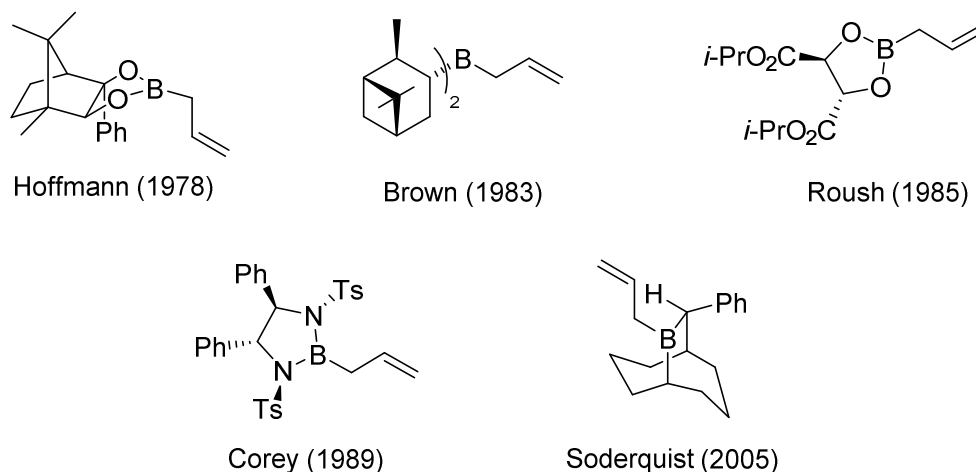
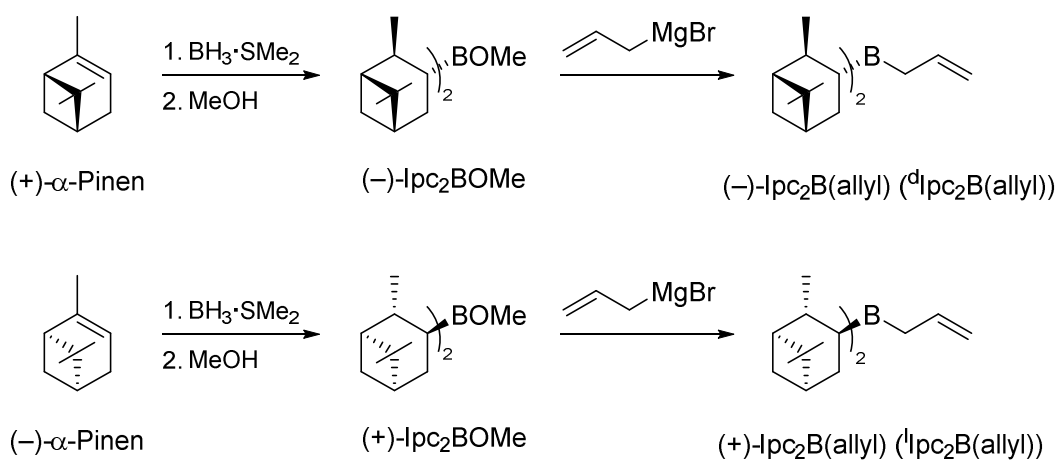


Abbildung 12: Einige auf Bor basierende Reagenzien zur enantioselektiven Allylierung.

In dieser Arbeit soll nun die Allylierungsmethode nach Brown näher betrachtet werden, da diese in den hier entwickelten Syntheserouten mehrfach zum Einsatz kommt. Die *B*-Allyldiisopinocampheylborane reagieren bereits bei sehr niedrigen Temperaturen ($-100\text{ }^{\circ}\text{C}$) mit Aldehyden und liefern bei einem breiten Substratspektrum meist hohe *ee*-Werte und gute Ausbeuten.⁶⁹ Ein weiterer Vorteil der Brown Allylierung ist außerdem die leichte Verfügbarkeit der chiralen Allylboran-Reagenzien. So können beide Enantiomere in wenigen Stufen aus kommerziell günstig erhältlichem (+)-, bzw. (–)- α -Pinen (5 g = 70 €; *ee* = 97%) hergestellt werden.^{41, 81}



Schema 21: Syntheseroute zu (–)- und (+)-*B*-Allyldiisopinocampheylboran.^{41, 81-82}

In **Schema 21** ist die Syntheseroute zu (-)-, bzw. (+)-*B*-Allyldiisopinocampheylboran dargestellt. Sie startet in beiden Fällen mit der Hydroborierung des entsprechenden α -Pinsens durch $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, wobei das gebildete Boran als weißer Niederschlag ausfällt. Durch Umkristallisation dieses Rückstands mit zusätzlichem α -Pinen wird der Borankomplex in hoher optischer Reinheit ($ee = 99.1\%$) erhalten.⁸² Die folgende dreitägige Methanolyse bei RT liefert das *B*-Methoxydiisopinocampheylboran (Ipc_2BOMe).⁴¹, welches schließlich mit Allylmagnesiumbromid zum *B*-Allyldiisopinocampheylboran ($\text{Ipc}_2\text{B}(\text{allyl})$) umgesetzt wird.^{41, 81}

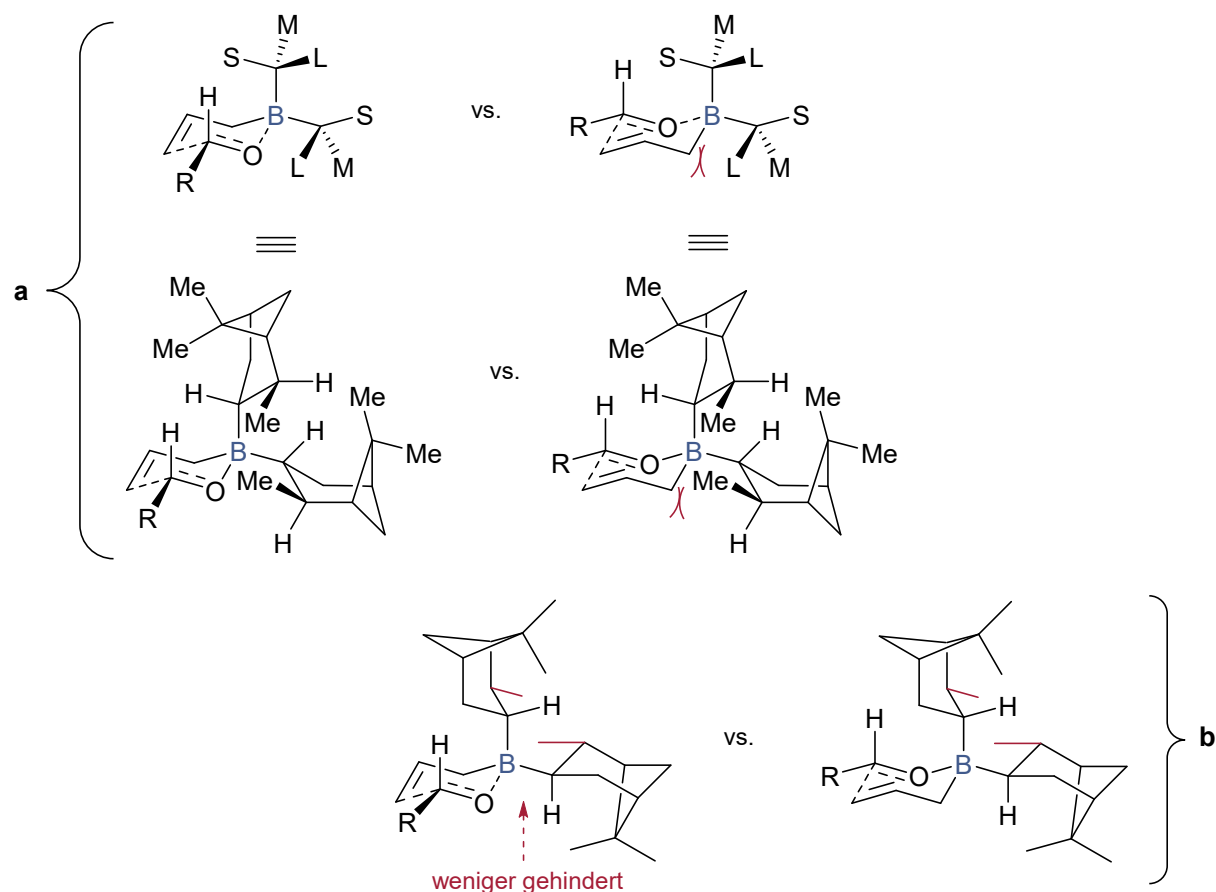
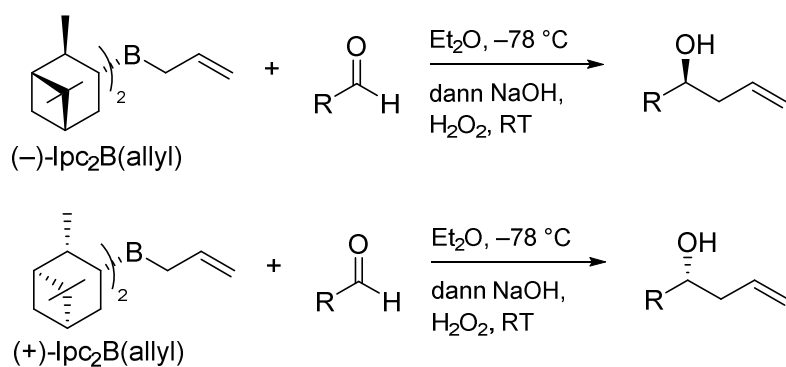


Abbildung 13: Mögliche Übergangszustände für die Allylierung mit $\text{Ipc}_2\text{B}(\text{allyl})$.⁸³

Die von Brown entwickelten Allylborane sind Paradebeispiele für die in Abschnitt 2.6.1 bereits beschriebenen Typ 1-Reagenzien. Durch die Koordination des Boratoms an den Carbonylsauerstoff wird der Aldehyd für den nucleophilen Angriff des Allylrestes aktiviert, wodurch sich dann ein cyclischer 6-gliedriger Übergangszustand ausbilden kann, in dem der Alkyl-Rest am Aldehyd eine äquatoriale Position einnimmt. Die Allylierung erfolgt aus der Richtung mit der geringsten sterischen Wechselwirkung zwischen den Ipc-Liganden und der α -Methyleninheit des Allyl-Rests.⁷⁴ In **Abbildung 13a** sind in der oberen Zeile die von Brown postulierten Übergangszustände abgebildet,^{83a} darunter deren Ableitung auf die

Ipc-Liganden.^{83b} Dabei ist links jeweils der begünstigte Übergangszustand abgebildet, rechts der Übergangszustand mit der ungünstigen sterischen Wechselwirkung (rot) zu sehen. **Abbildung 12b** zeigt eine alternative Darstellung des Übergangszustands, in der sich der Aldehyd aus der Richtung nähert, die den Ipc-Methylgruppen (rot) gegenüber liegt.

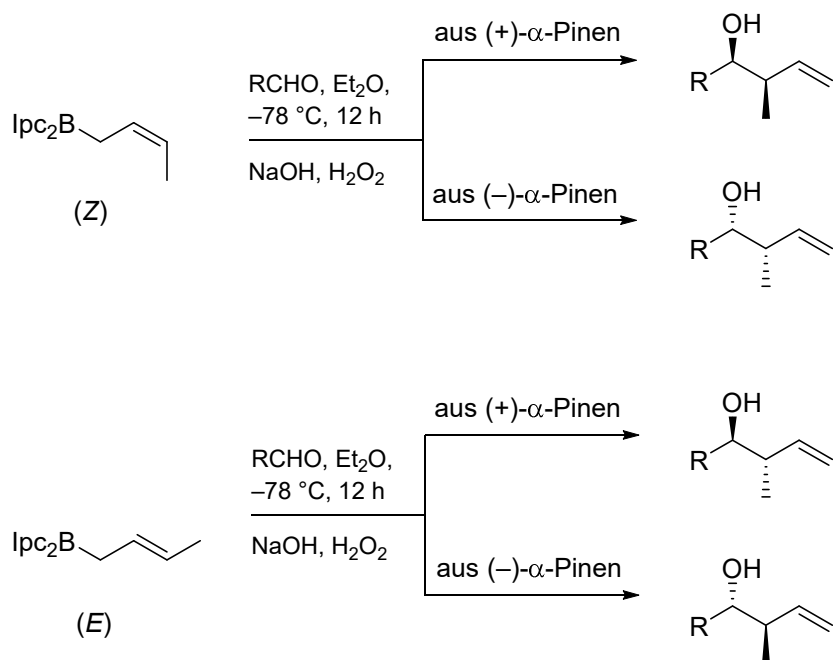
Brown *et al.* konnten zeigen (**Schema 22**), dass *B*-Allyldiisopinocampheylboran die verschiedensten Alkyl-, sowie Arylreste am Aldehyd toleriert.⁸⁴ Die asymmetrische Induktion ist dabei durchweg sehr gut⁸⁴ und die Addition der Allylgruppe erfolgt unabhängig vom eingesetzten Aldehyd stereochemisch immer im selben Sinn.⁴¹ Die Stereoselektivität der Allylierung wird also durch die Geometrie des eingesetzten chiralen Borans kontrolliert.⁷⁴



R = Alkyl, Aryl; Ausbeute: 71–88%; 80–96% ee

Schema 22: Enantioselective Allylierung mit *B*-Allyldiisopinocampheylboran.⁸¹

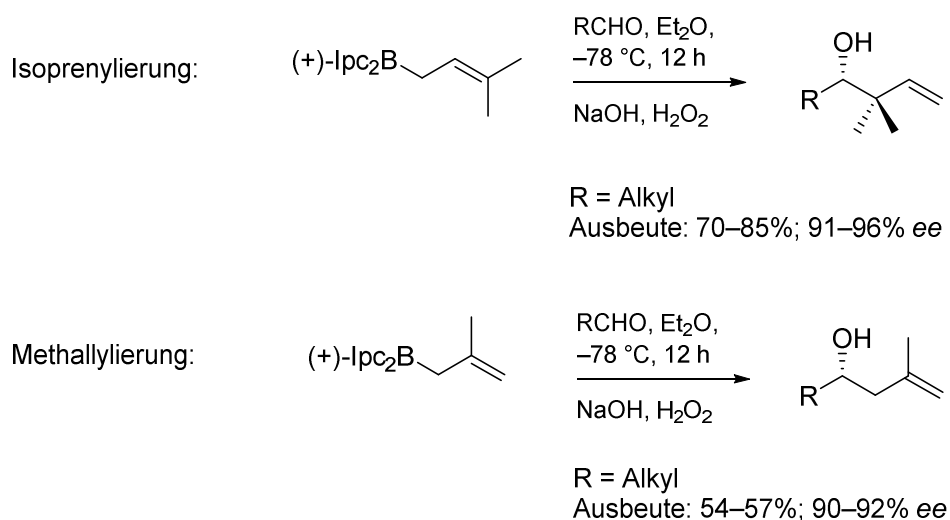
Die Verwendung von *B*-Crotyldiisopinocampheylboran^{83a} als Nucleophil ermöglicht die stereoselektive Synthese von β-Methylhomoallylalkoholen (**Schema 23**). Diese Verbindungen können zum Beispiel durch Ozonolyse leicht in die entsprechenden Aldehyde umgewandelt werden, weshalb die asymmetrische Crotylierung eine interessante Alternative zur Aldol-Reaktion darstellt.^{83a} Da während der Addition des chiralen Crotylborans zwei neue Stereozentren generiert werden, ergeben sich vier mögliche stereoisomere Produkte. Die Diastereoselektivität, also ob das entsprechende *syn*- oder *anti*-Produkt gebildet wird, hängt dabei, wie in Abschnitt 2.6.1 bereits beschrieben, von der Geometrie des Crotylrestes ab. Die absolute Konfiguration (Enantioselectivität) wird durch das chirale Auxiliar am Bor bestimmt. Auf diese Weise ist, durch die entsprechende Auswahl des Crotylierungsreagenz, jedes Stereoisomer selektiv zugänglich.^{83a}



R = Alkyl, Aryl; Ausbeute: 63–79%; *dr* = 94:6 bis 96:4

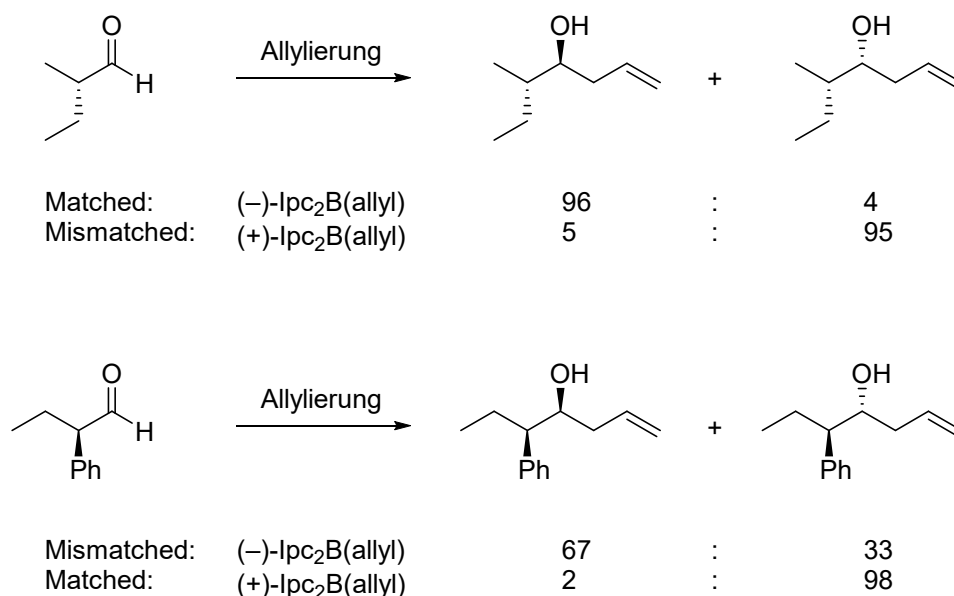
Schema 23: Asymmetrische Crotylierung von Aldehyden nach Brown.^{83a}

Neben der Allylierung und Crotylierung von Aldehyden sind auch die in **Schema 24** gezeigte asymmetrische Isoprenylierung⁸⁴⁻⁸⁵ und Methallylierung⁸⁴ von Aldehyden bekannt. Die Isoprenylierung verläuft dabei für eine Vielzahl von Substraten mit guten Ausbeuten und hoher Enantioselektivität ($ee \geq 90\%$), wobei die Methallylierung bei vergleichbar guten *ee*-Werten nur moderate Ausbeuten liefert.



Schema 24: Isoprenylierung und Methallylierung von Aldehyden nach Brown.⁸⁴⁻⁸⁵

Werden für die asymmetrische Allylierung chirale, α -substituierte Aldehyde eingesetzt, kommt das Konzept der doppelten Diastereodifferenzierung zum Tragen. Hat das chirale Reagenz die gleiche stereochemische Tendenz wie das chirale Substrat, können kooperative Effekte zu einer Erhöhung der Selektivität führen (matched case). Im Fall von gegensätzlichen Tendenzen kann es dagegen zu einer Erniedrigung der Selektivität kommen (mismatched case).⁶⁹ Die in **Schema 25** dargestellte asymmetrische Allylierung von (*S*)-2-Methylbutyraldehyd (Zeile 1) zeigt, dass in diesem Fall allein das chirale Allylboran das Verhältnis von *syn*- und *anti*-Produkt bestimmt, da die diastereoselektive Präferenz beim Einsatz des enantiomeren Allylborans genau umgekehrt ist.⁸⁶ Bei der Allylierung von (*R*)-2-Phenylbutyraldehyd (Zeile 2) verschlechtert sich im „mismatched“ Fall dagegen die Selektivität leicht. Die Selektivität der Brown Allylierung von chiralen, α -substituierte Aldehyden ist in der Regel durch das Allylierungsreagenz kontrolliert. Damit sind, wie oben schon für die Crotylierung beschrieben, auch hier alle vier möglichen Stereoisomere über die entsprechende Auswahl des Boran-Enantiomers und des Aldehyds selektiv zugänglich.⁸⁶



Schema 25: Doppelte Diastereodifferenzierung bei der Verwendung von chiralen Aldehyden.⁸⁶

3 AUFGABENSTELLUNG

Die von K. Suenaga entdeckten Biselyngbyaside^{18, 36-37} haben aufgrund ihrer zytotoxischen Aktivität gegen humane Krebszellen (IC_{50} -Werte von bis zu $0.012 \mu\text{M}$)³⁶ und ihrer hemmenden Wirkung auf Osteoklasten³⁴ vielversprechendes Potenzial als Leitstrukturen in der Entwicklung neuer Wirkstoffe für die Chemotherapie, sowie zur Behandlung von Knochenschwundkrankheiten. Der bisher nur teilweise verstandene Wirkmechanismus erfordert allerdings noch weitere Erforschung, um die Herstellung von Analoga mit verbesserter Wirksamkeit und Spezifität zu ermöglichen.¹⁹ Hierfür ist es nötig möglichst große Mengen des Naturstoffs zur Verfügung zu haben, was allerdings alleine durch die Extraktion aus den natürlichen Quellen nur schwer zu realisieren ist. Aus 200 g (Nassgewicht) des Cyanobakteriums *Lyngbya* sp. können durch Extraktion lediglich 0.69 mg Biselyngbyolid B (**2-5**) gewonnen werden.^{37c}

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Entwicklung und Verwirklichung einer effektiven und konvergenten Synthesestrategie zu Biselyngbyasid (**1-8**), wodurch auch die Herstellung von Strukturanaloga ermöglicht wird. In Anbetracht der, in Abschnitt 2.5.1 beschriebenen, erfolgreich realisierten Synthese des Teilfragments **2-15** durch P. Sawant in unserer Arbeitsgruppe sollte zunächst diese Syntheseroute weiterverfolgt werden.⁴⁰

Die geplante Retrosynthese (**Abbildung 14**) sah daher vor das Teilfragment **2-15** (blau markiert) über eine Kreuz-Kupplung mit dem Seitenketten-Fragment (rot markiert) zum Kohlenstoff-Grundgerüst zu verbinden. Dieses sollte dann durch eine Makrolactonisierung zur 18-gliedrigen Kernstruktur geschlossen werden. Die Einführung des Zucker-Rests an C3 sollte die Synthese von Biselyngbyasid (**1-8**) abschließen. Dieser konvergente Ansatz ermöglicht durch entsprechende Variation der beiden Teilfragmente auch den synthetischen Zugang zu anderen Biselyngbyoliden und Biselyngbyasiden, bzw. zu Derivaten dieser Naturstoffe. Des Weiteren sollten die synthetisierten Verbindungen auf ihre biologische Aktivität untersucht werden.

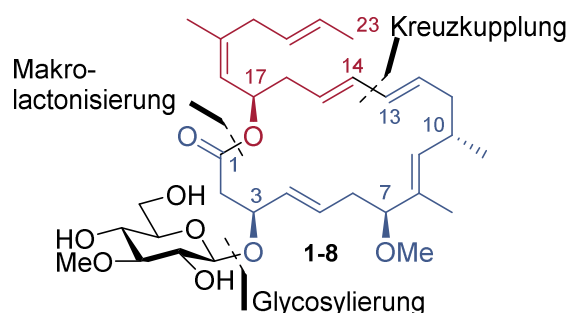


Abbildung 14: In dieser Arbeit entwickelte retrosynthetische Analyse von Biselyngbyasid (**1-8**).

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

In diesem Kapitel sollen nun die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Syntheserouten näher betrachtet werden, sowie die daraus gewonnenen Erkenntnisse diskutiert werden.

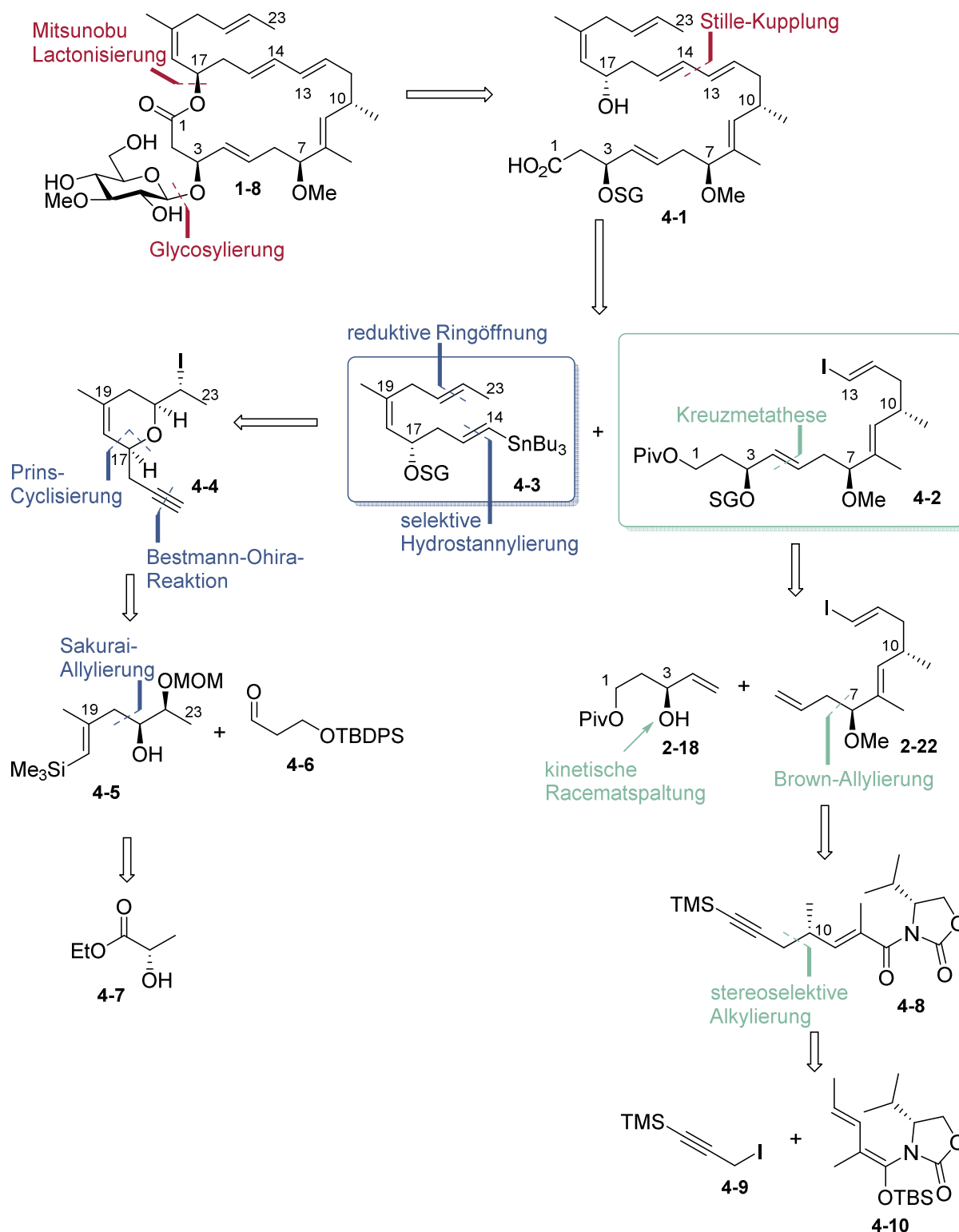
4.1 RETROSYNTHESE I ZU BISELYNGBYASID

Durch die erfolgreiche Synthese des C1–C13-Teilfragments **2-15** von Biselyngbyasid (**1-8**) durch P. Sawant aus unserer Arbeitsgruppe (siehe Abschnitt 2.5.1)⁴⁰ wurde in dieser Arbeit daher zunächst die bereits entworfene retrosynthetische Strategie (**Schema 26**) weiter verfolgt, welche vorsah, den Glucosid-Rest an C3 erst in der Endphase der Synthese, durch eine Glycosylierung am Makrocyclus, zu installieren. Der Ringschluss sollte über eine Mitsunobu-Lactonisierung⁵² erfolgen. Die hierfür benötigte *seco*-Säure **4-1** sollte über eine Stille-Kreuzkupplung des Vinyljodid-Fragments **4-2** (grün markiert) und des Vinylstannan-Fragments **4-3** (blau markiert) zugänglich sein.

Der Aufbau der synthetisch anspruchsvollen 1,4-Dien-Einheit in der Seitenkette sollte über die reduktive Öffnung eines funktionalisierten Dihydropyrans **4-4** erfolgen. Für die Einführung der *E*-Vinylstannan-Funktion wurde die selektive Hydrostannylierung eines terminalen Alkins vorgesehen, welches über die Bestmann-Ohira-Variante⁸⁷ der Seyferth-Gilbert-Homologisierung⁸⁸ generiert werden sollte. Eine Silyl-Prins-Cyclisierung⁸⁹ zwischen Silanol **4-5** und Aldehyd **4-6** sollte zum Dihydropyran **4-4** führen. Die Synthese des Silanols **4-5** sollte über eine Sakurai-Allylierung des kommerziell erhältlichen, optisch aktiven L-(–)-Milchsäureethylesters (**4-7**) erfolgen, wobei dessen absolute Konfiguration letztendlich die Geometrie des Stereozentrums an C17 festlegt.

Die in unserer Arbeitsgruppe entwickelte Synthese des Vinyljodid-Fragments **4-2** schneidet das Molekül zwischen C4 und C5. Die (*S*)-konfigurierte Alkoholfunktion an C3 des Teilfragments **2-18** ist über eine kinetische Racematspaltung zugänglich (Abschnitt 2.5.1) und wird über eine Kreuzmetathese mit dem anderen Teilfragment **2-24** verbunden. Das dafür notwendige terminale Alken sollte über eine Brown-Allylierung eingeführt werden, wobei gleichzeitig das (*S*)-konfigurierte Stereozentrum an C7 etabliert wird. Die bisherige Syntheseroute sollte an dieser Stelle durch eine stereoselektive Alkylierung⁹⁰ zum Aufbau des ebenfalls (*S*)-konfigurierten Stereozentrums an C10 zwischen den beiden, bereits in der Literatur beschriebenen Verbindungen Oxazolidinon **4-10**⁹¹ und Propargyljodid **4-9**⁶¹, um drei Schritte verkürzt werden. Des Weiteren wird dabei der in Abschnitt 2.5.1 beschriebene für

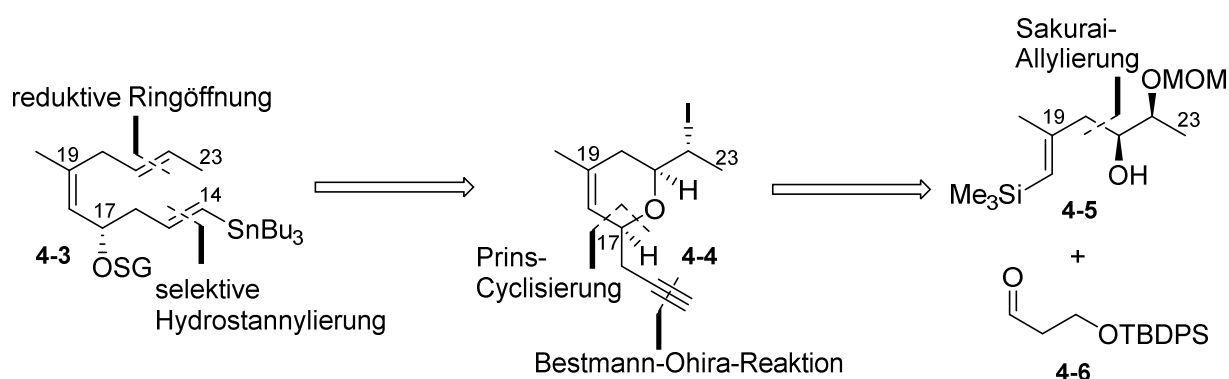
Racemisierung empfindliche Aldehyd (*S*)-2-Methyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-ynal (**2-20**) umgangen.



Schema 26: In dieser Arbeit entwickelte Retrosynthese zu Bisilyngbyasid (**1-8**). Die Synthese des an C3 ungeschützten Vinyljodids (**4-2**, SG = H) wurde in Vorarbeiten erstmals erfolgreich realisiert⁴⁰, allerdings wurde die Route im Rahmen dieser Arbeit weiter optimiert. Die Nummerierung der Atome in den Teilfragmenten entspricht zur besseren Übersicht den Nummern im späteren Naturstoff. SG = Schutzgruppe.

4.1.1 ERSTE SYNTHESEROUTE ZUM C14–C23-FRAGMENT

Die in **Schema 27** abgebildeten Schlüsselschritte der ersten entwickelten Syntheseroute zum C14–C23 Fragment **4-3** stellten zum einen die Synthese des Dihydropyrans **4-4** über eine Silyl-Prins-Cyclisierung und zum anderen die anschließende reduktive Öffnung dieses Dihydropyrans zur Generierung der 1,4-Dieneinheit dar. Dabei war geplant die terminale Alkin-Funktion, die für die abschließenden Hydrostannylierung zum Vinylstannan benötigt wird, schon vor der Ringöffnung einzuführen. Auf diesem Weg kann der Dihydropyran-Ring als Schutzgruppe für die Alkoholfunktion an C17 gesehen werden, um gleichzeitig die vermutlich leicht isomerisierende 1,4-Dieneinheit möglichst lange zu „maskieren“.



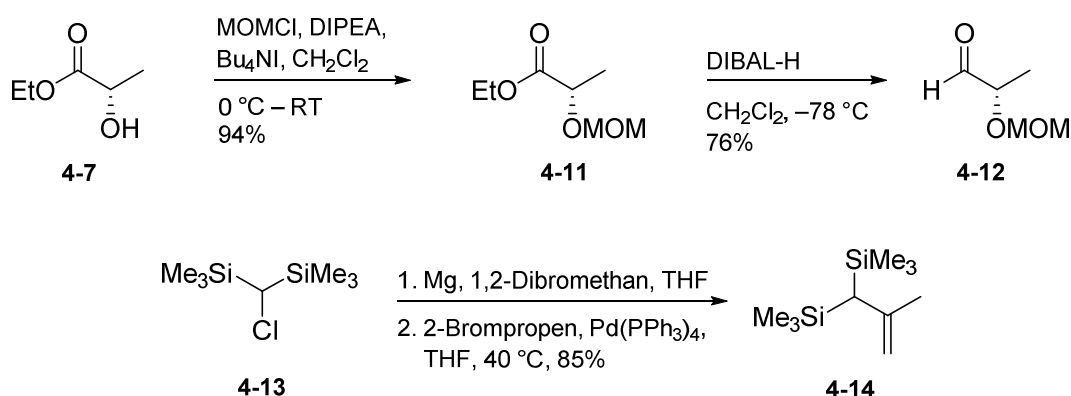
Schema 27: Schlüsselschritte der ersten in dieser Arbeit verfolgten Syntheseroute zu Seitenketten-Fragment **4-3**. Die Nummerierung der Atome in den Teilfragmenten entspricht zur besseren Übersicht den Nummern im späteren Naturstoff. SG = Schutzgruppe.

SYNTHESE DES FUNKTIONALISIERTEN *CIS*-DIHYDROPYRANS

Ausgangspunkt der Syntheseroute war die in **Schema 28** dargestellte Herstellung der literaturbekannten Reaktanden **4-12**⁹² und **4-14**⁹³ für die Sakurai-Allylierung zum Silanol **4-5**. Hierfür wurde zunächst die Alkoholfunktion des kommerziell günstig erhältlichen (L)-(-)-Milchsäureethylester (**4-7**; 1 L = 30 €) mit MOMCl verethert. Die Verwendung dieses häufig vorkommenden, natürlichen Milchsäureethylester-Enantiomers führt letztendlich zur unerwünschten (*S*)-Konfiguration an C17 in der *seco*-Säure **4-1** (siehe **Schema 26**). Dies wurde allerdings aufgrund des großen Preisunterschieds zum natürlich seltener vorkommenden, jedoch zur gewollten (*R*)-Konfiguration an C17 führenden (D)-(+)-Milchsäureethylester (5 mL = 250 €) in Kauf genommen. Durch eine Makrocyclisierung der (17*S*)-*seco*-Säure **4-1** unter Mitsunobu-Bedingungen⁵² kann das Stereozentrum an C17 später invertiert werden. Der geschützte Milchsäureethylester **4-11** wurde in sehr guter Ausbeute und mit einer optischen Reinheit von 95% *ee* (bestimmt über chirale GC/MS) erhalten.

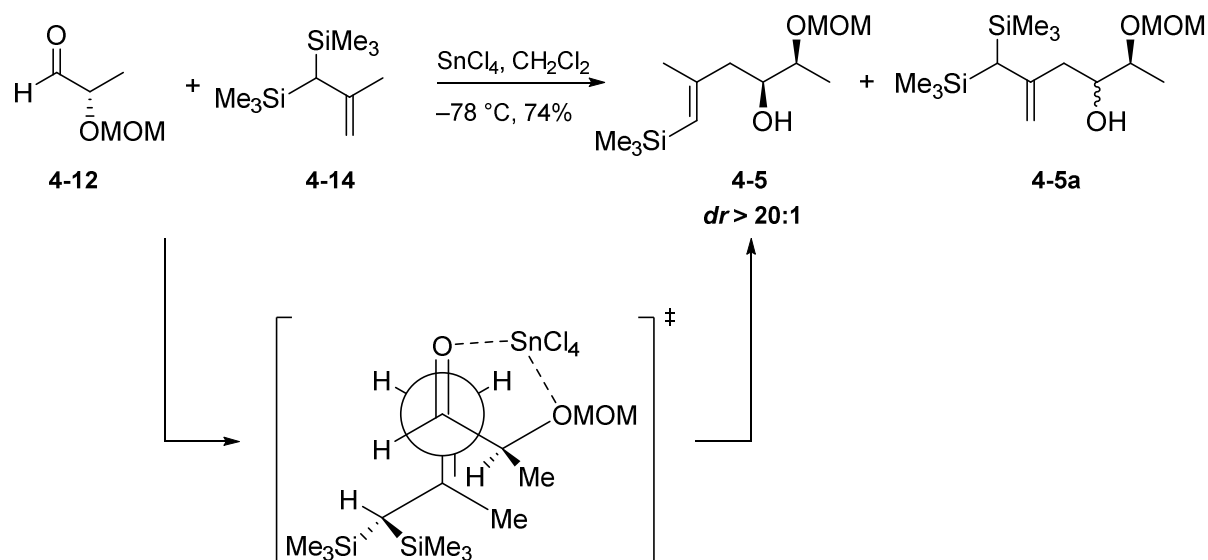
Die anschließende Reduktion mit DIBAL-H lieferte dann (*S*)-2-(Methoxymethoxy)-propanal (**4-12**). Erste Untersuchungen zeigten, dass die Lösung der während der Reaktion gebildeten, schwer abzutrennenden, Aluminate durch Rochelle-Salz-Lösung unglücklicherweise zur Zersetzung des Aldehyds führte. Daher wurde die Reaktion analog zu V. Loza *et al.* durch die Zugabe von H₂O beendet und der entstandene Aluminatschleim mehrfach mit warmem CH₂Cl₂ extrahiert.⁹² Auf diesem Weg wurde der gewünschte Aldehyd **4-12** in hoher Reinheit erhalten, so dass auf eine Aufreinigung durch Flash-Chromatographie verzichtet werden konnte. Aufgrund seines hohen Dampfdrucks wurde der Aldehyd **4-12** als 75%ige Lösung in CH₂Cl₂ (bestimmt über ¹H-NMR) für die nächsten Reaktionen eingesetzt.

Zur Synthese des Silans **4-14** wurde Bis(trimethylsilyl)chlormethan (**4-13**) zunächst mit elementarem Magnesium in die entsprechende Grignard-Verbindung überführt, welche anschließend in einer Palladium(0)-katalysierten Kumada-Kupplung⁹⁴ mit 2-Brompropen umgesetzt wurde.⁹³



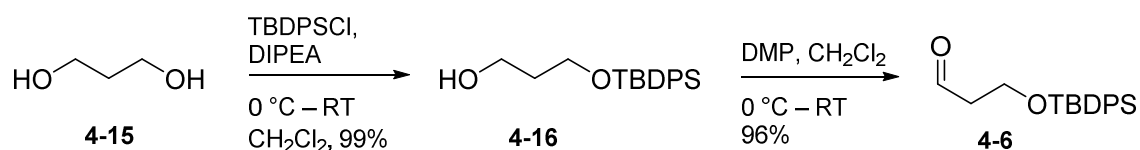
Schema 28: Synthese der Edukte **4-12** und **4-14** für die Sakurai-Allylierung nach Loza *et al.*⁹² und Williams *et al.*⁹³

Die folgende Zinn(IV)-vermittelte Sakurai-Allylierung von (*S*)-2-(Methoxymethoxy)-propanal (**4-12**) mit Silan **4-14** wurde in Anlehnung an die von D. R. Williams *et al.* berichtete Allylierung von (*S*)-2-(Benzyloxy)-propanal durchgeführt.⁹³ Die Reaktion liefert durch den in **Schema 29** gezeigten chelatkontrollierten Übergangszustand fast ausschließlich das gewünschte *syn*-Diastereomer (*dr* ≥ 20:1). In der antiperiplanaren Konformation sind sowohl die Allylspannung, als auch die repulsiven Wechselwirkungen der Substituenten minimal, was die selektive Bildung des *E*-Alkenylsilan begründet.⁹³ Durch eine konkurrierende *En*-Reaktion kam es, wie bereits von Williams *et al.*⁹³ beobachtet, zur Bildung von Nebenprodukt **4-5a**, welches jedoch durch Flash-Chromatographie vom gewünschten Silanol **4-5** abgetrennt werden konnte.



Schema 29: Chelatkontrollierte diastereoselektive Sakurai-Allylierung über einen antiperiplanaren ÜZ. Das En-Nebenprodukt **4-5a** konnte durch Flash-Chromatographie vom Produkt **4-5** abgetrennt werden.

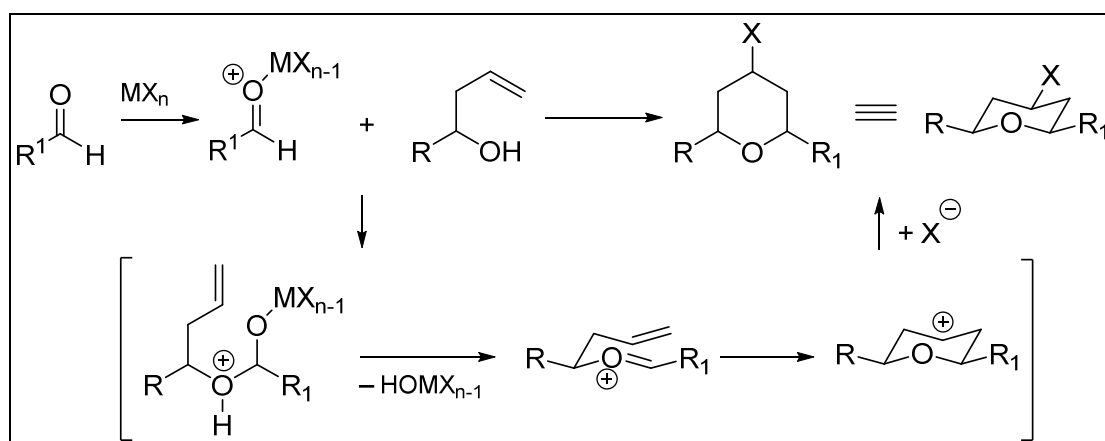
Die Synthese des literaturbekannten Aldehyds **4-6**⁹⁵ für die anschließende Silyl-Prins-Cyclisierung erfolgte über zwei Stufen mit sehr guten Ausbeuten (**Schema 30**). Als Schutzgruppe wurde hier ein *tert*-Butyldiphenylsilyl-Rest gewählt, da zum einen die Synthese zum Aldehyd effektiv durchzuführen ist, zum anderen diese Schutzgruppe den Lewis-sauren Bedingungen der anschließenden Silyl-Prins-Cyclisierung standhält. Hierfür wurde zunächst selektiv eine OH-Gruppe von Propandiol (**4-15**) mit TBDPSCI in Anwesenheit von Hünigs Base (DIPEA) geschützt, während die andere OH-Gruppe in **4-16** mit Dess-Martin-Periodinan (DMP)⁴⁶ zum Aldehyd **4-6** oxidiert wurde, der bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ über längere Zeit gelagert werden konnte.



Schema 30: Zweistufige Synthese des Aldehyds **4-6**⁹⁵ für die anschließende Silyl-Prins-Cyclisierung.

SILYL-PRINS-CYCLISIERUNG

Die als Prins-Cyclisierung bekannte Reaktion von Aldehyden mit Homoallylalkoholen unter Brønsted- oder Lewis-Säure-Katalyse ist eine oft angewendete Methode zur Synthese von Di- und Tetrahydropyranen.⁹⁶ Der in **Schema 31** abgebildete allgemein anerkannte Mechanismus startet mit dem nucleophilen Angriff des Alkohols an den aktivierten Aldehyd, woraufhin es zur Bildung eines Oxocarbenium-Ions kommt. Dieses bildet durch den Angriff des Olefins ein Tetrahydropyranal-Carbokation mit Sesselkonformation, welches durch ein Nucleophil, wie zum Beispiel einem Halogenid aus der Lewis-Säure, abgefangen werden kann.⁹⁶⁻⁹⁷

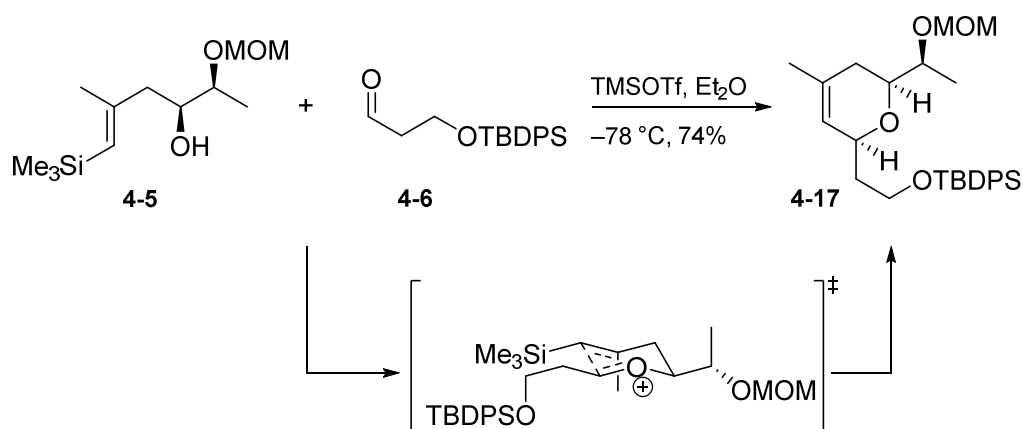


Schema 31: Allgemein anerkannter Mechanismus der Lewis-Säure-katalysierten Prins-Cyclisierung über ein Tetrahydropyranal-Carbokation. R = Rest, MX_n = Lewis-Säure.⁹⁶

Werden für die Reaktion silylierte Homoallylalkohole eingesetzt wird das Tetrahydropyranal-Carbokation durch Hyperkonjugation des Silikon-Atoms zusätzlich stabilisiert (β -Silyl-Effekt). Dadurch wird die Eliminierung des Silyl-Restes gegenüber eines nucleophilen Angriffs stark begünstigt.⁹⁶ In der sesselförmigen Konformation der Tetrahydropyranal-Zwischenstufe bevorzugen die Substituenten eine äquatoriale Stellung, weshalb bevorzugt *cis*-Dihydropyrane erhalten werden. So lassen sich durch die von A. P. Dobbs *et al.* beschriebene Silyl-Prins-Reaktion einfach und in nur wenigen Stufen stereoselektiv Dihydropyrane herstellen.⁸⁹

Die Reaktionsbedingungen für die Silyl-Prins-Reaktion zwischen dem Aldehyd **4-6** und Silanol **4-5** (**Schema 32**) wurden bereits im Rahmen von Vorarbeiten während meiner Diplomarbeit untersucht.⁹⁸ Allerdings wurde hier das literaturbekannte Benzyl-geschützte Analogon von **4-5**⁹³ als Homoallylspezies eingesetzt. Als Lewis-Säuren wurden $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, InCl_3 und TMSOTf verwendet, welche bereits in der Literatur Verwendung fanden.⁸⁹ Die besten Ergebnisse wurden dabei mit den von Z. Song *et al.* beschriebenen Bedingungen erzielt, in denen der silylierte Homoallylalkohol bei -78°C in Et_2O mit der 1,5-fachen Menge TMSOTf

und der 2-fachen Menge an Aldehyd umgesetzt wird.⁹⁹ Diese Methode wurde dementsprechend auch für die Umsetzung von Silanol **4-5** gewählt (**Schema 32**).



Schema 32: Silyl-Prins-Reaktion zum *cis*-Dihydropyran **4-17** mit sesselartigem 6-gliedrigem Übergangszustand in dem alle großen Reste eine äquatoriale Stellung einnehmen.

So lieferte die zügige Zugabe von TMSOTf zum in Et₂O gelösten Aldehyd **4-6** bei –78 °C und anschließendem raschem Zutropfen des Silanols **4-5** als 0.1 M Lösung nach 17 Stunden das Cyclisierungs-Produkt **4-17** mit einer Ausbeute von 74%. Die *cis*-Konfiguration an C17 und C2 wurde über ein NOESY-NMR-Experiment bestätigt.

Neben dem gewünschten Dihydropyran **4-17** wurde in geringen Ausbeuten ein weiteres Produkt isoliert, wobei es sich um das Trimerisierungsprodukt des Aldehyds **4-6** handelt (**Abbildung 15**). Diese Annahme wurde sowohl durch ¹H und ¹³C NMR Experimente, als auch durch ESI-MS Experimente bekräftigt. Dadurch erklärt sich, dass die Cyclisierung nur beim Einsatz der doppelten Menge an Aldehyd im Vergleich zum Silanol mit zufriedenstellenden Ausbeuten abläuft.

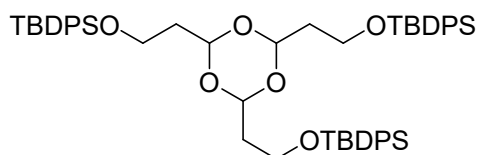
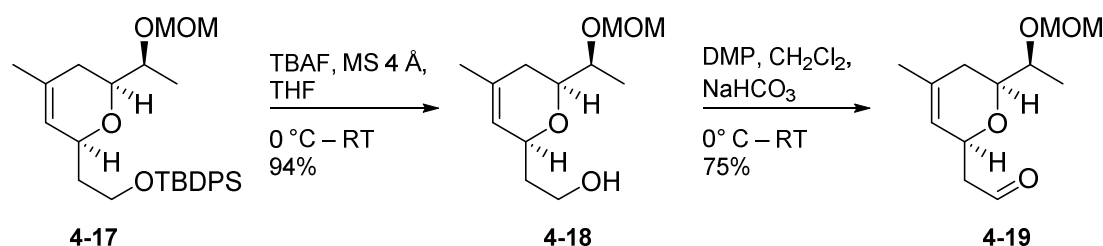


Abbildung 15: Durch Trimerisierung von Aldehyd **4-6** entstehendes Nebenprodukt.

Die Bildung des Nebenproduktes stellte kein zu großes Problem dar, da es säulenchromatographisch leicht vom gewünschten Produkt **4-17** abgetrennt werden konnte. Weitere Optimierungsversuche zur Unterdrückung des Trimerisierungsprodukts, wie beispielsweise eine veränderte Reihenfolge der Reagenzienzugabe oder der Einsatz anderer Lewis-Säuren, schlugen leider fehl.

FUNKTIONALISIERUNG DES *CIS*-DIHYDROPYRANS

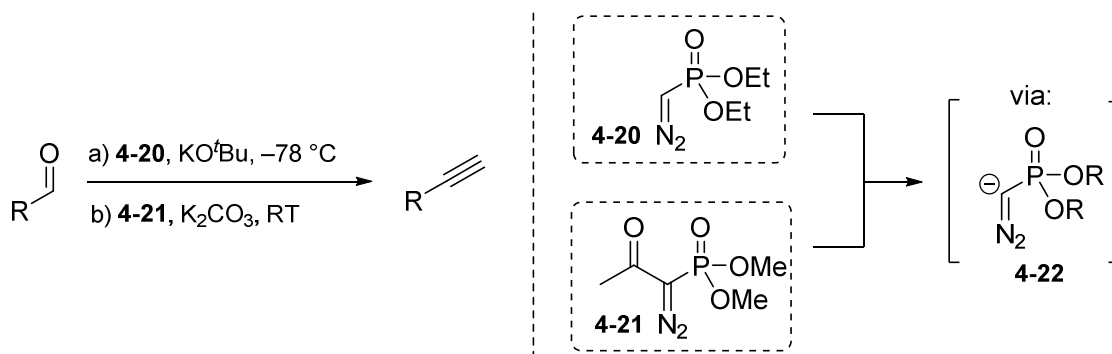
Um das Dihydropyran weiter zu funktionalisieren, wurde zunächst der TBDPS-Ether abgespalten, gefolgt von der Oxidation der freien Alkohol-Funktion zum Aldehyd **4-19** (Schema 33). Für die Desilylierung wurde das bereits oft in der Literatur für diese Reaktionen verwendete feste Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (TBAF·3H₂O) eingesetzt. Allerdings konnten unter diesen Bedingungen nach 20 Stunden Reaktionszeit lediglich 20% des gewünschten Alkohols **4-18** isoliert werden. Durch den Einsatz von TBAF als 1 M Lösung in THF und der Zugabe von Molsieb zum Reaktionsgemisch konnte die Ausbeute bei kürzerer Reaktionszeit (1 Stunde) auf ausgezeichnete 94% erhöht werden.¹⁰⁰ Die anschließende Oxidation mit DMP und NaHCO₃ in Dichlormethan führte mit 75% Ausbeute zum Aldehyd **4-19**. Festgehalten werden sollte, dass andere Oxidationsmethoden, wie beispielsweise die Swern-Oxidation mit DMSO, Oxalylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan bei -78 °C, vergleichbare Ergebnisse (74%) lieferten. Allerdings wurde aufgrund der vorallem bei kleinen Substanzmengen deutlich unkomplizierteren Durchführung hier im Folgenden die DMP-Oxidation eingesetzt.



Schema 33: Spaltung des TBDPS-Ethers und Oxidation zum Aldehyd **4-19**.

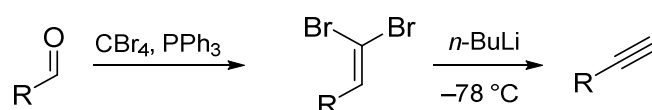
KETTENVERLÄNGERUNG ZUM TERMINALEN ALKIN

Für die Kettenverlängerung von Aldehyden zu terminalen Alkinen sind zahlreiche synthetische Methoden bekannt.¹⁰¹ Im Rahmen dieser Arbeit wurde zum einen die als Seyferth-Gilbert-Homologisierung⁸⁸ bekannte einstufige Umsetzung von Aldehyden mit Diethyldiazomethylphosphonat (**4-20**, Schema 34) in Gegenwart von Basen, sowie deren Variante unter Verwendung des Bestmann-Ohira-Reagenzes (**4-21**)⁸⁷ eingesetzt. Bei Verwendung des Bestmann-Ohira-Reagenzes wird die reaktive Zwischenstufe, das Diazomethylphosphonat-Anion **4-22**, durch eine schwache Base mittels Acyl-Spaltung erzeugt, sodass die Reaktion für eine Vielzahl von Substraten einsetzbar ist. So können zum Beispiel auch leicht enolisierbare Aldehyde umgesetzt werden.¹⁰¹



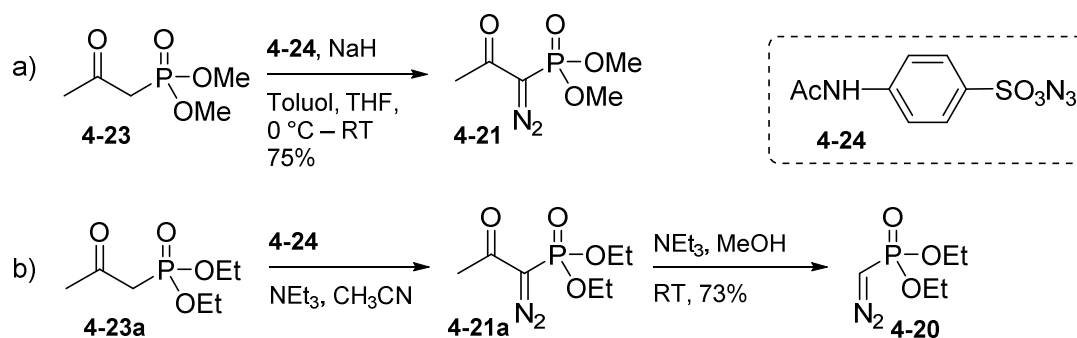
Schema 34: Seyferth-Gilbert-Homologisierung mit a) Diethyldiazomethylphosphonat **4-20** und b) dem Bestmann-Ohira-Reagenz **4-21** mit dem reaktiven Diazomethylphosphonat-Anion **4-22**. $R = Me, Et$.

Als weitere Kettenverlängerungs-Methode wurde die zweistufige Corey-Fuchs-Reaktion¹⁰² angewendet (**Schema 35**). In dieser wird der Aldehyd mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin zunächst in einer Ramirez-Olefinierung¹⁰³ zum Dibromolefin umgesetzt. Dieses führt im zweiten Schritt durch die Behandlung mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium über einen Lithium-Halogen austausch und anschließender Eliminierung zum Lithiumacetylid, welches schließlich zum Alkin hydrolysiert werden kann.



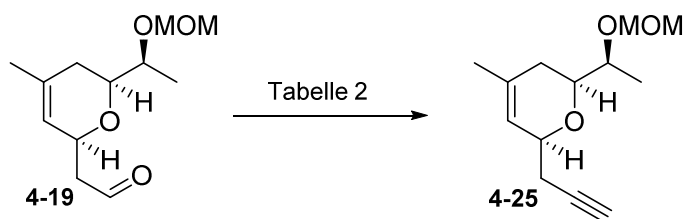
Schema 35: Zweistufige Corey-Fuchs-Reaktion¹⁰² vom Aldehyd zum terminalen Alkin.

Zunächst wurden die Reagenzien **4-20** und **4-21** für die Seyferth-Gilbert-Homologisierung nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert (**Schema 36**). Das Bestmann-Ohira-Reagenz **4-21** ist zwar kommerziell erhältlich, wurde jedoch aufgrund des relativ hohen Preises (10%ig in Acetonitril; 10 mL = 280 €) aus Dimethyl-2-oxopropylphosphonat **4-23** durch eine Diazotransfer-Reaktion mit 4-Acetamidobenzolsulfonylazid (**4-24**) nach J. Pietruska *et al.*¹⁰⁴ synthetisiert (**Schema 36**, Zeile 1). Diethyl-(diazomethyl)phosphonat **4-20** war durch die Umsetzung von Diethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (**4-21a**) mit NEt_3 in Methanol zugänglich,¹⁰⁵ wobei **4-21a** wieder durch eine Diazotransfer-Reaktion mit 4-Acetamidobenzolsulfonylazid (**4-24**) und NEt_3 in Acetonitril aus Diethyl-2-oxopropylphosphonat (**4-23a**) erhalten wurde (**Schema 36**, Zeile 2).¹⁰⁶



Schema 36: Synthese der Reagenzien **4-21** und **4-20**.

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit getesteten Kettenverlängerungs-Methoden für die Umsetzung von Aldehyd **4-19** zum terminalen Alkin **4-25** (**Schema 37**) sind in **Tabelle 2** aufgeführt.



Schema 37: Einführung des terminalen Alkins am Dihydropyran.

Tabelle 2: Getestete Bedingungen für die Kettenverlängerung von Aldehyd **4-19** zum terminalen Alkin **4-25**:

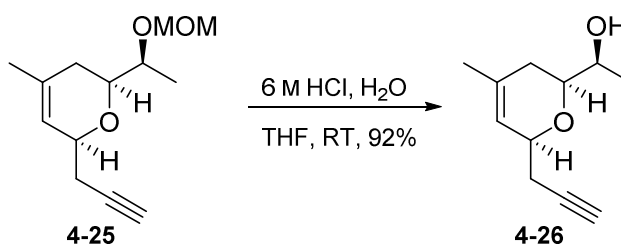
| | Reagenz | Base | Lösungsmittel | Temp. | Ausbeute |
|----------|--|---|--|---------------------------|----------|
| a | 4-20 (1.3 eq) | KO ^t Bu (1.3 eq) | THF | -78 °C | – |
| b | 4-21 (2.3 eq) | K ₂ CO ₃ (3.0 eq) | MeOH | 0 °C – RT | 48% |
| c | 1. CBr ₄ , PPh ₃ | 2. <i>n</i> -BuLi | 1. CH ₂ Cl ₂ 2. THF | 1. 0 °C – RT 2. -78 °C | 20% |
| d | 4-21 (3.0 eq) | K ₂ CO ₃ (3.0 eq) | MeOH | 0 °C – RT | 80% |

Die klassische Seyferth-Gilbert-Homologisierung von Aldehyd **4-19** mit Diethyl-(diazomethyl)phosphonat (**4-20**) wurde analog zu einer Vorschrift von D. L. Comins *et al.*¹⁰⁷ bei -78 °C in THF mit KO^tBu als Base durchgeführt (**Tabelle 2**, Eintrag a). Allerdings konnte hier nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Die Bestmann-Ohira-Variante mit 2.3 Äquivalenten Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonat (**4-21**) in MeOH mit K₂CO₃ als Base¹⁰⁸ lieferte Alkin **4-25** mit einer Ausbeute von 48% (**Tabelle 2**, Eintrag b). Die zweistufige Corey-Fuchs-Reaktion nach der Vorschrift von W. R. Roush *et al.*¹⁰⁹ führte auch zum gewünschten Produkt **4-25**, allerdings lediglich mit einer

Ausbeute von 20% (**Tabelle 2**, Eintrag c). Aus diesen ersten Versuchen kristallisierte sich die Bestmann-Ohira-Methode als am vielversprechendsten heraus, da diese nicht nur die höchste Ausbeute lieferte, sondern auch die Wasserlöslichkeit der entstehenden Nebenprodukte die Isolierung des Produkts **4-25** stark vereinfachte. Eine weitere Optimierung der Reaktion führte durch eine Erhöhung der eingesetzten Menge des Bestmann-Ohira-Reagenzes **4-21** auf 3.0 Äquivalente zu einer Steigerung der Ausbeute auf 80% (**Tabelle 2**, Eintrag d).

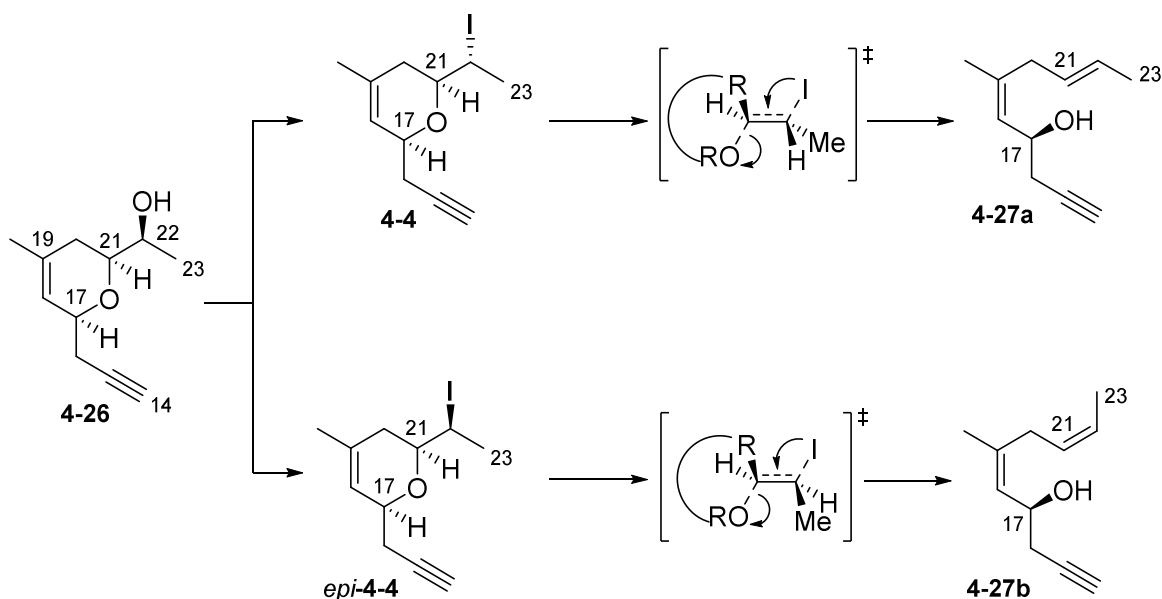
EINFÜHRUNG DER IODID-FUNKTION IN DER DIHYDROPYRAN-SEITENKETTE

Nach der erfolgreichen Einführung des terminalen Alkins am Dihydropyran wurde im nächsten Schritt das MOM-Acetal durch saure Hydrolyse mit 6 M HCl in THF gespalten, wobei der sekundäre Alkohol **4-26** in 92%iger Ausbeute erhalten wurde (**Schema 38**).



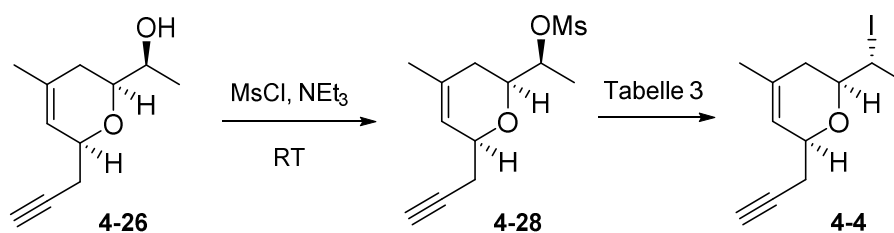
Schema 38: Spaltung des MOM-Acetals zum sekundären Alkohol **4-26**.

Im nächsten Schritt sollte nun die Hydroxyl-Funktion in **4-26** durch Iod substituiert werden, um die anschließend geplante reduktive Eliminierung unter Ringöffnung des Dihydropyrans zu ermöglichen. Für die Eliminierung wurde ein konzertierter E2-Mechanismus angenommen, abhängig von der Konfiguration an C22 sind daher zwei antiperiplanare Übergangszustände denkbar, die zur *E*- oder *Z*-konfigurierten Doppelbindung führen (**Schema 39**).



Schema 39: Mögliche Eliminierungsprodukte abhängig von der Konfiguration an C22 in Dihydropyran **4-4**. Die Nummerierung der Atome entspricht zum besseren Verständnis der späteren Nummerierung im Naturstoff.

Um zu der gewünschten (21*E*)-Doppelbindung zu gelangen ist es also wichtig, dass die Substitution der Hydroxyl-Funktion unter Inversion des Stereozentrums an C22 erfolgt. Aus diesem Grund sollte die Iodid-Funktion zunächst durch die in **Schema 40** gezeigte, zweistufige Umsetzung von Alkohol **4-26** über das Mesylat **4-28** zum Iodid **4-4** eingeführt werden. Allerdings war die Substitution unter keinen der angewendeten und in **Tabelle 3** aufgelisteten Bedingungen erfolgreich.



Schema 40: Versuch der zweistufigen Umsetzung von Alkohol **4-26** zum Iodid **4-4**.

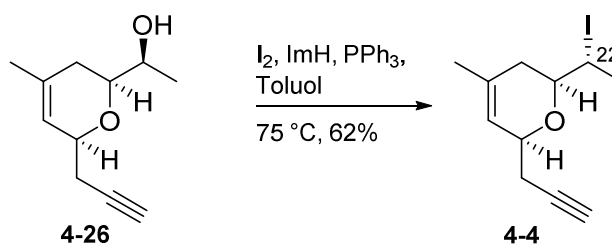
Die Finkelstein¹¹⁰-artige Umsetzung des Mesylats **4-28** mit NaI in Aceton ergab auch bei erhöhter Temperatur nicht das Substitutionsprodukt **4-4** (**Tabelle 3**, Eintrag a). Ein Lösungsmittelwechsel zu DMF führte bei sonst gleichen Bedingungen ebenfalls nur zur Reisolierung des Edukts (**Tabelle 3**, Eintrag b). Mit LiI in DMF war bis zu einer Temperatur von 60 °C mittels Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie kein Umsatz erkennbar, höheres Erhitzen bis 100 °C hatte die Zersetzung des Edukts zur Folge (**Tabelle 3**, Eintrag c).

Auch KI in DMF mit 18-Krone-6-ether als Additiv lieferte nicht das gewünschte Substitutionsprodukt (**Tabelle 3**, Eintrag d).

Tabelle 3: Bedingungen der zweistufigen Umsetzung zum Iodid **4-4**.

| | Salz | Lösungsmittel | Temperatur | Zusätze | Ausbeute |
|----------|------|---------------|------------------|------------|-------------------|
| a | NaI | Aceton | 40 °C auf 60 °C | – | Edukt 4-28 |
| b | NaI | DMF | 60 °C auf 80 °C | – | Edukt 4-28 |
| c | LiI | DMF | 60 °C auf 100 °C | – | Zersetzung |
| d | KI | DMF | 60 °C | 18-Krone-6 | Edukt 4-28 |

Die ebenfalls unter Inversion der Konfiguration verlaufende Appel-ähnliche Reaktion mit I₂, Imidazol und PPh₃ führte bei der Durchführung in Toluol nach Erhitzen (75 °C) in zufriedenstellender Ausbeute zum Iodid **4-4** (**Schema 41**).¹¹¹

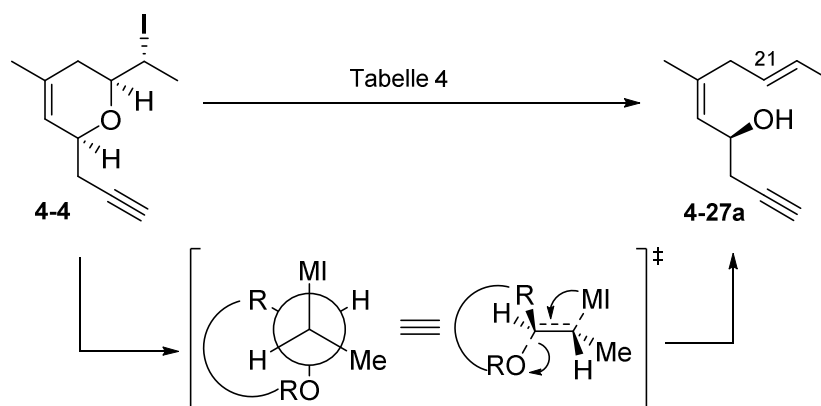


Schema 41: Einführung der Iodid-Funktion in **4-4** für die folgende reduktive Öffnung des Pyrans. Die Nummerierung der Atome entspricht zum besseren Verständnis der Nummerierung im späteren Naturstoff.

Die Entstehung des Iodids **4-4** wurde durch ¹H- und ¹³C-NMR-Experimente, sowie eine hochaufgelöste Massenspektrometrie bestätigt. Allerdings war es an dieser Stelle nicht möglich die absolute Konfiguration an C22 über die NMR-Experimente zu bestimmen, um die Inversion des Stereozentrums zu bestätigen.

REDUKTIVE ÖFFNUNG DES DIHYDROPYRANS

Im nächsten Schritt erfolgte nun, wie in **Schema 42** dargestellt, die reduktive Öffnung des Dihydropyrans **4-4** über einen antiperiplanaren Übergangszustand zur Ausbildung der Doppelbindung zwischen C21 und C22.



Schema 42: Reduktive Öffnung des Dihydropyran-Rings zum Alkohol **4-27a** über den angenommenen antiperiplanaren ÜZ. Die angewendeten Reaktionsbedingungen sind in **Tabelle 4** aufgelistet. Die Nummerierung der Atome entspricht zur besseren Übersicht der im Naturstoff. M = Zn, Li.

Die Reaktion wurde zunächst nach den von J. Yadav *et al.*¹¹² beschriebenen Bedingungen zur reduktiven Öffnung von Iodmethyl-Tetrahydropyranen durchgeführt. Hier werden die Iodide, in Anlehnung an die aus der Kohlenhydratchemie bekannte Bernet-Vasella-Reaktion,¹¹³ mit Zinkstaub in Ethanol gekocht. Diese Methode führte in unserem Fall zur Bildung des Reduktionsprodukts **4-27a**, jedoch nur mit einer Ausbeute von 22% (**Tabelle 4**, Eintrag a). Des Weiteren zeigte die Auswertung der ¹³C-NMR-Daten einen doppelten Signalsatz, was auf die Bildung eines Isomerengemisches hindeutete. Aufgrund dieser ersten Ergebnisse wurden weitere Methoden evaluiert. M. Hirama *et al.* setzten *n*-Buli für die reduktive Öffnung von α -Brom-Epoxiden ein.¹¹⁴ Allerdings führte der Einsatz von *n*-BuLi in unserem Fall nicht zur Produktbildung, hier konnte lediglich das Edukt reisoliert werden (**Tabelle 4**, Eintrag b). Der Wechsel zu *t*-BuLi als Base lieferte schließlich bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Et₂O das isomerenreine Produkt **4-27a** mit einer Ausbeute von 73% (**Tabelle 4**, Eintrag c).

Tabelle 4: Bedingungen der durchgeführten reduktiven Öffnungen des Dihydropyrans **4-4**.

| | Reagenz | Bedingungen | Produkt | Ausbeute |
|---|----------------|---|-----------------|----------|
| a | Zn | Rückfluss, EtOH | Isomerengemisch | 22% |
| b | <i>n</i> -BuLi | $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, THF | – | – |
| c | <i>t</i> -BuLi | $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, Et ₂ O | 4-27a | 73% |

Die Struktur von **4-27a** wurde durch ^1H - und ^{13}C -NMR-, sowie hochaufgelöste Massenspektrometrie-Experimente untersucht. Die Auswertung der NMR-Daten zeigte nur einen Signalsatz, sodass von einem selektiven Verlauf der Reaktion ausgegangen werden konnte. NOESY-Experimente zur Bestätigung der (21*E*)-Konfiguration lieferten aufgrund vieler Überlagerungen leider keine eindeutigen Ergebnisse.

Zu unserer Überraschung bemerkten wir allerdings später, nach Fertigstellung der Makrolacton-Kernstruktur, Abweichungen beim Vergleich der NMR-Daten des in dieser Arbeit synthetisierten 3*O*-MEM Biselyngbyolid B (**4-29**, **Abbildung 17**, sowie Abschnitt 4.1.3) mit den in der Literatur für totalsynthetisch hergestelltes Biselyngbyolid B (**2-5**) angegebenen Werten.⁵⁸ Die Unterschiede sind besonders im ^{13}C -NMR-Experiment ersichtlich, weshalb in der folgenden **Abbildung 16** die ^{13}C -NMR-Spektren beider Verbindungen abgebildet sind.

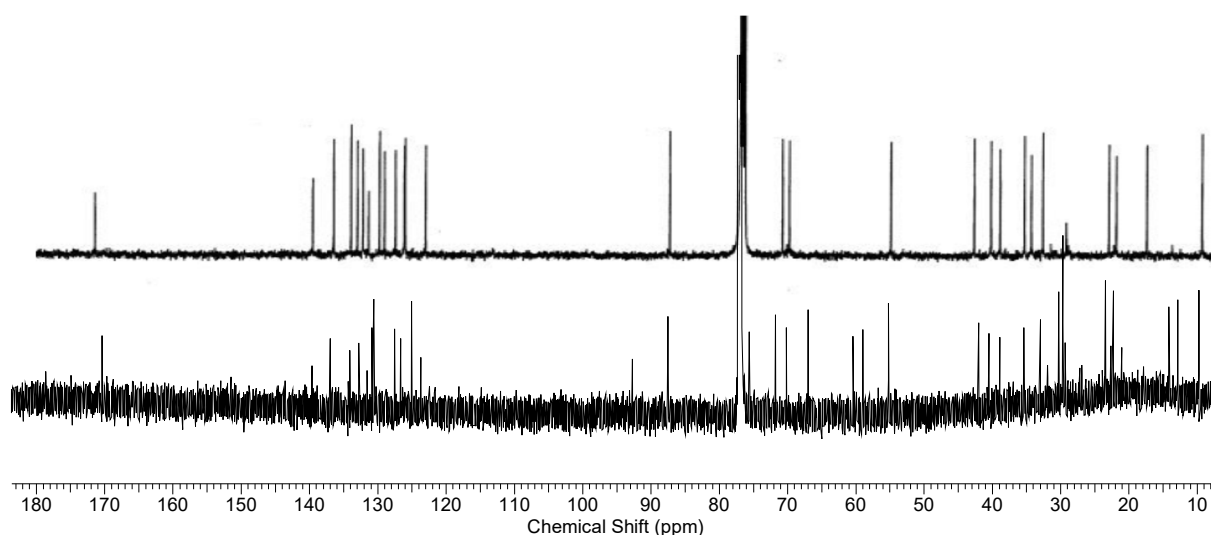


Abbildung 16: Vergleich der in CDCl_3 aufgenommenen ^{13}C -NMR-Spektren von synthetischem Biselyngbyolid B (**2-5**) aus der Literatur (75 MHz; oben)⁵⁸ und dem 3*O*-MEM-Makrolacton **4-29** aus dieser Arbeit (176 MHz; unten).

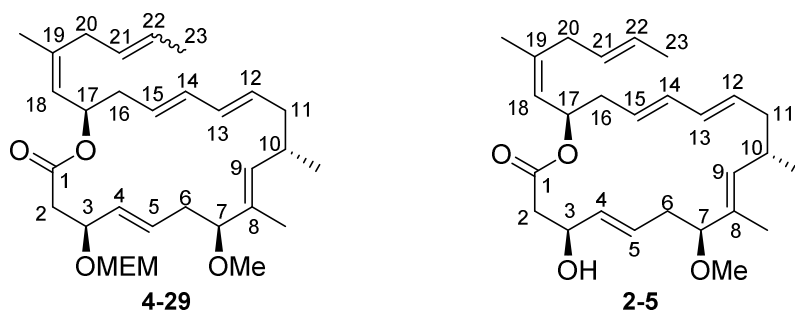


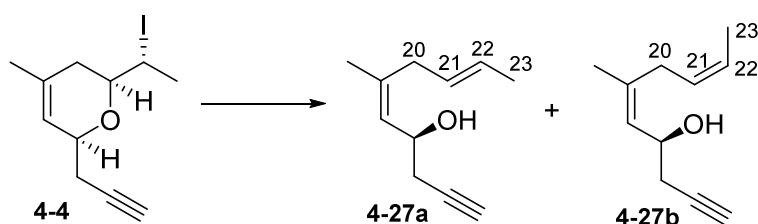
Abbildung 17: Molekülstrukturen des in dieser Arbeit synthetisierten 3*O*-MEM Makrolactons **4-29** und des Naturstoffs Biselyngbyolid B (**2-5**).

In **Tabelle 5** ist nochmal der Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten des 3*O*-MEM-Makrolactons **4-29** mit den Literaturangaben des totalsynthetisch hergestellten Biselyngbyolid B (**2-5**), sowie des isolierten Naturstoffs veranschaulicht, wobei lediglich der Alkylbereich aufgelistet ist, da hier die Unterschiede am deutlichsten sind.^{37c, 58} Aus den Daten geht hervor, dass die Signale der Seitenketten-Kohlenstoffatome C20 und C23 von Verbindung **4-29** im Vergleich zu den Literaturangaben des synthetisch hergestellten Biselyngbyolid B um 5 ppm (C-23) und 6.2 ppm (C-20) ins Hochfeld verschoben sind (grau hervorgehoben). Alle anderen Signale sind in Übereinstimmung mit den berichteten Werten.

Tabelle 5: Ausschnitt aus dem Vergleich der ^{13}C -NMR Signale von **4-29** mit denen des isolierten Biselyngbyolid B (**2-5**)^{37c}, sowie des totalsynthetisch hergestellten Naturstoffs⁵⁸.

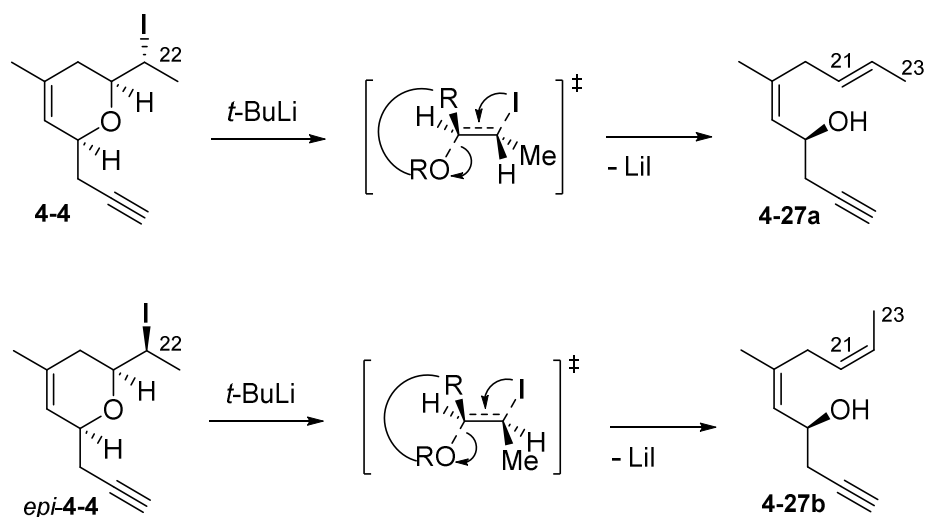
| Position | Naturstoff ^{37c} | Synthetisch (Literatur) ⁵⁸ | Synthetisch (4-29) |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| | C_6D_6 (100 MHz) | CDCl_3 (75 MHz) | CDCl_3 (176 MHz) |
| 8-CH ₃ (25) | 10.0 | 9.9 | 9.8 (8-CH ₃) |
| 23 | 18.0 | 17.9 | 12.9 (C-23) |
| 10-CH ₃ (26) | 22.4 | 22.5 | 22.3 (10-CH ₃) |
| 19-CH ₃ (27) | 23.5 | 23.5 | 23.5 (19-CH ₃) |
| 10 | 33.2 | 33.2 | 29.7 (C-20) |
| 6 | 35.5 | 34.9 | 33.0 (C-10) |
| 20 | 36.2 | 35.9 | 35.4 (C-6) |
| 16 | 39.9 | 39.5 | 38.9 (C-16) |
| 11 | 40.9 | 40.8 | 40.5 (C-11) |
| 2 | 43.7 | 43.2 | 42.0 (C-2) |
| 7-OCH ₃ | 55.2 | 55.5 | 55.2 (7-OCH ₃) |

Die Veränderung der ^{13}C -NMR-Signale deutet auf eine vom Naturstoff abweichende Konfiguration der Seitenkette in Makrolacton **4-29** hin und legt den Verdacht eines unerwarteten Verlaufs der reduktiven Ringöffnung nahe. Die gefundenen NMR-Daten lassen sich durch die Entstehung des (21*Z*)-Isomers **4-27b** (Schema 43) in der reduktiven Eliminierung mit *t*-BuLi erklären. Folglich entstand durch die Reaktion mit Zn/EtOH ein Gemisch der beiden C21-C22 *E/Z*-Isomere.



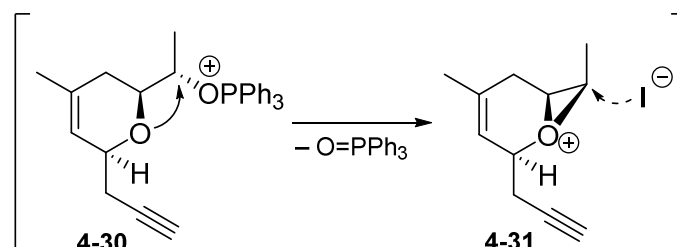
Schema 43: Die durch reduktive Ringöffnung erhaltenen (21*E*)/(21*Z*)-Isomere **4-27a** und **4-27b**.

Wie im Abschnitt zur Einführung der Iodid-Funktion bereits erwähnt wurde, hätte eine Retention der Konfiguration an C22 während der Substitution zum Iodid, bei der anschließenden Eliminierung über einen antiperiplanaren Übergangszustand die Bildung des (21*Z*)-Isomers zur Folge (Schema 44).



Schema 44: Reduktive Öffnung des Dihydropyrans mit *t*-BuLi und die entstehenden (21*E*)- und (21*Z*)-Isomere in Abhängigkeit der Konfiguration an C22 des Iodids **4-4**. Die Nummerierung der Atome entspricht zur besseren Übersichtlichkeit derer im späteren Naturstoff.

Eine denkbare Erklärung für den stereochemisch ungewöhnlichen Verlauf der Appel-Reaktion ist in **Schema 45** abgebildet. Eine Nachbargruppen-Beteiligung des Sauerstoffatoms im Dihydropyran-Ring könnte durch einen nucleophilen Angriff an Oxophosphonium-Ion **4-30** zur Ausbildung des intermediären 3-gliedrigen Oxonium-Ions **4-31** führen. Ein Rückseiten-Angriff des Iodids würde dann in der Bildung des Retentionsprodukts *epi-4-4* resultieren.



Schema 45: Mögliche Nachbargruppen-Beteiligung des Pyran-Sauerstoffs führt zu einem Rückseitenangriff des Iodid-Ions und dadurch zur Retention der Konfiguration an C22 während der Appel-Reaktion.

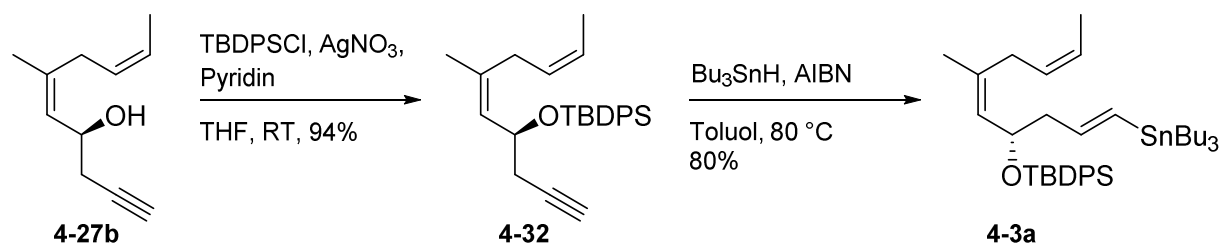
Dieser Reaktionsverlauf würde erklären, warum sich bei ionischer Reaktionsführung mit *t*-BuLi nur das thermodynamisch ungünstigere (21*Z*)-Isomer bildet (Kinetik). Bei radikalischer Reaktionsführung mit Zink in EtOH bildet sich durch Isomerisierung auch das thermodynamische (21*E*)-Produkt. Endgültigen Aufschluss darüber, was genau zu dem unerwarteten Verlauf der reduktiven Dihydropyran-Öffnung geführt hat, könnte eine Röntgenkristallstruktur-Analyse zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Iodid **4-4** ergeben. Eine Kristallisation dieser Verbindung war aufgrund ihrer öligen Konsistenz bisher allerdings nicht möglich.

Zum Zeitpunkt unserer erstmaligen Synthese der Makrolactonkernstruktur hatte die Gruppe um K. Suenaga bereits die OTBDPS-geschützte Form von Verbindung **4-27a** publiziert, allerdings als untrennbares 2:1-Gemisch der 18*E*/18*Z*-Isomere (Abschnitt 2.5.3).⁵³ Das Isomerengemisch, sowie die fehlende Zuordnung der NMR-Signale machten daher einen aussagekräftigen Vergleich mit unseren Daten unmöglich. Für die folgenden Umsetzungen bis zur Makrolacton-Kernstruktur **4-29** wird also nun vom (21*Z*)-konfigurierten Isomer **4-27b** ausgegangen.

HYDROSTANNYLIERUNG DES TERMINALEN ALKINS ZUM VINYLSTANNAN

Zur Fertigstellung des Vinylstannan-Fragments **4-3a** (**Schema 46**) wurde zunächst die Hydroxyl-Funktion in **4-27b** mit TBDPSCl silyliert. Die anschließende Hydrostannylierung des terminalen Alkins wurde zunächst nach der Vorschrift von K. Suenaga *et al.*, die sie in ihrer

Totalsynthese von Biselyngbyolid A (**2-7**) anwenden, durchgeführt.⁵³ Dabei wurde das terminale Alkin **4-32** bei 80 °C in Toluol mit Tributylzinnhydrid und AIBN umgesetzt.



Schema 46: Fertigstellung des Vinylstannan-Fragments **4-3a**. Die Hydrostannylierung wurde radikalisch nach dem Vorbild von K. Suenaga *et al.* durchgeführt.⁵³ AIBN = Azobis(isobutyronitril).

Als die Hydrostannylierung jedoch in einem größeren Maßstab (Faktor 10) reproduziert wurde, konnte das gewünschte terminale Vinylstannan nicht isoliert werden. Stattdessen kam es zur Bildung des verzweigten Vinylstannans **4-33** (**Abbildung 18**). Des Weiteren wurde beobachtet, dass es bei der Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie trotz Zugabe von NEt_3 zum Laufmittel teilweise zur Protodestannylierung kam, wodurch das terminale Alken **4-34** (**Abbildung 18**) ebenfalls als Nebenprodukt isoliert werden konnte.

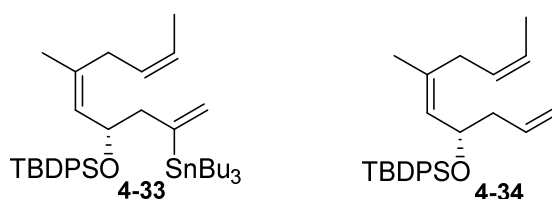
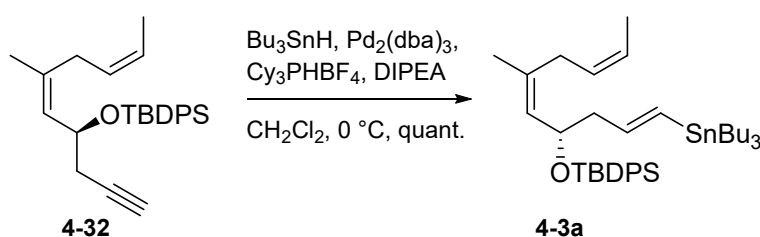


Abbildung 18: Das verzweigte Vinylstannan **4-33** und das Protodestannylierungs-Produkt **4-34**.

Die Bildung eines terminalen Vinylstannans sollte aus mechanistischer Sicht eigentlich bevorzugt sein, da hier intermediär das stabilere sekundäre Radikal gebildet wird. Auch in der Literatur wird die *trans*-Addition zum kinetischen Produkt, dem terminalen *Z*-Vinylstannan, als erster Reaktionsschritt genannt, woraus dann über einen Additions-Eliminierungs-Prozess das thermodynamisch stabilere terminale *E*-Vinylstannan entsteht.¹¹⁵ Durch einen Überschuss an Bu_3SnH und hohe Temperaturen sollte daher die Bildung des terminalen *E*-Vinylstannans begünstigt werden. Allerdings sind Regio- und Stereoselektivitäten bei radikalischen Hydrostannylierungen generell schwer vorherzusagen.¹¹⁶ Die zuverlässige Reproduzierbarkeit war also nicht zu garantieren, weshalb nach einer anderen Methode gesucht wurde. Palladium(0)-katalysierte Hydrostannylierungen führen selektiv zu den *cis*-Additions-Produkten, jedoch bilden in α -Position nicht substituierte Substrate, wie in unserem Fall, bevorzugt das verzweigte Vinylstannan.¹¹⁶⁻¹¹⁷ Allerdings berichteten J. Chong *et al.*, dass durch die Verwendung von

sterisch anspruchsvollen Phosphan-Liganden die Regiochemie von Palladium(0)-katalysierten Hydrostannylierungen kontrolliert werden kann.¹¹⁸ Die Umsetzung von Alkin **4-32** mit Tributylzinnhydrid und Tris(dibenzylidenaceton)palladium(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) führte durch den Zusatz von DIPEA und Tricyclohexylphosphonium-Tetrafluoroborat (Cy_3PHBF_4) zur quantitativen Bildung des gewünschten terminalen *E*-Vinylstannans **4-3a** (Schema 47). Durch den annähernd äquimolaren Einsatz von Bu_3SnH und den nur in katalytischen Mengen eingesetzten Additiven konnte das auf diesem Wege hergestellte Vinylstannan ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt werden (Tabelle 6). So konnte eine Protodestannylierung während der chromatographischen Aufreinigung verhindert werden.



Schema 47: Katalytische Hydrostannylierung zum terminalen Vinylstannan **4-3a**.

Die Bedingungen der durchgeführten Hydrostannylierungen und das jeweils gebildete Hauptprodukt sind in Tabelle 6 nochmals zusammengefasst.

Tabelle 6: Untersuchungen zur Hydrostannylierung von Verbindung **4-32**.

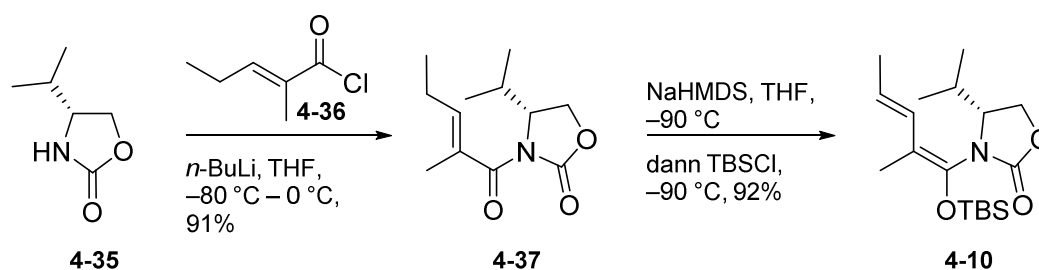
| | Bedingungen | Ansatzgröße | Produkt | Ausbeute |
|------------------------|---|-------------|------------------------------------|----------|
| a | HSnBu_3 (5.0 eq), AIBN, Toluol, 80 °C | 0.03 mmol | 4-3a | 80% |
| b | HSnBu_3 (5.0 eq), AIBN, Toluol, 80 °C | 0.26 mmol | 4-33 | 65% |
| c | HSnBu_3 (1.2 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.5 mol%), Cy_3PHBF_4 (2 mol%), DIPEA (4 mol%), CH_2Cl_2 , 0 °C | 0.13 mmol | 4-3a | quant. |
| d ⁵³ | HSnBu_3 (4.8 eq), AIBN, Toluol, 80 °C | 0.12 mmol | terminales Vinylstannan | 72% |

Die Hydrostannylierung schloss die erste Syntheseroute zum C14–C23-Seitenketten-Fragment **4-3a** ab, welches über 12 lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11.4% ausgehend von L(-)-Milchsäureethylester (**4-7**) erhalten wurde.

4.1.2 SYNTHESE DES C1–C13-FRAGMENTS

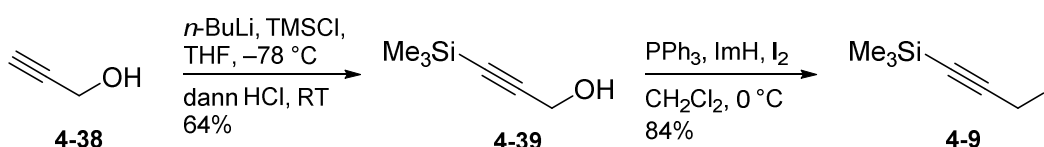
Den ersten Schritt der optimierten Syntheseroute zum Vinyljodid-Fragment **4-2** sollte die diastereoselektive Alkylierung des literaturbekannten Vinylketensilyl-*N,O*-Acetals **4-10** mit Propargyliodid **4-9** darstellen.

Ausgangspunkt für die Synthese des Silenolethers **4-10** war das über zwei Stufen aus D-Valin hergestellte literaturbekannte Evans-Auxiliar **4-35**,¹¹⁹ welches zunächst mit (*2E*)-2-Methyl-2-pentensäurechlorid (**4-36**) acyliert wurde. Das Säurechlorid wurde zuvor durch Chlorierung von kommerziell erhältlichlicher (*2E*)-2-Methyl-2-pentensäure mit Thionylchlorid synthetisiert.¹²⁰ Anschließend wurde das ungesättigte Imid **4-37**⁹¹ durch NaHMDS bei -90 °C deprotoniert und das entstandene *E(O)*-Enolat mit TBSCl abgefangen. Hierdurch konnte schließlich Silenolether **4-10** in nur zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 84% hergestellt werden (**Schema 48**).¹²¹



Schema 48: Synthese des Silenolethers **4-10** für die anschließende selektive Alkylierung.

Die in **Schema 49** abgebildete Synthese zum Propargyliodid **4-9** erfolgte durch Umsetzung von kommerziell erhältlichem Propargylalkohol (**4-38**) mit TMSCl und *n*-BuLi zum TMS-Acetylen **4-39**. Die Substitution der Hydroxyl-Funktion mit I₂, PPh₃ und Imidazol unter Lichtausschluss ergab Propargyliodid **4-9** in hoher Ausbeute.⁶¹



Schema 49: Synthese zum Propargyliodid **4-9** für die Alkylierung von Silenolethers **4-10**.

DIASTEREOSELEKTIVE PROPARGYLIERUNG DES VINYLKETENSILYL-*N,O*-ACETALS

Im Rahmen der Entwicklung von synthetischen Zugängen zu acyclischen Polyketiden entdeckten S. Kobayashi *et al.* im Jahr 2004, dass sich mit Vinylketensilyl-*N,O*-Acetalen hoch stereoselektiv verlaufende Mukaiyama-Aldol-Reaktionen durchführen lassen, wobei sie eine weitreichende asymmetrische Ferninduktion (1,7- und 1,6,7-) beobachten konnten.¹²¹ Dieses Prinzip konnten S. Hosokawa *et al.* erfolgreich für stereoselektive Alkylierungen dieser Vinylketensilyl-*N,O*-Acetale nutzen. So gelang ihnen die Alkylierung des Silenolethers **4-10** (siehe **Schema 48**) in der γ -Position mit Allyliodid in Gegenwart von Silbertrifluoracetat und Bortrifluorid-Etherat. Die Reaktion verläuft mit hoher Stereoselektivität ($dr > 20:1$), obwohl das Reaktionszentrum weit vom Auxiliar, welches für die chirale Induktion verantwortlich ist, entfernt ist. Die Autoren schlagen hierfür einen Reaktionsmechanismus über kationische Zwischenprodukte vor.⁹⁰ So wird die hohe Selektivität mit der vermutlich fast senkrechten Lage des Oxazolidinon-Rings zur Dienolether-Ebene begründet.¹²¹ Hierdurch schirmt der Isopropyl-Rest des chiralen Auxiliars, wie in **Abbildung 19** dargestellt, die untere Molekülseite ab und begünstigt den Angriff des Elektrophils aus der weniger gehinderten Richtung, also von oben.¹²²

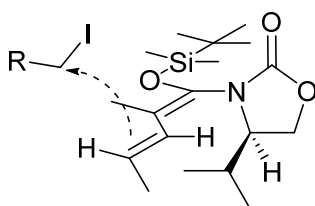
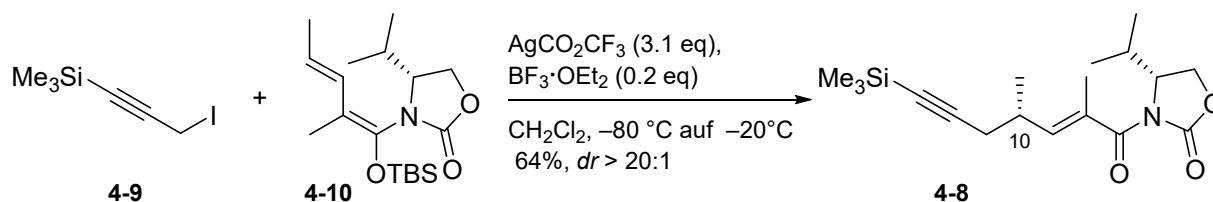


Abbildung 19: Stereoselektiver Verlauf der Alkylierung durch asymmetrische Ferninduktion des chiralen Auxiliars.¹²¹⁻¹²²

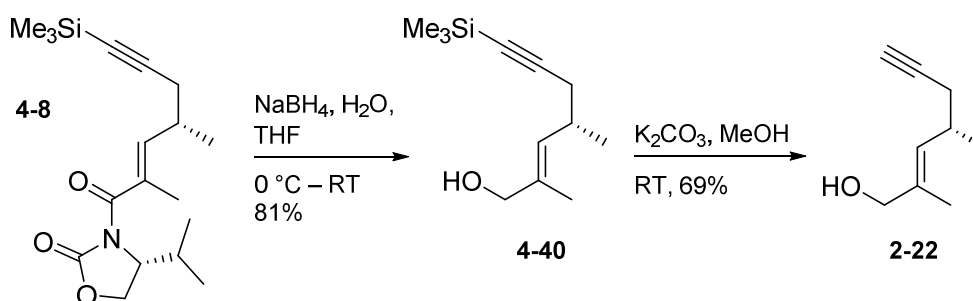
Die Autoren machen leider keine Angaben, ob sie neben Iodiden auch andere aktivierte Halogenide verwendet haben.⁹⁰ Da unser Synthesepan ein terminales Alkin zur späteren Generierung der Vinylidid-Funktion vorsah, wurde zunächst versucht kommerziell erhältliches Propargylbromid für die Alkylierung einzusetzen, wobei allerdings nur der eingesetzte Silenolether **4-10** isoliert werden konnte. Dagegen führte die in **Schema 50** abgebildete Reaktion von Silenolether **4-10** mit TMS-geschütztem Propargyliodid **4-9**, Silbertrifluoracetat und Bortrifluorid-Etherat in Dichlormethan stereoselektiv ($dr \geq 20:1$, bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie) zum γ -Propargylierungsprodukt **4-8**. Die Bestätigung der (*S*)-Konfiguration des neu erzeugten Stereozentrums an C10 erfolgte nach der Abspaltung des Auxiliars durch Vergleich mit der bereits in der Literatur beschriebenen Verbindung **4-40**⁴⁰ (siehe **Schema 51**), wodurch gleichzeitig bewiesen werden konnte, dass es sich um die gleichen

Verbindungen handelt. Damit konnte die bisherige Syntheseroute erfolgreich um 3 Schritte verkürzt und der empfindliche Aldehyd (*S*)-2-Methyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-ynal (**2-20**) wie geplant umgangen werden.



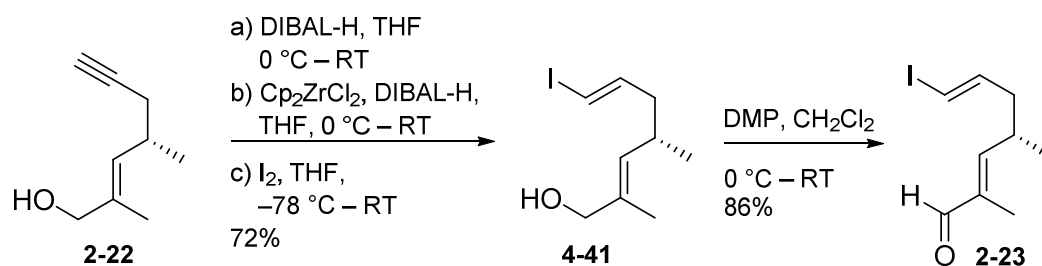
Schema 50: Die diastereoselektive Propargylierung von Silenoether **4-10** generiert das Stereozentrum an C10. Die Atomnummerierung entspricht zur besseren Übersicht der Nummerierung im Naturstoff.

Nach der reduktiven Abspaltung des Auxiliars durch NaBH_4 wurde das Alkohol-Teilfragment **4-40** erhalten, welches in der ursprünglichen Syntheseroute von P. Sawant (Abschnitt 2.5.1) über die Reduktion des, aus der Wittig-Reaktion resultierten, Enoats hergestellt wurde. Die anschließenden Schritte bis zur Fertigstellung des Vinylidid-Fragments **2-15** wurden nach dem Vorbild von P. Sawant durchgeführt.⁴⁰ So wurde zunächst das terminalen Alkin durch K_2CO_3 in Methanol desilyliert, um die nachfolgende Umwandlung zur Vinylidid-Funktion an Verbindung **2-22** zu ermöglichen (**Schema 51**).



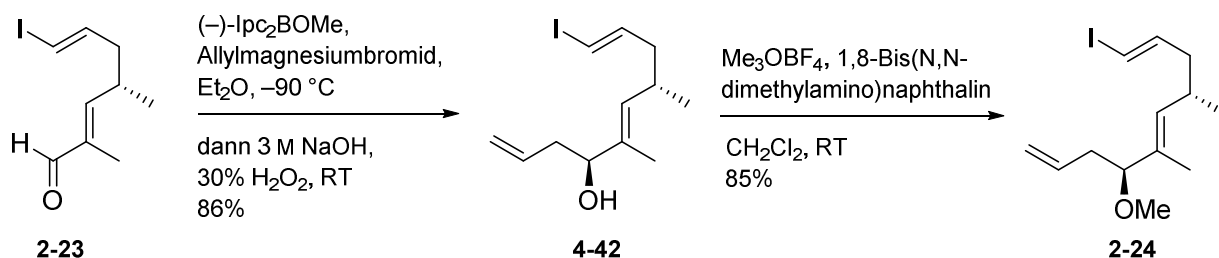
Schema 51: Abspaltung des Oxazolidinons, sowie Desilylierung der TMS-Schutzgruppe zum Alkohol **2-22**.

Die Einführung des Vinylidids erfolgte mit Hilfe einer Hydrozirkonierung.^{45a} Hierzu wurde zunächst durch die Reaktion mit DIBAL-H bei 0 °C der freie Alkohol in das entsprechende Diisobutylalkoxid-Derivat umgewandelt, welches dann in der Hydrozirkonierung mit *in situ* aus Zirkonocendichlorid (Cp_2ZrCl_2) und DIBAL-H generiertem Schwartz-Reagenz (Cp_2ZrHCl) reagierte.^{45b} Durch das Abfangen der entstandenen Vinyl-Metallspezies mit Iod entstand selektiv das *E*-Vinylidid **4-41** (**Schema 52**) mit einer Ausbeute von 72%. Die Oxidation des Alkohols mit Dess-Martin-Periodinan führte zu Aldehyd **2-23**, der anschließend unter Brown-Bedingungen allyliert werden sollte (**Schema 52**).



Schema 52: Selektive Darstellung von *E*-Vinyliodid **4-41** und DMP-Oxidation zu **2-23**.

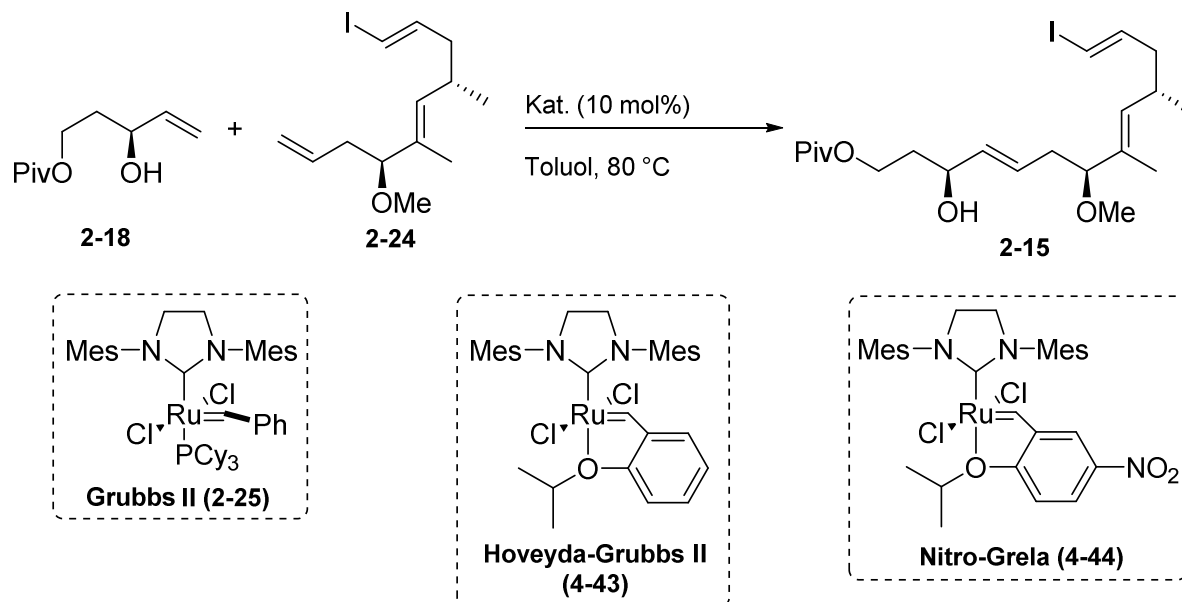
Das (-)-Ipc₂(allyl)-Boran für die Brown-Allylierung wurde direkt vor Gebrauch durch die Umsetzung von (-)-Ipc₂BOMe, welches aus (+)- α -Pinen über zwei Stufen synthetisiert wurde (Abschnitt 2.6.2), mit ebenfalls frisch hergestelltem Allylmagnesiumbromid *in situ* erzeugt. Die in **Schema 53** abgebildete Reaktion mit Aldehyd **2-23** bei -90 °C lieferte so stereoselektiv das Allylierungsprodukt **4-42** in sehr guter Ausbeute (86%). An dieser Stelle sollte festgehalten werden, dass die deutliche Steigerung der Ausbeute um 20% im Vergleich zur Literatur⁴⁰ durch den Einsatz von frisch hergestelltem Allylmagnesiumbromid begründet ist. Die Methylierung der Hydroxyl-Funktion in **4-42** wurde anschließend durch den Einsatz des Meerwein-Salzes Trimethyloxoniumtetrafluorborat (Me₃OBF₄) und 1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)naphthalin als Protonenschwamm verwirklicht (**Schema 53**).



Schema 53: Brown-Allylierung mit (-)-Ipc₂B(allyl) und anschließende Methylierung des entstandenen Alkohols.

KREUZMETATHESE ZUR FERTIGSTELUNG DES C1–C13-FRAGMENTS

Den Abschluss der Synthese des Vinylidiod-Fragments **2-15** stellte die in **Schema 54** gezeigte Kreuzmetathese der beiden Teilfragmente Allylalkohol **2-18** und Vinylidiod **2-24** dar.



Schema 54: Kreuzmetathese zur Fertigstellung des C1–C13-Fragments **2-15** mit den eingesetzten Katalysatoren.

Die Reaktion wurde zunächst nach den von P. Sawant bereits berichteten Bedingungen (Abschnitt 2.5.1) durchgeführt, das heißt die Umsetzung der beiden Kupplungspartner **2-18** und **2-24** erfolgte mit 10 mol% Grubbs II-Katalysator (**2-25**) in entgastem Toluol bei 80 °C für 24 h.⁴⁰ Allerdings konnte die Literaturlausbeute auch nach mehrmaligem Versuch nicht reproduziert werden (**Tabelle 7**, Eintrag a). Aus diesem Grund wurde nachfolgend versucht die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Zu diesem Zweck wurden der Hoveyda-Grubbs II-Katalysator (**4-43**, **Schema 54**), sowie der Nitro-Grela-Katalysator (**4-44**) eingesetzt. Die Ergebnisse der Optimierungsversuche sind in **Tabelle 7** aufgelistet.

Tabelle 7: Bedingungen für die Kreuzmetathese zum Fragment **2-15**. Die Reaktionen wurden mit 10mol% Kat., 1.0 eq **2-24** und 2.0 eq **2-18** in entgastem Toluol bei 80 °C durchgeführt.

| | Katalysator | Zeit | Ausbeute |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------|
| a | Grubbs II (2-25) | 30 h | 26% |
| b ^[i] | Grubbs II (2-25) | 43 h | 27% |
| c ^[ii] | Grubbs II (2-25) | 24 h | 17% |
| d ^[iii] | Grubbs II (2-25) | 48 h | 32% |
| e ^[iii] | Hoveyda-Grubbs II (4-43) | 48 h | 30% |
| f | Nitro-Grela (4-44) | 24 h | 36% |
| g ^[ii] | Nitro-Grela (4-44) | 43 h | 36% |

[i] = Zugabe von weiteren 5mol% Kat. nach 17 h; [ii] = langsame Zugabe der Kat.-Lsg. über 4 h; [iii] = N₂-Strom durch Reaktionslösung.

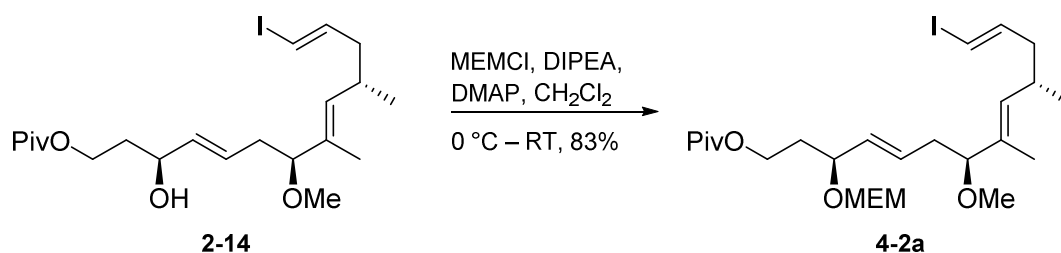
Zunächst wurde die Reaktionszeit auf 43 Stunden erhöht, wobei nach 17 Stunden weitere 5 mol% Grubbs-II-Katalysator zugegeben wurden, was allerdings zu keiner deutlichen Verbesserung der Ausbeute führte (**Tabelle 7**, Eintrag b). Eine langsame Zugabe der Katalysatorlösung über 4 h mit Hilfe einer Spritzenpumpe hatte sogar eine Verschlechterung der Ausbeute zur Folge (**Tabelle 7**, Eintrag c). Eine Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts durch die Entfernung des gebildeten Ethens mittels eines N₂-Stroms, der durch die Reaktionslösung geleitet wurde, führte beim Einsatz des Grubbs II-Katalysators (**2-25**) zu einer leichten Verbesserung der Ausbeute auf 32%. Der Hoveyda-Grubbs II-Katalysator (**4-43**) lieferte unter gleichen Bedingungen vergleichbare Ergebnisse (**Tabelle 7**, Einträge d und e). Die Verwendung des Nitro-Grela-Katalysators (**4-44**) lieferte schließlich mit Ausbeuten von 36% die besten Ergebnisse, allerdings führten auch hier eine längere Reaktionszeit und Zugabe von zusätzlichem Katalysator leider nicht zu einer deutlichen Erhöhung der Ausbeute (**Tabelle 7**, Einträge f und g).

Abschließend bleibt festzustellen, dass mit dem Nitro-Grela-Katalysator (**4-44**) der beste Reaktionsumsatz erzielt werden konnte, jedoch die in der Literatur beschriebene Ausbeute nicht ganz erreicht werden konnte.

Das C1–C13-Fragment **2-15** konnte über 9 lineare Stufen mit 5.4% Gesamtausbeute ausgehend von Oxazolidinon **4-37** (siehe **Schema 48**) synthetisiert werden. Durch die Anwendung der asymmetrischen Propargylierung an Stelle der Wittig-Reaktion konnte die bisherige Route um drei Schritte verkürzt werden und außerdem der racemisierungsempfindliche Aldehyd (*S*)-2-Methyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-ynal (**2-20**) umgangen werden.

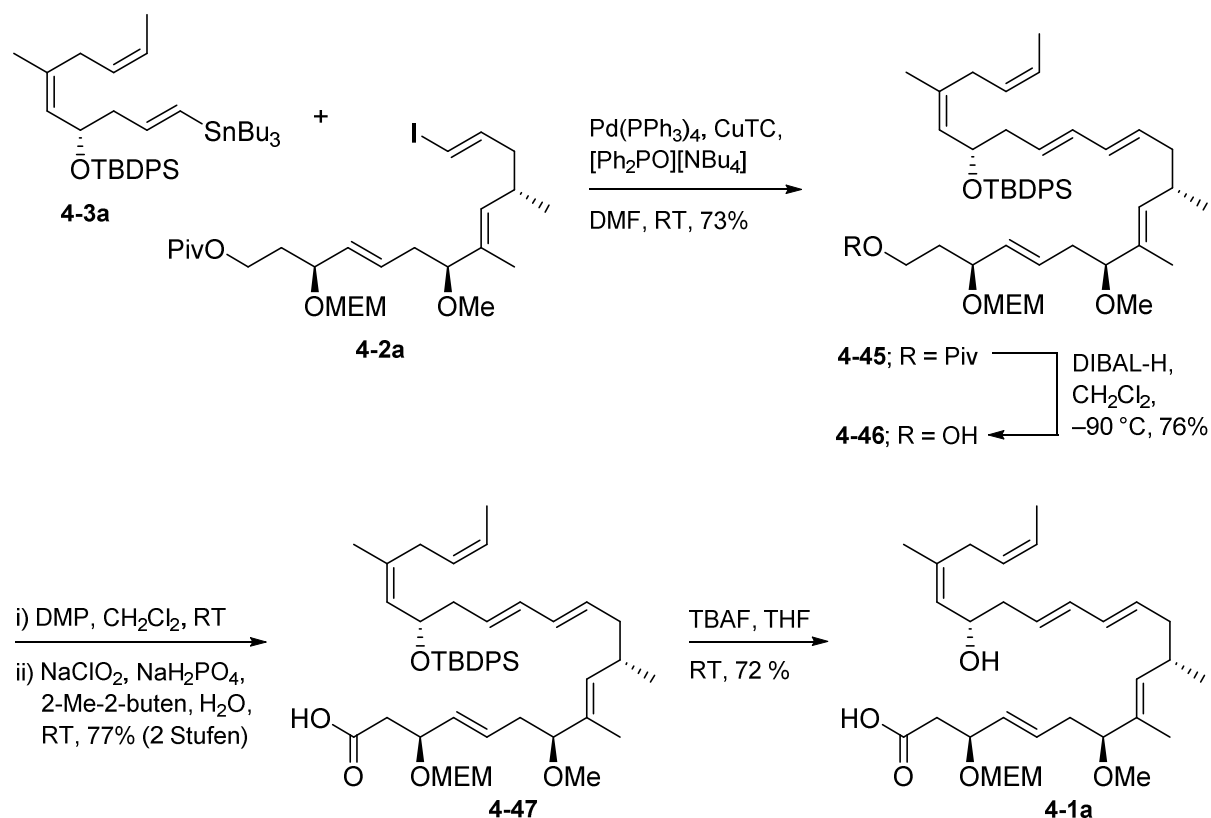
4.1.3 FERTIGSTELLUNG DER MACROLACTONKERNSTRUKTUR

Bevor die beiden Teilfragmente in einer Palladium(0)-katalysierten Stille-Kupplung verbunden werden konnten, musste zunächst die freie Hydroxyl-Funktion im Vinylidid-Fragment **2-15** geschützt werden. Um nach der Kupplung die Spaltung des *tert*-Butyldiphenyl-Silylethers an C17 in Gegenwart der geschützten C3-OH-Funktion zu gewährleisten, wurde der freie Alkohol **2-15** als (2-Methoxyethoxy)methyl-Ether (MEM) geschützt. Dies wurde durch die in **Schema 55** abgebildete Reaktion von **2-15** mit MEMCl in Gegenwart von DIPEA und DMAP realisiert.



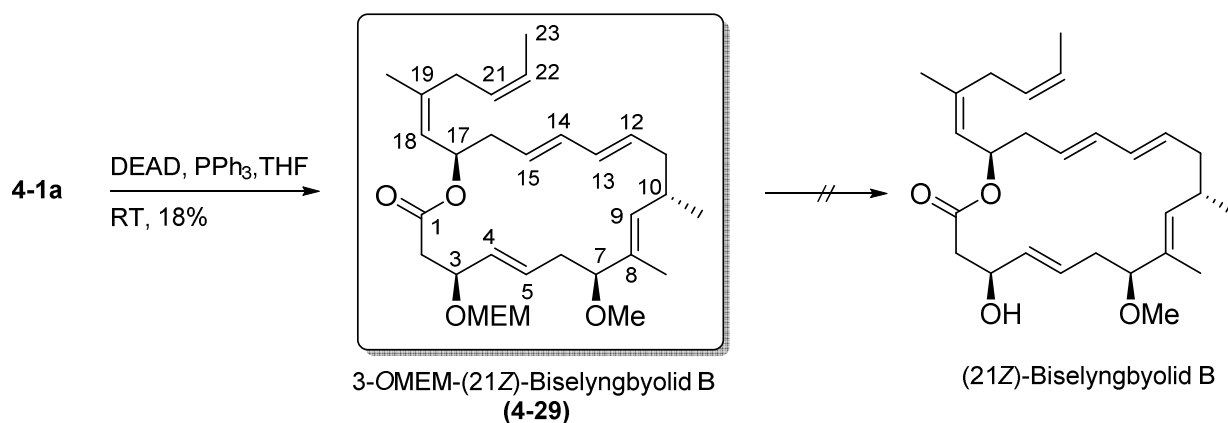
Schema 55: Schützung der freien Alkohol-Funktion in **2-15** durch Veretherung mit MEMCl.

Die anschließende Stille-Kupplung von **4-2a** mit Vinylstannan **4-3a** (**Schema 56**) wurde nach der von Fürstner *et al.*¹²³ entwickelten Methode durchgeführt, die in unserer Arbeitsgruppe schon mehrfach erfolgreich zum Aufbau von Polyenen eingesetzt werden konnte. Das Vinylstannan **4-3a** sowie das Vinylidid **4-2a** wurden in entgastem DMF mit Kupfer-2-thiophencarboxylat (CuTC), [Ph₂PO⁻][⁺NBu₄] und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (Pd(PPh₃)₄) umgesetzt, wodurch das Kupplungsprodukt **4-45** mit einer Ausbeute von 73% isoliert werden konnte.



Schema 56: Kupplung der Teilfragmente **4-3a** und **4-2a** und Umsetzung zur *seco*-Säure **4-1a**.

Nach der erfolgreichen Kupplung der Teilfragmente wurde der Pivalylester durch die Reaktion mit DIBAL-H zum primären Alkohol **4-46** reduziert. Die darauffolgende zweistufige Oxidation zur Carbonsäure **4-47** konnte, anders als in der Literatur (Abschnitt 2.5.3) beschrieben,⁵³ auch in Gegenwart der empfindlichen Dien-Einheit erfolgreich durchgeführt werden (**Schema 56**). Hierzu wurde der primäre Alkohol in der ersten Stufe mit DMP zum Aldehyd oxidiert, welcher dann im Sinne einer Pinnick-Oxidation¹²⁴ mit Natriumchlorit, Natriumdihydrogenphosphat und 2-Methyl-2-buten in 77% Ausbeute zur Carbonsäure **4-47** führte. Hier sei erwähnt, dass auch die direkte Umwandlung des primären Alkohols zur Carbonsäure unter Stark-Bedingungen¹²⁵ mit Tetrapropylammoniumper Ruthenat (TPAP, 0.1 eq) und *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO·H₂O, 10 eq) erfolgreich durchgeführt werden konnte, diese jedoch etwas schlechtere Ausbeuten als die zweistufige Oxidationsvariante lieferte. Daher wurde im Folgenden stets die zweistufige Oxidationsmethode angewendet. Die Generierung der *seco*-Säure **4-1a** erfolgte schließlich durch Entfernung der TBDPS-Schutzgruppe an C3 mit Hilfe von 1 M TBAF-Lsg. in THF mit einer Ausbeute von 72% (**Schema 56**).



Schema 57: Makrolactonisierung zur Kernstruktur **4-29** und Versuch der abschließenden Entfernung der 3O-MEM-Schutzgruppe. DEAD = Azodicarbonsäurediethylester.

Die in **Schema 57** abgebildete Veresterung zur Makrolacton-Kernstruktur musste aufgrund der vorliegenden (*S*)-Konfiguration an C17 in der *seco*-Säure **4-1a** unter Inversion der Konfiguration erfolgen. Hierfür wurde die *seco*-Säure **4-1a** unter Mitsunobu-Bedingungen nach einer Vorschrift aus der Totalsynthese von (+)-18-*epi*-Latrunculol A von A. B. Smith III *et al.*¹²⁶ mit DEAD und PPh₃ in Toluol bei RT umgesetzt, wodurch das Makrolacton **4-29** mit einer Ausbeute von 18% erhalten wurde. Auch ein Lösungsmittelwechsel zu THF und eine langsame Zugabe der in THF gelösten *seco*-Säure **4-1a** mit Hilfe einer Spritzenpumpe über zwei Stunden zu einer Lösung aus DEAD und PPh₃ führten ebenfalls nur mit einer Ausbeute von 18% zum Macrolacton **4-29**. Versuche zur abschließenden Spaltung des MEM-Acetals an C3 führten jedoch lediglich zur Zersetzung oder Reisolierung des Edukts.

Tabelle 8 zeigt nochmals den in Abschnitt 4.1.1 herangezogenen Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Daten des 3-OMEM geschützten Makrolactons **4-29** mit den Literaturangaben aus der Totalsynthese von Biselyngbyolid B (**2-5**).⁵⁸ Neben der bereits diskutierten deutlichen Hochfeldverschiebung der Seitenketten-Atome C20 (6.2 ppm) und C23 (5 ppm; grau hervorgehoben), bedingt durch die (21Z)-konfigurierte Doppelbindung, ist außerdem das C3-Signal in **4-29** im Vergleich um 4.3 ppm tieffeldverschoben, vermutlich begründet durch die MEM-Schutzgruppe an dieser Position. Da alle anderen Signale in Übereinstimmung mit den Literaturwerten sind, kann davon ausgegangen werden, dass die Makrolactonisierung unter Inversion der Konfiguration an C17 erfolgte.

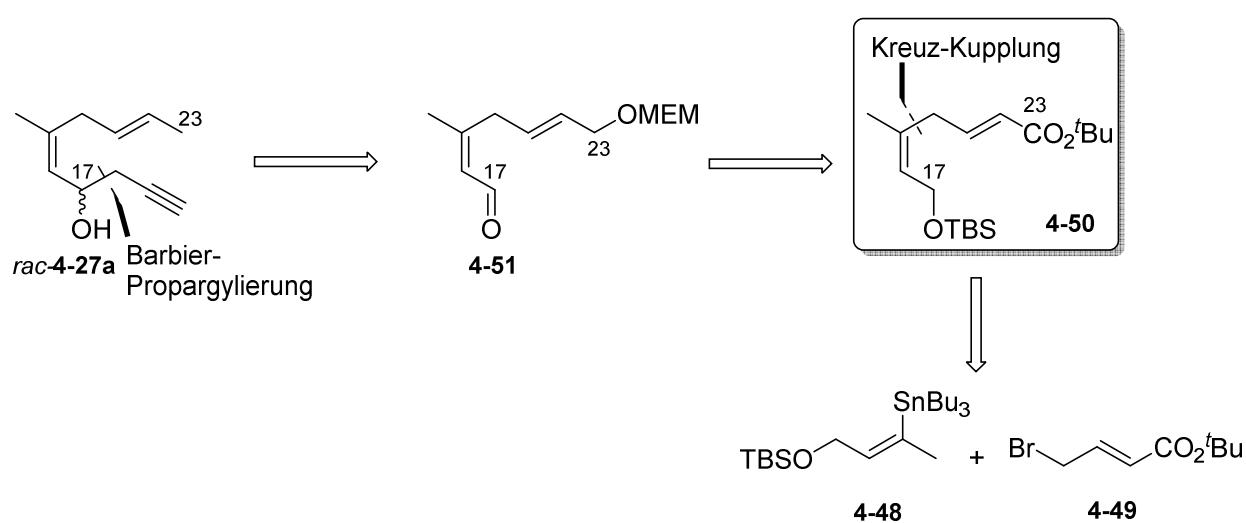
Tabelle 8: Vergleich der ^{13}C -NMR Signale von **4-29** mit denen des totalsynthetisch hergestellten Biselyngbyolid B (**2-5**).⁵⁸

| Position | Synthetisch (Literatur) ⁵⁸ | Synthetisch (4-29) |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| | CDCl_3 (75 MHz) | CDCl_3 (176 MHz) |
| 8-CH ₃ (25) | 9.9 | 9.8 (8-CH ₃) |
| 23 | 17.9 | 12.9 (C-23) |
| 10-CH ₃ (26) | 22.5 | 22.3 (10-CH ₃) |
| 19-CH ₃ (27) | 23.5 | 23.5 (19-CH ₃) |
| 10 | 33.2 | 29.7 (C-20) |
| 6 | 34.9 | 33.0 (C-10) |
| 20 | 35.9 | 35.4 (C-6) |
| 16 | 39.5 | 38.9 (C-16) |
| 11 | 40.8 | 40.5 (C-11) |
| 2 | 43.2 | 42.0 (C-2) |
| 7-OCH ₃ (24) | 55.5 | 55.2 (7-OCH ₃) |
| – | – | 59.0 (MEM) |
| – | – | 67.0 (MEM) |
| 17 | 70.3 | 70.2 (C-17) |
| – | – | 71.8 (MEM) |
| 3 | 71.3 | 75.6 (C-3) |
| 7 | 87.8 | 87.6 (C-7) |
| – | – | 92.7 (MEM) |
| 18 | 123.6 | 123.7 (olefin) |
| 15 | 126.6 | 125.1 (olefin) |
| 21 | 126.7 | 126.7 (olefin) |
| 22 | 128.0 | 127.6 (olefin) |
| 5 | 129.6 | 130.6 (olefin) |
| 13 | 130.4 | 130.7 (olefin) |
| 8 | 131.9 | 130.9 (olefin) |
| 12 | 132.8 | 132.8 (olefin) |
| 4 | 133.6 | 134.1 (olefin) |
| 14 | 134.5 | 134.3 (olefin) |
| 9 | 137.1 | 137.0 (olefin) |
| 19 | 140.1 | 139.6 (olefin) |
| 1 | 172.9 | 170.4 (C-1) |

Zusammenfassend erwies sich der Ansatz einer Macrolactonisierung für den Ringschluss als durchaus vielversprechende Syntheseroute. Die in der Literatur angemerkteten Schwierigkeiten während der Oxidation zur *seco*-Säure in Gegenwart der Dien-Einheit konnten nicht beobachtet werden.⁵³ Ein Nachteil dieser Route ist jedoch die eingeschränkte Methodenvariation der Cyclisierungsreaktion, da diese unter Inversion des C17-Stereozentrums erfolgen musste. Die hierfür verwendete intramolekulare Mitsunobu-Reaktion verlief nur mit schlechten Ausbeuten. Des Weiteren muss die Schutzgruppenstrategie geändert werden, um die finale Entschützung realisieren zu können.

4.1.4 SYNTHETISCHER BEWEIS FÜR (21Z)-DOPPELBINDUNG

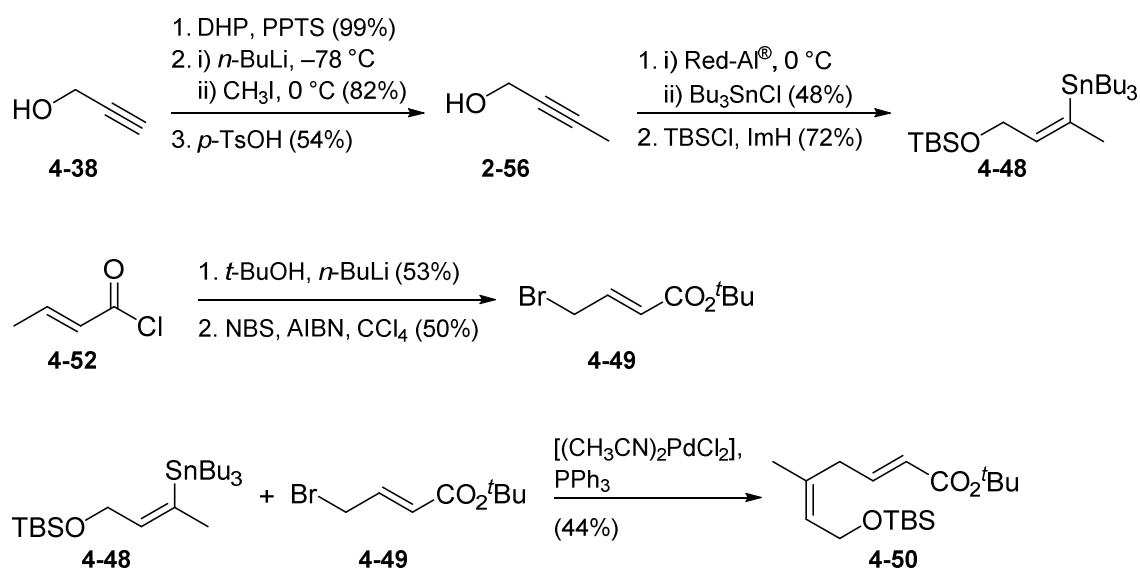
Es war nicht möglich die *Z*-Konfiguration der Seitenketten-Doppelbindung zwischen C21 und C22, welche durch die reduktive Pyranöffnung generiert wurde (Abschnitt 4.1.1), eindeutig mittels NMR-Analytik zu belegen. Auch ein eindeutiger Strukturbeweis über eine Röntgenkristallstruktur-Analyse war nicht möglich, da es sich bei besagtem Alkohol **4-27b** um ein farbloses Öl handelt. Aus diesem Grund wurde nachfolgend versucht einen synthetischen Beweis für das Vorliegen einer *Z*-konfigurierten Doppelbindung in Alkohol **4-27b** zu erbringen. Hierfür wurde ein alternativer retrosynthetischer Ansatz für den Aufbau des Seitenketten-Fragments *rac*-**4-27a** (Schema 58) verfolgt.



Schema 58: Alternative Retrosynthese zum C14–C23-Fragment *rac*-**4-27a**.

So war geplant, die *Z*-konfigurierte Doppelbindung an C18 über eine Kreuz-Kupplung zwischen Vinylstannan **4-48** und 4-Brom-crotonsäure-*tert*-butylester (**4-49**), ähnlich wie von P. Floreancig *et al.* beschrieben,¹²⁷ herzustellen. Die Geometrie der späteren C21-Doppelbindung ist dann bereits durch den eingesetzten Crotonsäureester vorgegeben, welcher eindeutig *E*-Konfiguration besitzt. Der durch die Reduktion des *tert*-Butylesters **4-50** erhaltene Alkohol sollte in das *OMEM*-Acetal überführt werden, um die empfindliche 1,4-Dien-Einheit während der weiteren Funktionalisierung vor einer möglichen Isomerisierung zu schützen. Auf diese Weise ist außerdem die Möglichkeit zur späteren Derivatisierung der Seitenkette gegeben. So eröffnet der entstehende primäre Alkohol durch Entfernung der MEM-Schutzgruppe nach der Fertigstellung des Makrocyclus viele mögliche Reaktionspfade. Da es an dieser Stelle zunächst um die synthetische Aufklärung der Doppelbindungskonfiguration an C21 gehen sollte, wurde für die Einführung des terminalen Alkins an Aldehyd **4-51** eine racemische Barbier-Propargylierung mit Zink und Propargylobromid gewählt.

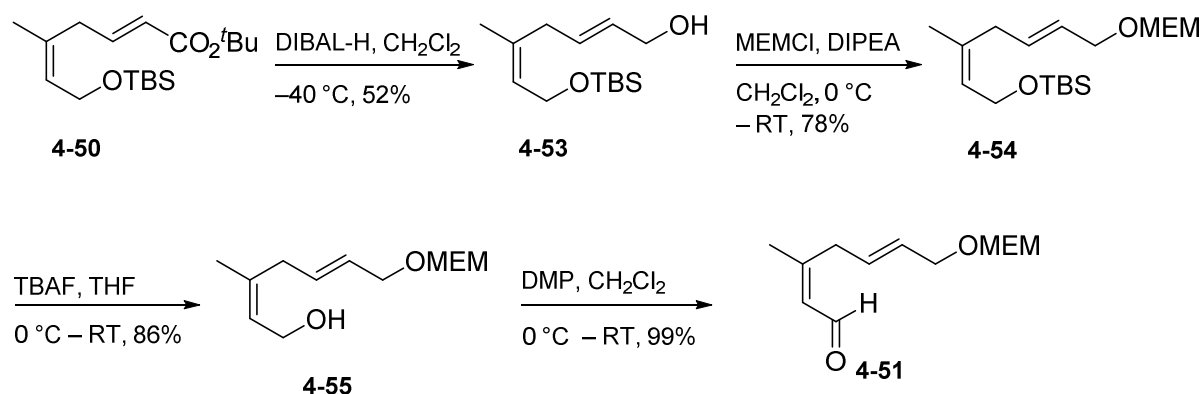
Vorarbeiten zur Realisierung der alternativen Syntheseroute wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit von M. Ruoß angefertigt.¹²⁸ Hierbei wurden zunächst die beiden Kupplungspartner **4-48** und **4-49** synthetisiert, wonach deren durch Bis(acetonitril)dichlorpalladium(II)-katalysierte Kreuz-Kupplung zum Dien **4-50** bereits erfolgreich durchgeführt werden konnte (**Schema 59**, Zeile 3). Das Vinylstannan **4-48** wurde dabei in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 15.2% ausgehend von Propargylalkohol (**4-38**) hergestellt. Hierfür wurde die Hydroxyl-Funktion zunächst durch die Reaktion mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (DHP) geschützt und anschließend das Alkin mit *n*-BuLi und CH₃I methyliert. Die Einführung des *Z*-Vinylstannans erfolgte, nachdem das THP-Acetal unter sauren Bedingungen gespalten wurde, durch die Reduktion des Alkins mit Red-Al[®], in der die intermediäre Aluminiumalkoxid-Verbindung mit Bu₃SnCl abgefangen wurde. Abschließend wurde die freie Alkohol-Funktion als TBS-Ether geschützt (**Schema 59**, Zeile 1). 4-Brom-crotonsäure-*tert*-butylester (**4-49**) wurde aus Crotonsäurechlorid (**4-52**) durch eine *n*-BuLi vermittelte Veresterung mit *tert*-Butanol und anschließender Wohl-Ziegler-Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und AIBN in CCl₄ über 2 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 26.5% synthetisiert (**Schema 59**, Zeile 2).



Schema 59: Alternative Syntheseroute zum 1,4-Dien-Fragment **4-50**. DHP = Dihydropyran; PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat; Red-Al[®] = Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid; NBS = *N*-Bromsuccinimid; AIBN = Azobis(isobutyronitril).

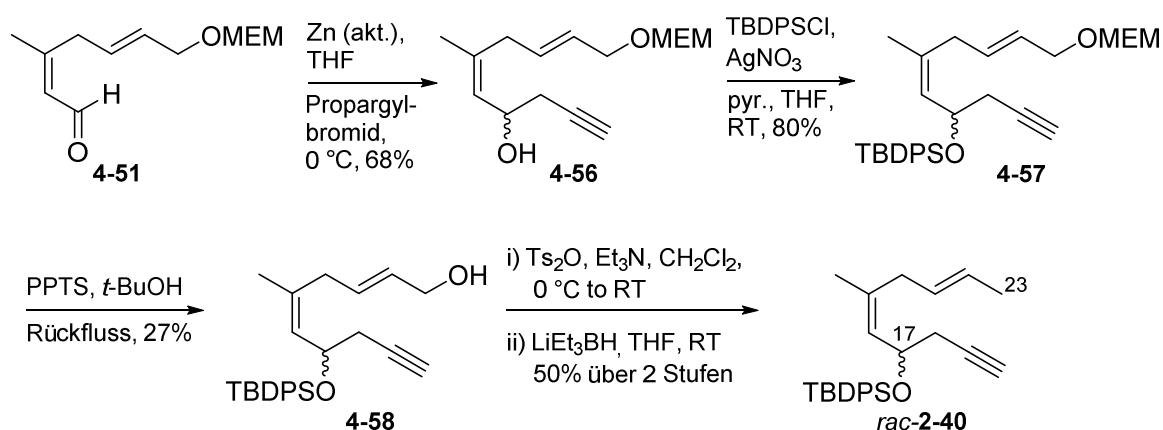
Nachfolgend wurde die von M. Ruoß hergestellte Verbindung **4-50** durch Reduktion mit DIBAL-H in den entsprechenden Alkohol **4-53** (**Schema 60**) überführt, welcher anschließend durch die Reaktion mit MEMCl in Anwesenheit von DIPEA geschützt wurde. Der entstandene

TBS-Ether **4-54** wurde mit TBAF gespalten und durch die Oxidation des freien Alkohols **4-55** mit DMP der Aldehyd **4-51** für die nachfolgende Propargylierung synthetisiert.



Schema 60: Synthese des Aldehyds **4-51** für die anschließende Barbier-Propargylierung.

Nachdem der Aldehyd **4-51** durch die Umsetzung mit aktiviertem Zink und Propargylbromid racemisch propargyliert wurde,¹²⁹ konnte nach der Schützung des entstandenen Alkohols **4-56** (**Schema 61**) mit TBDPSCl und Entfernung der MEM-Schutzgruppe an dem späteren C23 mit PPTS, die Reduktion der nun freien OH-Funktion erfolgen. Dazu wurde der Alkohol **4-58** zunächst mit Tosylanhydrid in das entsprechende Tosylat überführt, welches anschließend durch den Einsatz von LiEt_3BH substituiert wurde, wodurch das racemische C14–C23-Fragment *rac*-**2-40** erhalten wurde.



Schema 61: Racemische Propargylierung und Reduktion zum fertigen C14–C23-Fragment *rac*-**2-40**.

Mit diesem, über die alternative Route hergestellten, racemischen Seitenketten-Fragment *rac*-**2-40** konnten nun Vergleiche mit in der Zwischenzeit veröffentlichten Literaturangaben,⁵⁷ sowie mit dem Fragment **4-32** aus der ersten Syntheseroute angestellt werden. Dadurch sollte die vermutlich aus der reduktiven Dihydropyran-Öffnung resultierende

Z-konfigurierte Doppelbindung an C21 bestätigt werden. Wie erwartet, zeigt der in **Abbildung 20** und in **Tabelle 9** dargestellte Vergleich der ^{13}C -NMR-Signale des racemischen Alkohols *rac*-**2-40** mit den in der Literatur angegebenen Werten für die gleiche Verbindung⁵⁷ eine eindeutige Übereinstimmung.

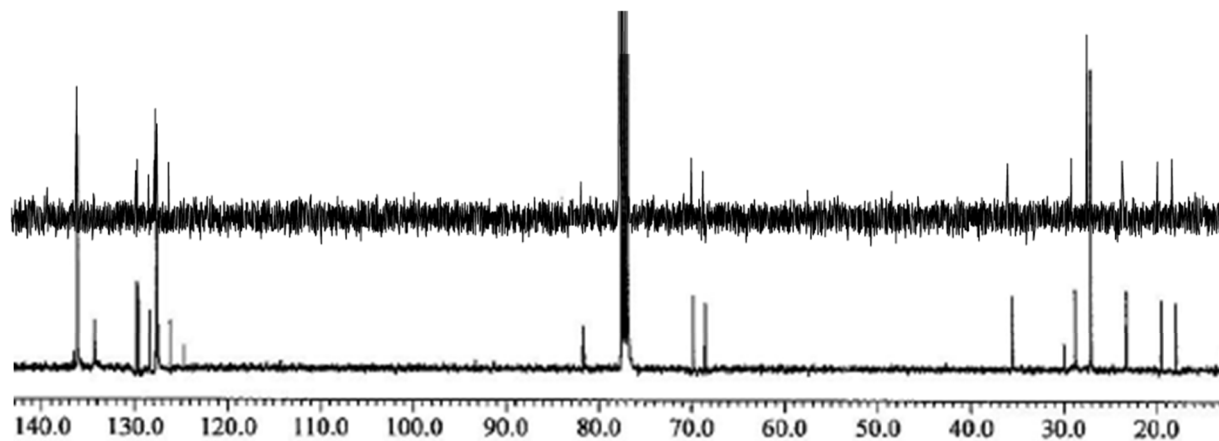


Abbildung 20: ^{13}C -NMR Spektrum der racemischen Verbindung *rac*-**2-40** aus der alternativen Syntheseroute (oben) im Vergleich zu den Ergebnissen von K. Suenaga *et al.* (unten).⁵⁷ Beide Spektren wurden bei 100 MHz in CDCl_3 aufgenommen.

Tabelle 9: Vergleich der ^{13}C -NMR-Signale der in dieser Arbeit synthetisierten (21*E*)/(21*Z*)-Isomere *rac*-**2-40** (links) und **4-32** (rechts) mit der entsprechenden literaturbekannten (21*E*)-Verbindung (Mitte).

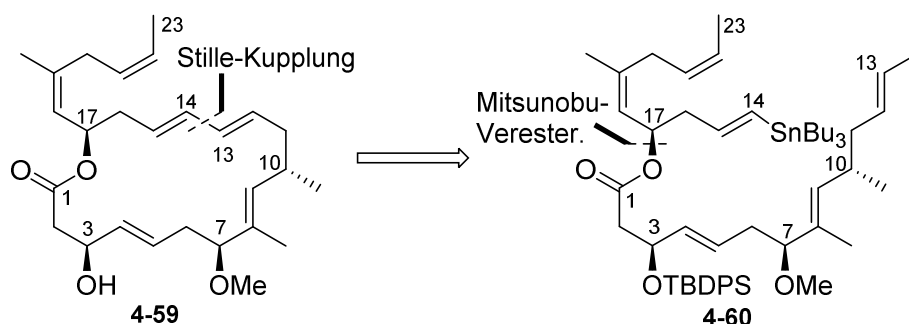
| (21 <i>E</i>)- <i>rac</i> - 2-40 (synth.) | Literatur (21 <i>E</i>) ⁵⁷ | (21 <i>Z</i>)- 4-32 (synth.) |
|---|--|--------------------------------------|
| CDCl_3 (100 MHz) | CDCl_3 (100 MHz) | CDCl_3 (100 MHz) |
| 17.7 (C-23) | 17.9 | 12.6 (C-23) |
| 19.3 (SG) | 19.4 | 19.3 (SG) |
| 23.1 (19- CH_3) | 23.2 | 23.1 (19- CH_3) |
| 26.9 (SG) | 27.1 | 26.9 (SG) |
| 28.6 (C-16) | 28.7 | 28.6 (C-16) |
| 35.4 (C-20) | 35.6 | 29.9 (C-20) |
| 68.3 (C-17) | 68.5 | 68.5 (C-17) |
| 69.6 (C-14) | 69.8 | 69.7 (C-14) |
| 81.5 (C-13) | 81.7 | 81.4 (C-13) |
| 124.7 (olefin) | 124.7 | 124.5 (olefin) |
| 126.0 (olefin) | 126.2 | 127.3 (SG) |
| 127.3 (SG) | 127.5 | 127.5 (SG) |
| 127.3 (SG) | 127.6 | 127.6 (olefin) |
| 127.6 (olefin) | 127.7 | 127.7 (olefin) |
| 128.2 (olefin) | 128.3 | 129.4 (SG) |
| 129.4 (SG) | 129.6 | 129.6 (SG) |
| 129.6 (SG) | 129.7 | 134.1 (SG) |
| 134.1 (SG) | 134.2 | 134.1 (SG) |
| 134.1 (SG) | 134.2 | 135.9 (SG) |
| 135.9 (SG) | 136.1 | 136.0 (SG) |
| 136.0 (SG) | 136.1 | 136.3 (olefin) |

Somit konnte belegt werden, dass es sich bei dem über die erste Dihydropyran-Route (Abschnitt 4.1.1) hergestellten C14–C23-Fragment **4-32** tatsächlich um das (21*Z*)-Isomer des Seitenkettenfragments handelte. Im Folgenden wurde die in diesem Kapitel beschriebene racemische Syntheseroute so angepasst, dass das (21*E*)-Fragment enantioselektiv erhalten wurde, um die Totalsynthese von Biselyngbyasid (**1-8**) abzuschließen.

4.2 SYNTHESE VON (21Z)-BISELYNGBYOLID B

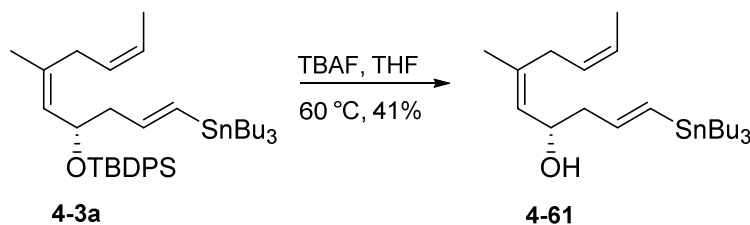
Die in Absatz 2.4.1 beschriebenen biologischen Aktivitätstest stellten einen Zusammenhang zwischen der Doppelbindungs-Geometrie in der Seitenkette und der biologischen Wirksamkeit der Verbindungen her. So weist Biselyngbyasid (**1-8**) etwa zehnmal höhere IC_{50} -Werte auf, als sein C18-C19-*E*-Isomer Biselyngbyasid F (**2-12**). Zur weiteren Untersuchung dieser Struktur-Wirkungs-Beziehung ist daher die Synthese weiterer Strukturisomere von Biselyngbyasid von großem Interesse. Daher wurde die Fertigstellung des Derivats mit der (21Z)-konfigurierten Doppelbindung in der Seitenkette weiter fortgeführt.

Um die Totalsynthese des (21Z)-Isomers von Biselyngbyolid B **4-59** abzuschließen, wurde die Strategie in der Endphase der Syntheseroute, angelehnt an die von K. Suenaga *et al.* berichtete Totalsynthese von Biselyngbyolid B,⁵⁷ variiert. So sollten die beiden Teilfragmente über eine intermolekulare Mitsunobu-Reaktion⁵² unter Inversion der Konfiguration an C17 verbunden werden. Gleichzeitig lässt sich auf diesem Weg die Schutzgruppe der Hydroxyl-Funktion an C3 zu einem Silylether ändern, die sich wie die zwischenzeitlich veröffentlichten Literatursynthesen⁵⁷⁻⁵⁸ zeigten, gut vom Makrocyclus entfernen lassen. Der Ringschluss zum Makrolacton sollte schließlich über eine intramolekulare Stille-Kupplung erfolgen. Die angepasste Retrosynthese zum (21Z)-Biselyngbyolid B **4-59** ist in **Schema 62** dargestellt.



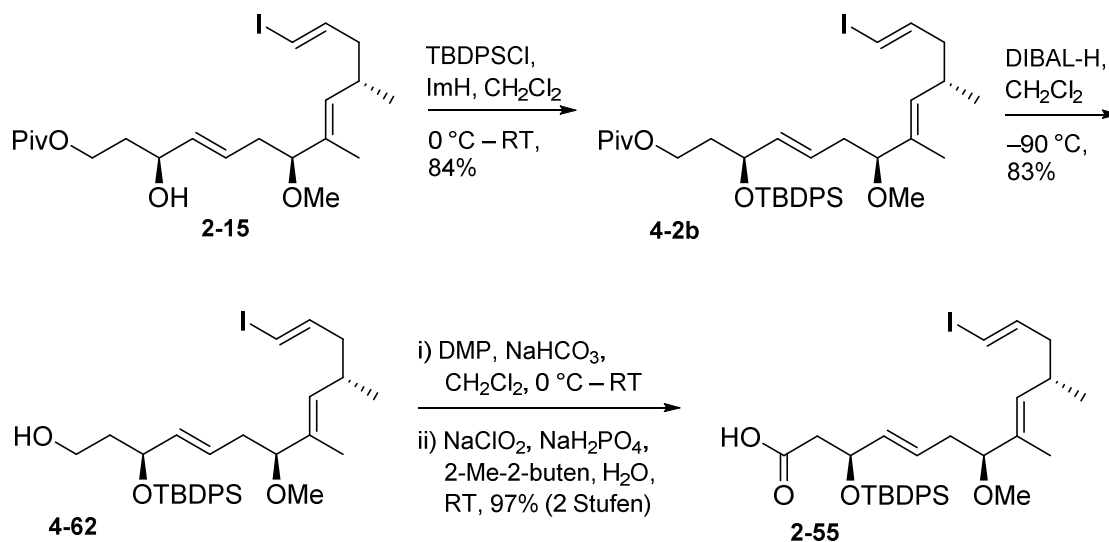
Schema 62: Angepasste Retrosynthese zu (21Z)-Biselyngbyolid B (**4-59**).

Die optimierte Syntheseroute startete mit der Spaltung des Silylethers an dem bereits vorhandenen Vinylstannan-Fragment **4-3a** (Abschnitt 4.1.1) durch den Einsatz von TBAF bei 60 °C zum Seitenketten-Fragment **4-61** (Schema 63).⁵³



Schema 63: Entschützung von Vinylstannan-Fragment **4-3a** für die anschließende Veresterung zum Kohlenstoffgrundgerüst.

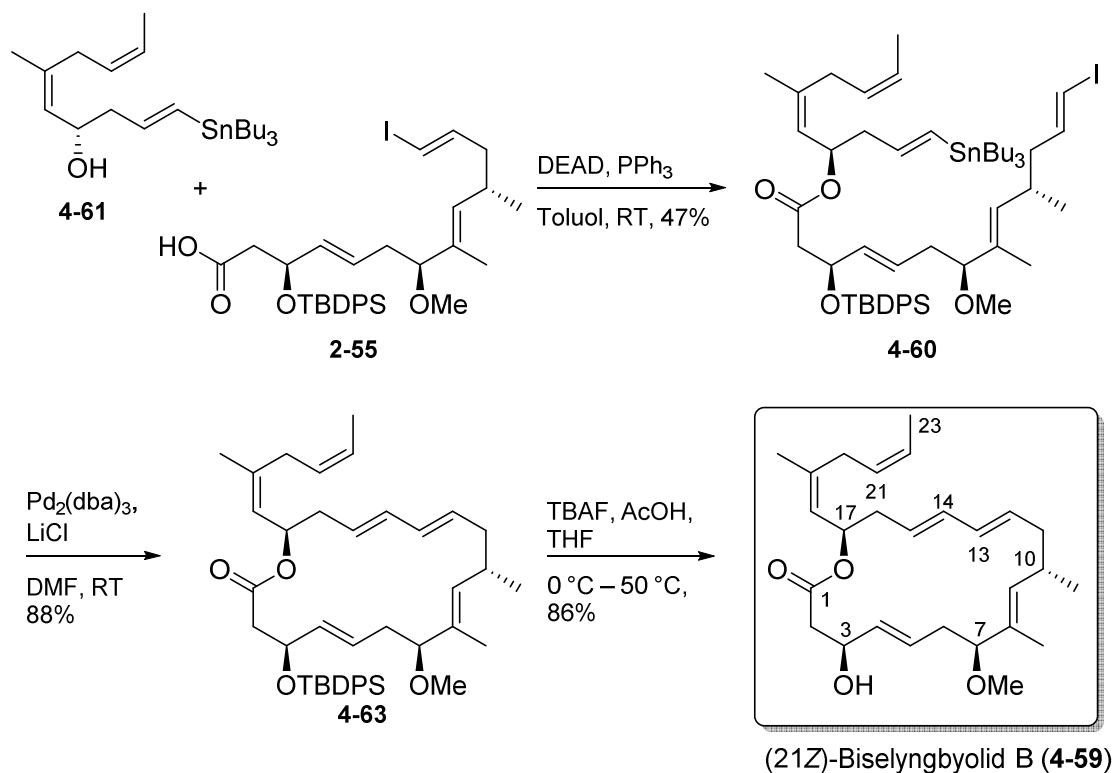
Für die Veresterung der Teilfragmente musste zunächst das Vinyljodid-Fragment **2-15** in die entsprechende Carbonsäure **2-55** umgewandelt werden, was in **Schema 64** dargestellt ist. Zunächst wurde die OH-Funktion an C3, wie bereits erwähnt, als Silylether geschützt, was durch die Umsetzung von Vinyljodid **2-15** mit TBDPSCl in Gegenwart von Imidazol realisiert wurde. Nachdem der Pivaloyl-Ester **4-2b** reaktiv bei –90 °C mit DIBAL-H gespalten wurde, konnte der daraus resultierende primäre Alkohol **4-62** mit 97% Ausbeute in zwei Stufen durch die Reaktion mit DMP und anschließender Pinnick-Oxidation¹²⁴ zur Carbonsäure **2-55** oxidiert werden.



Schema 64: Synthese zum Carbonsäure-Fragment **2-55** für die Veresterung zum Kohlenstoffgrundgerüst.

Die in **Schema 65** dargestellte Fertigstellung des (21*Z*)-Biselyngbyolid B (**4-59**) begann mit der Veresterung von Alkohol **4-61** mit dem Vinyljodid-Carbonsäure-Fragment **2-55** unter Mitsunobu-Bedingungen,⁵² wodurch der Ester **4-60** mit 47% Ausbeute erhalten wurde. Die

intramolekulare Stille-Kupplung mit Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) und LiCl in DMF führte dann in 88% Ausbeute zur fertigen Makrolacton-Kernstruktur **4-63**. Die Spaltung des TBDPS-Ethers an C3 mit TBAF und AcOH lieferte (21*Z*)-Biselyngbyolid B (**4-59**) in guter Ausbeute.



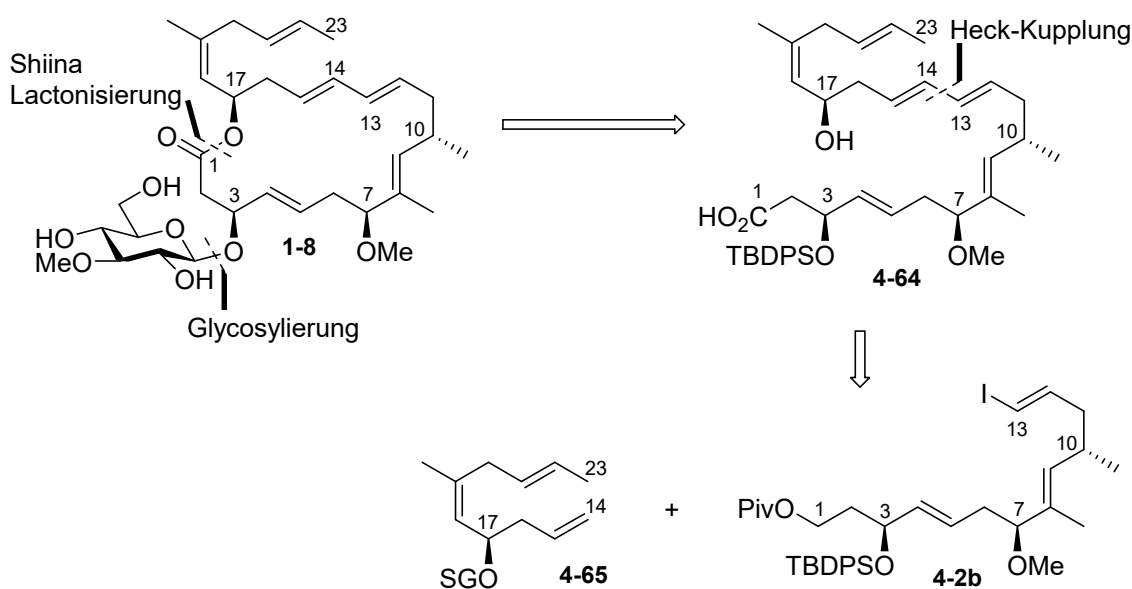
Schema 65: Fertigstellung der Synthese von (21*Z*)-Biselyngbyolid B (**4-59**). DEAD = Azodicarbonsäurediethylester.

So konnte das (21*Z*)-Isomer von Biselyngbyolid B (**4-59**) über insgesamt 40 Stufen synthetisiert werden. Die Gesamtausbeute betrug 1.7% über die längste lineare Sequenz von 16 Stufen ausgehend von L-(–)-Milchsäureethylester (**4-7**).

Die biologische Aktivität von Verbindung **4-59** wird zurzeit am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig näher untersucht.

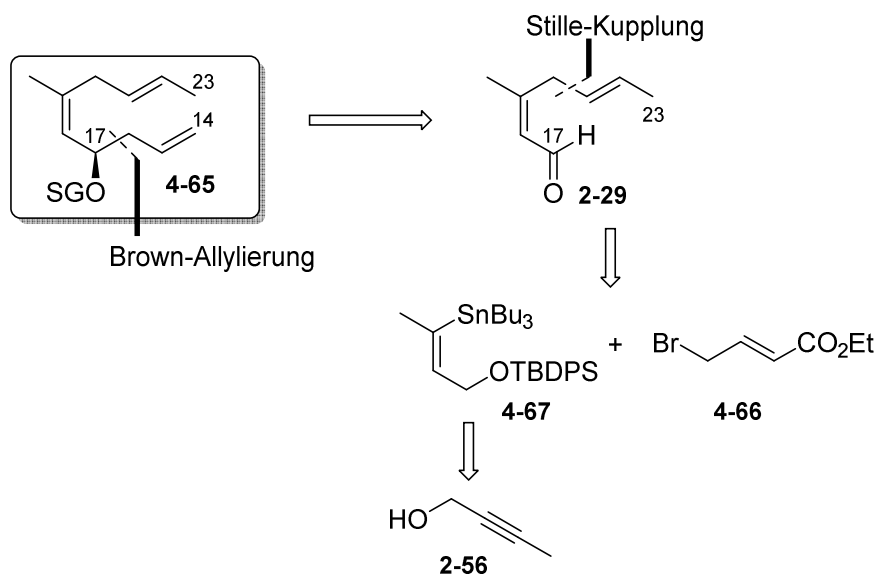
4.3 SYNTHESEROUTE II ZU BISELYNGBYOLID B UND BISELYNGBYASID

Die in **Kapitel 4.1** verfolgte erste retrosynthetische Strategie wurde basierend auf den Problemen, die während deren Verwirklichung auftraten, entsprechend optimiert. Zunächst war es notwendig die Schutzgruppen-Strategie zu ändern, um die abschließende Entschützung an C3 zu ermöglichen. In der Synthese des (21*Z*)-Isomers **4-59** während dieser Arbeit hatte sich der Einsatz eines Silylethers bewährt (**Kapitel 4.2**). Des Weiteren sollte bei diesem Ansatz die Hydroxyl-Funktion an C17 in der *seco*-Säure **4-64** (**Schema 66**) von vornherein in der dem Naturstoff entsprechenden (*R*)-Konfiguration vorliegen, um nicht auf eine Veresterung unter Inversion der Konfiguration angewiesen zu sein, die in der vorherigen Route nur mit schlechten Ausbeuten durchzuführen war. Stattdessen wurde eine Shiina-Lactonisierung⁵⁴ zum Aufbau des Makrocyclus geplant. Wegen der hohen Empfindlichkeit des Vinylstannans wurde für die Kreuz-Kupplung der Teilfragmente **4-65** und **4-2b** eine Heck-Reaktion vorgesehen. An der Syntheseroute zum Vinyljodid-Fragment **4-2b** wurde nichts verändert, da diese ohne nennenswerte Probleme und in guten Ausbeuten durchgeführt werden konnte. Es sollte lediglich am Ende, wie oben bereits erwähnt, an C3 eine Silyl-Schutzgruppe anstatt der vorher verwendeten MEM-Schutzgruppe eingeführt werden. Die geplante Optimierung der Retrosynthese ist in **Schema 66** dargestellt.



Schema 66: Optimierte Retrosynthese zu Biselyngbyasid (1-8). SG = Schutzgruppe.

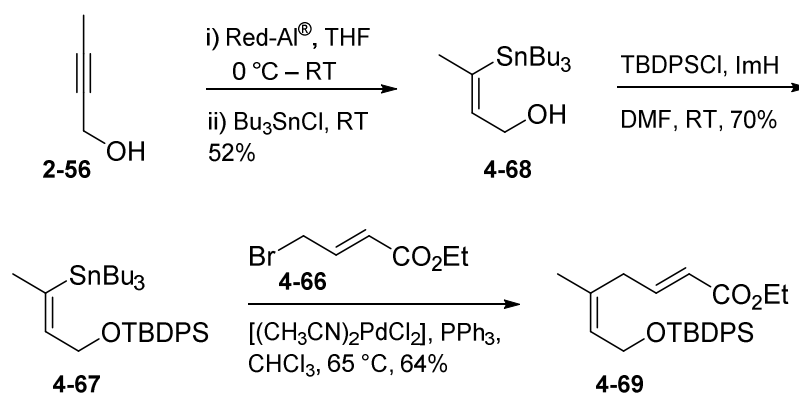
Einen Schlüsselschritt der optimierten Syntheseroute zum Seitenketten-Fragment **4-65** (**Schema 67**) sollte eine Brown-Allylierung darstellen, durch die gleichzeitig die (*R*)-Konfiguration an C17 und das terminale Alken für die spätere Heck-Kupplung etabliert werden können. Der dafür benötigte Aldehyd **2-29** sollte, ähnlich wie in Abschnitt 4.1.4 beschrieben, wieder über eine Kreuz-Kupplung zwischen 4-Brom-crotonsäure-ethylester (**4-66**) und dem über zwei Stufen aus 2-Butinol (**2-56**) zugänglichen Stannan **4-67** hergestellt werden.¹²⁷



Schema 67: Von 2-Butinol (**2-56**) ausgehende optimierte Retrosynthese des Seitenketten-Fragments **4-65**.

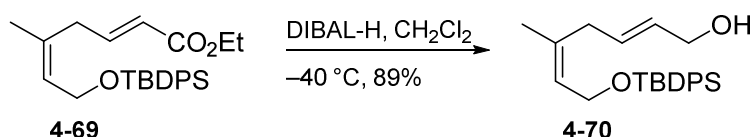
4.3.1 ZWEITE SYNTHESEROUTE ZUM C14–C23 FRAGMENT

Ausgangspunkt für die neue Syntheseroute war kommerziell erhältliches 2-Butinol (**2-56**), welches zunächst durch die zweistufige Reaktion mit Red-Al[®] und Bu₃SnCl in das entsprechende *Z*-Vinylstannan **4-68** überführt wurde.¹²⁷ Die Hydroxyl-Funktion wurde mit TBDPSCl geschützt und der resultierende Silyl-Ether **4-67** anschließend mit kommerziell erhältlichem 4-Brom-crotonsäureethylester (**4-66**) katalysiert durch Bis(acetonitril)dichlorpalladium(II) gekuppelt, wobei die 1,4-Dien-Verbindung **4-69** mit einer Ausbeute von 64% erhalten wurde (**Schema 68**).¹²⁷



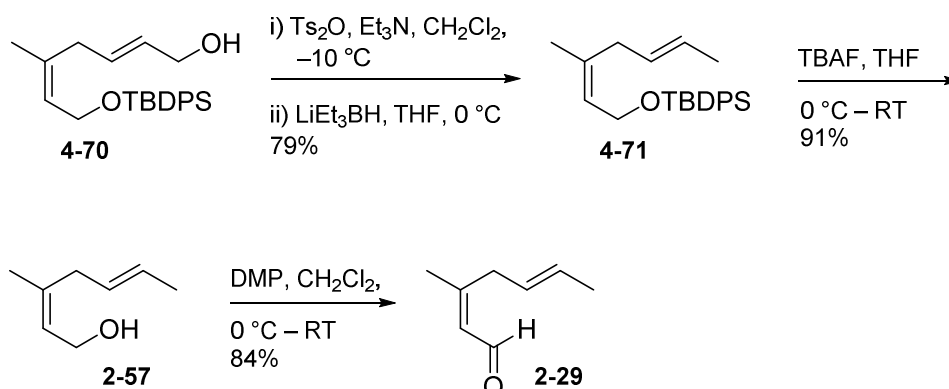
Schema 68: Synthese von *Z*-Vinylstannan **4-67** und anschließende Kupplung mit 4-Brom-crotonsäureethylester (**4-66**).

Die folgenden Schritte dienen der Überführung des Ethylesters im Kupplungsprodukt **4-69** in die spätere C23-Methylgruppe. Hierfür wurde zunächst der Ethylester mit DIBAL-H in 89%iger Ausbeute zum Allylalkohol **4-70** reduziert (**Schema 69**).



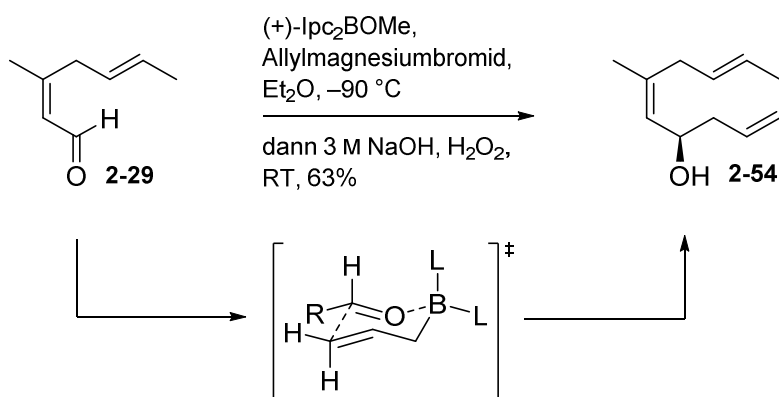
Schema 69: Reduktion des Ethylesters **4-69** mit DIBAL-H.

Anschließend wurde der Allylalkohol **4-70** durch die Reaktion mit Tosylanhydrid in Gegenwart von NEt₃ in das entsprechende Tosylat überführt (**Schema 70**). Dieses wurde mit Superhydrid-Lösung (LiEt₃BH) mit 79%iger Ausbeute über zwei Stufen zur Methylgruppe umgesetzt.



Schema 70: Synthese des Aldehyds **2-29** für die anschließende Brown-Allylierung.

Im nächsten Schritt wurde der TBDPS-Ether durch 1 M TBAF-Lsg. in 91% Ausbeute gespalten. Die darauffolgende Oxidation des entstandenen Alkohols **2-57** mit Dess-Martin-Periodinan lieferte in guter Ausbeute den Aldehyd **2-29** für die anschließende kettenverlängernde Brown-Allylierung. Die Stereoselektivität dieser Reaktion wird, wie in Abschnitt 2.6.2 bereits erwähnt, über das eingesetzte Boran gesteuert. Um den benötigten (*R*)-konfigurierten Alkohol zu erhalten, wurde für die Allylierung des Aldehyds **2-29** also (+)-Ipc₂(allyl)-Boran verwendet, welches *in situ* durch die Umsetzung von kommerziell erhältlichem (+)-Ipc₂BOMe mit frisch hergestelltem Allylmagnesiumbromid erzeugt wurde. Dadurch wurde, wie in **Schema 71** gezeigt, der Alkohol **2-54** mit einer Ausbeute von 63% und einem Enantiomerenüberschuss von 92% (bestimmt über *dr* = 25:1 des entsprechenden Mosher-Esters) erhalten.



Schema 71: Enantioselektive Brown-Allylierung von Aldehyd **2-29** über den gezeigten Übergangszustand.

Die Ermittlung der Enantiomerenreinheit von Verbindung **2-54** erfolgte über eine Mosher-Analyse, gleichzeitig konnte damit auch die absolute Konfiguration an C17 bestimmt werden.¹³⁰ Hierfür wurde der aus der Allylierung resultierende Alkohol zum einen mit dem (*R*)-(-)-Mosher-Säurechlorid in Gegenwart von Pyridin und zum anderen mit der (*R*)-(+)-Mosher-Säure unter Steglich-Bedingungen⁶⁷ verestert, um die in **Abbildung 21** dargestellten diastereomeren (*S*)-**4-72** und (*R*)-**4-73** Mosher-Ester zu erhalten. Das Integrationsverhältnis der CF₃-Signale im ¹⁹F-NMR-Spektrum ergab ein Diastereomerenverhältnis von 25:1, woraus sich eine Enantiomerenreinheit von 92% für Alkohol **2-54** ableiten lässt. Die Zuordnung der ¹⁹F-NMR-Signale erfolgte dabei durch den Vergleich mit dem (*S*)-Mosher-Ester basierend auf dem Racemat von Alkohol **2-54**.

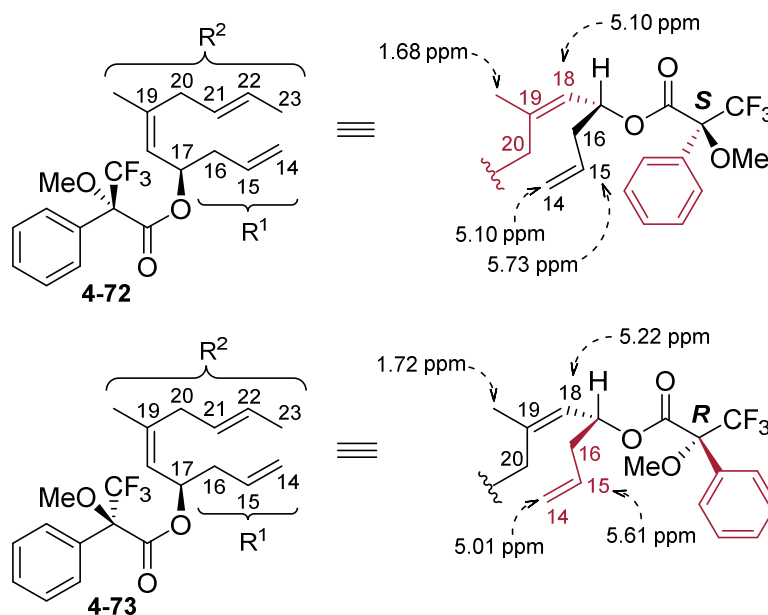


Abbildung 21: Einfluss des Ringstrom-Effekts vom Phenylrest auf die Reste R¹ und R² am chiralen Zentrum C17. Die Nummerierung der Atome entspricht zur besseren Übersicht derer im späteren Naturstoff.

Die absolute Konfiguration des generierten Stereozentrums an C17 wurde durch Vergleich der ¹H-NMR-Signale der beiden diastereomeren Mosher-Ester bestimmt (**Tabelle 10**). Der durch den Phenyl-Rest am Mosher-Ester ausgelöste Ringstrom-Effekt sorgt, abhängig von der Konfiguration an C17, für eine Hochfeldverschiebung der Signale von R¹ und R², was in **Abbildung 21** dargestellt ist. Dabei werden die auf der Seite des Phenyl-Rests befindlichen Protonen abgeschirmt, woraus eine Hochfeldverschiebung im ¹H-NMR-Spektrum resultiert. Die Protonen auf der vom Phenyl-Rest abgewandten Seite werden dagegen nicht beeinflusst und erscheinen im normalen Bereich. Somit bestätigte die Mosher-Analyse die (*R*)-Konfiguration an C-17.¹³⁰

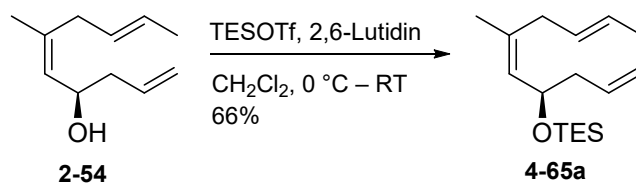
Tabelle 10: Chemische Verschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ -Experiment der (*S*)- und (*R*)-Mosher-Ester in CDCl_3 .

| | Proton | δ [ppm] (<i>S</i>)-Mosher- Ester 4-72 | δ [ppm] (<i>R</i>)-Mosher- Ester 4-73 | $\Delta\delta^{\text{SR}} = (\delta_{\text{S}} - \delta_{\text{R}})$ |
|----------------------|--------------------|--|--|--|
| R¹ | 15-H | 5.73 | 5.61 | +0.12 |
| | 14-H | 5.10 | 5.01 | +0.09 |
| | 16-H | 2.47 | 2.40 | +0.07 |
| | 16-H | 2.37 | 2.31 | +0.06 |
| ----- | | | | |
| R² | 23-H | 1.64 | 1.62 | +0.02 |
| | 20-H | 2.96 | 2.94 | +0.02 |
| | 21-H | 5.32 | 5.32 | – |
| | 22-H | 5.47 | 5.47 | – |
| | 20-H | 2.73 | 2.75 | –0.02 |
| | 19-CH ₃ | 1.68 | 1.72 | –0.04 |
| | 17-H | 5.73 | 5.80 | –0.07 |
| | 18-H | 5.10 | 5.22 | –0.12 |

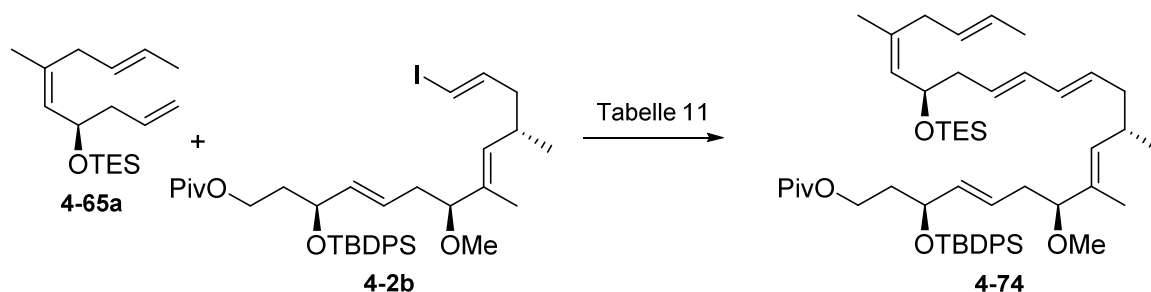
Die zweite Syntheseroute führte also über 8 lineare Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 7.9% ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Butinol (**2-56**) zum Seitenketten-Fragment **2-54**.

4.3.2 HECK-KUPPLUNG DER TEILFRAGMENTE ZUM AUFBAU DES KOHLENSTOFFGRUNDGERÜSTES

Vor der Kupplung der beiden Teilfragmente musste die freie Hydroxyl-Gruppe im Seitenketten-Fragment **2-54** ebenfalls als Silylether geschützt werden (**Schema 72**). Hier fiel die Wahl auf den Triethylsilyl-Rest, da diese Schutzgruppe später in Anwesenheit der TBDPS-Schutzgruppe entfernt werden muss und es für die selektive Entschützung von TES in Gegenwart von TBDPS bereits zahlreiche Beispiele in der Literatur gibt.¹³¹ Der Alkohol **2-54** wurde dementsprechend mit TES-Triflat und 2,6-Lutidin in 66% Ausbeute zum Silylether **4-65a** umgesetzt (**Schema 72**).

**Schema 72:** Schützung des Seitenketten-Fragments **2-54** vor der anschließenden Heck-Kupplung.

Für die folgende, in **Schema 73** abgebildete, Heck-Kupplung der Teilfragmente **4-65a** und **4-2b** wurden verschiedene Bedingungen getestet.¹³² Die Ergebnisse der Kupplungsversuche sind in **Tabelle 11** zusammengefasst.



Schema 73: Heck-Kupplung der Teilfragmente zum Kohlenstoffgrundgerüst **4-70**.

Die Bedingungen der von I. Paterson *et al.* in ihrer Totalsynthese von Leiodermatolid angewendeten Kupplung mit Palladium(II)acetat und Silbercarbonat in DMF bei 80 °C führten in unserem Fall leider nicht zur Bildung des Kupplungsprodukts (**Tabelle 11**, Eintrag a).^{132a} S. Nanda *et al.* setzten die Kupplungspartner ebenfalls mit Palladium(II)acetat in DMF um, wobei außerdem K₂CO₃, Bu₄NBr und PPh₃ zugegeben wurden.^{132b} Dies führte in unserem Fall bei 60 °C nach 20 Stunden zur Bildung des Produkts, allerdings nur mit einer Ausbeute von 16% (**Tabelle 11**, Eintrag b). Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 90 °C und dem Einsatz der fünffachen Menge Katalysator konnte die Ausbeute an Kupplungsprodukt **4-74** auf 27% gesteigert werden (**Tabelle 11**, Eintrag c).

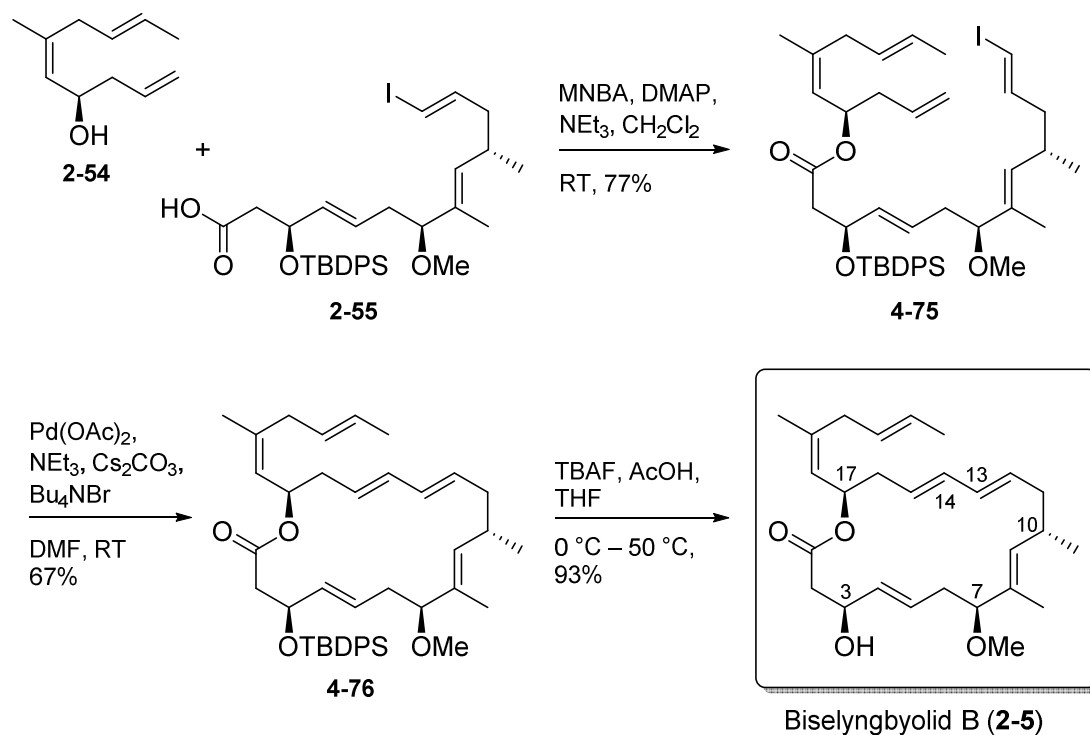
Tabelle 11: Getestete Bedingungen zur Kupplung der Teilfragmente **4-65a** und **4-2b** zum Produkt **4-74**.

| | Alken 4-65a | Iodid 4-2b | Bedingungen | Zeit | Ausbeute |
|----------|--------------------|-------------------|---|------|----------|
| a | 1.0 eq | 1.2 eq | Pd(OAc) ₂ (0.1 eq), Ag ₂ CO ₃ (1.0 eq), DMF, 80 °C | 20 h | – |
| b | 1.09 eq | 1.0 eq | Pd(OAc) ₂ (0.11 eq), Bu ₄ NBr (1.09 eq), K ₂ CO ₃ (2.18 eq), PPh ₃ (0.05 eq), DMF, 60 °C | 20 h | 16% |
| c | 1.09 eq | 1.0 eq | Pd(OAc) ₂ (0.55 eq), Bu ₄ NBr (1.09 eq), K ₂ CO ₃ (2.18 eq), PPh ₃ (0.05 eq), DMF, 90 °C | 20 h | 27% |

4.3.3 FERTIGSTELLUNG DER TOTALSYNTHESE VON BISELYNGBYOLID B

Nachdem die im vorherigen Kapitel erwähnte intermolekulare Heck-Kupplung nur mit niedrigen Ausbeuten durchgeführt werden konnte, wurde die Strategie zur Fertigstellung des Makrocyclus erneut geändert. Die beiden Teilfragmente sollten demnach durch eine Veresterung verbunden werden und der Makrocyclus schließlich durch eine intramolekulare Heck-Kupplung⁶⁴ aufgebaut werden. Diese Route führte auch in der von Goswami *et al.* beschriebenen Totalsynthese zum Erfolg (Abschnitt 2.5.4).⁵⁸

So begann die Fertigstellung von Biselyngbyolid B (**2-5**) mit der Veresterung des Seitenkettenfragment-Alkohols **2-54** mit der Vinyljodid-Carbonsäure **2-55** unter Shiina-Bedingungen.⁵⁴ Die in **Schema 74** gezeigte Umsetzung mit 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (MNBA), DMAP und NEt₃ in Dichlormethan bei Raumtemperatur führte mit einer Ausbeute von 77% zum Kohlenstoffgrundgerüst **4-75**. Die anschließende intramolekulare Palladium(II)-katalysierte Heck-Kupplung¹³³ lieferte in Gegenwart von NEt₃, Cs₂CO₃ und Bu₄NBr in DMF bei Raumtemperatur¹³⁴ das Makrolacton **4-76** mit einer Ausbeute von 67%. Nach Spaltung des TBDPS-Ethers mit TBAF und Essigsäure wurde schließlich der macrolide Naturstoff Biselyngbyolid B (**2-5**) erhalten.



Schema 74: Umsetzungen zur Fertigstellung von Biselyngbyolid B (**2-5**). MNBA = 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid; DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Das ^1H -NMR-Spektrum der in dieser Arbeit synthetisch hergestellten Verbindung, sowie die ^1H -NMR-Spektren des von K. Suenaga *et al.* synthetisch hergestellten und des aus natürlichen Quellen isolierten Biselyngbyolid B (**2-5**) sind in **Abbildung 22** dargestellt.⁵⁷ Die ^{13}C -NMR-Spektren der entsprechenden Verbindungen sind in **Abbildung 23** gezeigt. Ein Vergleich der NMR-Spektren zeigt, dass es sich eindeutig um die gleichen Verbindungen handelt. Somit gelang die Totalsynthese von Biselyngbyolid B (**2-5**) über 16 Stufen in der längsten linearen Sequenz und einer Gesamtausbeute von 1.6% ausgehend von Oxazolidinon **4-37**. Insgesamt wurden 32 Stufen zur Realisierung der Synthese durchgeführt.

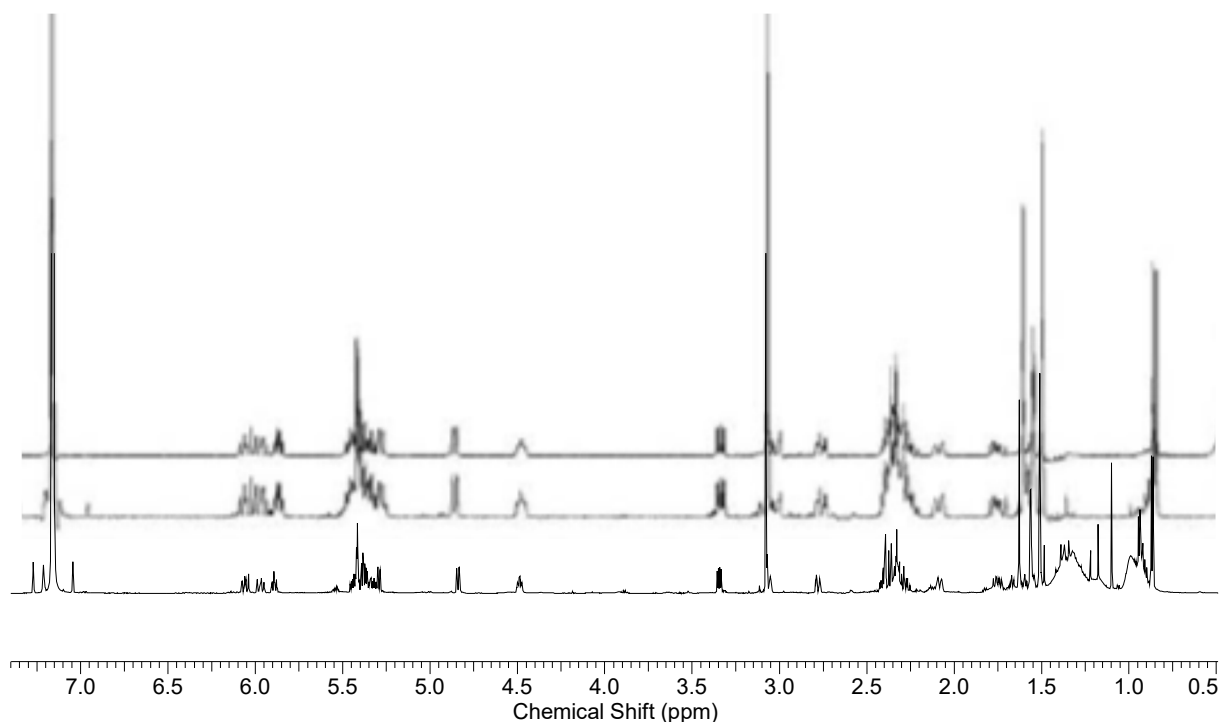


Abbildung 22: Vergleich der in C_6D_6 aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren des isolierten Naturstoffs (oben) mit den totalsynthetisch hergestellten Verbindungen von Suenaga *et al.* (Mitte) und des in dieser Arbeit synthetisierten Produkts (unten; aufgenommen mit einer Anregungsfrequenz von 700 MHz).

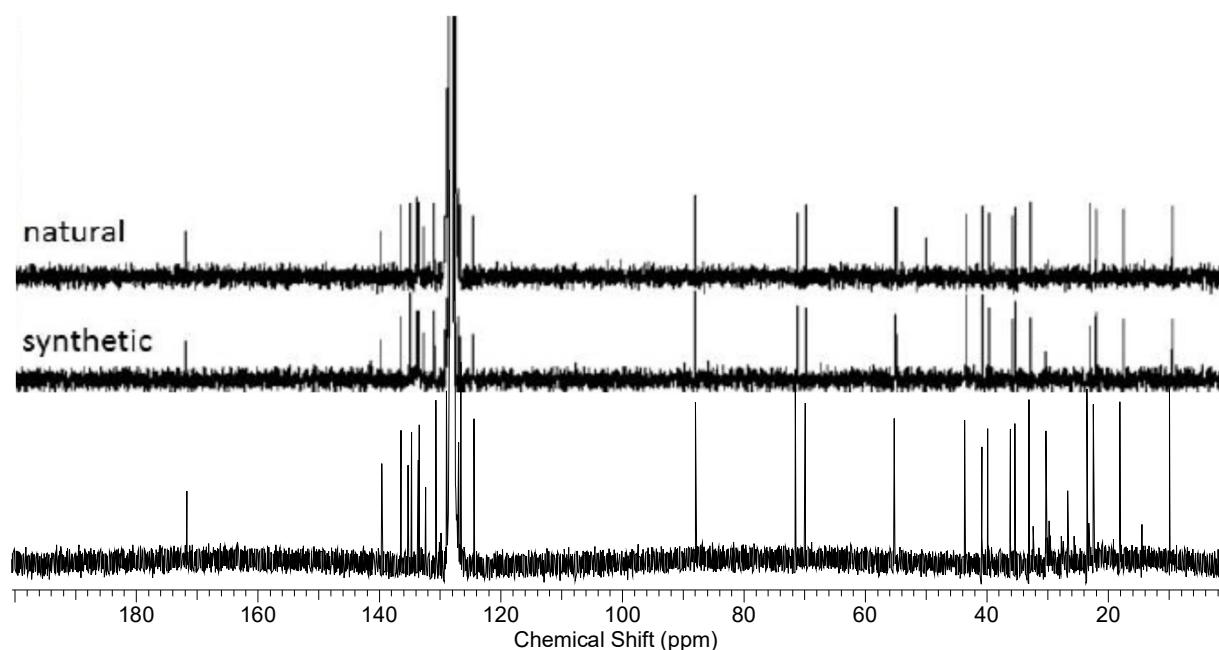


Abbildung 23: Vergleich der in C₆D₆ aufgenommenen ¹³C-NMR-Spektren des isolierten Naturstoffs (oben) mit den totalsynthetisch hergestellten Verbindungen von Suenaga *et al.* (Mitte) und des in dieser Arbeit synthetisierten Produkts (unten; aufgenommen mit einer Anregungsfrequenz von 176 MHz).

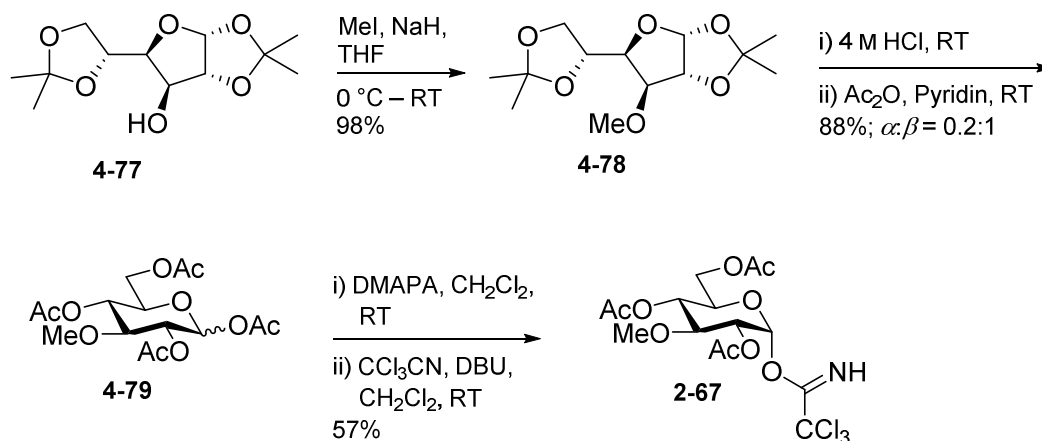
Die biologische Aktivität des erhaltenen Produkts **2-5** wird zurzeit in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig evaluiert.

4.3.4 UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE VON BISELYNGBYASID

Nachdem das Aglycon Biselyngbyolid B (**2-5**) erfolgreich synthetisiert werden konnte, sollte nun die Glycosylierung zu Biselyngbyasid (**1-8**) angegangen werden. Eine effiziente und meist hoch stereoselektiv verlaufende Methode zur Bildung von glycosidischen Bindungen ist die Verwendung von Trichloracetimidaten als Glycosyldonoren nach R. R. Schmidt.⁶⁶

Die in **Schema 75** abgebildete Synthese des 3-Methoxy-Glucosiddonors startete von der kommerziell erhältlichen zweifach Isopropyliden-geschützten α -D-Glucofuranose (**4-77**), deren freie Hydroxyl-Funktion an der 3-Position durch CH₃I in Gegenwart von NaH fast quantitativ (98%) methyliert wurde.¹³⁵ Nachdem die Isopropyliden-Acetale in **4-78** sauer gespalten wurden, ergab die anschließende Umschützung mit Acetanhydrid und Pyridin die Tetraacetyl-

geschützte Glucopyranose **4-79** in guter Ausbeute und mit einem Anomerenverhältnis $\alpha/\beta = 1/5$ (bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$).¹³⁵ Durch die selektive Acetylschutzung am anomeren Zentrum mit *N,N'*-Dimethyl-1,3-diaminopropan (DMAPA) gefolgt von der Trichloracetimidat-Bildung mit Trichloracetonitril und DBU als Base wurde schließlich der 3-Methoxy-Glucosid-donor **2-67** erhalten.¹³⁶

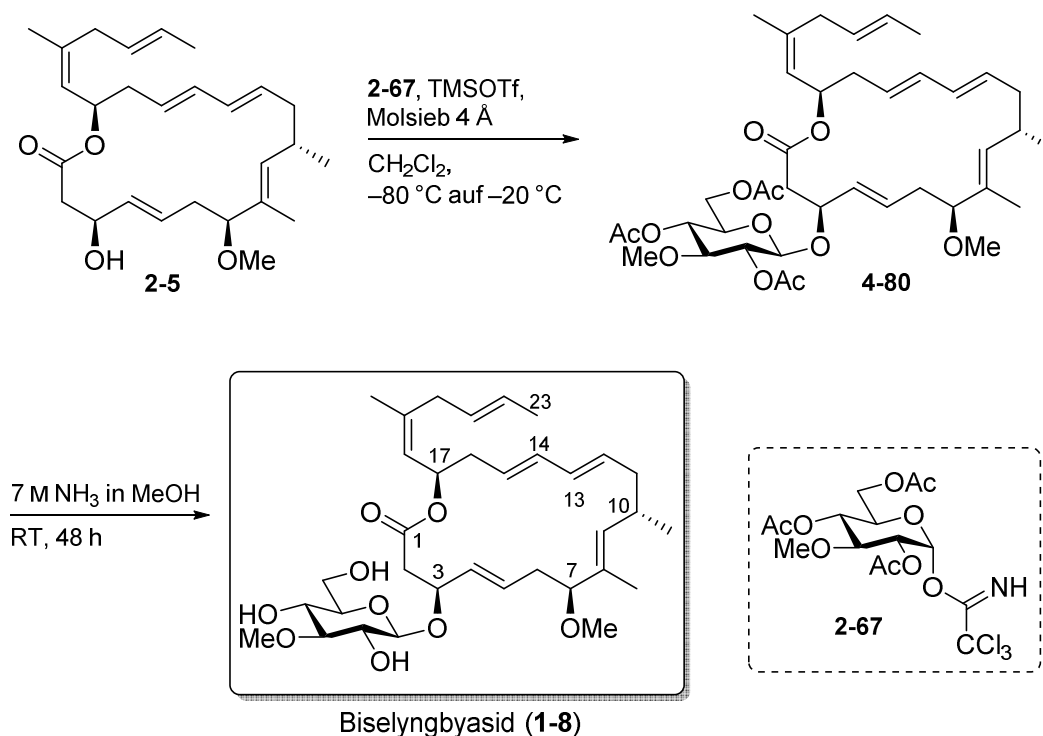


Schema 75: Synthese des 3-Methoxy-Glucosiddonors **2-67** ausgehend von kommerziell erhältlicher 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucopyranose (**4-77**). DMAPA = *N,N'*-Dimethyl-1,3-diaminopropan; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Die in **Schema 76** gezeigte Glycosylierung wurde nach einer Vorschrift von Fuwa *et al.* aus der Totalsynthese von (-)-Lyngbyalose B durchgeführt.¹³⁷ Biselyngbyolide B (**2-5**) und das Trichloracetimidat **2-67** wurden in Dichlormethan gelöst, dann wurde Molsieb 4 Å zugegeben und schließlich die Reaktionsmischung bei -80°C mit TMSOTf versetzt. Eine Reaktionskontrolle nach 12 Stunden bei -20°C mittels Dünnschichtchromatographie zeigte einen Umsatz des Aglycons **2-5** an. Allerdings stellte sich die Isolierung des Produkts durch chromatographische Aufreinigung aufgrund der sehr geringen Substanzmenge als schwierig dar, sodass eine Untersuchung von **4-80** mittels NMR-Spektroskopie keine verlässlichen Ergebnisse lieferte. Die Molekülmasse des Glycosylierungs-Produkts **4-80** konnte jedoch mit Hilfe der hochauflösenden Massenspektrometrie im Rohprodukt eindeutig identifiziert werden (HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{O}_{12}$: 753.38205, gefunden 753.38171).

Zur finalen Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen am Zucker wurde das Rohprodukt der Glycosylierung bei Raumtemperatur mit 7 M methanolischer Ammoniaklösung versetzt. Jedoch stellte sich eine chromatographische Aufreinigung des Rohprodukts, um das gebildete Produkt vollständig charakterisieren zu können, wieder als kompliziert dar. Allerdings konnte auch hier durch eine hochauflösende Massenspektrometrie die Molekülmasse von Biselyngbyosid (**1-8**)

im Rohprodukt gefunden werden (HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{34}H_{52}O_9$: 627.35035, gemessen 627.35004).



Schema 76: Untersuchungen der Synthese von Biselyngbyasid (1-8) durch Glycosylierung von Biselyngbyolid B (2-5).

Die Untersuchungen von K. Suenaga *et al.* zeigten im Laufe der Entwicklung ihrer Totalsynthese zu Biselyngbyasid (1-8), dass die Einführung des Zuckerrestes auf einer früheren Stufe, noch vor der Kupplung der Teilfragmente, erfolgen muss.⁶⁵ Im Rahmen der, in dieser Arbeit, durchgeführten Untersuchungen zur Glycosylierung von 2-5 konnten diese Erkenntnisse jedoch nicht bekräftigt werden. So konnte in der hier gezeigten Syntheseroute eindeutig der Kohlenhydratrest eingeführt werden, wobei jedoch noch Optimierungsbedarf besteht.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die vorliegende Arbeit umfasst die Ausarbeitung einer konvergenten Synthesestrategie zu dem macroliden Naturstoff Biselyngbyolid B (**2-5**), sowie zu dessen (21*Z*)-Isomer (**Abbildung 24**). Bei den Biselyngbyasiden und -byoliden handelt es sich um 18-gliedrige Makrolactone, die aus dem Cyanobakterium *Lyngbya sp.* isoliert wurden und zytotoxisch auf humane Krebszelllinien wirken. Ihre biologische Aktivität konnte auf die Hemmung der SERCA-Pumpe des endoplasmatischen Reticulums zurückgeführt werden. Um die biologische Aktivität der Biselyngbyaside, deren Struktur-Wirk-Beziehung und die mögliche Anwendung in der Krebstherapie noch genauer erforschen zu können ist daher ein synthetischer Zugang zu dieser Substanzklasse, der auch die Synthese von Derivaten ermöglicht, nötig.

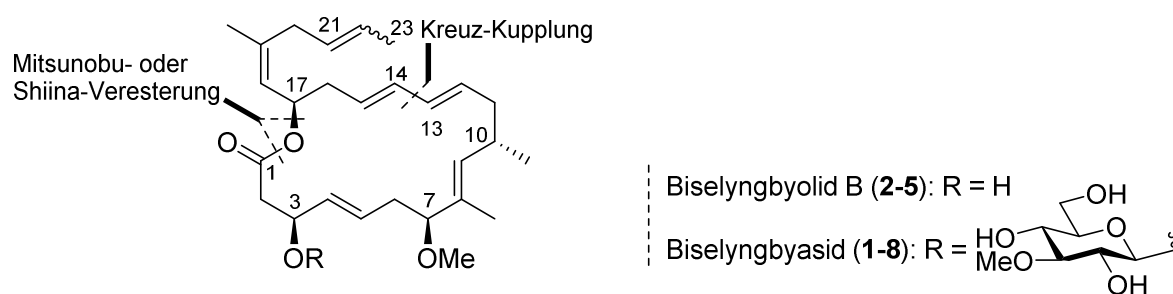


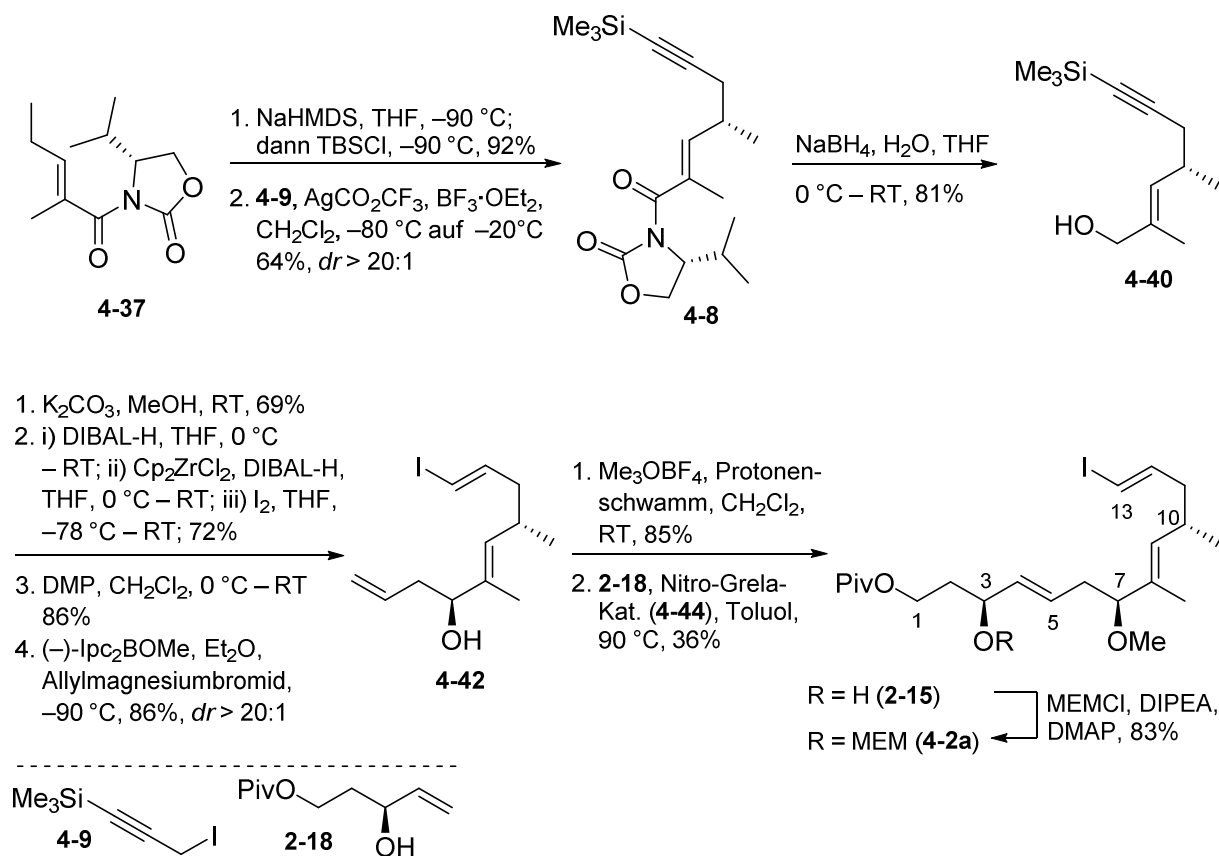
Abbildung 24: Retrosynthetische Betrachtung zum Aufbau des Makrocyclus von Biselyngbyolid B (**2-5**) bzw. Biselyngbyasid (**1-8**).

Die im Rahmen dieser Arbeit verfolgte retrosynthetische Strategie, schnitt den Makrocyclus an der Lacton-Funktion und zwischen der Dien-Einheit an C13-C14 in zwei Fragmente, die jeweils ausgehend von gut zugänglichen Startverbindungen synthetisiert werden konnten (**Abbildung 24**).

SYNTHESE DES C1–C13-FRAGMENTS

Grundlage für die in **Schema 77** abgebildete Synthese des C1–C13-Fragments **4-2a** war die in unserer Arbeitsgruppe bereits von P. Sawant erarbeitete Synthesestrategie über eine Kreuzmetathese zur Generierung der Doppelbindung zwischen C4 und C5. Um die bisherige, kritische Wittig-Olefinierung des empfindlichen Aldehyds (*S*)-2-Methyl-5-(trimethylsilyl)pent-4-inal (**2-20**) zum Aufbau der Doppelbindung an C8-C9 zu umgehen,⁴⁰ wurde in dieser Arbeit ein alternativer Syntheseweg zum Alkohol **4-40** entwickelt. So konnte das zuvor schwierig zu etablierende Stereozentrum an C10 in Alkohol **4-40** durch eine asymmetrische

Propargylierung des von Oxazolidinon **4-37** abgeleiteten Vinylketensilyl-*N,O*-Acetals selektiv ($dr > 20:1$) generiert werden.



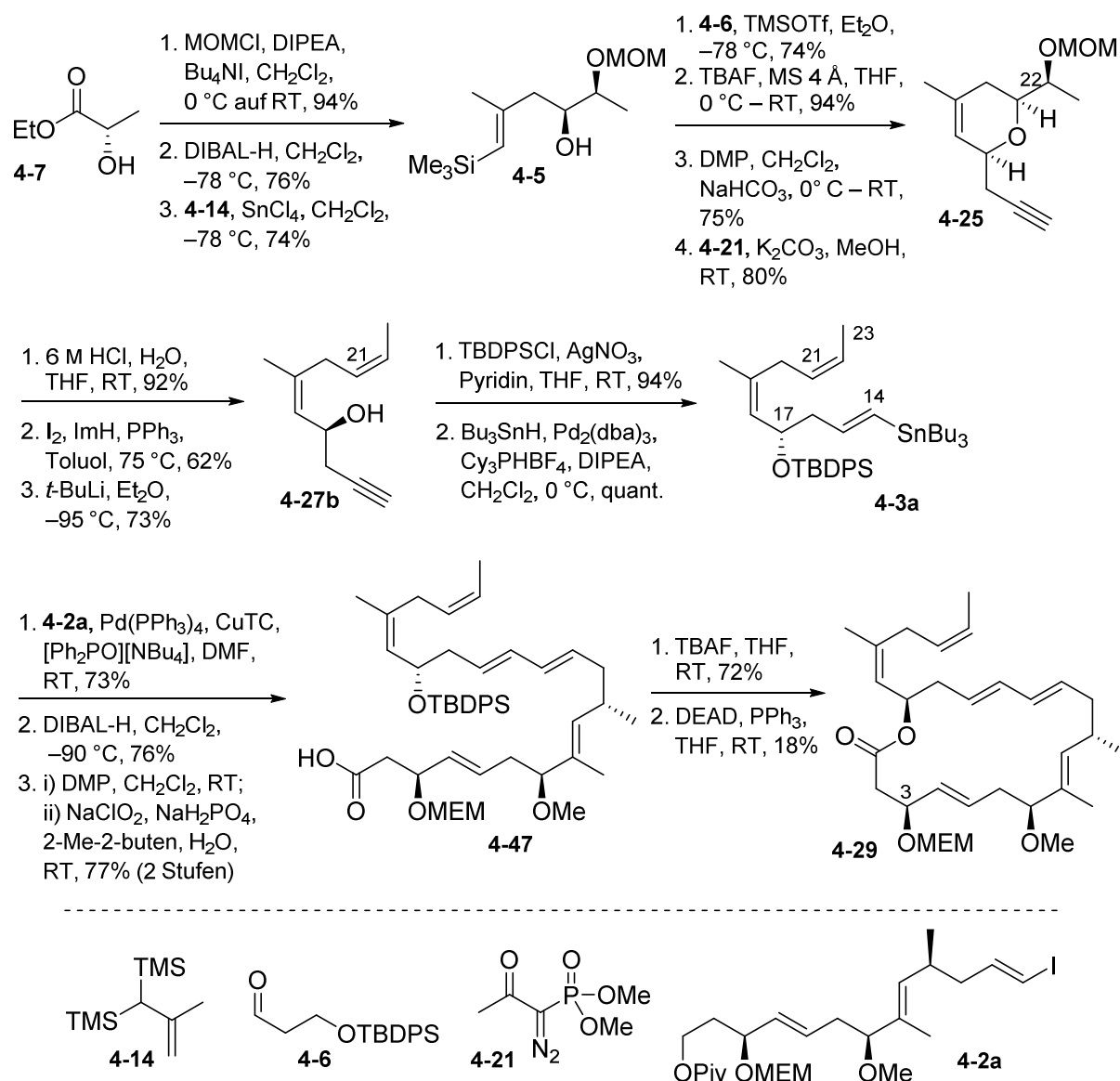
Schema 77: Synthese des C1–C13-Fragment **2-15** ausgehend von Oxazolidinon **4-37**.

Die Schlüsselschritte der verfolgten Syntheseroute (**Schema 77**) waren eine Hydrozirkonierung zum Aufbau der Vinyljodid-Funktion, die Kettenverlängerung zum (*S*)-konfigurierten Alkohol **4-42** durch eine Brown-Allylierung, sowie eine Kreuzmetathese mit Allylalkol **2-18** zum fertigen Kohlenstoffgrundgerüst von **2-15**. Die neu entwickelte Syntheseroute ist im Vergleich zur vorherigen Route um drei Schritte kürzer und führt über neun lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5.4% ausgehend von Oxazolidinon **4-37** zum C1–C13-Fragment **2-15**.

ERSTE SYNTHESE DES C14–C23-FRAGMENTS

Die Herausforderung der in **Schema 78** gezeigten Synthese des Seitenkette-Fragments war der Aufbau der 1,4-Dien-Einheit zwischen C18 und C22. Die Generierung der C18-C19-Z-Doppelbindung konnte durch die Synthese eines substituierten Dihydropyrans gelöst werden, welches aus kommerziell erhältlichen L-(–)-Milchsäureethylester (**4-7**) zugänglich war. Dieser wurde

zunächst in einer Sakurai-Allylierung zum Silanol **4-5** umgesetzt, welches dann mit dem Aldehyd **4-6** in einer Silyl-Prins-Reaktion zum Dihydropyran reagierte. Die weitere Funktionalisierung des Dihydropyrans erfolgte durch eine kettenverlängernde Bestmann-Ohira-Reaktion zum Aufbau des terminalen Alkins in **4-25**. Die C21-C22-Doppelbindung konnte durch eine reduktive Öffnung des, an C22 zum Iodid funktionalisierten, Dihydropyrans erzeugt werden. Überraschenderweise lieferte die Ringöffnung des Dihydropyrans den (21*Z*)-konfigurierten Alkohol **4-27b**, anstelle des zunächst erwarteten (21*E*)-Isomers. Durch die abschließende Hydrostannylierung von Alkohol **4-27b** wurde das Seitenketten-Fragment **4-3a** über 12 lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11.4% ausgehend von L-(–)-Milchsäureethylester (**4-7**) erhalten.

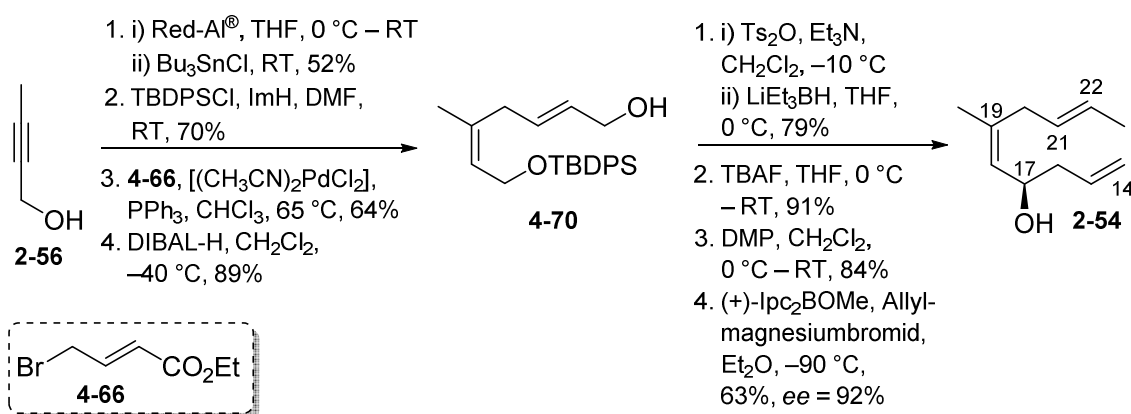


Schema 78: Synthese des (21*Z*)-Seitenketten-Fragments **4-3a** und Fertigstellung der Makrolacton-kernstruktur **4-29**.

Eine Stille-Kupplung der beiden Teilfragmente **4-2a** und **4-3a**, sowie eine Makrolactonisierung der zuvor generierten *seco*-Säure unter Mitsunobu-Bedingungen⁵² führten schließlich zur Makrolacton-Kernstruktur **4-29** (**Schema 78**). Nach Fertigstellung der Kernstruktur konnte die *Z*-Geometrie der C21-C22 Doppelbindung durch einen Vergleich der NMR-Daten mit den Literaturangaben für den aus biologischen Quellen isolierten Naturstoff eindeutig bewiesen werden. Leider konnte die abschließende Entschützung der C3-OH-Funktion zu (21*Z*)-Biselyngbyolid B (**4-59**) an dieser Stelle nicht realisiert werden. Die Synthese des 3*O*-MEM-(21*Z*)-Derivats von Biselyngbyolid B (**4-29**) erfolgte somit in 17 linearen Stufen über die längste lineare Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 0.6% ausgehend von L-(–)-Milchsäureethylester (**4-7**).

ZWEITE SYNTHESE DES C14–C23-FRAGMENTS

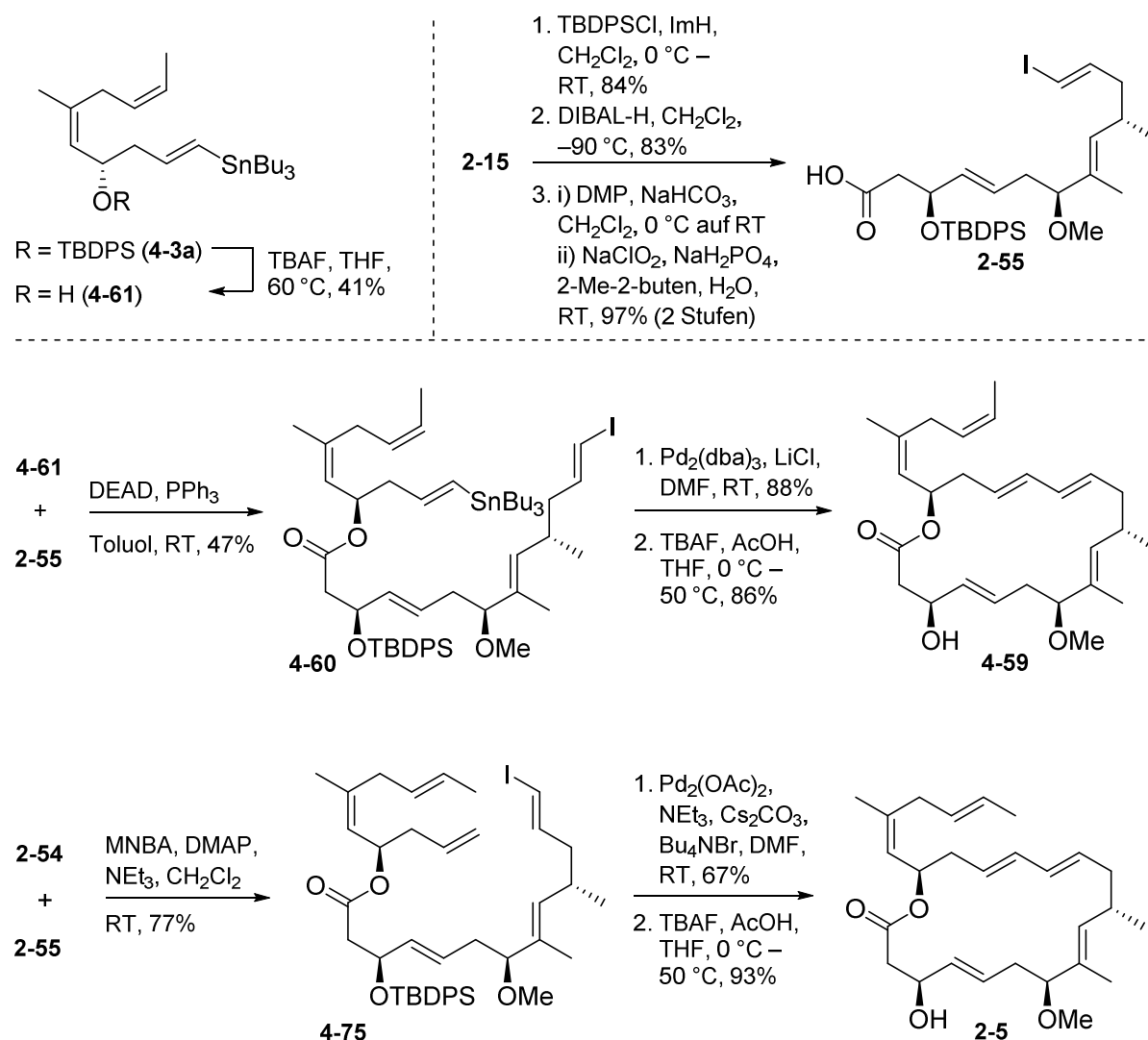
Des Weiteren wurde die in **Schema 79** dargestellte alternative Syntheseroute zum Seitenketten-Fragment **2-54** entwickelt. Hier wurden die C18-C19-*Z*- und C21-C22-*E*-Doppelbindungen auf direktem Weg durch eine Stille-Kupplung zwischen kommerziell erhältlichem 4-Ethylbromcrotonat (**4-66**) und Vinylstannan **4-67** aufgebaut. Das Stannan **4-67** war über zwei Stufen aus kommerziell erhältlichem 2-Butinol (**2-56**) zugänglich. Die Synthese des (*R*)-konfigurierten Stereozentrums an C17 wurde durch eine Brown-Allylierung verwirklicht, sodass das Seitenketten-Fragment **2-54** insgesamt über acht lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7.9% ausgehend von 2-Butinol (**2-56**) hergestellt wurde.



Schema 79: Synthese des (21*E*)-Seitenketten-Fragments **2-54** ausgehend von 2-Butinol (**2-56**).

FERTIGSTELLUNG VON BISELYNGBYOLID B, SOWIE DESSEN (21Z)-ISOMERS

Aufgrund der zuvor nicht erfolgreich durchzuführenden finalen Entschützung zum Zielmolekül, wurde die Strategie für die Fertigstellung des Makrocyclus geändert. Die Verbindung der beiden Teilfragmente erfolgte durch eine Veresterung. Hierfür wurde zunächst die TBDPS-Schutzgruppe am (21Z)-Seitenkettenfragment **4-3a** entfernt, sowie das C1–C13-Fragment **2-15** über 4 Stufen in die entsprechende Carbonsäure **2-55** überführt (Schema 80). Eine Veresterung dieser Carbonsäure **2-55** mit dem Seitenketten-Fragment **4-61** unter Mitsunobu-Bedingungen⁵² führte zum fertigen Kohlenstoffgrundgerüst **4-60**, welches durch eine intramolekulare Stille-Kupplung zur Makrolacton-Kernstruktur geschlossen wurde. Die Spaltung des Silylethers an C3 beendete die Synthese des (21Z)-Isomers **4-59** (Schema 80, Zeile 2), welches damit über 16 Stufen in der längsten linearen Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 1.7% ausgehend von L-(–)-Milchsäureethylester (**4-7**) hergestellt wurde.



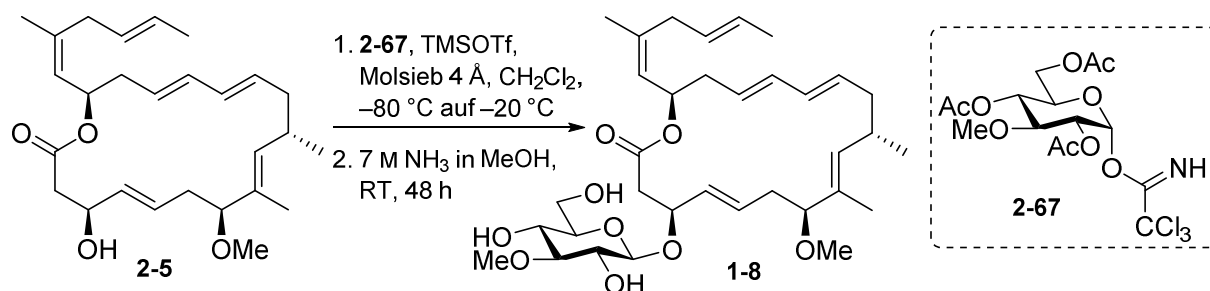
Schema 80: Synthese des marinen Naturstoffs Biselyngbyolid B (**2-5**), sowie dessen (21Z)-Isomers **4-59**.

Analog zur oben beschriebenen Strategie wurde die C1–C13-Carbonsäure **2-55** mit dem Seitenketten-Fragment **2-54** unter Shiina-Bedingungen⁵⁴ verbunden und durch eine intramolekulare Heck-Kupplung zur Makrolacton-Kernstruktur geschlossen (**Schema 80**, Zeile 3). Durch die Entfernung der TBDPS-Schutzgruppe an C3 wurde schließlich der Naturstoff Biselyngbyolid B (**2-5**) erhalten. Die Synthese erfolgte über 16 lineare Stufen in der längsten Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 1.6% ausgehend von Oxazolidinon **4-37**.

Die biologische Aktivität der im Laufe dieser Arbeit synthetisch hergestellten Verbindungen Biselyngbyolid B (**2-5**), dessen (21*Z*)-Isomer **4-59**, sowie das C3-OMEM geschützte (21*Z*)-Derivat **4-29** wird zurzeit am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig untersucht (unter anderem in Cyttox-Assays). Die Veröffentlichung der Ergebnisse ist nach Abschluss der Testreihen geplant.

AUSBLICK

Weiterführend sollte die Totalsynthese von Biselyngbyasid (**1-8**) abgeschlossen werden. Im Rahmen dieser Arbeit konnten bereits vielversprechende Vorversuche zur Glycosylierung von Biselyngbyolid B (**2-5**), dem Aglycon von **1-8**, durchgeführt werden (**Schema 81**). Aufgrund der geringen Substanzmenge war jedoch die Isolierung und Identifizierung des erhaltenen Produkts mittels NMR-Spektroskopie nicht möglich, die Molekülmasse von Biselyngbyasid (**1-8**) konnte im Rohprodukt jedoch eindeutig identifiziert werden. Dies belegt, dass eine Glycosylierung am Makrocyclus **2-5** prinzipiell möglich ist und legt somit den Grundstein für weitere Optimierungsarbeiten.



Schema 81: Im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Vorversuche zur Synthese von Biselyngbyasid (**1-8**).

Des Weiteren sollte der unerwartete Verlauf der reduktiven Dihydropyran-Öffnung näher untersucht werden. Hier würde die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Iodid **4-4** mittels Röntgenkristallstruktur-Analyse einen Beweis für die vermutete Retention der

Konfiguration während der Appel-Reaktion liefern. Da eine Kristallisation dieser Verbindung bisher aufgrund ihrer öligen Konsistenz nicht möglich war, sollte zukünftig versucht werden die Kristallisationseigenschaften durch eine entsprechende Derivatisierung zu verbessern. Ein Ansatzpunkt hierfür könnte das terminale Alkin sein, welches sich leicht beispielsweise durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition selektiv modifizieren lässt.

6 EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 SPEKTROSKOPIE UND ANALYTISCHE METHODEN

Die im Folgenden aufgeführten Geräte, Materialien und Methoden wurden zur Isolierung und Charakterisierung der Verbindungen verwendet.

ANALYTISCHE UND PRÄPARATIVE DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE

Die Fertigfolien für die Dünnschichtchromatographie zur Reinheitsprüfung und Reaktionskontrolle, sowie für die präparative Dünnschichtchromatographie wurden von der Firma Macherey & Nagel (Typ Sil G/UV₂₅₄) bezogen. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit einer UV-Lampe (Wellenlänge 254 nm) und mit Hilfe einer Iodkammer oder durch verschiedene Anfärbereagenzien und anschließendem Erhitzen mit einem Heißluftfön.

Herstellung der Cer-Ammoniummolybdat-Lösung:

2.5 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und 1.0 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ gelöst in 100 mL 10%iger Schwefelsäure.

Herstellung der Vanillin-Lösung.:

2 g Vanillin gelöst in 100 mL Ethanol und 1 mL konzentrierter Schwefelsäure.

PRÄPARATIVE SÄULENCHROMATOGRAPHIE

Die präparative Auftrennung durch Flash-Chromatographie wurde nach der Methode von Still¹³⁸ mit einem Überdruck von 0.1-0.5 bar durchgeführt. Das verwendete Kieselgel (60 M) mit einer Korngröße von 40-63 μm wurde von der Firma Macherey & Nagel bezogen. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Die gewählten Laufmittelgemische sind in den jeweiligen Synthesevorschriften angegeben. Für Substanzmengen unter 10 mg wurden kurze Pasteurpipetten als Säulen verwendet und der benötigte Druck über ein Pipettenhütchen erzeugt.

SCHMELZPUNKTBESTIMMUNG

Die Messung der Schmelzpunkte bzw. Schmelzbereiche erfolgte mit einem Gerät der Firma Büchi (Melting Point B-450).

POLARIMETRIE

Die spezifischen Drehwerte wurden an einem Polarimeter der Firma Perkin-Elmer (Modell 341) bestimmt. Es wurde in einer Glasküvette (10 cm Länge, 1 cm Durchmesser) bei 19–22 °C und einer Wellenlänge von 589 nm (Na-Lampe) gemessen. Die Werte werden in ° als spezifische Drehwerte $[\alpha]_D^T$ angegeben, wobei die Konzentration c in der Einheit [g/100 mL] angegeben wird. Das verwendete Lösungsmittel ist in der jeweiligen Synthesevorschrift angegeben.

HOCHAUFLÖSENDE MASSENSPEKTROMETRIE

Die Aufnahmen der hochaufgelösten Massenspektren (HRMS) erfolgten durch die Serviceabteilung für Massenspektrometrie am Institut für Organische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen. Die Messungen wurden an einem APEX II FT-ICR-HRMS- oder einem maXis 4G TOF HRMS-Gerät, beide von der Firma Bruker Daltonics, durchgeführt. Die Ionisierung erfolgte in beiden Fällen durch Elektronenspray-Ionisation (ESI).

NMR-SPEKTROSKOPIE

Die NMR-Spektren wurden an den folgenden Geräten aufgenommen:

- Bruker Avance 400 Spektrometer mit einer Anregungsfrequenz von 400 MHz für ^1H -Kerne, 100 MHz für ^{13}C -Kerne und 376 MHz für ^{19}F -Kerne.
- Bruker Avance III HDX 600 Spektrometer mit einer Anregungsfrequenz von 600 MHz für ^1H -Kerne und 150 MHz für ^{13}C -Kerne.
- Bruker Avance III HDX 700 Spektrometer mit einer Anregungsfrequenz von 700 MHz für ^1H -Kerne und 176 MHz für ^{13}C -Kerne.

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden stets ^1H -breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Kopplungskonstanten J wurden in der Einheit [Hz] angegeben und die chemischen Verschiebungen δ in [ppm] wurden relativ zum internen Standard Tetramethylsilan angegeben. Die Spektren wurden auf die Restsignale der undeuterten Lösungsmittelanteile von CDCl_3 (^1H auf 7.25 ppm; ^{13}C auf 77.0 ppm) und C_6D_6 (^1H auf 7.16 ppm; ^{13}C auf 128.0 ppm) referenziert. Die Multiplizitäten der Signale wurden wie folgt angegeben: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), bd (breites Dublett), dd (Dublett vom Dublett), ddd (Dublett vom Dublett vom Dublett), t (Triplett), td (Triplett vom Dublett), tq (Triplett vom Quartett), q (Quartett), qd (Quartett vom Dublett), qui (Quintett), m (Multipllett). Die genaue Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale

erfolgte mit Hilfe von ^{13}C -DEPT-135-, H,H-COSY-, HSQC-, HMBC- und NOESY-Experimenten. Die Signalzuordnung entspricht immer der Nummerierung in den am Anfang jeder Synthesevorschrift abgebildeten Molekülstrukturen.

CHIRALE GASCHROMATOGRAPHIE

Der Enantiomerenüberschuss wurde mit Hilfe der GC/MS-Analytik bestimmt. Hierfür wurde eine chirale 6-*tert*-Bu-2,3-di-O-ethyl- β -CD Säule als Stationärphase verwendet und als Trägergas diente Helium. Die Injektortemperatur betrug 200 °C (Split-Injektion). Die Säule wurde mit einer Flussrate von 1,1 mL/Min betrieben und es wurde folgendes Temperaturprogramm gewählt: bei 60 °C für 2 Min isotherm, dann in 4 °C/Min auf 200 °C. Die Detektion erfolgte über einen massenselektiven Detektor (MSD) mit einer EI-Ionenquelle (70 eV) und einem Quadrupol-Analysator zur Aufnahme der Massenspektren.

6.2 ARBEITSTECHNIKEN, CHEMIKALIEN UND LÖSUNGSMITTEL

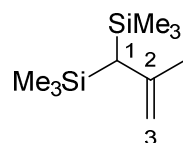
Alle Reaktionen wurden soweit nicht anders angegeben unter einer Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Hierfür wurden die verwendeten Glasgeräte in einem Trockenschrank bei 70 °C vorgetrocknet, anschließend am Ölpumpenvakuum (ca. 10^{-1} bar) evakuiert und mit Inertgas geflutet, die zwei letztgenannten Schritte wurden dreimal wiederholt. Feststoffe wurden in einem Inertgasgegenstrom zugegeben. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mittels Spritzen, Kanülen und Gummisepten.

Die verwendeten Chemikalien wurden von der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen oder von den Firmen ABCR Chemicals, Acros Organics, Alfa Aesar, Chemical Lab, Carbolution Chemicals, Fluka, Merck, Sigma Aldrich und TCI Europe bezogen und, falls nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden im Vorfeld destilliert. Für wasserempfindliche Reaktionen wurden die Lösungsmittel nach gängigen Methoden absolutiert (Trocknung über Natrium und Benzophenon für Et_2O , THF und Toluol, Trocknung über Mg-Spänen für MeOH, EtOH, Trocknung über P_2O_5 für Aceton; Trocknung über CaH_2 für DMF, CH_2Cl_2 , Pyridin, DIPEA, NEt_3 und 2,6-Lutidin). Der verwendete Petrolether (PE) hatte einen Siedebereich von 40 bis 60 °C.

6.3 SYNTHESVORSCHRIFTEN

6.3.1 SYNTHESEN DER VERBINDUNGEN AUS KAPITEL 4.1

(2-METHYLPROP-2-ENE-1,1-DIYL)BIS(TRIMETHYLSILAN) (4-14)⁹³

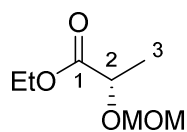


Magnesiumgranulat (2.1 g, 84.7 mmol, 3.3 eq) wird in einem am Vakuum ausgeheizten und mit N₂ gefluteten Kolben, der mit Septum, Rückflußkühler und Schlenkhahn bestückt ist vorgelegt. Anschließend wird das Magnesium mit möglichst wenig Tetrahydrofuran (THF) überschichtet (10 mL). Zunächst wird 1,2-Dibromethan (50 µL) zugegeben und das Reaktionsgemisch im Ölbad auf 45 °C erhitzt. Dann wird das Ölbad entfernt und langsam Bis(trimethylsilyl)chlormethan (4-13; 5.6 mL, 25.7 mmol) zugetropft. Nach Beenden der Zugabe wird die Reaktionsmischung für ca. 10 Min auf 55 °C erhitzt. Die Bildung des Grignard-Reagenz ist an einer starken Graufärbung der Reaktionsmischung erkennbar. Gleichzeitig wird in einem separaten Kolben 2-Brompropen (2.85 mL, 32.1 mmol) in THF (15 mL) gelöst und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (Pd(PPh₃)₄; 1.85g, 1.60 mmol, 5 mol%) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 Min bei Raumtemperatur (RT) gerührt bevor die abgekühlte Grignard-Lösung über eine Kanüle zugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird dann zunächst 15 Min bei RT gerührt und anschließend ca. 17 h auf 40 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung schließlich mit H₂O gequenchet, über Celite abfiltriert und mit Diethylether (Et₂O) nachgespült. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit H₂O und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (ges. NaCl-Lsg.) gewaschen, über Magnesiumsulfat (MgSO₄) getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Petrolether (PE)). Das Kupplungsprodukt 4-14 (4.39 g, 21.92 mmol, 85%) wird als farbloses Öl erhalten.

Rf: 0.83 (*n*-Pentan);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 18H, Si(CH₃)₃), 0.81 (s, 1H, 1-H), 1.70 (s, 3H, 2-CH₃), 4.38 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H, 3-H_a), 4.64 (m, 1H, 3-H_b);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.1 (Si(CH₃)₃), 28.5 (C-1), 29.6 (2-CH₃), 107.8 (C-3), 146.1 (C-2).

(S)-2-(METHOXYMETHOXY)PROPIONSÄUREETHYLESTER (4-11)⁹²

(L)-(-)-Milchsäureethylester (12 mL, 105.0 mmol, 1.0 eq) wird in CH₂Cl₂ (80 mL) gelöst. Unter Eiskühlung werden nacheinander DIPEA (34.0 mL, 199.6 mmol, 1.9 eq), Bu₄NI (4.7 g, 12.6 mmol, 0.12 eq) und MOMCl (12.0 mL, 157.6 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktion unter Lichtausschluss für 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden je einmal mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum (nicht unter 150 mbar bei 40 °C) eingengt. Ein Großteil des Bu₄NI wird durch Filtration und anschließendes Spülen mit Et₂O vom Rohprodukt abgetrennt. Das Filtrat wird erneut am Vakuum aufkonzentriert und dann durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 5:1) aufgereinigt. Der MOM-Ether **4-11** (16.0 g, 98.4 mmol, 94%, *ee* = 95%) wird als farblose ölige Flüssigkeit erhalten.

R_f: 0.51 (PE/Et₂O, 7:3);

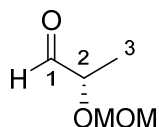
ee-Wert: 95% (über GC/MS; Trennsäule siehe **Kapitel 6.1**);

[α]_D²¹ = -106.4 (c = 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 3-H), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 4.14–4.21 (m, 3H, OCH₂CH₃, 2-H), 4.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCH₂O), 4.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂O);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.1 (OCH₂CH₃), 18.5 (C-3), 55.8 (OCH₃), 60.9 (OCH₂CH₃), 71.5 (C-2), 95.8 (OCH₂O), 173.0 (C-1).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.⁹²

(S)-2-(METHOXYMETHOXY)PROPANAL (4-12)⁹²

(S)-Ethyl-O-(methoxymethoxy)-lactat (**4-11**; 11.0 g, 67.8 mmol, 1.0 eq) wird in einem inertisierten Dreihalskolben, der mit Schlenkhahn, Tropftrichter und Septum bestückt ist, vorgelegt und in CH₂Cl₂ (500 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf –78 °C gekühlt und dann wird langsam DIBAL-H-Lsg. (1 M in *n*-Hexan, 74.6 mL, 74.6 mmol, 1.1 eq) zugetropft. Nach 20 h wird die Reaktion bei –40 °C mit H₂O (15 mL) gequencht und das Kühlbad entfernt. Unter kräftigem Rühren lässt man das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen, wobei sich eine trübweiße schleimige Suspension bildet. Diese wird über eine Fritte abfiltriert und nacheinander mit H₂O und lauwarmem CH₂Cl₂ (ca. 35 °C) gewaschen. Die Phasen des Filtrats werden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 × 150 mL). Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und vorsichtig am Rotationsverdampfer (40 °C/800 mbar) eingeengt. Das Rohprodukt **4-12** (8.13 g, 75% in CH₂Cl₂, 51.6 mmol, 76%) wird ohne Aufreinigung als Lösung in CH₂Cl₂ (Gehaltsbestimmung über ¹H NMR) weiter umgesetzt.

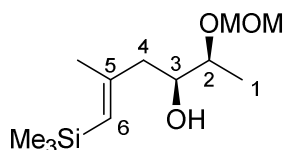
R_f: 0.35 (PE/Et₂O, 3:2);

[α]_D²¹ = –33.7 (c = 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 3-H), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H, 2-H), 4.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂O), 4.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂O), 9.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.3 (C-3), 55.8 (OCH₃), 78.2 (C-2), 96.2 (OCH₂O), 202.6 (C-1).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.⁹²

(2*S*,3*S*,*E*)-2-(METHOXYMETHOXY)-5-METHYL-6-(TRIMETHYLSILYL)HEX-5-EN-3-OL (4-5)

Zu einer 0.1 M Lösung von (*S*)-2-(Methoxymethoxy)-propanal (**4-12**; 1.15 g, 9.74 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (97 mL) wird bei -78 °C Zinn(IV)chlorid (10.70 mL, 10.70 mmol, 1.1 eq) als 1 M Lösung in CH₂Cl₂ zugegeben und für 5 Min gerührt. Dann wird in CH₂Cl₂ (60 mL) gelöstes (2-Methylprop-2-en-1,1-diyl)bis(trimethylsilan) (**4-14**; 2.93 g, 14.61 mmol, 1.5 eq) zügig zugegeben. Nach weiteren 5 Min wird die Reaktion bei -78 °C mit MeOH (20 mL) gequencht, mit CH₂Cl₂ verdünnt und auf gesättigte Rochelle Salz-Lsg. (300 mL) gegossen. Die Mischung wird bei RT kräftig gerührt, bis die Phasen deutlich getrennt sind (16 h). Die wässrige Phase wird anschließend abgetrennt und mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) extrahiert. Die vereinten CH₂Cl₂-Extrakte werden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird durch zweimalige Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 4:1; dann PE/Et₂O, 3:1) aufgereinigt. Das Allylierungsprodukt **4-5** wird als farbloses Öl erhalten (1.78 g, 7.22 mmol, 74% über 2 Stufen).

R_f: 0.33 (PE/Et₂O, 4:1);

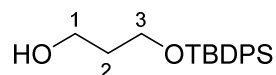
[α]_D²⁰ = -2.1 (c = 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 1-H), 1.82 (s, 3H, 5-CH₃), 2.18 (ddd, *J* = 13.6, 9.1, 0.8 Hz, 1H, 4-H_a), 2.30 (dd, *J* = 13.7, 3.0 Hz, 1H, 4-H_b), 2.36 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OH), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.55–3.65 (m, 2H, 2-H, 3-H), 4.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂O), 4.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂O), 5.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.0 (Si(CH₃)₃), 16.6 (C-1), 21.6 (5-CH₃), 46.4 (C-4), 55.5 (OCH₃), 72.4 (C-3), 76.7 (C-2), 95.7 (OCH₂O), 127.1 (C-6), 151.7 (C-5);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₆O₃Si: 269.154342, gemessen 269.154197.

3-((*tert*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)PROPANOL (4-16)



DIPEA (6.8 mL, 39.7 mmol, 1.5 eq) wird bei 0 °C zu einer Lösung von 1,3-Propanediol (5.0 mL, 69.4 mmol, 3.0 eq) in CH₂Cl₂ (55 mL) getropft. Anschließend wird ebenfalls bei 0 °C *tert*-Butyldiphenylchlorsilan (6.0 mL, 23.1 mmol, 1.0 eq) zugetropft. Nach 18 h bei RT wird die Reaktionsmischung mit CH₂Cl₂ (50 mL) verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander je einmal mit H₂O, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 4:1) aufgereinigt. Der mono-geschützte Alkohol **4-16** wird als weißer kristalliner Feststoff erhalten (7.2 g, 23.0 mmol, 99%).

R_f: 0.38 (PE/Et₂O, 7:3);

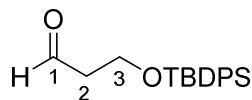
Smp.: 43 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.8 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H, 2-H), 2.34 (t, *J* = 5.56 Hz, 1H, OH), 3.82–3.85 (m, 4H, 1-H, 3-H), 7.36–7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66–7.68 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.1 (C(CH₃)₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 34.2 (C-2), 62.0 (C-3), 63.3 (C-1), 127.8 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}) und 135.6 (C_{Ar}).

Die Analytik stimmt mit der Literatur^{95a} überein.

3-((*tert*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)PROPANAL (4-6)



3-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propanol (**4-16**; 2.10 g, 6.68 mmol, 1.0 eq) wird in CH₂Cl₂ (50 mL) gelöst, dann werden bei 0 °C nacheinander NaHCO₃ (1.68 g, 20.04 mmol, 3.0 eq) und Dess-Martin-Periodinan (DMP; 4.25 g, 10.02 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird anschließend bei RT gerührt und nach drei Stunden mit 10%iger Na₂S₂O₃-Lsg. versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinten Etherextrakte anschließend nacheinander mit 10%iger Na₂S₂O₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird

durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 7:3) aufgereinigt, um Aldehyd **4-6** (2.00 g, 6.40 mmol, 96%) als zähes farbloses Öl zu erhalten.

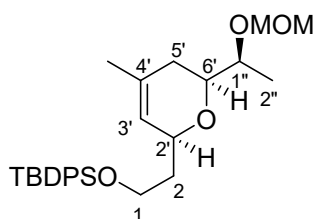
R_f: 0.5 (PE/Et₂O, 7:3);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.60 (td, *J* = 5.9, 2.2 Hz, 2H, 2-H), 4.02 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 3-H), 7.36–7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64–7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 9.81 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.1 (C(CH₃)₃), 26.7 (C(CH₃)₃), 46.4 (C-2), 58.3 (C-3), 127.8 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 201.9 (C-1).

Die Analytik stimmt mit der Literatur^{95a} überein.

***TERT*-BUTYL(2-((2'*S*,6'*S*)-6'-((*S*)-1''-(METHOXYMETHOXY)ETHYL)-4'-METHYL-5',6'-DIHYDRO-2*H*-PYRAN-2'-YL)ETHOXY)DIPHENYLSILAN (**4-17**)**



Zu einer Lösung von 3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propanal (**4-6**; 2.23 g, 7.14 mmol, 2.0 eq) in Et₂O (30 mL) wird bei –78 °C zunächst Trimethylsilyltriflat (TMSOTf; 0.97 mL, 5.36 mmol, 1.5 eq) und anschließend eine 0.1 M Lösung von Silanol **4-5** (0.88 g, 3.57 mmol, 1.0 eq) in Et₂O (36 mL) zügig über eine Spritze zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei –78 °C gerührt und anschließend mit H₂O gequenchet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et₂O (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinten Etherextrakte werden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 15:1) aufgereinigt, dabei wird das Dihydropyran **4-17** (1.23 g, 2.62 mmol, 74%) als farbloses zähes Öl erhalten.

R_f: 0.48 (PE/Et₂O, 4:1);

[α]_D²¹ = –31.8 (c = 1.0, CH₂Cl₂);

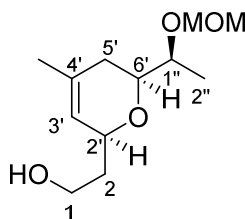
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 2''-H), 1.67 (bs, 3H, 4'-CH₃), 1.67–1.72 (m, 1H, 5'-H_a), 1.76 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2-H), 1.96–2.03 (m,

^1H , 5'-H_b), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.48–3.53 (m, 1H, 6'-H), 3.66–3.72 (m, 1H, 1''-H), 3.74–3.87 (m, 2H, 1-H), 4.23 (bs, 1H, 2'-H), 4.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, OCH₂O), 5.32 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, 3'-H), 7.34–7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64–7.67 (m, 4H, H_{Ar});

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.0 (C-2''), 19.2 (C(CH₃)₃), 23.1 (4'-CH₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 31.4 (C-5'), 38.7 (C-2), 55.3 (OCH₃), 60.7 (C-1), 72.0 (C-2'), 74.7 (C-1'), 77.2 (C-6'), 95.8 (OCH₂O), 124.2 (C-3'), 127.6 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 131.7 (C-4'), 134.0 (C_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar});

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₈H₄₀O₄Si: 491.258807, gemessen 491.258910.

2-((2'S,6'S)-6'-((S)-1''-(METHOXYMETHOXY)ETHYL)-4'-METHYL-5',6'-DIHYDRO-2H-PYRAN-2'-YL)ETHAN-1-OL (4-18)



Molsieb 4 Å (600 mg) wird am Vakuum ausgeheizt und der in THF (4 mL) gelöste Silylether **4-17** (609 mg, 1.30 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Anschließend wird unter Eiskühlung langsam TBAF-Lsg. (1 M in THF, 1.95 mL, 1.95 mmol, 1.5 eq) zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Molsieb abfiltriert, mit Et₂O nachgespült und das Filtrat am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) wird der Alkohol **4-18** (280 mg, 1.22 mmol, 94%) als farbloses zähes Öl erhalten.

R_f: 0.26 (PE/EtOAc, 1:1);

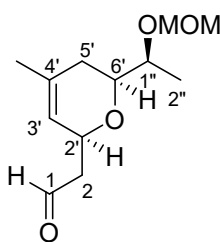
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.2$ (c = 1.0, CHCl₃);

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 2''-H), 1.62–1.74 (m, 2H, 5'-H_a, 2-H_a), 1.69 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, 4'-CH₃), 1.78–1.86 (m, 1H, 2-H_b), 2.00–2.08 (m, 1H, 5'-H_b), 2.98 (bs, 1H, OH), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.48–3.54 (m, 1H, 6'-H), 3.64–3.80 (m, 3H, 1''-H, 1-H), 4.31 (bs, 1H, 2'-H), 4.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH₂O), 5.26–5.26 (m, 1H, 3'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.0 (C-2'), 23.0 (4'- CH_3), 31.3 (C-5'), 37.2 (C-2), 55.4 (OCH_3), 60.7 (C-1), 75.1 (C-2'), 75.1 (C-1''), 77.3 (C-6'), 95.7 (OCH_2O), 123.3 (C-3'), 132.6 (C-4');

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 253.14103, gemessen: 253.14146.

2-((2'S,6'S)-6'-((S)-1''-(METHOXYMETHOXY)ETHYL)-4'-METHYL-5',6'-DIHYDRO-2H-PYRAN-2'-YL)ACETALDEHYD (4-19)



Alkohol **4-18** (1.60 g, 6.97 mmol, 1.0 eq) wird in CH_2Cl_2 (40 mL) gelöst und mit Hilfe eines Eisbads auf 0 °C gekühlt. NaHCO_3 (2.93 g, 34.83 mmol, 5 eq) und DMP (7.39 g, 17.41 mmol, 2.5 eq) werden nacheinander portionsweise zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt, anschließend mit einer 1:1:1 Mischung von H_2O , 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und ges. NaHCO_3 -Lsg. (insg. 45 mL) versetzt und bei RT gerührt bis sich zwei klare Phasen bilden (ca. 5 h). Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Et_2O (je 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel PE/ Et_2O , 2:1) aufgereinigt und das Produkt **4-19** (1.19 g, 5.20 mmol, 75%) als leicht gelbliches zähes Öl erhalten.

R_f: 0.4 (PE/ Et_2O , 2:1);

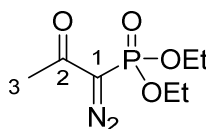
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -56.3$ (c = 1.0, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 2''-H), 1.67–1.76 (m, 4H, 5'- H_a , 4'- CH_3), 1.99–2.05 (m, 1H, 5'- H_b), 2.46–2.57 (m, 2H, 2-H), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.52–3.57 (m, 1H, 6'-H), 3.66–3.73 (m, 1H, 1''-H), 4.57 (bs, 1H, 2'-H), 4.68 (s, 2H, OCH_2O), 5.31 (s, 1H, 3'-H), 9.76 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H, 1-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 15.9 (C-2''), 23.0 (4'- CH_3), 31.1 (C-5'), 48.8 (C-2), 55.3 (OCH_3), 70.7 (C-2'), 74.5 (C-1''), 77.4 (C-6'), 95.7 (OCH_2O), 122.0 (C-3'), 133.6 (C-4'), 201.8 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$ berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 283.15159, gemessen 283.15164.

DIETHYL-(1-DIAZO-2-OXOPROPYL)PHOSPHONAT (**4-21A**)¹⁰⁶

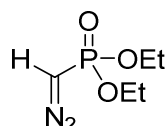


Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Diethyl-2-oxopropylphosphonat (**4-23a**; 0.30 mL, 1.56 mmol, 1.0 eq) und 4-Acetamidobenzolsulfonylazid (**4-24**; 0.39 g, 1.64 mmol, 1.05 eq) in Acetonitril (7.0 mL) wird langsam NEt_3 (0.65 mL, 4.68 mmol, 3.0 eq) getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt, wobei Diethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (**4-21a**; 0.34 g, 1.54 mmol, 98%) als gelbe Flüssigkeit erhalten wird.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 2.25 (s, 3H, 3-H), 4.10–4.26 (m, 4H, OCH_2CH_3).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.¹⁰⁶

DIETHYL-(DIAZOMETHYL)PHOSPHONAT (**4-20**)¹⁰⁵



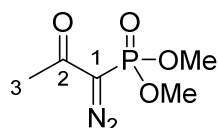
Zu in MeOH (2 mL) gelöstem Diethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (**4-21a**; 200 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq) wird bei RT NEt_3 (160 μL , 1.18 mmol, 1.3 eq) getropft. Nachdem die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt wurde, wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1)

aufgereinigt, wobei Diethyl-(diazomethyl)phosphonat (**4-20**; 118 mg, 0.66 mmol, 73%) als gelbe Flüssigkeit erhalten wird.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), 3.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, CH), 4.06–4.14 (m, 4H, OCH_2CH_3).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.¹⁰⁵

DIMETHYL-(1-DIAZO-2-OXOPROPYL)PHOSPHONAT (**4-21**)¹⁰⁴



Dimethyl-2-oxopropylphosphonat (**4-23**; 11.2 g, 67.4 mmol, 1.08 eq) wird in Toluol (70 mL) gelöst. Anschließend wird bei 0 °C portionsweise NaH (60% in Paraffinöl, 2.5 g, 62.4 mmol, 1.0 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, bevor ebenfalls bei 0 °C 4-Acetamidobenzolsulfonylazid (**4-24**; 15.0 g, 62.4 mmol, 1.0 eq) gelöst in THF (20 mL) langsam zugetropft wird. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend über Celite abfiltriert, mit Toluol (25 mL) und EtOAc (50 mL) nachgewaschen und das Filtrat am Vakuum eingeeengt. Das aufkonzentrierte Filtrat wird über Kieselgel filtriert (EtOAc). Nach Einengen des Filtrats am Vakuum, wird Dimethyl-(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (**4-21**; 11.2 g, 52.9 mmol, 85%) als gelbes zähes Öl erhalten.

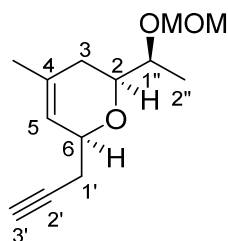
R_f: 0.2 (PE/EtOAc, 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.23 (s, 3H, 3-H), 3.81 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 11.9$ Hz, 6H, OCH_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 27.0 (C-3), 53.5 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 5.9$ Hz, OCH_3), 189.8 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 12.5$ Hz, C-2).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.¹⁰⁴

(2*S*,6*S*)-2-((*S*)-1''-(METHOXYMETHOXY)ETHYL)-4-METHYL-6-(PROP-2'-YN-1'-YL)-3,6-DIHYDRO-2*H*-PYRAN (4-25)



Dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (**4-21**; 3.00 g, 15.61 mmol, 3.0 eq) wird in abs. MeOH (90 mL) gelöst und mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wird nacheinander der ebenfalls in abs. MeOH (8 mL) gelöste Aldehyd **4-19** (1.19 g, 5.20 mmol, 1.0 eq) und trockenes K₂CO₃ (2.16 g, 15.61 mmol, 3.0 eq) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1 h bei 0 °C und anschließend 12 h bei RT gerührt. Durch die Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (120 mL) wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und fünf Mal mit Et₂O (je 150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingeeengt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 9:1) wobei das terminale Alkin **4-25** (0.94 g, 4.18 mmol, 80%) als farbloses zähes Öl erhalten wird.

R_f: 0.64 (PE/Et₂O, 2:1);

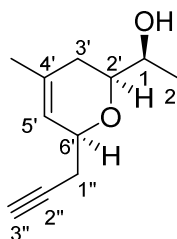
[α]_D²⁰ = -28.5 (c = 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 2''-H), 1.71 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.71–1.77 (m, 1H, 3-H_a), 1.97 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, 3'-H), 1.97–2.06 (m, 1H, 3-H_b), 2.26 (ddd, *J* = 16.4, 8.1, 2.8 Hz, 1H, 1'-H_a), 2.48 (ddd, *J* = 16.4, 5.9, 2.7 Hz, 1H, 1'-H_b), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.50–3.55 (m, 1H, 2-H), 3.68–3.75 (m, 1H, 1''-H), 4.17–4.20 (m, 1H, 6-H), 4.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂O), 4.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, OCH₂O), 5.52 (dd, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1H, 5-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.0 (C-2''), 23.0 (4-CH₃), 25.6 (C-1'), 31.3 (C-3), 55.4 (OCH₃), 69.7 (C-3'), 73.4 (C-6), 74.6 (C-1''), 77.5 (C-2), 81.0 (C-2'), 95.8 (OCH₂O), 122.2 (C-5), 133.1 (C-4);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₀O₃: 247.13047, gemessen 247.13041.

(S)-1-((2'S,6'S)-4'-METHYL-6'-(PROP-2''-YN-1''-YL)-3',6'-DIHYDRO-2H-PYRAN-2'-YL)ETHAN-1-OL (4-26)



Der MOM-Ether **4-25** (920 mg, 4.1 mmol, 1.0 eq) wird in THF (66 mL, HPLC grade) gelöst und nacheinander mit H₂O (33 mL) und 6 M HCl (33 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt und schließlich mit ges. NaHCO₃-Lsg. (175 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (4 × 200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dann mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingeeengt. Nach der Aufreinigung durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 2:1) erhält man Alkohol **4-26** (681 mg, 3.8 mmol, 92%) als farbloses zähes Öl.

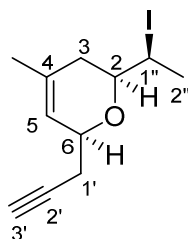
R_f: 0.46 (PE/Et₂O, 1:1);

[α]_D²⁰ = -4.4 (c = 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 2-H), 1.72 (bs, 3H, 4'-CH₃), 1.77 (td, *J* = 16.7, 3.0 Hz, 1H, 3'-H_a), 1.88–1.95 (m, 1H, 3'-H_b), 1.99 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, 3''-H), 2.30 (ddd, *J* = 16.4, 7.6, 2.8 Hz, 1H, 1''-H_a), 2.48 (ddd, *J* = 16.4, 6.3, 2.8 Hz, 1H, 1''-H_b), 2.84 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, OH), 3.31 (ddd, *J* = 10.9, 7.5, 3.5 Hz, 1H, 2'-H), 3.60–3.68 (m, 1H, 1-H), 4.17–4.23 (m, 1H, 6'-H), 5.50–5.51 (m, 1H, 5'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.8 (C-2), 22.9 (4'-CH₃), 25.6 (C-1''), 31.7 (C-3'), 70.0 (C-1), 70.3 (C-3''), 73.1 (C-6'), 78.9 (C-2'), 80.6 (C-2''), 122.2 (C-5'), 133.0 (C-4');

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₆O₂: 203.10425, gemessen 203.10422.

(2*S*,6*S*)-2-(1''-IODETHYL)-4-METHYL-6-(PROP-2'-YN-1'-YL)-3,6-DIHYDRO-2*H*-PYRAN (4-4)

Zu einer Lösung von Iod (1.76 g, 6.94 mmol, 2.5 eq) in Toluol (300 mL) wird bei RT unter Rühren PPh_3 (2.18 g, 8.32 mmol, 3.0 eq) gegeben. Nach 5 Min wird ebenfalls bei RT Imidazol (1.13 g, 16.64 mmol, 6.0 eq) zur Reaktionslösung gegeben. Nach weiteren 5 Min wird Alkohol **4-26** (0.50 g, 2.77 mmol, 1.0 eq), gelöst in Toluol (100 mL), zügig zugetropft und die Reaktionslösung für 5 h bei 75 °C gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf RT abgekühlt ist werden je 100 mL ges. NaHCO_3 -Lsg. und 10%ige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit PE (je 150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird zunächst mehrfach mit PE extrahiert, um möglichst viel Triphenylphosphinoxid zu entfernen, anschließend auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Chromatographie (PE/ CH_2Cl_2 , 10:1 bis 3:1) aufgereinigt. Iodid **4-4** (496 mg, 1.71 mmol, 62%) wird als leicht gelbliches zähes Öl erhalten.

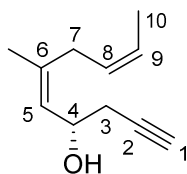
R_f: 0.83 (PE/ Et_2O , 4:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11.3$ (c = 1.0, CH_2Cl_2);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.72 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2''-H), 1.97–2.02 (m, 1H, 3- H_a), 1.99 (t, $J = 2.78$ Hz, 1H, 3'-H), 2.14 (td, $J = 16.8, 2.9$ Hz, 1H, 3- H_b), 2.28 (ddd, $J = 16.4, 8.1, 2.7$ Hz, 1H, 1'- H_a), 2.50 (ddd, $J = 16.4, 5.8, 2.8$ Hz, 1H, 1'- H_b), 3.29 (ddd, $J = 10.2, 6.5, 3.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.12–4.18 (m, 1H, 1''-H), 4.20–4.24 (m, 1H, 6-H), 5.49–5.50 (m, 1H, 5-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.9 (4- CH_3), 24.2 (C-2''), 25.6 (C-1'), 30.9 (C-1''), 35.0 (C-3), 69.9 (C-3'), 73.8 (C-6), 78.0 (C-2), 80.7 (C-2'), 121.9 (C-5), 133.2 (C-4);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{IO}$: 313.00598, gemessen 313.00579.

(4S,5Z,8Z)-6-METHYLDECA-5,8-DIEN-1-YN-4-OL (4-27B)

Zum in Et₂O (13 mL) gelösten Iodid **4-4** (0.36 g, 1.25 mmol, 1.0 eq) wird bei –95 °C langsam *t*-BuLi (1.7 M in *n*-Pentan, 2.2 mL, 3.74 mmol, 3.0 eq) getropft, wobei sich die Reaktionslösung leuchtend gelb färbt. Nachdem eine Stunde bei –95 °C gerührt wurde, wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) beendet. Nach dem Auftauen wird die wässrige Phase abgetrennt und viermal mit Et₂O (je 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Alkohol **4-27b** (0.15 g, 0.91 mmol, 73%) wird nach der Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 3:1) als farbloses Öl erhalten.

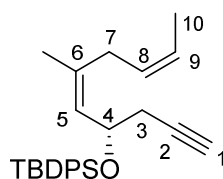
R_f: 0.26 (PE/Et₂O, 3:1);

$[\alpha]_D^{20} = -8.1$ (c = 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.64–1.66 (m, 3H, 10-H), 1.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.89 (bs, 1H, OH), 2.04 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, 1-H), 2.35–2.46 (m, 2H, 3-H), 2.74–2.89 (m, 2H, 7-H), 4.53–4.58 (m, 1H, 4-H), 5.26–5.31 (m, 2H, 5-H, 8-H), 5.47–5.56 (m, 1H, 9-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.8 (C-10), 23.5 (6-CH₃), 27.8 (C-3), 30.2 (C-7), 66.5 (C-4), 70.5 (C-1), 80.8 (C-2), 125.2 (C-9), 126.3 (C-5), 127.5 (C-8), 139.8 (C-6);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₆O: 187.10934, gemessen 187.10961.

TERT-BUTYL(((4S,5Z,8Z)-6-METHYLDECA-5,8-DIEN-1-YN-4-YL)OXY)DIPHENYLSILAN (4-32)

Zum in THF (0.5 mL) gelösten Alkohol **4-27b** (0.14 g, 0.82 mmol, 1.0 eq) wird bei RT AgNO₃ (0.17 g, 0.99 mmol, 1.2 eq) und absolutes Pyridin (0.33 mL, 4.11 mmol, 5.0 eq) gegeben. Die

Reaktionslösung wird dann für 10 Min unter Lichtausschluss bei RT gerührt. Anschließend wird bei gleicher Temperatur zügig TBDPSCl (0.28 mL, 1.07 mmol, 1.3 eq) zugetropft und weiter unter Lichtausschluss gerührt. Nach 3.5 h wird die Reaktionslösung über Celite abfiltriert, mit Et₂O nachgespült und schließlich am Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 100:1) aufgereinigt. Man erhält den Silylether **4-32** (0.31 mg, 0.78 mmol, 94%) als farbloses Öl.

R_f: 0.42 (PE/Et₂O, 100:1);

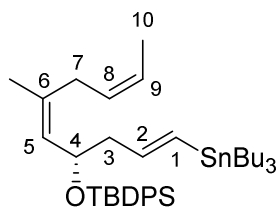
$[\alpha]_D^{20} = 4.0$ (c = 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.44–1.46 (m, 3H, 10-H), 1.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.92 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, 1-H), 2.21 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H, 7-H_a), 2.32–2.45 (m, 3H, 3-H, 7-H_b), 4.54–4.60 (m, 1H, 4-H), 4.96–5.04 (m, 1H, 8-H), 5.27 (dd, *J* = 9.0, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 5.31–5.39 (m, 1H, 9-H), 7.33–7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.67–7.73 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (C-10), 19.3 (C(CH₃)₃), 23.1 (6-CH₃), 26.9 (C(CH₃)₃), 28.6 (C-3), 29.9 (C-7), 68.5 (C-4), 69.7 (C-1), 81.4 (C-2), 124.5 (C-9), 127.3 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.6 (C-5), 127.7 (C-8), 129.4 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 136.3 (C-6);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₇H₃₄OSi: 425.22711, gemessen 425.22731.

TERT-BUTYL(((4S,1E,5Z,8Z)-6-METHYL-1-(TRIBUTYLSTANNYL)DECA-1,5,8-TRIEN-4-YL)OXY)-DIPHENYLSILAN (4-3A)



Zu einer Lösung von Bis(dibenzylidenaceton)palladium (Pd₂(dba)₃; 0.6 mg, 0.64 μmol, 0.005 eq) und Cy₃PHBF₄ (0.9 mg, 2.54 μmol, 0.02 eq) in absolutem CH₂Cl₂ (1 mL) wird DIPEA (0.9 μL, 5.08 μmol, 0.04 eq) getropft. Die Reaktionslösung wird anschließend 10 Min bei RT gerührt, wobei die Farbe von pinkrot nach gelb umschlägt. Dann wird in CH₂Cl₂ (0.5 mL) gelöstes Alkin **4-32** (51 mg, 0.127 mmol, 1.0 eq) zugegeben, die Reaktionsmischung

mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und Bu₃SnH (40 µL, 0.152 mmol, 1.20 eq) zugetropft. Nachdem 2.5 h bei 0 °C gerührt wurde, wird das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung nach dem Erreichen von RT am Vakuum aufkonzentriert. Das als farbloses Öl anfallende Rohprodukt (91 mg, quant.) wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

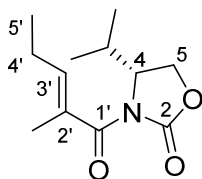
R_f: 0.49 (PE/Tol, 50:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.80–0.90 (m, 15H, SnBu₃), 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.24–1.33 (m, 6H, SnBu₃), 1.40–1.51 (m, 12H, SnBu₃, 6-CH₃, 10-H), 2.13 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H, 7-H_a), 2.27–2.40 (m, 3H, 3-H, 7-H_b), 4.42–4.47 (m, 1H, 4-H), 4.90–4.97 (m, 1H, 8-H), 5.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 5.27–5.34 (m, 1H, 9-H), 5.79 (dd, *J* = 40.2, 19.0 Hz, 1H, 1-H), 5.90–6.01 (m, 1H, 2-H), 7.30–7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64–7.68 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.3 (SnBu₃), 12.6 (C-10), 13.7 (SnBu₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 23.1 (6-CH₃), 27.0 (C(CH₃)₃), 27.3 (SnBu₃), 29.1 (SnBu₃), 29.8 (C-7), 47.3 (C-3), 70.1 (C-4), 124.2 (C-9), 127.2 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.9 (C-8), 128.8 (C-5), 129.3 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 130.3 (C-1), 134.5 (C_{Ar}), 134.6 (C-6), 135.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 145.4 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₉H₆₂OSiSn: 717.34841, gemessen 717.34951.

(4*R*,2'*E*)-4-Isopropyl-3-(2'-methylpent-2'-enoyl)oxazolidin-2-on (4-37)^{91, 120}



Das Oxazolidinon **4-35** (4.06 g, 31.4 mmol, 1.0 eq) wird in THF (125 mL) gelöst und auf –80 °C gekühlt. Hierzu wird unter Rühren (KPG-Rührer) *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 13.2 mL, 33.0 mmol, 1.05 eq) getropft. Anschließend wird 30 Min bei –80 °C gerührt, bevor (2*E*)-2-Methyl-2-pentensäurechlorid (**4-36**; 5.00 g, 37.7 mmol, 1.2 eq) zugegeben und für weitere 30 Min gerührt wird. Man lässt die Reaktionslösung auf 0 °C erwärmen und rührt für 30 Min bei dieser Temperatur. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (40 mL) beendet, das Lösemittel wird weitestgehend am Vakuum entfernt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit ges. Na₂CO₃-Lsg. (40 mL) und ges. NaCl-Lsg. (40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Durch Aufreinigung des Rohprodukts mit Hilfe von

Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 5:1) wird das Oxazolidinon **4-37** (6.42 g, 28.5 mmol, 91%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f : 0.32 (PE/EtOAc, 5:1);

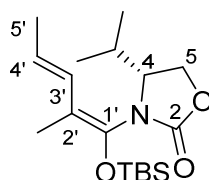
$[\alpha]_D^{21} = -72.0$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 5'- CH_3), 1.88 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 2.19 (qui, $J = 7.5$ Hz, 2H, 4'-H), 2.31–2.39 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.16 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 1H, 5- H_a), 4.30 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, 5- H_b), 4.48–4.52 (m, 1H, 4-H), 6.06 (dt, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H, 3'-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.8 (2'- CH_3), 13.4 (C-5'), 15.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.7 (C-4'), 28.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 58.3 (C-4), 63.3 (C-5), 130.2 (C-2'), 141.2 (C-3'), 153.6 (C-2), 172.0 (C-1').

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.^{91, 120}

(4R)-3-((1'E,3'E)-1'-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2'-methylpenta-1',3'-dien-1'yl)-4-isopropylloxazolidin-2-on (4-10**)⁹¹**



Natriumhexamethyldisilazid-Lsg. ($\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$; 1 M in THF, 6.7 mL, 6.7 mmol, 1.5 eq) wird bei -90 °C zu einer Lösung von Oxazolidinon **4-37** (1.0 g, 4.4 mmol, 1.0 eq) in THF (50 mL) getropft. Anschließend wird die Reaktionslösung 90 Min bei dieser Temperatur gerührt, bevor in THF (10 mL) gelöstes *tert*-Butyldimethylchlorsilan (TBSCl; 2.0 g, 13.3 mmol, 3.0 eq) zugegeben und für weitere 30 Min gerührt wird. Man verdünnt das Reaktionsgemisch mit ges. NH_4Cl -Lsg. (13 mL) und lässt auf RT erwärmen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (2×25 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dann nacheinander mit H_2O (13 mL) und ges. NaCl -Lsg. (13 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 7:1) aufgereinigt, wonach Silylenolether **4-10** (1.4 g, 4.0 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten wird.

R_f: 0.33 (PE/EtOAc, 7:1);

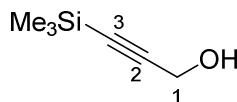
$[\alpha]_D^{22} = +58.8$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.13 (bs, 3H, Si(CH₃)₂), 0.18 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.96 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.76–1.78 (m, 6H, 2'-CH₃, 5'-H), 1.91–1.95 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.95–4.01 (m, 1H, 4-H), 4.11 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-H_a), 4.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, 5-H_b), 5.62 (qd, $J = 15.4, 6.6$ Hz, 1H, 4'-H), 6.19 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 3'-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.9 (Si(CH₃)₃), -4.3 (Si(CH₃)₃), 12.3 (2'-CH₃), 16.3 (CH(CH₃)₂), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (CH(CH₃)₂), 18.8 (C-5'), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 29.3 (CH(CH₃)₂), 59.4 (C-4), 64.4 (C-5), 115.0 (C-2'), 124.3 (C-4'), 128.1 (C-3'), 134.6 (C-1'), 153.6 (C-2).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.⁹¹

3-(TRIMETHYLSILYL)PROP-2-YN-1-OL (**4-39**)^{61,139}



Zu einer Lösung von Propargylalkohol (**4-38**; 1.0 mL, 17.2 mmol, 1.0 eq) in THF (43 mL) wird bei -78 °C *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 21.5 mL, 51.5 mmol, 3.0 eq) getropft. Die Reaktionsmischung wird für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, anschließend wird Trimethylchlorsilan (TMSCl; 7.7 mL, 60.1 mmol, 3.5 eq) zugegeben und für weitere 5 Min bei -78 °C gerührt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für 1.5 Stunden bei RT gerührt. Dann wird H₂O (50 mL) und HCl (2 M, 40 mL) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum (40 °C, 200 mbar) aufkonzentriert. Nach der Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: *n*-Pentan/Et₂O, 4:1) erhält man das Silyl-geschützte Alkin **4-39** (1.4 g, 11.0 mmol, 64%) als blassgelbe Flüssigkeit.

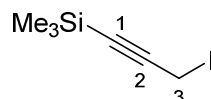
R_f: 0.36 (*n*-Pentan/Et₂O, 4:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.16 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.85 (bs, 1H, OH), 4.24 (s, 2H, 1-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 51.6 (C-1), 90.6 (C-3), 103.9 (C-2).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.^{61, 139}

(3-IODOPROP-1-YN-1-YL)TRIMETHYLSILAN (4-9)⁶¹



PPh_3 (3.46 g, 11.00 mmol, 1.0 eq) wird in CH_2Cl_2 (28 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden dann nacheinander Imidazol (1.12 g, 16.50 mmol, 1.5 eq), Iod (3.77 g, 14.85 mmol, 1.35 eq) und der in CH_2Cl_2 (28 mL) gelöste Alkohol **4-39** (1.41 g, 11.00 mmol, 1.0 eq) gegeben und anschließend unter Lichtausschluss 90 Min bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 20%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (385 mL) beendet und dann mit CH_2Cl_2 (385 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit CH_2Cl_2 (je 300 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingeeengt (40°C , 200 mbar). Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: *n*-Pentan) wird das Iodid **4-9** (2.20 g, 9.24 mmol, 84%) als blassgelbes Öl erhalten.

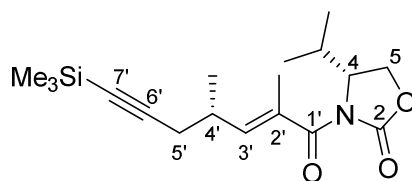
R_f: 0.45 (*n*-Pentan);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.15 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.69 (s, 2H, 1-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -18.3 (C-3), -0.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 90.8 (C-1), 101.9 (C-2).

Die Analytik stimmt mit den Literaturangaben überein.⁶¹

(4*R*)-3-((4'*S*,2'*E*)-2',4'-DIMETHYL-7'-(TRIMETHYLSILYL)HEPT-2'-EN-6'-YNOYL)-4-ISOPROPYL-OXAZOLIDIN-2-ON (4-8)



Das Iodid **4-9** (703 mg, 2.50 mmol, 3.0 eq) wird bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung von Oxazolidinon **4-10** (281 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (6 mL) gegeben. Anschließend werden nacheinander AgCO_2CF_3 (563 mg, 2.55 mmol, 3.1 eq) und $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.02 mL, 0.17 mmol, 0.2 eq) zugegeben und danach die Temperatur auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhöht. Nachdem 16 h bei dieser Temperatur gerührt wurde, wird ges. NaHCO_3 -Lsg. (6 mL) zur Reaktionsmischung gegeben. Es wird über Celite abfiltriert und das Filtrat schließlich am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 7:1) erhält man Oxazolidinon **4-8** (178 mg, 0.53 mmol, 64%) als weißen Feststoff.

R_f: 0.32 (PE/EtOAc, 7:1);

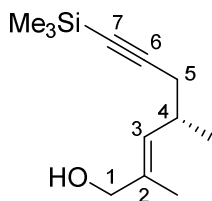
Smb.: 61–63 $^{\circ}\text{C}$;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -34.3$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.12 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 4'- CH_3), 1.91 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, 2'- CH_3), 2.20 (dd, $J = 16.8, 7.5$ Hz, 1H, 5'- H_a), 2.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, 5'- H_b), 2.34–2.40 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.67–2.78 (m, 1H, 4'-H), 4.15 (dd, $J = 8.9, 5.1$ Hz, 1H, 5- H_a), 4.29 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, 5- H_b), 4.45–4.50 (m, 1H, 4-H), 5.83 (dd, $J = 9.7, 0.6$ Hz, 1H, 3'-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 13.8 (2'- CH_3), 15.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.8 (4'- CH_3), 26.3 (C-5'), 28.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.1 (C-4'), 58.2 (C-4), 63.3 (C-5), 86.1 (C-7'), 104.8 (C-6'), 130.3 (C-2'), 141.6 (C-3'), 153.4 (C-2), 171.8 (C-1');

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$: 358.18089, gemessen 358.18130.

(4*S*,2*E*)-2,4-DIMETHYL-7-(TRIMETHYLSILYL)HEPT-2-EN-6-YN-1-OL (4-40)

Zu einer Lösung von Oxazolidinon **4-8** (100 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq) in THF (4 mL) wird bei 0 °C eine wässrige Natriumborhydrid-Lsg. (56 mg, 1.49 mmol, 5.0 eq, in 2 mL H₂O) gegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird schließlich durch die Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit CH₂Cl₂ (2 × 4 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingedunstet. Durch Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) wird Alkohol **4-40** (51 mg, 0.24 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.

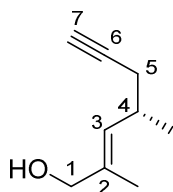
R_f: 0.63 (PE/EtOAc, 1:1);

$[\alpha]_D^{24} = -10.1$ (c = 1.0, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.37 (bs, 1H, OH), 1.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 2-CH₃), 2.17 (dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 2H, 5-H), 2.60–2.69 (m, 1H, 4-H), 3.98 (bs, 2H, 1-H), 5.24 (dd, *J* = 9.5, 1.2 Hz, 1H, 3-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.1 (Si(CH₃)₃), 13.9 (2-CH₃), 20.1 (4-CH₃), 27.6 (C-5), 31.7 (C-4), 68.8 (C-1), 85.5 (C-7), 105.9 (C-6), 130.4 (C-3), 134.5 (C-2).

Die Analytik stimmt mit der Literatur⁴⁰ überein.

(4*S*,2*E*)-2,4-DIMETHYLHEPT-2-EN-6-YN-1-OL (2-22)⁴⁰

Kaliumcarbonat (K₂CO₃; 44 mg, 0.32 mmol, 2.5 eq) wird zu dem in MeOH (0.4 mL) gelösten TMS-Acetylen **4-40** (27 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) gegeben und die Reaktionslösung für drei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Celite abfiltriert, mit

Et_2O nachgespült und das Filtrat am Vakuum aufkonzentriert. Durch Aufreinigung des Rohprodukts mit Hilfe von Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/ Et_2O , 4:1) erhält man Alkynol **2-22** (12 mg, 0.09 mmol, 69%) als farbloses Öl.

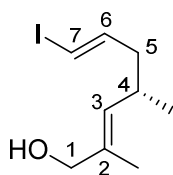
R_f: 0.59 (PE/EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 4- CH_3), 1.38 (bs, 1H, OH), 1.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.94 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, 7-H), 2.13 (ddd, $J = 16.6, 6.8, 2.7$ Hz, 2H, 5- H_a), 2.18 (ddd, $J = 16.6, 6.1, 2.6$ Hz, 2H, 5- H_b), 2.61–2.70 (m, 1H, 4-H), 3.99 (s, 2H, 1-H), 5.28 (dd, $J = 9.4, 1.4$ Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13.9 (2- CH_3), 20.0 (4- CH_3), 26.1 (C-5), 31.4 (C-4), 68.7 (C-1), 69.1 (C-7), 83.0 (C-6), 130.1 (C-3), 134.7 (C-2).

Die Analytik stimmt mit der Literatur⁴⁰ überein.

(4*S*,2*E*,6*E*)-7-IOD-2,4-DIMETHYLHEPTA-2,6-DIEN-1-OL (**4-41**)⁴⁰



Zu einer Lösung von Alkynol **2-22** (560 mg, 4.00 mmol, 1.0 eq) in THF (5 mL) wird bei 0 °C DIBAL-H-Lsg. (1 M in *n*-Hexan, 4.00 mL, 4.00 mmol, 1.0 eq) getropft und die Reaktionslösung anschließend eine Stunde bei RT gerührt. Parallel wird in einem zweiten Kolben Zirconocendichlorid (Cp_2ZrCl_2 ; 1.32 g, 4.50 mmol, 1.13 eq) in THF (10 mL) gelöst, ebenfalls bei 0 °C DIBAL-H-Lsg. (1 M in *n*-Hexan, 4.50 mL, 4.50 mmol, 1.13 eq) zugetropft und die trübweiße Suspension des entstandenen Cp_2ZrHCl für weitere 30 Min bei dieser Temperatur gerührt. Zu dem frisch hergestellten Cp_2ZrHCl wird dann bei 0 °C das Diisobutylalkoxid von **2-22** aus dem ersten Reaktionskolben getropft und anschließend bei RT gerührt bis die Reaktionslösung klar und schwarz wird (ca. 45 Min). Die Reaktionslösung wird anschließend auf –78 °C gekühlt und langsam mit Iod-Lsg. (1.95 g, 7.70 mmol, 1.93 eq, in 5 mL THF) versetzt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung so lange weiter gerührt, bis ihre Temperatur RT erreicht (1 Stunde). Dann wird vorsichtig ges. NH_4Cl -Lsg. (5 mL) zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc (3×15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) wird das Vinyliodid **4-41** (769 mg, 2.89 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

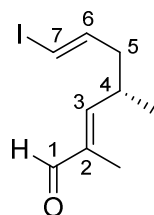
R_f: 0.06 (PE/Et₂O, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.40 (bs, 1H, OH), 1.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.95–2.07 (m, 2H, 5-H), 2.42–2.53 (m, 1H, 4-H), 3.98 (s, 2H, 1-H), 5.15–5.18 (m, 1H, 3-H), 5.97 (dt, *J* = 14.3, 1.3 Hz, 1H, 7-H), 6.44 (ddd, *J* = 14.4, 7.6, 7.3 Hz, 1H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.9 (2-CH₃), 20.4 (4-CH₃), 31.7 (C-4), 43.5 (C-5), 68.7 (C-1), 75.4 (C-7), 130.6 (C-3), 134.4 (C-2), 144.9 (C-6).

Die Analytik stimmt mit der Literatur⁴⁰ überein.

(4*S*,2*E*,6*E*)-7-IOD-2,4-DIMETHYLHEPTA-2,6-DIENAL (2-23)⁴⁰



Zu einer eisgekühlten Lösung von Alkohol **4-41** (2.12 g, 7.95 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (65 mL) wird portionsweise DMP (4.05 g, 9.54 mmol, 1.2 eq) gegeben. Das Kühlbad wird entfernt und für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung über Celite abfiltriert und mit Et₂O nachgespült. Das Filtrat wird nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 × 16 mL), 10 %iger Na₂S₂O₃-Lsg. (16 mL) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 20:1) wird der Aldehyd **2-23** (1.80 g, 6.82 mmol, 86%) als leicht gelbes Öl erhalten.

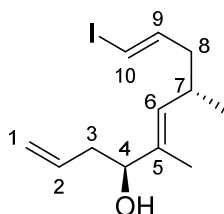
R_f: 0.29 (PE/Et₂O, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.72 (s, 3H, 2-CH₃), 2.07–2.20 (m, 2H, 5-H), 2.71–2.82 (m, 1H, 4-H), 6.05 (dd, *J* = 14.4, 0.8 Hz, 1H, 7-H), 6.20 (dd, *J* = 9.8, 1.2 Hz, 1H, 3-H), 6.40 (ddd, *J* = 14.4, 7.6, 7.3 Hz, 1H, 6-H), 9.36 (s, 1H, 1-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.4 (2- CH_3), 19.2 (4- CH_3), 32.9 (C-4), 42.4 (C-5), 76.7 (C-7), 138.5 (C-2), 143.2 (C-6), 157.7 (C-3), 195.2 (C-1).

Die Analytik stimmt mit der Literatur⁴⁰ überein.

(4*S*,5*E*,7*S*,9*E*)-10-IOD-5,7-DIMETHYLDECA-1,5,9-TRIEN-4-OL (4-42)⁴⁰



In eine Lösung aus (–)Ipc₂BOMe (723 mg, 2.27 mmol, 1.2 eq) in Et₂O (4 mL) wird bei –80 °C langsam frisch hergestelltes Allylmagnesiumbromid¹⁴⁰ (0.3 M in Et₂O, 7.3 mL, 2.17 mmol, 1.15 eq) getropft. Die Reaktionslösung wird für 15 Min bei dieser Temperatur gerührt, anschließend das Kühlbad entfernt und für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird erneut auf –90 °C gekühlt und der in Et₂O (4 mL) gelöste Aldehyd **2-23** (500 mg, 1.89 mmol, 1.0 eq) tropfenweise zugegeben. Nach 6 h Rühren bei –90 °C wird 30%ige wässrige H₂O₂-Lsg. (4 mL) und 3 M NaOH-Lsg. (4 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben, das Kühlbad entfernt und über Nacht bei RT weiter gerührt. Anschließend wird die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit Et₂O (je 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 4:1) wird der Allylalkohol **4-42** (499 mg, 1.63 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.35 (PE/Et₂O, 4:1);

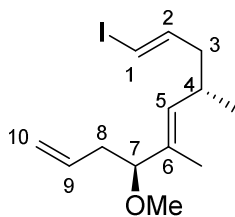
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.2$ (c = 1, CHCl_3);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 7- CH_3), 1.58 (bd, $J = 1.6$ Hz, 1H, OH), 1.59 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, 5- CH_3), 1.89–1.97 (m, 1H, 8- H_a), 1.99–2.06 (m, 1H, 8- H_b), 2.27–2.31 (m, 2H, 3-H), 2.40–2.51 (m, 1H, 7-H), 4.01 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, 4-H), 5.08 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 5.10–5.14 (m, 2H, 1-H), 5.66–5.77 (m, 1H, 2-H), 5.94 (dt, $J = 14.3, 1.3$ Hz, 1H, 10-H), 6.37–6.44 (m, 1H, 9-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11.6 (7- CH_3), 20.5 (5- CH_3), 31.6 (C-7), 39.8 (C-3), 43.4 (C-8), 75.4 (C-10), 76.6 (C-4), 117.7 (C-1), 131.5 (C-6), 134.6 (C-2), 136.0 (C-5), 144.9 (C-9).

Die Analytik stimmt mit der Literatur⁴⁰ überein.

(1E,4S,5E,7S)-1-IOD-7-METHOXY-4,6-DIMETHYLDECA-1,5,9-TRIEN (2-24)⁴⁰



Zu einer Lösung von Alkohol **4-42** (1.50 g, 4.90 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (50 mL) wird bei RT nacheinander Protonenschwamm (1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)naphthalin; 3.15 g, 14.71 mmol, 3.0 eq) und Meerwein-Salz Me_3OBF_4 (1.09 g, 7.35 mmol, 1.5 eq) gegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter Lichtausschluss über Nacht bei RT gerührt. Danach wird mit CH_2Cl_2 verdünnt, die organische Phase abgetrennt und diese nacheinander mit 1 M HCl (35 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg. (35 mL) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Die Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/ Et_2O , 50:1) liefert schließlich Methylether **2-24** (1.33 g, 4.17 mmol, 85%) als farbloses Öl.

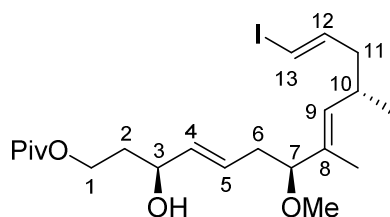
R_f: 0.58 (PE/ Et_2O , 9:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 4- CH_3), 1.52 (d, J = 1.4 Hz, 3H, 6- CH_3), 1.89–1.97 (m, 1H, 3- H_a), 2.01–2.07 (m, 1H, 3- H_b), 2.17–2.24 (m, 1H, 8- H_a), 2.33–2.40 (m, 1H, 8- H_b), 2.45–2.56 (m, 1H, 4-H), 3.15 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 1H, 7-H), 5.02–5.10 (m, 3H, 5-H, 10-H), 5.63–5.74 (m, 1H, 9-H), 5.95 (dt, J = 14.3, 1.2 Hz, 1H, 1-H), 6.38–6.45 (m, 1H, 2-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.7 (6- CH_3), 20.8 (4- CH_3), 31.8 (C-4), 38.2 (C-8), 43.5 (C-3), 55.6 (7- OCH_3), 75.3 (C-1), 86.8 (C-7), 116.5 (C-10), 133.2 (C-6), 134.0 (C-5), 134.9 (C-9), 145.0 (C-2).

Die Analytik stimmt mit der Literatur⁴⁰ überein.

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-3-HYDROXY-13-IOD-7-METHOXY-8,10-DIMETHYLTRIDECA-4,8,12-TRIEN-1-YL PIVALAT (2-15)



Das Trien **2-24** (500 mg, 1.56 mmol, 1.0 eq) und der Allylalkohol **2-18** (581 mg, 3.12 mmol, 2.0 eq) werden in entgastem Toluol (25 mL) gelöst und auf 80 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird mit einer Spritzenpumpe innerhalb von 30 Min Nitro-Grela-Kat. (**4-44**; 105 mg, 0.16 mmol, 10 mol%) gelöst in entgastem Toluol (5 mL) getropft. Die Reaktionslösung wird anschließend für 24 h bei 90 °C gerührt. Nach abkühlen auf RT wird über Celite abfiltriert, mit EtOAc nachgespült und das Filtrat am Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) aufgereinigt. Das Metatheseprodukt **2-15** (268 mg, 0.56 mmol, 36%) wird als leicht gelbes Öl erhalten.

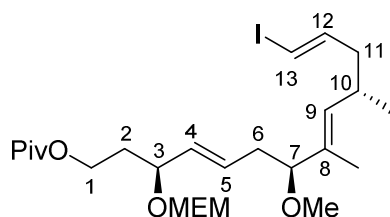
R_f: 0.26 (PE/EtOAc, 4:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.52 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.82 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, 2-H), 1.91–1.98 (m, 1H, 11-H_a), 2.01–2.06 (m, 1H, 11-H_b), 2.08–2.21 (m, 1H, 6-H_a), 2.30–2.37 (m, 1H, 6-H_b), 2.47–2.54 (m, 1H, 10-H), 3.14 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, 7-H), 4.07–4.13 (m, 1H, 1-H_a), 4.16–2.27 (m, 2H, 1-H_b, 3-H), 5.10 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, 9-H), 5.51–5.62 (m, 2H, 4-H, 5-H), 5.96 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, 13-H), 6.37–6.45 (m, 1H, 12-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.9 (8-CH₃), 20.7 (10-CH₃), 27.2 (C(CH₃)₃), 31.8 (C-10), 36.2 (C-2), 36.8 (C-6), 38.7 (C(CH₃)₃), 43.5 (C-11), 55.7 (7-OCH₃), 61.3 (C-1), 69.7 (C-3), 75.5 (C-13), 86.8 (C-7), 128.3 (C-5), 133.3 (C-8), 133.9 (C-9), 134.0 (C-4), 144.9 (C-12), 178.7 (C=O).

Die Analytik stimmt mit der Literatur⁴⁰ überein.

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-13-IOD-7-METHOXY-3-((2-METHOXYETHOXY)METHOXY)-8,10-DI-METHYLTRIDECA-4,8,12-TRIEN-1-YL PIVALAT (4-2A)



In eine Lösung aus Alkohol **2-15** (203 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) werden unter Eiskühlung nacheinander DIPEA (1.1 mL, 6.36 mmol, 15 eq) und MEMCl (0.6 mL, 5.09 mmol, 12.0 eq) getropft. Anschließend wird DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 0.2 eq) zugegeben, das Eisbad entfernt und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz bei RT gerührt. Nach 2.5 h wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (4 mL) abgebrochen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Et₂O extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingeeengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mit Hilfe von Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 5:1) erhält man das Produkt **4-2a** (198 mg, 0.35 mmol, 83%) als farbloses Öl.

R_f: 0.40 (PE/EtOAc, 5:1);

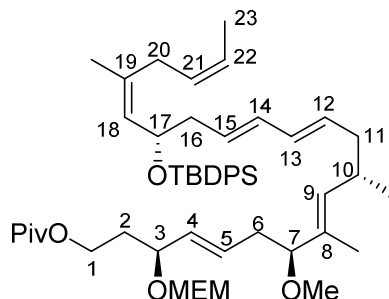
[α]_D²⁰ = -31.6 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.75–1.82 (m, 1H, 2-H_a), 1.83–2.03 (m, 3H, 2-H_b, 11-H), 2.12–2.19 (m, 1H, 6-H_a), 2.29–2.36 (m, 1H, 6-H_b), 2.45–2.53 (m, 1H, 10-H), 3.12 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.36–3.40 (m, 1H, 7-H), 3.50–3.60 (m, 3H, OCH₂CH₂O), 3.72–3.77 (m, 1H, OCH₂CH₂O), 4.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, 1-H, 3-H), 4.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂CH₂O), 4.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCH₂O), 5.09 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 9-H), 5.31 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, 1H, 4-H), 5.54–5.61 (m, 1H, 5-H), 5.97 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 13-H), 6.37–6.44 (m, 1H, 12-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.9 (8-CH₃), 20.6 (10-CH₃), 27.2 (C(CH₃)₃), 31.8 (C-10), 34.7 (C-2), 36.9 (C-6), 38.7 (C(CH₃)₃), 43.4 (C-11), 55.7 (7-OCH₃), 59.0 (OCH₃), 61.0 (C-1), 66.9 (OCH₂CH₂O), 71.7 (OCH₂CH₂O), 73.4 (C-3), 75.6 (C-13), 86.8 (C-7), 92.2 (OCH₂O), 131.0 (C-5), 131.4 (C-4), 133.2 (C-8), 133.9 (C-9), 144.9 (C-12), 178.4 (C=O);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₅H₄₃IO₆: 589.19966, gemessen 589.20006.

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*,14*E*,17*S*,18*Z*,21*Z*)-17-((*tert*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-7-METHOXY-3-((2-METHOXYETHOXY)METHOXY)-8,10,19-TRIMETHYLTRICOSA-4,8,12,14,18,21-HEXAEN-1-YL PIVALAT (4-45)



Vinyliodid **4-2a** (44 mg, 78 μmol , 1.0 eq) und Vinylstannan **4-3a** (55 mg, 79 μmol , 1.01 eq) werden unter Argon-Atmosphäre in frisch entgastem DMF (2 mL) gelöst. Unter Eiskühlung werden dann nacheinander PPh_3 (8 mg, 30 μmol , 0.4 eq), $[\text{Ph}_2\text{PO}_2^-][\text{NBu}_4^+]$ (37 mg, 79 μmol , 1.01 eq), Kupfer-(I)-thiophencarboxylat (CuTC; 25 mg, 133 μmol , 1.7 eq) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 mg, 8 μmol , 0.1 eq) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung weiter bei RT gerührt. Nach drei Stunden wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg. (3 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc (je 4 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dann mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und schließlich am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 8:1) aufgereinigt. Das Kupplungsprodukt **4-45** (48 mg, 57 μmol , 73% über 2 Stufen) fällt als leicht gelbliches Öl an.

R_f : 0.50 (PE/EtOAc, 4:1);

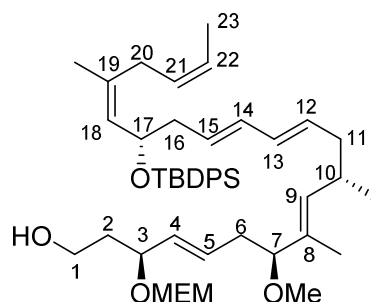
$[\alpha]_D^{20} = -9.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 10- CH_3), 1.02 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.18 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 (dd, $J = 6.7, 0.9$ Hz, 3H, 23-H), 1.50–1.51 (m, 6H, 8- CH_3 , 19- CH_3), 1.75–1.83 (m, 1H, 2- H_a), 1.85–2.05 (m, 3H, 2- H_b , 11-H), 2.08–2.37 (m, 6H, 6-H, 16-H, 20-H), 2.41–2.52 (m, 1H, 10-H), 3.13 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.38–3.41 (m, 1H, 7-H), 3.51–3.53 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.56–3.61 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.73–3.78 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.07–4.17 (m, 3H, 1-H, 3-H), 4.36–4.41 (m, 1H, 17-H), 4.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OCH_2O), 4.90–4.97 (m, 1H, 21-H), 5.15–5.17 (m, 2H, 9-H, 18-H), 5.26–5.34 (m, 2H, 4-H, 22-H), 5.39–5.48 (m, 2H, 12-H, 15-H), 5.57–5.64 (m, 1H, 5-H), 5.82–5.95 (m, 2H, 13-H, 14-H), 7.29–7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 7.61–7.69 (m, 4H, H_{Ar});

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11.0 (8- CH_3), 12.6 (C-23), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.4 (10- CH_3), 23.1 (19- CH_3), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.8 (C-20), 32.6 (C-10), 34.7 (C-2), 37.0 (C-6), 38.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 40.3 (C-11), 42.0 (C-16), 55.7 (7- OCH_3), 59.0 (OCH_3), 61.0 (C-1), 67.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 70.2 (C-17), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 73.5 (C-3), 86.8 (C-7), 92.3 (OCH_2O), 124.3 (C-22), 127.2 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.8 (C-21), 128.4 (C-15), 128.7 (C-18), 129.3 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 130.4 (C-12), 130.9 (C-4), 131.6 (C-5), 131.8 (C-14), 132.3 (C-8), 132.4 (C-13), 134.5 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 134.8 (C-19), 135.0 (C-9), 136.0 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 178.4 (C=O).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{78}\text{O}_7\text{Si}$: 865.54090, gemessen 865.54159.

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*,14*E*,17*S*,18*Z*,21*Z*)-17-((*tert*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-7-METHOXY-3-((2-METHOXYETHOXY)METHOXY)-8,10,19-TRIMETHYLTRICOSA-4,8,12,14,18,21-HEXAEN-1-OL (4-46)



Zu einer Lösung von Pivaloyl-Ester **4-45** (42 mg, 50 μmol , 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) wird bei -90 °C langsam DIBAL-H-Lsg. (1 M in *n*-Hexan, 125 μL , 125 μmol , 2.5 eq) getropft. Die Reaktion wird zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und dann durch die Zugabe von MeOH (0.6 mL) beendet. Die Kühlung wird entfernt, die Reaktionslösung noch kalt auf 1 M Rochelle-Salz-Lsg. (1.5 mL) geschüttet, mit Et_2O verdünnt und bis zur Phasentrennung kräftig gerührt (30 Min). Die wässrige Phase wird viermal mit Et_2O (je 3 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen anschließend mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/ EtOAc , 1:1) aufgereinigt, wodurch Alkohol **4-46** (29 mg, 38 μmol , 76%) als farbloses Öl erhalten wird.

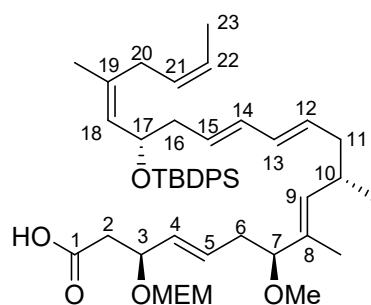
R_f: 0.3 (PE/ EtOAc , 1:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 10- CH_3), 1.02 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.39–1.41 (m, 3H, 23-H), 1.46–1.51 (m, 6H, 8- CH_3 , 19- CH_3), 1.72–1.77 (m, 2H,

2-H), 1.93–2.05 (m, 2H, 11-H), 2.08–2.20 (m, 3H, 6-H_a, 16-H_a, 20-H_a), 2.22–2.26 (m, 1H, 16-H_b), 2.28–2.37 (m, 2 H, 6-H_b, 20-H_b), 2.41–2.52 (m, 1H, 10-H), 2.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 3.13 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.39–3.43 (m, 1H, 7-H), 3.53–3.59 (m, 3H, OCH₂CH₂O), 3.62–3.69 (m, 1H, 1-H_a), 3.75–3.81 (m, 1H, 1-H_b), 3.83–3.88 (m, 1H, OCH₂CH₂O), 4.23–4.29 (m, 1H, 3-H), 4.35–4.41 (m, 1H, 17-H), 4.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.90–4.98 (m, 1H, 21-H), 5.14–5.17 (m, 2H, 9-H, 18-H), 5.26–5.38 (m, 2H, 4-H, 22-H), 5.41–5.48 (m, 2H, 12-H, 15-H), 5.58–5.65 (m, 1H, 5-H), 5.83–5.95 (m, 2H, 13-H, 14-H), 7.29–7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 7.62–7.67 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.0 (8-CH₃), 12.6 (C-23), 19.3 (C(CH₃)₃), 20.5 (10-CH₃), 23.1 (19-CH₃), 27.0 (C(CH₃)₃), 29.8 (C-20), 32.6 (C-10), 36.9 (C-6), 38.2 (C-2), 40.3 (C-11), 42.0 (C-16), 55.6 (7-OCH₃), 59.0 (OCH₃), 59.3 (C-1), 67.0 (OCH₂CH₂O), 70.2 (C-17), 71.8 (OCH₂CH₂O), 74.5 (C-3), 86.7 (C-7), 91.9 (OCH₂O), 124.3 (C-22), 127.2 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.8 (C-21), 128.4 (C-15), 128.7 (C-18), 129.3 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 130.4 (C-12), 130.8 (C-5), 131.2 (C-4), 131.8 (C-14), 132.2 (C-8), 132.4 (C-13), 134.5 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 134.8 (C-19), 135.0 (C-9), 136.0 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}).

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*,14*E*,17*S*,18*Z*,21*Z*)-17-((*TERT*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-7-METHOXY-3-((2-METHOXYETHOXY)METHOXY)-8,10,19-TRIMETHYLTRICOSA-4,8,12,14,18,21-HEXAENCARBONSÄURE (4-47)



Alkohol **4-46** (36 mg, 47 μ mol, 1.0 eq) wird in CH₂Cl₂ (1 mL) gelöst. Unter Eiskühlung werden nacheinander NaHCO₃ (12 mg, 140 μ mol, 3.0 eq) und DMP (30 mg, 70 μ mol, 3.0 eq) zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung bis zur vollständigen Umsetzung des Edukts (ca. 1 h; Reaktionskontrolle mittels DC in PE/EtOAc, 1:1) bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 10 %iger Na₂S₂O₃-Lsg. (2 mL) und gesättigter NaHCO₃-Lsg. (2 mL) abgebrochen. Die Mischung wird bei RT gerührt bis sich zwei klare Phasen bilden (30 Min). Anschließend wird die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ (je

3 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Der Aldehyd wird als leicht gelbliches Öl erhalten und ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt. Der Aldehyd wird in *tert*-Butanol (*t*-BuOH; 1 mL) gelöst und mit 2-Methyl-2-buten (100 µL, 940 µmol, 20.0 eq), Natriumchlorit (NaO₂Cl; 19 mg, 210 µmol, 4.5 eq), Natriumdihydrogenphosphat (NaH₂PO₄; 17 mg, 140 µmol, 3.0 eq) und H₂O (0.5 mL) versetzt. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung mit H₂O (4 mL) verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und viermal mit EtOAc (je 5 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 2:1; 0.1% Essigsäure) wird die Carbonsäure **4-47** (28 mg, 36 µmol, 77%) als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.6 (PE/EtOAc, 1:1);

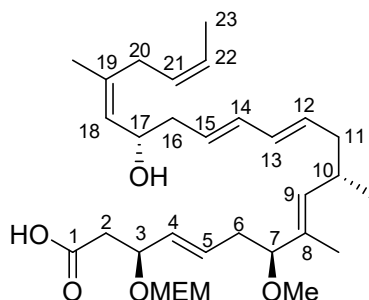
[α]_D²⁰ = -8.8 (c = 1.0, CH₂Cl₂);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.39–1.41 (m, 3H, 23-H), 1.51 (bs, 6H, 8-CH₃, 19-CH₃), 1.95–2.05 (m, 2H, 11-H), 2.08–2.26 (m, 4H, 6-H, 16-H, 20-H), 2.28–2.38 (m, 2H, 6-H, 20-H), 2.41–2.47 (m, 1H, 10-H), 2.52 (dd, *J* = 15.3, 4.5 Hz, 1H, 2-H), 2.61 (dd, *J* = 15.4, 8.7 Hz, 1H, 2-H), 3.13 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.39–3.42 (m, 1H, 7-H), 3.50–3.59 (m, 3H, OCH₂CH₂O), 3.75–3.81 (m, 1H, OCH₂CH₂O), 4.36–4.41 (m, 1H, 17-H), 4.45–4.51 (m, 1H, 3-H), 4.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OCH₂O), 4.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCH₂O), 4.90–4.98 (m, 1H, 21-H), 5.16 (m, 2H, 9-H, 18-H), 5.27–5.33 (m, 1H, 22-H), 5.33–5.37 (m, 1H, 4-H), 5.39–5.47 (m, 2H, 12-H, 15-H), 5.67–5.74 (m, 1H, 5-H), 5.86–5.95 (m, 2H, 13-H, 14-H), 7.30–7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 7.62–7.67 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.0 (8-CH₃), 12.6 (C-23), 19.3 (C(CH₃)₃), 20.5 (10-CH₃), 23.1 (19-CH₃), 27.0 (C(CH₃)₃), 29.8 (C-6), 32.6 (C-10), 36.9 (C-20), 40.3 (C-11), 40.8 (C-2), 42.0 (C-16), 55.6 (7-OCH₃), 59.0 (OCH₃), 67.0 (OCH₂CH₂O), 70.2 (C-17), 71.8 (OCH₂CH₂O), 73.0 (C-3), 86.6 (C-7), 92.4 (OCH₂O), 124.3 (C-22), 127.2 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 127.8 (C-21), 128.4 (C-15), 128.7 (C-18), 129.3 (C-4), 129.4 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 130.4 (C-12), 131.8 (C-14), 132.2 (C-8), 132.4 (C-13), 132.4 (C-5), 134.5 (C_{Ar}), 134.8 (C-19), 135.0 (C-9), 136.0 (C_{Ar}), 174.5 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₇H₆₈O₇Si: 795.46265, gemessen 795.46268.

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*,14*E*,17*S*,18*Z*,21*Z*)-17-HYDROXY-7-METHOXY-3-((2-METHOXYETHOXY)METHOXY)-8,10,19-TRIMETHYLTRICOSA-4,8,12,14,18,21-HEXAENCARBONSÄURE (4-1A)



TBAF·3H₂O (27 mg, 85 μmol, 2.5 eq) wird über Molsieb 4 Å für eine Stunde auf 40 °C erhitzt und anschließend bei RT in THF (1.7 mL) gelöst. Die frisch hergestellte TBAF-Lösung wird dann unter Eiskühlung zu einer Lösung von Silylether **4-47** (26 mg, 34 μmol, 1.0 eq) in THF (1 mL) getropft und für 30 Min bei 0 °C gerührt. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für 4 Tage bei RT gerührt. Die Kontrolle des Reaktionsfortschritts erfolgt mittels DC (PE/EtOAc, 1:1). Das Lösemittel wird am Vakuum entfernt, das Rohprodukt anschließend auf Kieselgel gezogen und durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1; 0.1% Essigsäure) aufgereinigt. Die *seco*-Säure **4-1a** (13 mg, 24 μmol, 72%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.21 (PE/EtOAc, 1:1; 0.1% AcOH);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.9$ (c = 0.7, CHCl₃);

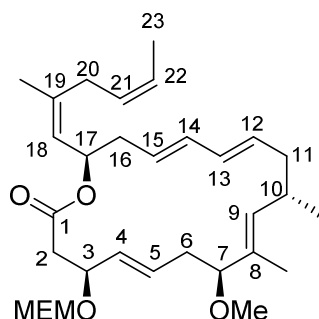
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.50 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.64–1.65 (m, 3H, 23-H), 1.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 19-CH₃), 1.97–2.02 (m, 1H, 11-H_a), 2.03–2.08 (m, 1H, 11-H_b), 2.12–2.21 (m, 1H, 6-H_a), 2.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, 16-H), 2.30–2.36 (m, 1H, 6-H_b), 2.45–2.51 (m, 2H, 2-H_a, 10-H), 2.61 (dd, *J* = 15.2, 8.4 Hz, 1H, 2-H_b), 2.77–2.85 (m, 2H, 20-H), 3.13 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, 7-H), 3.53–3.59 (m, 3H, OCH₂CH₂O), 3.78–3.81 (m, 1H, OCH₂CH₂O), 4.41–4.49 (m, 2H, 3-H, 17-H), 4.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCH₂O), 4.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OCH₂O), 5.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, 9-H), 5.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, 18-H), 5.26–5.31 (m, 1H, 21-H), 5.36 (dd, *J* = 15.4, 8.2 Hz, 1H, 4-H), 5.48–5.56 (m, 3H, 12-H, 15-H, 22-H), 5.61–5.68 (m, 1H, 5-H), 5.96–6.01 (m, 1H, 14-H), 6.05–6.09 (m, 1H, 13-H);

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.7 (8-CH₃), 12.8 (C-23), 20.8 (10-CH₃), 23.5 (19-CH₃), 30.2 (C-16), 32.5 (C-10), 36.7 (C-6), 40.4 (C-11), 40.9 (C-2), 41.0 (C-16), 55.6 (7-OCH₃), 59.0 (OCH₃), 67.0 (OCH₂CH₂O), 68.1 (C-17), 71.8 (OCH₂CH₂O), 73.3 (C-3), 86.8

(C-7), 92.4 (OCH₂O), 125.0 (C-22), 127.3 (C-15), 127.6 (C-18), 127.7 (C-21), 129.6 (C-4), 131.3 (C-14), 131.5 (C-12), 132.1 (C-5), 132.4 (C-8), 133.6 (C-13), 135.3 (C-9), 138.5 (C-19), 173.4 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₅₀O₇: 557.34487, gemessen 557.34488.

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*,14*E*,17*R*)-7-METHOXY-3-((2-METHOXYETHOXY)METHOXY)-8,10-DIMETHYL-17-((18*Z*,21*Z*)-19-METHYLHEXA-18,21-DIEN-18-YL)OXACYCLOCTADECA-4,8,12,14-TETRAEN-1-ON (3-OMEM-(21*Z*)-BISELYNGBYOLID B; 4-29)



PPh₃ (20 mg, 75 μmol, 5.0 eq) und Azodicarbonsäurediethylester (DEAD; 2.2 M in Toluol, 50 μL, 105 μmol, 7.0 eq) werden in THF (2.0 mL) gelöst. Dann wird die ebenfalls in THF (5.0 mL) gelöste *seco*-Säure **4-1a** (8 mg, 15 μmol, 1.0 eq) mit Hilfe einer Spritzenpumpe innerhalb von zwei Stunden bei RT zugetropft. Die Reaktionsmischung wird anschließend für weitere 22 Stunden bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung am Vakuum aufkonzentriert, das erhaltene Rohprodukt auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) aufgereinigt. Das Makrolacton **4-29** wird als farbloses Öl erhalten (1.4 mg, 2.7 μmol, 18%).

R_f: 0.73 (PE/EtOAc, 1:1);

[α]_D²⁰ = -7.0 (c = 0.1, CHCl₃);

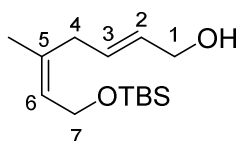
¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.65–1.66 (m, 3H, 23-H), 1.68 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 19-CH₃), 1.91–1.96 (m, 1H, 11-H_a), 2.22–2.29 (m, 5H, 2-H_a, 6-H, 11-H_b, 16-H_a), 2.33–2.36 (m, 1H, 16-H_b), 2.47 (dd, *J* = 14.2, 9.5 Hz, 1H, 2-H_b), 2.58–2.63 (m, 1H, 10-H), 2.76 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H, 20-H_a), 3.04 (dd, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 1H, 20-H_b), 3.13 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.34 (dd, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 1H, 7-H), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.53–3.61 (m, 3H, OCH₂CH₂O), 3.77–3.80 (m, 1H, OCH₂CH₂O), 4.27–

4.33 (m, 1H, 3-H), 4.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH₂O), 4.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH₂O), 5.03 (dd, $J = 9.7, 1.1$ Hz, 1H, 9-H), 5.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 18-H), 5.27–5.31 (m, 1H, 21-H), 5.32–5.37 (m, 2H, 4-H, 5-H), 5.43–5.53 (m, 4H, 12-H, 15-H, 17-H, 22-H), 6.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 14-H), 6.02–6.03 (m, 1H, 13-H);

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.8 (8-CH₃), 12.9 (C-23), 22.3 (10-CH₃), 23.5 (19-CH₃), 30.3 (C-20), 33.0 (C-10), 35.4 (C-6), 38.9 (C-16), 40.5 (C-11), 42.0 (C-2), 55.2 (7-OCH₃), 59.0 (OCH₃), 67.0 (OCH₂CH₂O), 70.2 (C-17), 71.8 (OCH₂CH₂O), 75.6 (C-3), 87.6 (C-7), 92.7 (OCH₂O), 123.6 (C-18), 125.1 (C-22), 126.7 (C-15), 127.6 (C-21), 130.6 (C-4), 130.7 (C-14), 130.9 (C-5), 131.6 (C-8), 132.8 (C-12), 134.1 (C-13), 137.0 (C-9), 139.6 (C-19), 170.4 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₄₈O₆: 539.33431, gemessen 539.33457.

(2E,5Z)-7-((*tert*-BUTYLDIMETHYLSILYL)OXY)-5-METHYLHEPTA-2,5-DIEN-1-OL (4-53)



Zu einer Lösung von *tert*-Butylester **4-50** (207 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (4 mL) wird bei –40 °C langsam DIBAL-H-Lsg. (1 M in *n*-Hexan, 1.45 mL, 1.45 mmol, 2.3 eq) getropft. Nachdem zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt wurde, wird die Reaktion durch die tropfenweise Zugabe von MeOH (3 mL) beendet. Das Kühlbad wird entfernt, die Reaktionslösung noch kalt mit einem Überschuss an 1 M Rochelle-Salz-Lsg. versetzt und bis zur Phasentrennung kräftig bei RT gerührt (2 Stunden). Die wässrige Phase wird abgetrennt, dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die gesammelten organischen Phasen anschließend über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) aufgereinigt, wodurch Alkohol **4-53** (84 mg, 0.33 mmol, 52%) als farbloses Öl erhalten wird.

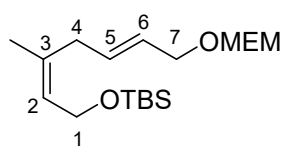
R_f: 0.51 (PE/EtOAc, 7:3);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, Si-CH₃), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 5-CH₃), 2.76 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, 4-H), 4.08 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, 1-H), 4.16 (dd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 2H, 7-H), 5.36–5.39 (m, 1H, 6-H), 5.56–5.68 (m, 2H, 2-H, 3-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.1 (Si- CH_3), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.4 (5- CH_3), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.0 (C-4), 59.8 (C-7), 63.5 (C-1), 125.9 (C-6), 129.8 (C-2)*, 130.1 (C-3)*, 135.3 (C-5).

* Signale können vertauscht sein.

1-((*TERT*-BUTYLDIMETHYLSILYL)OXY)-(2*Z*,5*E*)-7-((2-METHOXYETHOXY)METHOXY)-3-METHYLHEPTA-2,5-DIEN (4-54)



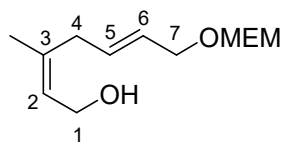
Zu einer Lösung von Allylalkohol **4-53** (64 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (2 mL) wird unter Eiskühlung nacheinander absolutes DIPEA (0.13 mL, 0.75 mmol, 3.0 eq) und MEMCl (57 μL , 0.50 mmol, 2.0 eq) getropft. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für 24 Stunden bei RT gerührt. Durch Zugabe von H_2O (3 mL) wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit CH_2Cl_2 (3 \times 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingeeengt. Die Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) liefert den geschützten Allylalkohol **4-54** (67.0 mg, 0.19 mmol, 78%) als farbloses Öl.

R_f: 0.67 (PE/EtOAc, 7:3);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, Si- CH_3), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 1.69 (d, J = 1.2 Hz, 3H, 3- CH_3), 2.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H, 4-H), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.54–3.56 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.67–3.70 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.02 (d, J = 5.8 Hz, 2H, 7-H), 4.15 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 2H, 1-H), 4.71 (s, 2H, OCH_2O), 5.37 (t, J = 6.4 Hz, 1H, 2-H), 5.51–5.66 (m, 2H, 5-H, 6-H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.1 (Si- CH_3), 18.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.4 (3- CH_3), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.1 (C-4), 59.0 (OCH_3), 59.8 (C-1), 66.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67.8 (C-7), 71.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 94.5 (OCH_2O), 125.9 (C-2), 127.0 (C-6)*, 131.4 (C-5)*, 135.2 (C-3).

* Signale können vertauscht sein.

(2Z,5E)-7-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-3-methylhepta-2,5-dien-1-ol (4-55)

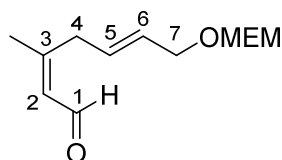
Zu dem in THF (2.5 mL) gelösten Silylether **4-54** (169 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq) wird unter Eiskühlung TBAF·3H₂O (78 mg, 0.25 mmol, 0.5 eq) gegeben. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird dann durch die Zugabe von H₂O beendet, die wässrige Phase abgetrennt und mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) erhält man Allylalkohol **4-55** (105 mg, 0.46 mmol, 94%) als farbloses Öl.

R_f: 0.27 (PE/EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.35 (bs, 1H, OH), 1.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, 4-H), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.53–3.55 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.67–3.69 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.02 (dd, *J* = 5.8, 0.7 Hz, 2H, 7-H), 4.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, 1-H), 4.70 (s, 2H, OCH₂O), 5.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 2-H), 5.53–5.68 (m, 2H, 5-H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.5 (3-CH₃), 34.9 (C-4), 59.0 (C-1), 59.0 (OCH₃), 66.8 (OCH₂CH₂O), 67.8 (C-7), 72.8 (OCH₂CH₂O), 94.5 (OCH₂O), 125.1 (C-2), 127.2 (C-6), 131.4 (C-5), 137.7 (C-3);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₂O₄: 253.14103, gemessen 253.14145.

(2Z,5E)-7-((2-Methoxyethoxy)methoxy)-3-methylhepta-2,5-dienal (4-51)

DMP (213 mg, 0.502 mmol, 1.3 eq) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Alkohol **4-55** (89 mg, 0.386 mmol, 1.0 eq) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) gegeben. Anschließend wird das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung drei Stunden bei RT gerührt, bevor die Reaktion durch die Zugabe einer

Mischung von ges. NaHCO₃-Lsg. und 10%iger Na₂S₂O₃-Lsg. (1:1, 3 mL) beendet wird. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit CH₂Cl₂ (3 × 4 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Durch Aufreinigung des Rohprodukts mit Hilfe von Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) erhält man den Aldehyd **4-51** (87 mg, 0.381 mmol, 99%) als farbloses Öl.

R_f: 0.33 (PE/EtOAc, 1:1);

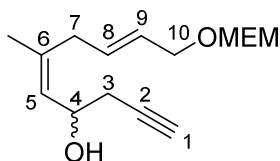
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 3-CH₃), 3.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, 4-H), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.51–3.53 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.65–3.67 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, 7-H), 4.68 (s, 2H, OCH₂O), 5.61–5.74 (m, 2H, 5-H, 6-H), 5.88 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H, 2-H), 9.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.9 (3-CH₃), 35.3 (C-4), 58.9 (OCH₃), 66.8 (OCH₂CH₂O), 67.3 (C-7), 71.7 (OCH₂CH₂O), 94.6 (OCH₂O), 128.5 (C-2), 128.9 (C-6)*, 129.2 (C-5)*, 161.3 (C-3), 190.6 (C-1);

* Signale können vertauscht sein;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₀O₄: 251.12538, gemessen 251.12549.

**RAC-(5Z,8E)-10-((2-METHOXYETHOXY)METHOXY)-6-METHYLDECA-5,8-DIEN-1-YN-4-OL
(4-56)**



Zinkstaub (29 mg, 0.44 mmol, 2.5 eq) wird zur Aktivierung zunächst nacheinander mit 3 N HCl, Aceton und Et₂O gewaschen und anschließend am Vakuum getrocknet. Der aktivierte Zinkstaub wird dann mit THF (1.3 mL) überschichtet, bei 0 °C mit Propargylbromid (33 µL, 0.35 mmol, 2.0 eq) versetzt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Zu dieser Lösung wird dann ebenfalls bei 0 °C in THF (1 mL) gelöster Aldehyd **4-51** (40 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) getropft und anschließend weitere 40 Min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingeeengt. Die Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) liefert Alkohol **4-56** (32 mg, 0.12 mmol, 68%) als farbloses Öl.

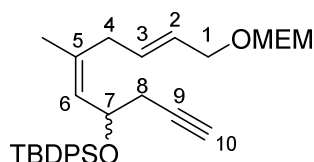
R_f: 0.33 (PE/EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 6-CH₃), 2.00 (bs, 1H, OH), 2.03 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, 1-H), 2.39 (dd, *J* = 5.9, 2.6 Hz, 2H, 3-H), 2.78–2.88 (m, 2H, 7-H), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.53–3.55 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.66–3.68 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.02 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, 10-H), 4.50 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4-H), 4.69 (s, 2H, OCH₂O), 5.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 5-H), 5.55–5.70 (m, 2H, 8-H, 9-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.5 (6-CH₃), 27.7 (C-3), 35.4 (C-7), 59.0 (OCH₃), 66.4 (C-4), 66.8 (OCH₂CH₂O), 67.7 (C-10), 70.6 (C-1), 71.7 (OCH₂CH₂O), 80.7 (C-2), 94.5 (OCH₂O), 127.2 (C-5), 127.4 (C-9), 131.2 (C-8), 138.2 (C-6);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₂₄O₄: 291.15668, gemessen 291.15688.

RAC-(2*E*,5*Z*)-7-((*TERT*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-5-METHYLDECA-2,5-DIEN-9-YN (4-57)



Zu einer Lösung von Alkohol **4-56** (32 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) in THF (0.1 mL) wird unter Lichtausschluss AgNO₃ (24 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq) und absolutes Pyridin (49 μL, 0.60 mmol, 5.0 eq) gegeben. Die Reaktionslösung wird anschließend für 10 Min bei RT gerührt, bevor TBDPSCl (41 μL, 0.16 mmol, 1.3 eq) zugetropft und weiter bei RT gerührt wird. Nach drei Stunden Rühren wird die Reaktionslösung über Celite abfiltriert, mit Et₂O nachgespült und das Filtrat am Vakuum eingeeengt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1), wodurch der Silylether **4-57** (48 mg, 95 μmol, 80%) als farbloses zähes Öl erhalten wird.

R_f: 0.71 (PE/EtOAc, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.92 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, 10-H), 2.14–2.29 (m, 1H, 4-H_a), 2.30–2.43 (m, 3H, 4-H_b, 8-H), 3.38 (s,

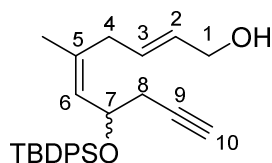
3H, OCH₃), 3.52–3.55 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.64–3.67 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, 1-H), 4.48–4.53 (m, 1H, 7-H), 4.65 (s, 2H, OCH₂O), 5.28 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 6-H), 5.29–5.32 (m, 2H, 2-H, 3-H), 7.31–7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63–7.69 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.3 (C(CH₃)₃), 23.1 (5-CH₃), 26.9 C(CH₃)₃), 28.6 (C-8), 35.1 (C-4), 59.0 (OCH₃), 66.8 (OCH₂CH₂O), 67.7 (C-1), 68.4 (C-7), 69.9 (C-10), 71.8 (OCH₂CH₂O), 81.4 (C-9), 94.4 (OCH₂O), 127.1 (C-3)*, 127.3 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 128.2 (C-6), 129.5 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 131.6 (C-2)*, 134.0 (C_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 135.0 (C-5), 135.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar});

* Signale können vertauscht sein;

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₁H₄₂O₄Si: 529.27446, gemessen 529.27491.

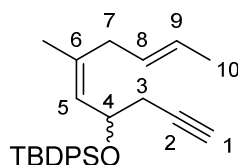
***RAC*-(2*E*,5*Z*)-7-((*TERT*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-5-METHYLDECA-2,5-DIEN-9-YN-1-OL
(4-58)**



Der MEM-Ether **4-57** (19 mg, 37 μmol, 1.0 eq) wird in *t*-BuOH (0.4 mL) gelöst, mit PPTS (93 mg, 370 μmol, 10.0 eq) versetzt und auf 85 °C erhitzt. Nachdem 3 h bei 85 °C gerührt wurde lässt man die Reaktionslösung auf RT abkühlen und verdünnt mit H₂O (0.4 mL). Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Durch Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) erhält man den Allylalkohol **4-58** (4 mg, 10 μmol, 27%) als farbloses Öl.

R_f: 0.31 (PE/EtOAc, 4:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 5-CH₃), 1.91 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, 10-H), 2.21 (dd, *J* = 14.7, 6.7 Hz, 1H, 4-H_a), 2.30–2.44 (m, 3H, 4-H_b, 8-H), 3.92 (bs, 2H, 1-H), 4.48–4.54 (m, 1H, 7-H), 5.21–5.40 (m, 3H, 2-H, 3-H, 6-H), 7.32–7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64–7.70 (m, 4H, H_{Ar}).

TERT-BUTYL(((5Z,8E)-6-METHYLDECA-5,8-DIEN-1-YN-4-YL)OXY)DIPHENYLSILAN (RAC-2-40)

Allylkohol **4-58** (4 mg, 10 μmol , 1.0 eq) wird in absolutem CH_2Cl_2 (0.1 mL) gelöst. Dann wird unter Eis-Kochsalz-Kühlung zunächst absolutes NEt_3 (3 μL , 20 μmol , 2.0 eq) und anschließend Tosylanhydrid (5 mg, 15 μmol , 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei ca. -10°C gerührt, danach wird das Kühlbad entfernt und das Lösemittel am Ölpumpen-Vakuum entfernt. Das erhaltene Tosylat wird in absolutem THF (0.1 mL) gelöst und bei RT mit LiEt_3BH -Lsg. (1 M in THF; 40 μL , 40 μmol , 4.0 eq) versetzt und weiter bei RT gerührt. Nach drei Stunden wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg. (0.5 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und schließlich am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/ Et_2O , 100:1) aufgereinigt. Das gewünschte Produkt **rac-2-40** (2 mg, 5 μmol , 50%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.42 (PE/ Et_2O , 100:1);

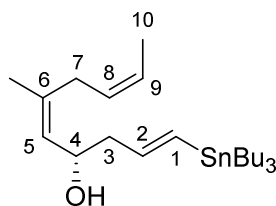
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50–1.52 (m, 6H, 10-H, 6- CH_3), 1.90 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, 1-H), 2.24 (ddd, $J = 14.4, 6.7, 0.9$ Hz, 1H, 7- H_a), 2.26–2.41 (m, 3H, 3-H, 7- H_b), 4.51–4.56 (m, 1H, 4-H), 4.96–5.04 (m, 1H, 8-H), 5.13–5.22 (m, 1H, 9-H), 5.25 (dd, $J = 8.9, 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.31–7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63–7.70 (m, 4H, H_{Ar});

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 17.7 (C-10), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.1 (6- CH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.6 (C-3), 35.4 (C-7), 68.3 (C-4), 69.6 (C-1), 81.5 (C-2), 124.7 (C-9), 126.0 (C-6), 127.3 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.6 (C-5), 128.2 (C-8), 129.4 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar});

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{OSi}$: 425.22711, gemessen 425.22731.

6.3.2 SYNTHESEN DER VERBINDUNGEN AUS KAPITEL 4.2

(4*S*,1*E*,5*Z*,8*Z*)-6-METHYL-1-(TRIBUTYLSTANNYL)DECA-1,5,8-TRIEN-4-OL (4-61)



TBAF-Lsg. (1 M in THF, 28 μmol , 28 μL , 1.6 eq) wird bei 60 °C zu dem in THF (0.1 mL) gelösten Silylether **4-3a** (12 mg, 17 μmol , 1.0 eq) getropft und die Reaktionslösung für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bei RT mit ges. NH_4Cl -Lsg. (1 mL) versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc (3×2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 20:1; 0.1% NEt_3) aufgereinigt, wobei der Alkohol **4-61** (3 mg, 7 μmol , 41%) als farbloses Öl erhalten wird.

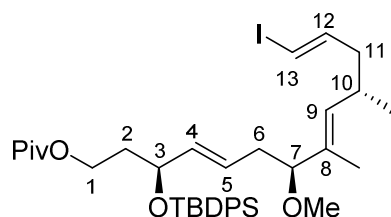
R_f: 0.26 (PE/EtOAc, 20:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.78–0.95 (m, 15H, SnBu_3), 1.25–1.34 (m, 6H, SnBu_3), 1.42–1.52 (m, 6H, SnBu_3), 1.64–1.66 (m, 3H, 10-H), 1.70 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, 6- CH_3), 2.32–2.39 (m, 2H, 3-H), 2.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 7-H), 4.41–4.47 (m, 1H, 4-H), 5.20 (dd, $J = 8.7$, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 5.27–5.34 (m, 1H, 8-H), 5.47–5.55 (m, 1H, 9-H), 5.86–5.97 (m, 1H, 2-H), 6.02–6.16 (m, 1H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.4 (SnBu_3), 12.8 (C-10), 13.7 (SnBu_3), 23.5 (6- CH_3), 27.3 (SnBu_3), 29.1 (SnBu_3), 30.2 (C-7), 46.5 (C-3), 67.4 (C-4), 124.9 (C-9), 127.8 (C-8), 127.9 (C-5), 132.6 (C-1), 138.1 (C-6), 144.6 (C-2);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{OSn}$: 479.23063, gemessen 479.23127.

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-3-((*tert*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-13-IOD-7-METHOXY-8,10-DIMETHYLTRIDECA-4,8,12-TRIEN-1-YL PIVALAT (4-2*b*)



Alkohol **2-15** (24 mg, 50 μmol , 1.0 eq) wird in CH_2Cl_2 (0.5 mL) gelöst. Bei 0 °C werden nacheinander Imidazol (5 mg, 80 μmol , 1.5 eq) und TBDPSCl (16 μL , 60 μmol , 1.2 eq) zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (2 mL) abgebrochen. Daraufhin werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit EtOAc (je 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und schließlich am Vakuum eingeeengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 10:1) erhält man Silylether **4-2b** (30 mg, 42 μmol , 84%) als farbloses Öl.

R_f: 0.64 (PE/EtOAc, 5:1);

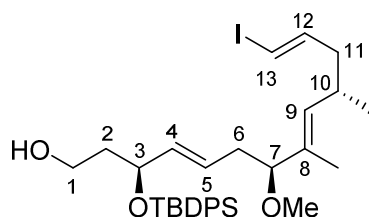
[α]_D²⁰ = +4.1 (c = 1, CHCl_3);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 10- CH_3), 1.04 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.10 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.46 (d, J = 1.3 Hz, 3H, 8- CH_3), 1.69–1.77 (m, 1H, 2- H_a), 1.84–2.03 (m, 4H, 2- H_b , 6- H_a , 11-H), 2.11–2.18 (m, 1H, 6- H_b), 2.40–2.51 (m, 1H, 10-H), 3.09 (s, 3H, 7OCH₃), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H, 7-H), 4.03–4.07 (m, 2H, 1-H), 4.24 (q, J = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 4.97 (dd, J = 9.4, 0.9 Hz, 1H, 9-H), 5.16–5.24 (m, 1H, 5-H), 5.41–5.47 (m, 1H, 4-H), 5.87–5.90 (m, 1H, 13-H), 6.32–6.40 (m, 1H, 12-H), 7.32–7.42 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63–7.66 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.8 (8- CH_3), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.5 (10- CH_3), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7 (C-10), 36.7 (C-6), 37.0 (C-2), 38.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 43.4 (C-11), 55.6 (7-OCH₃), 61.1 (C-1), 71.8 (C-3), 75.5 (C-13), 86.8 (C-7), 127.4 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.9 (C-5), 129.4 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 133.3 (C-8), 133.8 (C-9), 133.8 (C-4), 134.2 (C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 144.9 (C-12), 178.4 (C=O);

HRMS (ESI): [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{IO}_4\text{Si}$: 739.26501, gemessen 739.26518.

[3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*]-3-((*TERT*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-13-IOD-7-METHOXY-8,10-DIMETHYLTRIDECA-4,8,12-TRIEN-1-OL (4-62)



Zu in CH₂Cl₂ (0.6 mL) gelöstem Pivaloyl ester **4-2b** (45 mg, 63 μmol, 1.0 eq) wird bei –90 °C DIBAL-H-Lsg. (1 M in *n*-Hexan, 160 μmol, 160 μL, 2.5 eq) getropft und für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von MeOH (0.2 mL) abgebrochen. Man lässt die Reaktionslösung etwas aufwärmen, schüttet sie noch kalt auf 1 M Rochelle-Salz-Lsg. (3 mL), verdünnt mit Et₂O (2 mL) und rührt kräftig bis zur Phasentrennung (ca. 15 Min). Die wässrige Phase wird dreimal mit Et₂O (je 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 5:1) erhält man Alkohol **4-62** (34 mg, 54 μmol, 86%) als farbloses Öl.

R_f: 0.38 (PE/EtOAc, 4:1);

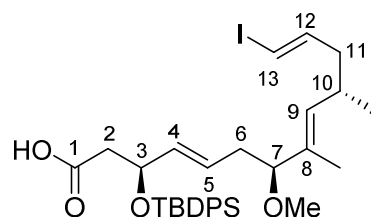
[α]_D²⁰ = –10.2 (c = 1, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.61–1.78 (m, 2H, 2-H), 1.85–2.06 (m, 3H, 6-H_a, 11-H), 2.12–2.20 (m, 2H, 6-H_b, OH), 2.42–2.50 (m, 1H, 10-H), 3.10 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, 7-H), 3.69 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H, 1-H), 4.38 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H, 3-H), 4.99 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 9-H), 5.28–5.35 (m, 1H, 5-H), 5.52 (dd, *J* = 15.4, 6.6 Hz, 1H, 4-H), 5.89 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 13-H), 6.32–6.40 (m, 1H, 12-H), 7.33–7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64–7.69 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.9 (8-CH₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 20.6 (10-CH₃), 27.0 (C(CH₃)₃), 31.7 (C-10), 36.8 (C-6), 40.0 (C-2), 43.4 (C-11), 55.6 (7-OCH₃), 59.4 (C-1), 73.1 (C-3), 75.5 (C-13), 86.5 (C-7), 127.2 (C-5), 127.4 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 133.3 (C-8), 133.7 (C-9), 133.9 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 134.3 (C-4), 135.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 144.9 (C-12);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₂H₄₅IO₃Si: 655.20749, gemessen 655.20784.

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*)-3-((*tert*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-13-IOD-7-METHOXY-8,10-DIMETHYLTRIDECA-4,8,12-TRIENCARBONSÄURE (2-55)



Zu einer Lösung von Alkohol **4-62** (21 mg, 33 μmol , 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (0.3 mL) werden bei 0 °C DMP (21 mg, 50 μmol , 1.5 eq) und NaHCO_3 (8 mg, 100 μmol , 3.0 eq) gegeben. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionslösung für zwei Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe einer 1:1 Mischung aus ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (je 1 mL) beendet. Es wird nochmal für 10 Min bei RT gerührt, bis sich die Phasen deutlich getrennt haben. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH_2Cl_2 (je 2 mL) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden dann über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingeeengt. Man erhält den Aldehyd (R_f : 0.66; PE/EtOAc, 4:1) als gelbliches Öl. Der Aldehyd wird ohne weitere Aufreinigung in *t*-BuOH (0.6 mL) und 2-Methyl-2-buten (70 μL , 660 μmol , 20.0 eq) gelöst. Hierzu wird bei RT eine frisch hergestellte Lösung von NaO_2Cl (14 mg, 150 μmol , 4.5 eq) und NaH_2PO_4 (12 mg, 100 μmol , 3.0 eq) in H_2O (0.3 mL) getropft. Nach 1.5 h bei RT wird die Reaktionslösung mit H_2O verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit EtOAc (je 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingeeengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 6:1; 0.1% AcOH) erhält man Carbonsäure **2-55** (21 mg, 32 μmol , 97%) als farbloses Öl.

R_f : 0.48 (PE/EtOAc, 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = -0.4$ ($c = 1$, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 10- CH_3), 1.03 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.84–1.93 (m, 1H, 11- H_a), 1.95–2.02 (m, 2H, 6- H_a , 11- H_b), 2.10–2.17 (m, 1H, 6- H_b), 2.42–2.58 (m, 3H, 2-H, 10-H), 3.08 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, 7-H), 4.52–4.58 (m, 1H, 3-H), 4.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 9-H), 5.26–5.33 (m, 1H, 5-H), 5.51 (dd, $J = 15.4, 7.3$ Hz, 1H, 4-H), 5.89 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 13-H), 6.32–6.39 (m, 1H, 12-H), 7.33–7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64–7.67 (m, 4H, H_{Ar});

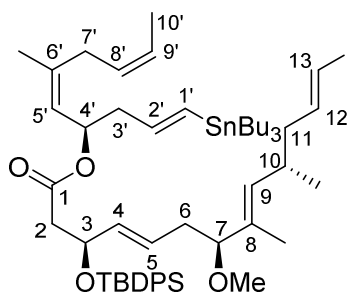
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.9 (8- CH_3), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.6 (10- CH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7 (C-10), 36.6 (C-6), 43.0 (C-2), 43.4 (C-11), 55.6 (7- OCH_3), 71.2 (C-3), 75.5

(C-13), 86.6 (C-7), 127.5 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 129.0 (C-5), 129.7 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 132.3 (C-4), 133.2 (C-8), 133.4 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 133.8 (C-9), 135.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 144.9 (C-12), 175.1 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₃₂H₄₃IO₄Si: 669.18676, gemessen 669.18624.

Die Analytik stimmt mit der Literatur überein.⁵⁸

(4'R,1'E,5'Z,8'Z)-6'-METHYL-1'-(TRIBUTYLSTANNYL)DECA-1',5',8'-TRIEN-4'-YL (3S,4E,7S,8E,10S,12E)-3-((TERT-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-13-IOD-7-METHOXY-8,10-DIMETHYLTRIDECA-4,8,12-TRienoat (4-60)



Carbonsäure **2-55** (4 mg, 6 μ mol, 1.0 eq) und Alkohol **4-61** (3 mg, 7 μ mol, 1.1 eq) werden im Kolben vorgelegt, der dann inertisiert wird. Die Reaktanten werden in Toluol (0.1 mL) gelöst und anschließend nacheinander bei RT mit PPh₃ (3 mg, 12 μ mol, 2.0 eq) und DEAD (2.2 M in Toluol; 8.2 μ L, 18 μ mol, 3.0 eq) versetzt. Nachdem die Reaktionsmischung 22 Stunden bei RT gerührt wurde, wird H₂O zugegeben und mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (3 \times 2 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 30:1; 0.1% NEt₃) aufgereinigt. Der Ester **4-60** (3.0 mg, 2.8 μ mol, 47%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.73 (PE/EtOAc, 9:1);

[α]_D²⁰ = +5.0 (c = 0.1, CHCl₃);

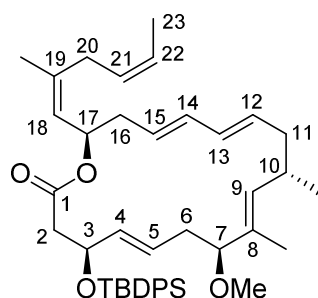
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.81–0.89 (q, J = 7.6 Hz, 15H, SnBu₃), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.24–1.33 (m, 6H, SnBu₃), 1.42–1.50 (m, 9H, 8-CH₃, SnBu₃), 1.62–1.65 (m, 6H, 6'-CH₃, 10'-H), 1.84–1.97 (m, 3H, 6-H_a, 11-H), 2.05–2.12 (m, 1H, 6-H_b), 2.25–2.32 (m, 1H, 3'-H_a), 2.35–2.46 (m, 3H, 2-H_a, 10-H, 3'-H_b), 2.50–2.55 (m,

1H, 2-H_b), 2.72 (dd, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1H, 7'-H_a), 2.95 (dd, $J = 13.5, 8.4$ Hz, 1H, 7'-H_b), 3.07 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.15–3.19 (m, 1H, 7-H), 4.54–4.61 (m, 1H, 3-H), 4.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 9-H), 5.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 5'-H), 5.19–5.26 (m, 2H, 5-H, 8'-H), 5.41–5.53 (m, 3H, 4-H, 4'-H, 9'-H), 5.72–5.82 (m, 1H, 2'-H), 5.89 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, 13-H), 5.91–6.06 (m, 1H, 1'-H), 6.32–6.39 (m, 1H, 12-H), 7.32–7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64–7.68 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.4 (SnBu₃), 10.9 (8-CH₃), 12.9 (C-10'), 13.7 (SnBu₃), 19.3 (C(CH₃)₃), 20.5 (10-CH₃), 23.4 (6'-CH₃), 26.9 (C(CH₃)₃), 27.3 (SnBu₃), 29.1 (SnBu₃), 30.4 (C-7'), 31.7 (C-10), 36.6 (C-6), 43.4 (C-11), 43.5 (C-3'), 44.0 (C-2), 55.6 (7-OCH₃), 70.5 (C-4'), 71.5 (C-3), 75.5 (C-13), 86.6 (C-7), 123.8 (C-5'), 124.9 (C-9'), 127.3 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.8 (C-8'), 128.1 (C-5), 129.4 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 131.9 (C-1'), 133.2 (C-4), 133.3 (C-8), 133.7 (C-9), 134.3 (C_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 139.7 (C-6'), 143.4 (C-2'), 144.9 (C-12), 169.9 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₅₅H₈₅IO₄SiSn: 1107.41760, gemessen 1107.41858.

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*,14*E*,17*R*)-3-((*tert*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-7-METHOXY-8,10-DIMETHYL-17-((18*Z*,21*Z*)-19-METHYLHEXA-18,21-DIEN-18-YL)OXACYCLOCTADECAN-4,8,12,14-TETRAEN-1-ON (3-OTBDPS-(21*Z*)-BISELYNGBYOLID B; 4-63)



Zu einer entgasten Lösung von Ester **4-60** (1.8 mg, 1.7 μ mol, 1.0 eq) in DMF (1 mL) wird bei RT nacheinander trockenes Lithiumchlorid (LiCl; 2.3 mg, 54.0 μ mol, 32.0 eq) und Pd₂(dba)₃ (0.6 mg, 0.7 μ mol, 0.4 eq) gegeben. Nachdem 2.5 h bei RT gerührt wurde, wird die Reaktion durch die Zugabe von H₂O beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et₂O (3 \times 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen und mit Hilfe von Flash-Chromatographie (kurze Säule, Laufmittel PE/EtOAc, 20:1) aufgereinigt. Das Makrolacton **4-63** (1 mg, 1.5 μ mol, 88%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.56 (PE/EtOAc, 9:1);

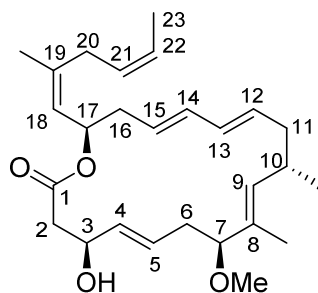
$[\alpha]_D^{20} = -18.0$ ($c = 0.1$, CHCl_3);

¹H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 10- CH_3), 1.02 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.44 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.62–1.65 (m, 6H, 23-H, 19- CH_3), 1.73–1.78 (m, 1H, 11- H_a), 2.04–2.09 (m, 2H, 6-H), 2.11–2.16 (m, 1H, 16- H_a), 2.18–2.22 (m, 1H, 11- H_b), 2.24–2.28 (m, 1H, 16- H_b), 2.31 (dd, $J = 14.5, 5.8$ Hz, 1H, 2- H_a), 2.53 (dd, $J = 14.6, 6.9$ Hz, 2H, 2- $\text{H}_b, 10$ -H), 2.71 (dd, $J = 14.6, 7.1$ Hz, 1H, 20- H_a), 3.02 (dd, $J = 14.6, 7.6$ Hz, 1H, 20- H_b), 3.10 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.13 (dd, $J = 9.7, 4.9$ Hz, 1H, 7-H), 4.49–4.52 (m, 1H, 3-H), 4.84 (dd, $J = 9.7, 1.0$ Hz, 1H, 9-H), 5.02 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 18-H), 5.06–5.10 (m, 1H, 5-H), 5.26–5.30 (m, 3H, 12-H, 15-H, 21-H), 5.38–5.43 (m, 2H, 17-H, 4-H), 5.48–5.51 (m, 1H, 22-H), 5.73 (dd, $J = 15.2, 10.5$ Hz, 1H, 13-H), 5.82 (dd, $J = 15.1, 10.3$ Hz, 1H, 14-H), 7.34–7.38 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66–7.68 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.9 (8- CH_3), 12.9 (C-23), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.1 (10- CH_3), 23.5 (19- CH_3), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.3 (C-20), 32.6 (C-10), 36.0 (C-6), 38.1 (C-16), 40.3 (C-11), 44.7 (C-2), 55.2 (7- OCH_3), 70.4 (C-17), 72.3 (C-3), 87.4 (C-7), 123.6 (C-18), 125.0 (C-22), 126.4 (C-15), 127.4 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.7 (C-21), 127.8 (C-5), 129.5 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 130.7 (C-13), 131.8 (C-12), 132.0 (C-8), 133.6 (C-4), 133.8 (C-14), 134.3 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 136.4 (C-9), 139.0 (C-19), 169.9 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}$: 689.39966, gemessen 689.39963.

**(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*,14*E*,17*R*)-3-HYDROXY-7-METHOXY-8,10-DIMETHYL-17-((18*Z*,21*Z*)-19-METHYLHEXA-18,21-DIEN-18-YL)OXACYCLOCTADECAN-4,8,12,14-TETRAEN-1-ON
((21*Z*)-BISELYNGBYOLID B; 4-59)**



Silylether **4-63** (1.3 mg, 1.9 μmol , 1.0 eq) wird in frisch absolutiertem THF (0.2 mL) gelöst. Hierzu wird bei 0 °C TBAF-Lösung (1 M in THF, 15 μL , 15 μmol , 8.0 eq) und AcOH (1.5 μL) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung für 11 Stunden bei 50 °C gerührt.

Anschließend wird die Reaktionslösung am Vakuum eingengt, das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und schließlich mit Hilfe von Flash-Chromatographie (PE/EtOAc, 3:1) aufgereinigt. Das (2*Z*)-Derivat von Biselyngbyolid B **4-59** (0.7 mg, 1.6 μ mol, 86%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.56 (PE/EtOAc, 2:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.0$ ($c = 0.05$, CHCl_3);

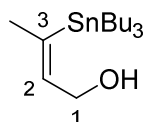
¹H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 10- CH_3), 1.51 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.58–1.59 (m, 3H, 23-H), 1.62 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 19- CH_3), 1.74–1.80 (m, 1H, 11- H_a), 2.10 (bd, $J = 13.2$ Hz, 1H, 11- H_b), 2.25–2.41 (m, 7H, 2-H, 6-H, 10-H, 16-H), 2.81 (dd, $J = 14.6, 6.9$ Hz, 1H, 20- H_a), 3.08 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.14 (dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz, 1H, 20- H_b), 3.34 (dd, $J = 10.5, 4.8$ Hz, 1H, 7-H), 4.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.87 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 9-H), 5.27 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, 18-H), 5.32–5.52 (m, 6H, 4-H, 5-H, 12-H, 15-H, 21-H, 22-H), 5.89 (dt, $J = 9.5, 3.3$ Hz, 1H, 17-H), 5.96 (dd, $J = 15.0, 11.6$ Hz, 1H, 13-H), 6.05 (dd, $J = 14.9, 10.3$ Hz, 1H, 14-H);

¹³C NMR (150 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 9.9 (8- CH_3), 12.9 (C-23), 22.4 (10- CH_3), 23.5 (19- CH_3), 30.6 (C-20), 33.1 (C-10), 35.5 (C-6), 39.8 (C-16), 40.9 (C-11), 43.7 (C-2), 55.2 (7- OCH_3), 70.1 (C-17), 71.3 (C-3), 88.0 (C-7), 124.4 (C-18), 125.3 (C-15), 126.9 (C-21), unter Benzol-Restsignal (C-22), 128.9 (C-5), 130.8 (C-13), 132.6 (C-8), 133.3 (C-12), 133.7 (C-4), 134.7 (C-14), 136.4 (C-9), 140.0 (C-19), 171.6 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$: 451.28188, gemessen 451.28140.

6.3.3 SYNTHESEN DER VERBINDUNGEN AUS KAPITEL 4.3

(2*Z*)-3-(TRIBUTYLSTANNYL)BUT-2-EN-1-OL (**4-68**)¹²⁷



2-Butynol (**2-56**; 2.0 g, 28.5 mmol, 1.0 eq) wird in THF (60 mL) gelöst und auf -5 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird langsam (ca. 45 Min) Red-Al[®] (3.5 M in Toluol; 9.0 mL, 31.4 mmol, 1.1 eq) mit einer Spritzenpumpe getropft, so dass die Innentemperatur nicht über 0 °C steigt. Nach dem Ende der Zugabe wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung für drei

Stunden bei RT gerührt. Dann wird *n*-Bu₃SnCl (15.5 mL, 57.0 mmol, 2.0 eq) tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 18 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von H₂O (10 mL) beendet. Anschließend wird 1 M Rochelle-Salz-Lsg. (130 mL) zum Reaktionsgemisch gegeben und kräftig gerührt. Sobald die Phasengrenze deutlich erkennbar ist, wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Et₂O (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden nacheinander mit 10%iger KF-Lsg. (50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (2 × 60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Vakuum eingengt. Die Aufreinigung des Rohprodukts erfolgt durch zweimalige Flash-Chromatographie (Laufmittelgradient: PE bis PE/EtOAc, 40:1), wobei das Vinylstannan **4-68** (5.4 g, 15.0 mmol, 52%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

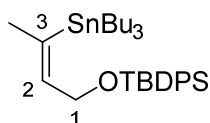
R_f: 0.44 (PE/EtOAc, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.86–0.95 (m, 15H, SnBu₃), 1.25–1.34 (m, 6H, SnBu₃), 1.43–1.51 (m, 6H, SnBu₃), 1.88–2.00 (m, ³J_{Sn-H} = 41 Hz, 3H, 3-CH₃), 4.01 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, 1-H), 6.26 (tq, *J* = 6.7, 1.6 Hz, ³J_{Sn-H,trans} = 124 Hz, 1H, 2-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.2 (SnBu₃), 13.6 (SnBu₃), 26.9 (3-CH₃), 27.3 (SnBu₃), 29.1 (SnBu₃), 65.0 (C-1), 138.8 (C-2), 144.4 (C-3).

Die Analytik stimmt mit der Literatur überein.¹²⁷

(2Z)-TERT-BUTYLDIPHENYL((3-(TRIBUTYLSTANNYL)BUT-2-EN-1-YL)OXY)SILAN (4-67)¹²⁷



Zu einer Lösung von Alkohol **4-68** (500 mg, 1.38 mmol, 1.0 eq) in DMF (10 mL) wird bei RT nacheinander Imidazol (113 mg, 1.66 mmol, 1.2 eq) und TBDPSCl (0.43 mL, 1.66 mmol, 1.2 eq) gegeben und anschließend für drei Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Eis beendet, dann wird das Reaktionsgemisch mit H₂O (10 mL) verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 100:1) wird der Silylether **4-67** (582 mg, 0.97 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.

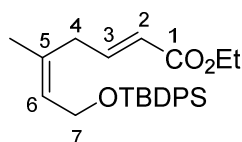
R_f: 0.82 (PE/EtOAc, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.78–0.86 (m, 15H, SnBu₃), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.19–1.28 (m, 6H, SnBu₃), 1.36–1.43 (m, 6H, SnBu₃), 1.92 (d, *J* = 1.5 Hz, ³*J*_{Sn-H} = 41 Hz, 3H, 3-CH₃), 4.05 (dd, *J* = 6.5, 1.1 Hz, 2H, 1-H), 6.24 (tq, *J* = 6.5, 1.7 Hz, ³*J*_{Sn-H,trans} = 127 Hz, 1H, 2-H), 7.35–7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.67–7.69 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.9 (SnBu₃), 13.6 (SnBu₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 26.8 (3-CH₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 27.3 (SnBu₃), 29.1 (SnBu₃), 66.5 (C-1), 127.6 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 139.6 (C-2), 141.3 (C-3).

Die Analytik stimmt mit der Literatur überein.¹²⁷

ETHYL (2*E*,5*Z*)-7-((*tert*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-5-METHYLHEPTA-2,5-DIENOAT (4-69)



(*Z*)-*tert*-Butyldiphenyl((3-(tributylstannyl)but-2-en-1-yl)oxy)silan (**4-67**; 69.0 mg, 115 μmol, 1.0 eq) wird in frisch über basischem Al₂O₃ getrocknetem CHCl₃ (0.5 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird nacheinander Ethyl-4-bromcrotonat (**4-66**; 22.0 mg, 115 μmol, 1.0 eq), PPh₃ (0.8 mg, 3 μmol, 0.025 eq) und Bis(acetonitril)dichlorpalladium(II) (1.5 mg, 6 μmol, 0.05 eq) gegeben und die Reaktionslösung für 20 Stunden bei 65 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird mit Et₂O (1 mL) verdünnt und die Reaktion mit ges. NH₄Cl-Lsg. (1 mL) beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Et₂O (je 2 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über mgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 20:1) aufgereinigt, wobei das Kupplungsprodukt **4-69** (31 mg, 73 μmol, 64%) als farbloses Öl erhalten wird.

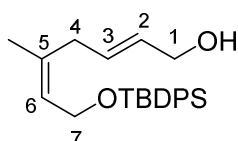
R_f: 0.46 (PE/Et₂O, 9:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.69 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, 5-CH₃), 2.71 (dd, *J* = 6.6, 0.7 Hz, 2H, 4-H), 4.13–4.18 (m, 4H, 7-H, OCH₂CH₃), 5.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, 6-H), 5.70 (dt, *J* = 15.5, 1.6 Hz, 1H, 2-H), 6.77 (dt, *J* = 15.5, 6.7 Hz, 1H, 3-H), 7.36–7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66–7.68 (m, 4H, H_{Ar});

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.2 (OCH_2CH_3), 19.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.5 (5- CH_3), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.9 (C-4), 60.2 (C-7), 60.5 (OCH_2CH_3), 122.0 (C-2), 127.0 (C-6), 127.6 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 133.3 (C-5), 133.8 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 145.8 (C-3), 166.5 (C-1);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$: 445.21560, gemessen 445.21706.

(2E,5Z)-7-((TERT-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-5-METHYLHEPTA-2,5-DIEN-1-OL (4-70)



Zu einer Lösung von Ethylester **4-67** (11.0 g, 26.1 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (150 mL) wird bei -40°C mit einer Spritzenpumpe langsam DIBAL-H-Lsg. (1 M in *n*-Hexan, 60.0 mL, 60.0 mmol, 2.3 eq) getropft. Nachdem zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt wurde, wird die Reaktion durch die tropfenweise Zugabe von MeOH beendet. Das Kühlbad wird entfernt, die Reaktionslösung noch kalt mit einem Überschuss an 1 M Rochelle-Salz-Lsg. versetzt und bis zur Phasentrennung kräftig bei RT gerührt (2 Stunden). Die wässrige Phase wird abgetrennt, dreimal mit CH_2Cl_2 (je 50 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen anschließend über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) aufgereinigt, wodurch Alkohol **4-70** (8.8 g, 23.1 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten wird.

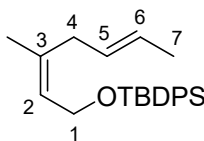
Rf: 0.36 (PE/EtOAc, 4:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 5- CH_3), 2.58 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, 4-H), 4.01 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H, 1-H), 4.19 (dd, $J = 6.4, 1.0$ Hz, 2H, 7-H), 5.43–5.57 (m, 3H, 2-H, 3-H, 6-H), 7.35–7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66–7.69 (m, 4H, H_{Ar});

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.4 (5- CH_3), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.0 (C-4), 60.7 (C-7), 63.5 (C-1), 125.6 (C-6), 127.6 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 129.8 (C-2)*, 130.0 (C-3)*, 133.9 (C_{Ar}), 135.3 (C-5), 135.6 (C_{Ar});

* Signale können vertauscht sein.

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$: 403.20638, gemessen 403.20659.

TERT-BUTYL(((2Z,5E)-3-METHYLHEPTA-2,5-DIEN-1-YL)OXY)DIPHENYLSILAN (4-71)

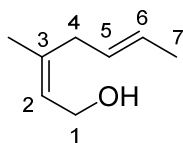
Allylalkohol **4-70** (730 mg, 1.92 mmol, 1.0 eq) wird in CH_2Cl_2 (20 mL) gelöst. Dann wird unter Eis-Kochsalz-Kühlung zunächst NEt_3 (0.53 mL, 3.84 mmol, 2.0 eq) und anschließend *p*-Toluolsulfonsäureanhydrid (940 mg, 2.88 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, danach wird das Kühlbad entfernt und das Lösemittel am Ölpumpen-Vakuum entfernt. Das erhaltene Tosylat wird in THF (20 mL) gelöst, bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit LiEt_3BH -Lsg. (1 M in THF; 7.70 mL, 7.70 mmol, 4.0 eq) versetzt und die Reaktionslösung 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, der Reaktionsfortschritt mittels DC (Laufmittel: PE/EtOAc, 4:1) kontrolliert und anschließend weitere LiEt_3BH -Lsg. (1 M in THF; 3.8 mL, 3.80 mmol, 2.0 eq) zugegeben. Nachdem eine weitere Stunde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurde, wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg. (15 mL) beendet. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung mit H_2O (15 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Et_2O (je 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/ Et_2O , 100:1) aufgereinigt. Das Produkt **4-71** (551 mg, 1.51 mmol, 79%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.91 (PE/EtOAc, 4:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.59 (dd, $J = 6.2, 1.3$ Hz, 3H, 7-H), 1.67 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 3- CH_3), 2.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, 4-H), 4.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, 1-H), 5.18–5.26 (m, 1H, 5-H), 5.29–5.38 (m, 1H, 6-H), 5.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, 2-H), 7.36–7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.68–7.71 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 17.8 (C-7), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.3 (3- CH_3), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.4 (C-4), 60.7 (C-1), 124.9 (C-2), 125.9 (C-6), 127.6 (C_{Ar}), 128.2 (C-5), 129.5 (C_{Ar}), 134.0 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 136.3 (C-3);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{OSi}$: 387.21146, gemessen 387.21203.

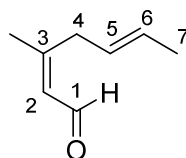
(2Z,5E)-3-METHYLHEPTA-2,5-DIEN-1-OL (2-57)

Zu in THF (14 mL) gelöstem Silylether **4-71** (522 mg, 1.43 mmol, 1.0 eq) wird unter Eiskühlung 1 M TBAF-Lsg. in THF (2.2 mL, 2.15 mmol, 1.5 eq) getropft. Nach vollständiger Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung bis zum vollständigen Umsatz bei RT gerührt (3 Stunden). Die Reaktionslösung wird am Vakuum eingeeengt (150 mbar; 40 °C) und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 2:1) aufgereinigt. Alkohol **2-57** (164 mg, 1.30 mmol, 91%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.34 (PE/EtOAc, 4:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.62–1.64 (m, 3H, 7-H), 1.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, 4-H), 4.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, 1-H), 5.30–5.38 (m, 1H, 5-H), 5.40–5.49 (m, 2H, 2-H, 6-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.8 (C-7), 23.5 (3-CH₃), 35.2 (C-4), 59.0 (C-1), 124.2 (C-2), 126.2 (C-6), 128.3 (C-5), 138.9 (C-3).

(2Z,5E)-3-METHYLHEPTA-2,5-DIENAL (2-29)

Zu dem in CH₂Cl₂ (15 mL) gelösten Alkohol **2-57** (368 mg, 2.92 mmol, 1.0 eq) wird bei 0 °C DMP (1.86 g, 4.40 mmol, 1.5 eq) gegeben. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung für zwei Stunden bei RT gerührt und schließlich mit einer Mischung aus 10%iger Na₂S₂O₃-Lsg. und ges. NaHCO₃-Lsg. (1:1; 60 mL) versetzt. Die trübweiße Suspension wird bis zur Phasentrennung (ca. zwei Stunden) kräftig bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH₂Cl₂ (je 50 mL) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und schließlich am Vakuum eingeeengt (100 mbar; 40 °C). Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie

(Laufmittel: PE/Et₂O, 5:1) aufgereingt. Der Aldehyd **2-29** (304 mg, 2.45 mmol, 84%) wird als leicht gelbliches Öl erhalten.

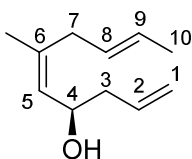
R_f: 0.65 (PE/Et₂O, 1:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.67 (dd, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 3H, 7-H), 1.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, 3-CH₃), 3.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, 4-H), 5.37–5.45 (m, 1H, 5-H), 5.51–5.59 (m, 1H, 6-H), 5.86 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H, 2-H), 9.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 1-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.8 (C-7), 24.9 (3-CH₃), 35.7 (C-4), 126.5 (C-5), 128.2 (C-2), 128.4 (C-6), 162.6 (C-3), 190.8 (C-1);

HRMS (ESI): [M+H]⁺ berechnet für C₈H₁₂O: 147.07804, gemessen 147.07832.

(4*R*,5*Z*,8*E*)-6-METHYLDECA-1,5,8-TRIEN-4-OL (**2-54**)



Zu einer auf –80 °C gekühlten Lösung von (+)-Ipc₂BOMe (930 mg, 2.94 mmol, 1.2 eq) in Et₂O (10 mL) wird langsam frisch hergestellte Allylmagnesiumbromid-Lsg.¹⁴⁰ (1.44 M in Et₂O; 2.1 mL, 2.94 mmol, 1.2 eq) getropft. Die Reaktionslösung wird noch 15 Min bei –80 °C gerührt, dann das Kühlbad entfernt und für 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung erneut auf –90 °C gekühlt und der in Et₂O (5 mL) gelöste Aldehyd **2-29** (304 mg, 2.45 mmol, 1.0 eq) tropfenweise zugegeben. Nach acht Stunden bei –90 °C wird die Reaktion durch die Zugabe von 30%iger H₂O₂-Lsg. (7 mL) und 3 M NaOH-Lsg. (15 mL) beendet und über Nacht bei RT weiter gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit EtOAc (je 40 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden zunächst mit H₂O, dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mit Hilfe von Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 4:1) wird der Alkohol **2-54** (256 mg, 1.54 mmol, 63%, *ee* = 92.3%) als farbloses Öl erhalten. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration an C-4 und des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch eine Mosherester-Analyse.¹³⁰

R_f: 0.33 (PE/EtOAc, 5:1);

ee-Wert: 92.3% (bestimmt über *dr* des entsprechenden (*S*)-Mosherester)

$[\alpha]_D^{19} = +0.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

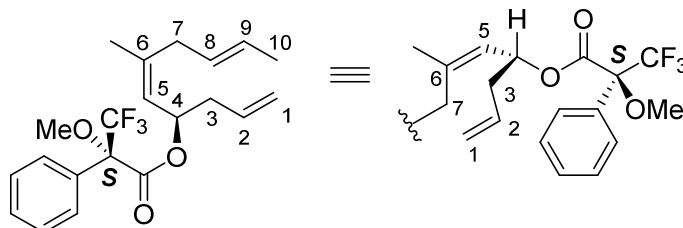
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.64 (dd, $J = 6.2, 1.3$ Hz, 3H, 10-H), 1.7 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, 6- CH_3), 2.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.27–2.28 (m, 1H, 3-H), 2.69–2.80 (m, 2H, 7-H), 4.38–4.44 (m, 1H, 4-H), 5.08–5.15 (m, 2H, 1-H), 5.22 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H, 5-H), 5.32–5.39 (m, 1H, 8-H), 5.42–5.5 (m, 1H, 9-H), 5.75–5.85 (m, 1H, 2-H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 17.8 (C-10), 23.5 (6- CH_3), 35.6 (C-7), 42.2 (C-3), 67.4 (C-4), 117.8 (C-1), 126.4 (C-9), 127.9 (C-5), 128.3 (C-8), 134.6 (C-2), 138.1 (C-6);

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$: 189.12499, gemessen 189.12525.

Die Analytik stimmt mit der Literatur überein.⁵⁸

(4*R*,5*Z*,8*E*)-6-METHYLDECA-1,5,8-TRIEN-4-YL(*S*)-3,3,3-TRIFLUOR-2-METHOXY-2-PHENYL-PROPANOAT (4-72)



Alkohol **2-54** (1.8 mg, 11 μmol , 1.0 eq) wird in CDCl_3 (0.2 mL, direkt vor Gebrauch über frisches Kieselgel gefiltert) gelöst und bei RT nacheinander mit absolutem Pyridin (2.7 μL , 33 μmol , 3.1 eq) und (*R*)-(-)-MTPA-Cl (8 μL , 41 μmol , 3.8 eq) versetzt und bei dieser Temperatur bis zum vollständigen Umsatz (ca. 2 h) gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC in dem Laufmittelgemisch PE/EtOAc, 5:1. Nach dem Reaktionsende wird das Reaktionsgemisch mit weiterem CDCl_3 verdünnt und ein ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektrum zur *ee*-Wert-Bestimmung aufgenommen. Anschließend wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 100:1) aufgereinigt. Der (*S*)-Mosherester **4-72** (1.2 mg, 3 μmol , 29%, *dr* = 25:1) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.7 (PE/EtOAc, 5:1);

dr = 25:1 (aus ^{19}F -NMR)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.64 (dd, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 3H, 10-H), 1.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, 6- CH_3), 2.33–2.40 (m, 1H, 3- H_a), 2.43–2.51 (m, 1H, 3- H_b), 2.73 (dd, $J = 14.5,$

6.4 Hz, 1H, 7-H_a), 2.96 (ddd, $J = 16.8, 14.4, 1.0$ Hz, 1H, 7-H_b), 3.53 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, OCH₃), 5.07–5.13 (m, 3H, 1-H, 5-H), 5.28–5.36 (m, 1H, 8-H), 5.42–5.52 (m, 1H, 9-H), 5.67–5.79 (m, 2H, 2-H, 4-H), 7.33–7.40 (m, 3H, H_{Ar}), 7.48–7.50 (m, 2H, H_{Ar});

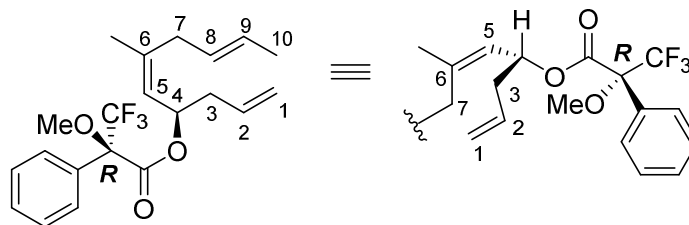
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.8 (C-10), 23.4 (6-CH₃), 35.8 (C-7), 39.2 (C-3), 55.5 (OCH₃), 73.4 (C-4), 118.3 (C-1), 122.2 (C-5), 126.8 (C-9), 127.5 (C_{Ar}), 127.8 (C-8), 128.2 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 141.3 (C=O);

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -71.48 (s, 0.11F, CF₃ (17*S*)-Enantiomer), -71.59 (s, 3F, CF₃ (17*R*)-Enantiomer).

Zur Zuordnung der ¹⁹F-NMR-Signale, um den *dr*-Wert zu bestimmen, wurde der (*S*)-Mosher-ester des Racemats von Alkohol **2-54** analog der obigen Vorschrift synthetisiert und ein ¹⁹F-NMRSpektrum aufgenommen:

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -71.50 (s, 3F, CF₃ (17*S*)-Enantiomer), -71.61 (s, 3F, CF₃ (17*R*)-Enantiomer).

(*R*,5*Z*,8*E*)-6-METHYLDECA-1,5,8-TRIEN-4-YL(*R*)-3,3,3-TRIFLUORO-2-METHOXY-2-PHENYL-PROPANOAT (4-73)



Alkohol **2-54** (3.3 mg, 20 μ mol, 1.0 eq) und (*R*)-(+)-MTPA-OH (14 mg, 62 μ mol, 3.1 eq) werden in CH₂Cl₂ gelöst, dann werden bei RT nacheinander DCC (13 mg, 62 μ mol, 3.1 eq) und DMAP (13 mg, 62 μ mol, 3.1 eq) zugegeben. Nachdem 3.5 Stunden bei RT gerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch über Watte abfiltriert, mit wenig CH₂Cl₂ nachgespült und am Vakuum eingengt. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an C-4 wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 100:1) aufgereinigt. Der reine (*R*)-Mosher-ester **4-73** (5.3 mg, 4 μ mol, 70%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.7 (PE/EtOAc, 5:1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.62 (dd, $J = 6.4, 1.3$ Hz, 3H, 10-H), 1.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, 6-CH₃), 2.27–2.43 (m, 1H, 3-H_a), 2.36–2.43 (m, 1H, 3-H_b), 2.75 (dd, $J = 14.5,$

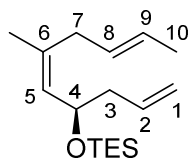
6.4 Hz, 1H, 7-H_a), 2.94 (dd, $J = 14.0, 6.2$ Hz, 1H, 7-H_b), 3.53 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, OCH₃), 4.99–5.03 (m, 2H, 1-H), 5.22 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 5-H), 5.28–5.36 (m, 1H, 8-H), 5.42–5.52 (m, 1H, 9-H), 5.56–5.66 (m, 1H, 2-H), 5.77–5.83 (m, 1H, 4-H), 7.33–7.40 (m, 3H, H_{Ar}), 7.48–7.50 (m, 2H, H_{Ar});

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.8 (C-10), 23.5 (6-CH₃), 35.8 (C-7), 39.2 (C-3), 55.4 (OCH₃), 73.1 (C-4), 118.2 (C-1), 122.4 (C-5), 126.8 (C-9), 127.4 (C_{Ar}), 127.7 (C-8), 128.2 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 141.5 (C=O).

Die Mosherester-Analyse¹³⁰ bestätigt die (*R*)-Konfiguration an C-4:

| | Proton | δ [ppm] | | $\Delta\delta^{SR} = (\delta_S - \delta_R)$ |
|----------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| | | (<i>S</i>)-Mosherester 4-72 | (<i>R</i>)-Mosherester 4-73 | |
| R¹ | 2-H | 5.73 | 5.61 | +0.12 |
| | 1-H | 5.10 | 5.01 | +0.09 |
| | 3-H | 2.47 | 2.40 | +0.07 |
| | | 2.37 | 2.31 | +0.06 |
| | | | | |
| R² | 10-H | 1.64 | 1.62 | +0.02 |
| | 7-H | 2.96 | 2.94 | +0.02 |
| | 8-H | 5.32 | 5.32 | – |
| | 9-H | 5.47 | 5.47 | – |
| | 7-H | 2.73 | 2.75 | –0.02 |
| R² | 6-CH ₃ | 1.68 | 1.72 | –0.04 |
| | 4-H | 5.73 | 5.80 | –0.07 |
| | 5-H | 5.10 | 5.22 | –0.12 |

TRIETHYL(((4*R*,5*Z*,8*E*)-6-METHYLDECA-1,5,8-TRIEN-4-YL)OXY)SILAN (**4-65A**)



Alkohol **2-54** (19 mg, 114 μ mol, 1.0 eq) wird in CH₂Cl₂ (1.5 mL) gelöst. Hierzu wird bei 0 °C zunächst 2,6-Lutidin (41 μ L, 356 μ mol, 3.1 eq) und 10 Min später TESOTf (59 μ L, 262 μ mol, 2.3 eq) getropft. Die Reaktionslösung wird für drei Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend

mit ges. NH₄Cl-Lsg. (2 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und dreimal mit Et₂O (je 2 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (2 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mit Hilfe von Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 400:1) aufgereinigt. Der Silylether **4-65a** (21 mg, 75 μmol, 66%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.88 (PE/EtOAc, 5:1);

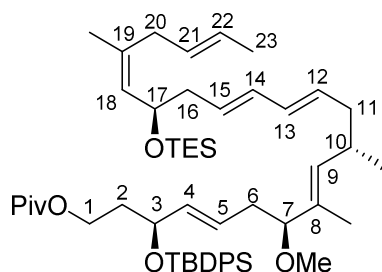
[α]_D¹⁹ = -16.5 (c = 1.0, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.55 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.64–1.65 (m, 6H, 10-H, 6-CH₃), 2.12–2.18 (m, 1H, 3-H), 2.23–2.30 (m, 1H, 3-H), 2.62 (ddd, *J* = 14.6, 7.0, 0.9 Hz, 1H, 7-H), 2.75 (ddd, *J* = 14.4, 6.4, 1.0 Hz, 1H, 7-H), 4.35–4.40 (m, 1H, 4-H), 4.98–5.05 (m, 2H, 1-H), 5.17 (dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 1H, 5-H), 5.27–5.35 (m, 1H, 8-H), 5.40–5.49 (m, 1H, 9-H), 5.72–5.82 (m, 1H, 2-H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.0 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.8 (Si(CH₂CH₃)₃), 17.8 (C-10), 23.2 (6-CH₃), 35.7 (C-7), 43.4 (C-3), 69.0 (C-4), 116.4 (C-1), 126.4 (C-9), 128.2 (C-8), 129.4 (C-5), 134.0 (C-6), 135.4 (C-2);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₇H₃₂OSi: 303.21146, gemessen 303.21183.

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*,14*E*,17*R*,18*Z*,21*E*)-17-((TRIETHYLSILYL)OXY)-7-METHOXY-3-((*TERT*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-8,10,19-TRIMETHYLTRICOSA-4,8,12,14,18,21-HEXAEN-1-YL PIVALAT (4-74**)**



Vinyliodid **4-2b** (28 mg, 39 μmol, 1.0 eq) und Alken **4-66** (12 mg, 43 μmol, 1.09 eq) werden unter Argon-Atmosphäre in frisch entgastem DMF (0.4 mL) gelöst. Zu dieser Lösung werden dann nacheinander Pd(OAc)₂ (1 mg, 4 μmol, 0.11 eq), Bu₄NBr (14 mg, 43 μmol, 1.09 eq), K₂CO₃ (12 mg, 85 μmol, 2.18 eq) und PPh₃ (1 mg, 4 μmol, 0.11 eq) gegeben und anschließend wird 20 h bei 90 °C gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung Raumtemperatur erreicht hat,

wird über Celite abfiltriert, mit Et₂O nachgewaschen und das Filtrat schließlich am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/Et₂O, 10:1) aufgereinigt. Das Kupplungsprodukt **4-74** (9 mg, 10 μmol, 27%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.65 (PE/EtOAc, 5:1).

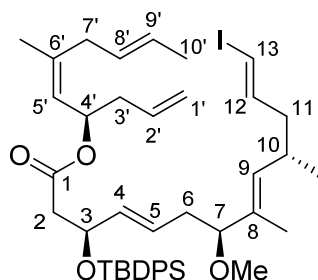
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.50 (m, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.89–0.95 (m, 12H, Si(CH₂CH₃)₃, 10-CH₃), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.46–1.47 (m, 3H, 8-CH₃), 1.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H, 19-CH₃, 23-H), 1.68–1.76 (m, 1H, 2-H_a), 1.82–1.91 (m, 2H, 2-H_b, 16-H_a*), 1.93–2.02 (m, 2H, 6-H_a, 16-H_b*), 2.12–2.18 (m, 2H, 6-H_b, 11-H_a*), 2.23–2.28 (m, 1H, 11-H_b*), 2.36–2.45 (m, 1H, 10-H), 2.57–2.65 (m, 1H, 20-H), 2.72–2.77 (m, 1H, 20-H), 3.09 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.20–3.24 (m, 1H, 7-H), 4.01–4.06 (m, 2H, 1-H), 4.21 (q, *J* = 6.4 Hz, 3-H), 4.32–4.39 (m, 1H, 17-H), 4.97–5.10 (m, 1H, 9-H), 5.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 18-H), 5.18–5.54 (m, 6H, 4-H, 5-H, 12-H, 15-H, 21-H, 22-H), 5.88–5.99 (m, 2H, 13-H, 14-H), 7.33–7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 7.62–7.66 (m, 4H, H_{Ar}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.0 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.8 (Si(CH₂CH₃)₃), 10.8 (8-CH₃), 17.9 (C-23), 19.3 (C(CH₃)₃), 20.4 (10-CH₃), 23.2 (19-CH₃), 27.0 (C(CH₃)₃), 27.1 (C(CH₃)₃), 32.5 (C-10), 35.7 (C-20), 36.7 (C-6), 36.9 (C-2), 38.6 (C(CH₃)₃), 40.3 (C-16)*, 42.2 (C-11)*, 55.5 (7-OCH₃), 61.0 (C-1), 69.3 (C-17), 71.8 (C-3), 86.9 (C-7), 126.3 (C-22)*, 127.3 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 128.2 (C-21)*, 128.3 (C-15)*, 129.4 (C_{Ar}), 129.5 (C-18), 129.6 (C_{Ar}), 130.5 (C-12)*, 131.8 (C-14)*, 132.2 (C-8), 132.4 (C-4)*, 132.7 (C-5)*, 133.7 (C-13)*, 134.2 (C_{Ar}), 134.2 (C-19), 135.0 (C-9), 135.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 178.3 (C=O).

*Signale können vertauscht sein.

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₅₄H₈₄O₅Si₂: 891.57495, gemessen 891.57451.

(4'R,5'Z,8'E)-6'-METHYLDECA-1',5',8'-TRIEN-4'-YL(3S,4E,7S,8E,10S,12E)-3-((TERT-BUTYL-DIPHENYLSILYL)OXY)-13-IOD-7-METHOXY-8,10-DIMETHYLTRIDECA-4,8,12-TRIENOAT (4-75)⁵⁸



Carbonsäure **2-55** (20.0 mg, 31.0 μmol , 1.0 eq) und Alkohol **2-54** (6.7 mg, 40.0 μmol , 1.3 eq) werden in CH_2Cl_2 (1.2 mL) gelöst. Zu dieser Lösung werden bei RT nacheinander DMAP (5.3 mg, 43.0 μmol , 1.4 eq), 2-Methyl-6-Nitrobenzoesäureanhydrid (MNBA; 17.0 mg, 50.0 μmol , 1.6 eq) und Triethylamin (22.0 μL , 160.0 μmol , 5.0 eq) gegeben. Die Reaktion wird nachdem zwei Stunden bei RT gerührt wurde durch die Zugabe von H_2O beendet. Die wässrige Phase wird dreimal mit EtOAc (je 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und schließlich am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 50:1) erhält man den Ester **4-75** (19.0 mg, 24.0 μmol , 77%) als farbloses Öl.

R_f: 0.72 (PE/EtOAc, 6:1);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.1$ ($c = 1$, CHCl_3);

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 10- CH_3), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 8- CH_3), 1.62 (dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz, 3H, 10'-H), 1.65 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.68–1.98 (m, 3H, 6- H_a , 11-H), 2.07–2.14 (m, 1H, 6- H_b), 2.18–2.33 (m, 2H, 3'-H), 2.40 (dd, $J = 14.6, 6.5$ Hz, 1H, 2- H_a), 2.44–2.48 (m, 1H, 10-H), 2.53 (dd, $J = 14.7, 6.5$ Hz, 1H, 2- H_b), 2.63 (dd, $J = 14.4, 5.9$ Hz, 1H, 7'- H_a), 2.88 (dd, $J = 14.4, 6.7$ Hz, 1H, 7'- H_b), 3.08 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, 7-H), 4.57 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 4.96 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, 9-H), 4.99–5.03 (m, 2H, 1'-H), 5.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 5'-H), 5.20–5.33 (m, 2H, 5-H, 8'-H), 5.38–5.52 (m, 3H, 4-H, 4'-H, 9'-H), 5.59–5.70 (m, 1H, 2'-H), 5.89 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, 13-H), 6.32–6.39 (m, 1H, 12-H), 7.32–7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63–7.67 (m, 4H, H_{Ar});

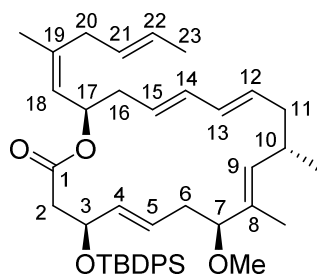
¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.9 (8- CH_3), 17.9 (C-10'), 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.5 (10- CH_3), 23.4 (6'- CH_3), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7 (C-10), 35.8 (C-7'), 36.6 (C-6), 39.5 (C-3'), 43.4 (C-11), 43.9 (C-2), 55.6 (7- OCH_3), 70.3 (C-4'), 71.4 (C-3), 75.5 (C-13), 86.6 (C-7), 117.5 (C-1'), 123.7 (C-5'), 126.4 (C-9'), 127.4 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 128.1 (C-8'), 128.1 (C-5), 129.4

(C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 133.2 (C-4), 133.3 (C-8), 133.6 (C-2'), 133.7 (C-9), 134.0 (C_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 139.5 (C-6'), 144.9 (C-12), 169.9 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₃H₅₉IO₄Si: 817.31196, gemessen 817.31198.

Die Analytik stimmt mit der Literatur überein.⁵⁸

(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*,14*E*,17*R*)-3-((*tert*-BUTYLDIPHENYLSILYL)OXY)-7-METHOXY-8,10-DIMETHYL-17-((18*Z*,21*E*)-19-METHYLHEXA-18,21-DIEN-18-YL)OXACYCLOOCTADECAN-4,8,12,14-TETRAEN-1-ON (3-OTBDPS-BISELYNGBYOLID B; 4-76)



Zu einer Lösung der Makrolactonvorstufe **4-75** (7.0 mg, 9.0 μ mol, 1.0 eq) in entgastem DMF (2 mL) werden bei RT nacheinander trockenes Cs₂CO₃ (4.0 mg, 13.0 μ mol, 1.5 eq), Pd(OAc)₂ (3.0 mg, 12.0 μ mol, 1.3 eq), NEt₃ (1.4 μ L, 10.0 μ mol, 1.1 eq) und Bu₄NBr (3.0 mg, 9.0 μ mol, 1.0 eq) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für drei Stunden auf 40 °C erhitzt. Danach wird das Ölbad entfernt, die Reaktionsmischung nach dem Abkühlen über Celite abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das erhaltene Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen und mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 50:1) aufgereinigt. Das Makrolacton **4-76** (4.2 mg, 6.0 μ mol, 67%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.39 (PE/EtOAc, 19:1);

[α]_D²⁰ = -22.0 (c = 0.1, CHCl₃);

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.44 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 23-H), 1.64 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, 19-CH₃), 1.72–1.77 (m, 1H, 11-H_a), 2.03–2.09 (m, 2H, 6-H), 2.13 (dd, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 1H, 16-H_a), 2.18–2.21 (m, 1H, 11-H_b), 2.24–2.27 (m, 1H, 16-H_b), 2.31 (dd, *J* = 14.6, 5.8 Hz, 1H, 2-H_a), 2.53 (dd, *J* = 14.6, 6.9 Hz, 2H, 2-H_b, 10-H), 2.64 (dd, *J* = 14.9, 6.9 Hz, 1H, 20-H_a), 2.92 (dd, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 1H, 20-H_b), 3.10 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.12–3.16 (m, 1H, 7-H), 4.48–4.50 (m, 1H, 3-H), 4.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 9-H), 5.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 18-H), 5.06–5.09 (m,

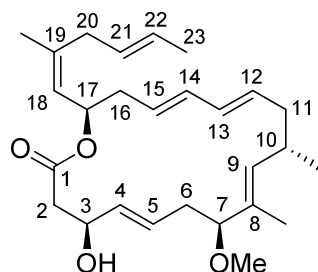
¹H, 5-H), 5.26–5.30 (m, 2H, 12-H, 15-H), 5.33–5.38 (m, 2H, 17-H, 21-H), 5.40–5.45 (m, 2H, 4-H, 22-H), 5.73 (dd, $J = 15.1, 10.3$ Hz, 1H, 13-H), 5.82 (dd, $J = 15.1, 10.3$ Hz, 1H, 14-H), 7.34–7.37 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66–7.69 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.9 (8-CH₃), 17.9 (C-23), 19.3 (C(CH₃)₃), 22.1 (10-CH₃), 23.4 (19-CH₃), 27.0 (C(CH₃)₃), 32.5 (C-10), 35.7 (C-20), 36.0 (C-6), 38.1 (C-16), 40.2 (C-11), 44.6 (C-2), 55.2 (7-OCH₃), 70.3 (C-17), 72.2 (C-3), 87.3 (C-7), 123.6 (C-18), 126.4 (C-15), 126.4 (C-21), 127.4 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.8 (C-22), 128.1 (C-5), 129.4 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 130.6 (C-13), 131.8 (C-12), 131.9 (C-8), 133.6 (C-4), 133.8 (C-14), 134.2 (C_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 136.4 (C-9), 138.6 (C-19), 169.9 (C-1);

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₄₃H₅₈O₄Si: 689.39966, gemessen 689.40004.

Die Analytik stimmt mit der Literatur überein.⁵⁸

**(3*S*,4*E*,7*S*,8*E*,10*S*,12*E*,14*E*,17*R*)-3-HYDROXY-7-METHOXY-8,10-DIMETHYL-17-((18*Z*,21*E*)-19-METHYLHEXA-18,21-DIEN-18-YL)OXACYCLOCTADECA-4,8,12,14-TETRAEN-1-ON
(BISELYNGBYOLID B; 2-5)**



Der Silylether **4-76** (3 mg, 4 μ mol, 1.0 eq) wird in frisch absolutiertem THF (0.3 mL) gelöst. Hierzu wird bei 0 °C TBAF-Lösung (1 M in THF, 32 μ L, 32 μ mol, 8.0 eq) und AcOH (3 μ L) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionslösung zunächst für 12 h bei RT gerührt und anschließend für 4 h bei 50 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung am Vakuum eingengt und das Rohprodukt mit Hilfe von Flash-Chromatographie (PE/EtOAc, 3:1) aufgereinigt. Der marine Naturstoff Biselyngbyolid B (**2-5**) (1.6 mg, 3.7 μ mol, 93%) wird als farbloses Öl erhalten.

R_f: 0.33 (PE/EtOAc, 3:1);

$[\alpha]_D^{20}$ = -55.2 (c = 0.15, CHCl₃);

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.51 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.63 (dd, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 3H, 23-H), 1.69 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 19-CH₃), 1.91–1.96 (m, 1H, 11-H_a), 2.20–2.23 (m, 1H, 6-H_a), 2.24–2.30 (m, 3H, 6-H_b, 11-H_b, 16-H_a), 2.33–2.38 (m, 3H, 2-H, 16-H_b), 2.53 (bs, 1H, 3-OH), 2.56–2.61 (m, 1H, 10-H), 2.71 (dd, *J* = 14.4, 6.5 Hz, 1H, 20-H_a), 2.91 (dd, *J* = 14.3, 6.8 Hz, 1H, 20-H_b), 3.14 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.39 (dd, *J* = 11.0, 4.7 Hz, 1H, 7-H), 4.27–4.30 (m, 1H, 3-H), 5.04 (dd, *J* = 9.7, 1.1 Hz, 1H, 9-H), 5.17 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 18-H), 5.31–5.36 (m, 2H, 5-H, 21-H), 5.42–5.50 (m, 4H, 4-H, 12-H, 15-H, 22-H), 5.87 (dt, *J* = 9.3, 3.4 Hz, 1H, 17-H), 5.96 (dd, *J* = 14.7, 10.8 Hz, 1H, 13-H), 6.05 (dd, *J* = 14.6, 10.4 Hz, 1H, 14-H);

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.7 (8-CH₃), 17.9 (C-23), 22.4 (10-CH₃), 23.4 (19-CH₃), 33.0 (C-10), 34.7 (C-6), 35.7 (C-20), 39.3 (C-16), 40.6 (C-11), 43.0 (C-2), 55.3 (7-OCH₃), 70.1 (C-17), 71.3 (C-3), 87.6 (C-7), 123.3 (C-18), 126.4 (C-15), 126.6 (C-21), 127.8 (C-22), 129.5 (C-5), 130.1 (C-13), 131.6 (C-8), 132.5 (C-12), 133.5 (C-4), 134.3 (C-14), 137.0 (C-9), 140.0 (C-19), 172.0 (C-1);

¹H NMR (700 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 10-CH₃), 1.51 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 8-CH₃), 1.56–1.57 (m, 3H, 23-H), 1.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 19-CH₃), 1.72–1.78 (m, 1H, 11-H_a), 2.08 (bd, *J* = 13.8 Hz, 1H, 11-H_b), 2.25–2.43 (m, 7H, 2-H, 6-H, 10-H, 16-H), 2.77–2.79 (m, 1H, 20-H_a), 3.05 (bs, 1H, 20-H_b), 3.08 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.35 (dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H, 7-H), 4.47–4.50 (m, 1H, 3-H), 4.84 (dd, *J* = 9.9, 1.1 Hz, 1H, 9-H), 5.29 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, 18-H), 5.32–5.39 (m, 3H, 5-H, 12-H, 21-H), 5.41–5.46 (m, 3H, 4-H, 15-H, 22-H), 5.89 (dt, *J* = 9.5, 3.2 Hz, 1H, 17-H), 5.97 (dd, *J* = 15.0, 11.3 Hz, 1H, 13-H), 6.05 (dd, *J* = 15.1, 10.5 Hz, 1H, 14-H);

¹³C NMR (176 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 9.9 (8-CH₃), 18.1 (C-23), 22.5 (10-CH₃), 23.5 (19-CH₃), 33.1 (C-10), 35.4 (C-6), 36.2 (C-20), 39.9 (C-16), 40.8 (C-11), 43.7 (C-2), 55.2 (7-OCH₃), 70.0 (C-17), 71.6 (C-3), 88.0 (C-7), 124.5 (C-18), 126.6 (C-15), 127.0 (C-21), 128.5 (C-22), 129.0 (C-5), 130.7 (C-13), 132.4 (C-8), 133.4 (C-12), 133.6 (C-4), 134.7 (C-14), 136.5 (C-9), 139.6 (C-19), 171.7 (C-1);

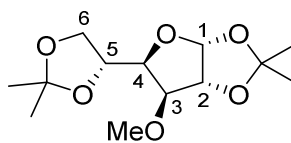
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₇H₄₀O₄: 451.28188, gemessen 451.28172.

Die Analytik stimmt mit der Literatur überein.⁵⁸

Vergleich der NMR-Analytik mit der Literatur^{37c}:

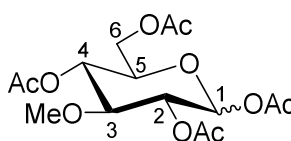
| Position | δ_{H} (Multiplizität, J in Hz) | |
|-------------------------|--|---|
| | Naturstoff ^{37c} | synthetisch |
| | C ₆ D ₆ (400 MHz) | C ₆ D ₆ (700 MHz) |
| 10-CH ₃ (26) | 0.87 (d, 6.8, 3H) | 0.87 (d, 6.9, 3H) |
| 8-CH ₃ (25) | 1.51 (d, 1.2, 3H) | 1.51 (d, 1.3, 3H) |
| 23 | 1.56 (m, 3H) | 1.56–1.57 (m, 3H) |
| 19-CH ₃ (27) | 1.62 (d, 1.2, 3H) | 1.63 (d, 1.3, 3H) |
| 11 | 1.77 (m, 1H) | 1.72–1.78 (m, 1H) |
| | 2.10 (m, 1H) | 2.08 (bd, 13.8, 1H) |
| 16 | 2.26 (m, 2H) | 2.26–2.39 (m, 7H) |
| 6 _a | 2.28 (m, 1H) | |
| 2 | 2.36 (m, 2H) | |
| 10 | 2.38 (m, 1H) | |
| 6 _b | 2.39 (m, 1H) | |
| 20 | 2.77 (m, 1H) | 2.77–2.79 (m, 1H) |
| | 3.05 (m, 1H) | 3.05 (bs, 1H) |
| 7-OCH ₃ (24) | 3.08 (s, 3H) | 3.08 (s, 3H) |
| 7 | 3.35 (dd, 10.8, 4.8, 1H) | 3.35 (dd, 10.8, 4.7, 1H) |
| 3 | 4.48 (ddd, 9.6, 6.4, 3.2, 1H) | 4.47–4.50 (m, 1H) |
| 9 | 4.87 (brd, 10.0, 1H) | 4.84 (dd, 9.9, 1.1, 1H) |
| 18 | 5.28 (m, 1H) | 5.29 (d, 9.7, 1H) |
| 12 | 5.34 (m, 1H) | 5.32–5.39 (m, 3H) |
| 5 | 5.37 (m, 1H) | |
| 21 | 5.40 (m, 1H) | |
| 4 | 5.43 (m, 1H) | 5.41–5.46 (m, 3H) |
| 15 | 5.44 (m, 1H) | |
| 22 | 5.44 (m, 1H) | |
| 17 | 5.87 (dt, 9.6, 4.8, 1H) | 5.89 (dt, 9.5, 3.2, 1H) |
| 13 | 5.96 (dd, 15.2, 10.8, 1H) | 5.97 (dd, 15.0, 11.3, 1H) |
| 14 | 6.05 (dd, 15.2, 10.8, 1H) | 6.05 (dd, 15.1, 10.5, 1H) |

| Position | δ_C | |
|-------------------------|---|---|
| | Naturstoff ^{37c} | synthetisch |
| | C ₆ D ₆ (100 MHz) | C ₆ D ₆ (176 MHz) |
| 8-CH ₃ (25) | 10.0 | 9.9 |
| 23 | 18.0 | 18.1 |
| 10-CH ₃ (26) | 22.4 | 22.5 |
| 19-CH ₃ (27) | 23.5 | 23.5 |
| 10 | 33.2 | 33.1 |
| 6 | 35.5 | 35.4 |
| 20 | 36.2 | 36.2 |
| 16 | 39.9 | 39.9 |
| 11 | 40.9 | 40.8 |
| 2 | 43.7 | 43.7 |
| 7-OCH ₃ (24) | 55.2 | 55.2 |
| 17 | 70.1 | 70.0 |
| 3 | 71.4 | 71.6 |
| 7 | 88.1 | 88.0 |
| 18 | 124.5 | 124.5 |
| 15 | 126.6 | 126.6 |
| 21 | 127.0 | 127.0 |
| 22 | 128.4 | 128.5 |
| 5 | 129.0 | 129.0 |
| 13 | 130.8 | 130.7 |
| 8 | 132.6 | 132.4 |
| 12 | 133.3 | 133.4 |
| 4 | 133.8 | 133.6 |
| 14 | 134.8 | 134.7 |
| 9 | 136.5 | 136.5 |
| 19 | 139.6 | 139.6 |
| 1 | 171.6 | 171.7 |

1,2:5,6-Di-*O*-ISOPROPYLIDEN-3-*O*-METHYL- α -D-GLUCOFURANOSE (4-78)¹³⁵

Zu einer Lösung von 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**4-77**; 3.0 g, 11.53 mmol, 1.0 eq) in THF (40 mL) wird bei RT MeI (1.08 mL, 17.30 mmol, 1.5 eq) gegeben. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt, portionsweise NaH (60% in Mineralöl; 0.7 g, 17.3 mmol, 1.5 eq) zugegeben und dann über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von MeOH (1.5 mL) beendet und anschließend ein Großteil des Lösungsmittels am Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc gelöst und nacheinander mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Vakuum aufkonzentriert. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 7:3) erhält man Glucofuranose **4-78** (3.1 g, 11.30 mmol, 98%) als zähes farbloses Öl.

Die Analytik stimmt mit der Literatur überein.¹³⁵

1,2,4,6-TETRA-*O*-ACETYL-3-*O*-METHYL-D-GLUCOPYRANOSE (4-79)¹³⁵

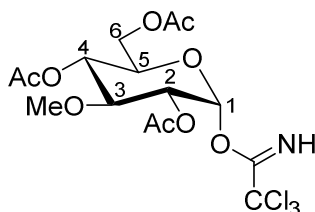
Glucofuranose **4-78** (3.1 g, 11.3 mmol, 1.0 eq) wird in 4 M HCl (28 mL) gelöst und 45 Min bei RT gerührt, dann wird die Reaktion durch die Zugabe von Pyridin (10 mL) beendet und die Reaktionslösung am Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wird in Pyridin (37 mL) gelöst, mit Ac₂O (19 mL) versetzt und 18 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung erneut am Vakuum aufkonzentriert, der Rückstand wird dann in CH₂Cl₂ (40 mL) gelöst und nacheinander mit 1 M HCl (15 mL), H₂O (15 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mehrfach mit Toluol koevaporiert und schließlich am Vakuum aufkonzentriert. Das rohe Glucopyranosid **4-79** (3.6 g, 9.9 mmol, 88%) wird als farbloses zähes Öl mit einem α/β -Isomerenverhältnis von 0.2:1 (bestimmt über

Integration des 1-H Signals im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum) erhalten. Es kann ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden.

R_f: 0.44 (PE/EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) *Signale für β -Anomer*: δ [ppm] = 2.07 (s, 3H, OAc), 2.08 (s, 3H, OAc), 2.09 (s, 3H, OAc), 2.10 (s, 3H, OAc), 3.42 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.52 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, 3-H), 3.70–3.74 (m, 1H, 5-H), 4.09 (dd, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H, 6-H_a), 4.22 (dd, $J = 12.5, 5.0$ Hz, 1H, 6-H_b), 5.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 4-H), 5.09–5.12 (m, 1H, 2-H), 5.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 1H).

2,4,6-TRI-O-ACETYL-3-O-METHYL- α -D-GLUCOPYRANOSYL-TRICHLORACETIMIDAT (2-67)



Zur Lösung von Glucopyranosid **4-79** (528 mg, 1.46 mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (7 mL) wird DMAPA (0.92 mL, 7.3 mmol, 5.0 eq) gegeben und die Reaktionslösung anschließend für drei Stunden bei RT gerührt. Dann werden Trichloroacetonitril (1.46 mL, 14.6 mmol, 10.0 eq) und DBU (43 μL , 0.29 mmol, 0.2 eq) zur Reaktionsmischung gegeben und weitere 45 Min bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zunächst mit CH_2Cl_2 verdünnt, die organische Phase abgetrennt und nacheinander mit 1 M HCl und ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Vakuum eingedunstet. Nachdem das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: PE/EtOAc, 3:1) aufgereinigt wurde, erhält man Trichloroacetimidat **2-67** (388 mg, 0.83 mmol, 57%) als farbloses zähes Öl.

R_f: 0.64 (PE/EtOAc, 1:1);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.06 (s, 6H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 3.48 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.80 (t, $J = 9.7, 4.9$ Hz, 1H, 3-H), 4.06–4.11 (m, 2H, 5-H, 6-H_a), 4.19 (dd, $J = 12.5, 4.6$ Hz, 1H, 6-H_b), 5.02 (dd, $J = 10.0, 3.7$ Hz, 1H, 2-H), 5.11 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, 1-H), 8.65 (s, 1H, NH);

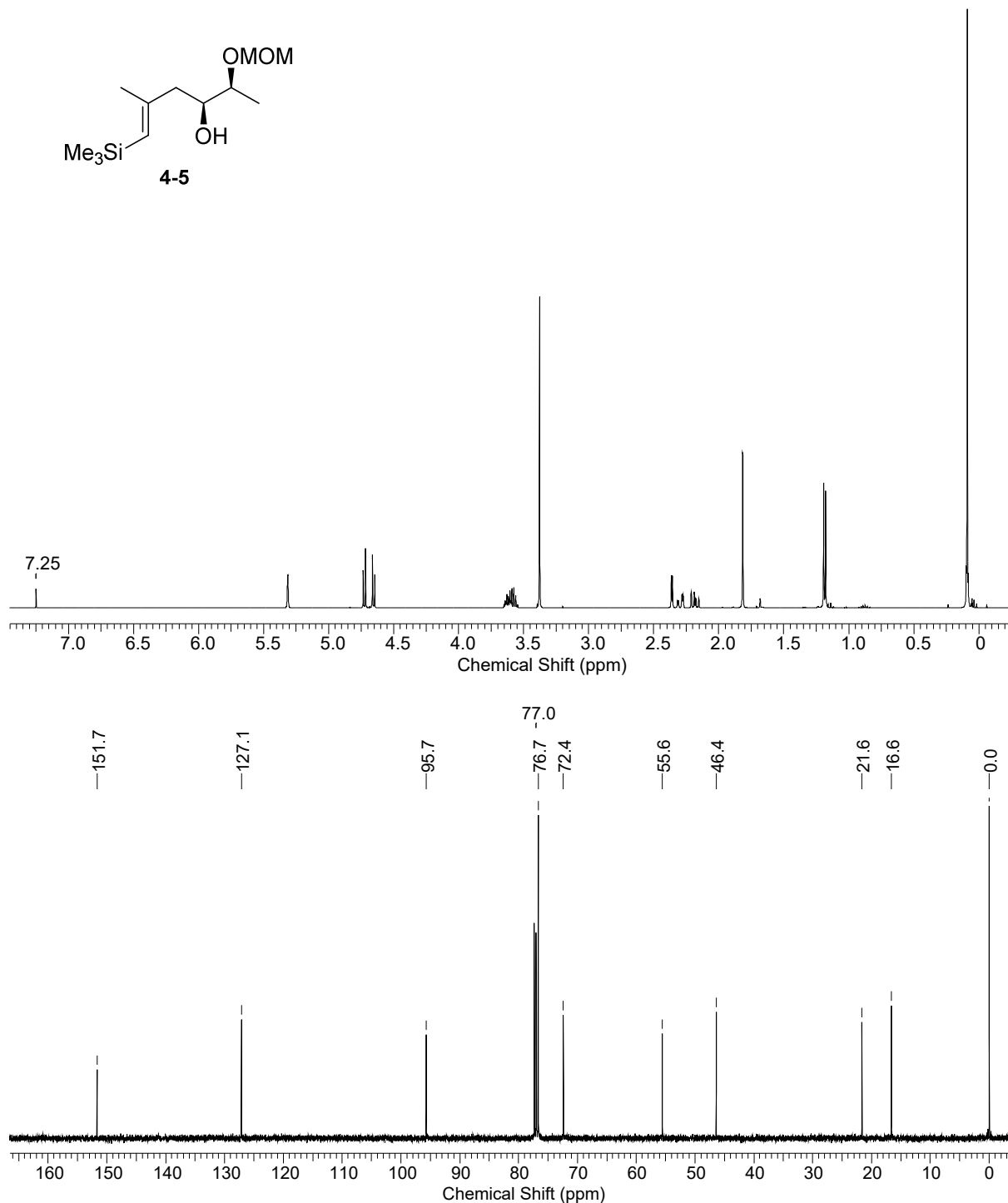
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.6 (OAc), 20.7 (OAc), 20.8 (OAc), 60.3 (3-OCH₃), 61.7 (C-6), 68.7 (C-4), 70.4 (C-5), 71.7 (C-2), 78.3 (C-3), 93.3 (C-1), 160.7 (C=N), 169.4 (C=O), 169.8 (C=O), 170.7 (C=O);

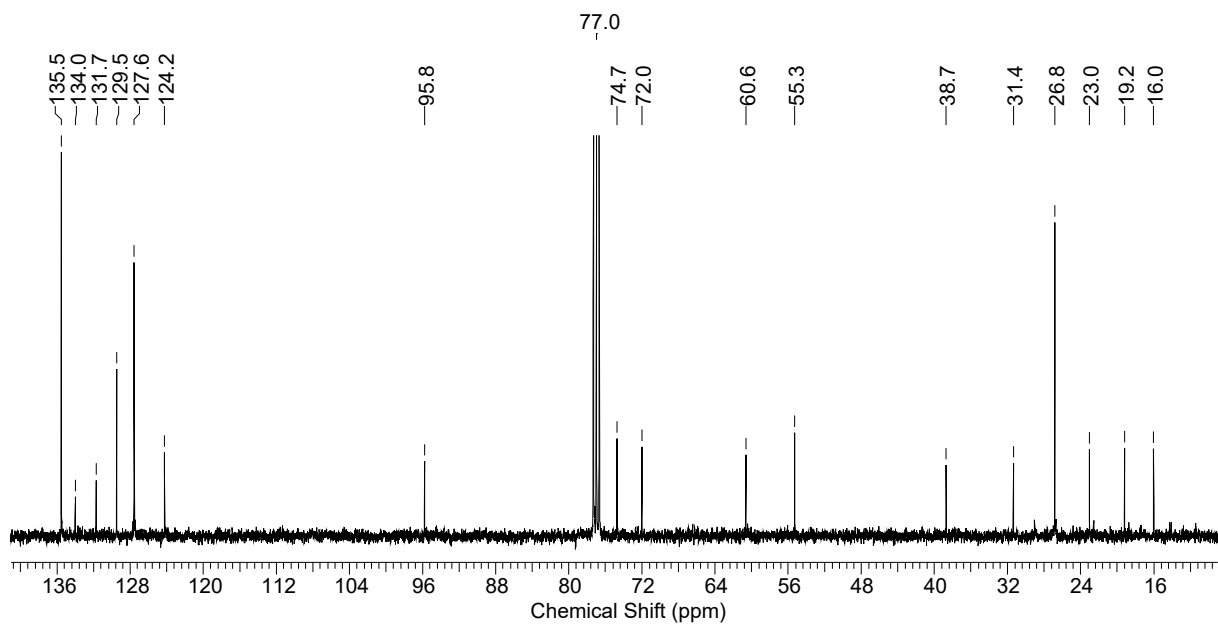
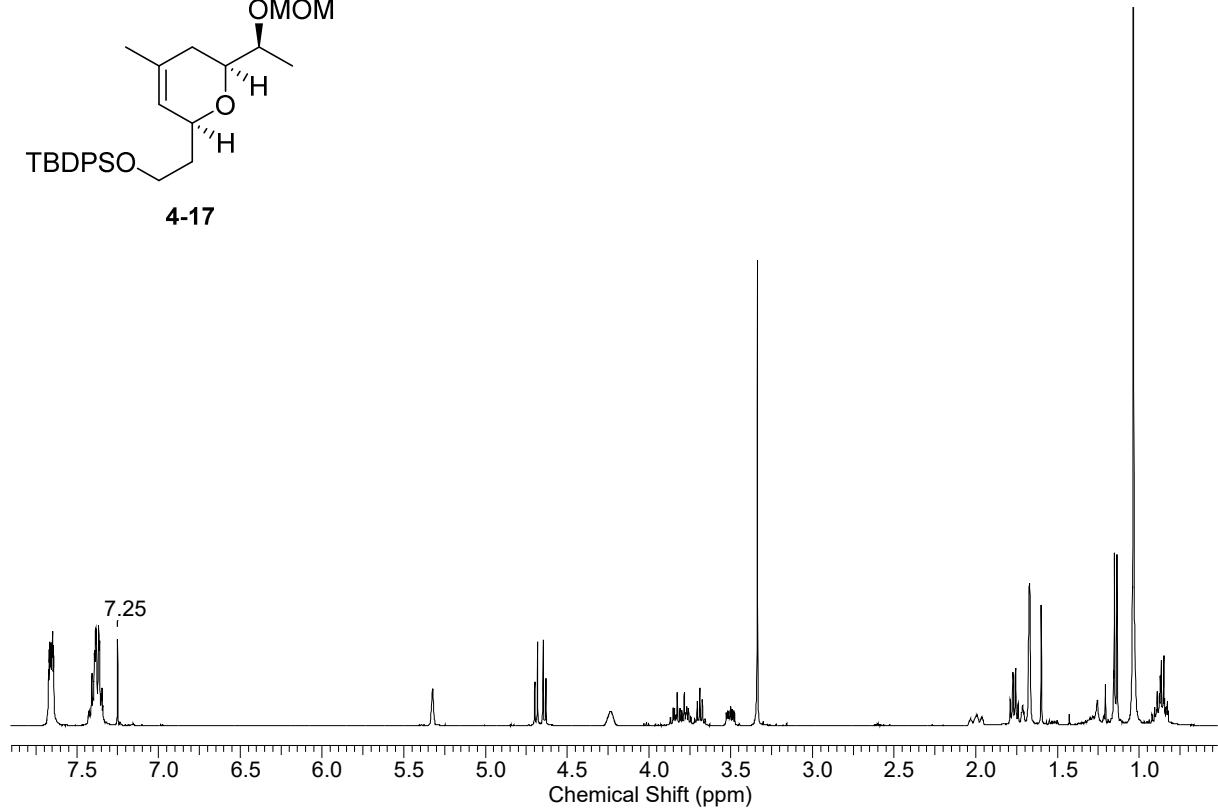
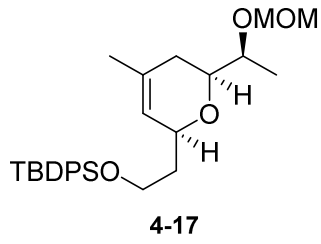
HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{NO}_9$: 486.00958, gemessen 486.00953.

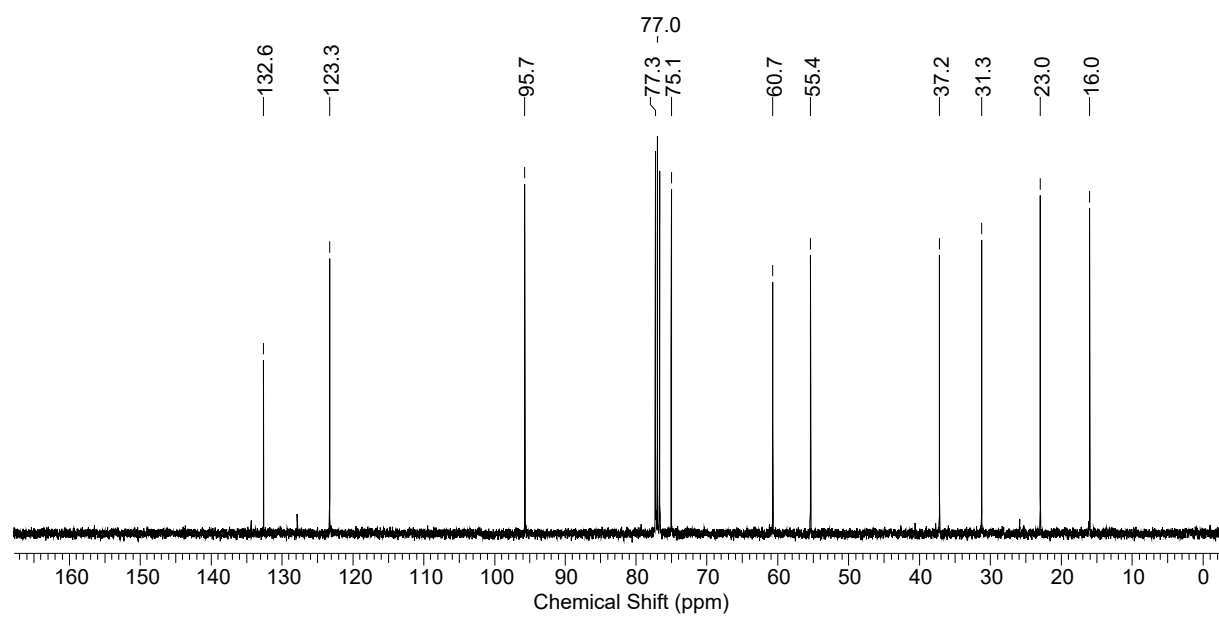
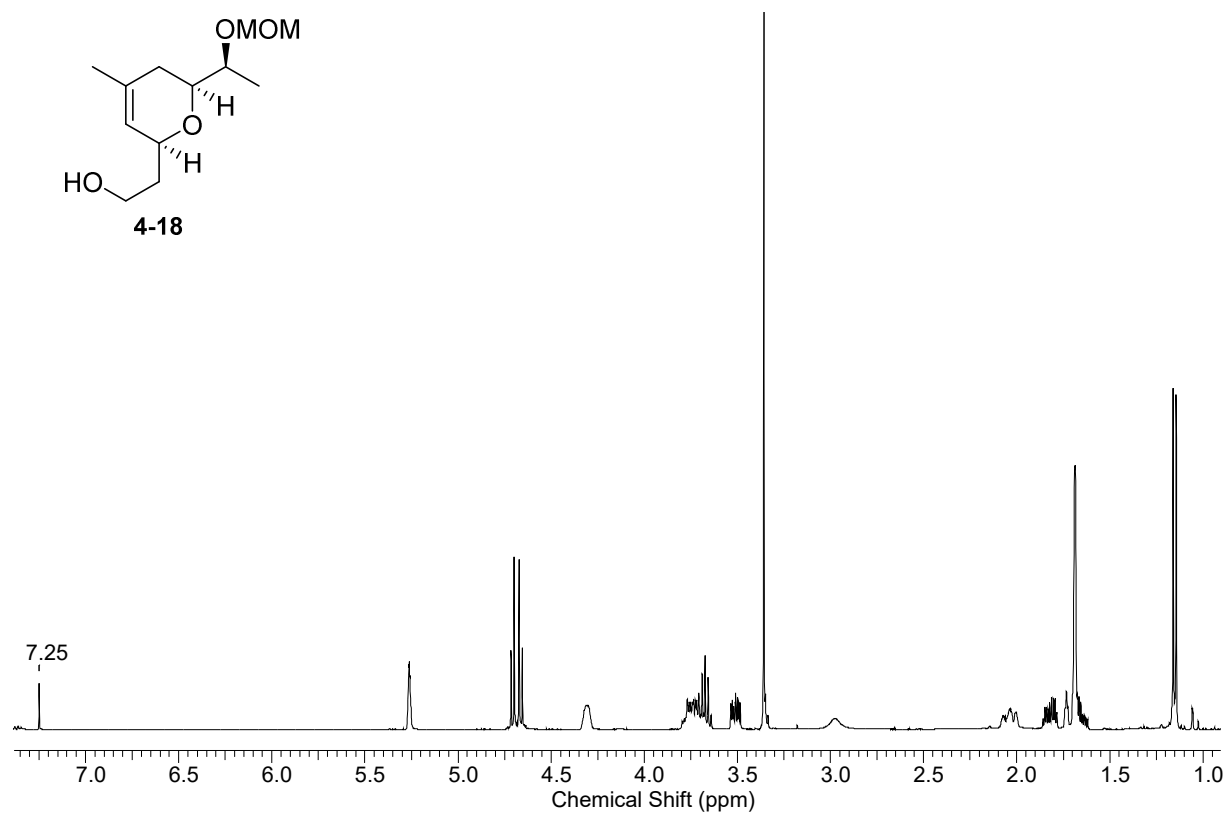
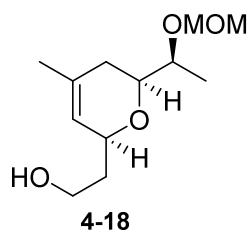
Die Analytik stimmt mit der Literatur überein.¹⁴¹

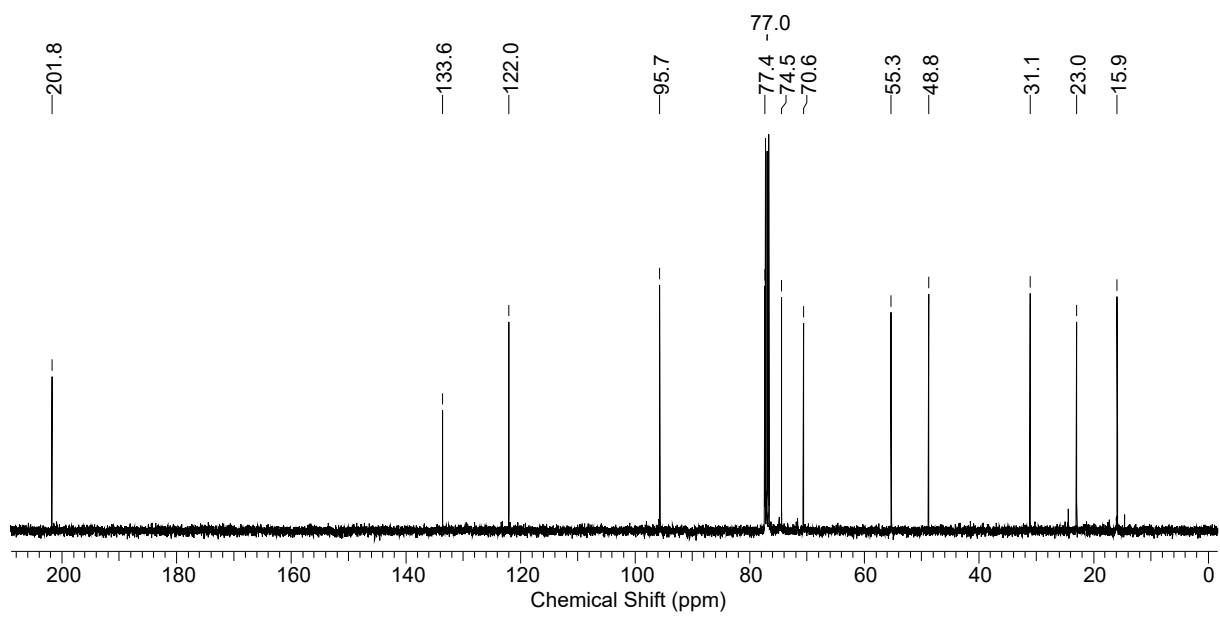
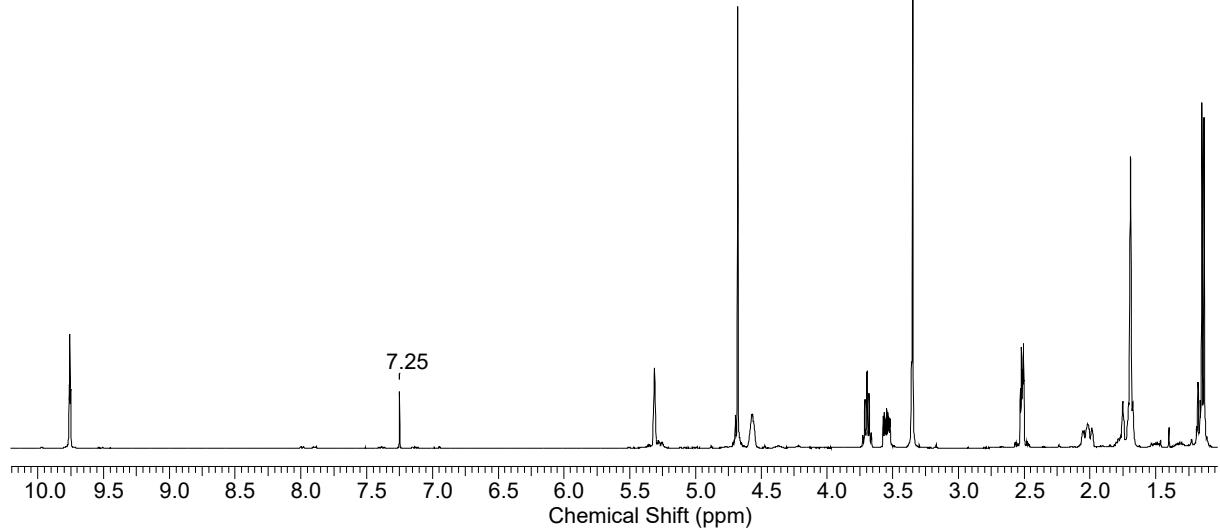
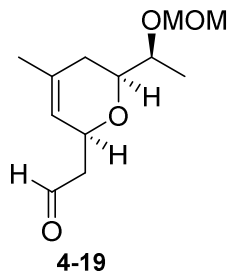
7 SPEKTRENANHANG

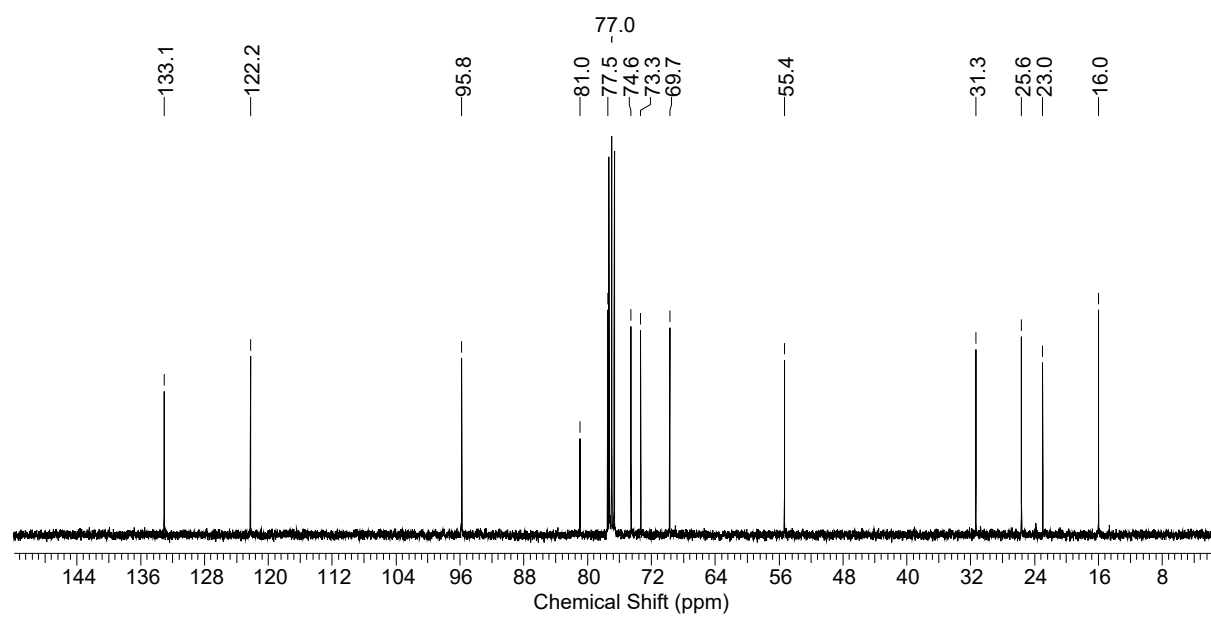
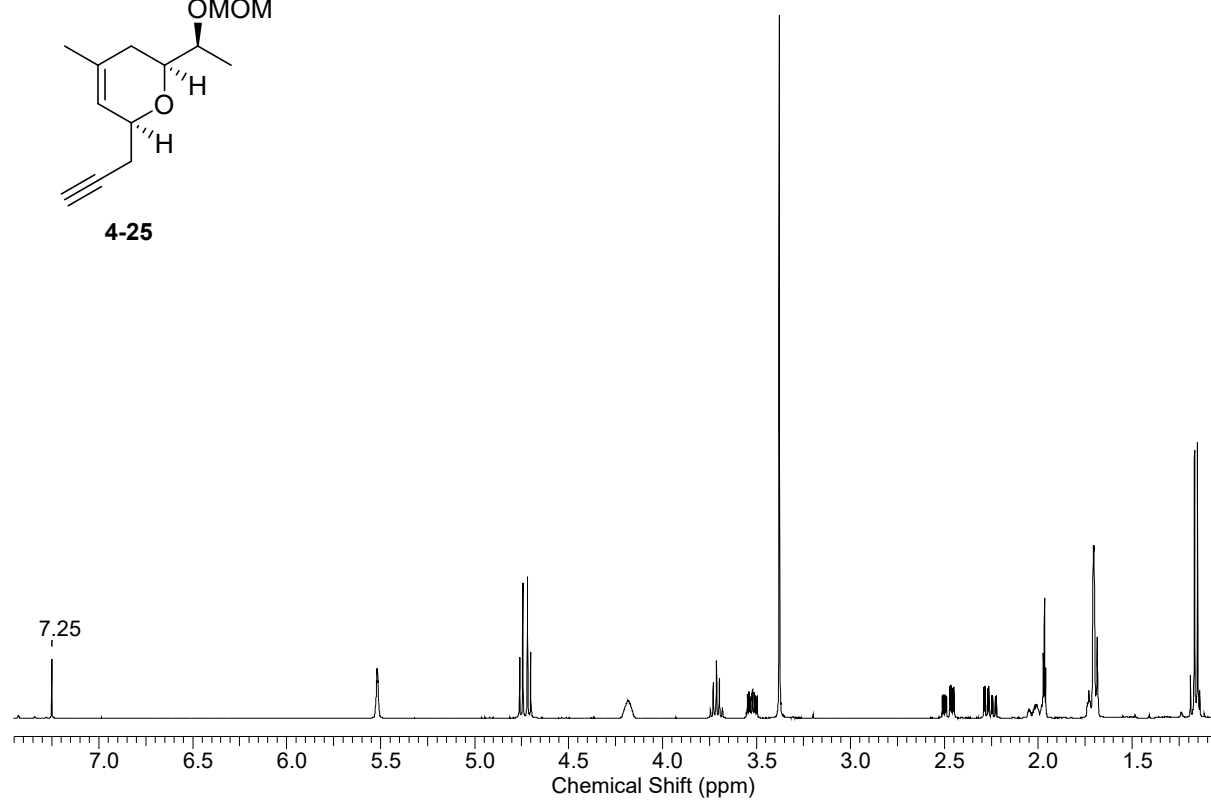
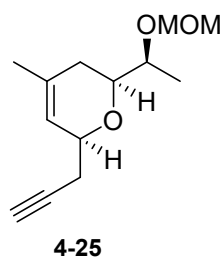
Nachfolgend sind die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wichtiger Verbindungen gezeigt. Die NMR-Spektren der literaturbekannten Verbindungen aus der Synthese des C1–C13-Fragments stimmen mit den Angaben von P. Sawant überein.⁴⁰ Da die entsprechenden Spektren in der *Supporting Information* dieser Publikation abgebildet sind, werden sie hier nicht erneut gezeigt.

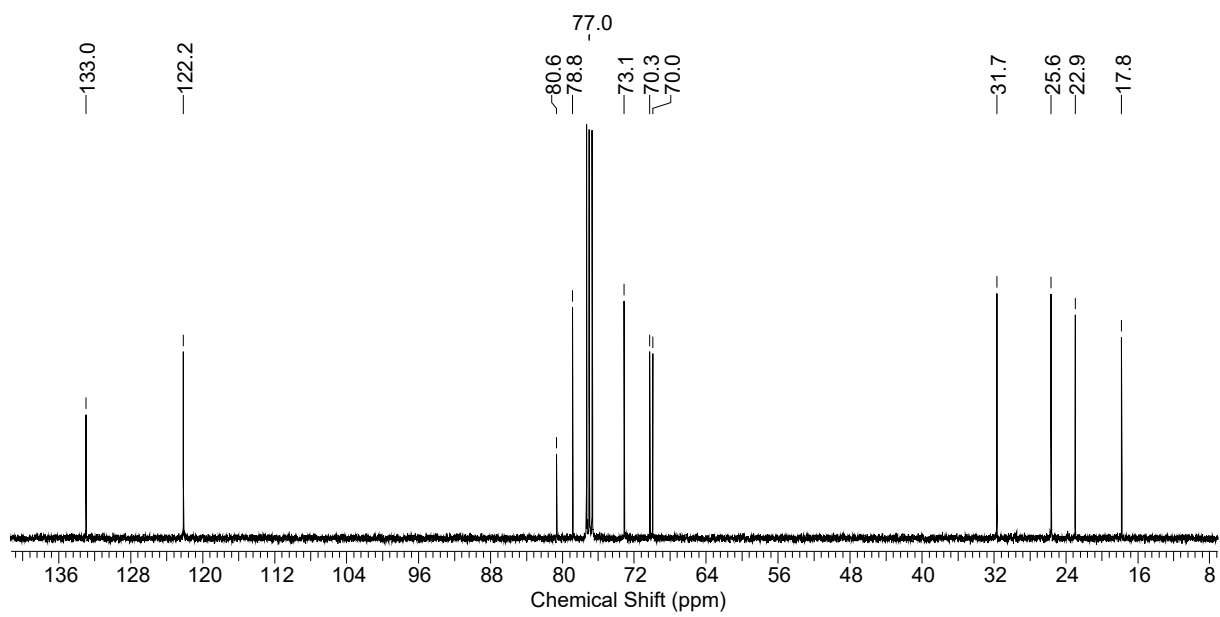
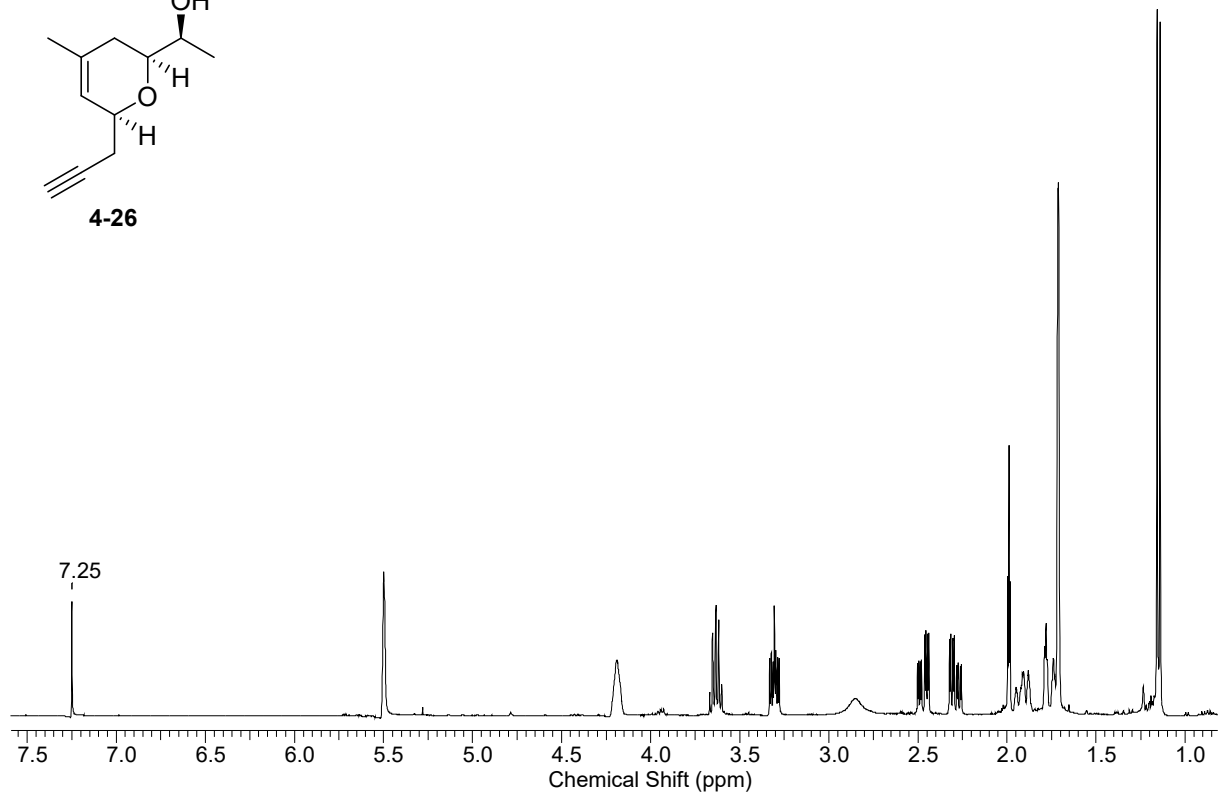
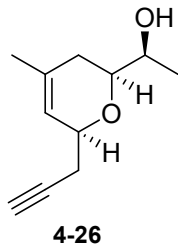


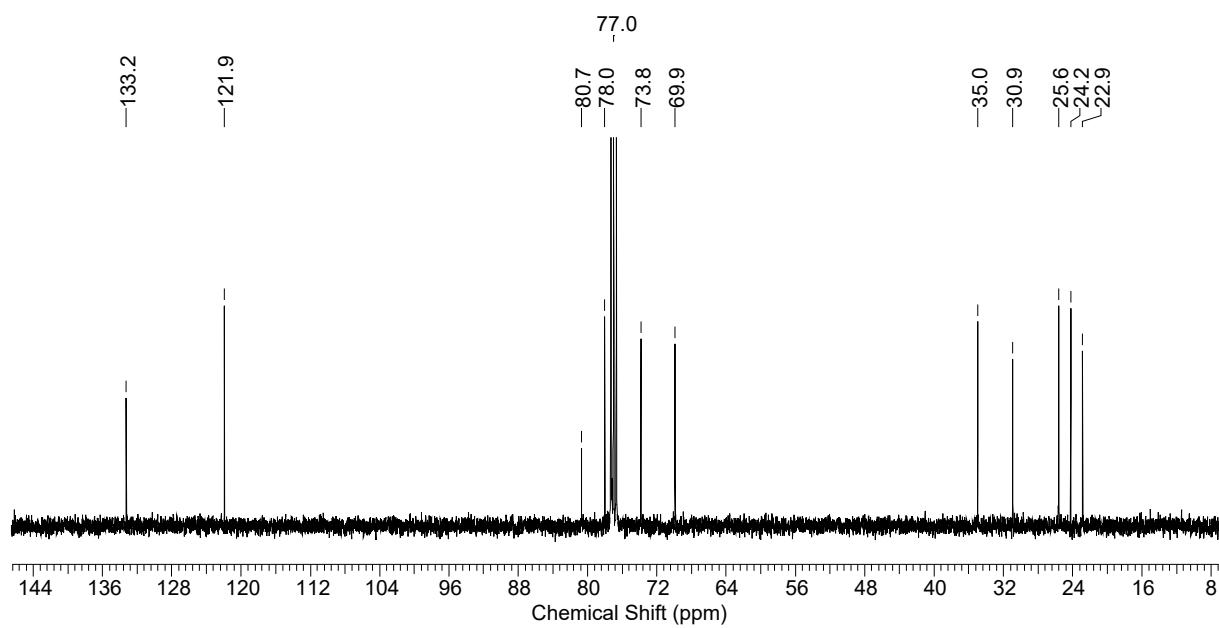
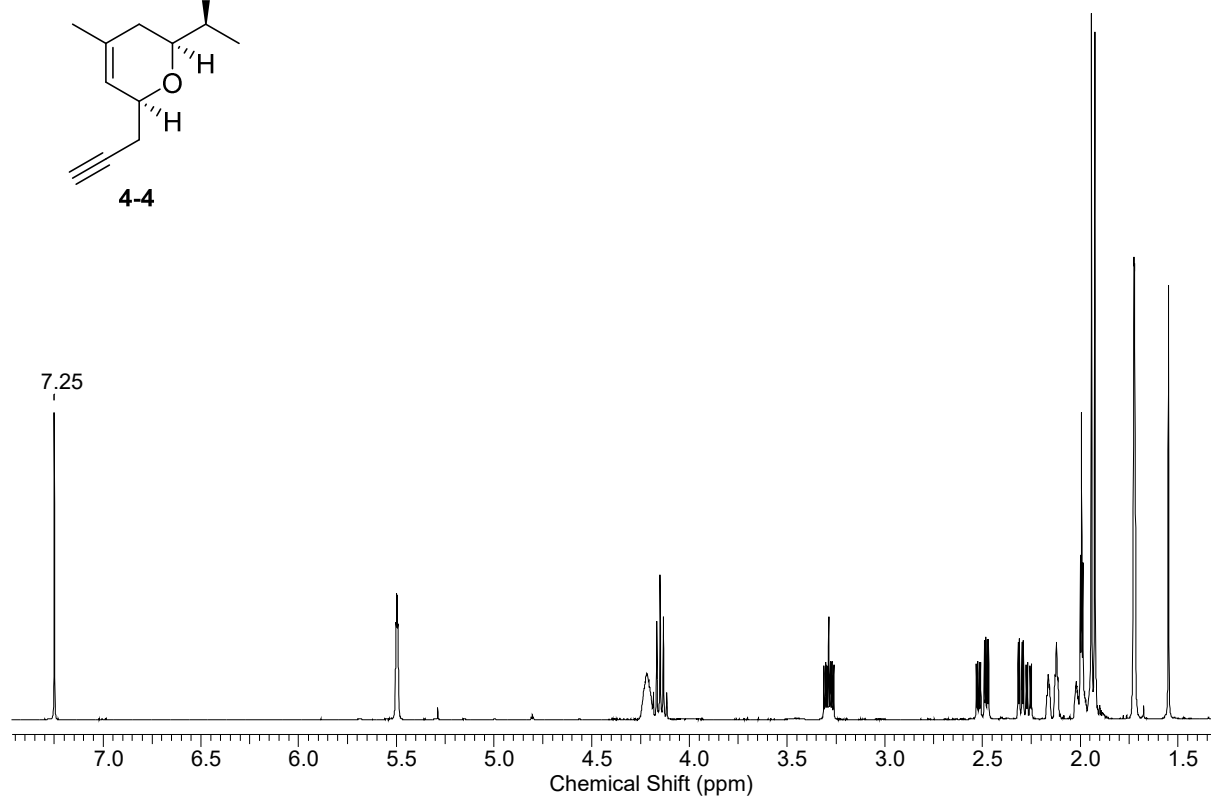
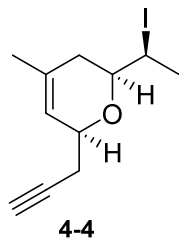


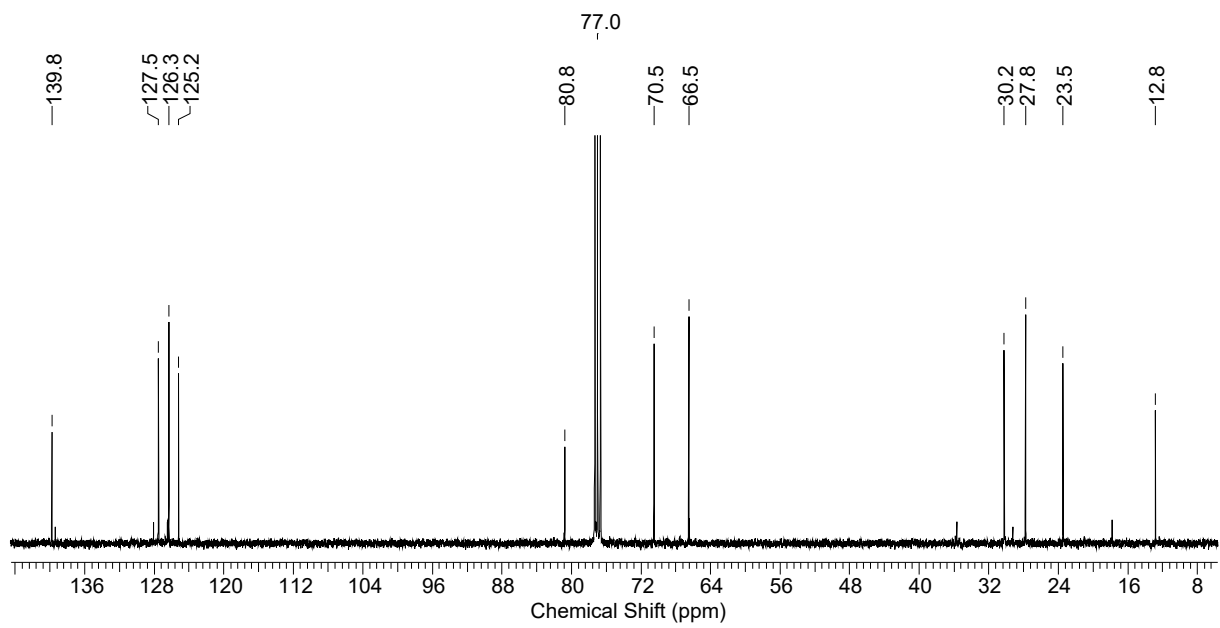
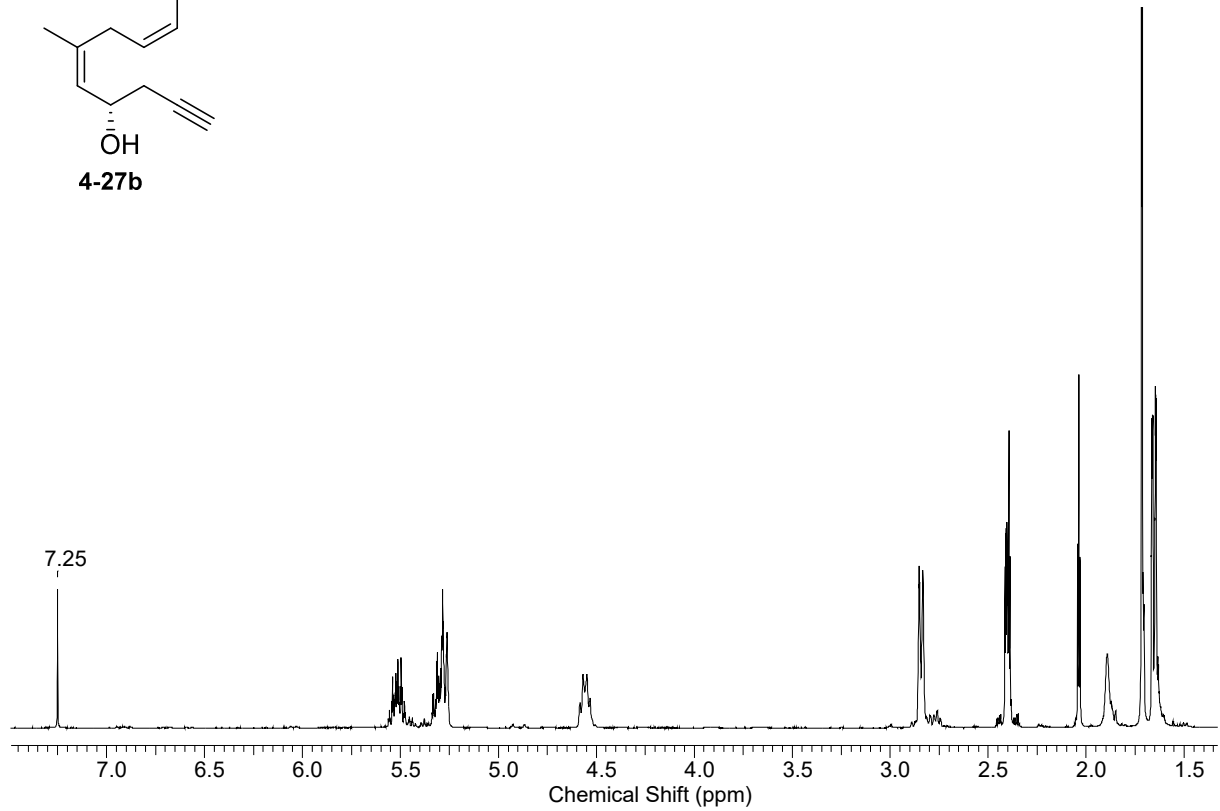
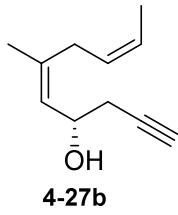


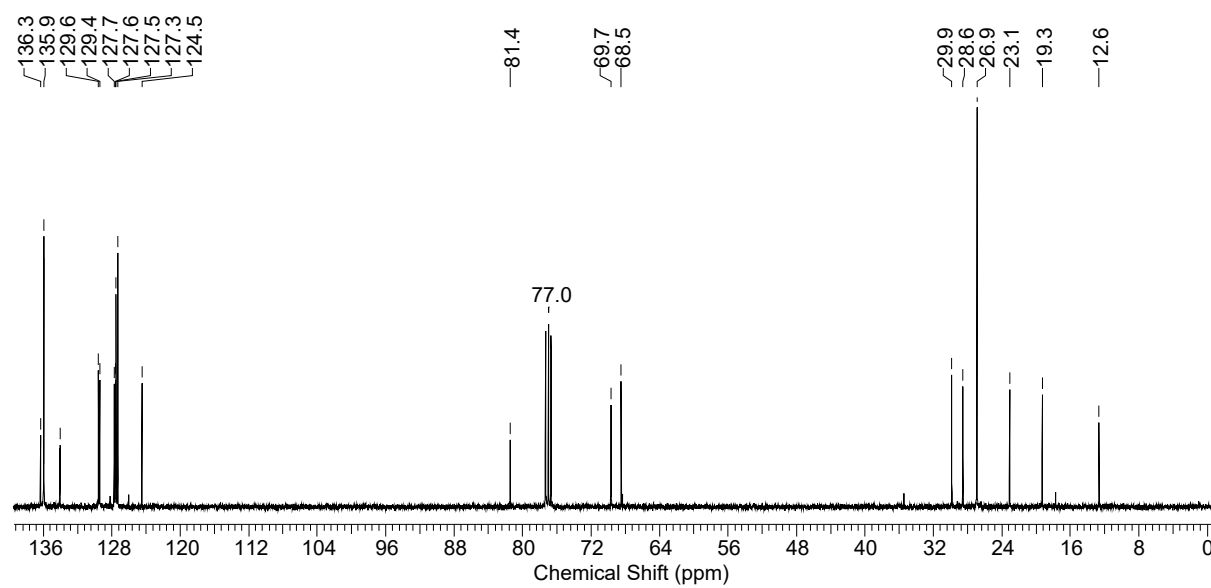
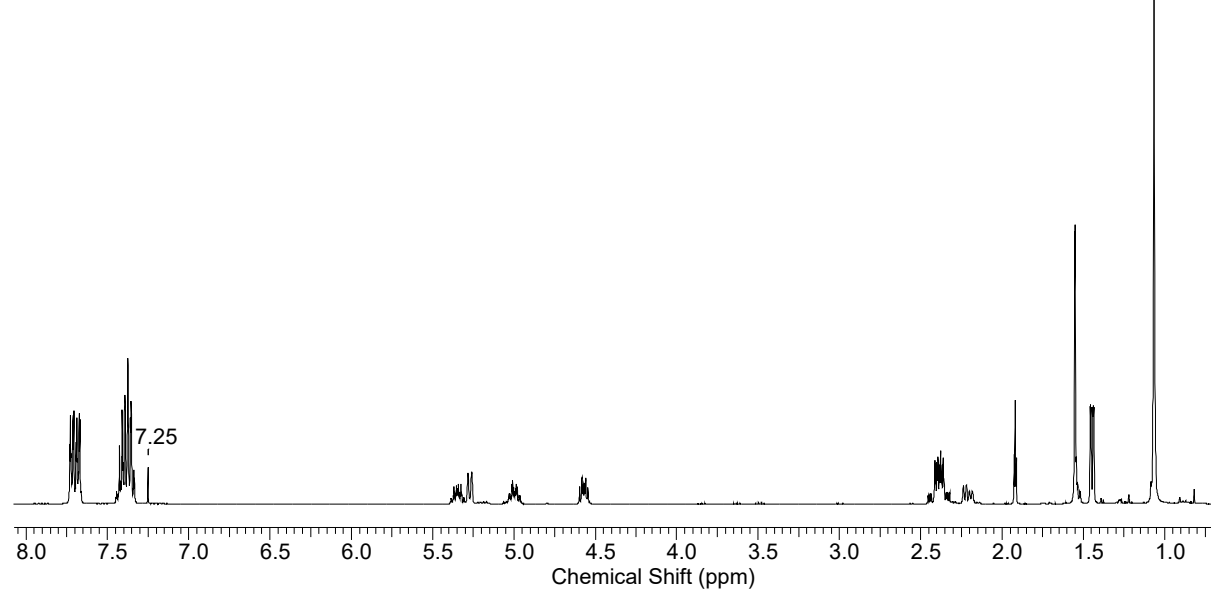
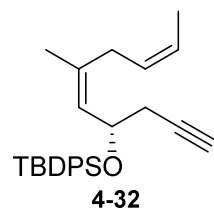


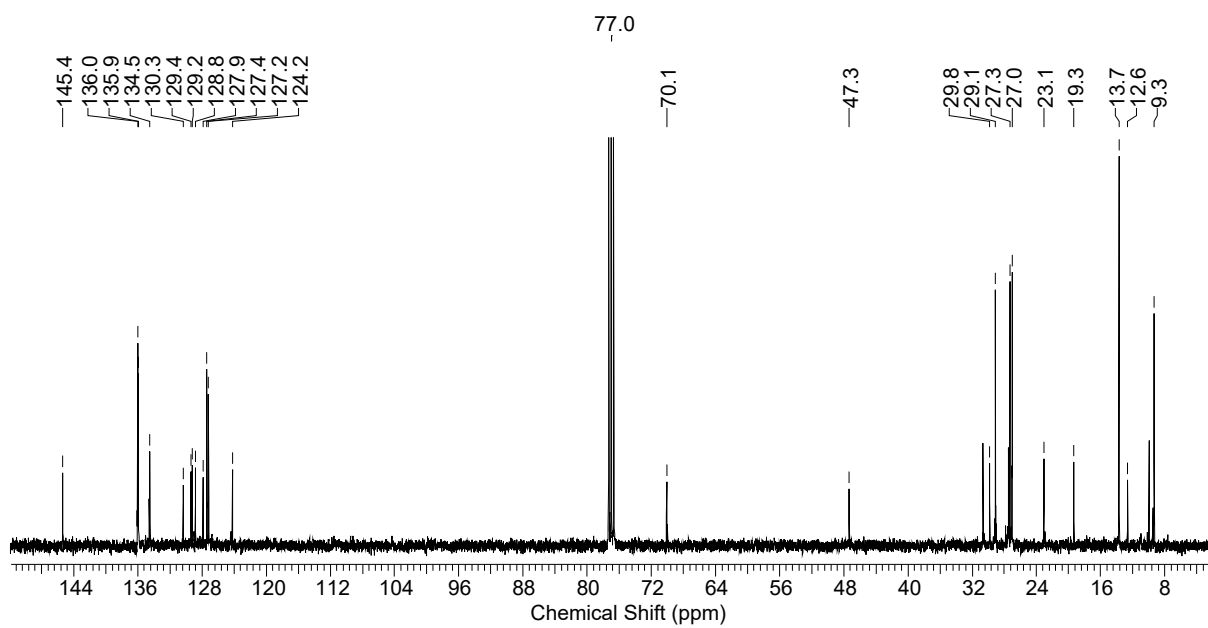
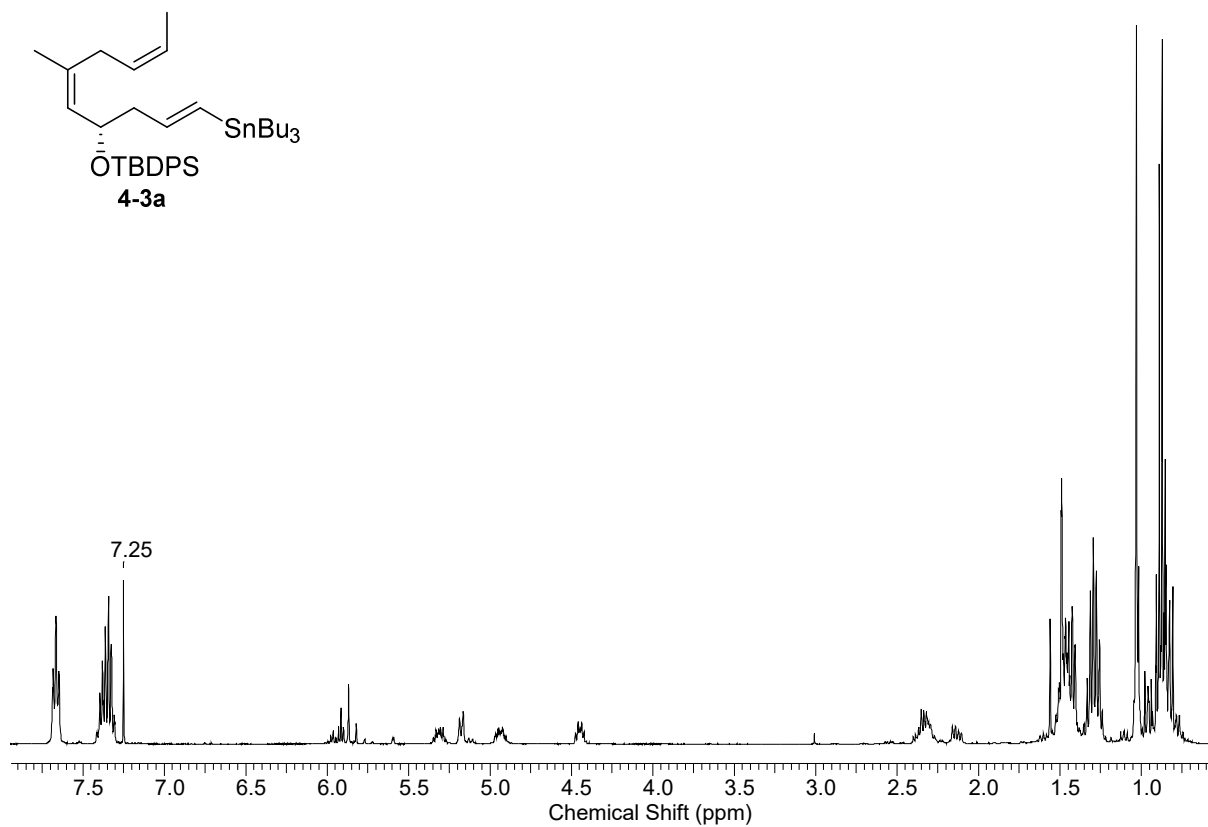


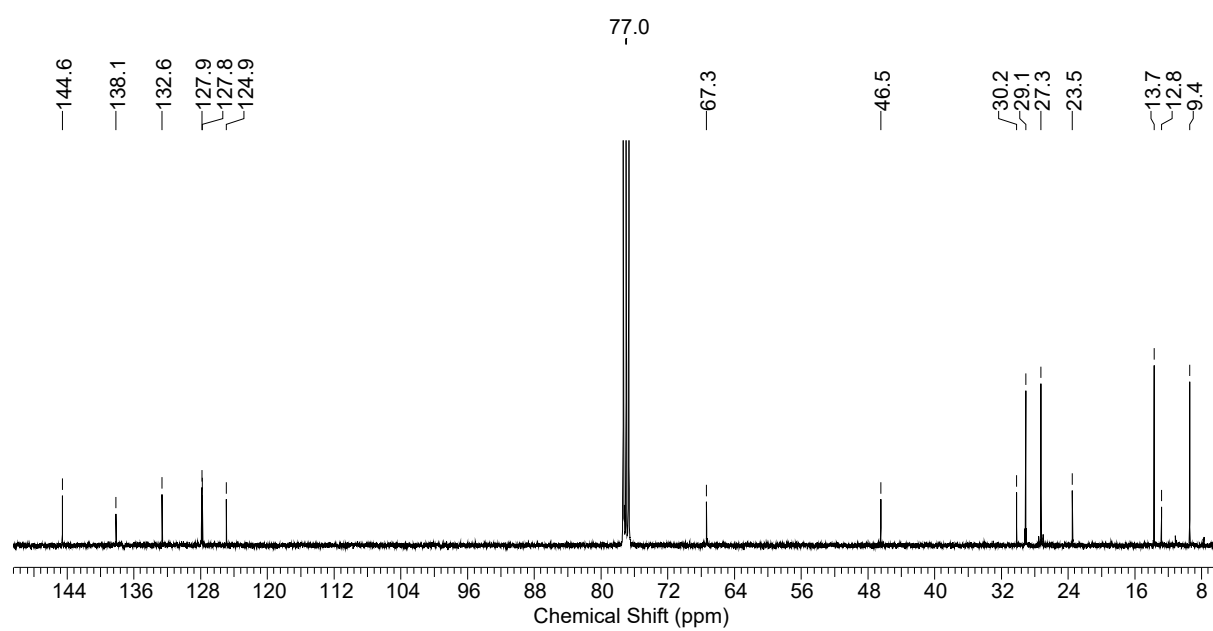
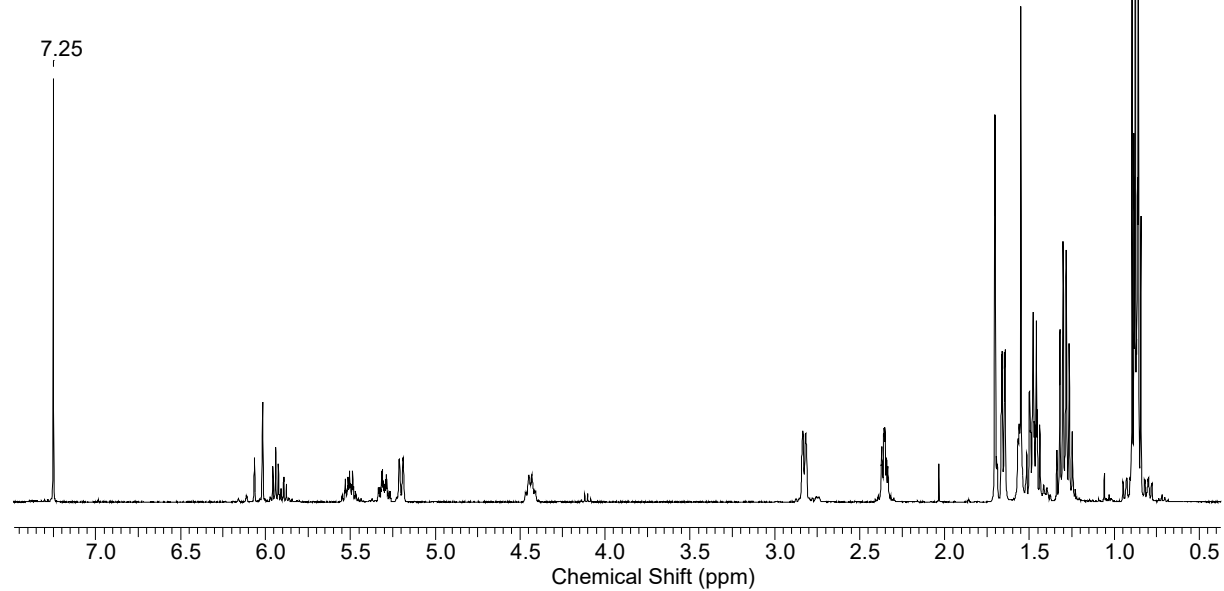
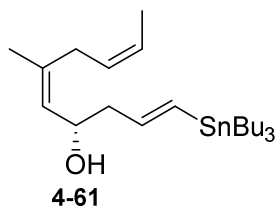


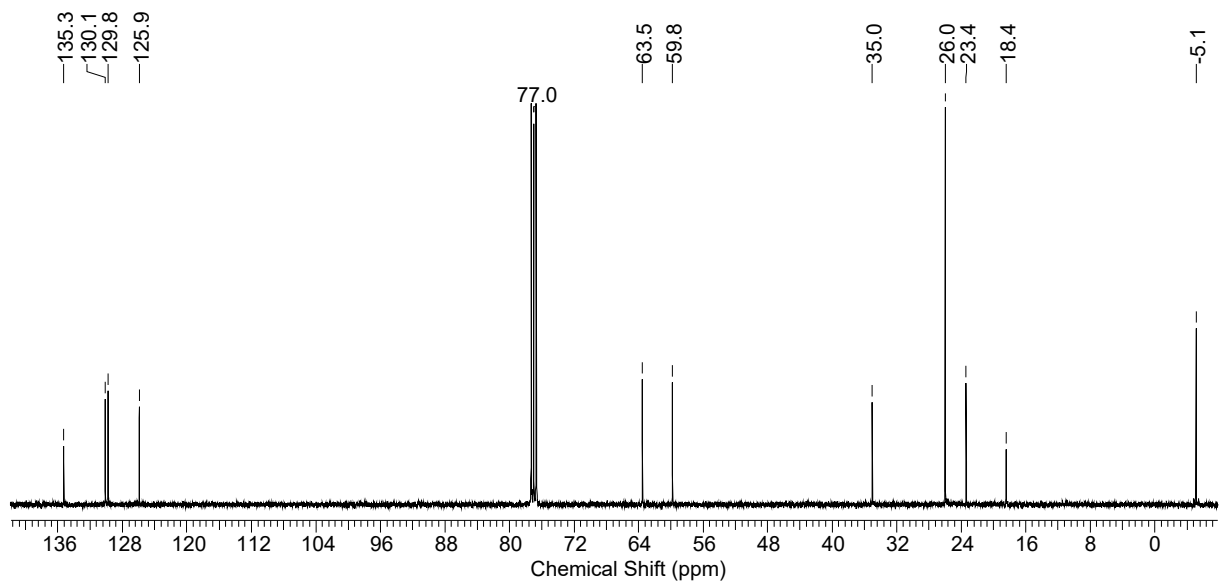
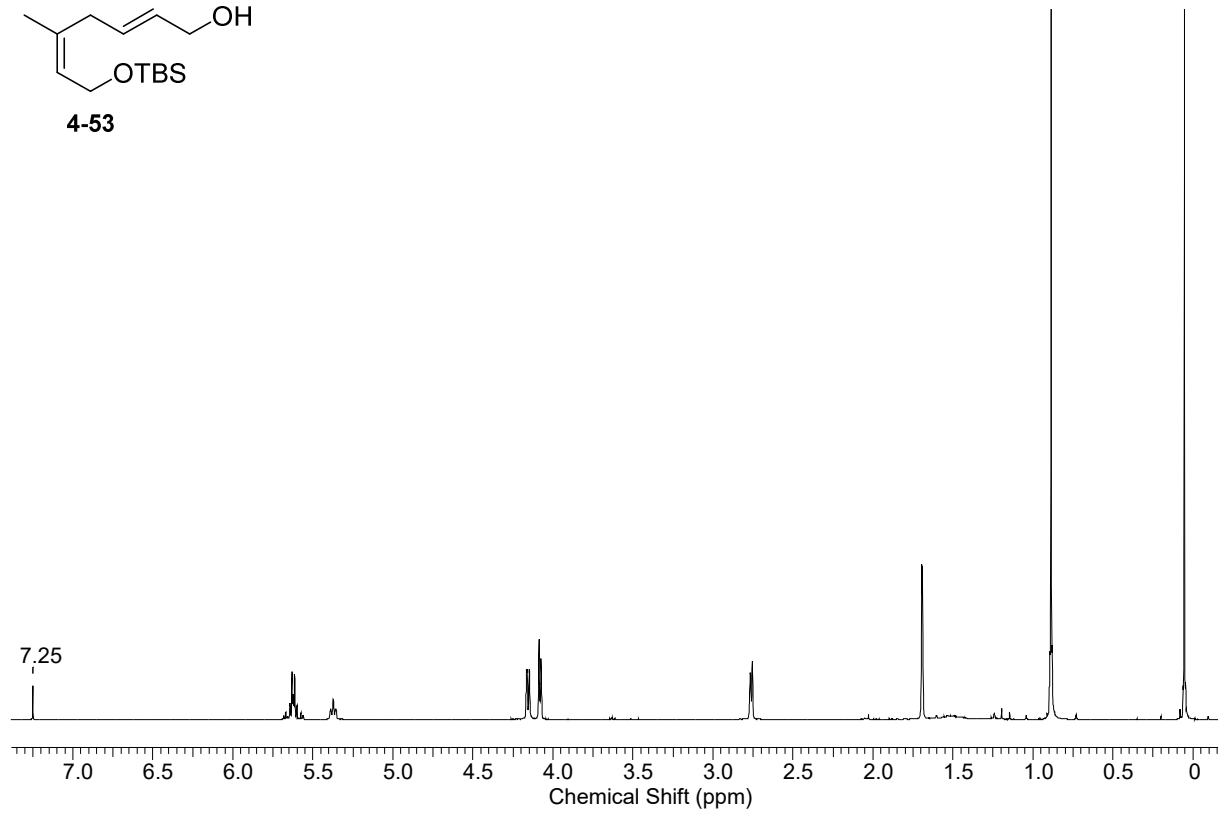
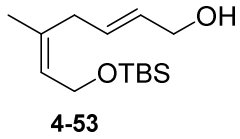


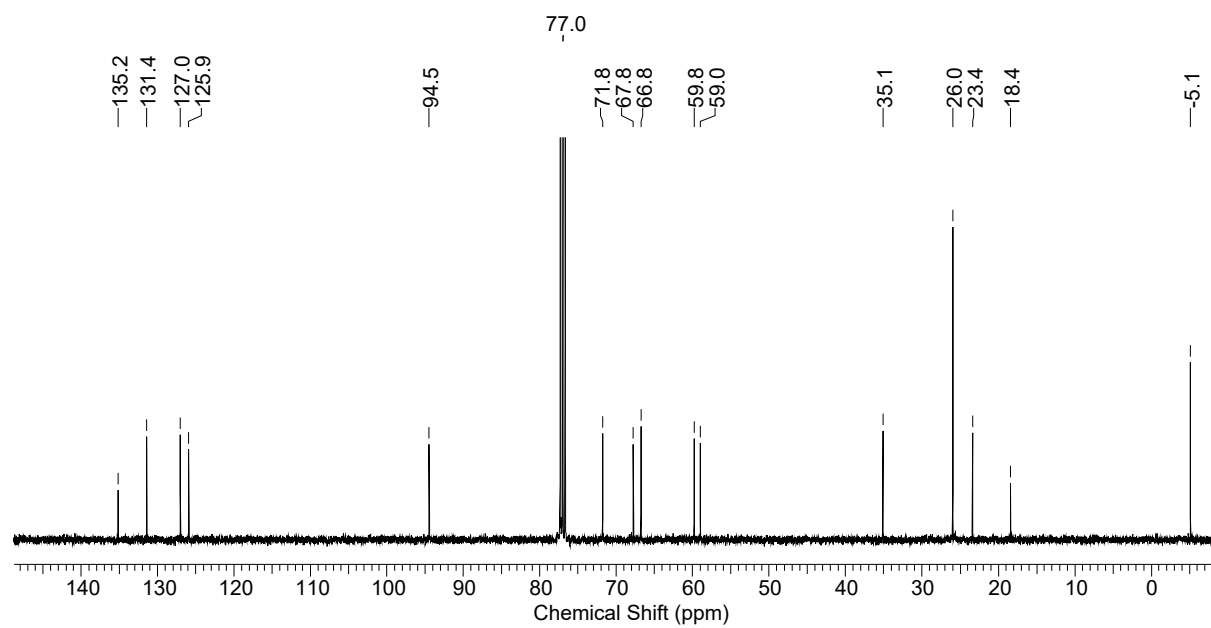
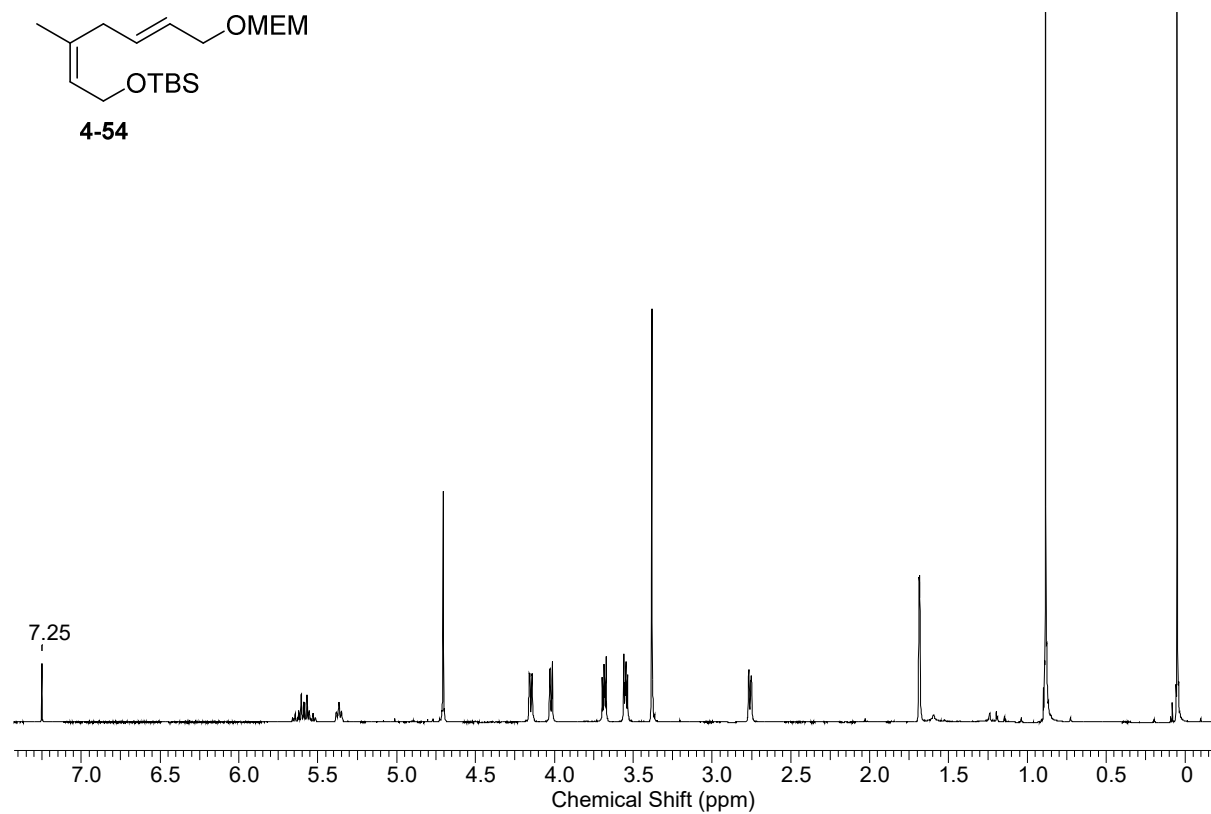


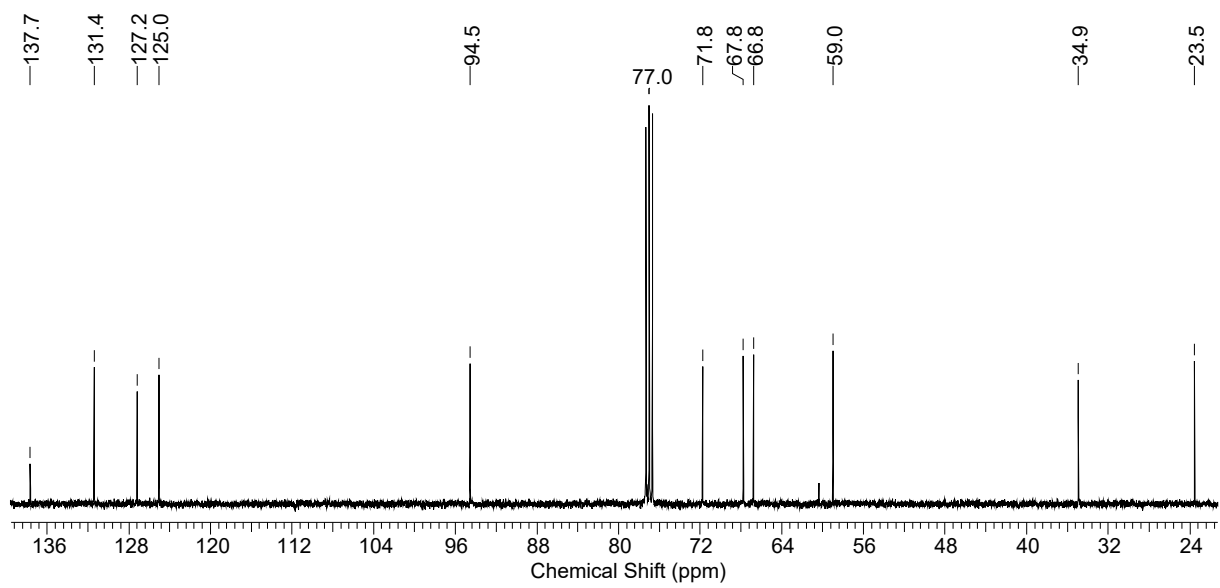
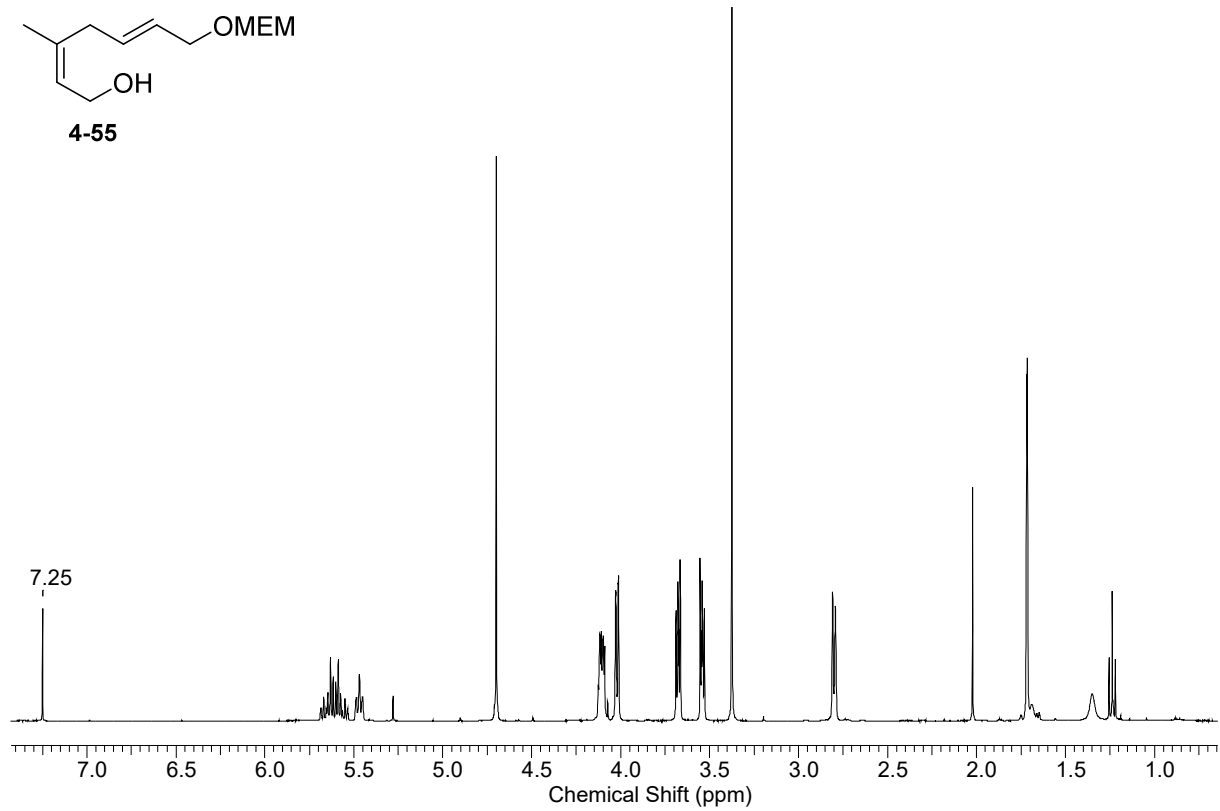
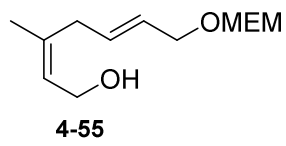


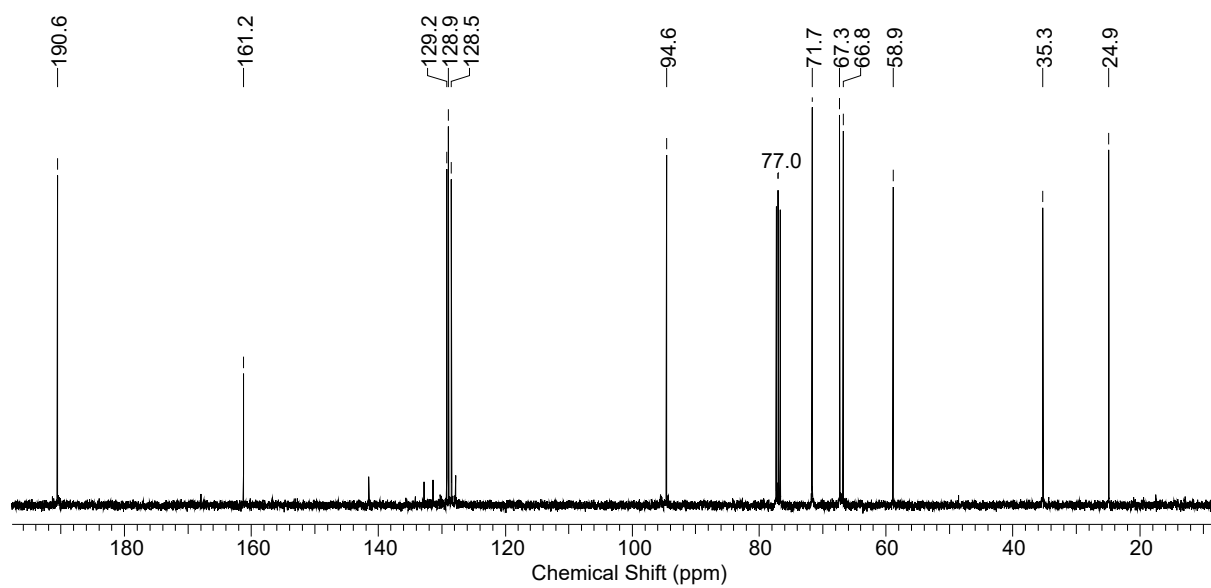
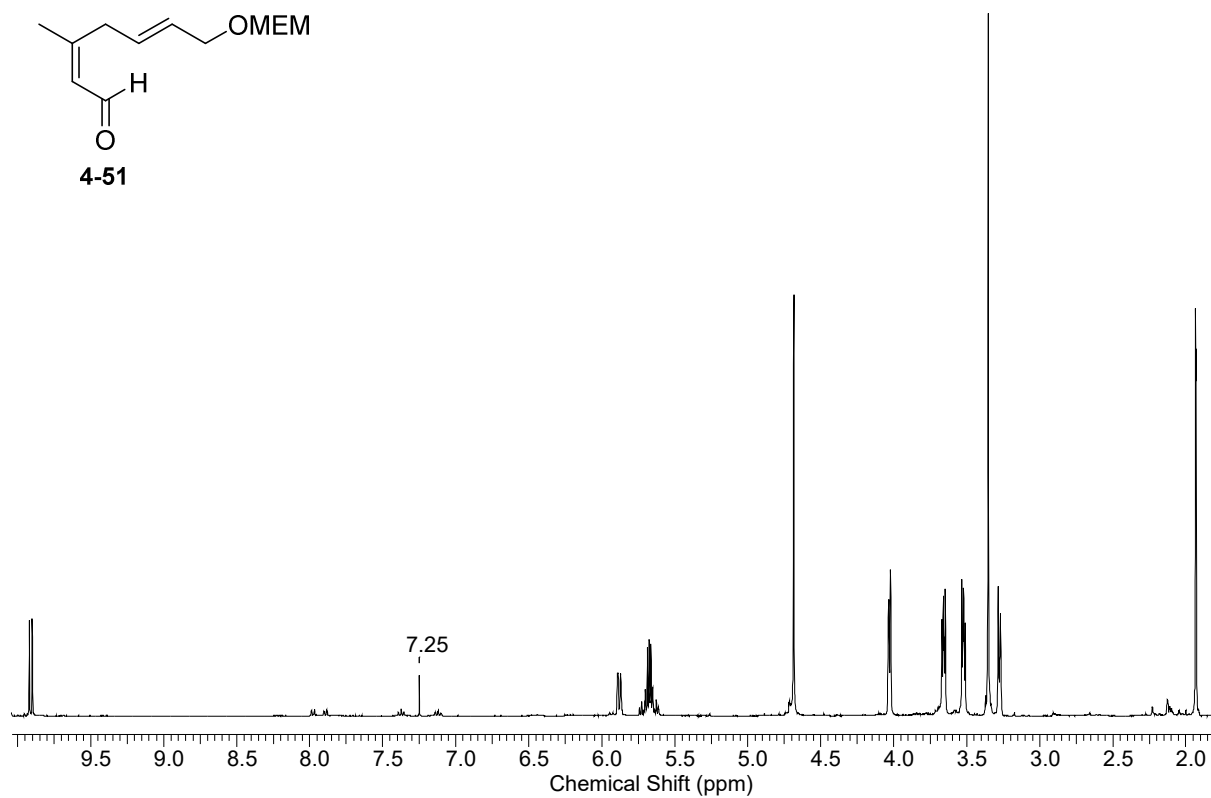
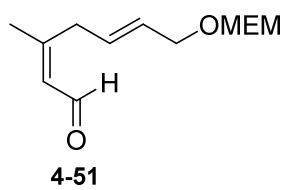


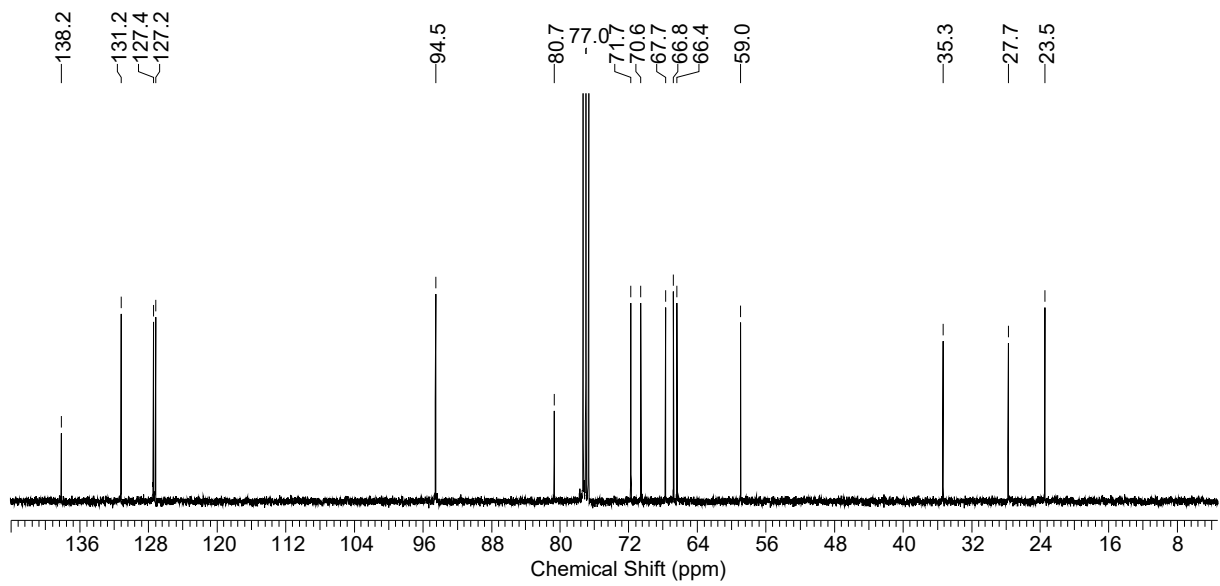
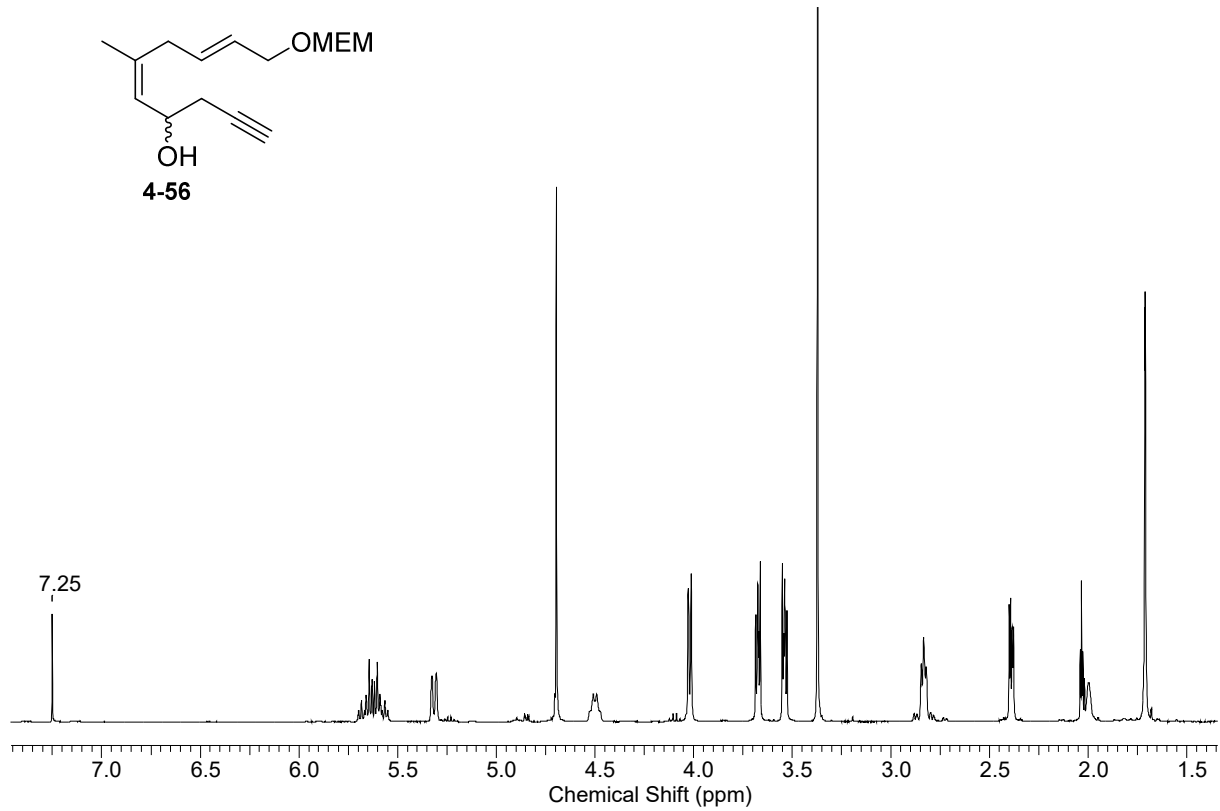
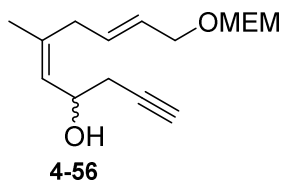


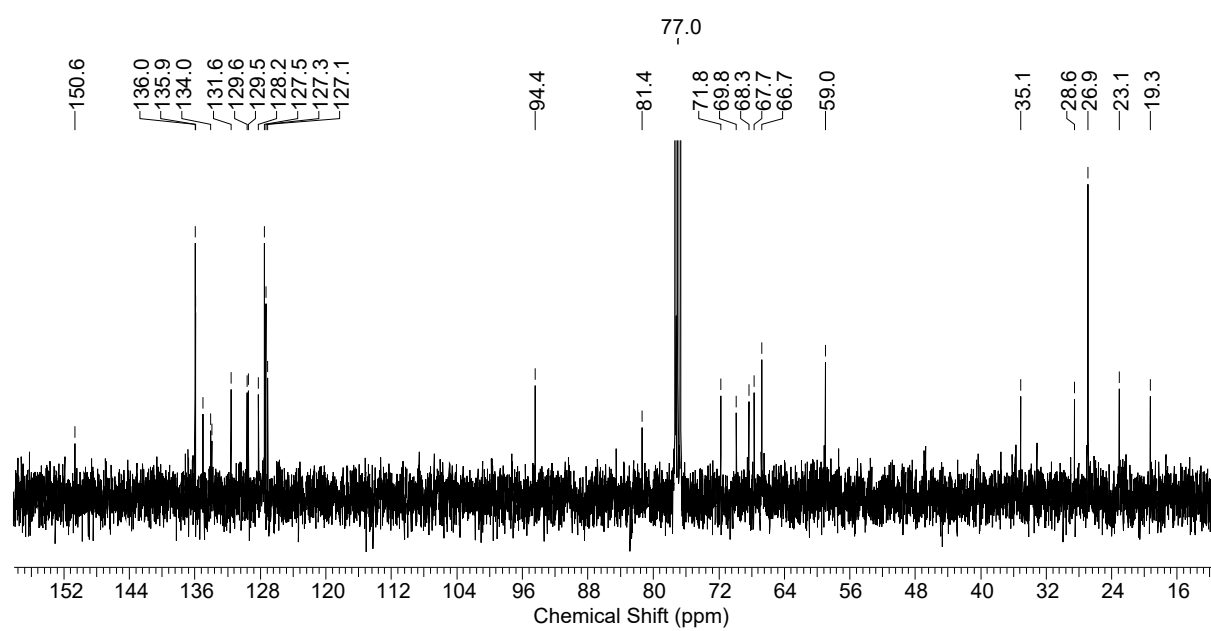
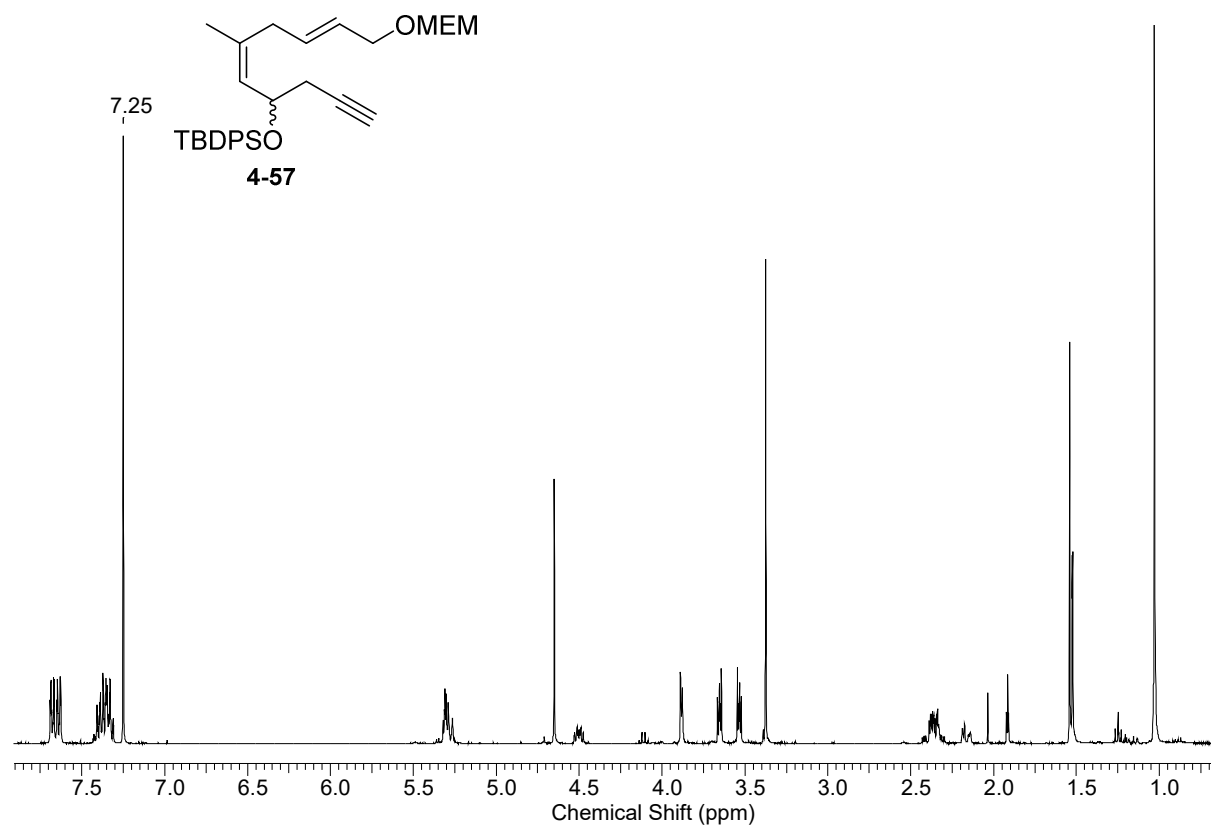


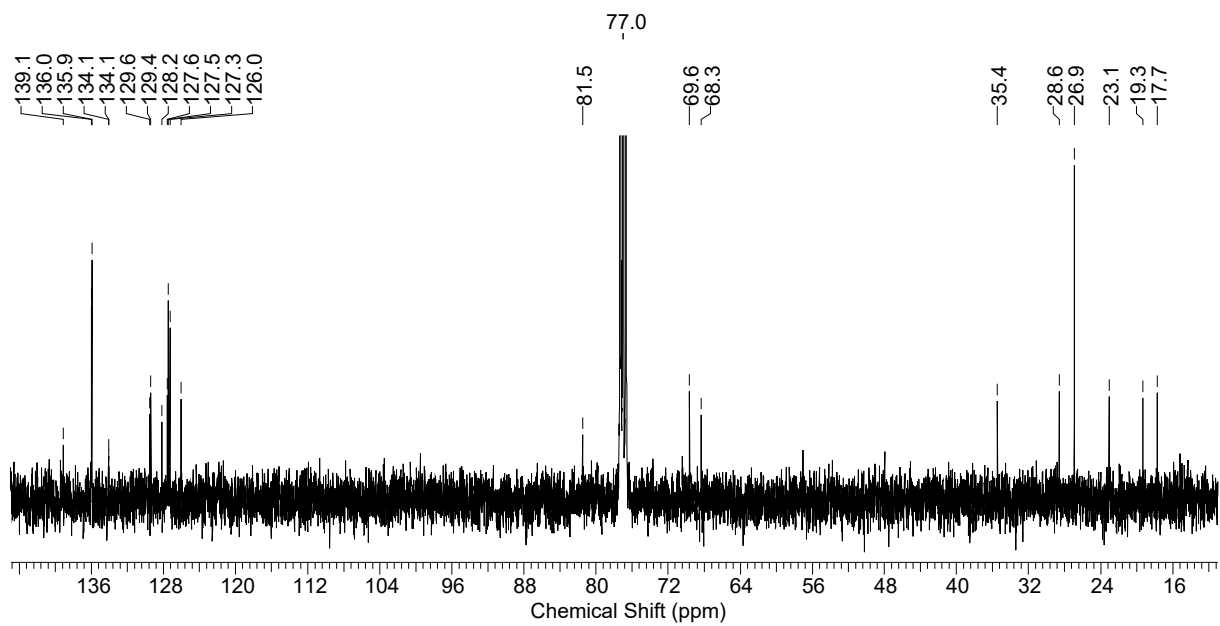
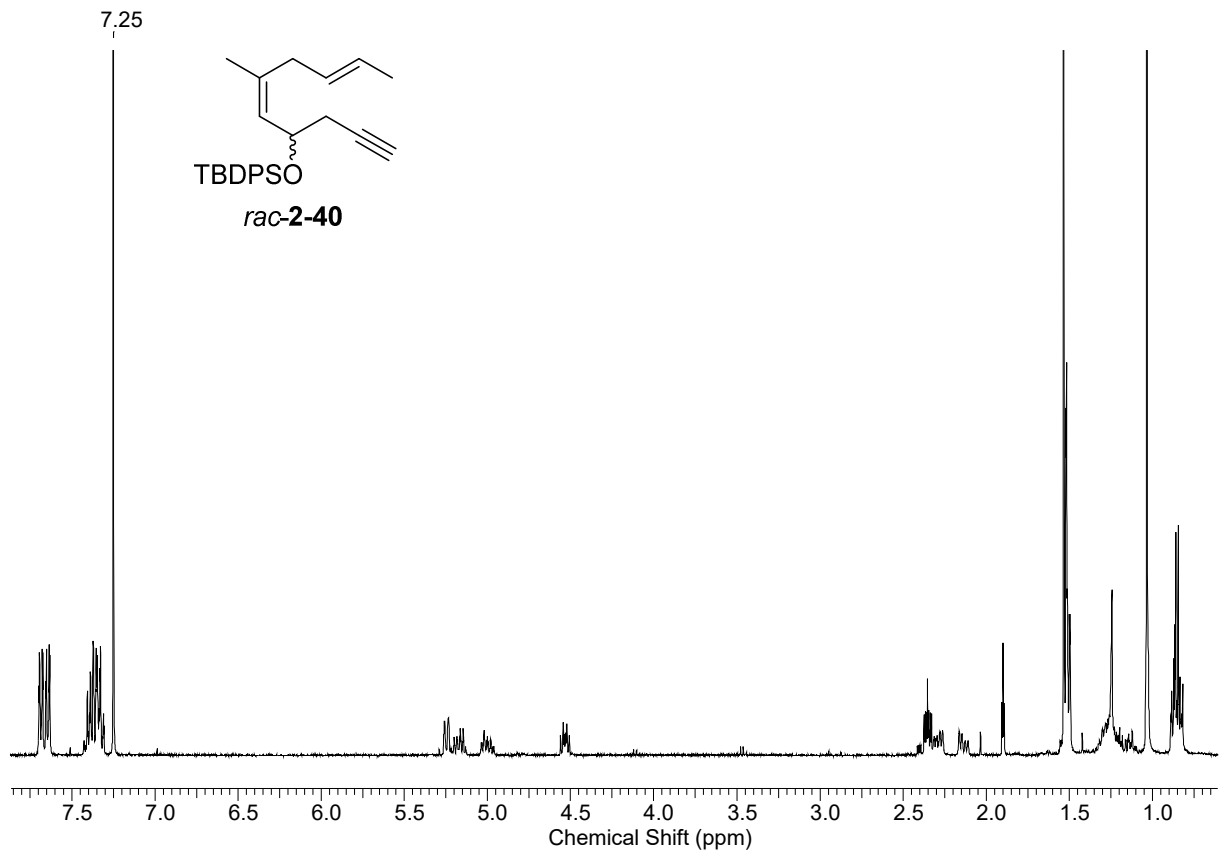


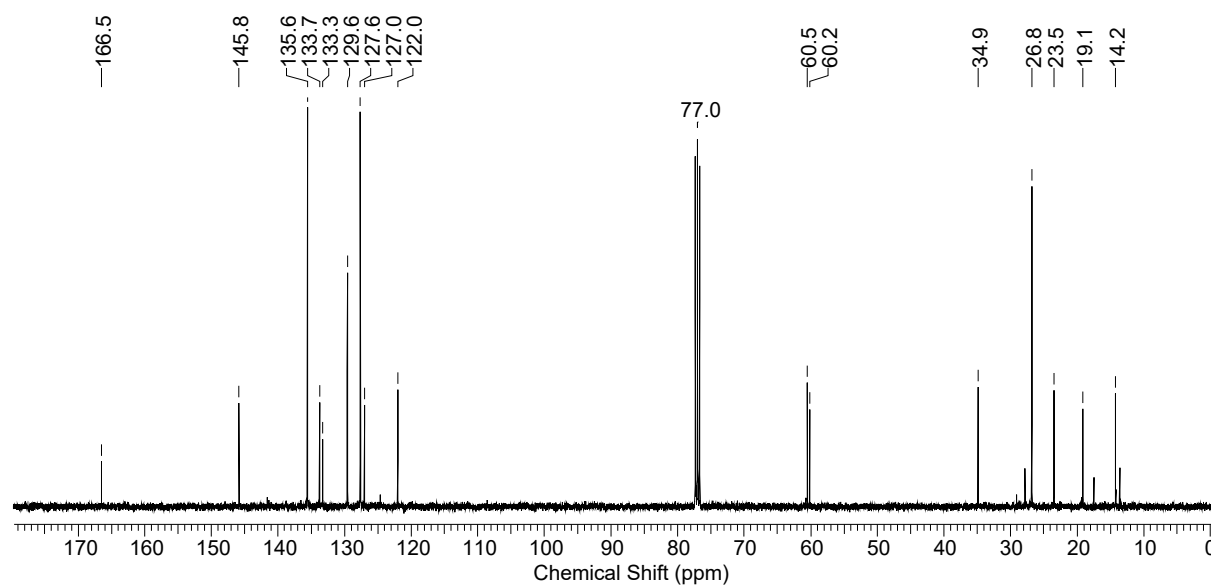
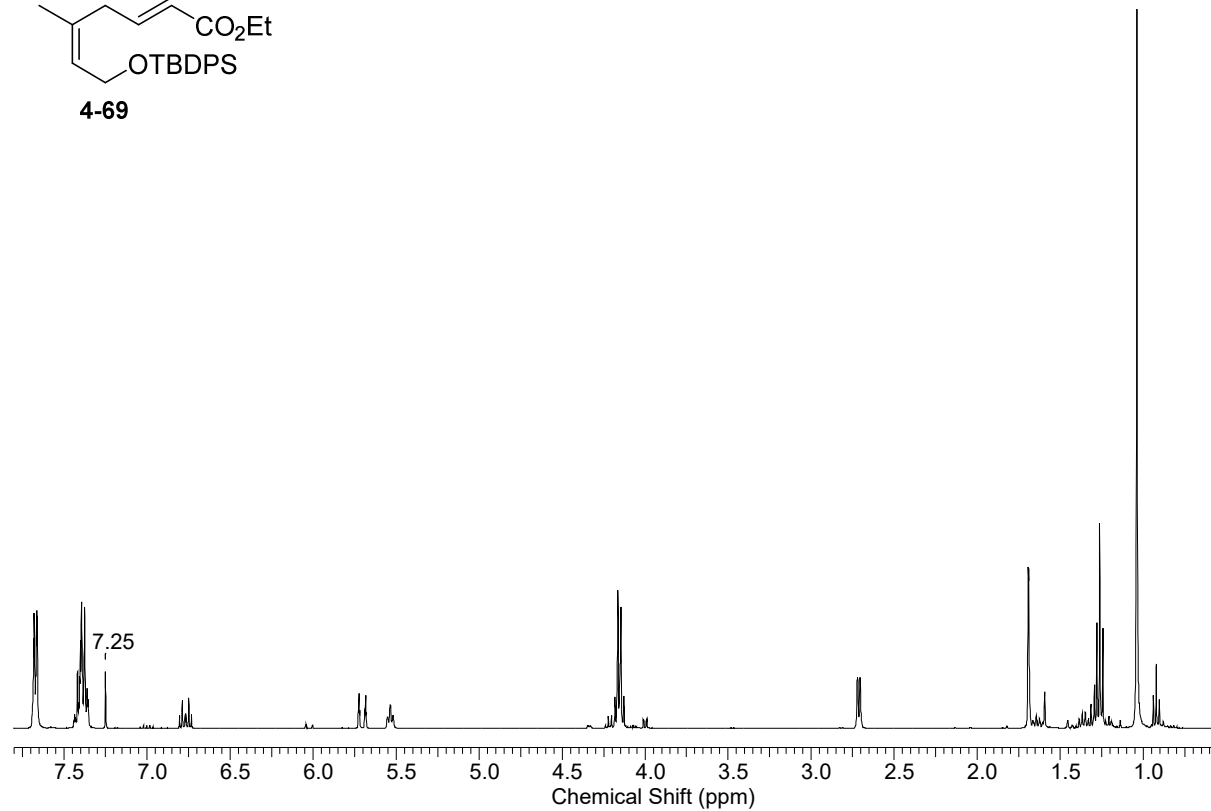
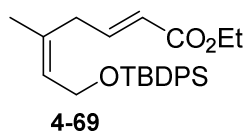


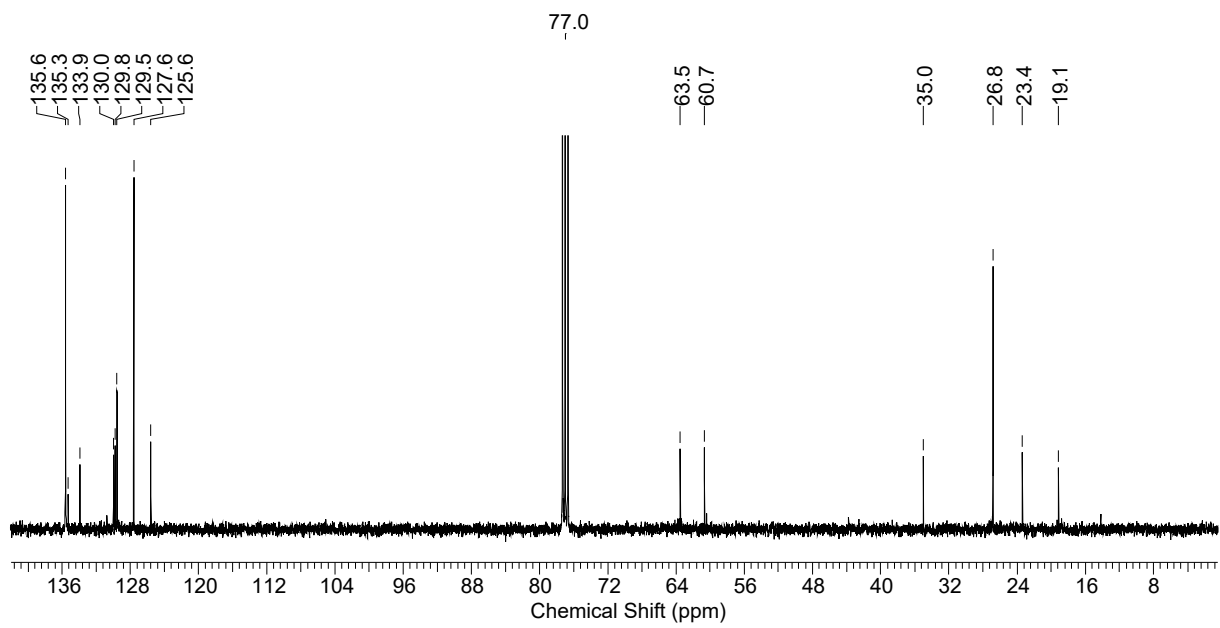
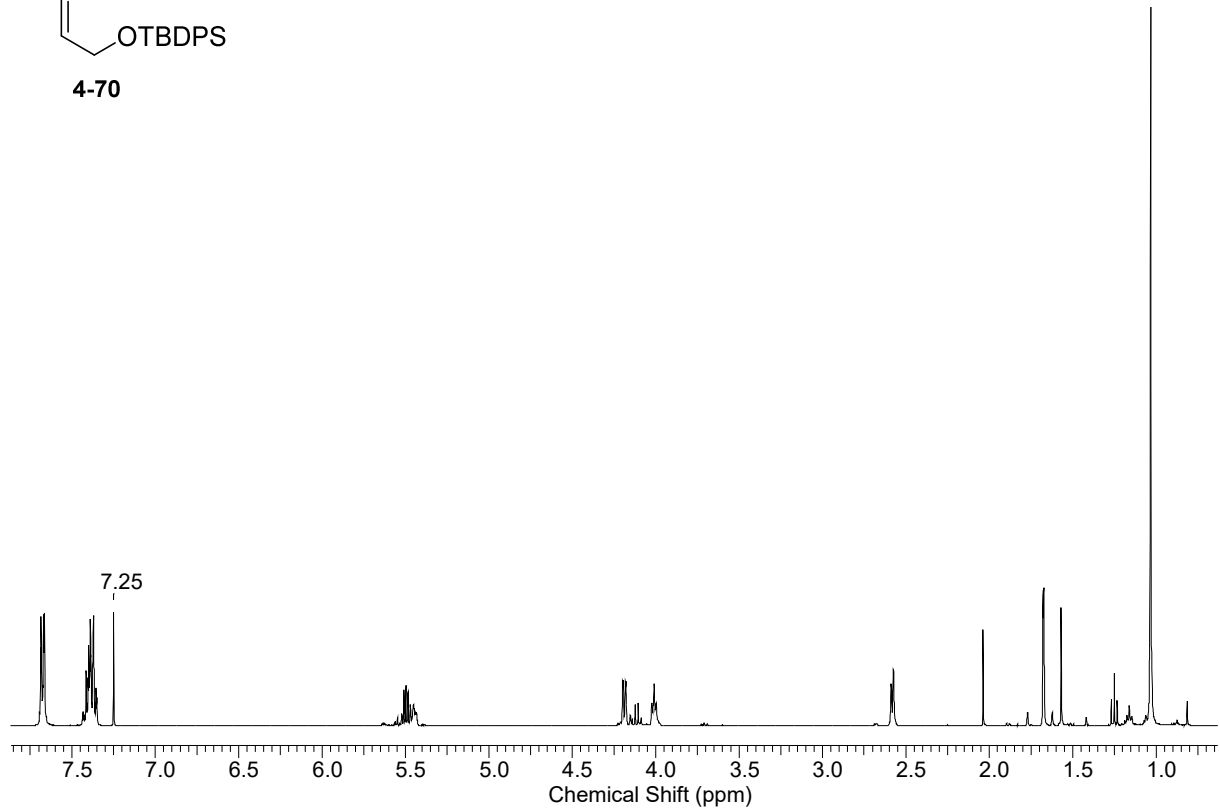
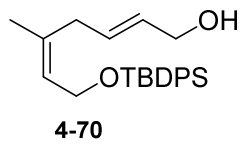


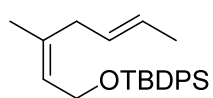




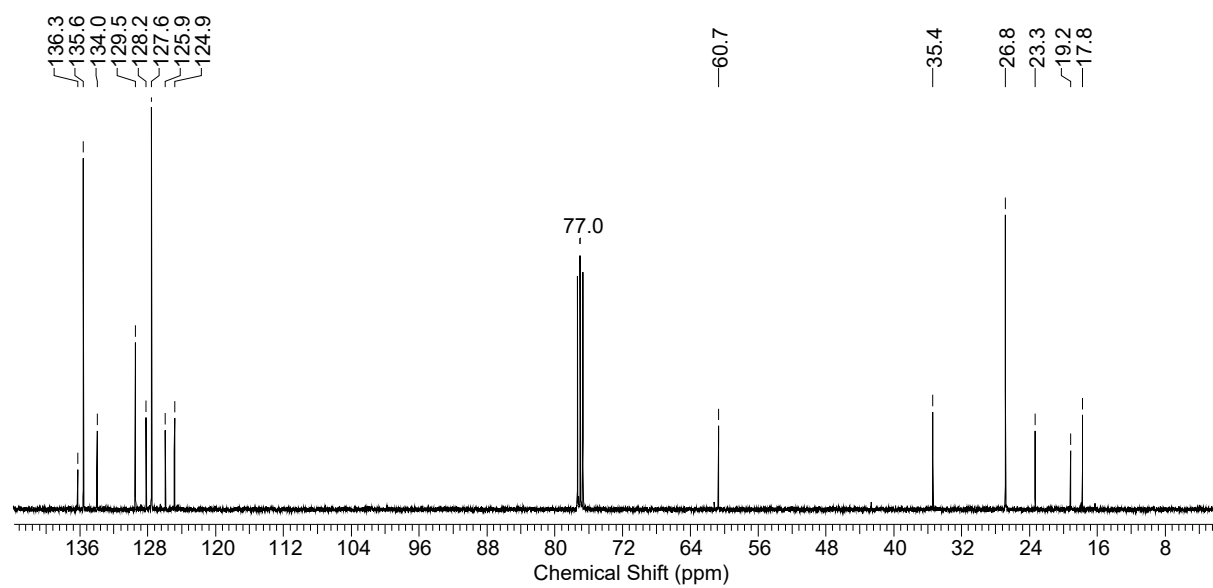
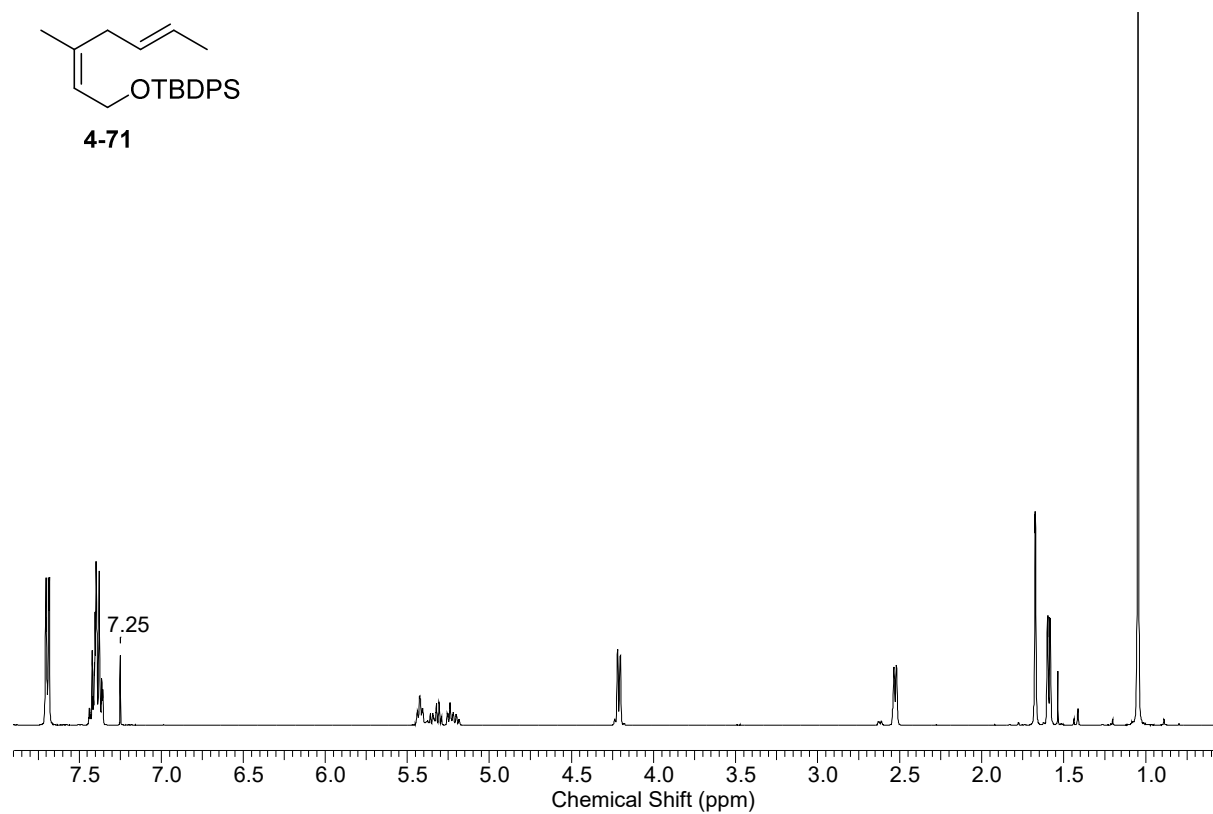


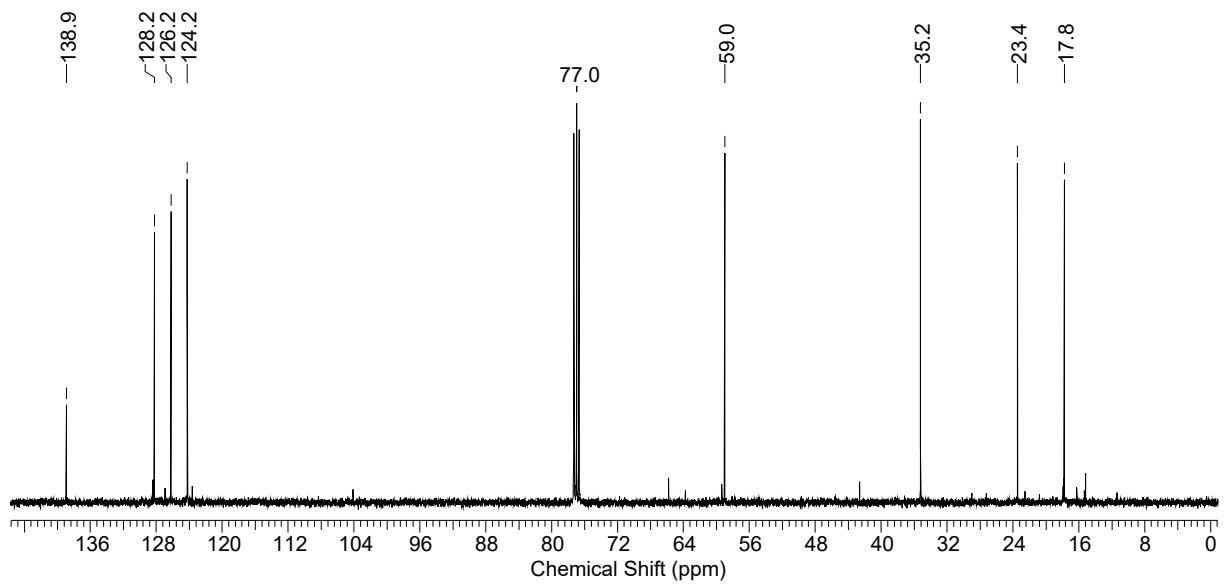
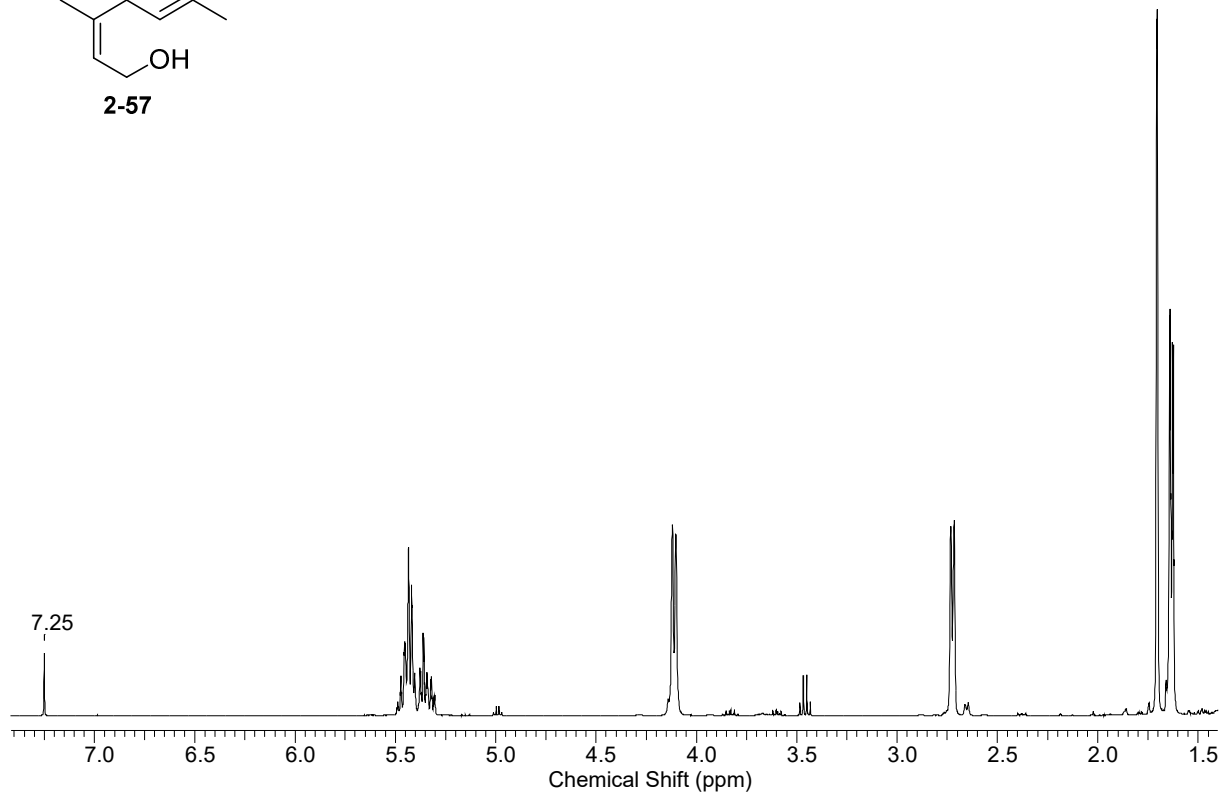
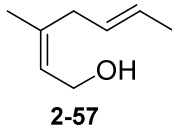


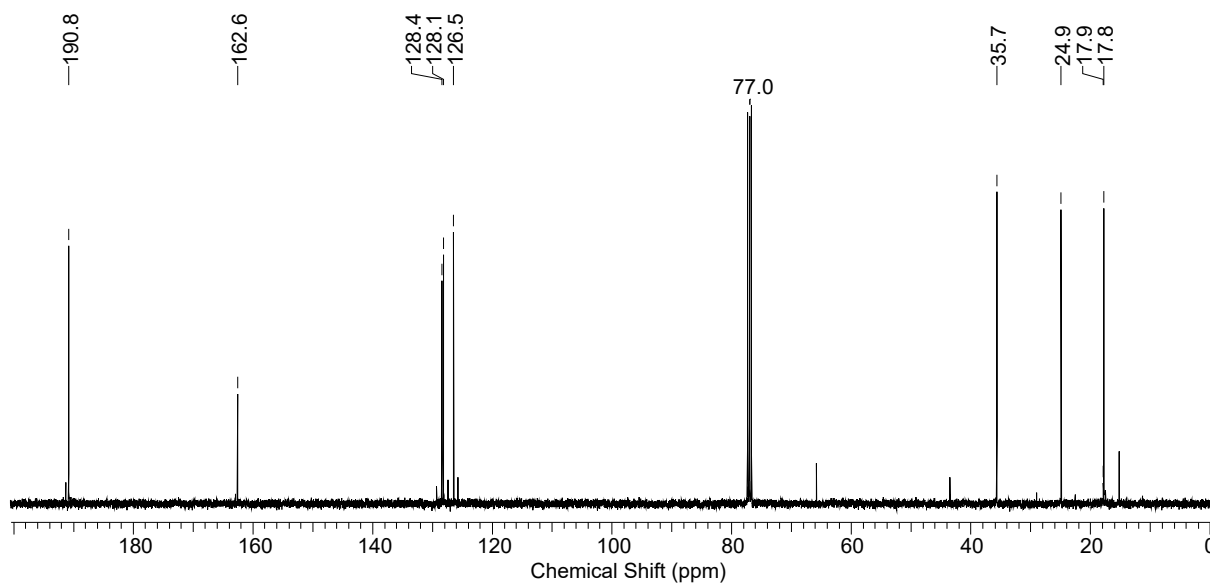
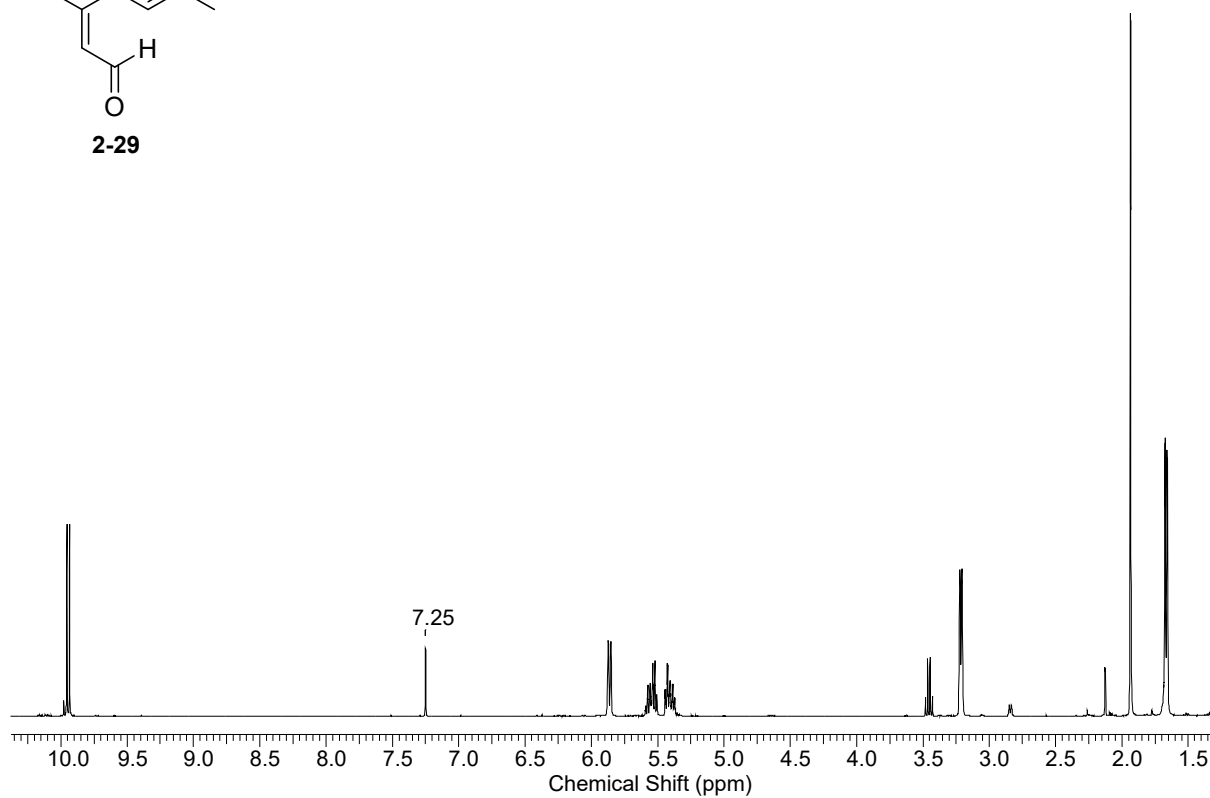
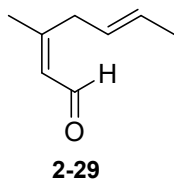


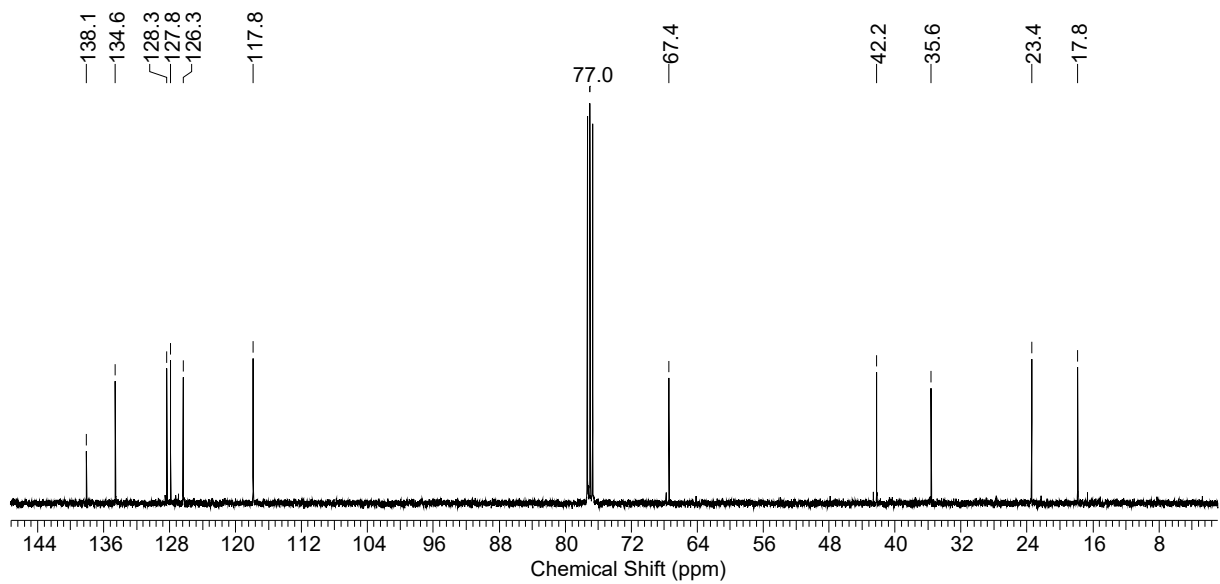
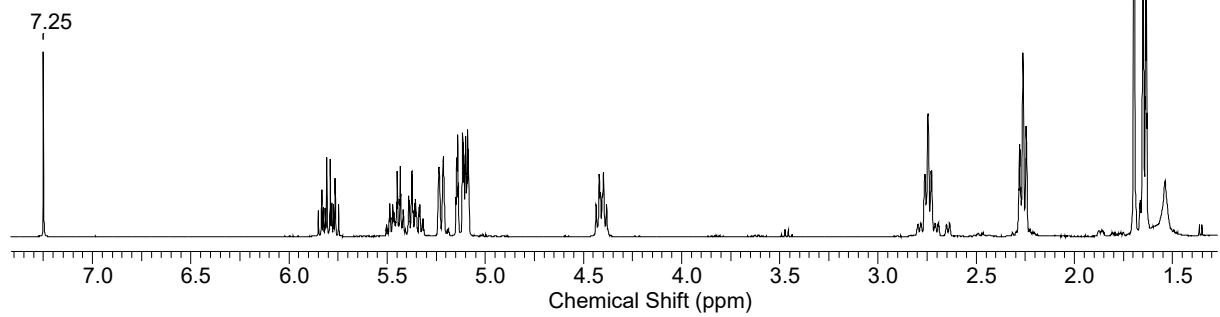
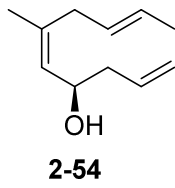


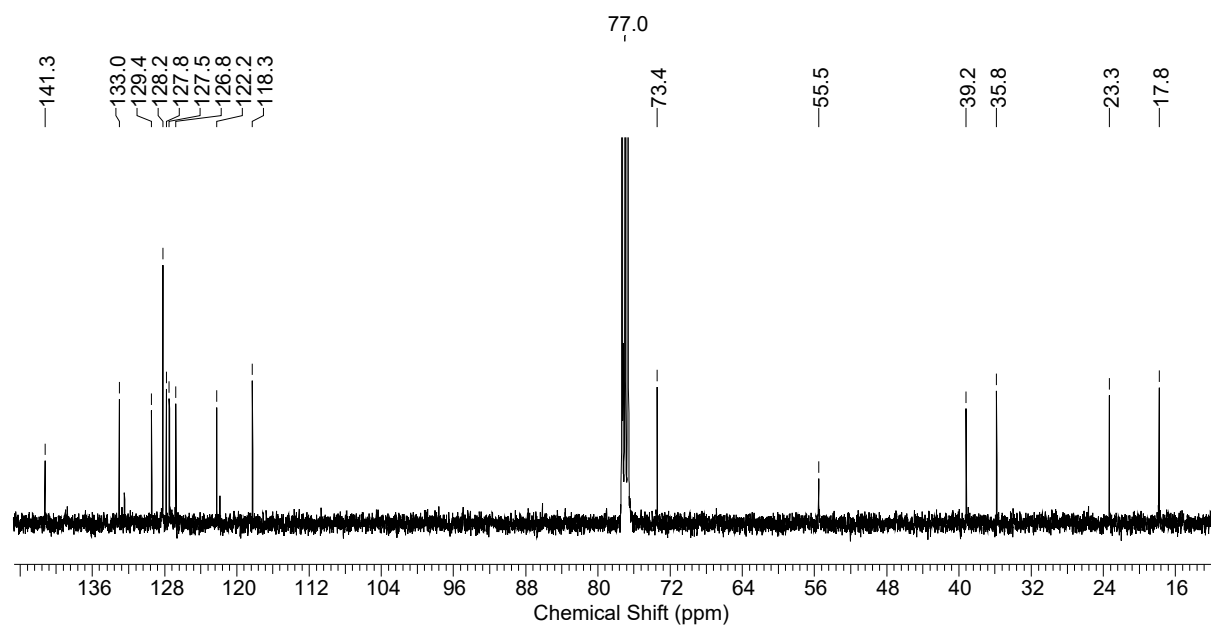
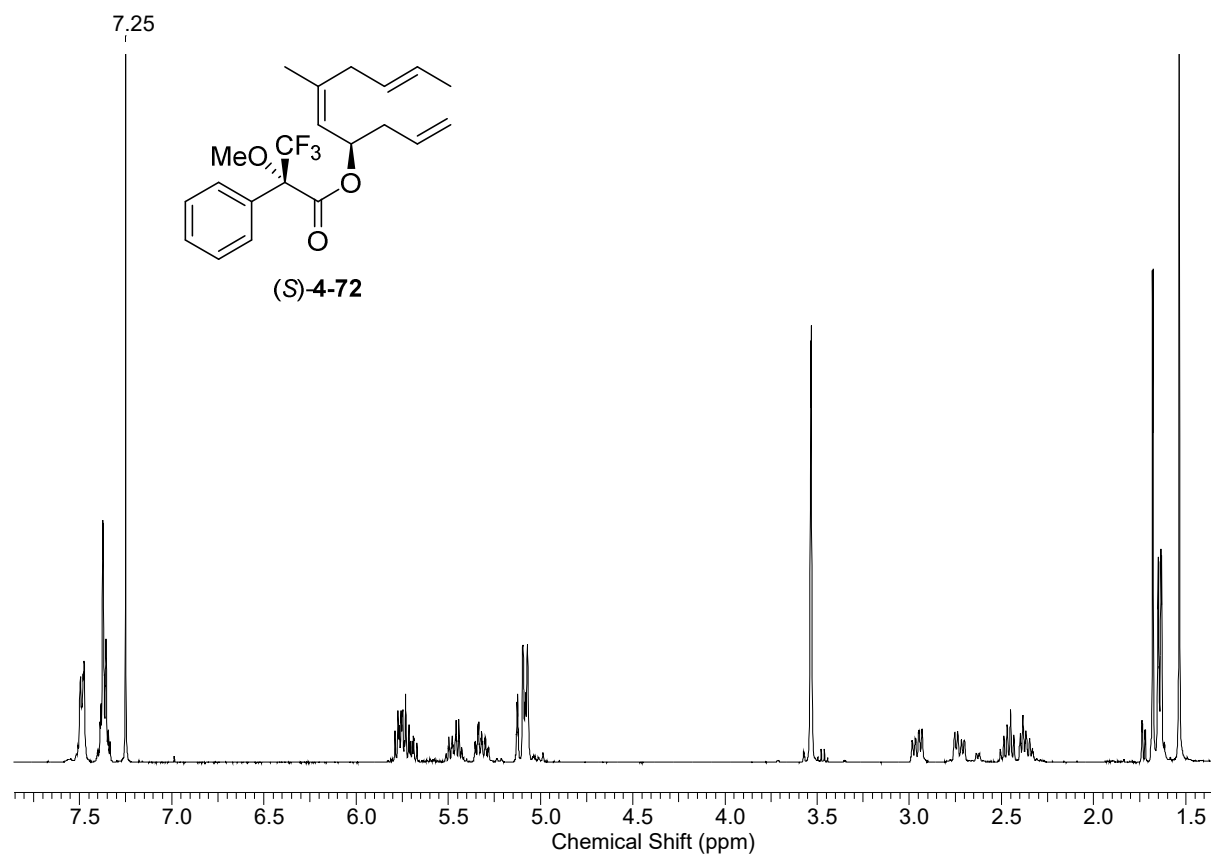
4-71

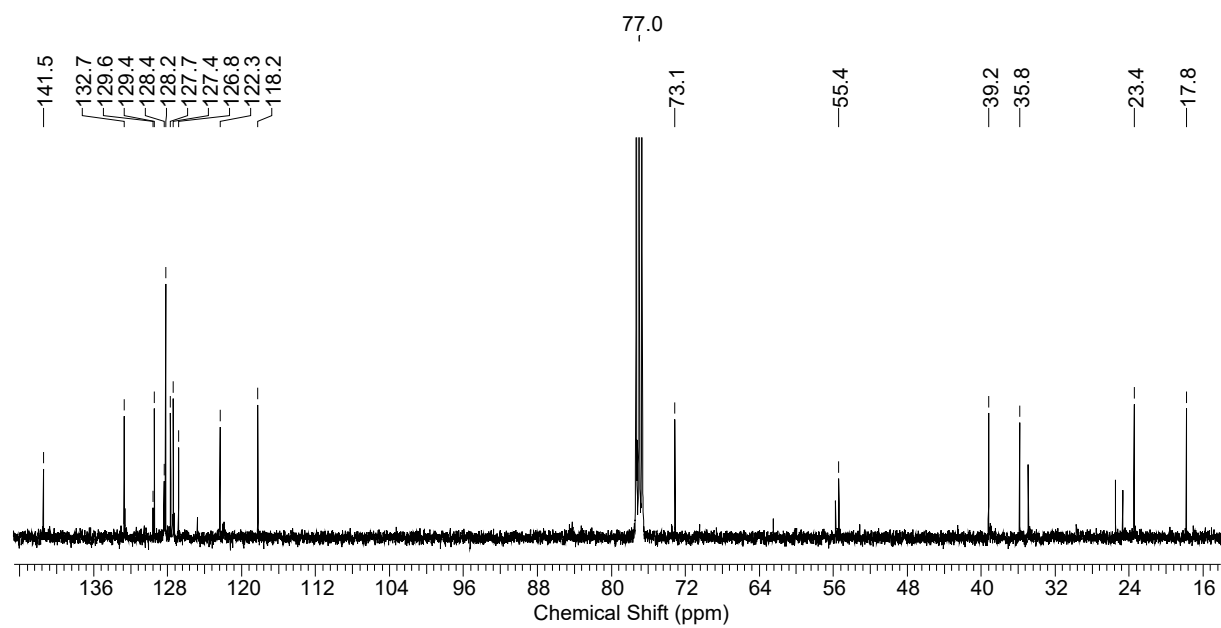
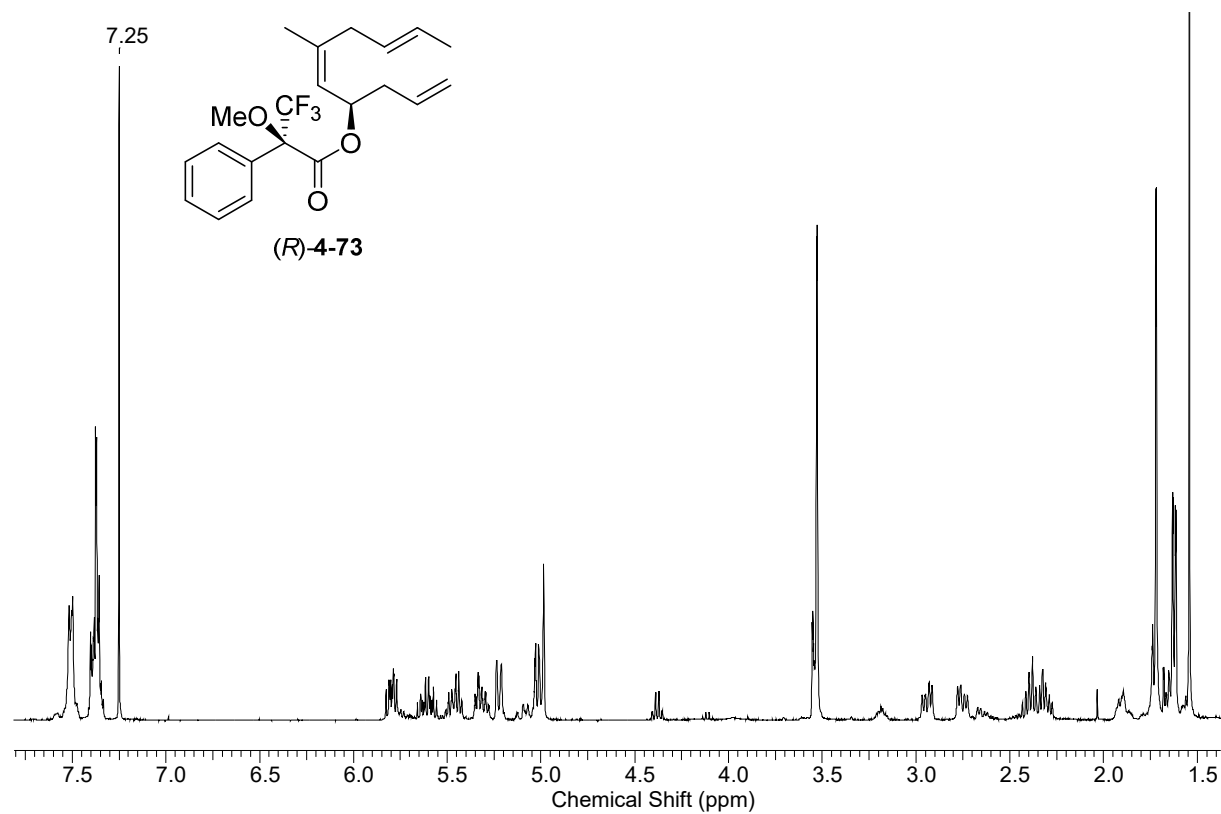


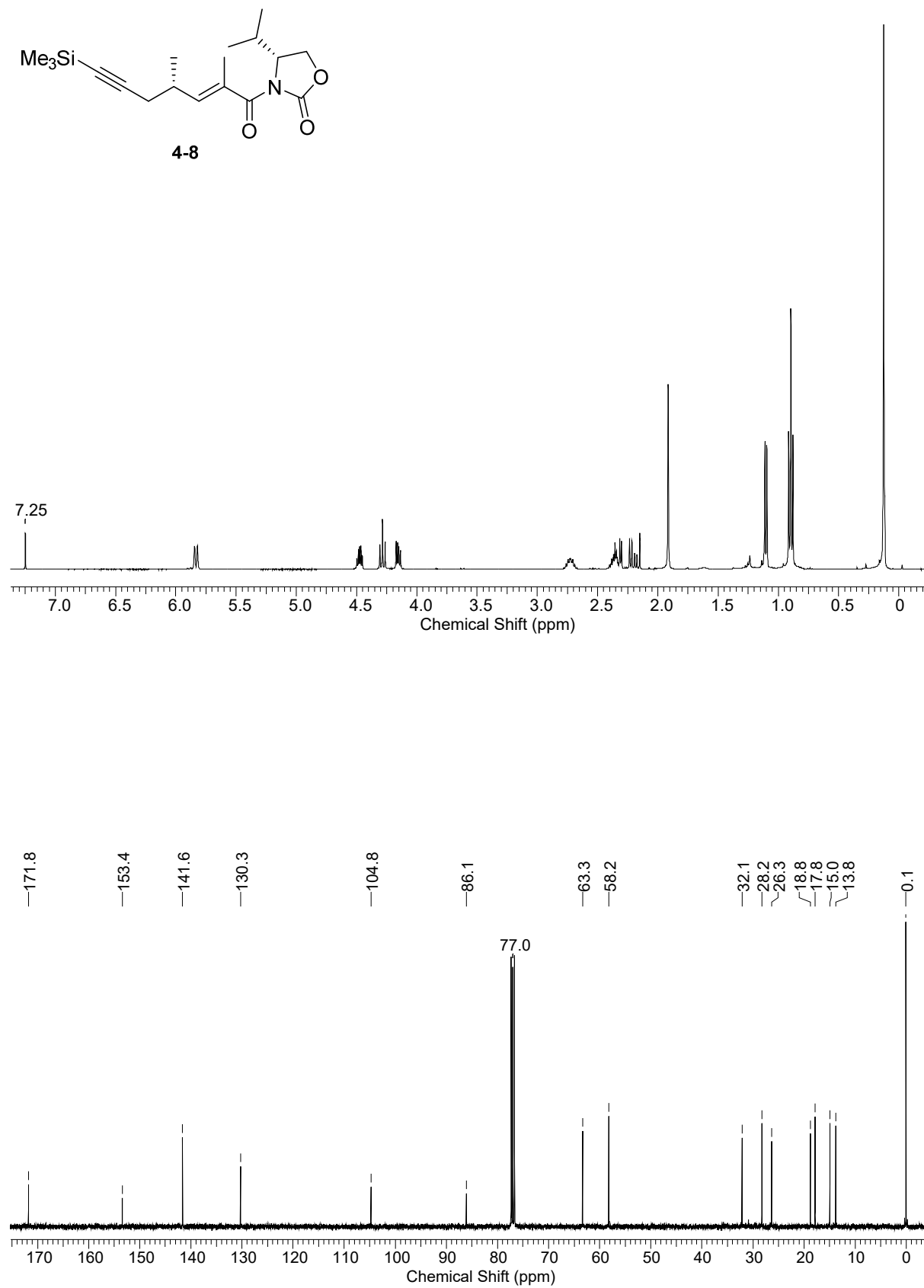


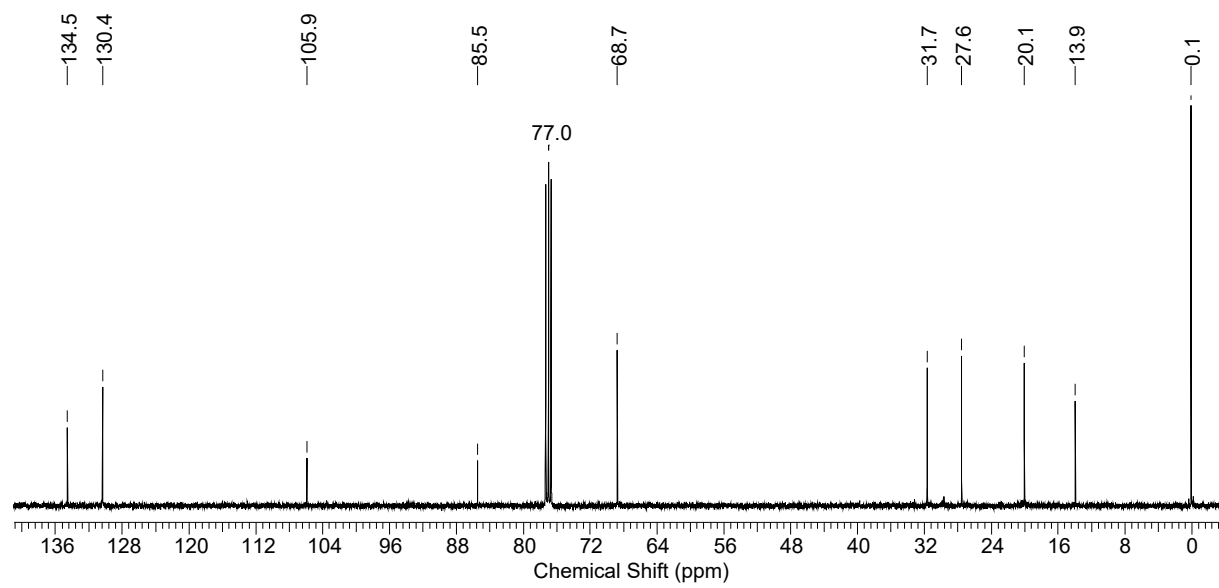
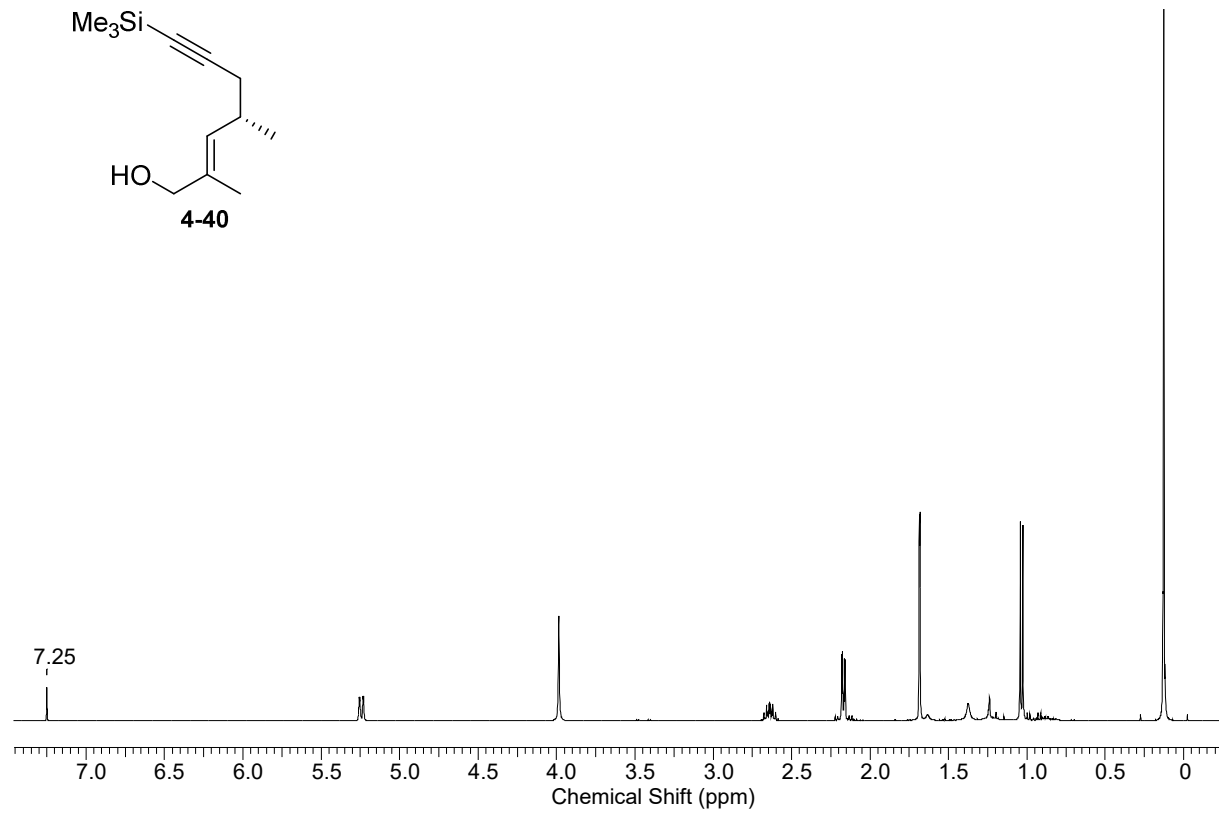
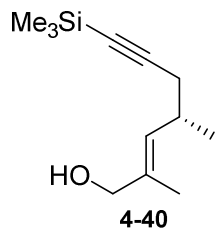


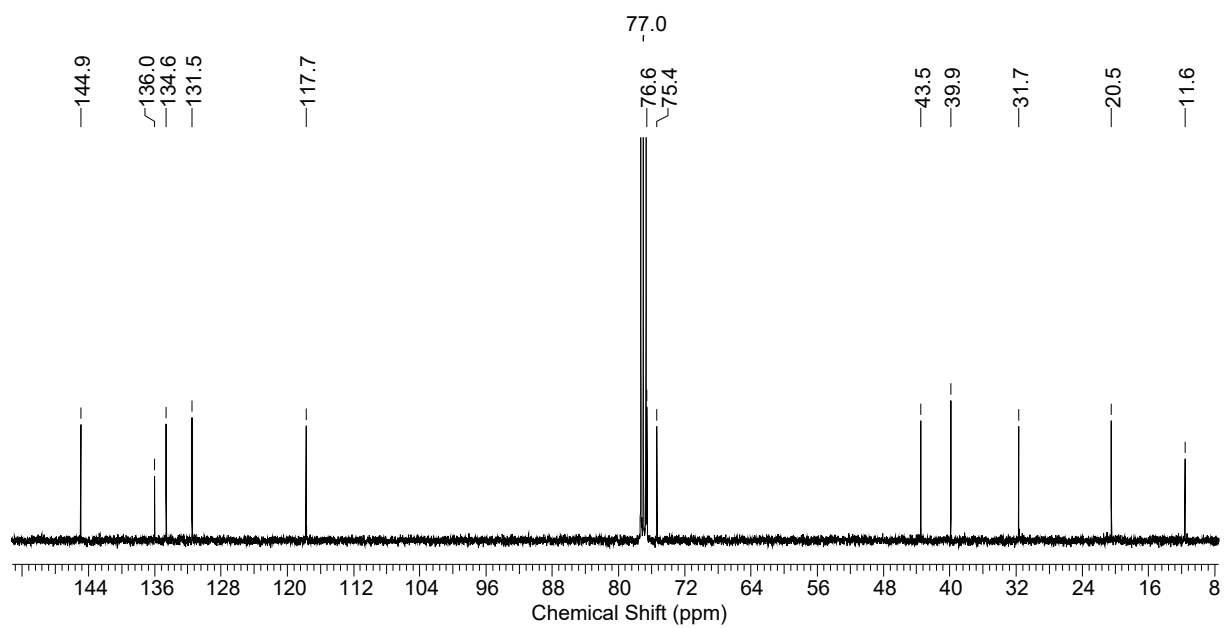
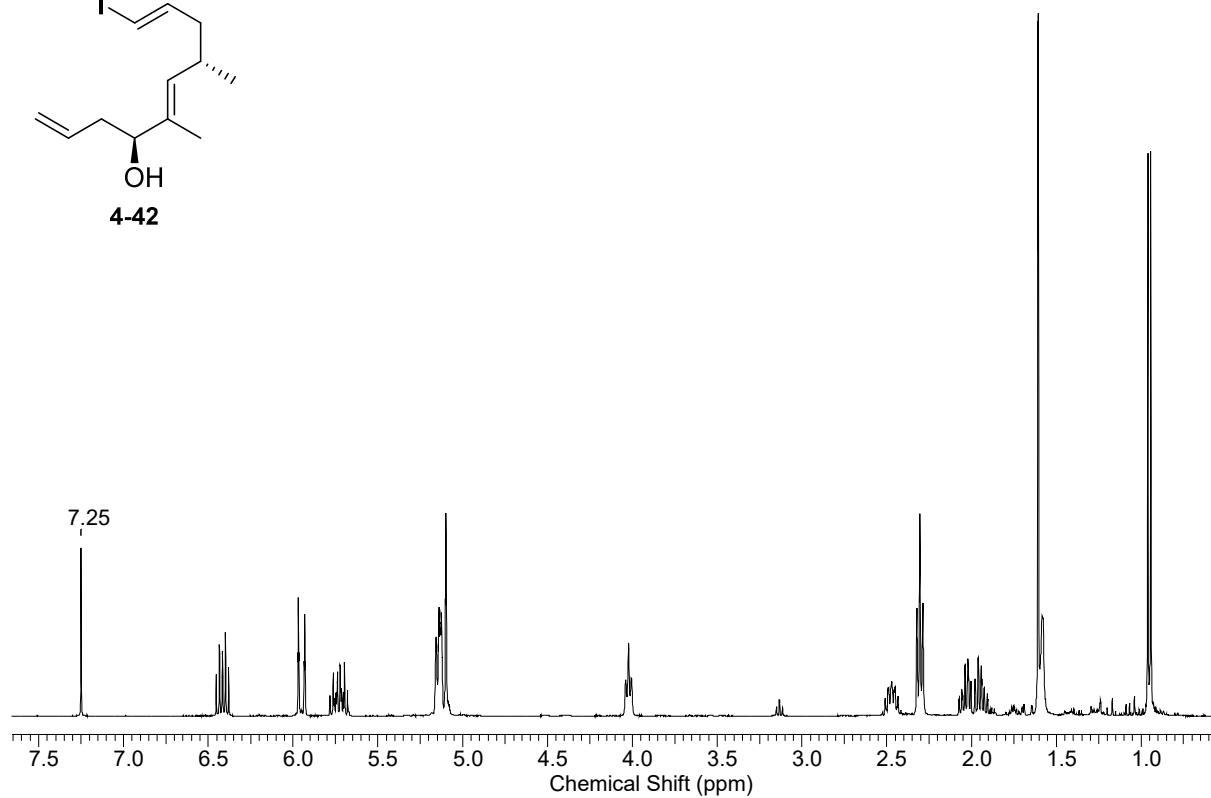
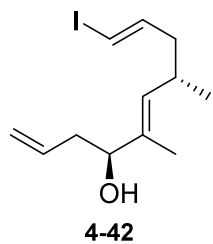


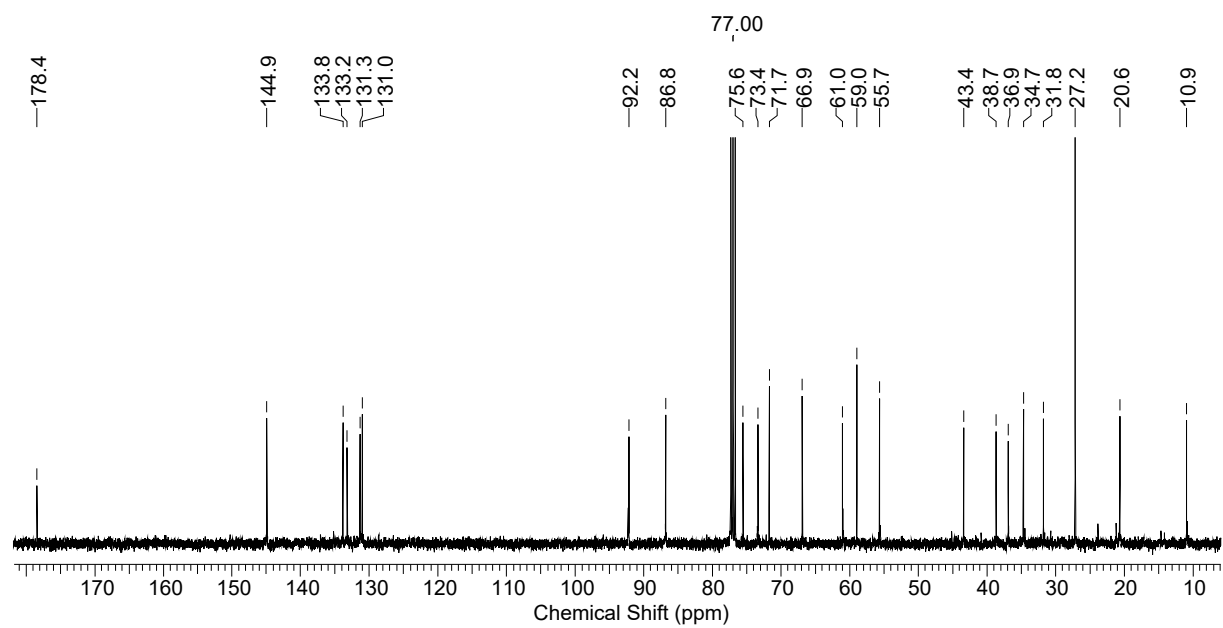
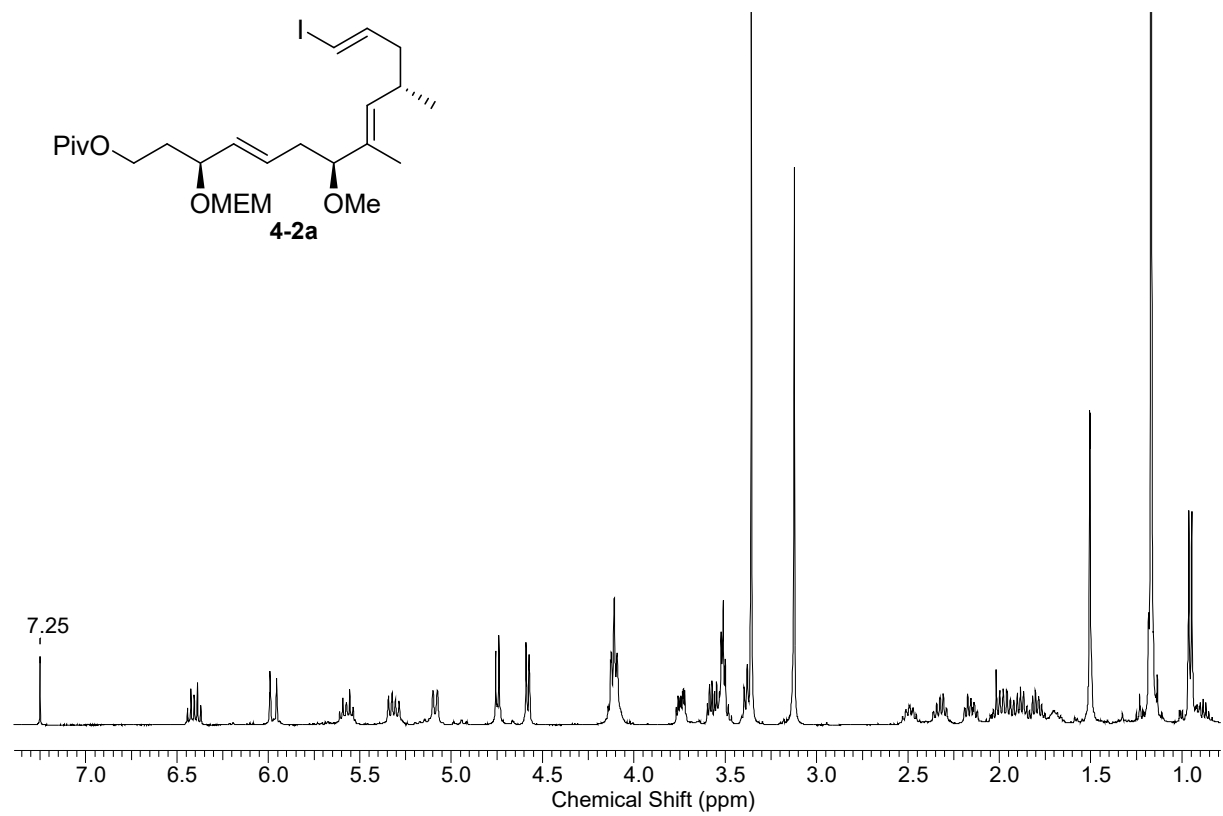


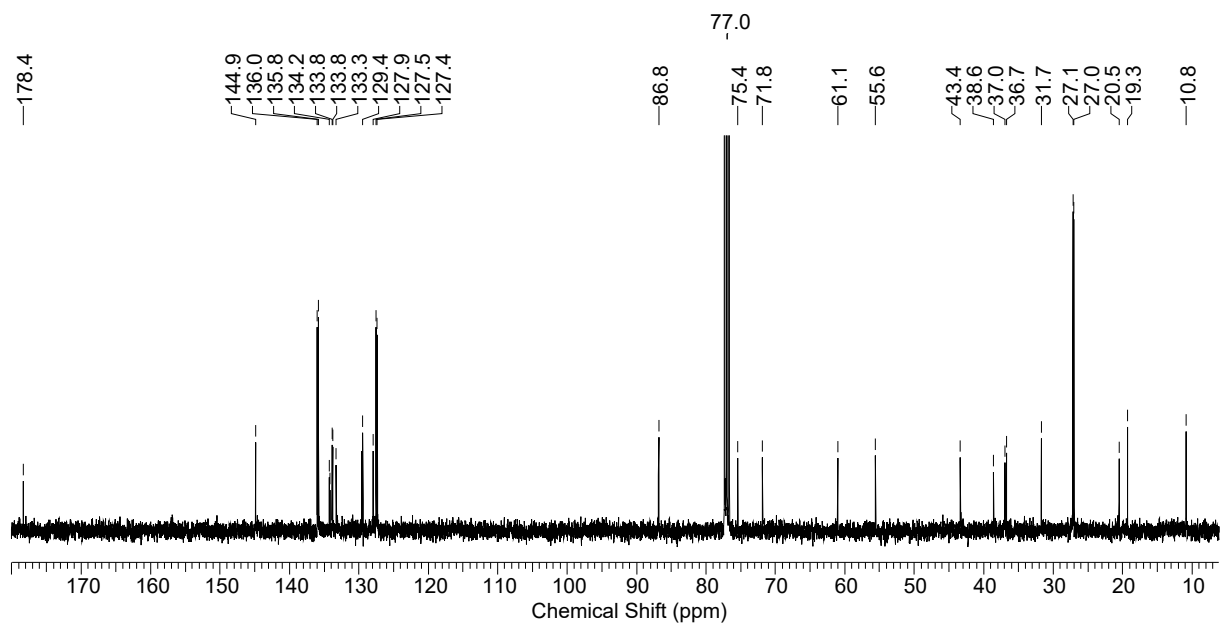
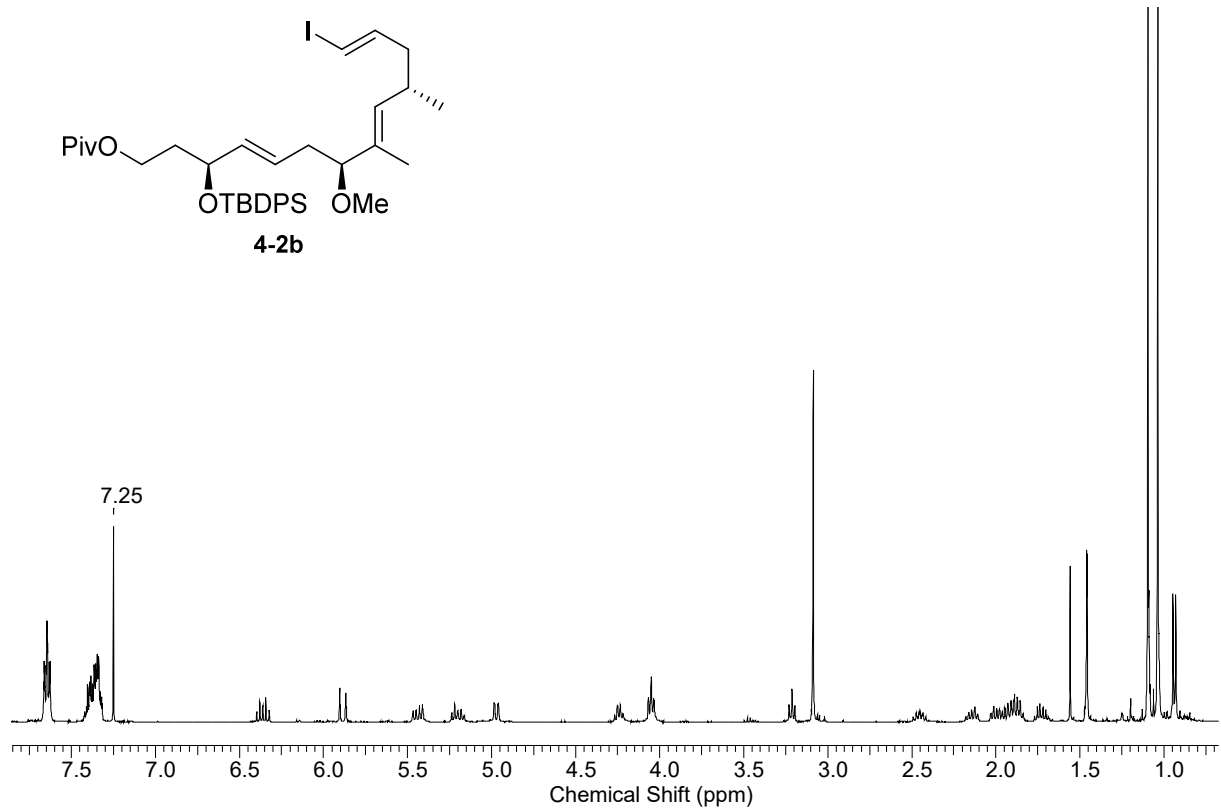
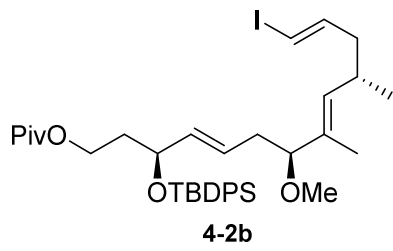


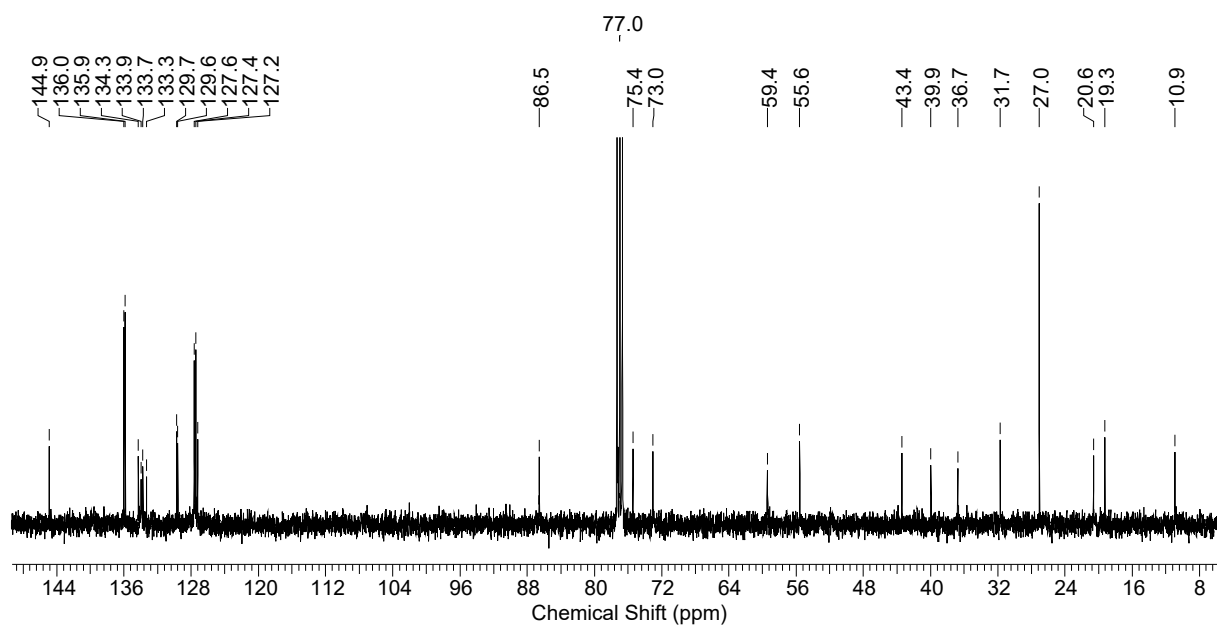
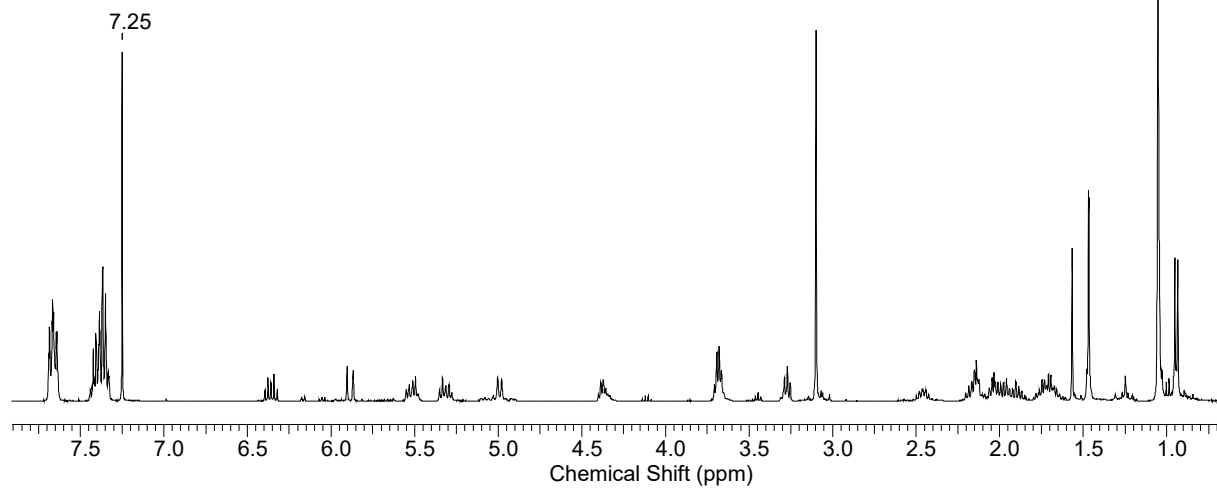
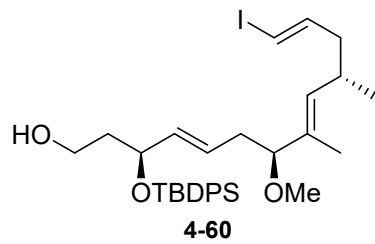


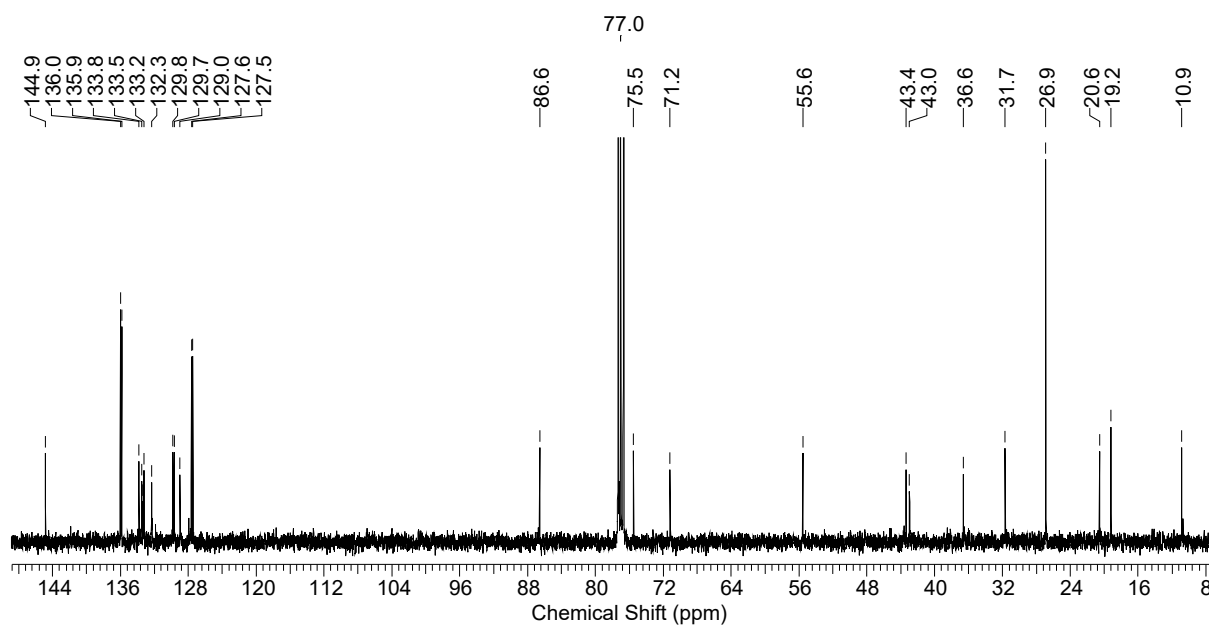
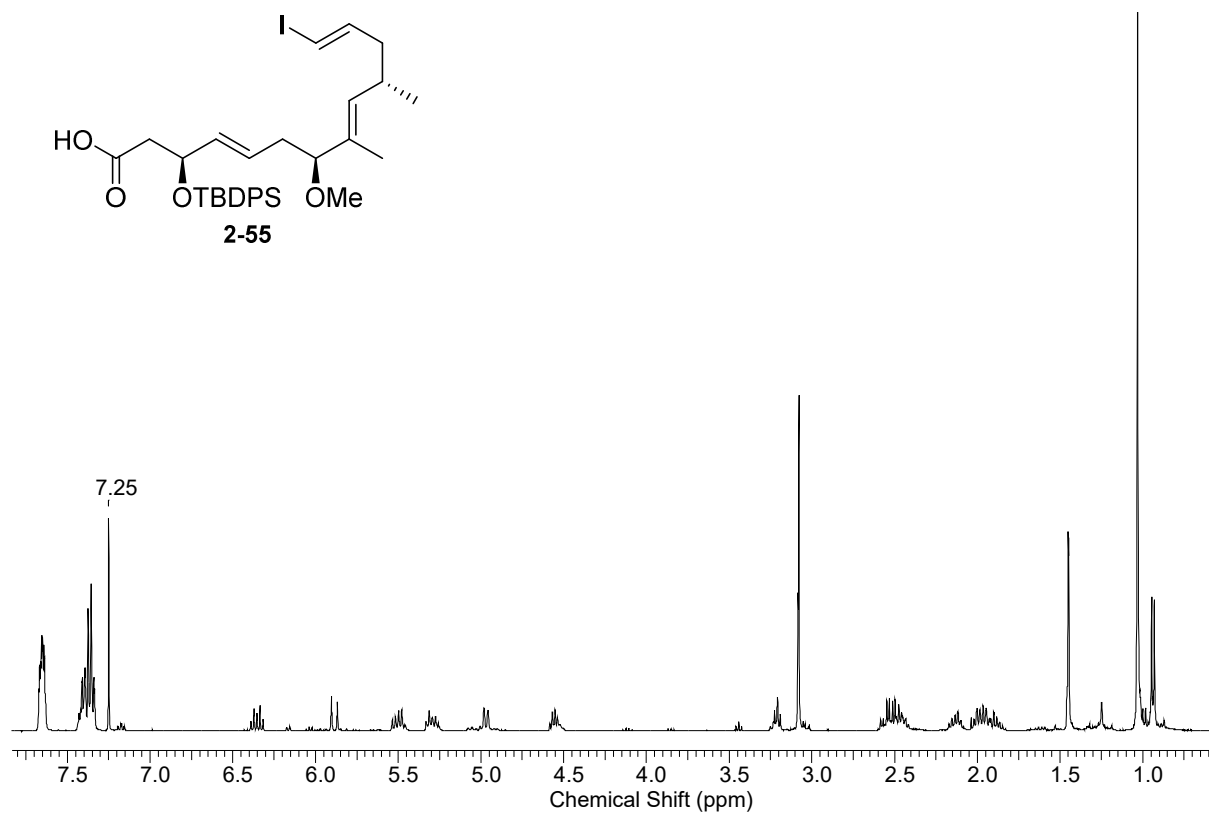
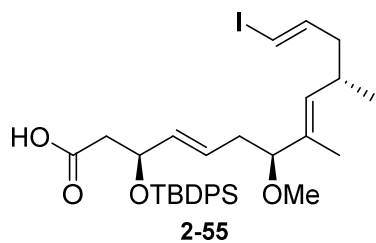


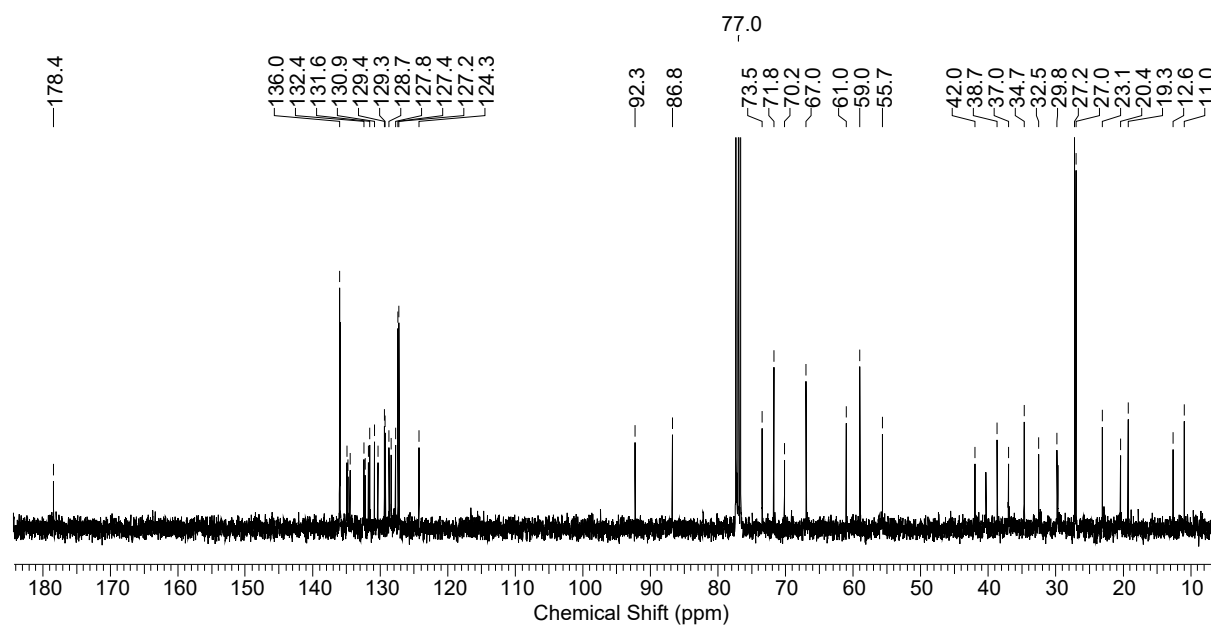
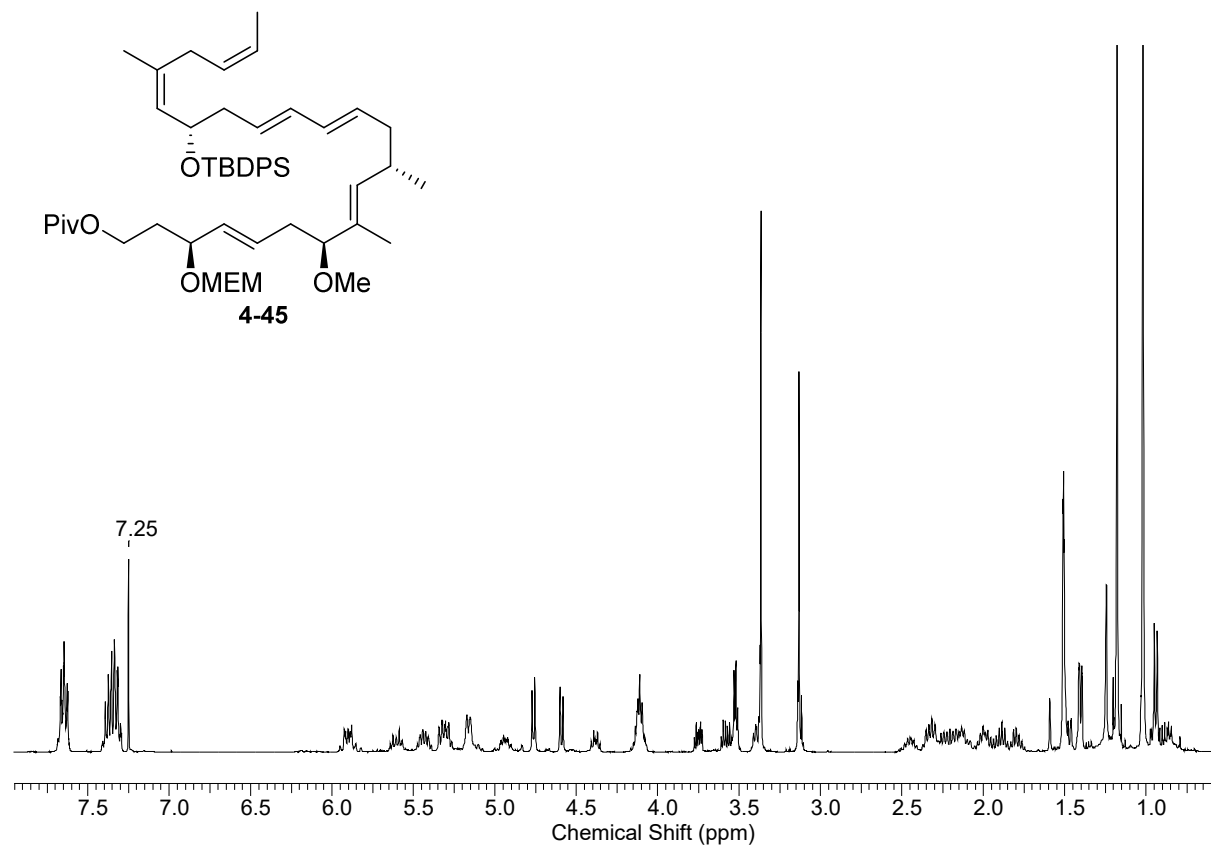


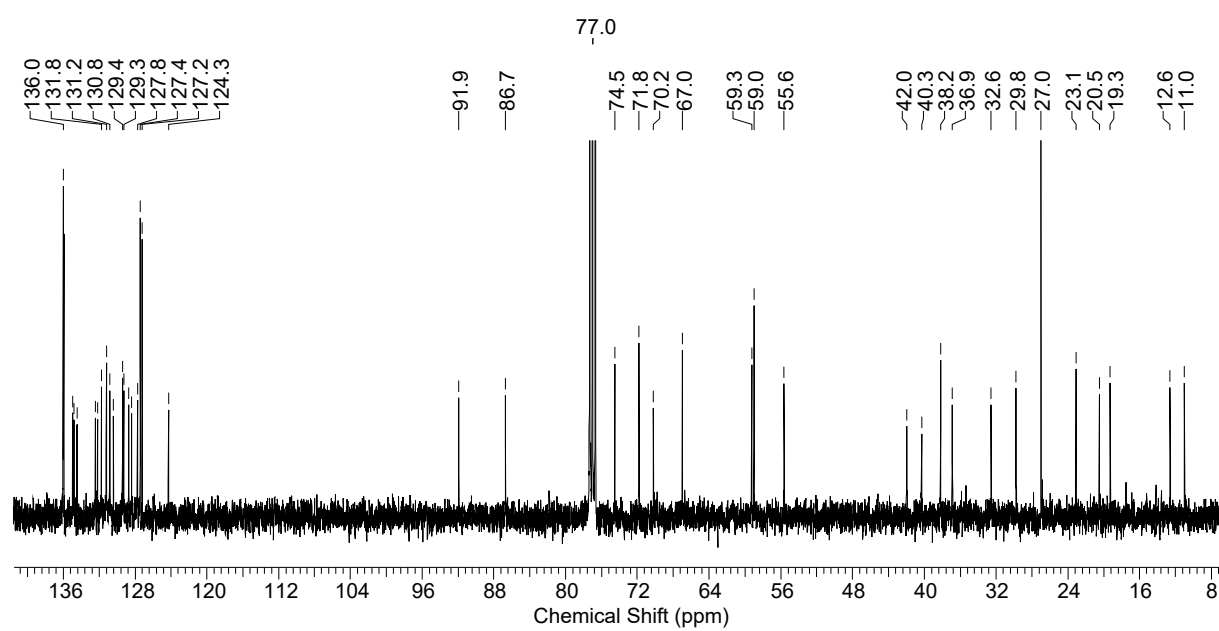
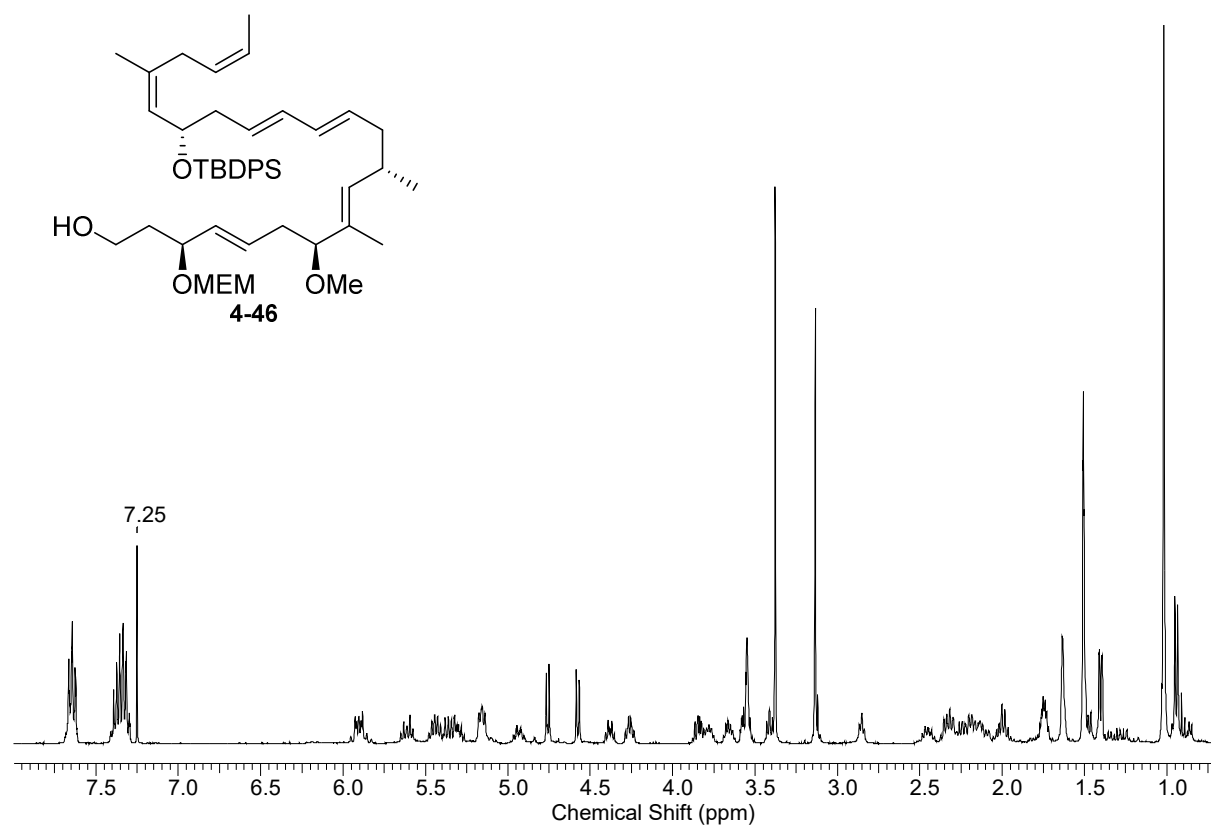


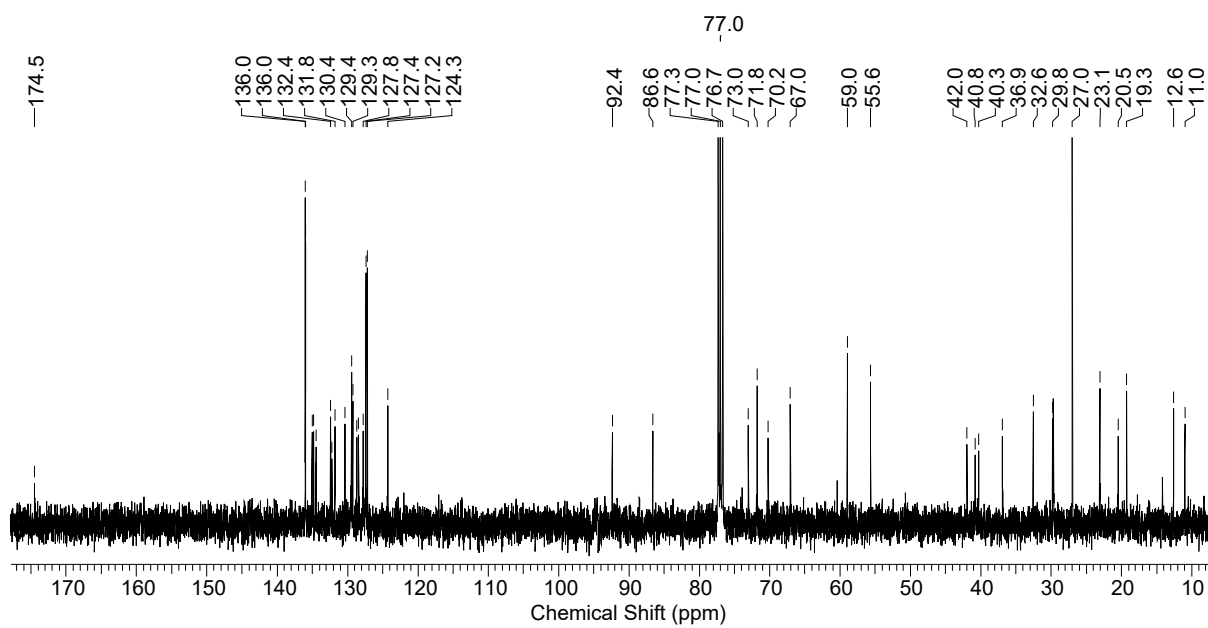
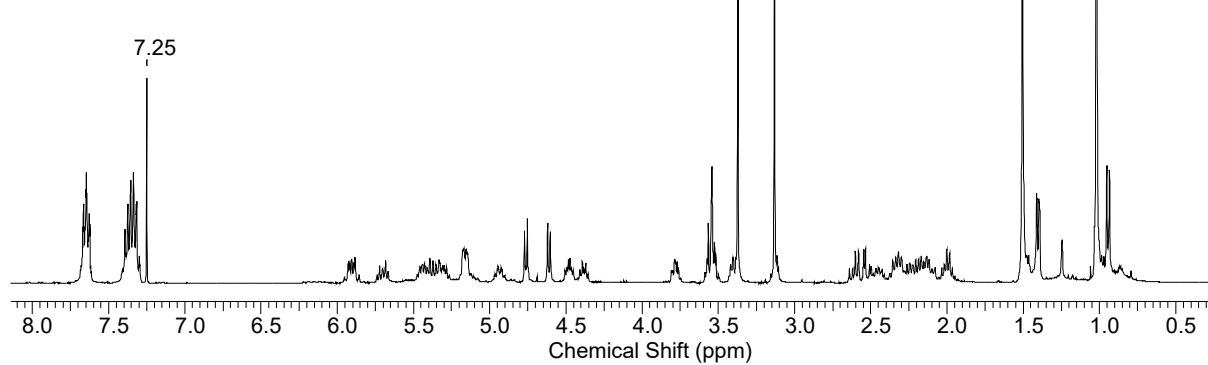
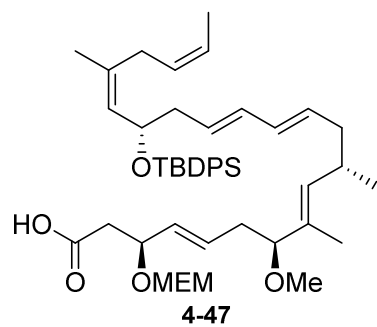


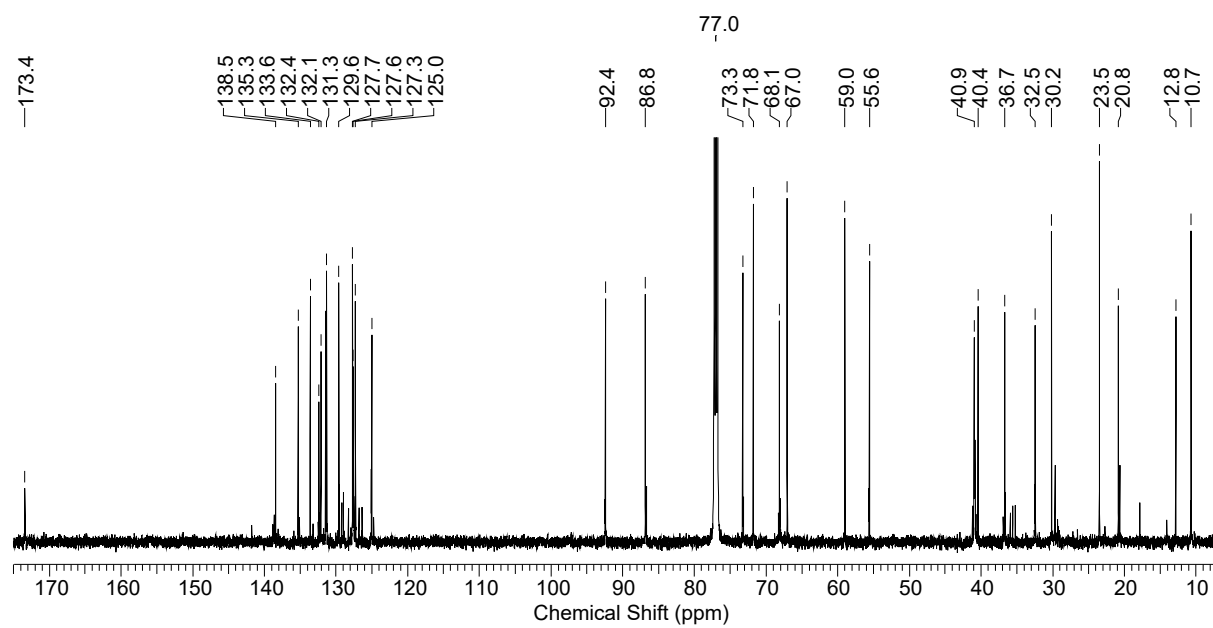
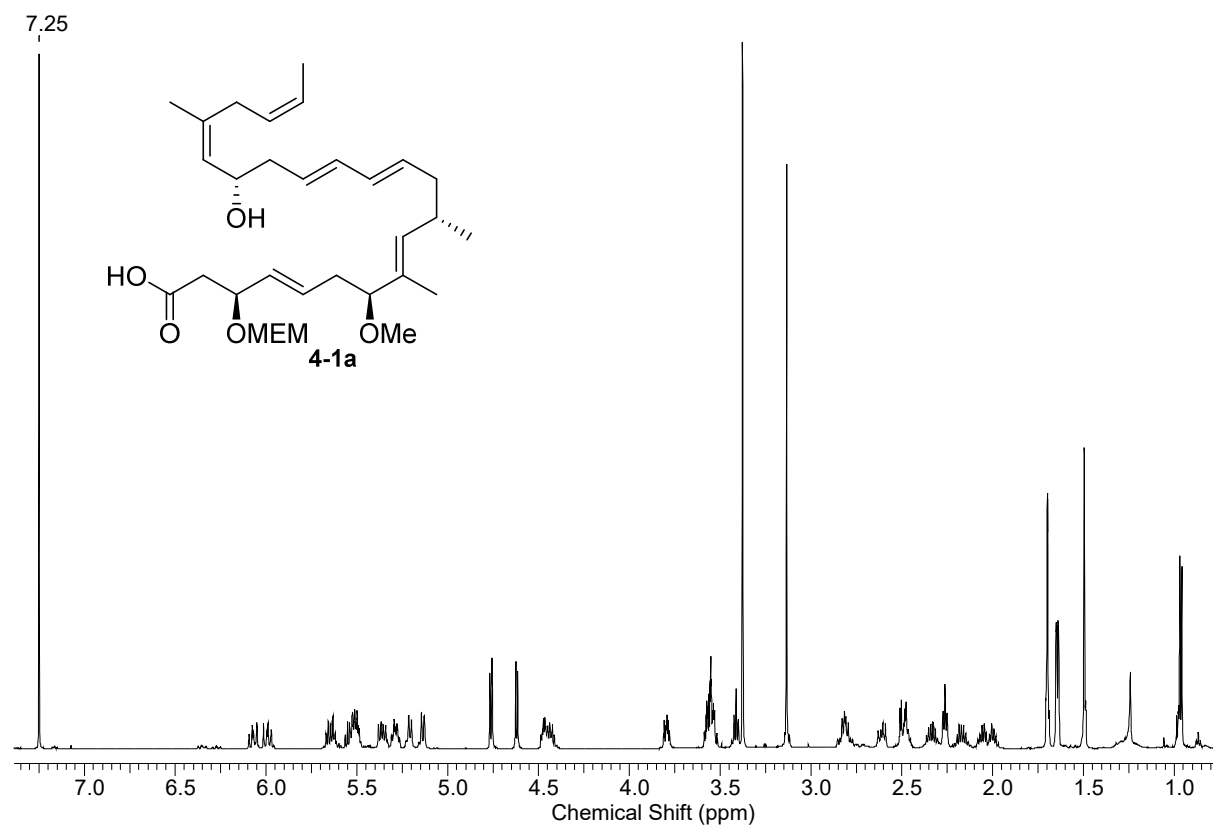


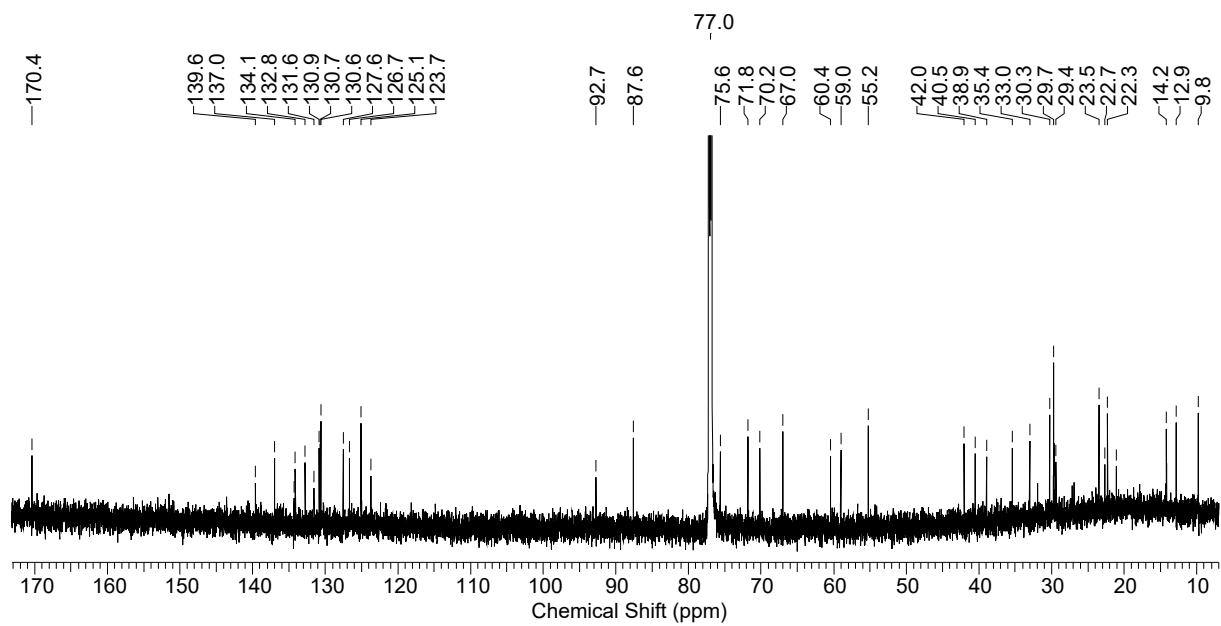
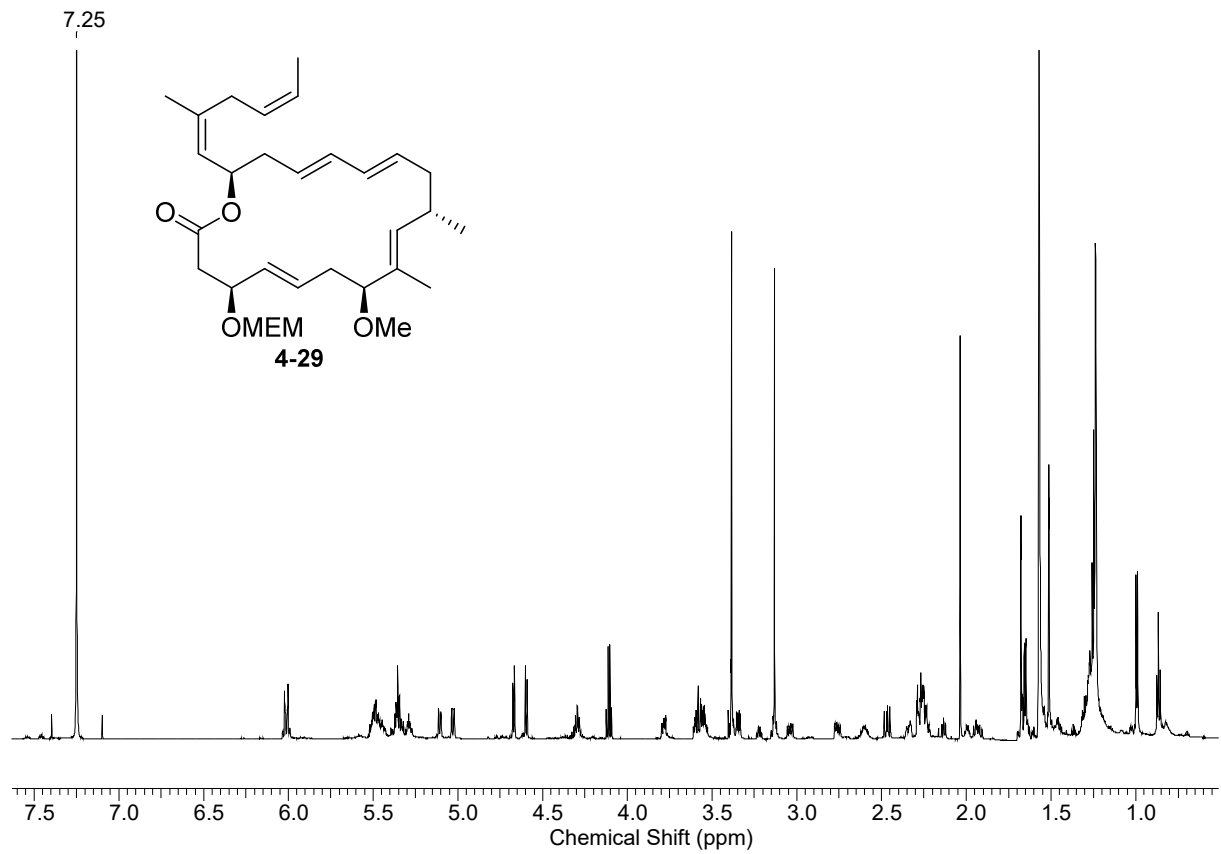


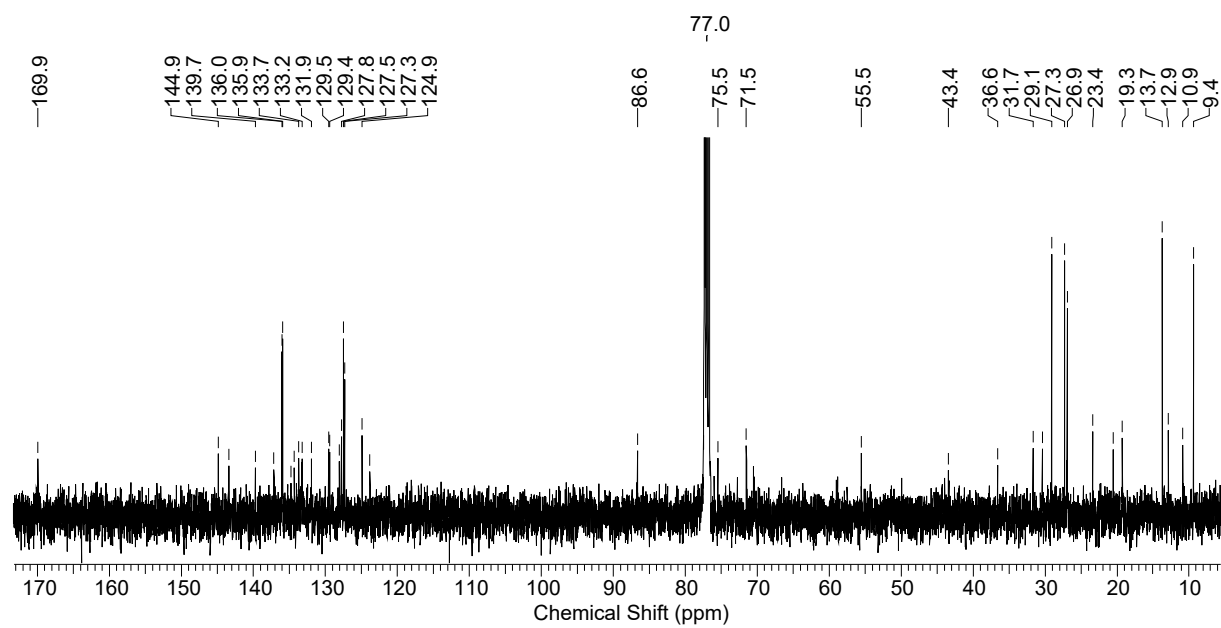
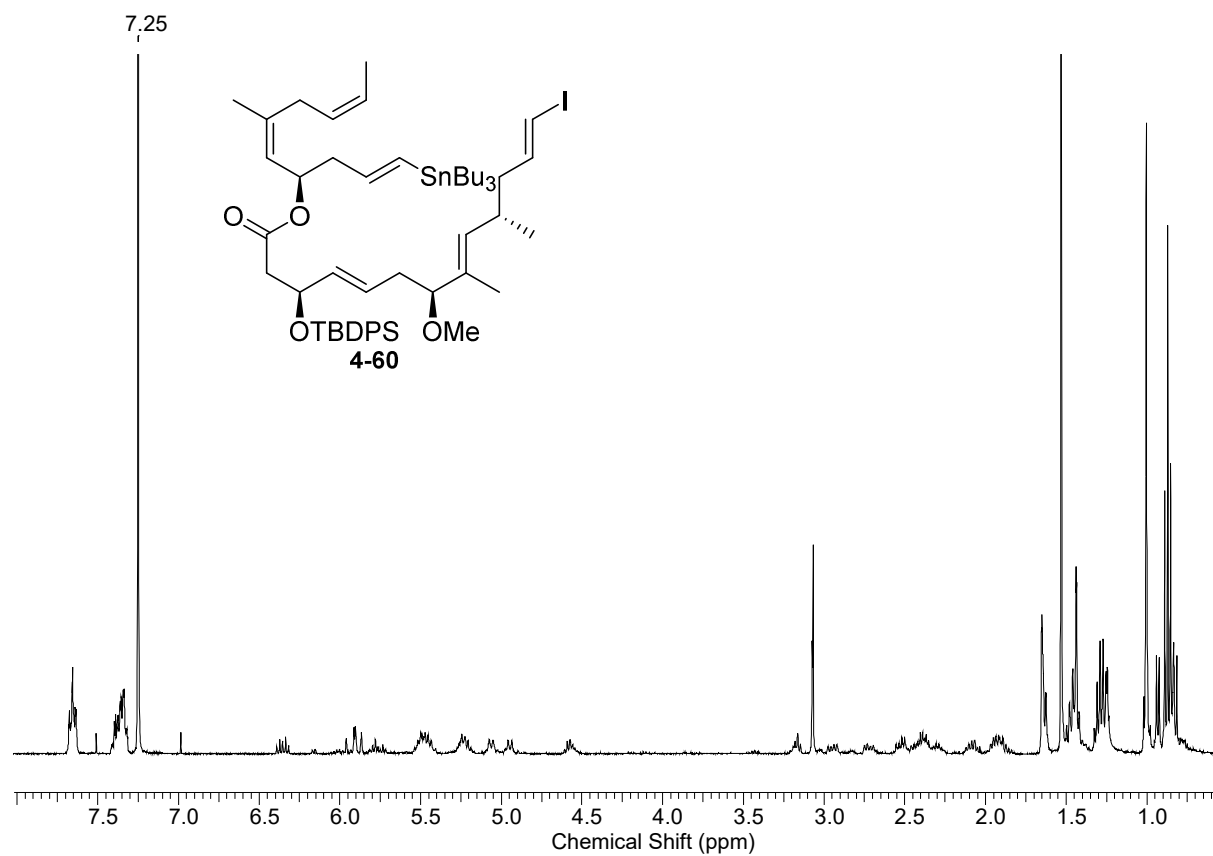


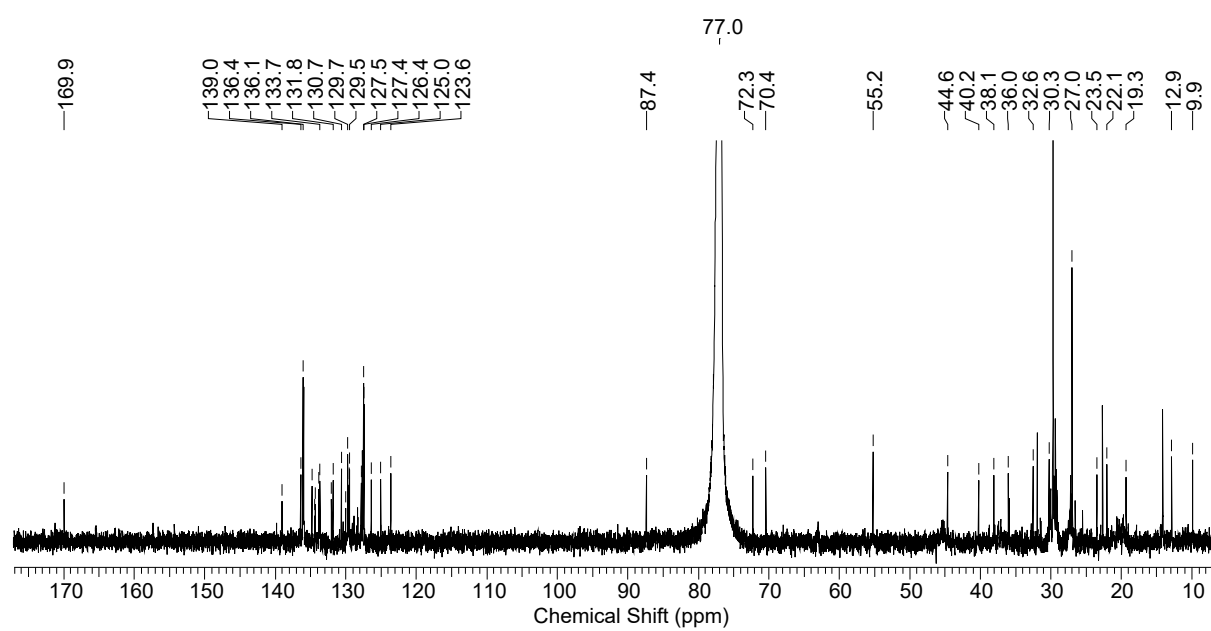
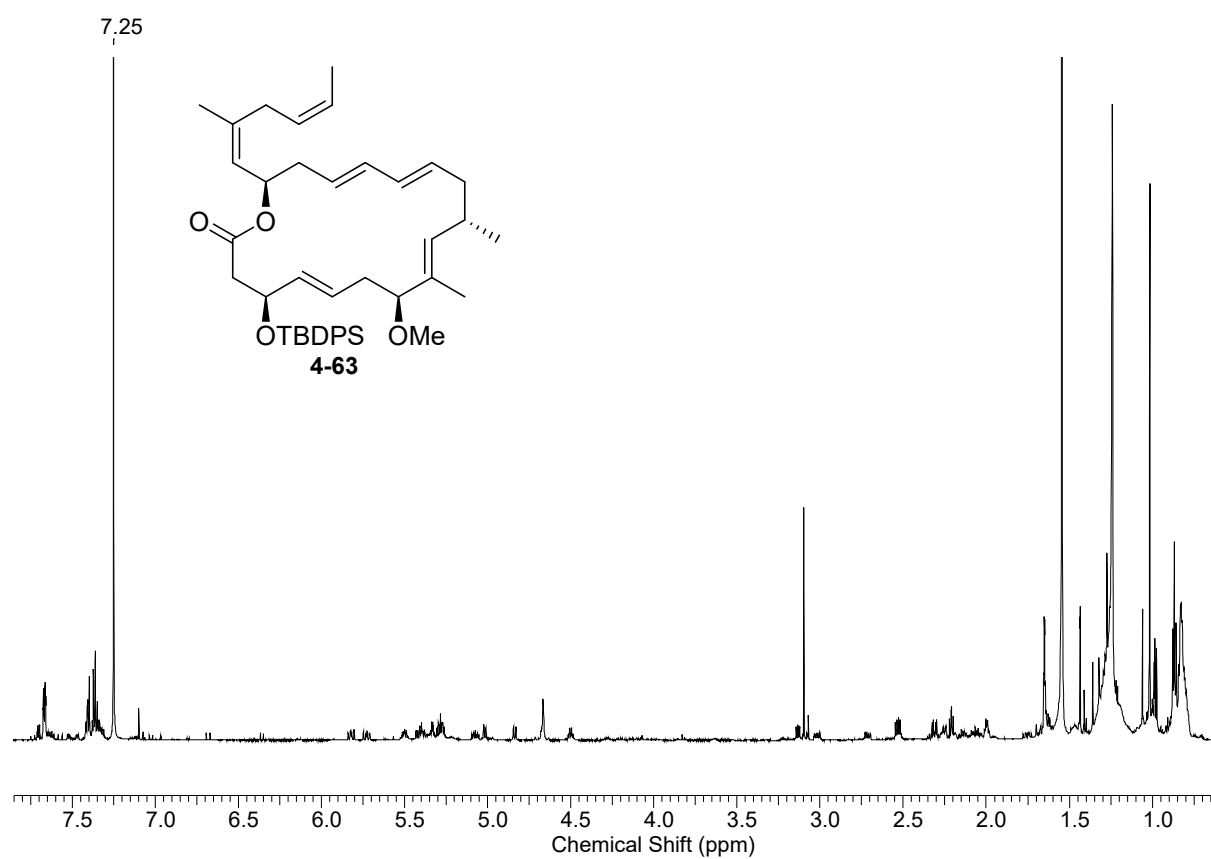


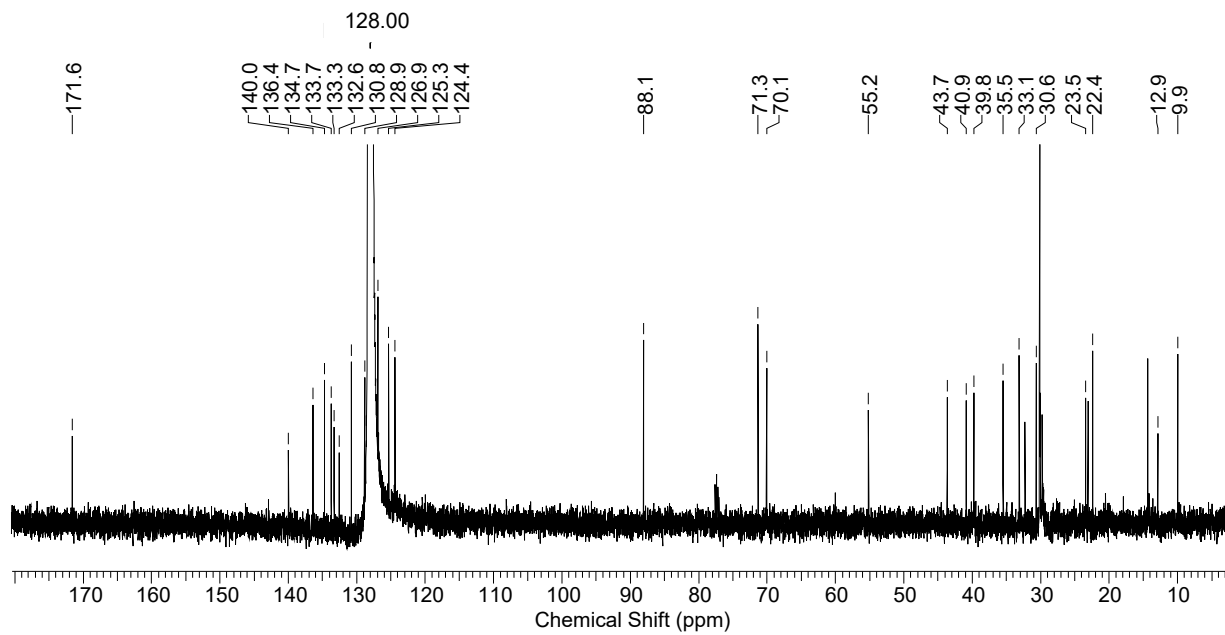
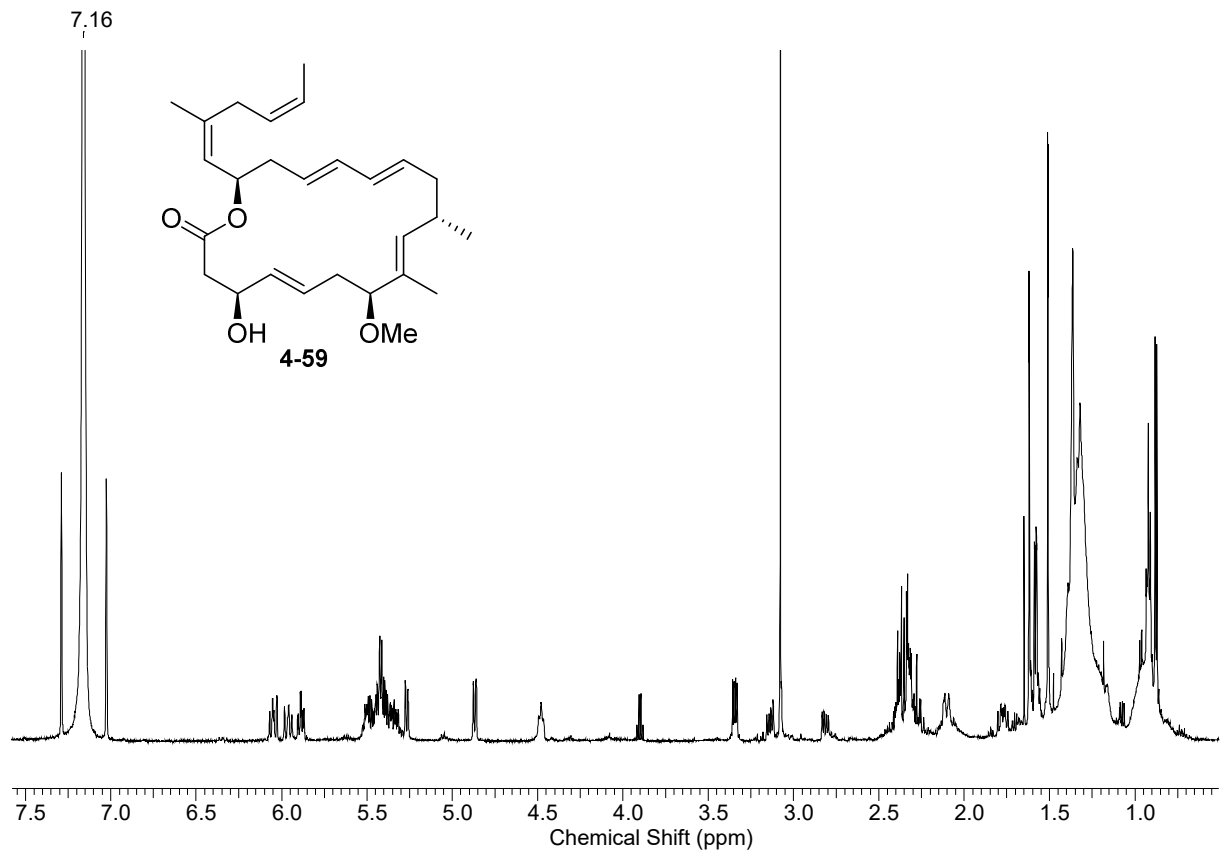


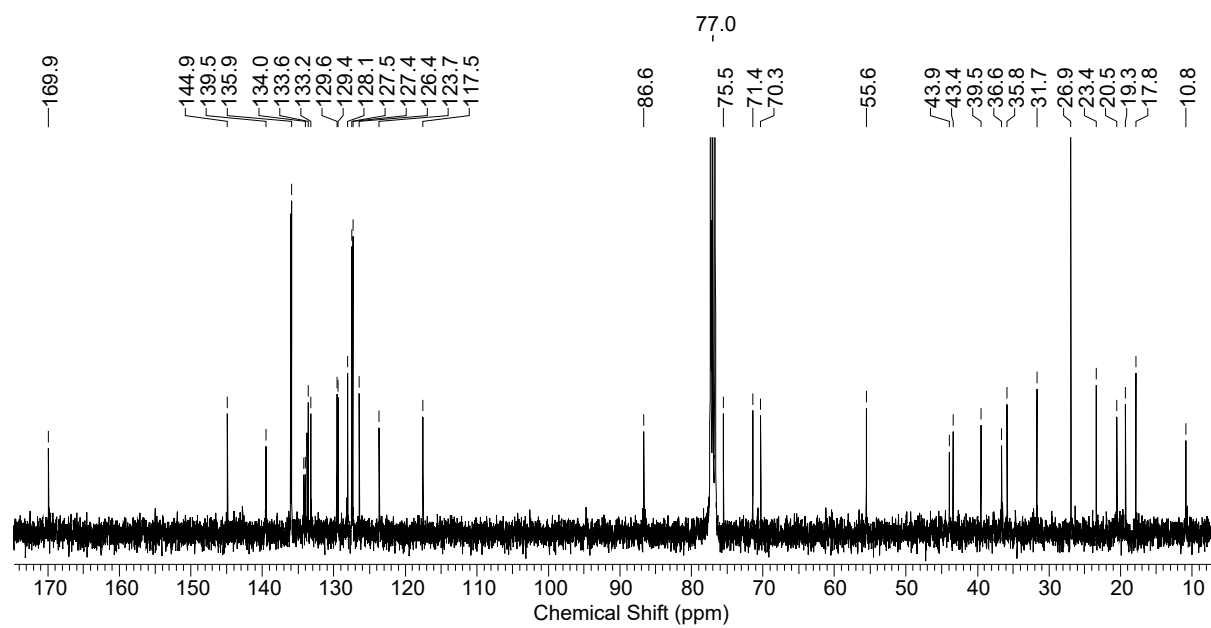
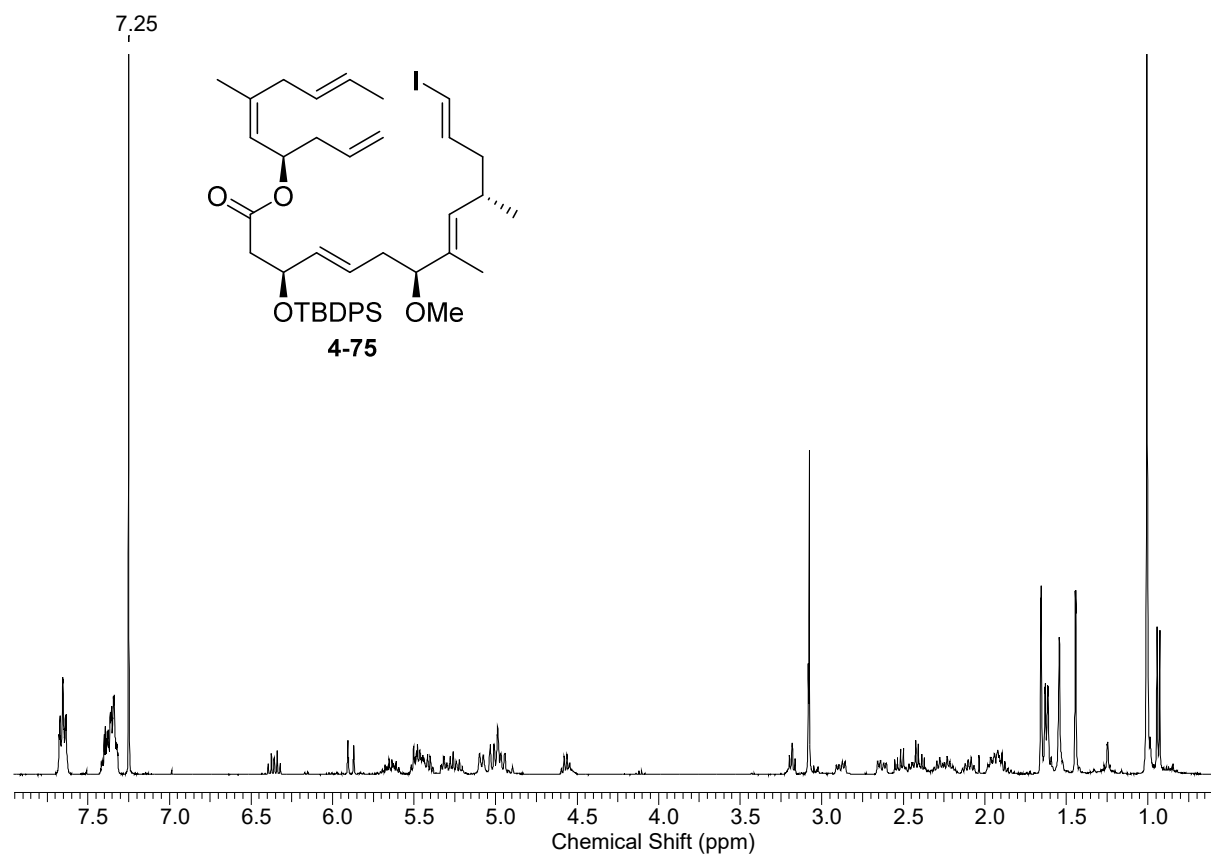


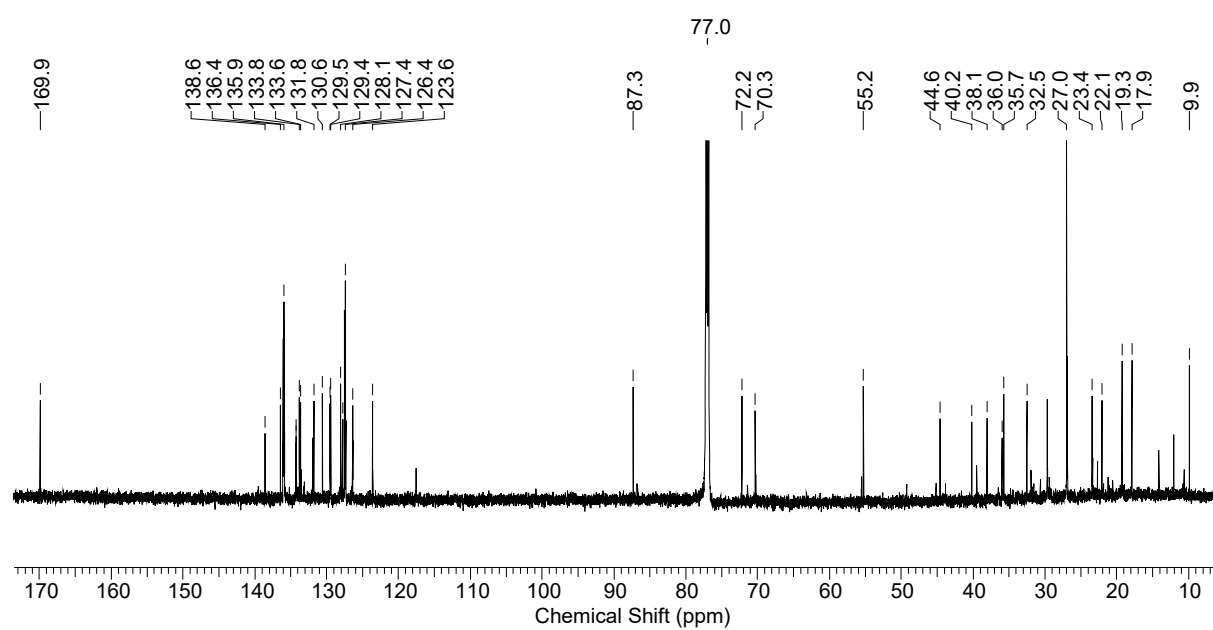
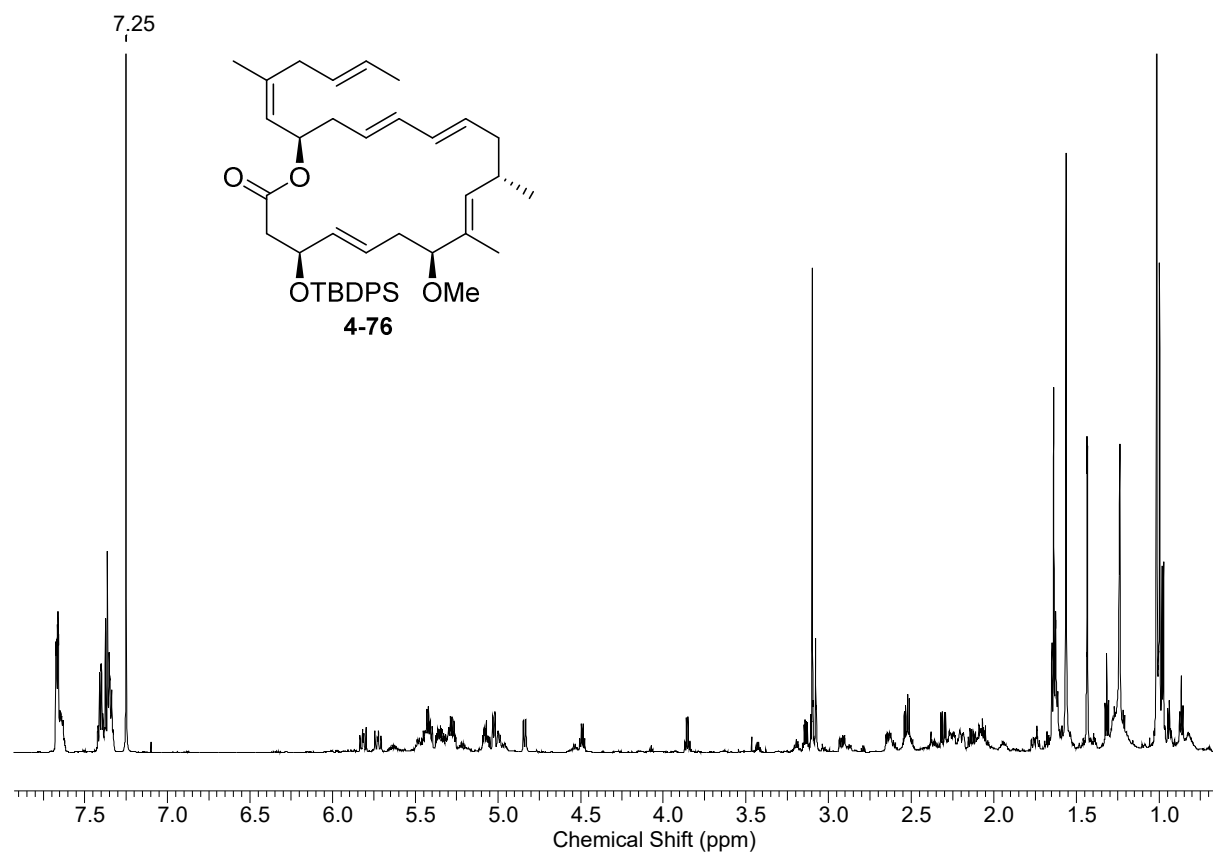


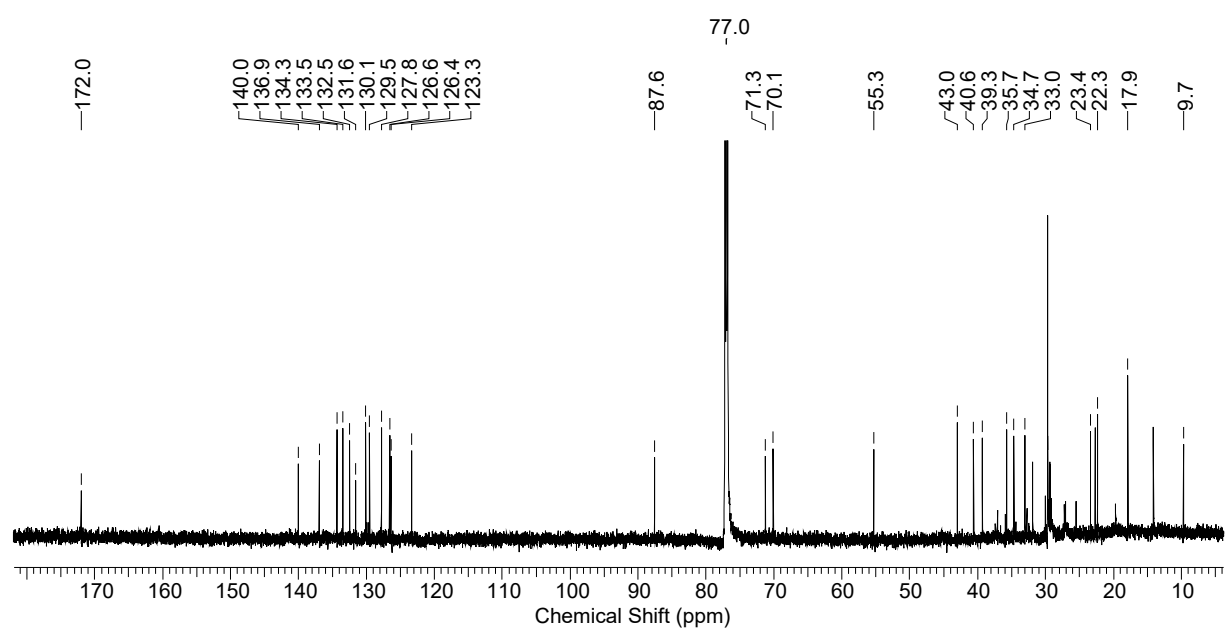
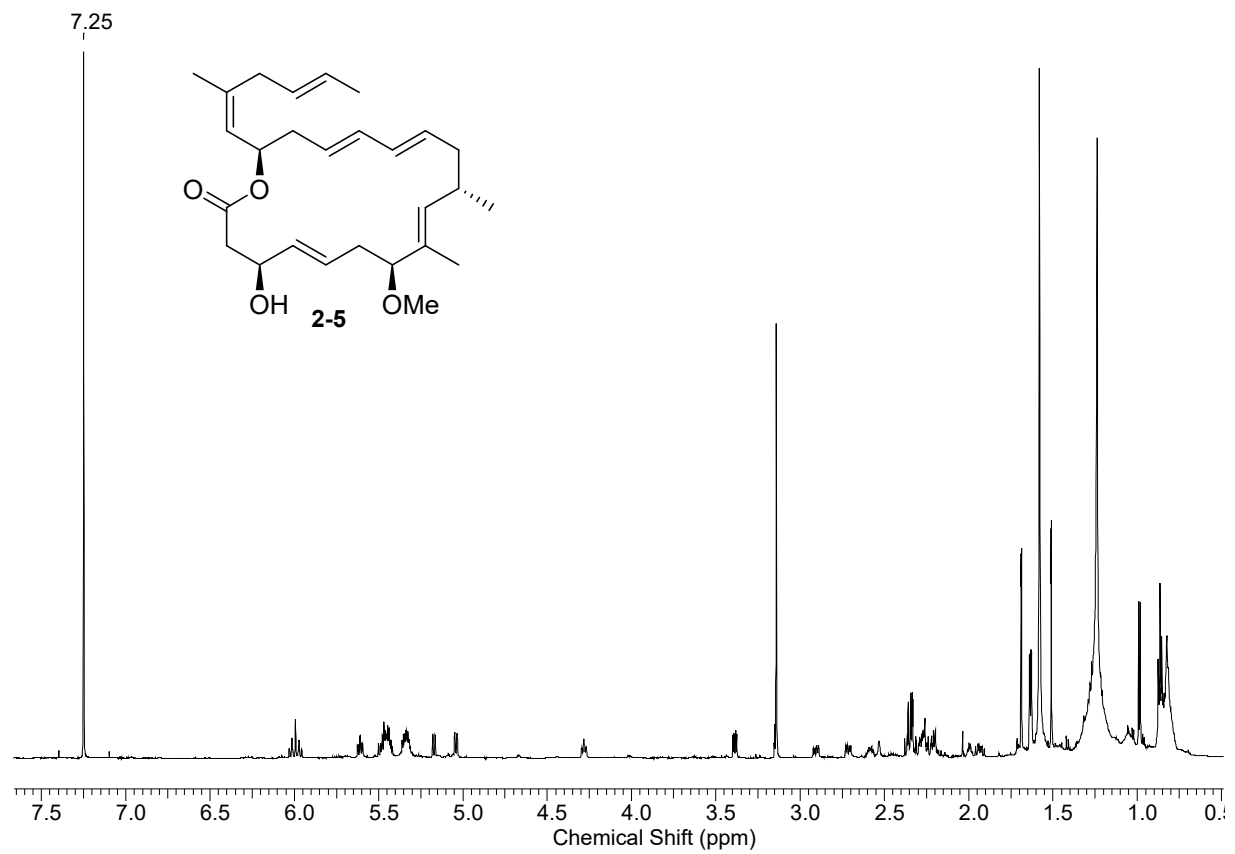


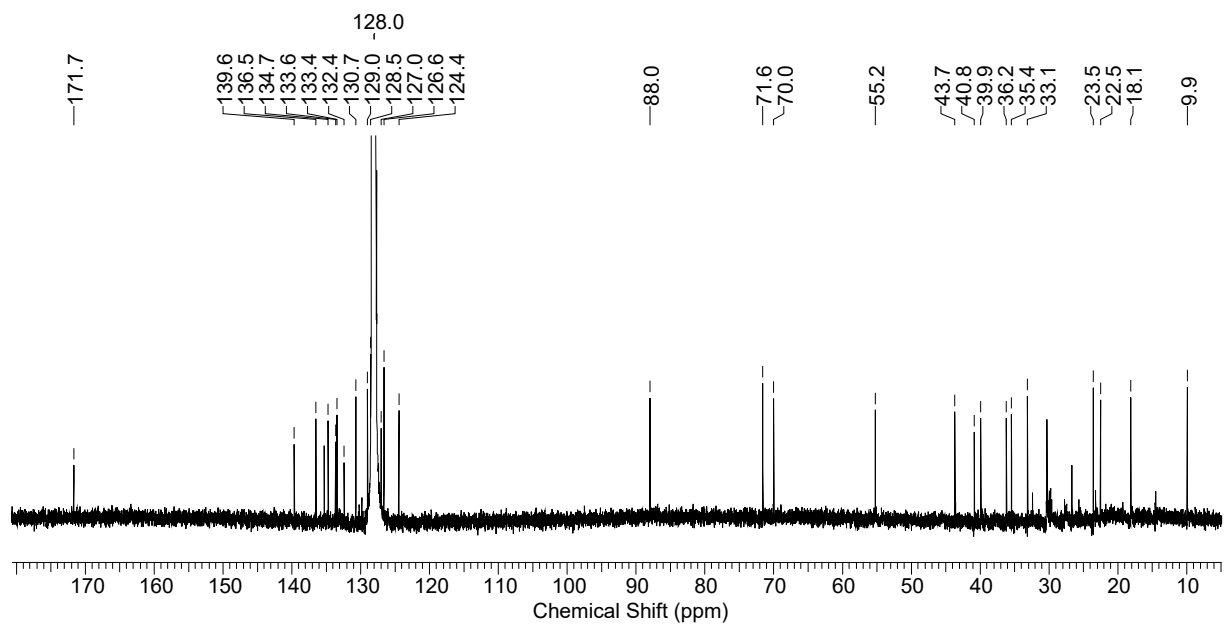
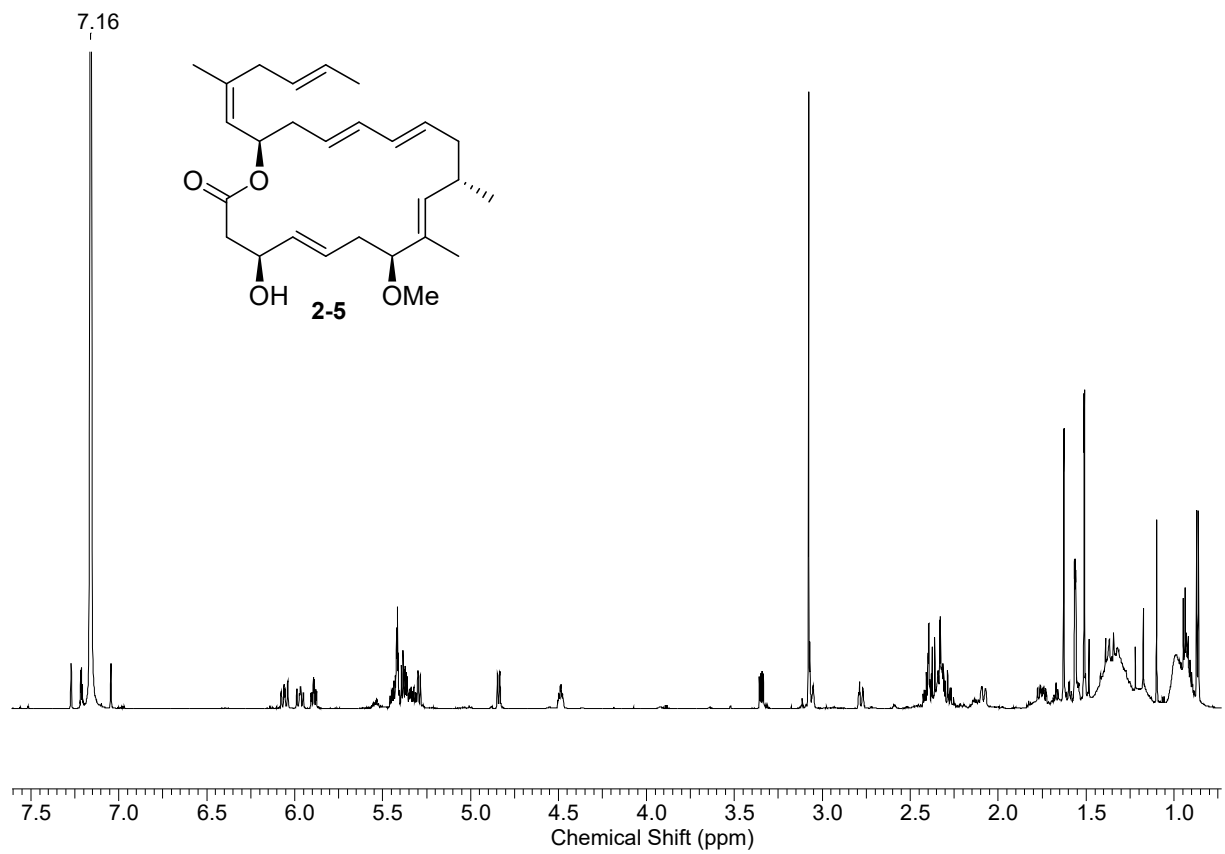












8 LITERATUR

1. S. Grabley; G. Pohnert, "Wirkstoffe aus der Natur" in *Vorbild Natur* [Online]; DECHEMA e.V. **2007**; https://dechema.de/dechema_media/Vorbild+Natur.pdf; abgerufen am 12.11.2017.
2. F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, 88, 253-256.
3. K. C. Nicolaou; C. R. H. Hale, *Natl. Sci. Rev.* **2014**, 1, 233-252.
4. R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, 33, 145-177.
5. R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022; R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2108-2123.
6. A. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 6722-6737; A. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6854-6869.
7. K. C. Nicolaou; H. J. Mitchell; N. F. Jain; N. Winssinger; R. Hughes; T. Bando, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 240-244; K. C. Nicolaou; H. J. Mitchell; N. F. Jain; N. Winssinger; R. Hughes; T. Bando, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 253-255.
8. K. C. Nicolaou; Z. Yang; J. J. Liu; H. Ueno; P. G. Nantermet; R. K. Guy; C. F. Claiborne; J. Renaud; E. A. Couladouros; K. Paulvannan; E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, 367, 630-634.
9. A. Tyagi; S. Prasad, *Biochem. Physiol.* **2015**, 4:1.
10. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*; vom Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/renGkGzAqwKc2/PDF/28oaKVmif0wDk.pdf; abgerufen am 14.11.2017.
11. <https://www.krebsinformationsdienst.de>; abgerufen am 14.11.2017.
12. T. F. Molinski; D. S. Dalisay; S. L. Lievens; J. P. Saludes, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, 8, 69-85.
13. (a) R. B. Kinnel; H. P. Gehrken; P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3376-3377; (b) I. B. Seiple; S. Su; I. S. Young; C. A. Lewis; J. Yamaguchi; P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 1095-1098; I. B. Seiple; S. Su; I. S. Young; C. A. Lewis; J. Yamaguchi; P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 1003-1003.
14. S. P. Gunasekera; M. Gunasekera; R. E. Longley; G. K. Schulte, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912-4915.
15. K. Namba; K. Takeuchi; Y. Kaihara; M. Oda; A. Nakayama; A. Nakayama; M. Yoshida; K. Tanino, *Nat. Commun.* **2015**, 6, 8731.
16. J. Clardy; C. Walsh, *Nature* **2004**, 432, 829-837.

17. T. Lindel; U. Hentschel, "Faszination Meer" in *Vorbild Natur* [Online]; DECHEMA e.V. **2007**; https://dechema.de/dechema_media/Vorbild+Natur.pdf; abgerufen am 12.11.2017.
18. T. Teruya; H. Sasaki; K. Kitamura; T. Nakayama; K. Suenaga, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2421-2424.
19. M. Morita; H. Ogawa; O. Ohno; T. Yamori; K. Suenaga; C. Toyoshima, *FEBS Lett.* **2015**, *589*, 1406-1411.
20. S. R. Denmeade; J. T. Isaacs, *Cancer Biol. Ther.* **2005**, *4*, 21-29.
21. G. R. Monteith; D. McAndrew; H. M. Faddy; S. J. Roberts-Thomson, *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*, 519-530.
22. D. G. Breckenridge; M. Germain; J. P. Mathai; M. Nguyen; G. C. Shore, *Oncogene* **2003**, *22*, 8608-8618.
23. R. V. Rao; E. Hermel; S. Castro-Obregon; G. del Rio; L. M. Ellerby; H. M. Ellerby; D. E. Bredesen, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 33869-33874.
24. E. Szegezdi; S. E. Logue; A. M. Gorman; A. Samali, *EMBO Rep.* **2006**, *7*, 880-885.
25. S. Broegger Christensen; I. Kjoeller Larsen; U. Rasmussen; C. Christophersen, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 649-652.
26. N. T. Q. Doan; E. S. Paulsen; P. Sehgal; J. V. Møller; P. Nissen; S. R. Denmeade; J. T. Isaacs; C. A. Dionne; S. B. Christensen, *Steroids* **2015**, *97*, 2-7.
27. (a) S. P. Andrews; M. Ball; F. Wierschem; E. Cleator; S. Oliver; K. Högenauer; O. Simic; A. Antonello; U. Hüniger; M. D. Smith; S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5688-5712; (b) D. Chen; P. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6046-6049; (c) H. Chu; J. M. Smith; J. Felding; P. S. Baran, *ACS Central Science* **2017**, *3*, 47-51.
28. A. Beck; L. Goetsch; C. Dumontet; N. Corvaia, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2017**, *16*, 315-337.
29. P. D. Senter; E. L. Sievers, *Nature Biotechnology* **2012**, *30*, 631-637.
30. J. M. Lambert; R. V. J. Chari, *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 6949-6964.
31. W. J. Boyle; W. S. Simonet; D. L. Lacey, *Nature* **2003**, *423*, 337-342.
32. G. A. Rodan; T. J. Martin, *Science* **2000**, *289*, 1508-1514.
33. S. Khosla, *Endocrinology* **2001**, *142*, 5050-5055.
34. T. Yonezawa; N. Mase; H. Sasaki; T. Teruya; S. Hasegawa; B. Y. Cha; K. Yagasaki; K. Suenaga; K. Nagai; J. T. Woo, *J. Cell. Biochem.* **2012**, *113*, 440-448.
35. http://protist.i.hosei.ac.jp/PDB/Images/Prokaryotes/Oscillatoriaceae/Lyngbya/sp_01.html; abgerufen am 15.12.17.

36. M. Morita; O. Ohno; T. Teruya; T. Yamori; T. Inuzuka; K. Suenaga, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5984-5990.
37. (a) W. Ayane; O. Osamu; M. Maho; I. Toshiyasu; S. Kiyotake, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1256-1264; (b) M. Morita; O. Ohno; K. Suenaga, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 165-167; (c) O. Ohno; A. Watanabe; M. Morita; K. Suenaga, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 287-289.
38. M. Miyazaki; Y. Fujikawa; C. Takita; H. Tsumura, *Clin. Rheumatol.* **2007**, *26*, 231-239.
39. J. Woo; Y. Ohba; K. Tagami; K. Sumitani; K. Yamaguchi; T. Tsuji, *Biol. Pharm. Bull.* **1996**, *19*, 297-299.
40. P. Sawant; M. E. Maier, *Synlett* **2011**, *2011*, 3002-3004.
41. H. C. Brown; P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093.
42. M. Bauer; M. E. Maier, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2205-2208.
43. T. Hintermann; D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093-2126.
44. S. E. Denmark; T. Kobayashi; C. S. Regens, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4745-4759.
45. (a) P. Wipf; H. Jahn, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12853-12910; (b) G. Zhu; E.-i. Negishi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 311-318.
46. D. B. Dess; J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
47. S. Chandrasekhar; G. Rajesh; T. Naresh, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 252-255.
48. (a) P. R. Blakemore; W. J. Cole; P. J. Kociński; A. Morley, *Synlett* **1998**, *1998*, 26-28; (b) M. Julia; J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833-4836.
49. M. T. Crimmins; B. W. King; E. A. Tabet; K. Chaudhary, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.
50. H. C. Kolb; M. S. VanNieuwenhze; K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
51. J. S. Yadav; V. N. Kumar; R. S. Rao; P. Srihari, *Synthesis* **2008**, *2008*, 1938-1942.
52. O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, *1981*, 1-28.
53. Y. Tanabe; E. Sato; N. Nakajima; A. Ohkubo; O. Ohno; K. Suenaga, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2858-2861.
54. (a) I. Shiina; H. Fukui; A. Sasaki, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2312; (b) I. Shiina; Y. Umezaki; N. Kuroda; T. Iizumi; S. Nagai; T. Katoh, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4885-4901.
55. N. Miyaoura; A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
56. K. Ando, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411-8416.
57. E. Sato; Y. Tanabe; N. Nakajima; A. Ohkubo; K. Suenaga, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2047-2049.
58. S. Das; D. Paul; R. K. Goswami, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1908-1911.
59. K. Takai; K. Nitta; K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.

60. E. J. Corey; R. K. Bakshi; S. Shibata; C. P. Chen; V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.
61. N. F. Langille; T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3761-3764.
62. R. A. Volkmann; P. R. Kelbaugh; D. M. Nason; V. J. Jasys, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4352-4361.
63. A.-F. Salit; C. Meyer; J. Cossy, *Synlett* **2007**, *2007*, 0934-0938.
64. A. B. Dounay; L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2964.
65. E. Sato; M. Sato; Y. Tanabe; N. Nakajima; A. Ohkubo; K. Suenaga, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6770-6777.
66. (a) R. R. Schmidt; J. Michel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731-732; R. R. Schmidt; J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 763-764; (b) X. Zhu; R. R. Schmidt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900-1934; X. Zhu; R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1932-1967.
67. B. Neises; W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524; B. Neises; W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
68. M. Yus; J. C. González-Gómez; F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854.
69. E. M. Carreira; L. Kvaerno, *Classics in stereoselective synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
70. S. E. Denmark; J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763-2794.
71. M. Wadamoto; N. Ozasa; A. Yanagisawa; H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593-5601.
72. S. E. Denmark; E. J. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1655-1660.
73. H. E. Zimmerman; M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923.
74. S. E. Denmark; N. G. Almstead, "Allylation of Carbonyls: Methodology and Stereochemistry" in *Modern Carbonyl Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
75. S. R. Chemler; W. R. Roush, "Recent Applications of the Allylation Reaction to the Synthesis of Natural Products" in *Modern Carbonyl Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
76. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1979/brown-lecture.pdf; abgerufen am 22.9.17.
77. T. Herold; R. W. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 768-769; T. Herold; R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 822-823.
78. W. R. Roush; A. E. Walts; L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190.
79. E. J. Corey; C. M. Yu; S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495-5496.

80. E. Canales; K. G. Prasad; J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11572-11573.
81. H. Sun; W. R. Roush; D. Hughes, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 87-102.
82. H. C. Brown; M. C. Desai; P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5065-5069.
83. (a) H. C. Brown; K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923; (b) http://hwpi.harvard.edu/files/myers/files/14-asymmetric_allylation_reactions.pdf; abgerufen am 13.12.17.
84. P. K. Jadhav; K. S. Bhat; P. T. Perumal; H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439.
85. H. C. Brown; P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1215-1218.
86. H. C. Brown; K. S. Bhat; R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 319-320.
87. (a) S. Müller; B. Liepold; G. J. Roth; H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, *1996*, 521-522; (b) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564.
88. (a) J. C. Gilbert; U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837-1845; (b) D. Seyferth; P. Hilbert; R. S. Marmor, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4811-4812.
89. A. P. Dobbs; S. Martinović, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7055-7057.
90. T. Nakamura; K. Kubota; T. Ieki; S. Hosokawa, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 132-135.
91. O. Hartmann; M. Kalesse, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7335-7338; O. Hartmann; M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7463-7466.
92. V. Loza; N. Vostrikov; M. Miftakhov, *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1804-1806.
93. D. R. Williams; Á. I. Morales-Ramos; C. M. Williams, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4393-4396.
94. K. Tamao; N. Ishida; M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2120-2122.
95. (a) V. Druais; M. J. Hall; C. Corsi; S. V. Wendeborn; C. Meyer; J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935-938; (b) D. Brandt; A. Dittoo; V. Bellosta; J. Cossy, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 816-819.
96. F. K. Chio; J. Warne; D. Gough; M. Penny; S. Green; S. J. Coles; M. B. Hursthouse; P. Jones; L. Hassall; T. M. McGuire; A. P. Dobbs, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5107-5124.
97. E. A. Crane; K. A. Scheidt, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8316-8326; E. A. Crane; K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8494-8505.
98. L. Kämmler, *Diplomarbeit*, Universität Tübingen, **2013**.
99. J. Lu; Z. Song; Y. Zhang; Z. Gan; H. Li, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5367-5370; J. Lu; Z. Song; Y. Zhang; Z. Gan; H. Li, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5463-5466.
100. H. C. Kolb; S. V. Ley; A. M. Z. Slawin; D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2735-2762.
101. D. Habrant; V. Rauhala; A. M. P. Koskinen, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2007-2017.
102. E. J. Corey; P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.

103. N. B. Desai; N. McKelvie; F. Ramirez, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745-1747.
104. J. Pietruszka; A. Witt, *Synthesis* **2006**, *2006*, 4266-4268.
105. C. Schnaars; T. Hansen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2794-2797.
106. J. S. Baum; D. A. Shook; H. M. L. Davies; H. D. Smith, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709-1716.
107. D. L. Comins; D. H. LaMunyon; X. Chen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8182-8187.
108. S.-J. Min; S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2199-2202; S.-J. Min; S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2249-2252.
109. P. Va; W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15960-15961.
110. H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528-1532.
111. P. R. Skaanderup; C. S. Poulsen; L. Hyldtoft; M. R. Jørgensen; R. Madsen, *Synthesis* **2002**, *2002*, 1721-1727.
112. (a) J. S. Yadav; Y. Jayasudhan Reddy; P. Adi Narayana Reddy; B. V. Subba Reddy, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 546-549; (b) J. S. Yadav; M. S. Reddy; P. P. Rao; A. R. Prasad, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4397-4401; (c) J. S. Yadav; N. Thrimurtulu; M. A. Rahman; J. S. Reddy; A. R. Prasad; B. V. S. Reddy, *Synthesis* **2010**, *2010*, 3657-3662.
113. B. Bernet; A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1990-2016.
114. S. Khan; N. Kato; M. Hirama, *Synlett* **2000**, *2000*, 1494-1496.
115. (a) E. J. Corey; R. H. Wollenberg, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2265-2266; (b) M. E. Jung; L. A. Light, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851-3854.
116. J.-F. Betzer; F. Delalogue; B. Muller; A. Pancrazi; J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780.
117. M. Hideyoshi; Y. Kimiaki, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 981-984.
118. A. Darwish; A. Lang; T. Kim; J. M. Chong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 861-864.
119. (a) A. Rodrigues; P. R. Olivato; R. Rittner, *Synthesis* **2005**, *2005*, 2578-2582; (b) B. Su; F. Chen; Q. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2775-2779.
120. A. Schmauder, *Dissertation*, Universität Tübingen, **2010**.
121. S.-i. Shirokawa; M. Kamiyama; T. Nakamura; M. Okada; A. Nakazaki; S. Hosokawa; S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13604-13605.
122. S. Sekiya; M. Okumura; K. Kubota; T. Nakamura; D. Sekine; S. Hosokawa, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2394-2397.
123. A. Furstner; J.-A. Funel; M. Tremblay; L. C. Bouchez; C. Nevado; M. Waser; J. Ackerstaff; C. C. Stimson, *Chem. Commun.* **2008**, 2873-2875.
124. B. S. Bal; W. E. Childers; H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.

125. A.-K. C. Schmidt; C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164-4167.
126. B. D. Williams; A. B. Smith, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9284-9296.
127. D. L. Aubele; S. Wan; P. E. Floreancig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3485-3488; D. L. Aubele; S. Wan; P. E. Floreancig, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3551-3554.
128. M. Ruoß, *Bachelorarbeit*, Universität Tübingen, **2015**.
129. Y. Sawama; Y. Sawama; N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3573-3579.
130. T. R. Hoye; C. S. Jeffrey; F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451-2458.
131. T. D. Nelson; R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, *1996*, 1031-1069.
132. (a) I. Paterson; K. K. H. Ng; S. Williams; D. C. Millican; S. M. Dalby, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2692-2695; I. Paterson; K. K. H. Ng; S. Williams; D. C. Millican; S. M. Dalby, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2730-2733; (b) P. Pal; J. Chakraborty; A. Mali; S. Nanda, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2336-2348.
133. (a) M. Dieckmann; S. Rudolph; S. Dreisigacker; D. Menche, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10782-10788; (b) J. Jägel; M. E. Maier, *Synthesis* **2009**, *2009*, 2881-2892; (c) P. Li; J. Li; F. Arikan; W. Ahlbrecht; M. Dieckmann; D. Menche, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11678-11679.
134. (a) M. Christmann; U. Bhatt; M. Quitschalle; E. Claus; M. Kalesse, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4364-4366; M. Christmann; U. Bhatt; M. Quitschalle; E. Claus; M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4535-4538; (b) U. Bhatt; M. Christmann; M. Quitschalle; E. Claus; M. Kalesse, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885-1893.
135. A. S. Henderson; J. F. Bower; M. C. Galan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9180-9183.
136. S. M. Andersen; M. Heuckendorff; H. H. Jensen, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 944-947.
137. H. Fuwa; Y. Okuaki; N. Yamagata; M. Sasaki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 868-873; H. Fuwa; Y. Okuaki; N. Yamagata; M. Sasaki, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 882-887.
138. W. C. Still; M. Kahn; A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
139. S. Bernard; D. Defoy; Y. L. Dory; K. Klarskov, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6127-6130.
140. P. Mazerolles; P. Boussagnet; V. Huc, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 221.
141. (a) H. R. H. Elsaidi; D. R. Barreda; C. W. Cairo; T. L. Lowary, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 2153-2159; (b) X.-B. Han; Z.-H. Jiang; R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *1993*, 853-858.